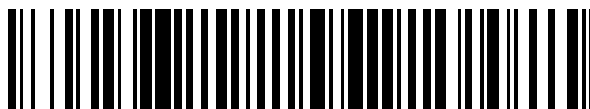


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 848**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)	A61K 31/455	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)		
A61K 47/18	(2007.01)		
A61K 47/22	(2006.01)		
A61K 9/08	(2006.01)		
A61K 47/40	(2006.01)		
A61K 31/5517	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2012** **PCT/IL2012/050060**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2012** **WO12114342**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2012** **E 12749603 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** **EP 2678320**

54 Título: **Complejos de flumazenil, composiciones que los comprenden y usos de los mismos**

30 Prioridad:

23.02.2011 US 201161445559 P

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

05.03.2019

73 Titular/es:

**COERULEUS LTD. (100.0%)
Industrial Zone P.O. Box 12
12900 Katzrin, IL**

72 Inventor/es:

AMSELEM, SHIMON

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 702 848 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

Complejos de flumazenil, composiciones que los comprenden y usos de los mismos

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 [0001] La presente invención proporciona complejos solubles de flumazenil, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y el uso de dichas composiciones para aliviar o contrarrestar los diversos tipos de hipersomnia, somnolencia, efectos residuales asociados con la administración de sueño/fármacos hipnóticos, sedación, intoxicación por alcohol y encefalopatía hepática.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] Flumazenil (llamado químicamente etil 8-fluoro-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxilato), también conocido como Ro 15-1788, Anexate™, Lanexat™, Mazicon™ y Romazicon™, se describió inicialmente en el documento US 4.316.839. El flumazenil es una imidazobenzodiazepina que tiene una alta afinidad por el complejo receptor de GABA_A/benzodiazepina, el sitio de unión específico de las benzodiazepinas. Dado que el flumazenil es un inhibidor competitivo de las benzodiazepinas, se utiliza para revertir la sedación y la anestesia inducidas por benzodiazepinas después de procedimientos terapéuticos o de diagnóstico (por ejemplo, el documento WO 2009/114740). También se sabe que el flumazenil revierte el efecto de los medicamentos que no son benzodiazepinas, como el zolpidem hipnótico de imidazopiridina (por ejemplo, Patat y otros, Clin Pharmacol Ther., 1994, 56 (4): 430-6). El flumazenil en combinación con hidroxizina y gabapentina se usa para tratar la adicción a los estimulantes (metanfetamina) (Bond AJ, 1998, CNS Drugs, 9 (1): 41-57). El flumazenil también es eficaz en el tratamiento de la encefalopatía hepática (Als-Nielsen B et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, número 2. Art. No: CD002798. DOI: 10.1002/14651858.CD002798.pub2). Los efectos terapéuticos mencionados anteriormente se lograron mediante la administración intravenosa de flumazenil en una formulación líquida.

30 [0003] Una formulación líquida de flumazenil (Romazicon®) está aprobado actualmente para revertir los efectos sedantes de las benzodiazepinas. Debido a la solubilidad limitada de flumazenil, la formulación líquida de Romazicon® contiene solo 0,01% de flumazenil. La baja solubilidad en agua se correlaciona con frecuencia con una baja absorción y biodisponibilidad del fármaco, y limita la cantidad de fármaco que se puede administrar en una composición farmacéutica.

35 [0004] El uso de hidrótopos, tales como nicotinamida, por formación de complejos con compuestos insolubles con el fin de mejorar su solubilidad es conocