

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 902**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2012** **PCT/US2012/042311**
87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012** **WO12174158**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2012** **E 12801372 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018** **EP 2720699**

54 Título: **Administración de benzodiazepina**

30 Prioridad:

14.06.2011 US 201161497017 P
13.12.2011 US 201161570110 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
28.09.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CARTT, STEVE;
MEDEIROS, DAVID;
GWOZDZ, GARRY THOMAS;
LOXLEY, ANDREW;
MITCHNICK, MARK;
HALE, DAVID y
MAGGIO, EDWARD T.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 683 902 T3

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

DESCRIPCIÓN

Administración de benzodiacepina

Campo de la invención

Esta solicitud se refiere a la administración nasal de fármacos de benzodiacepina y combinaciones de los mismos.

5 Antecedentes de la invención

Por medio de un ejemplo no limitante, la familia de benzodiacepinas consiste en fármacos tales como diazepam, lorazepam y midazolam. Se ha observado que los fármacos en esta familia poseen propiedades sedantes, tranquilizantes y relajantes musculares. Se clasifican frecuentemente como ansiolíticos y relajantes de los músculos esqueléticos. Se piensa que son útiles en la prevención, tratamiento o mejora de los síntomas de ansiedad, insomnio, agitación, convulsiones (tales como las provocadas por la epilepsia), espasmos musculares y rigidez, los síntomas de la abstinencia de drogas asociados con el abuso continuo de depresivos del sistema nervioso central, y la exposición a agentes nerviosos.

Se cree que las benzodiacepinas actúan uniéndose al receptor de GABA_A de una neurona, provocando posiblemente que el receptor cambie la forma y haciéndolo más accesible al ácido gama-aminobutírico (GABA).

15 GABA es un neurotransmisor inhibitorio que, cuando se une al receptor de GABA_A, facilita que los iones Cl⁻ inunden la neurona a la que el receptor está unido. El aumento de iones Cl⁻ hiperpolariza la membrana de la neurona. Esto reduce completamente o sustancialmente la capacidad de la neurona para soportar un potencial de acción. Tener como objetivo a este receptor es particularmente útil en el tratamiento de muchos trastornos, tales como tétanos y epilepsia, que pueden resultar de demasiados potenciales de acción que se desarrollan a través del sistema nervioso.

20 Las actuales formulaciones de fármacos de benzodiacepina pueden administrarse de forma oral, rectal o parenteral. La capacidad de utilizar estos y otros tipos de formulaciones se ha limitado significativamente debido, en muchos casos, a retos de solubilidad.

La ruta de administración oral puede considerarse por debajo de óptima debido a varias desventajas. Por ejemplo, la cantidad de tiempo necesario para que un fármaco de benzodiacepina administrado de forma oral alcance concentraciones terapéuticamente relevantes en el plasma sanguíneo puede ser bastante largo, tal como una hora o más. Además, como los fármacos de benzodiacepina pasan a través del hígado una cantidad significativa del fármaco puede metabolizarse. Por consiguiente, pueden necesitarse grandes dosis para alcanzar los niveles terapéuticos en plasma. Además, debido a la naturaleza de las convulsiones y los espasmos musculares, puede ser extremadamente difícil para cualquier paciente o cuidador el administrar el fármaco de benzodiacepina de forma oral y los cuidadores pueden ser reticentes a poner sus manos en las bocas de los pacientes.

La administración intravenosa quizás proporciona una ruta más rápida de administración. Sin embargo, la administración intravenosa está limitada generalmente a profesionales de la salud entrenados en entornos clínicos fuertemente controlados. Adicionalmente, debe mantenerse la esterilidad. Además, administrar cualquier fármaco de forma intravenosa puede ser doloroso y probablemente no es práctico para pacientes que experimentan una fobia a las agujas. Además, la administración intravenosa de benzodiacepinas está asociada con depresión respiratoria. Por consiguiente, el uso de benzodiacepinas intravenosas está limitado a entornos profesionales del cuidado de la salud.

Las composiciones de supositorios rectales de fármacos de benzodiacepina pueden tener un comienzo rápido de acción. Sin embargo, la inconveniencia del fármaco administrado de forma rectal es un obvio impedimento a que se administre por cualquiera fuera de un grupo muy pequeño de conocidos íntimos del paciente y de cuidadores médicos profesionales del paciente.

El documento US 2009/258865 A1 describe composiciones intranasales para el tratamiento de convulsiones, comprendiendo dichas composiciones (a) un fármaco de benzodiacepina (preferiblemente diazepam), (b) uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos en una cantidad de 30-95% (p/p) y (c) uno o más alcoholes o glicoles en una cantidad de 10-70% (p/p). En algunas realizaciones, las composiciones también comprenden un alquilglucósido.

Compendio de la invención

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

50 La invención se refiere a una disolución farmacéutica para usar en un método de tratamiento de convulsiones mediante administración nasal de dicha disolución farmacéutica que consiste en: (a) un fármaco de benzodiacepina; (b) uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de 30% a 95% (p/p); (c) 1-25% (p/v) de etanol y 1-25% (p/v) de alcohol bencílico, en una cantidad combinada de 10% a

50% (p/p); (d) un alquilglucósido; y (e) opcionalmente al menos un ingrediente farmacéuticamente activo o excipiente adicional.

En algunas realizaciones, se proporcionan disoluciones farmacéuticas como se definen en las reivindicaciones para usar como se define en las reivindicaciones para la administración a una o más membranas mucosas nasales de un paciente. El fármaco de benzodiacepina se disuelve en el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de 30% a 95% (p/p); y etanol y alcohol bencílico como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, loprazolam, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina es diazepam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la disolución contiene 1 a 20% (p/v) de benzodiacepina, por ejemplo 1 a 20% (p/v) de diazepam. En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, tocofersolano, cualquier isómero de los mismos, cualquier éster de los mismos, cualquier análogo de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. La disolución contiene etanol (1-25% (p/v)) y alcohol bencílico (1-25% (p/v)) o etanol (10-22,5% (p/v)) y alcohol bencílico (7,5-12,5% (p/v)), en donde las cantidades combinadas son 10% a 50%. En algunas realizaciones, la benzodiacepina está presente en la composición farmacéutica en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL. En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, está en una cantidad de 45% a 85% (p/p). En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, está en una cantidad de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% (p/p). En algunas realizaciones, los alcoholes están en una cantidad de aproximadamente 15% a 50% (p/p), por ejemplo aproximadamente 25% a aproximadamente 40% (p/p). En algunas realizaciones, la disolución consiste en diazepam (5-15% (p/v)), alquilglucósido (0,01-1% (p/v)), vitamina E (45-65% (p/v)), etanol (10-25% (p/v)) y alcohol bencílico (5-15% (p/v)). En algunas realizaciones, la disolución comprende al menos 0,01% (p/p) de un alquilglucósido, por ejemplo 0,01% a 1% (p/p) de dodecilmaltósido. En algunas realizaciones, la disolución consiste en diazepam (5-15% (p/v)), dodecilmaltósido (0,01-1% (p/v)), vitamina E (45-65% (p/v)), etanol (10-25% (p/v)) y alcohol bencílico (5-15% (p/v)); más particularmente la disolución puede consistir en diazepam (9-11% (p/v)), dodecilmaltósido (0,1-0,5% (p/v)), vitamina E (50-60% (p/v)), etanol (15-22,5% (p/v)) y alcohol bencílico (7,5-12,5% (p/v)); e incluso más particularmente, la disolución puede consistir en diazepam (10% (p/v)), dodecilmaltósido (0,15-0,3% (p/v)), vitamina E (50-60% (p/v)), etanol (17-20% (p/v)) y alcohol bencílico (10-12% (p/v)).

La disolución farmacéutica es para usar en un método de tratamiento de convulsiones, que comprende: administrar a una o más membranas mucosas nasales de un paciente dicha disolución farmacéutica para la administración nasal. El fármaco de benzodiacepina se disuelve en el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de 30% a 95% (p/p); y etanol y alcohol bencílico como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la benzodiacepina está presente en la composición farmacéutica en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL. En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, está en una cantidad de 45% a 85% (p/p). En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, está en una cantidad de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% (p/p). En algunas realizaciones, la disolución consiste en diazepam (5-15% (p/v)), alquilglucósido (0,01-1% (p/v)), vitamina E (45-65% (p/v)), etanol (10-25% (p/v)) y alcohol bencílico (5-15% (p/v)). En algunas realizaciones, la disolución comprende al menos 0,01% (p/p) de un alquilglucósido, por ejemplo, 0,01% a 1% (p/p) de dodecilmaltósido. En algunas realizaciones, la disolución consiste en diazepam (5-15% (p/v)), dodecilmaltósido (0,01-1% (p/v)), vitamina E (45-65% (p/v)), etanol (10-25% (p/v)) y alcohol bencílico (5-15% (p/v)); más particularmente la disolución puede consistir en diazepam (9-11% (p/v)), dodecilmaltósido (0,1-0,5% (p/v)), vitamina E (50-60% (p/v)), etanol (15-22,5% (p/v)) y alcohol bencílico (7,5-12,5% (p/v)); e incluso más particularmente, la disolución puede consistir en diazepam (10% (p/v)), dodecilmaltósido (0,15-0,3% (p/v)), vitamina E (50-60% (p/v)), etanol (17-20% (p/v)) y alcohol bencílico (10-12% (p/v)). En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, la benzodiacepina se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg. En algunas realizaciones, la benzodiacepina se administra como en un volumen de dosis de aproximadamente 10 μ L a aproximadamente 200 μ L. En algunas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica comprende pulverizar al menos una parte de la cantidad terapéuticamente efectiva de la benzodiacepina en al menos una fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica comprende pulverizar al menos una parte de la cantidad terapéuticamente efectiva de la benzodiacepina en cada fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica comprende pulverizar una primera cantidad de la composición farmacéutica en la primera fosa nasal, pulverizar una segunda cantidad de la composición farmacéutica en una segunda fosa nasal, y opcionalmente después de una demora de tiempo pre-seleccionada, pulverizar al menos una tercera cantidad de la composición farmacéutica en la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, el método comprende además, opcionalmente después de una demora de tiempo pre-seleccionada, administrar al menos una cuarta cantidad de la composición farmacéutica a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración nasal de la composición farmacéutica comienza en cualquier momento antes o después del comienzo de los síntomas de un trastorno que puede ser tratable con la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el tratamiento

consigue una biodisponibilidad que es de aproximadamente 80-125% (por ejemplo, aproximadamente 90-110%, o más particularmente aproximadamente 92,5-107,5%) de la conseguida con la misma benzodiacepina administrada de forma intravenosa, por ejemplo. En este contexto, está previsto que la biodisponibilidad se determine mediante un método farmacodinámico adecuado, tal como la comparación del área bajo la curva de concentración de plasma sanguíneo (ABC) para el fármaco administrado de forma nasal e intravenosa. Se entiende además que el porcentaje de biodisponibilidad de la benzodiacepina administrada de forma nasal puede determinarse comparando el área bajo la curva de concentración de plasma sanguíneo obtenido con una dosis de la benzodiacepina (por ejemplo, 10 mg de diazepam nasal) con otra dosis de la misma benzodiacepina administrada de forma intravenosa (por ejemplo, 5 mg de diazepam i.v.), tomando en consideración la diferencia de dosis. Por consiguiente, en aras de la ilustración, una dosis de diazepam nasal de 10 mg que consigue un ABC que es exactamente la mitad del ABC obtenido con 5 mg de diazepam i.v. tendría una biodisponibilidad de 100%. El trastorno a tratar es una convulsión, tal como una convulsión epiléptica, una crisis intra-tratamiento, u otra convulsión. En algunas realizaciones, la disolución y el tratamiento con la disolución son esencialmente no irritantes y bien tolerados.

En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina se disuelve en un sistema de transporte. En algunas realizaciones, al menos parte del fármaco de benzodiacepina está en una forma que comprende micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina. En algunas realizaciones, la composición está esencialmente libre de micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina.

En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, loprazolam, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina es diazepam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina comprende micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina. En algunas realizaciones, las nanopartículas de benzodiacepina tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 5000 nm. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina está esencialmente libre de micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina.

En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, tocofersolano, cualquier isómero de los mismos, cualquier éster de los mismos, cualquier análogo de los mismos y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, un tocoferol sintético puede incluir Vitamina E TPGS (Vitamina E succinato de polietilenglicol). En algunas realizaciones, por otro lado, los tocoferoles sintéticos excluyen a los tocoferoles enlazados o unidos de forma covalente (por ejemplo, a través de un grupo de unión diácido) a un polímero glicol, tal como polietilenglicol). Por consiguiente, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta memoria excluyen la Vitamina E TPGS.

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

En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de 45% a 85% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 75% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 70% (p/p).

En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende etanol y alcohol bencílico en una cantidad de aproximadamente 15% a 50% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende etanol y alcohol bencílico en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende etanol y alcohol bencílico en una cantidad de aproximadamente 30% (p/p).

La composición comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo o excipiente adicional, tal como uno o más parabenos y/o una o más povidonas.

La disolución farmacéutica es para usar en un método de tratamiento de convulsiones como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina incluye micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina. En algunas realizaciones, la composición está esencialmente libre de micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina.

- En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, lopraxolam, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina es diazepam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina está totalmente disuelto en una única fase que comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, etanol y alcohol bencílico.
- En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina comprende micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina. En algunas de dichas realizaciones, la composición comprende además agua. En algunas realizaciones, las nanopartículas de benzodiacepina tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 5000 nm. En algunas realizaciones, la composición está esencialmente libre de micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina.
- En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, tocofersolano, cualquier isómero de los mismos, cualquier éster de los mismos, cualquier análogo de los mismos y cualquier combinación de los mismos.
- En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina está presente en el sistema de transporte en una concentración de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 600 mg/mL. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina está presente en el sistema de transporte en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina está presente en el sistema de transporte en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL.
- En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de 45% a 85% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 75% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 70% (p/p).
- En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo o excipiente adicional.
- En algunas realizaciones, la composición está en una formulación de pulverización farmacéuticamente aceptable, y comprende además administrar la composición a una o más membranas mucosas nasales del paciente. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de benzodiacepina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una formulación de pulverización farmacéuticamente aceptable que tiene un volumen de aproximadamente 10 μ L a 200 μ L.
- En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una parte de la cantidad terapéuticamente efectiva de la composición en al menos una fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una parte de la cantidad terapéuticamente efectiva de la composición en cada fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar una primera cantidad de la composición en la primera fosa nasal, pulverizar una segunda cantidad de la composición en una segunda fosa nasal, y opcionalmente después de una demora de tiempo pre-seleccionada, pulverizar una tercera cantidad de la composición en la primera fosa nasal. Algunas realizaciones comprenden además, opcionalmente después de una demora de tiempo pre-seleccionada, administrar al menos una cuarta cantidad de la composición a la segunda fosa nasal.
- En algunas realizaciones, la administración de la composición empieza en cualquier momento antes o después del comienzo de los síntomas de un trastorno que puede ser tratable con la composición.

Las ventajas adicionales de la invención serán evidentes para el experto en la técnica tras la consideración de la descripción descrita en esta memoria.

Breve descripción de los dibujos

- Algunas realizaciones de la invención pueden apreciarse más tras la consideración de los dibujos anexos, de los que:

La Figura 1 representa un gráfico lineal de 240 horas de la concentración en plasma media aritmética de diazepam después de la administración intranasal de 10 mg de diazepam como una suspensión de la Tabla 11-2, la administración intranasal de 10 mg de diazepam como una disolución de la Tabla 11-1, y 5 mg de diazepam como una inyección intravenosa.

La Figura 2 representa una gráfica semi-logarítmica de 240 horas de la concentración en plasma media aritmética de diazepam después de la administración intranasal de 10 mg de diazepam como una suspensión de la Tabla 11-2, la administración intranasal de 10 mg de diazepam como una disolución de la Tabla 11-1, y 5 mg de diazepam como una inyección intravenosa.

5 La Figura 3 representa una gráfica lineal de 24 horas de la concentración en plasma media aritmética de diazepam después de la administración intranasal de 10 mg de diazepam como una suspensión de la Tabla 11-2, la administración intranasal de 10 mg de diazepam como una disolución de la Tabla 11-1, y 5 mg de diazepam como una inyección intravenosa.

10 La Figura 4 es un diagrama de flujo para una realización de un proceso para la fabricación de una disolución de diazepam según la actual invención.

La Figura 5 es un diagrama de flujo para una realización de un proceso para la fabricación de una suspensión de diazepam no según la actual invención.

Descripción detallada de la invención

15 Se proporcionan en esta memoria composiciones farmacéuticas de uno o más fármacos de benzodiacepina para usar en métodos como se definen en las reivindicaciones. Dichas composiciones farmacéuticas se administran de forma nasal.

20 En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, lopraxolam, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina es diazepam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina comprende micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina. En algunas realizaciones, las nanopartículas de benzodiacepina tienen un tamaño de partículas promedio efectivo de menos de aproximadamente 5000 nm. En algunas realizaciones, la composición está esencialmente libre de micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina.

30 En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, tocofersolano, cualquier isómero de los mismos, cualquier éster de los mismos, cualquier análogo de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el sistema de transporte incluye uno o más tocoferoles sintéticos que tienen un polímero glicol enlazado o unido de forma covalente a un núcleo de tocoferol, tal como Vitamina E TPGS, que se describe en la Patente de Estados Unidos núm. 6.193.985. En particular, se ha encontrado que en algunas suspensiones particuladas de benzodiacepinas, en donde la benzodiacepina no está disuelta en una fase de tocoferol, la Vitamina E TPGS puede ser un excipiente deseable para estabilizar la suspensión particulada (micropartícula, nanopartícula o combinación). En algunas realizaciones, por otro lado, el sistema de transporte excluye específicamente a los tocoferoles sintéticos que tienen un polímero glicol enlazado o unido de forma covalente a un núcleo de tocoferol, tal como Vitamina E TPGS, que se describe en la Patente de Estados Unidos núm. 6.193.985.

40 En algunas realizaciones, un tocoferol sintético puede incluir Vitamina E TPGS (Vitamina E succinato de polietilenglicol). En algunas realizaciones, por otro lado, los tocoferoles sintéticos excluyen a los tocoferoles enlazados o unidos de forma covalente (por ejemplo a través de un grupo de unión diácido) a un polímero glicol, tal como polietilenglicol). Por consiguiente, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta memoria excluyen a la Vitamina E TPGS.

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

50 En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de 45% a 85% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 75% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, un tocoferol sintético puede incluir Vitamina E TPGS (Vitamina E succinato de polietilenglicol). En algunas realizaciones, por otro lado, los tocoferoles sintéticos excluyen a los tocoferoles enlazados o unidos de forma covalente (por ejemplo a través de un grupo de unión diácido) a un polímero glicol, tal como polietilenglicol). Por consiguiente, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta memoria excluyen a la Vitamina E TPGS.

El sistema de transporte comprende etanol y alcohol bencílico en una cantidad de 10% a 50%, 10% a aproximadamente 40%, 10% a aproximadamente 35%, aproximadamente 12% a 50%, aproximadamente 12% a aproximadamente 40%, aproximadamente 12% a aproximadamente 35%, aproximadamente 15% a 50%, aproximadamente 15% a aproximadamente 40%, aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, 10%, aproximadamente 12,5%, aproximadamente 15%, aproximadamente 17,5%, aproximadamente 20%, aproximadamente 22,5%, aproximadamente 25%, aproximadamente 27,5%, aproximadamente 30%, aproximadamente 32,5%, aproximadamente 35%, aproximadamente 37,5%, aproximadamente 40%, aproximadamente 42,5%, aproximadamente 45%, aproximadamente 47,5%, 50% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende etanol y alcohol bencílico en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende etanol y alcohol bencílico en una cantidad de aproximadamente 30% (p/p).

En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende etanol y alcohol bencílico en una cantidad de aproximadamente 15% a 50% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende etanol y alcohol bencílico en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende etanol y alcohol bencílico en una cantidad de aproximadamente 30% (p/p).

En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo o excipiente adicional.

Las composiciones comprenden al menos un alquilglucósido. En algunas realizaciones, el al menos un alquilglucósido es uno descrito en la Patente de Estados Unidos núm. 5.661.130.

En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco de benzodiacepina que está totalmente disuelto en un disolvente que comprende un tocoferol o tocotrienol natural o sintético, etanol y alcohol bencílico. En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco de benzodiacepina que está totalmente disuelto en un disolvente que comprende un tocoferol o tocotrienol natural o sintético, etanol y alcohol bencílico, en donde la disolución está al menos esencialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "esencialmente libre de agua" indica que la disolución contiene menos de aproximadamente 1%, menos que aproximadamente 0,5%, menos que aproximadamente 0,25% o menos que aproximadamente 0,1% de agua). En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco de benzodiacepina que está totalmente disuelto en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, etanol y alcohol bencílico, y uno o más alquilglucósidos como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco de benzodiacepina que está totalmente disuelto en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, etanol y alcohol bencílico, y uno o más alquilglucósidos como se define en las reivindicaciones en donde la disolución está al menos esencialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "esencialmente libre de agua" indica que la disolución contiene menos de aproximadamente 1%, menos que aproximadamente 0,5%, menos que aproximadamente 0,25% o menos que aproximadamente 0,1% de agua). En algunas realizaciones, la composición consiste en una benzodiacepina disuelta en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, etanol y alcohol bencílico, y uno o más alquilglucósidos como se definen en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la composición consiste en una benzodiacepina disuelta en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, etanol y alcohol bencílico, y uno o más alquilglucósidos como se define en las reivindicaciones, en donde la disolución está al menos esencialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "esencialmente libre de agua" indica que la disolución contiene menos de aproximadamente 1%, menos que aproximadamente 0,5%, menos que aproximadamente 0,25% o menos que aproximadamente 0,1% en agua).

En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco de benzodiacepina que está totalmente disuelto en un disolvente que comprende un tocoferol o tocotrienol natural o sintético, y etanol y alcohol bencílico como se define en las reivindicaciones. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la composición está esencialmente libre de micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina. En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco de benzodiacepina que está totalmente disuelto en un disolvente que comprende un tocoferol o tocotrienol natural o sintético, y etanol y alcohol bencílico como se define en las reivindicaciones, en donde la disolución está al menos esencialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "esencialmente libre de agua" indica que la disolución contiene menos que aproximadamente 1%, menos que aproximadamente 0,5%, menos que aproximadamente 0,25% o menos que aproximadamente 0,1% en agua). En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco de benzodiacepina que está totalmente disuelto en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, etanol y alcohol bencílico, y uno o más alquilglucósidos como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco de benzodiacepina que está totalmente disuelto en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, etanol y alcohol bencílico, y uno o más alquilglucósidos como se define en las reivindicaciones en donde la disolución está al menos esencialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "esencialmente libre de agua" indica que la disolución contiene menos que aproximadamente 1%, menos que aproximadamente 0,5%, menos que aproximadamente 0,25% o menos que aproximadamente 0,1% en agua). En algunas realizaciones, la composición consiste en una benzodiacepina disuelta en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles naturales o sintéticos, etanol y alcohol bencílico, y uno o más alquilglucósidos como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la composición consiste en una benzodiacepina disuelta

en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles naturales o sintéticos, etanol y alcohol bencílico, y uno o más alquilglucósidos como se define en las reivindicaciones, en donde la disolución está al menos esencialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "esencialmente libre de agua" indica que la disolución contiene menos que aproximadamente 1%, menos que aproximadamente 0,5%, menos que aproximadamente 0,25% o menos que aproximadamente 0,1% de agua).

Las siguientes composiciones descritas no forman parte de la invención: se describe una composición que contiene un fármaco de benzodiacepina que está al menos parcialmente en una forma particulada suspendido en un sistema de transporte que contiene un tocoferol o tocotrienol natural o sintético y uno o más alcoholes o glicoles. Se describe que esencialmente todo el fármaco de benzodiacepina está en una forma particulada. Se describe que al menos parte del fármaco de benzodiacepina está en una forma microparticulada o nanoparticulada. El sistema de transporte es uno en que la cantidad de al menos una benzodiacepina presente en la composición excede su solubilidad en el sistema de transporte. Un sistema de transporte en dicha composición puede incluir agua. Dicho sistema de transporte líquido puede contener agua y uno o más excipientes. Uno o más excipientes pueden disolverse o suspenderse en el sistema de transporte. La composición puede comprender un fármaco de benzodiacepina en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiacepina suspendidas en un sistema de transporte que comprende tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, uno o más tensioactivos y agua. La composición puede consistir esencialmente en un fármaco de benzodiacepina en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiacepina suspendidas en un sistema de transporte que consiste esencialmente en un tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, uno o más tensioactivos y agua. La composición puede consistir en un fármaco de benzodiacepina en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiacepina suspendidas en un sistema de transporte que consiste en un tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, uno o más tensioactivos y agua. Se describe una composición que contiene un fármaco de benzodiacepina que está al menos parcialmente en una forma particulada suspendido en un sistema de transporte que contiene un tocoferol o tocotrienol natural o sintético, uno o más alcoholes o glicoles, y un alquilglucósido. Esencialmente todo el fármaco de benzodiacepina puede estar en una forma particulada. Al menos parte del fármaco de benzodiacepina está en una forma microparticulada o nanoparticulada. El sistema de transporte es uno en que la cantidad de al menos una benzodiacepina presente en la composición excede su solubilidad en el sistema de transporte. Un sistema de transporte en dicha composición puede incluir agua. Dicho sistema de transporte líquido puede contener agua y uno o más excipientes. Uno o más excipientes pueden disolverse o suspenderse en el sistema de transporte. Al menos un excipiente tal puede estabilizar la suspensión de particulados de benzodiacepina en el sistema de transporte. Las suspensiones particuladas de benzodiacepina pueden excluir específicamente uno o más glicoles poliméricos, tales como polietilenglicol. Las suspensiones particuladas de benzodiacepina pueden excluir específicamente uno o más glicoles poliméricos que tienen un peso molecular mayor que aproximadamente 200 g/mol. La composición puede comprender un fármaco de benzodiacepina en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiacepina suspendidas en un sistema de transporte que comprende un tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, un alquilglucósido y agua. La composición consiste esencialmente en un fármaco de benzodiacepina en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiacepina suspendidas en un sistema de transporte que consiste esencialmente en un tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, un alquilglucósido, opcionalmente un tensioactivo, y agua. La composición puede consistir en un fármaco de benzodiacepina en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiacepina suspendidas en un sistema de transporte que consiste en un tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, un alquilglucósido, opcionalmente uno o más tensioactivos, y agua.

También se describe el uso de la composición para tratar a un paciente con un trastorno que puede ser tratable con un fármaco de benzodiacepina. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el uso comprende: administrar a uno o más membranas mucosas nasales de un paciente una composición farmacéutica para la administración nasal como se describe anteriormente.

En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, lopraxolam, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina es diazepam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina comprende micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina. En algunas realizaciones, las nanopartículas de benzodiacepina tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 5000 nm.

En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en: α -tocopherol, β -tocopherol, γ -tocopherol, δ -tocopherol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, tocofersolano, cualquier isómero de los mismos, cualquier éster de los mismos, cualquier análogo o derivados de los mismos y cualquier combinación de los mismos. Un tocoferol sintético puede incluir un tocoferol que se ha modificado para incluir un grupo hidrófilo, tal como un grupo polietilenglicol, que puede estar directamente enlazado de forma covalente al tocoferol o puede estar unido al tocoferol a través de un grupo de unión covalente, tal como un diácido.

Un tocoferol sintético ejemplar de este tipo es Vitamina E succinato de polietilenglicol (Vitamina E TPGS), aunque el experto en la técnica será capaz de visualizar otros tocoferoles sintéticos que tengan grupos diácidos y/o hidrófilos similares.

- En algunas realizaciones, uno o más glicoles están presentes como excipientes y se seleccionan a partir del grupo que consiste en: etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, cualquier isómero de los mismos y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, uno o más glicoles excluyen específicamente a los glicoles poliméricos, tales como polietilenglicol. En algunas realizaciones, uno o más glicoles excluyen específicamente a un glicol polimérico que tiene un peso molecular de más de aproximadamente 200 g/mol.
- En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina está presente en el sistema de transporte en una concentración de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 600 mg/mL. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina está presente en el sistema de transporte en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL. En algunas realizaciones, el fármaco de benzodiacepina está presente en el sistema de transporte en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL.
- En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 75% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema de transporte comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, especialmente donde se contemplan suspensiones particuladas de un fármaco de benzodiacepina, las composiciones pueden incluir un tocoferol, especialmente un tocoferol sintético que tiene un grupo hidrófilo unido de forma covalente a un tocoferol. En otras realizaciones, especialmente donde se contempla una disolución de fármaco de benzodiacepina, el tocoferol está esencialmente o completamente libre de Vitamina E TPGS.
- En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un ingrediente adicional seleccionado del grupo que consiste en: ingredientes farmacéuticamente activos; potenciadores; excipientes; y agentes usados para ajustar el pH, tamponar la composición, evitar la degradación y mejorar la apariencia, olor o sabor.
- En algunas realizaciones, una composición comprende al menos un potenciador de la penetración además de un fármaco de benzodiacepina, un tocoferol o tocotrienol natural o sintético, y un alcohol o glicol. En algunas realizaciones, el potenciador de la penetración es un alquilglucósido. En algunas realizaciones, el alquilglucósido se refiere a cualquier azúcar unido a cualquier alquilo hidrófobo, como se describe en la patente de Estados Unidos número 5.661.130. El alquilo hidrófobo puede ser de cualquier longitud adecuada, por ejemplo aproximadamente 9 a aproximadamente 24 carbonos de longitud, especialmente aproximadamente 10 a aproximadamente 14 carbonos de longitud. El alquilo hidrófobo puede estar ramificado y/o parcialmente o totalmente insaturado. El alquilo puede estar unido al núcleo del sacárido por ejemplo a través de un grupo carbonilo, por lo que puede formarse un grupo éster. Un alquilglucósido adecuado tendrá las características de ser no tóxico, no iónico, y capaz de aumentar la absorción de un fármaco de benzodiacepina cuando se administra de forma intranasal como se describe en esta memoria. Los sacáridos ejemplares que pueden unirse de forma covalente a un alquilo según la presente invención incluyen glucosa, maltosa, maltotriosa, maltotetrosa, sacarosa y trehalosa. Alquilglucósidos ejemplares que pueden emplearse incluyen octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil-, pentadecil-, octadecil α - o β -D-maltósido, -glucósido o sacarósido. En algunas realizaciones, los glucósidos preferidos incluyen maltosa, sacarosa o glucosa unida mediante unión glucosídica a una cadena de alquilo de 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 átomos de carbono. Donde esté presente, la cantidad de alquilglucósido en la composición es suficiente para mejorar la absorción de un fármaco de benzodiacepina administrado por la ruta intranasal. En algunas realizaciones, la cantidad de alquilglucósido en la composición se selecciona de manera que mejore la absorción del fármaco de benzodiacepina, mientras que al mismo tiempo no irrite de forma significativa la mucosa nasal. En algunas realizaciones, la cantidad de alquilglucósido en la composición está en un intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v). En algunas realizaciones, la cantidad de alquilglucósido en la composición está en un intervalo de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), o aproximadamente 0,125% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v).
- En algunas realizaciones, la composición está en una formulación de pulverización farmacéuticamente aceptable, y que comprende además administrar la composición a una o más membranas mucosas nasales del paciente. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de la benzodiacepina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una formulación de pulverización farmacéuticamente aceptable que tiene un volumen de aproximadamente 10 μ L a 200 μ L.
- En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una parte de la cantidad terapéuticamente efectiva de la composición en al menos una fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una parte de la cantidad terapéuticamente efectiva de la composición en cada fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar una primera cantidad de la composición en la primera fosa nasal, pulverizar una segunda cantidad de la composición en una segunda fosa nasal, y opcionalmente después de una demora de tiempo pre-seleccionada, pulverizar una

tercera cantidad de la composición en la primera fosa nasal. Algunas realizaciones comprenden además, opcionalmente después de una demora de tiempo pre-seleccionada, administrar al menos una cuarta cantidad de la composición a la segunda fosa nasal.

- 5 En algunas realizaciones, la administración de la composición empieza en cualquier momento antes o después del comienzo de los síntomas de un trastorno que puede ser tratable con la composición.

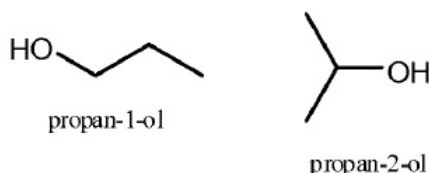
Definiciones

- 10 Como se usa en esta memoria la frase “cantidad terapéuticamente efectiva” (o de forma más sencilla “cantidad efectiva”) incluye una cantidad suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica específica para la que el fármaco se administra a un paciente que necesita un tratamiento particular. El médico experto reconocerá que la cantidad terapéuticamente efectiva de fármaco dependerá del paciente, la indicación y el fármaco particular administrado.

- 15 Como se usa en esta memoria, se pretende que el modificador “alrededor de” tenga su significado normalmente reconocido de aproximadamente. En algunas realizaciones, el término puede interpretarse de forma más precisa como que significa dentro de un porcentaje particular del valor modificado, por ejemplo, “aproximadamente” puede en algunas realizaciones significar $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ o $\pm 1\%$ o menos.

- Como se usa en esta memoria, la frase “análogos o derivados” incluye moléculas que difieren una molécula de la otra debido a que uno o más átomos o grupos funcionales se han sustituido con un átomo o grupo funcional diferente. Esto puede dar por resultado moléculas con fórmulas químicas similares pero diferentes propiedades químicas y/o biológicas.

- 20 Como se usa en esta memoria, el término “isómero” incluye moléculas con fórmulas químicas idénticas, pero entre las que la disposición de las moléculas puede variar. Estas disposiciones variables pueden dar por resultado moléculas con fórmulas químicas idénticas pero diferentes propiedades químicas. Por medio de un ejemplo no limitante, el propanol tiene la fórmula química C_3H_7OH . Puede encontrarse como propan-1-ol, en donde el $-OH$ se encuentra unido a un carbono terminal. De forma alternativa, puede encontrarse como propan-2-ol, en donde el $-OH$ se encuentra unido al segundo carbono.



- 30 Como se usa en esta memoria, el término “convulsión” incluye tipos normalmente reconocidos de convulsiones, que incluyen crisis de ausencia, crisis mioclónicas, crisis clónicas, crisis tónicas, crisis tónicas-clónicas, y crisis atónicas. A menudo las convulsiones, particularmente las crisis tónicas o tónicas-clónicas graves, se predecirán por una o más auras que serán familiares para el paciente o para los familiarizados con el paciente. Cada paciente experimentará generalmente un tipo diferente de aura, que es única para el paciente; sin embargo las auras pueden clasificarse como sensaciones audibles, visuales, olfatorias o táctiles que normalmente, o al menos a menudo, preceden a la experimentación de una convulsión por parte del paciente. (No todos los pacientes que sufren convulsiones experimentan auras; sin embargo las auras no son raras entre aquellos que sufren el peor tipo de convulsiones, especialmente las crisis tónicas-clónicas).

- 35 Como se usa en esta memoria, el término “prevención” se refiere a una prevención, que incluye la prevención temporal, del comienzo de un trastorno. En el caso de las convulsiones, esto puede darse con o sin el beneficio de un aura de aviso.

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

Como se usa en esta memoria, a menos que se cualifique otra cosa, “un/una” y “unos/unas” pueden significar uno o más.

- 45 Como se usa en esta memoria, el término “que comprende” en todas sus variantes, es una frase de transición usada en una reivindicación para indicar que la invención incluye o contiene, pero que no está limitada a, los elementos de la reivindicación enumerados específicamente.

Como se usa en esta memoria, la frase “que consiste esencialmente en” es una frase de transición usada en una reivindicación para indicar que la siguiente lista de ingredientes, partes o etapas de proceso deben estar presentes en

la composición, máquina o proceso reivindicado, pero que la reivindicación está abierta a ingredientes, partes o etapas de proceso no enumerados que no afectan de forma material a las propiedades básicas y nuevas de la invención.

Como se usa en esta memoria, el término “que consiste en” es una frase de transición usada en una reivindicación para indicar que la invención reivindicada incluye solo esos elementos descritos en la reivindicación.

5 Fármacos de benzodiacepina

En el contexto de la presente invención, el término “fármaco de benzodiacepina” incluye cualquier compuesto de benzodiacepina terapéuticamente efectivo, o sal farmacéuticamente aceptable”, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la benzodiacepina comprende un miembro del grupo que consiste en alprazolam, diazepam, flurazepam, lorazepam, medazepam, mexazolam, midazolam, temazepam, y sales farmacéuticamente aceptables y

combinaciones de los mismos.

Debería reconocerse por los expertos en la técnica que los compuestos de benzodiacepina adicionales que se han considerado anteriormente que tienen un beneficio terapéutico marginal o pequeño, o bien por su baja biodisponibilidad, pobres propiedades farmacocinéticas o pobres propiedades farmacodinámicas, pueden encontrar uso a través de la presente invención, que puede proporcionar una biodisponibilidad mejorada de los fármacos de benzodiacepina, distribución de mayores concentraciones de fármacos de benzodiacepina por medio de la ruta nasal, la consecución más rápida de niveles terapéuticos de benzodiacepina en el plasma sanguíneo, evitación de la vena portal hepática y evitación simultánea de los efectos del primer paso y/o presentación más rápida del fármaco de benzodiacepina en el cerebro.

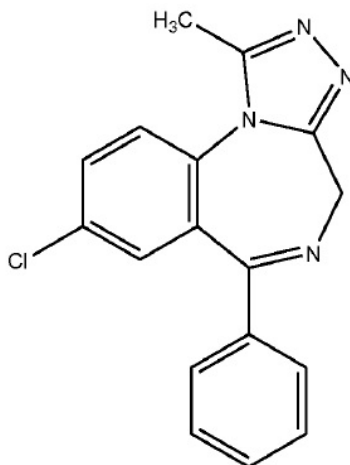
Por ejemplo, la mayoría de benzodiacepinas son tan ligeramente solubles en agua que una cantidad terapéuticamente efectiva no puede disolverse en un volumen de disolvente acuoso que sea susceptible de aplicación a una membrana mucosa. Mediante el uso del actual sistema de transporte, que en algunas realizaciones, proporciona una capacidad mejorada para disolver fármacos de benzodiacepina, la presente invención permite a los fármacos de benzodiacepina administrarse a las membranas mucosas nasales. Esto puede permitir a uno administrar el fármaco sin hospitalización o incomodidad innecesaria. Adicionalmente, mediante la administración nasal, el sistema digestivo puede evitarse en gran medida. Esta última mejora puede dar biodisponibilidad mejorada, consecución más rápida de los niveles terapéuticos de benzodiacepina en el plasma sanguíneo, evitación de la vena portal hepática y/o evitación simultánea de los efectos del primer paso.

La administración nasal de la composición puede dar por resultado la presentación más rápida del uno o más fármacos de benzodiacepina en el cerebro debido a la gran proximidad de las membranas y el cerebro. Un paciente con convulsiones, por ejemplo, experimenta músculos rígidos y movimiento incontrolable. Esto puede hacer a la administración oral y/o intravenosa difícil o inconveniente. Sin embargo, los pasajes nasales permanecen abiertos y fácilmente accesibles, y por lo tanto es una ruta útil de administración para la presente invención.

La composición farmacéutica se usa como se define en las reivindicaciones para tratar convulsiones.

En algunas realizaciones, el uno o más fármacos de benzodiacepina, se usan solos o en combinación con otro fármaco anticonvulsivo para tratar las convulsiones, proteger frente a las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones, y/o evitar la aparición o reaparición de convulsiones.

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



El alprazolam es un fármaco de benzodiacepina que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes y relajantes musculares. Se clasifica como un ansiolítico. También se ha mostrado que el alprazolam es útil en el tratamiento del trastorno de pánico. La dosis de alprazolam varía por la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El alprazolam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.987.052.

En algunas realizaciones, el alprazolam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsivo, un efecto sedante, un efecto relajante del músculo esquelético, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos precedentes.

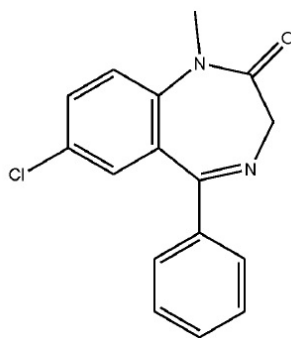
En algunas realizaciones, el alprazolam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsivo para tratar las convulsiones, proteger frente a las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones y/o evitar la aparición o reaparición de las convulsiones. El alprazolam puede administrarse por el paciente u otra persona (tal como un profesional de la salud) mientras el paciente está en un estado no convulsivo para protegerle frente a las convulsiones. Incluso donde la protección frente a las convulsiones no es absoluta, la administración de alprazolam puede reducir o mejorar la intensidad de la convulsión y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de alprazolam puede evitar la aparición de las convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente donde el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o *estado epiléptico*, la administración de alprazolam puede ayudar a interrumpir el ciclo convulsivo y puede por consiguiente evitar la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiacepinas (tales como diazepam), otros fármacos anti-convulsivos pueden combinarse con alprazolam para proporcionar un efecto anticonvulsivo o anticonvulsivo sinérgico.

El alprazolam puede administrarse también por otra persona (por ejemplo, un conocido o asociado, un miembro de la familia o un profesional de la salud) al paciente mientras el paciente está en un estado convulsivo. Por consiguiente, una de las ventajas de las formulaciones para usar según la presente invención es la capacidad de administrarlas en un ambiente terapéutico agudo para tratar a la víctima de convulsiones de forma nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden darse mediante la dosis nasal aguda de anticonvulsivos de benzodiacepina están:

Reducción en la gravedad de la crisis (por ejemplo relajación general de los músculos, reducción en la ansiedad inducida por la crisis experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar al paciente), reducción en la duración de la crisis, reducción en la probabilidad de que el paciente experimente una convulsión de repetición, un aumento en el intervalo entre la crisis actual y la siguiente crisis. Por consiguiente, las formulaciones nasales de alprazolam de la invención proporcionan un comienzo rápido del beneficio terapéutico – en algunos ejemplos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones nasales de alprazolam de la invención también proporcionan la conveniente administración de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no necesita la administración intravenosa del fármaco o la administración rectal del fármaco.

A menudo las convulsiones, particularmente las crisis tónicas o tónicas-clónicas graves, se predecirán por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o para los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero pueden clasificarse como sensaciones audíbles, visuales, olfatorias o táctiles que normalmente, o típicamente, preceden a la experimentación de una convulsión por parte del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye la pronta administración de un preparado de un fármaco de benzodiacepina según la invención durante el aura. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco de benzodiacepina, mediante administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambos) de la convulsión inminente. Por consiguiente, en el contexto de esta invención, la prevención de convulsiones se refiere a una prevención temporal del comienzo de la convulsión, o bien con o sin el beneficio de un aura de aviso.

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



El diazepam es un fármaco de benzodiacepina que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes y relajantes musculares. Se clasifica como un ansiolítico y relajante del músculo esquelético. Posee propiedades ansiolíticas, anticonvulsivas, sedantes, relajantes del músculo esquelético y amnésicas. La dosis de diazepam puede variar por la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El diazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en una de las patentes de Estados Unidos 3.371.085; 3.109.843; 3.136.815 o 3.102.116.

En algunas realizaciones, el diazepam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsivo, un efecto sedante, un efecto relajante del músculo esquelético, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos precedentes.

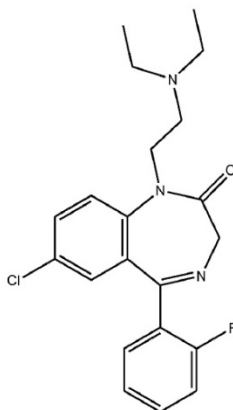
En algunas realizaciones, el diazepam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsivo para tratar las convulsiones, proteger frente a las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones, y/o evitar la aparición o reaparición de las convulsiones. El diazepam puede administrarse por el paciente u otra persona (tal como un profesional de la salud) mientras el paciente está en un estado no convulsivo para protegerle frente a las convulsiones. Incluso donde la protección frente a las convulsiones no es absoluta, la administración de diazepam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de diazepam puede evitar la aparición de las convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente donde el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o estado epiléptico, la administración de diazepam puede ayudar en la interrupción del ciclo convulsivo y puede por consiguiente evitar la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiacepinas (tal como diazepam), pueden combinarse otros fármacos anti-convulsivos con diazepam para proporcionar un efecto anticonvulsivo sinérgico.

El diazepam puede administrarse también por otra persona (por ejemplo un conocido o asociado, un miembro de la familia o un profesional de la salud) al paciente mientras el paciente está en un estado convulsivo. Por consiguiente, una de las ventajas de las formulaciones para usar según la presente invención es la capacidad de administrarlas en un ambiente terapéutico agudo para tratar a la víctima de convulsiones de forma nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden darse mediante dosificación nasal aguda de anticonvulsivos de benzodiacepina están:

Reducción de la gravedad de la crisis (por ejemplo relajación general de los músculos, reducción en la ansiedad inducida por la crisis experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar al paciente), reducción en la duración de la crisis, reducción en la probabilidad de que el paciente experimente una convulsión de repetición, un aumento en el intervalo entre la actual crisis y la siguiente crisis. Por consiguiente, las formulaciones nasales de diazepam de la invención proporcionan un comienzo rápido del beneficio terapéutico – en algunos ejemplos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones nasales de diazepam de la invención también proporcionan la conveniente administración de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no necesita la administración intravenosa del fármaco o la administración rectal del fármaco.

A menudo las convulsiones, particularmente las crisis tónicas o tónicas-clónicas graves, se predecirán por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o para los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero pueden clasificarse como sensaciones audibles, visuales, olfatorias o táctiles que normalmente, o típicamente, preceden a la experimentación de una convulsión por parte del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye la pronta administración de una preparación de un fármaco de benzodiacepina según la invención durante el aura. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco de benzodiacepina, mediante administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambos) de la convulsión inminente. Por consiguiente, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una prevención temporal del comienzo de la convulsión, o bien con o sin el beneficio de un aura de aviso.

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



El flurazepam es un fármaco de benzodiazepina que tiene propiedades sedantes (especialmente soporíferas e hipnóticas), ansiolíticas, anticonvulsivas y relajantes musculares. Se clasifica como un sedante, hipnótico. Se ha
5 mostrado que el flurazepam es útil en el tratamiento del insomnio. La dosis de flurazepam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 5 a 40, preferiblemente aproximadamente 20 a aproximadamente 35 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El flurazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.567.710 o 3.299.053.

10 En algunas realizaciones, el flurazepam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsivo, un efecto sedante, un efecto relajante del músculo esquelético, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

En algunas realizaciones, el flurazepam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsivo para tratar las convulsiones, proteger frente a las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar
15 la frecuencia de las convulsiones y/o evitar la aparición o reaparición de las convulsiones. El flurazepam puede administrarse por el paciente u otra persona (tal como un profesional de la salud) mientras el paciente está en un estado no convulsivo para protegerle frente a las convulsiones. Incluso donde la protección frente a las convulsiones no es absoluta, la administración de flurazepam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de flurazepam puede evitar
20 la aparición de la convulsión. En algunas realizaciones, especialmente donde el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o estado epiléptico, la administración de flurazepam puede ayudar en la interrupción del ciclo convulsivo y puede por consiguiente evitar la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiazepinas (tales como diazepam), pueden combinarse otros fármacos anti-convulsivos con el flurazepam para proporcionar un efecto anticonvulsivo sinérgico.

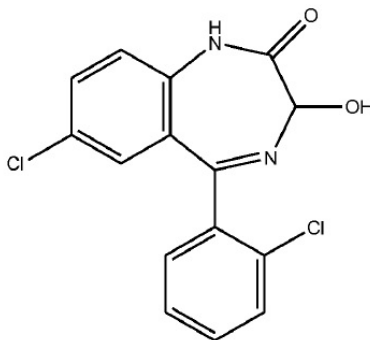
25 El flurazepam puede administrarse además por otra persona (por ejemplo un conocido o asociado, un miembro de la familia o un profesional de la salud) al paciente mientras el paciente está en un estado convulsivo. Por consiguiente, una de las ventajas de las formulaciones para usar según la presente invención es la capacidad de administrarlas en un ambiente terapéutico agudo para tratar a la víctima de las convulsiones de forma nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden darse por la dosificación nasal aguda de anticonvulsivos de benzodiazepina están:
30

Reducción en la gravedad de la crisis (por ejemplo, relajación general de los músculos, reducción en la ansiedad inducida por la crisis experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar al paciente), reducción en la duración de la crisis, reducción en la probabilidad de que el paciente experimente una convulsión de repetición, un aumento en el intervalo entre la crisis actual y la siguiente crisis. Por consiguiente, las
35 formulaciones nasales de flurazepam de la invención proporcionan un rápido comienzo del beneficio terapéutico – en algunos ejemplos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones nasales de flurazepam de la invención también proporcionan la conveniente administración de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no necesita la administración intravenosa del fármaco o la administración rectal del fármaco.
40

A menudo las convulsiones, particularmente las crisis tónicas o tónicas-clónicas graves, se predecirán por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o para los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero pueden clasificarse como sensaciones audíbles, visuales, olfatorias o táctiles que normalmente, o típicamente, preceden a la experimentación de una convulsión por parte del
45 paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye la pronta administración de un preparado de un fármaco de benzodiazepina según la invención durante el aura. En algunas realizaciones, dicha administración intra-

aural del fármaco de benzodiacepina, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambas) de la inminente convulsión. Por consiguiente, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una prevención temporal del comienzo de las convulsiones, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

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



El lorazepam es un fármaco de benzodiacepina que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivas, amnésicas y relajantes musculares. Se clasifica como un ansiolítico. También se ha mostrado que el lorazepam es útil en el tratamiento de las náuseas. La dosis de lorazepam varía por la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El lorazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.296.249.

En algunas realizaciones, el lorazepam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsivo, un efecto sedante, un efecto relajante del músculo esquelético, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

En algunas realizaciones, el lorazepam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsivo para tratar las convulsiones, proteger frente a las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones, y/o evitar la aparición o reaparición de las convulsiones. El lorazepam puede administrarse por el paciente u otra persona (tal como un profesional de la salud) mientras el paciente está en un estado no convulsivo para protegerle frente a las convulsiones. Incluso donde la protección frente a las convulsiones no es absoluta, la administración de lorazepam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de lorazepam puede evitar la aparición de convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente donde el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o estado epiléptico, la administración de lorazepam puede ayudar en la interrupción del ciclo convulsivo y puede por consiguiente evitar la reaparición de convulsiones. Además de las benzodiacepinas (tal como diazepam), pueden combinarse otros fármacos anti-convulsivos con el lorazepam para proporcionar un efecto anticonvulsivo sinérgico.

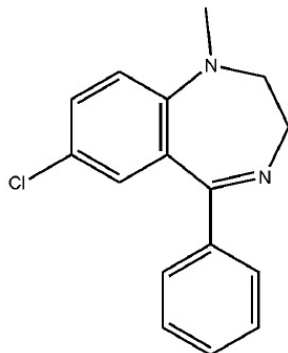
El lorazepam puede administrarse además por otra persona (por ejemplo, un conocido o asociado, un miembro de la familia o un profesional de la salud) al paciente mientras el paciente está en un estado convulsivo. Por consiguiente, una de las ventajas de las formulaciones para usar según la presente invención es la capacidad de administrarlas en un ambiente terapéutico agudo para tratar a la víctima de convulsiones de forma nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden darse por la dosificación nasal aguda de anticonvulsivos de benzodiacepina están:

Reducción en la gravedad de la crisis (por ejemplo relajación general de los músculos, reducción en la ansiedad inducida por la crisis experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar al paciente), reducción en la duración de la crisis, reducción en la probabilidad de que el paciente experimente una convulsión de repetición, un aumento en el intervalo entre la actual crisis y la siguiente crisis. Por consiguiente, las formulaciones de lorazepam de la invención, y en particular las formulaciones nasales, proporcionan un comienzo rápido del beneficio terapéutico – en algunos ejemplos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones de lorazepam de la invención, y en particular las formulaciones nasales, también proporcionan una conveniente administración de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no necesita la administración intravenosa del fármaco o la administración rectal del fármaco.

A menudo las convulsiones, particularmente las crisis tónicas o tónicas-clónicas graves, se predecirán por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o para los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero pueden clasificarse como sensaciones audibles, visuales, olfatorias o táctiles que normalmente, o típicamente, preceden a la experimentación de una convulsión por parte del

paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye la pronta administración de un preparado de un fármaco de benzodiacepina según la invención durante el aura. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco de benzodiacepina, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambos) de la inminente convulsión. Por consiguiente, en el contexto de esta invención, la prevención de la crisis se refiere a una prevención temporal del comienzo de las convulsiones, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

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



El medazepam es un fármaco de benzodiacepina que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivas, amnésicas y relajantes musculares. Se clasifica como ansiolítico. Se ha mostrado también que el medazepam es útil en el tratamiento de las náuseas. La dosis de medazepam varía por la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El medazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.243.427.

En algunas realizaciones, el medazepam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsivo, un efecto sedante, un efecto relajante del músculo esquelético, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

En algunas realizaciones, el medazepam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsivo para tratar las convulsiones, proteger frente a las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones, y/o evitar la aparición o reaparición de las convulsiones. El medazepam puede administrarse por el paciente u otra persona (tal como un profesional de la salud) mientras el paciente está en un estado no convulsivo para protegerle frente a las convulsiones. Incluso donde la protección frente a las convulsiones no es absoluta, la administración de medazepam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de medazepam puede evitar la aparición de convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente donde el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o estado epiléptico, la administración de medazepam puede ayudar en la interrupción del ciclo convulsivo y puede por consiguiente evitar la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiacepinas (tal como diazepam), pueden combinarse otros fármacos anticonvulsivos con el medazepam para proporcionar un efecto anticonvulsivo sinérgico.

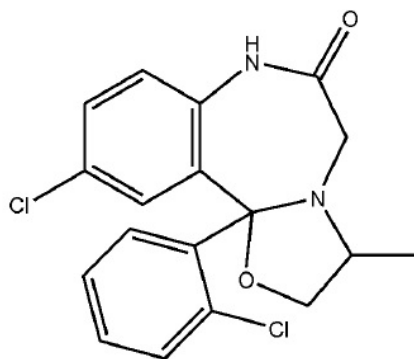
El medazepam puede además administrarse por otra persona (por ejemplo, un conocido o asociado, un miembro de la familia o un profesional de la salud) al paciente mientras el paciente está en un estado convulsivo. Por consiguiente, una de las ventajas de las formulaciones para usar según la presente invención es la capacidad de administrarlas en un ambiente terapéutico agudo para tratar a la víctima de convulsiones de forma nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden darse por dosificación nasal aguda de anticonvulsivos de benzodiacepina están:

Reducción en la gravedad de la crisis (por ejemplo relajación general de los músculos, reducción en la ansiedad inducida por la crisis experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar al paciente), reducción en la duración de la crisis, reducción en la probabilidad de que el paciente experimente una convulsión de repetición, un aumento en el intervalo entre la actual crisis y la siguiente crisis. Por consiguiente, las formulaciones nasales de medazepam de la invención proporcionan el rápido comienzo del beneficio terapéutico – en algunos ejemplos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones nasales de medazepam de la invención también proporcionan la conveniente administración de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no necesita la administración intravenosa del fármaco o la administración rectal del fármaco.

A menudo las convulsiones, particularmente las crisis tónicas o tónicas-clónicas graves, se predecirán por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o para los familiarizados con el paciente. Estas auras son

prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero pueden clasificarse como sensaciones audibles, visuales, olfatorias o táctiles que normalmente, o típicamente, preceden a la experimentación de una convulsión por parte del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye la pronta administración de un preparado de un fármaco de benzodiacepina según la invención durante el aura. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco de benzodiacepina, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambas) de la inminente convulsión. Por consiguiente, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una prevención temporal del comienzo de las convulsiones, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

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



El mexazolam es un fármaco de benzodiacepina que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivas, amnésicas y relajantes musculares. Se clasifica como un ansiolítico. Se ha mostrado además que el mexazolam es útil en el tratamiento de las náuseas. La dosis de mexazolam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El mexazolam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.722.371.

En algunas realizaciones, el mexazolam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsivo, un efecto sedante, un efecto relajante del músculo esquelético, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

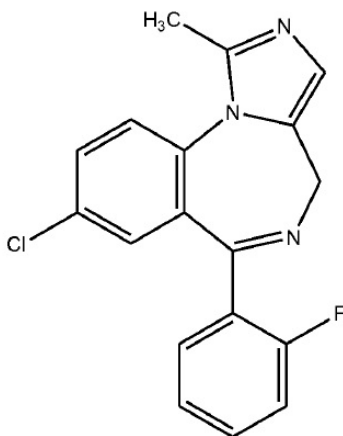
En algunas realizaciones, el mexazolam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsivo para tratar las convulsiones, proteger frente a las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones, y/o evitar la aparición o reaparición de las convulsiones. El mexazolam puede administrarse por el paciente u otra persona (tal como un profesional de la salud) mientras el paciente está en un estado no convulsivo para protegerle frente a las convulsiones. Incluso donde la protección frente a las convulsiones no es absoluta, la administración de mexazolam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de mexazolam puede evitar la aparición de convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente donde el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o estado epiléptico, la administración de mexazolam puede ayudar en la interrupción del ciclo convulsivo y puede por consiguiente evitar la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiacepinas (tal como diazepam), pueden combinarse otros fármacos anticonvulsivos con mexazolam para proporcionar un efecto anticonvulsivo sinérgico.

El mexazolam puede administrarse también por otra persona (por ejemplo un conocido o asociado, un miembro de la familia o un profesional de la salud) al paciente mientras el paciente está en un estado convulsivo. Por consiguiente, una de las ventajas de las formulaciones para usar según la presente invención es la capacidad de administrarlas en un ambiente terapéutico agudo para tratar a la víctima de las convulsiones de forma nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden darse por dosificación nasal aguda de anticonvulsivos de benzodiacepina están:

Reducción en la gravedad de la crisis (por ejemplo relajación general de los músculos, reducción de la ansiedad inducida por la crisis experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar al paciente), reducción en la duración de la crisis, reducción en la probabilidad de que el paciente experimente una convulsión de repetición, un aumento en el intervalo entre la actual crisis y la siguiente crisis. Por consiguiente, las formulaciones nasales de mexazolam de la invención proporcionan un rápido comienzo del beneficio terapéutico – en algunos ejemplos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones nasales de mexazolam de la invención también proporcionan la conveniente administración de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no necesita la administración intravenosa del fármaco o la administración rectal del fármaco.

A menudo las convulsiones, particularmente las crisis tónicas o tónicas-clónicas graves, se predéciran por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o para los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero pueden clasificarse como sensaciones audibles, visuales, olfatorias o táctiles que normalmente, o típicamente, preceden a la experimentación de una convulsión por parte del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye la pronta administración de un preparado de un fármaco de benzodiacepina según la invención durante el aura. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco de benzodiacepina, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambas) de la inminente convulsión. Por consiguiente, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una prevención temporal del comienzo de la convulsión, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

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



El midazolam es una benzodiacepina tricíclica que tiene propiedades ansiolíticas, amnésicas, hipnóticas, anticonvulsivas, relajantes del músculo esquelético y sedantes. El midazolam se considera soluble en agua a un pH menor que aproximadamente 4, pero es relativamente insoluble en la mayoría de disoluciones acuosas a pH neutro (por ejemplo aproximadamente 6 a 8). Por consiguiente es deseable en algunas realizaciones que los preparados nasales acuosos de midazolam tengan un pH por encima de aproximadamente 5,5, preferiblemente por encima de aproximadamente 6,0, o por encima de aproximadamente 6,5. En algunas realizaciones preferidas, el pH está entre aproximadamente 6 y 9, entre aproximadamente 6 y 8. Se considera que los preparados de midazolam son particularmente adecuados para la administración nasal ya que el midazolam soluble en lípidos (a aproximadamente pH neutro) se absorbe rápidamente a través de la mucosa nasal, llevando a la eficiente absorción del midazolam. Se considera además que el midazolam puede formularse en un vehículo de distribución no acuoso, tal como se conoce en la técnica de la administración por aerosol, tal como propulsores de hidrofluorocarbono, propulsores de hidrocarburo, etc.

La dosis de midazolam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El midazolam puede fabricarse usando el proceso descrito en una de las patentes de Estados Unidos 4.280.957 o 5.831.089.

En algunas realizaciones, el midazolam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsivo, un efecto sedante, un efecto relajante del músculo esquelético, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

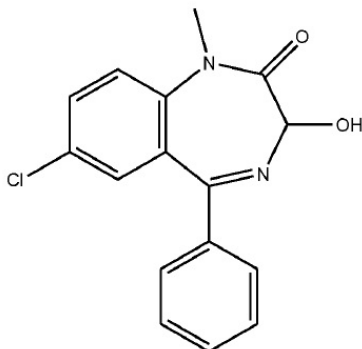
En algunas realizaciones, el midazolam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsivo para tratar las convulsiones, proteger frente a las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones, y/o evitar la aparición o reaparición de las convulsiones. El midazolam puede administrarse por el paciente u otra persona (tal como un profesional de la salud) mientras el paciente está en un estado no convulsivo para protegerle frente a las convulsiones. Incluso donde la protección frente a las convulsiones no es absoluta, la administración de midazolam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de midazolam puede evitar la aparición de las convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente donde el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o estado epiléptico, la administración del midazolam puede ayudar en la interrupción del ciclo convulsivo y puede por consiguiente evitar la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiacepinas (tal como diazepam), pueden combinarse otros fármacos anticonvulsivos con el midazolam para proporcionar un efecto anticonvulsivo sinérgico.

El midazolam también puede administrarse por otra persona (por ejemplo un conocido o asociado, un miembro de la familia o un profesional de la salud) al paciente mientras el paciente está en un estado convulsivo. Por consiguiente, una de las ventajas de las formulaciones para usar según la presente invención es la capacidad para administrarlas en un ambiente terapéutico agudo para tratar a la víctima de convulsiones de forma nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden darse por la dosificación nasal aguda de anticonvulsivos de benzodiacepina están:

Reducción en la gravedad de la crisis (por ejemplo relajación general de los músculos, reducción en la ansiedad inducida por la crisis experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar al paciente), reducción en la duración de la crisis, reducción en la probabilidad de que el paciente experimente una convulsión de repetición, un aumento en el intervalo entre la actual crisis y la siguiente crisis. Por consiguiente, las formulaciones nasales de midazolam de la invención proporcionan un rápido comienzo del beneficio terapéutico – en algunos ejemplos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones nasales de midazolam de la invención también proporcionan la administración conveniente de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no necesita administración intravenosa del fármaco o administración rectal del fármaco.

A menudo las convulsiones, particularmente las crisis tónicas o tónicas-clónicas graves, se predecirán mediante uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o para los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, aunque pueden clasificarse como sensaciones audibles, visuales, olfatorias o táctiles que normalmente, o típicamente, preceden a la experimentación de una convulsión por parte del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye la pronta administración de un preparado de un fármaco de benzodiacepina según la invención durante el aura. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco de benzodiacepina, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambos) de la inminente convulsión. Por consiguiente, en el contexto de esta invención, la prevención de convulsiones se refiere a una prevención temporal del comienzo de la convulsión, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

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



El temazepam es un fármaco de benzodiacepina que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivas, amnésicas y relajantes musculares. Se clasifica como un ansiolítico. Se ha mostrado también que el temazepam es útil en el tratamiento de las náuseas. La dosis de temazepam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El temazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.340.253 o 3.374.225.

En algunas realizaciones, el temazepam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsivo, un efecto sedante, un efecto relajante del músculo esquelético, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

En algunas realizaciones, el temazepam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsivo para tratar las convulsiones, proteger frente a las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones, y/o evitar la aparición o reaparición de las convulsiones. El temazepam puede administrarse por el paciente u otra persona (tal como un profesional de la salud) mientras el paciente está en un estado no convulsivo para protegerle frente a las convulsiones. Incluso cuando la protección frente a las convulsiones no es absoluta, la administración de temazepam puede reducir o mejorar la intensidad de la convulsión y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de temazepam puede evitar la aparición de la convulsión. En algunas realizaciones, especialmente donde el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o estado epiléptico, la administración de temazepam puede ayudar en la interrupción del ciclo convulsivo y puede por consiguiente evitar la reaparición de la convulsión. Además de las benzodiacepinas (tal como

diazepam), pueden combinarse otros fármacos anticonvulsivos con temazepam para proporcionar un efecto anticonvulsivo sinérgico.

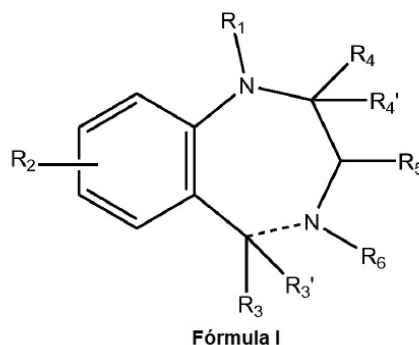
El temazepam puede administrarse también por otra persona (por ejemplo un conocido o asociado, un miembro de la familia o un profesional de la salud) al paciente mientras el paciente está en un estado convulsivo. Por consiguiente, una de las ventajas de las formulaciones para usar según la presente invención es la capacidad de administrarlas en un ambiente terapéutico agudo para tratar a la víctima de la convulsión de forma nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden darse por dosificación nasal aguda de anticonvulsivos de benzodiacepina están:

Reducción en la gravedad de la crisis (por ejemplo relajación general de los músculos, reducción en la ansiedad inducida por la crisis experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar al paciente), reducción en la duración de la crisis, reducción en la probabilidad de que el paciente experimente una convulsión de repetición, un aumento en el intervalo entre la crisis actual y la siguiente crisis. Por consiguiente, las formulaciones nasales de temazepam de la invención proporcionan el rápido comienzo del beneficio terapéutico – en algunos ejemplos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones nasales de temazepam de la invención también proporcionan la conveniente administración de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no necesita administración intravenosa del fármaco o administración rectal del fármaco.

A menudo las convulsiones, particularmente las crisis tónicas o tónicas-clónicas graves, se predéciran por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o aquellos familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero pueden clasificarse como sensaciones audíbles, visuales, olfatorias o táctiles que normalmente, o típicamente, preceden a la experimentación de una convulsión por parte del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye la pronta administración de un preparado de un fármaco de benzodiacepina según la invención durante el aura. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco de benzodiacepina, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambos) de la inminente convulsión. Por consiguiente, en el contexto de esta invención, la prevención de convulsiones se refiere a una prevención temporal del comienzo de la convulsión, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

Sales farmacéuticamente aceptables

Las benzodiacepinas tienen generalmente la estructura básica de la fórmula I:



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

Los ácidos minerales farmacéuticamente aceptables incluyen HCl, H₂SO₄, H₂SO₃, H₃PO₄, H₃PO₃ y otros que se reconocerán por los expertos en la técnica. Los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen ácido acético, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, etc. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el ácido farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse del grupo que consiste en: ácido 1-hidroxí-2-naftóico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxoglutárico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico (L), ácido aspártico (L), ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canfórico (+), ácido canfor-10-sulfónico (+), ácido cáprico (ácido decanoico), ácido caproico (ácido hexanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico (D), ácido glucónico (D), ácido glucurónico (D), ácido

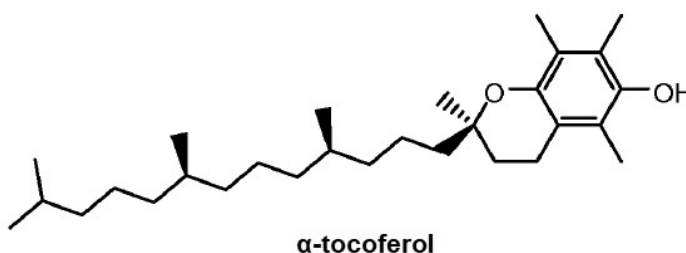
glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido láctico (DL), ácido lactobionico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico (-L), ácido malónico, ácido mandélico (DL), ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico (ácido besílico), ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido propionico, ácido piroglutámico (-L), ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (+L), ácido tiocianico, ácido toluensulfónico (p) y ácido undecilénico. Otros ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser polímeros ácidos (aniónicos) farmacéuticamente aceptables o polímeros anfóteros farmacéuticamente aceptables. Un experto en la técnica reconocerá que otros ingredientes farmacéuticos activos básicos pueden combinarse con los ácidos anteriores para producir sales de adición de ácido. Además el experto en la técnica reconocerá que en algunas realizaciones puede ser ventajoso que algo o todo el ácido añadido sea un ingrediente farmacéuticamente activo por derecho propio.

En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones nasales que comprenden uno o más ingredientes ácidos farmacéuticamente activos. Está bien considerado en la experiencia normal de la técnica determinar cual de los compuestos indicados por lo anterior son ácidos. Dichos compuestos pueden prepararse como sales de adición de bases, por ejemplo, mediante la adición de una o más bases minerales (por ejemplo, NaOH, KOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, NH₃) o bases orgánicas. Se considera en la experiencia de la técnica elegir una base farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de benzodiazepina conocidos tienen efecto ansiolítico, anticonvulsivo, sedante y/o relajante del músculo esquelético. El término "anticonvulsivo" incluye tratamiento de las convulsiones, protección frente a las convulsiones, reducción o mejora de la intensidad de las convulsiones, reducción o mejora de la frecuencia de las convulsiones, y/o prevención de la aparición o reaparición de las convulsiones. A este respecto, el tratamiento de las convulsiones incluye el cese de una crisis en curso, reducción en la gravedad de una crisis en curso, reducción en la duración de una crisis en curso. La protección frente a las convulsiones incluye la prevención de una crisis en curso.

Sistema de transporte

La vitamina E es una clase de fenoles metilados solubles en grasa. Hay al menos ocho compuestos que se dan de forma natural que comprenden esta clase: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol y δ -tocotrienol, todos los cuales pueden usarse en las composiciones y métodos de la presente invención. Hay múltiples isómeros de cada uno de estos compuestos, todos los cuales pueden usarse en las composiciones y métodos de la presente invención. Hay además múltiples ésteres de cada uno de estos compuestos, que incluyen el tocofersolano, todos los cuales pueden usarse en las composiciones y métodos de la presente invención. Como se usa en esta memoria, la Vitamina E se refiere a cualquiera de los tocoferoles naturales o sintéticos, tocotrienoles, cualquier isómero de los mismos, cualquier éster de los mismos, cualquier análogo de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.



Los compuestos que comprenden la Vitamina E son antioxidantes. Hay también evidencias de que pueden evitar, retrasar el comienzo de, o mejorar los síntomas de la enfermedad cardíaca, cáncer, cataratas, degeneración macular, glaucoma, enfermedad de Alzheimer y de Parkinson.

Los inventores han encontrado que la Vitamina E puede proporcionar un transporte efectivo para los fármacos de benzodiazepina. En algunas realizaciones, las benzodiazepinas son solubles o parcialmente solubles, en Vitamina E. En algunas realizaciones, la Vitamina E puede estar presente como micropartículas, nanopartículas o cualquier combinación de las mismas. Además, el uso de Vitamina E puede tener el beneficio añadido tanto de evitar la irritación de las membranas mucosas sensibles y/o tirar a las membranas mucosas irritadas.

La Vitamina E se clasifica generalmente como hidrófoba, y cuando se usa como un vehículo puede estar limitada a las formulaciones como una emulsión. Sin embargo, las emulsiones pueden tener varios inconvenientes. Por ejemplo, pueden ser difíciles de crear y pueden ser altamente inestables. Adicionalmente, pueden dejar una película oleosa en la superficie de la piel. Por consiguiente, para evitar los inconvenientes de las emulsiones, algunas realizaciones de la presente invención comprenden disoluciones de uno o más fármacos de benzodiazepina en Vitamina E, etanol y alcohol bencílico.

Excipientes adicionales

La composición comprende al menos un alquilglucósido como potenciador de la penetración. En algunas realizaciones, el alquilglucósido se refiere a cualquier azúcar unida a cualquier alquilo hidrófobo, como se describe en la patente de Estados Unidos número 5.661.130. El alquilo hidrófobo puede ser de cualquier longitud adecuada, por ejemplo aproximadamente 9 a aproximadamente 24 carbonos de longitud, especialmente aproximadamente 10 a aproximadamente 14 carbonos de longitud. El alquilo hidrófobo puede estar ramificado y/o parcialmente o totalmente insaturado. El alquilo puede estar unido al núcleo del sacárido por ejemplo a través de un grupo carbonilo, por lo que puede formarse un grupo éster. Un alquilglucósido adecuado tendrá las características de ser no tóxico, no iónico y capaz de aumentar la absorción de un fármaco de benzodiacepina cuando se administra de forma intranasal como se describe en esta memoria. Los sacáridos ejemplares que pueden unirse de forma covalente a un alquilo según la presente invención incluyen glucosa, maltosa, maltotriosa, maltotetrosa, sacarosa y trehalosa. Alquilglucósidos ejemplares que pueden emplearse incluyen octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil-, pentadecil-, octadecil α - o β -D-maltósido, -glucósido o sacarósido. En algunas realizaciones, los glucósidos preferidos incluyen maltosa, sacarosa o glucosa unidos por unión glucosídica a una cadena de alquilo de 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 átomos de carbono. Los excipientes específicos que pueden emplearse en una composición nasal según la invención incluyen alquilsacárido que es dodecilmaltósido, tetradecilmaltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa y/o combinaciones de dos o más de los mismos. Los alquilglucósidos que se consideran particularmente útiles en realizaciones de la invención incluyen los comercializados bajo el nombre Intravail® por Aegis Therapeutics, LLC, San Diego, CA. Otros alquilglucósidos pueden seleccionarse de los que tienen un número de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 10-20, especialmente aproximadamente 11-15. El número HLB puede determinarse como se describe en la publicación US2009/0047347, publicada el 19 de febrero de 2009, la totalidad del mismo y especialmente los párrafos [0075]-[0079]. La cantidad de alquilglucósido en la composición es suficiente para mejorar la absorción de un fármaco de benzodiacepina administrada por la ruta intranasal. En algunas realizaciones, la cantidad de alquilglucósido en la composición se selecciona para mejorar la absorción del fármaco de benzodiacepina, mientras que al mismo tiempo no irrita de forma significativa la mucosa nasal. En algunas realizaciones, la cantidad de alquilglucósido en la composición está en el intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v). En algunas realizaciones, la cantidad de alquilglucósido en la composición está en un intervalo de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), o aproximadamente 0,125% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v).

El término "potenciador de la penetración", significa cualquier material que actúe para aumentar la absorción a través de la mucosa y/o aumente la biodisponibilidad. En algunas realizaciones, dichos materiales incluyen agentes mucolíticos, inhibidores de la enzima degradativa y compuestos que aumenten la permeabilidad de las membranas celulares de la mucosa. Si un compuesto dado es un "potenciador" puede determinarse comparando dos formulaciones que comprenden una molécula polar pequeña, no asociada, como el fármaco, con o sin el potenciador, en un modelo de ensayo bueno o in vivo y determinando si la absorción del fármaco se mejora en un grado clínicamente significativo. El potenciador no produciría ningún problema en términos de toxicidad crónica porque in vivo el potenciador sería no irritante y/o se metabolizaría rápidamente a un constituyente celular normal que no tiene ningún efecto irritante significativo.

En algunas realizaciones, los materiales potenciadores preferidos son los lisofosfolípidos, por ejemplo lisofosfatidilcolina obtenible del huevo o la lecitina de soja. Pueden usarse otras lisofosfatidilcolinas que tienen diferentes grupos acilo además de compuestos liso producidos a partir de fosfatidiletanolaminas y ácido fosfatídico que tienen similares propiedades de modificación de membrana. Las acilcarnitinas (por ejemplo, cloruro de palmitoil-DL-carnitina) es una alternativa. En algunas realizaciones, una concentración adecuada es de 0,02 a 20% (p/v).

En algunas realizaciones, los agentes potenciadores que son apropiados incluyen agentes quelantes (EGTA, EDTA, alginatos), agentes tensioactivos (especialmente materiales no iónicos), acilglicerolos, ácidos grasos y sales, tiloxapol y detergentes biológicos enumerados en el catálogo SIGMA, 1988, página 316-321. También los agentes que modifican la fluidez y la permeabilidad de la membrana son apropiados tales como enaminas (por ejemplo, fenilalanina-enamina de etilacetoacetato), malonatos (por ejemplo, malonato de dietilenoimetileno), salicilatos, sales biliares y análogos y fusidatos. Las concentraciones adecuadas son hasta 20% (p/v).

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para la administración nasal que comprende: un fármaco de benzodiacepina, uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de 30% a 95% (p/p); uno o más alquilglucósidos; y etanol y alcohol bencílico, en una cantidad combinada de 10% a 50% (p/p), en una formulación farmacéuticamente aceptable para la administración a una o más membranas mucosas nasales de un paciente. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es un alquilglucósido de la marca Intravail®. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es dodecilmaltósido, tetradecilmaltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa y/o una combinación de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es dodecilmaltósido. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es tetradecilmaltósido. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es dodecanoato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es monoestearato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es diestearato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es una combinación de dos o más de dodecilmaltósido, tetradecilmaltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa o diestearato de sacarosa.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para la administración nasal que comprende: un fármaco de benzodiacepina, cuyo fármaco de benzodiacepina comprende micropartículas, nanopartículas o ambas, uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de 30% a 95% (p/p); uno o más alquilglucósidos; y etanol y alcohol bencílico, en una cantidad combinada de 10% a 50% (p/p), en una formulación farmacéuticamente aceptable para la administración a una o más membranas mucosas nasales de un paciente. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es un alquilglucósido de marca Intravail®. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es dodecilmaltósido, tetradecilmaltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa y/o una combinación de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es dodecilmaltósido. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es tetradecilmaltósido. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es dodecanoato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es monoestearato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es diestearato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquilglucósido es una combinación de dos o más de dodecilmaltósido, tetradecilmaltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa o diestearato de sacarosa.

Preparados nasales

Los preparados nasales se administran generalmente en pulverizaciones medidas que tienen volúmenes de menos de 250 µL, preferiblemente menos de 150 µL, y de forma ideal de 25 a 100 µL. Aunque no está prohibido en esta invención, la administración de volúmenes mayores de aproximadamente 300 µL por dosis normalmente excede la capacidad de absorción de las membranas. Esto da por resultado que una gran parte del ingrediente farmacéuticamente activo se pierda.

El volumen de dosis de los preparados oscila preferiblemente de 25 a 100 µL. Los volúmenes en exceso de los intervalos mencionados anteriormente pueden sortear los senos y fluir por la parte trasera de la garganta donde el exceso se traga.

Alprazolam

La dosis de alprazolam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El alprazolam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.987.052.

Como una formulación nasal, el alprazolam puede administrarse en pulverizaciones medidas 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el alprazolam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 µL, especialmente aproximadamente 100 µL.

Diazepam

La dosis de diazepam puede variar con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El diazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en una de las patentes de Estados Unidos 3.371.085, 3.109.843, 3.136.815 o 3.102.116.

Como una formulación nasal, el diazepam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el diazepam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 µL, especialmente aproximadamente 100 µL.

Flurazepam

La dosis de flurazepam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 5 a 40, preferiblemente aproximadamente 20 a aproximadamente 35 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El flurazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.567.710 o 3.299.053.

Como una formulación nasal, el flurazepam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el flurazepam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 µL, especialmente aproximadamente 100 µL.

Lorazepam

La dosis de lorazepam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El lorazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.296.249.

Como una formulación nasal, el lorazepam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el lorazepam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 µL, especialmente aproximadamente 100 µL.

Medazepam

- 5 La dosis de medazepam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El medazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.243.427.
- 10 Como una formulación nasal, el medazepam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el medazepam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 µL, especialmente aproximadamente 100 µL.

Mexazolam

- 15 La dosis de mexazolam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El mexazolam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.722.371.
- 20 Como una formulación nasal, el mexazolam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el mexazolam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 µL, especialmente aproximadamente 100 µL.

Midazolam

- 25 La dosis de midazolam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El midazolam puede fabricarse usando el proceso descrito en una de las patentes de Estados Unidos 4.280.957 o 5.831.089.
- 30 Como una formulación nasal, el midazolam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el midazolam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 µL, especialmente aproximadamente 100 µL.

Temazepam

- 35 La dosis de temazepam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El temazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.340.253 o 3.374.225.
- 40 Como una formulación nasal, el temazepam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el temazepam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 µL, especialmente aproximadamente 100 µL.

Formulación

- 45 Algunas realizaciones comprenden administrar a las membranas nasales de un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más fármacos de benzodiacepina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Algunas realizaciones de la composición describen una composición que comprende uno o más fármacos de benzodiacepina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en una concentración hasta aproximadamente 600 mg/mL. Otras realizaciones describen una composición que comprende uno o más fármacos de benzodiacepina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL hasta aproximadamente 250 mg/mL. Además, algunas realizaciones describen una composición que comprende uno o más fármacos de benzodiacepina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL hasta aproximadamente 50 mg/mL.
- 50 Algunas realizaciones describen un sistema de transporte que es aproximadamente 50% a aproximadamente 90% (p/p) de Vitamina E y 10% a 50% (p/p) de una combinación de etanol y alcohol bencílico. Algunas realizaciones describen un sistema de transporte que es aproximadamente 65% a aproximadamente 75% (p/p) de Vitamina E y aproximadamente 25% a aproximadamente 35% (p/p) de una combinación de etanol y alcohol bencílico. Además,

algunas realizaciones describen un sistema de transporte que es aproximadamente 70% (p/p) de Vitamina E y aproximadamente 30% (p/p) de una combinación de etanol y alcohol bencílico.

5 Se describe también la administración de la composición de fármaco de benzodiacepina a un paciente. La realización preferida comprende el uso de diazepam. Algunas realizaciones describen un nivel de dosis de diazepam de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 20,0 mg hasta alcanzar el resultado deseado. Otros niveles de dosis describen un nivel de dosis de aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 15,0 mg hasta que se alcanza el resultado deseado. Algunas realizaciones describen un nivel de dosis de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 10,0 mg hasta que se alcanza el resultado deseado.

10 En algunas realizaciones del método, el volumen de la dosis oscila de aproximadamente 10 μ L a aproximadamente 200 μ L. En algunas realizaciones, el volumen de la dosis oscila de aproximadamente 20 μ L a aproximadamente 180 μ L. Además, algunas realizaciones describen un volumen de la dosis de aproximadamente 50 μ L a aproximadamente 140 μ L. En algunas realizaciones, el volumen de la dosis es 50 μ L, 75 μ L o 100 μ L por fosa nasal.

Proceso de formulación

15 En algunas realizaciones, la composición para la administración nasal está esencialmente libre de micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas, de benzodiacepina. En algunas realizaciones, la composición se hace entibiando o calentando lentamente la Vitamina E hasta que se licúa. Después, se añaden el uno o más fármacos de benzodiacepina. La mezcla se agita y se calienta hasta que el uno o más fármacos de benzodiacepina se disuelven o están esencialmente disueltos. Después, se añaden tanto etanol como alcohol bencílico a la composición. Esta composición se agita hasta que se consigue una composición menos viscosa.

20 El proceso de formulación puede ajustarse para tener en consideración variaciones en la formulación. Por ejemplo, como se representa en la Figura 4, las formulaciones que comprenden tanto alcohol bencílico como etanol pueden formularse combinando primero Vitamina E, alcohol bencílico y etanol (por ejemplo, alcohol deshidratado, USP), mezclando hasta que los ingredientes son homogéneos, calentando la mezcla a aproximadamente 45°C ($\pm$ 2°C), añadiendo alquilglucósido y mezclando hasta que el alquilglucósido se disuelve y la disolución es homogénea, añadiendo benzodiacepina (por ejemplo, diazepam) mientras se mantiene la mezcla a aproximadamente 45°C, enfriando la disolución a aproximadamente 25°C ($\pm$ 2°C) y añadiendo etanol (c.s.) para alcanzar el peso objetivo final de la disolución, mezclando bien para asegurar la homogeneidad. Las disoluciones fabricadas según este proceso pueden formularse en diferentes concentraciones de diazepam. Por ejemplo, algunas realizaciones de la invención incluyen formulaciones de diazepam resumidas en la siguiente tabla. Aunque el diazepam se usa como una ilustración en la Figura 4 y la siguiente tabla, cualquier benzodiacepina puede usarse también, tal como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, loprazolam, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y cualquier combinación de los mismos.

35 Composición cuantitativa de NRL-1. Las formulaciones son para la administración nasal.

Componente	Concentración de disolución		
	50 mg/mL	75 mg/mL	100 mg/mL
Vitamina E	56,47 mg	56,47 mg	56,47 mg
Alcohol bencílico	10,50 mg	10,50 mg	10,50 mg
Diazepam	5,00 mg	7,50 mg	10,00 mg
Intravail A3®	0,25 mg	0,25 mg	0,25 mg
Etanol deshidratado	C.s. para 100 μ L	C.s. para 100 μ L	C.s. para 100 μ L

En algunas realizaciones, las formulaciones mencionadas anteriormente son disoluciones estériles con un conteo bacteriano de 10 por debajo del nivel permisible en una base por mL. De forma adicional, los patógenos están preferiblemente ausentes. En algunas realizaciones, las disoluciones son auto-conservadoras, auto-estériles o ambas.

40 Una suspensión microparticulada y/o nanoparticulada de la benzodiacepina podría conseguirse por métodos tales como molienda, etc. Dichos métodos se conocen por los expertos en la técnica.

La Figura 5 representa una realización de un proceso de fabricación de una suspensión de benzodiacepina no según la actual invención. Primero, la benzodiacepina (por ejemplo, diazepam) se tamiza para producir una benzodiacepina micronizada (por ejemplo, diazepam). La benzodiacepina micronizada (por ejemplo, diazepam) se divide entonces en

dos productos intermedios – Diazepam A (alta presión) es de un tamaño de partícula pequeño (tamaño de partícula media <2000 nm) y Diazepam B (baja presión) es de un tamaño de partícula grande (diámetro de partícula medio >2000 nm). Después de los controles durante el proceso, los dos productos intermedios se combinan con uno o más excipientes en las proporciones correctas para producir una suspensión de partícula bimodal que tiene un diámetro de partícula medio preseleccionado, que en algunas realizaciones es mayor que 2000 nm. En algunas realizaciones, los excipientes se preparan según la segunda columna en la Figura 5, por ejemplo, combinando primero propilenglicol, agua y vitamina E succinato de polietilenglicol para formar una mezcla y calentando la mezcla hasta que los ingredientes están disueltos, después añadiendo metilparabeno, propilparabeno e Intravail™ (alquilglucósido) a la mezcla y mezclando hasta que los ingredientes añadidos recientemente están disueltos, y finalmente enfriando la mezcla, por ejemplo, a 25°C ± 2°C. Los excipientes pueden combinarse entonces con Diazepam A micronizado y Diazepam B micronizado y mezclarse de forma vigorosa para dispersar el Diazepam micronizado para formar la suspensión. Después, se añade povidona a la mezcla, que se mezcla hasta que la povidona está totalmente disuelta. Finalmente, la suspensión se lleva a su peso objetivo final con agua purificada y se mezcla bien para alcanzar la homogeneidad. El producto final puede entonces rellenarse en recipientes adecuados. En algunas realizaciones, pueden rellenarse 3 mL en viales de vidrio ámbar de 4 mL con cierres fenólicos forrados con PTFE, aunque por supuesto son posibles otros recipientes. Aunque el diazepam se representa en la Figura 5 como una benzodiacepina ejemplar, también puede emplearse cualquier benzodiacepina, tal como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitraxepam, oxazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, loprazolam, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y cualquier combinación de los mismos.

En la presente invención, el fármaco de benzodiacepina se formula como una disolución. Se considera un aspecto de la invención que el empleo de fármaco de benzodiacepina microparticulada y/o nanoparticulada durante el proceso de preparación de la formulación puede mejorar la solubilidad total del fármaco de benzodiacepina en el sistema disolvente.

Ingredientes activos e inactivos adicionales

Adicionalmente, algunas realizaciones de las composiciones y métodos de uso de las composiciones comprenden un ingrediente adicional en la composición seleccionado de ingredientes activos. Por medio de un ejemplo no limitante, dichos ingredientes activos incluyen insulina, calcitoninas (por ejemplo, porcina, humana, de salmón, de pollo o de anguila) y modificaciones sintéticas de las mismas, encefalinas, LHRH y análogos (Nafarelina, Buserelina, Zolidex), GHRH (hormona de liberación de la hormona de crecimiento), nifedipina, THF (factor humoral tímico), CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), péptido natriurético auricular, antibióticos, metoclopramida, ergotamina, pizotizina, vacunas nasales (particularmente vacunas de VIH, sarampión, rinovirus tipo 13 y virus sincitial respiratorio), pentamidina, CCK (colecistiquina), DDVP, interferonas, hormona del crecimiento (polipéptidos de solatotropir o sus derivados (preferiblemente con un peso molecular de 1000 a 300000), secretina, antagonistas de bradiquinina, GRF (factor de liberación de la hormona de crecimiento), THF, TRH (hormona de liberación de tirotropina), análogos de ACTH, IGF (factores de crecimiento tipo insulina), CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina) péptido natriurético auricular, vasopresina y análogos (DDAVP, lipresina), metoclopramida, tratamiento de las migrañas (dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, pizotizina), vacunas nasales (particularmente vacunas para el SIDA) FACTOR VIII, factores estimulantes de la colonia, G-CSF (factor de estimulación de la colonia de granulocitos), EPO (eritropoyetina) PTH (hormona paratiroidea) o sales farmacéuticamente aceptables o combinaciones de los mismos.

Adicionalmente, algunas realizaciones de las composiciones y métodos de uso de las composiciones comprenden un ingrediente adicional en la composición seleccionado a partir de otros anticonvulsivos. Por medio de un ejemplo no limitante, dichos ingredientes activos incluyen: paraldehído; alcoholes alílicos aromáticos (tales como estiripentol); barbituratos (por ejemplo, fenobarbital, primidona, metilfenobarbital, metarbital y barbexaclona); bromuros (tales como bromuro de potasio); carbamatos (tales como felbamato); carboxamidas (tales como carbamacepina y oxcarbacepina); ácidos grasos (tales como ácido valproico, valproato sódico y divalproex sódico, vigabatrina, progabida, tiagabina); fructosa, topiramato, análogos de Gaba (por ejemplo, gabapentina y pregabalina); hidantoínas (por ejemplo etotoína, fenitoína, mefenitoína y fosfenitoína); oxazolidinadionas (tal como parametadiona, trimetadiona, etadiona); propionatos (por ejemplo, beclamida), pirimidinadionas (por ejemplo, primidona); pirrolidinas (por ejemplo brivaracetam, levetiracetam y seletracetam); succinimidas (por ejemplo, etosuximida, fensuximida y mesuximida); sulfonamidas (por ejemplo acetazolamida, sultiame, metazolamida y zonisamida); triazinas (tal como lamotrigina); ureas (tal como feneturida, fenacemida); valproilamidas (tal como valpromida y valnoctamida); además de otros anticonvulsivos o sales farmacéuticamente aceptables o combinaciones de los mismos.

Adicionalmente, algunas realizaciones de las composiciones y métodos de uso de las composiciones comprenden un ingrediente adicional en la composición seleccionado a partir de otros anticonvulsivos. Por medio de un ejemplo no limitante, dichos ingredientes activos incluyen: antibióticos y agentes antimicrobianos tales como hidrocortoluro de tetraciclina, leucomicina, penicilina, derivados de penicilina, eritromicina, gentamicina, sulfatiazol y nitrofurazona; anestésicos locales tales como benzocaína; vasoconstrictores tales como hidrocortoluro de fenilefrina, hidrocortoluro de tetrahidrozolina, nitrato de nafazolina, hidrocortoluro de oximetazolina e hidrocortoluro de tramazolina; cardiotónicos tales como digitalis y digoxina; vasodilatadores tales como nitroglicerina e hidrocortoluro de papaverina; antisépticos tales como hidrocortoluro de clorhexidina, hexilresorcinol, cloruro de decualinio y etacridina; enzimas tales como cloruro de

lisozima; dextranasa; agentes de control del metabolismo óseo tales como vitamina D, vitamina D activa y vitamina C; hormonas sexuales; hipotensores; sedantes; agentes anti-tumorales; agentes anti-inflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona, prednisona, fluticasona, prednisolona, triamcinolona, triamcinolona, acetona, dexametasona, betametasona, beclometasona y dipropionato de beclometasona; agentes anti-inflamatorios no esteroideos tales como acetaminofeno, aspirina, aminopirina, fenilbutazona, ácido medanámico, ibuprofeno, diclofenac sódico, indometacina, colchicina, y probenocid; agentes anti-inflamatorios enzimáticos tales como quimotripsina y bromelaína seratiopeptidasa; agentes anti-histamínicos tales como hidrocloruro de difenhidramina, maleato de clorfeniramina y clemastina; agentes anti-alérgicos y agentes antiasmáticos expectorantes antitusivos tales como cromoglicato sódico, fosfato de codeína e hidrocloruro de isoproterenol o sales farmacéuticamente aceptables o combinaciones de los mismos.

Adicionalmente, algunas realizaciones de las composiciones y métodos de uso de las composiciones comprenden un ingrediente inactivo adicional en la composición. Por medio de un ejemplo no limitante, cantidades menores de ingredientes tales como estabilizadores, agentes colorantes, ajustadores de pH, agentes tamponantes, conservantes tales como agentes que pueden evitar la degradación, agentes humectantes y agentes aromatizantes también pueden estar presentes. Ejemplos de agentes colorantes incluyen β -caroteno, rojo núm. 2 y azul núm. 1. Ejemplos de conservantes incluyen ácido esteárico, estearato de ascorbilo y ácido ascórbico. Ejemplos de correctivos incluyen mentol y perfume de cítricos.

En algunas realizaciones, el sistema de distribución de fármacos de la invención puede comprender de forma ventajosa un potenciador de absorción. El término "potenciador", significa cualquier material que actúa para aumentar la absorción a través de la mucosa y/o aumenta la biodisponibilidad. En algunas realizaciones, dichos materiales incluyen agentes mucolíticos, inhibidores de enzima degradativa y compuestos que aumentan la permeabilidad de las membranas celulares de mucosas. Si un compuesto dado es un "potenciador" puede determinarse comparando dos formulaciones que comprenden una molécula polar pequeña, no asociada, como el fármaco, con o sin el potenciador, en un modelo de ensayo bueno o in vivo y determinando si la absorción del fármaco se mejora a un grado clínicamente significativo. El potenciador no debería producir ningún problema en términos de toxicidad crónica porque in vivo el potenciador debería ser no irritante y/o metabolizarse rápidamente a un constituyente celular normal que no tiene ningún efecto irritante significativo.

En algunas realizaciones, los materiales potenciadores preferidos son lisofosfolípidos, por ejemplo lisofosfatidilcolina obtenible del huevo o lecitina de soja. Pueden usarse otras lisofosfatidilcolinas que tienen diferentes grupos acilo además de los compuestos liso producidos a partir de fosfatidiletanolaminas y ácido fosfatídico que tienen propiedades de modificación de membrana similares. Las acil-carnitinas (por ejemplo cloruro de palmitoil-dl-carnitina) es una alternativa. En algunas realizaciones, una concentración adecuada es de 0,02 a 20% (p/v).

En algunas realizaciones, los agentes potenciadores que son apropiados incluyen agentes quelantes (EGTA, EDTA, alginatos), agentes tensioactivos (especialmente materiales no iónicos), acil-glicerol, ácidos grasos y sales, tiloxapol y detergentes biológicos enumerados en el catálogo SIGMA, 1988, páginas 316-321. También los agentes que modifican la fluidez y la permeabilidad de la membrana son apropiados tales como enaminas (por ejemplo fenilalanina enamina de etilacetoacetato), malonatos (por ejemplo, malonato de dietilenoxtimetileno), salicilatos, sales biliares y análogos y fusidatos. Son concentraciones adecuadas hasta el 20% (p/v).

En algunas realizaciones, la invención saca provecho de la distribución de un fármaco incorporado en o sobre una microesfera bioadhesiva con un adyuvante farmacéutico añadido que se aplica a sistemas que contienen fármaco activo y agente mucolítico, inhibidores peptidasa o sustrato de polipéptido que no es fármaco individualmente o en combinación. Son agentes mucolíticos adecuados los compuestos que contienen tiol tales como N-acetilcisteína y derivados de los mismos. Los inhibidores peptídicos incluyen actinonina, amastatina, bestatina, cloroacetil-HOLeu-Ala-Gly-NH₂, diprotina A y B, ebelactona A y B, E-64, leupeptina, pepstatina A, fisforamidona, H-Thr-(tBu)-Phe-Pro-OH, aprotinina, caliceína, quimostatina, benzamidina, quimotripsina y tripsina. Son concentraciones adecuadas de 0,01 a 10% (p/v). El experto en la técnica será capaz fácilmente de determinar si debería incluirse un potenciador.

Administración

La administración de la composición comprende administrar al menos una parte de la cantidad terapéuticamente efectiva de la composición en al menos una membrana nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una parte de la cantidad terapéuticamente efectiva de la composición en al menos una fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una parte de la cantidad terapéuticamente efectiva de la composición en cada fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar una primera cantidad de la composición en la primera fosa nasal, pulverizar una segunda cantidad de la composición en una segunda fosa nasal, y opcionalmente después de una demora de tiempo pre-seleccionada, pulverizar una tercera cantidad de la composición en la primera fosa nasal. Algunas realizaciones comprenden además, opcionalmente después de una demora de tiempo preseleccionada, administrar al menos una cuarta cantidad de la composición a la segunda fosa nasal.

Alprazolam

La dosis de alprazolam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El alprazolam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.987.052.

- 5 Como una formulación nasal, el alprazolam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 μ L. En algunas realizaciones preferidas, el alprazolam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 μ L, especialmente aproximadamente 100 μ L. En algunas realizaciones, una primera pulverización medida se aplica a una primera fosa nasal y si fuera necesario se aplica una segunda pulverización medida a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, una tercera pulverización medida se aplica a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, una cuarta pulverización medida se aplica a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican pulverizaciones medidas adicionales a fosas nasales alternas hasta que toda la dosis terapéutica objetivo se haya administrado al paciente. En algunas realizaciones, hay un incremento de tiempo de varios segundos a 5 minutos, preferiblemente aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 1 minuto, entre aplicaciones de fármaco de benzodiacepina a la misma fosa nasal. Esto deja tiempo para que el fármaco cruce la mucosa nasal y entre al torrente sanguíneo. Las aplicaciones múltiples de pulverizaciones medidas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permite la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos lo suficientemente pequeños como para permitir la total absorción del fármaco de benzodiacepina en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco por la parte de atrás de la garganta.

Diazepam

- 20 La dosis de diazepam puede variar con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El diazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en una de las patentes de Estados Unidos 3.371.085, 3.109.843, 3.136.815 o 3.102.116.
- 25 Como una formulación nasal, el diazepam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 μ L. En algunas realizaciones preferidas, el diazepam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 μ L, especialmente 100 μ L. En algunas realizaciones, una primera pulverización medida se aplica a una primera fosa nasal y si fuera necesario se aplica una segunda pulverización medida a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización medida a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización medida a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican pulverizaciones medidas adicionales a fosas nasales alternas hasta que la dosis terapéutica objetivo completa se ha administrado al paciente. En algunas realizaciones, hay un incremento de tiempo de varios segundos a 5 minutos, preferiblemente aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 1 minuto, entre aplicaciones del fármaco de benzodiacepina a la misma fosa nasal. Esto deja tiempo para que el fármaco cruce la mucosa nasal y entre al torrente sanguíneo. Las aplicaciones múltiples de las pulverizaciones medidas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permite la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir la completa absorción del fármaco de benzodiacepina en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco por la parte de atrás de la garganta.

Flurazepam

- 40 La dosis de flurazepam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 5 a 40, preferiblemente aproximadamente 20 a aproximadamente 35 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El flurazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.567.710 o 3.299.053.
- 45 Como una formulación nasal, el flurazepam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 μ L. En algunas realizaciones preferidas, el flurazepam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 μ L, especialmente aproximadamente 100 μ L. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización medida a una primera fosa nasal y si fuera necesario se aplica una segunda pulverización medida a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización medida a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización medida a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican pulverizaciones medidas adicionales a fosas nasales alternas hasta que se ha administrado la dosis terapéutica objetivo completa al paciente. En algunas realizaciones, hay un incremento de tiempo de varios segundos a 5 minutos, preferiblemente aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 1 minuto, entre aplicaciones de fármaco de benzodiacepina a la misma fosa nasal. Esto deja tiempo para que el fármaco cruce la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Las aplicaciones múltiples de pulverizaciones medidas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permite la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir la total absorción del fármaco de benzodiacepina en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco por la parte de atrás de la garganta.

Lorazepam

La dosis de lorazepam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El lorazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.296.249.

- 5 Como una formulación nasal, el lorazepam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 μ L. En algunas realizaciones preferidas, el lorazepam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 μ L, especialmente aproximadamente 100 μ L. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización medida a una primera fosa nasal y si fuera necesario se aplica una segunda pulverización medida a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización medida a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización medida a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican pulverizaciones medidas adicionales a las fosas nasales alternas hasta que la dosis terapéutica objetivo completa se ha administrado al paciente. En algunas realizaciones, hay un incremento de tiempo de varios segundos a 5 minutos, preferiblemente aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 1 minuto, entre aplicaciones de fármaco de benzodiacepina a la misma fosa nasal. Esto deja tiempo para que el fármaco cruce la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Las aplicaciones múltiples de pulverizaciones medidas a cada fosa nasal, separadas opcionalmente por un intervalo de tiempo, permite la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir la total absorción del fármaco de benzodiacepina en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco por la parte de atrás de la garganta.

Medazepam

- 20 La dosis de medazepam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El medazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.243.427.
- 25 Como una formulación nasal, el medazepam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 μ L. En algunas realizaciones preferidas, el medazepam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 μ L, especialmente aproximadamente 100 μ L. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización medida a una primera fosa nasal y si fuera necesario se aplica una segunda pulverización medida a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización medida a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización medida a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican pulverizaciones medidas adicionales a fosas nasales alternas hasta que la dosis terapéutica objetivo completa se ha administrado al paciente. En algunas realizaciones, hay un incremento de tiempo de varios segundos a 5 minutos, preferiblemente aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 1 minuto, entre aplicaciones de fármaco de benzodiacepina a la misma fosa nasal. Esto deja tiempo para que el fármaco cruce la mucosa nasal y entre al torrente sanguíneo. Las aplicaciones múltiples de pulverizaciones medidas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permite la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir la total absorción del fármaco de benzodiacepina en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco por la parte de atrás de la garganta.

Mexazolam

- 40 La dosis de mexazolam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El mexazolam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.722.371.
- 45 Como una formulación nasal, puede administrarse mexazolam en pulverizaciones medidas de 25 a 250 μ L. En algunas realizaciones preferidas, se administra mexazolam en pulverizaciones medidas de 50 a 150 μ L, especialmente aproximadamente 100 μ L. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización medida a una primera fosa nasal y si fuera necesario se aplica una segunda pulverización medida a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización medida a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización medida a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican pulverizaciones medidas adicionales a fosas nasales alternas hasta que la dosis terapéutica objetivo completa se ha administrado al paciente. En algunas realizaciones, hay un incremento de tiempo de varios segundos a 5 minutos, preferiblemente aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 1 minuto, entre aplicaciones de fármaco de benzodiacepina a la misma fosa nasal. Esto deja tiempo para que el fármaco cruce la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Las aplicaciones múltiples de pulverizaciones medidas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permite la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir la total absorción del fármaco de benzodiacepina en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco por la parte de atrás de la garganta.

Midazolam

La dosis de midazolam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El midazolam puede fabricarse usando el proceso descrito en una de las patentes de Estados Unidos 4.280.957 o 5.831.089.

Como una formulación nasal, el midazolam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 μ L. En algunas realizaciones preferidas, se administra midazolam en pulverizaciones medidas de 50 a 150 μ L, especialmente aproximadamente 100 μ L. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización medida a una primera fosa nasal y si fuera necesario se aplica una segunda pulverización medida a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización medida a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización medida a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican pulverizaciones medidas adicionales a fosas nasales alternas hasta que la dosis terapéutica objetivo completa se ha administrado al paciente. En algunas realizaciones, hay un incremento de tiempo de varios segundos a 5 minutos, preferiblemente aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 1 minuto, entre aplicaciones de fármaco de benzodiacepina a la misma fosa nasal. Esto deja tiempo para que el fármaco cruce la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Las aplicaciones múltiples de pulverizaciones medidas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permite la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir la total absorción del fármaco de benzodiacepina en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco por la parte de atrás de la garganta.

Temazepam

La dosis de temazepam varía con la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces por día. El temazepam puede fabricarse usando el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.340.253 o 3.374.225.

Como una formulación nasal, el temazepam puede administrarse en pulverizaciones medidas de 25 a 250 μ L. En algunas realizaciones preferidas, el temazepam se administra en pulverizaciones medidas de 50 a 150 μ L, especialmente aproximadamente 100 μ L. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización medida a una primera fosa nasal y si fuera necesario se aplica una segunda pulverización medida a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización medida a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización medida a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican pulverizaciones medidas adicionales a fosas nasales alternas hasta que la dosis terapéutica objetivo completa se ha administrado al paciente. En algunas realizaciones, hay un incremento de tiempo de varios segundos a 5 minutos, preferiblemente aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 1 minuto, entre aplicaciones de fármaco de benzodiacepina a la misma fosa nasal. Esto deja tiempo para que el fármaco cruce la mucosa nasal y entre al torrente sanguíneo. Las aplicaciones múltiples de pulverizaciones medidas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permite la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir la total absorción del fármaco de benzodiacepina en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco por la parte de atrás de la garganta.

Los expertos en la técnica serán conscientes de que una cantidad terapéuticamente efectiva, sistemática, de fármacos de benzodiacepina para tratar convulsiones variará con la edad, talla, peso y condición física general del paciente además de la gravedad de la enfermedad. La frecuencia de administración variará asimismo con la formulación de la composición y puede ajustarse de manera que pueda usarse cualquier número de dosis por día.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos, no limitantes.

Ejemplo 1 (no según la invención)

Se prepara una composición farmacéutica que comprende diazepam. Se formula como una disolución a distribuir por medio de un dispositivo de distribución nasal. La composición se usa para tratar o prevenir convulsiones asociadas con epilepsia en adultos. El tratamiento se administra o bien antes o después de que haya comenzado una convulsión. Si el paciente está convulsionando, se administra como 1 inhalación desde cualquier dispositivo de distribución nasal (1 inhalación a 5,0 mg/inhalación (5,0 mg/0,1 mL y 0,1 mL/inhalación)) cada 5 minutos hasta el cese de las convulsiones. Sin embargo, puede darse como 1 inhalación por fosa nasal en cada fosa nasal (2 inhalaciones a 2,5 mg/inhalación (5,0 mg/0,1 mL y 0,05 mL/inhalación)) cada 5 minutos hasta el cese de las convulsiones. La composición según este ejemplo se describe en la siguiente tabla.

Tabla 1-1 (no reivindicada)

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

Ejemplo 2 (no según la invención)

Se prepara una composición farmacéutica que comprende diazepam. Se formula como una disolución a distribuir por medio de un dispositivo de distribución nasal. La composición se usa para tratar o prevenir convulsiones asociadas con la epilepsia en niños. El tratamiento se administra o bien antes o después de que haya comenzado una convulsión. Si el paciente está convulsionando, se administra como 1 inhalación desde cualquier dispositivo de distribución nasal (1 inhalación a 2,0 mg/inhalación (2,0 mg/0,1 mL y 0,1 mL/inhalación)). Si las convulsiones no pueden parar puede administrarse otra dosis después de 5 minutos. Sin embargo, puede darse como 1 inhalación por fosa nasal en cada fosa nasal (2 inhalaciones a 1,0 mg/inhalación (2,0 mg/0,1 mL y 0,05 mL/inhalación)). Si las convulsiones no pueden pararse puede administrarse otra dosis después de 5 minutos. La composición según este ejemplo se describe en la siguiente tabla.

Tabla 2-1 (no reivindicada)

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

Ejemplo 3 – Formulación de disoluciones de diazepam (no según la invención)

En general, las disoluciones de benzodiacepina pueden formularse combinando uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos y uno o más alcoholes o glicoles inferiores y mezclando hasta que se forma una mezcla homogénea, añadiendo el fármaco de benzodiacepina a la mezcla homogénea, calentando y mezclando los ingredientes hasta que la benzodiacepina está totalmente disuelta en la mezcla homogénea, enfriando la mezcla y llevando la mezcla a su masa o volumen final con alcohol o glicol inferior.

Se formularon dos diferentes disoluciones de diazepam mediante el proceso anterior. La Vitamina E USP y el etanol deshidratado USP se combinaron en las cantidades descritas en la siguiente tabla y se mezclaron para formar una mezcla homogénea. El diazepam en las cantidades descritas en la siguiente tabla se añadió entonces a la mezcla homogénea. Los ingredientes se calentaron a 40-45°C con la mezcla hasta que el diazepam se disolvió totalmente, formando así una disolución. La disolución se enfrió a 20-25°C, mientras la disolución se llevaba a su peso objetivo final con etanol deshidratado USP y la disolución se mezcló completamente para asegurar la homogeneidad. La disolución se muestreó entonces para el análisis durante el proceso y se envasó en viales de vidrio ámbar de 3 mL.

Tabla 3-1: disoluciones de diazepam – 70 mg/mL (no reivindicada)

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

Se hacen disoluciones adicionales de diazepam a concentraciones variables de una manera similar, variando la cantidad de diazepam y las cantidades relativas de Vitamina E y etanol. Se hacen otras disoluciones de benzodiacepina sustituyendo una o más benzodiacepinas por diazepam. Otros ingredientes, tales como un alquilglucósido, pueden añadirse a una etapa adecuada en el proceso (por ejemplo antes o de forma simultánea con la adición de benzodiacepina).

Ejemplo 5 – Estabilidad de las disoluciones de diazepam no según la invención

Las disoluciones 00 y 02 (Ejemplo 3) se estabilizaron a 25°C / 60% de HR, 30°C / 65% de HR y 40°C / 75% de HR. Una carga de cada una de las dos diferentes formulaciones, envasadas en viales de 3 ml con cierres superiores de

rosca, junto con los activadores correspondientes, se pusieron en las tres condiciones de almacenaje. Se enumeran en la Tabla 1 con sus correspondientes números de control de muestra inicial de las Ciencias de las Partículas.

Tabla 5-1: Compendio de números de control de muestra ICP

Formulación núm.	25°C/60% de HR	30°C/65% de HR	40°C/75% de HR
Disolución 00 – 70 mg/ml de disolución, 65% de vitamina E	083101,01	083101,02	083101,02
Disolución 02 – 70 mg/ml de disolución, 80% de vitamina E	083102,01	083102,02	083102,03

- 5 Los compendios de los valores de ensayo promedio y todos los demás resultados se dan en las Tablas 5-4, 5-5. Los resultados para los puntos temporales inicial, 1 mes y 3 meses, también se muestran para la comparación. Los resultados de uniformidad del contenido de pulverización individual se dan en las Tablas 5-8, 5-9, 5-10 y 5-11.

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

- 10 El compuesto A relacionado no cumplió la especificación de no más del (NMD) 0,01% para algunas muestras (véase la Tabla 2). El compuesto A relacionado ha aumentado con el tiempo y la temperatura.

Tabla 5-2: Compendio de los resultados del compuesto A T6M relacionado

Disolución/suspensión núm.	25°C/60% de HR	30°C/65% de HR	40°C/75% de HR
Disolución 00	Cumple la especificación	0,058%	0,051%
Disolución 02	Cumple la especificación	Cumple la especificación	Cumple la especificación

- 15 El compuesto B relacionado también está aumentando con el tiempo y la temperatura, y ahora falla en la especificación de NMD 0,1% en la condición de 40°C tanto para la formulación de suspensión como de disolución única. Solo la formulación 2602 cumple todas las especificaciones de impurezas.

Tabla 5-3: Compendio de los resultados del compuesto B T6M relacionado

Disolución/suspensión núm.	25°C/60% de HR	30°C/65% de HR	40°C/75% de HR
Disolución 00	Cumple la especificación	Cumple la especificación	0,398%
Disolución 02	Cumple la especificación	Cumple la especificación	Cumple la especificación

Tabla 5-4: Compendio de los resultados de la disolución 00

Disolución 00, 70 mg/ml, 65% de vitamina E	Especificaciones	Inicial	1 mes 25°C/ 60% de HR	1 mes 30°C/ 65% de HR	1 mes 40°C/ 75% de HR	3 meses 25°C/ 60% de HR	3 meses 30°C/ 65% de HR	3 meses 40°C/ 75% de HR	6 meses 25°C/ 60% de HR	6 meses 30°C/ 65% de HR	6 meses 40°C/ 75% de HR
Descripción	Disolución amarilla a naranja	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar
Identificación UV	Conforme a UV y RT estándar de referencia	Pasa	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Diazepam de ensayo (%)	90,0 a 110,0%	100,1	100,3	93,9	98,8	96,3	96,9	101,2	97,5	94,6	100,6
Impurezas (%) ⁽¹⁾											
Nordazepam	NMD 0,3%	0,005	0,01	0,014	0,019	0,013	0,013	0,013	0,013	0,013	0,013
Compuesto B relacionado	NMD 0,1%	ND	0,002	0,007	0,03	0,008	0,016	0,089	0,024	0,098	0,398
Compuesto A relacionado	NMD 0,01%	0,002	0,002	0,004	0,011	0,002	0,002	0,01	0,005	0,058	0,051
Desconocido	NMD 0,1%	0,011	0,012	0,014	0,02	0,037	0,039	0,047	0,035	0,066	0,055
Total	NMD 1,0%	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,5
Límites microbianos	Cumple USP {61}	Pasa	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pasa	No probado	No probado
Peso de llenado (g)	Resultados del informe	1,108	1,105	1,111	1,112	1,109	1,109	1,113	1,103	1,111	1,109
Volumen de llenado (ml)	Resultados del informe	1,192	1,189	1,195	1,196	1,193	1,193	1,198	1,187	1,195	1,193
Pulverización distribuida (µl)	Resultados del informe	133,9	140,7	146,8	140,5	149,1	143,5	139,6	131,4	No probado	136,4
Contenido de pulverización promedio (%)	Resultados del informe	95,0	101,2	100,4	99,4	99,7	94,6	99,4	95,7	No probado	108,7
Viscosidad (Pa*s)	Resultados del informe	0,14	0,086	0,12	0,12	0,096	0,14	0,12	0,12	0,11	0,11

⁽¹⁾LOQ es aproximadamente 0,006%, LOD es aproximadamente 0,002%. Los resultados por debajo de LOQ se presentan en esta tabla por propósitos de tendencia.

Tabla 5-5: Compendio de los resultados de la disolución 02

Disolución 02, 70 mg/ml, 65% de vitamina E	Especificaciones	Inicial	1 mes 25°C/ 60% de HR	1 mes 30°C/ 65% de HR	1 mes 40°C/ 75% de HR	3 meses 25°C/ 60% de HR	3 meses 30°C/ 65% de HR	3 meses 40°C/ 75% de HR	6 meses 25°C/ 60% de HR	6 meses 30°C/ 65% de HR	6 meses 40°C/ 75% de HR
Descripción	Disolución amarilla a naranja	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar
Identificación UV	Conforme a UV y RT estándar de referencia	Pasa	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Diazepam de ensayo (%)	90,0 a 110,0%	100,5	94,9	96,2	103,3	98,0	97,2	99,6	97,0	94,3	100,3
Impurezas (%) ⁽¹⁾											
Nordazepam	NMD 0,3%	0,003	0,004	0,005	0,006	0,005	0,005	0,006	0,005	0,004	0,005
Compuesto B relacionado	NMD 0,1%	ND	0,002	0,003	0,006	0,003	0,005	0,032	0,007	0,020	0,058
Compuesto A relacionado	NMD 0,01%	0,003	0,002	0,002	0,003	0,002	0,002	0,004	0,003	0,009	0,007
Desconocido	NMD 0,1%	0,01	0,012	0,014	0,018	0,019	0,025	0,032	0,014	0,020	0,018
Total	NMD 1,0%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1
Límites microbianos	Cumple USP {61}	Pasa	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pasa	No probado	No probado
Peso de llenado (g)	Resultados del informe	1,135	1,117	1,128	1,123	1,116	1,133	1,137	1,124	1,133	1,127
Volumen de llenado (ml)	Resultados del informe	1,184	1,165	1,177	1,172	1,164	1,182	1,186	1,172	1,183	1,176
Pulverización distribuida (µl)	Resultados del informe	115,0	137,5	137,6	133,1	143,9	136,3	143,8	129,3	No probado	124,2
Contenido de pulverización promedio (%)	Resultados del informe	98,6	97,6	97,7	100,7	98,7	94,7	100,5	95,8	No probado	97,1
Viscosidad (Pa*s)	Resultados del informe	0,69	0,68	0,64	0,68	0,63	0,65	0,64	0,61	0,55	0,56

⁽¹⁾LOQ es aproximadamente 0,006%, LOD es aproximadamente 0,002%. Los resultados por debajo de LOQ se presentan en esta tabla por propósitos de tendencia.

ES 2 683 902 T3

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

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

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

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

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

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

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

Todas las disoluciones descritas en el Ejemplo 3 y formuladas como se describe en el Ejemplo 3, con la adición de una cantidad adecuada de un alquilglucósido, como se describe en esta memoria, tal como dodecilmaltósido, tetradecilmaltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa y/o combinaciones de dos o más de los mismos, o comercializado como Intravail® de Aegis Therapeutics, San Diego, CA.

5 Las disoluciones con alquilglucósido añadido pueden entonces estabilizarse como se describe en el Ejemplo 5, *mutatis mutandis*.

Ejemplo 7 (no según la invención)

Las disoluciones de los Ejemplos 3 y 6 se evalúan para las farmacocinéticas en un modelo animal adecuado, tal como en ratones, ratas, conejos o perros. Primero a cada animal (por ejemplo conejo) se le administra una cantidad de un fármaco de benzodiacepina de forma intravenosa. La cantidad de fármaco de benzodiacepina dosificada de forma intravenosa se selecciona para ser menos, por ejemplo, aproximadamente la mitad, de lo que se considera una dosis efectiva administrada de forma nasal. Por ejemplo, la dosis intravenosa de diazepam administrada a conejos es aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/kg. La sangre se recoge inmediatamente antes de la administración y en puntos temporales específicos después de la administración. Los niveles en plasma sanguíneo del fármaco se ensayan para cada una de las muestras de sangre. Después de al menos un periodo de aclaramiento de un día, a cada animal se administra, de forma intranasal, una cantidad de una disolución como se describe en los Ejemplos 3 y 6. La sangre se recoge inmediatamente antes de la administración y a esencialmente los mismos puntos temporales específicos que la dosis IV después de la administración. Se forman las curvas farmacocinéticas (concentración en plasma sanguíneo de fármaco frente a tiempo) para la ruta intravenosa de administración y para cada una de las disoluciones administradas por la ruta de administración intranasal.

La toxicidad se evalúa por medios conocidos. En particular, se recogen muestras histológicas de los tejidos mucosos nasales de los animales de ensayo. Además se emplean opcionalmente otros métodos toxicológicos.

Ejemplo 8 (no según la invención)

Las disoluciones de los Ejemplos 3 y 6 se evalúan por su capacidad de distribuir fármacos a través de la barrera hematoencefálica en un modelo animal adecuado, tal como en ratones, ratas, conejos o perros. A cada animal se administra, de forma intranasal, una cantidad de una disolución como se describe en los Ejemplos 3 y 6, conteniendo la disolución opcionalmente un agente de formación de imágenes, tal como un tinte, que puede usarse como un indicador para determinar la capacidad del fármaco para cruzar la barrera hematoencefálica. El fármaco o agente de formación de imágenes se detecta en los puntos temporales seleccionados después de la administración de la disolución para determinar como de bien el fármaco o agente de formación de imágenes cruza la barrera hematoencefálica. Estos resultados pueden compararse con el resultado análogo obtenido con una disolución intravenosa que contiene el fármaco o agente de formación de imágenes.

Ejemplo 9 (no según la invención)

Las disoluciones descritas anteriormente pueden evaluarse para las farmacocinéticas en seres humanos. A sujetos de ensayo humanos sanos, normales, se les administra una cantidad del fármaco de forma intravenosa. La cantidad elegida para la administración intravenosa puede ser cualquier cantidad, pero es convenientemente una dosis que se considere efectiva en el tratamiento de convulsiones en seres humanos. Por ejemplo, una dosis IV de diazepam administrada a seres humanos puede estar en el intervalo de 1 a 15 mg, por ejemplo, aproximadamente 7,5 mg. Se recoge sangre inmediatamente antes de la administración y en puntos temporales seleccionados después de la administración. Los niveles en plasma sanguíneo del fármaco se ensayan para cada una de las muestras de sangre. Después de al menos un periodo de aclaramiento de un día, a cada sujeto se le administra, de forma intranasal, una cantidad de una disolución como se describe en esta memoria. La sangre se recoge inmediatamente antes de la administración y a esencialmente los mismos puntos temporales después de la administración que los puntos temporales intravenosos. Se forman las curvas farmacocinéticas (concentración en plasma sanguíneo de fármaco frente a tiempo) para las rutas de administración intravenosa e intranasal.

Ejemplo 10 (no según la invención)

Las disoluciones descritas anteriormente pueden evaluarse para la eficacia en un modelo animal adecuado. Brevemente, para cada dosis de disolución a probar, se estimula un animal de ensayo con un estímulo que induce una convulsión. El estímulo puede ser luz, sonido, compuesto químico u otro estímulo efectivo que induzca la convulsión en el modelo animal. Una vez que el animal ha empezado a convulsionar, se administra una disolución como se describe en esta memoria de forma intranasal al animal. La eficacia de la dosis de la disolución se evalúa en base a la respuesta del animal a la dosis de prueba. Este procedimiento se repite a través de suficientes iteraciones, y a suficiente número de dosis, para identificar una dosis que se considere efectiva para tratar las convulsiones mediante la administración intranasal del fármaco.

Ejemplo 11

Una composición farmacéutica que comprende diazepam se preparó como una composición formulada como una disolución a distribuir por medio de un dispositivo de distribución nasal. La disolución se preparó según el procedimiento esbozado en el diagrama de flujo de la Figura 4. Los ingredientes usados en la disolución de diazepam de 100 mg/mL se describen en la Tabla 11-1, posterior:

5

Tabla 11-1

<u>Ingrediente</u>	<u>Concentración (% (p/v))</u>
Diazepam	10,00% (p/v)
α -tocoferol*	56,47% (p/v)
Etanol (deshidratado)	c.s. ((~18,07)% (p/v))
Intravail A3**	0,25% (p/v)
Alcohol bencílico	10,50% (p/v)

*Vitamina E, **Dodecilmaltósido

Una carga de disolución de la Tabla 11-1 se preparó y se sometió al ensayo de estabilidad a 25°C/60% de HR durante 12 meses. La siguiente tabla proporciona las determinaciones de estabilidad para esta carga en los puntos temporales inicial, 3 meses, 6 meses y 12 meses.

Parámetro de ensayo	% inicial según el prospecto (100 mg/mL)	1 mes	3 meses	6 meses
Apariencia	Disolución ámbar clara a ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar
% de diazepam según el prospecto	103,3	99,5	99,2	99,1

10

Una carga de disolución de la Tabla 11-1 se preparó y se sometió al ensayo de estabilidad a 30°C/65% de HR (condiciones aceleradas) durante 12 meses. La siguiente tabla proporciona las determinaciones de estabilidad para esta carga en los puntos temporales inicial, 1 mes 12 meses.

Parámetro de ensayo	% inicial según el prospecto (100 mg/mL)	1 mes	6 meses
Apariencia	Disolución ámbar clara a ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar
% de diazepam según el prospecto	103,3	97,8	99,7

15

Una carga de disolución de la Tabla 11-1 se preparó y se sometió al ensayo de estabilidad a 40°C/75% de HR (condiciones aceleradas) durante 12 meses. La siguiente tabla proporciona las determinaciones de estabilidad para esta carga en los puntos temporales inicial, 3 meses, 6 meses y 12 meses.

Parámetro de ensayo	% inicial según el prospecto (100 mg/mL)	1 mes	3 meses	6 meses
Apariencia	Disolución ámbar clara a ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar	Disolución ámbar
% de diazepam según el prospecto	103,3	97,9	100,0	99,4

La formulación en suspensión se describe en la Tabla 11-2 (no reivindicada), posterior

Componente	Función	Concentración (mg/mL)
Diazepam	Activo	100,0
Metilparabeno	Conservante	2,0
Propilparabeno	Conservante	0,5
Intravail A3	Auxiliar de absorción	2,5
Vitamina E TPGS	Dispersante	10,0
Propilenglicol	Dispersante	100,0
Povidona	Agente de suspensión	5,0
Agua	Vehículo	c.s. para 1,0 mL

Una carga de suspensión de la Tabla 11-2 se preparó y se sometió al ensayo de estabilidad a 25°C/60% de HR durante 3 meses. La siguiente tabla proporciona las determinaciones de estabilidad para esta carga en los puntos temporales inicial y 3 meses.

Parámetro de ensayo	% inicial según el prospecto (100 mg/mL)	3 meses
Apariencia	Líquido blanco opaco	Líquido blanco opaco
% de diazepam según el prospecto	104,4	102,1

5

Una carga de suspensión de la Tabla 11-2 se preparó y se sometió al ensayo de estabilidad a 30°C/65% de HR (condiciones aceleradas) durante 1 mes. La siguiente tabla proporciona las determinaciones de estabilidad para esta carga en los puntos temporales inicial y 1 mes.

Parámetro de ensayo	% inicial según el prospecto (100 mg/mL)	1 mes
Apariencia	Líquido blanco opaco	Líquido blanco opaco
% de diazepam según el prospecto	104,4	102,9

- 10 Una carga de suspensión de la Tabla 11-2 se preparó y se sometió al ensayo de estabilidad a 40°C/75% de HR (condiciones aceleradas) durante 3 meses. La siguiente tabla proporciona las determinaciones de estabilidad para esta carga en los puntos temporales inicial, 1 mes y 3 meses.

Parámetro de ensayo	% inicial según el prospecto (100 mg/mL)	1 mes	3 meses
Apariencia	Líquido blanco opaco	Líquido blanco opaco	Líquido blanco
% de diazepam según el prospecto	104,4	102,7	108,7

- 15 Se realizó un ensayo cruzado aleatorio, de tres periodos, tres tratamientos, seis secuencias, en voluntarios sanos. Para cada dosis, cada voluntario se domicilió durante al menos 12 horas antes de cada dosis y hasta después de que se recogiera una muestra farmacocinética a las 24 horas. Se administraron dosis únicas de 100 µL de las composiciones farmacéuticas descritas en las Tablas 11-1 y 11-2 a cada voluntario como una pulverización en la fosa nasal izquierda de 100 µL por pulverización. Las muestras farmacocinéticas se recogieron en 22 puntos temporales durante 10 días. (puntos temporales FC: 2,5, 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos, 1, 1,5, 2, 4, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 144, 192 y 240 horas después de cada dosis). No se anotaron sucesos adversos serios. Los datos FC se compararon con los obtenidos con 5 mg de diazepam administrado de forma intravenosa. Los datos FC se resumen en la Tabla 11-3 y las Figuras 1-3.
- 20

Se encontró que la disolución de la Tabla 11-1 y la suspensión de la Tabla 11-2 se toleraban bien con solo sucesos adversos suaves presentados. Se encontró que la disolución de la Tabla 11-1 tenía biodisponibilidad similar a la administración intravenosa de diazepam (96% de la i.v.). La formulación intranasal de la Tabla 11-1 mostró una Tmax de 1,5 horas, una Cmax de aproximadamente 272 ng/mL. Estos resultados son comparables con los presentados en la bibliografía para el gel de diazepam disponible comercialmente (Diasstat®).

Pueden prepararse disoluciones similares a las descritas en la Tabla 11-1 que consisten en: diazepam (5-15% (p/v)), dodecilmaltósido (0,01-1% (p/v)), vitamina E (45-65% (p/v)), etanol (10-25% (p/v)) y alcohol bencílico (5-15% (p/v)); diazepam (9-11% (p/v)), dodecilmaltósido (0,1-0,5% (p/v)), vitamina E (50-60% (p/v)), etanol (15-22,5% (p/v)) y alcohol bencílico (7,5-12,5% (p/v)); o diazepam (10% (p/v)), dodecilmaltósido (0,15-0,3% (p/v)), vitamina E (50-60% (p/v)), etanol (17-20% (p/v)) y alcohol bencílico (10-12% (p/v)).

Las disoluciones similares a las descritas en la Tabla 11-1 alcanzan una biodisponibilidad que es de aproximadamente 80-125% de la alcanzada con la misma benzodiacepina administrada de forma intravenosa, por ejemplo, la biodisponibilidad que es de aproximadamente 90-110% de la alcanzada con la misma benzodiacepina administrada de forma intravenosa o aproximadamente 92,5 a 107,5% de la obtenida con la misma benzodiacepina administrada de forma intravenosa. Dichas disoluciones se usan en métodos de tratamiento de un paciente con convulsiones, crisis epilépticas y/o crisis intra-tratamiento. En algunas realizaciones, las disoluciones descritas en esta memoria se usan para tratar convulsiones tal como se tratan con gel de diazepam Diasstat®.

Un compendio de datos farmacocinéticos obtenidos para la disolución y una forma de suspensión de diazepam se muestra a continuación en la Tabla 11-3:

Tabla 11-3. Compendio de parámetros farmacocinéticos para diazepam intranasal (10 mg) e IV (5 mg)

Parámetro ^a	Pulverización nasal de diazepam (10 mg/100 µL)				Inyección de diazepam	
	NRL-1.A Suspensión		NRL-1.B Disolución		5 mg/mL IV	
	n	Media (DE) ^b	n	Media (DE) ^b	n	Media (DE) ^b
Cmax (ng/mL)	24	221 (78,6)	24	272 (100)	24	555 (316)
Tmax (h) ^b	24	1,00 (0,6, 2,0)	24	1,50 (0,8, 4,0)	24	0,03 (0,03, 0,50)
ABC _{0-t} (hxng/mL)	24	5229 (1463)	24	7340 (1882)	24	3832 (1150)
ABC _{0-∞} (hxng/mL)	20	5381 (1409)	20	7338 (2072)	24	4104 (1318)
λz (h ⁻¹)	20	0,0142 (0,0053)	20	0,0155 (0,0046)	24	0,0142 (0,0055)
t _{1/2} (h)	20	56,2 (23,0)	20	49,2 (16,9)	24	56,2 (21,0)

a: los valores medios se presentan como medias aritméticas

b: mediana (min, máx.) presentada para T_{max}

Los datos recogidos en el estudio se ilustran adicionalmente en las Figuras 1-3. La Figura 1 es un gráfico a escala lineal de la media aritmética de la concentración en plasma del diazepam después de la administración intranasal (IN) de 10 mg de diazepam como la suspensión de la Tabla 11-2 y después de la administración IN de 10 mg de diazepam como una disolución de la Tabla 11-1 comparadas con la administración intravenosa (IV) de 5 mg de diazepam. La Figura 2 es un gráfico de escala semi-logarítmica de los mismos datos mostrados en la Figura 1. La Figura 3 muestra las primeras 24 horas de datos de la Figura 1 en una escala lineal.

REIVINDICACIONES

1. Una disolución farmacéutica para usar en un método de tratamiento de convulsiones mediante administración nasal de dicha disolución farmacéutica que consiste en:
 - (a) un fármaco de benzodiacepina;
 - 5 (b) uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad de 30% a 95% (p/p);
 - (c) 1-25% (p/v) de etanol y 1-25% (p/v) de alcohol bencílico, en una cantidad combinada de 10% a 50% (p/p);
 - (d) un alquilglucósido; y
 - (e) opcionalmente al menos un ingrediente farmacéuticamente activo o excipiente adicional.
- 10 2. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 1, en donde el fármaco de benzodiacepina se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumacenilo, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, loprazolam, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y cualquier combinación de los mismos.
- 15 3. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 2, que contiene de 1 a 20% (p/v) de benzodiacepina.
4. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 3, que contiene de 1 a 20% (p/v) de diazepam.
5. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 1, en donde el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, tocofersolano, cualquier isómero de los mismos, cualquier éster
- 20 de los mismos, cualquier análogo de los mismos y cualquier combinación de los mismos.
6. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 1, que contiene 10-22,5% (p/v) de etanol y 7,5-12,5% (p/v) de alcohol bencílico.
7. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 1, en donde el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, está en una cantidad de 45% a 85% (p/p).
- 25 8. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 1, que consiste en 5-15% (p/v) de diazepam, 0,01-1% (p/v) de alquilglucósido, 45-65% (p/v) de vitamina E, 10-25% (p/v) de etanol y 5-15% (p/v) de alcohol bencílico.
9. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 1, en donde la formulación farmacéuticamente aceptable comprende al menos 0,01% (p/p) de un alquilglucósido.
10. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 9, en donde la formulación farmacéuticamente
- 30 aceptable comprende de 0,01% a 1% (p/p) de dodecilmaltósido.
11. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 1, que consiste en diazepam, vitamina E, etanol, alcohol bencílico y dodecilmaltósido.
12. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 1, que consiste en 5-15% (p/v) de diazepam, 45-65% (p/v) de vitamina E, 10-25% (p/v) de etanol, 5-15% (p/v) de alcohol bencílico y 0,01%-1% (p/v) de dodecilmaltósido.
- 35 13. La disolución farmacéutica para usar según la reivindicación 1, que consiste en 10% (p/v) de diazepam, 56,47% (p/v) de vitamina E, c.s. de etanol deshidratado, 10,5% (p/v) de alcohol bencílico y 0,25% (p/v) de dodecilmaltósido.

FIG. 1

Escala lineal

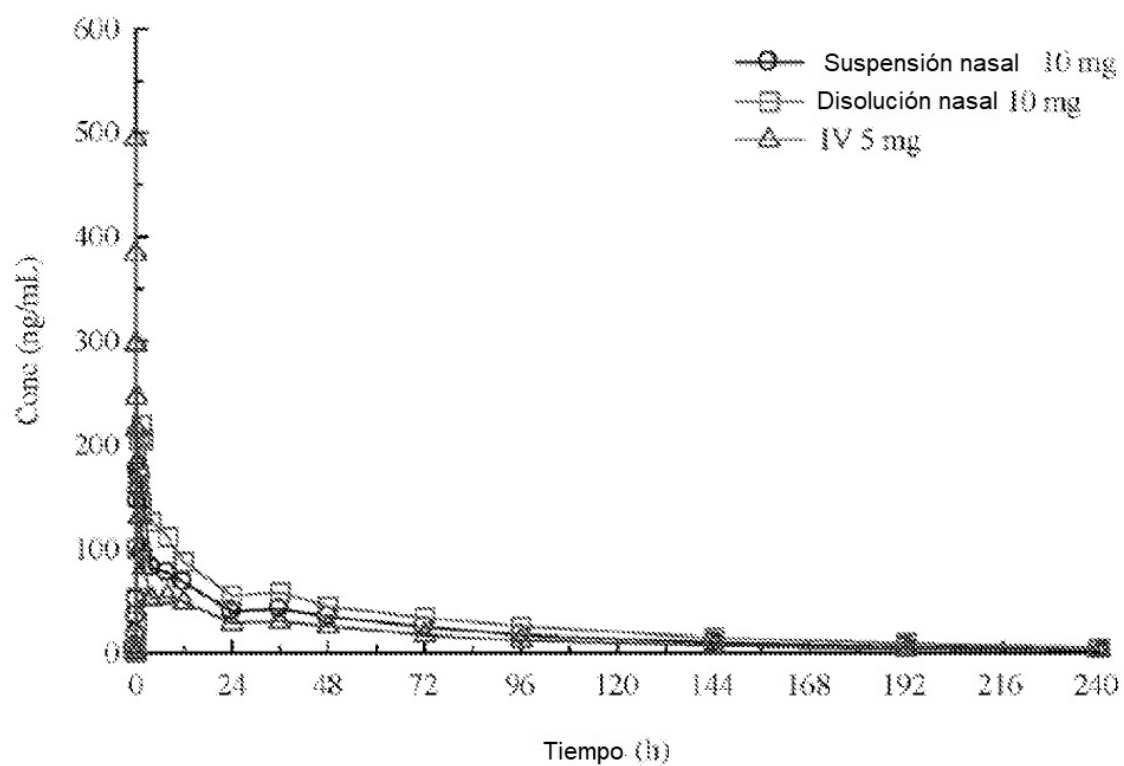


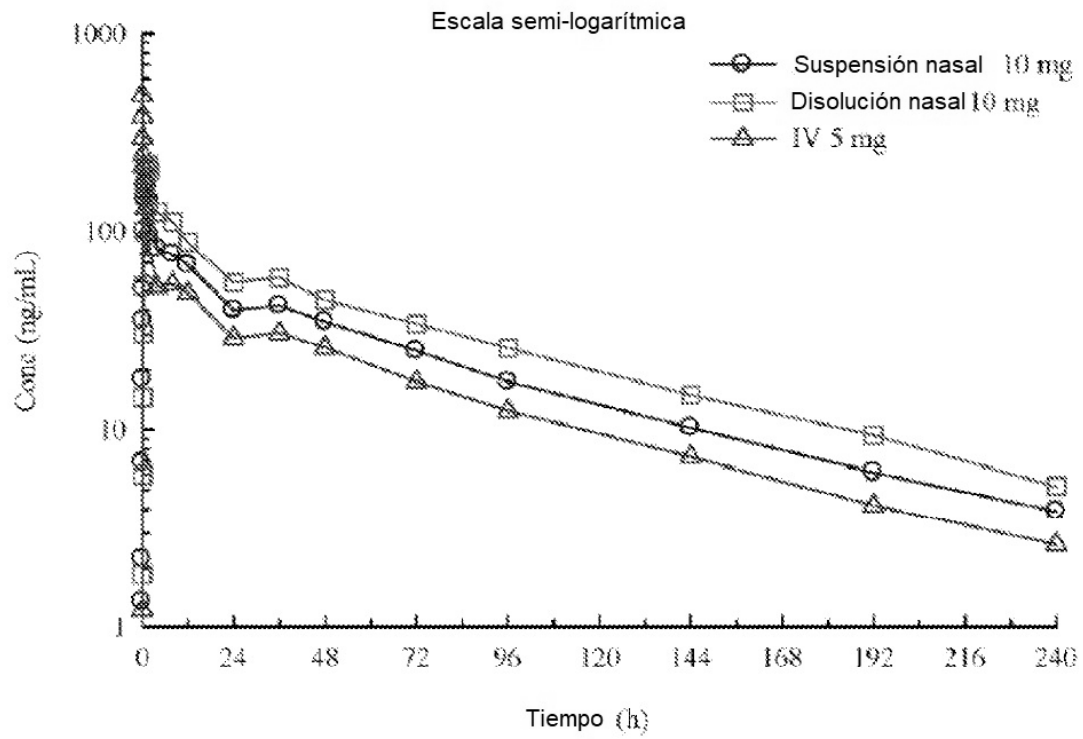
FIG. 2

FIG. 3

Escala lineal

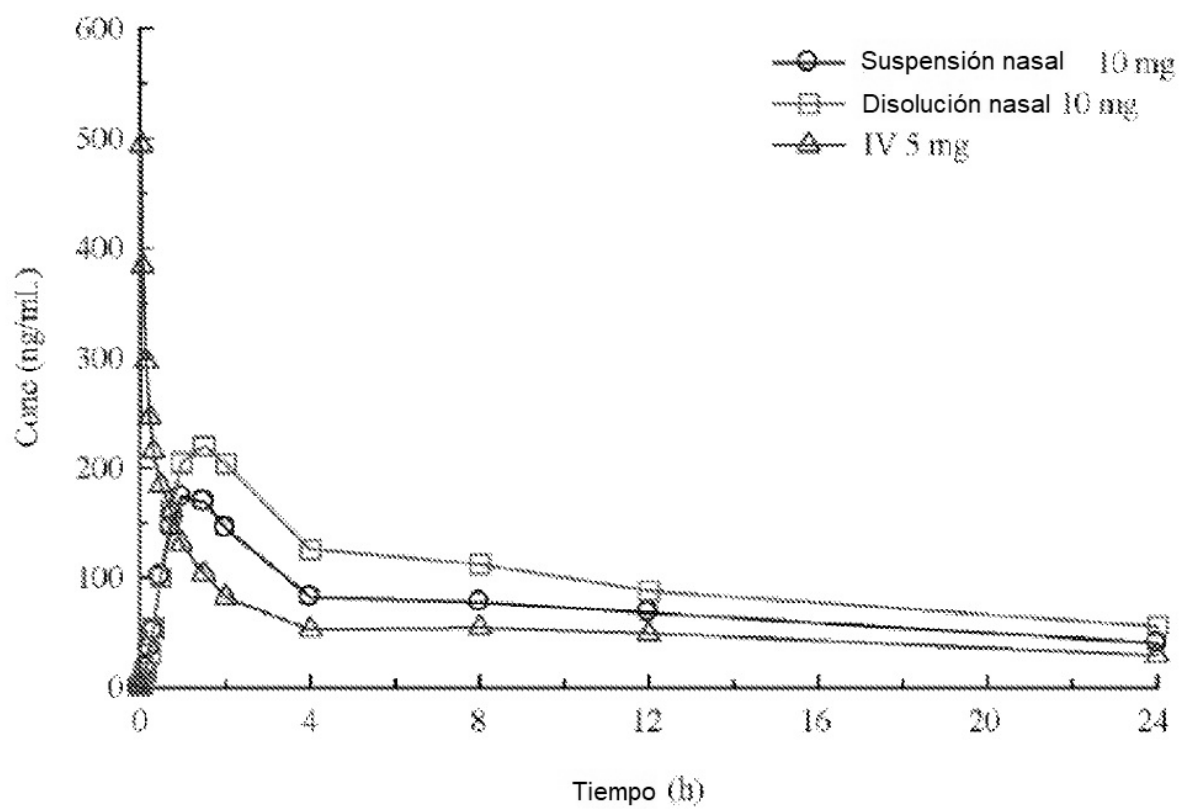


FIG. 4: Diagrama de flujo para la fabricación de disolución de diazepam

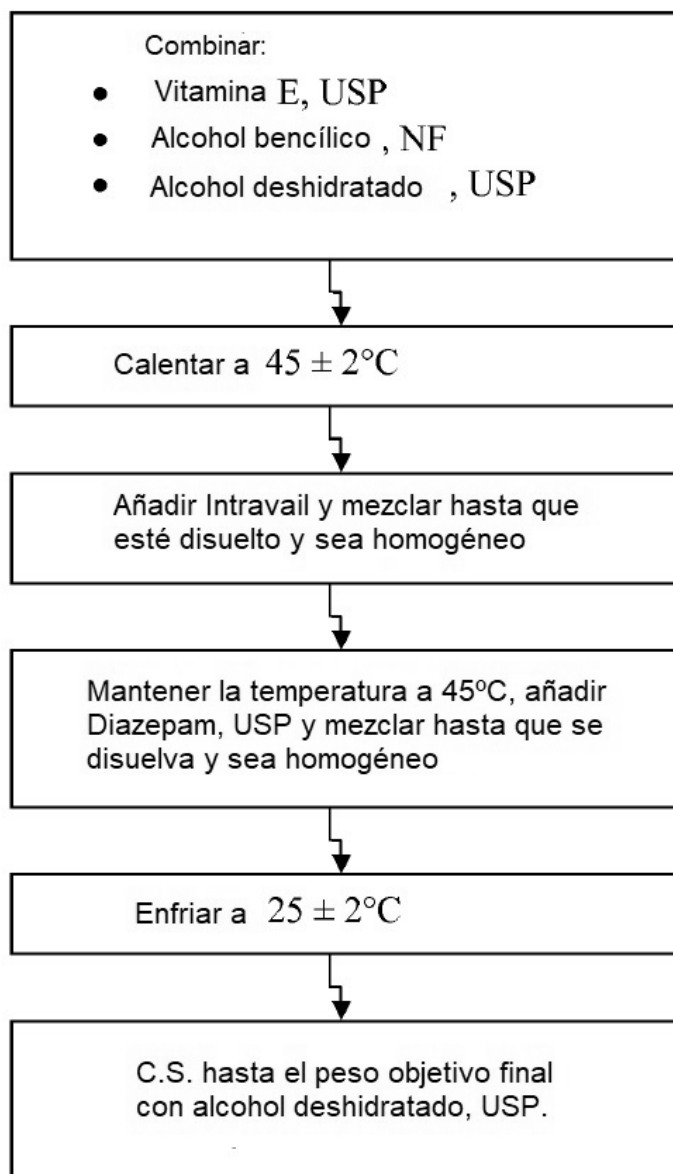


FIG. 5: Diagrama de flujo para la preparación de suspensión de diazepam

Diagrama de flujo para la preparación de NRL-1 A

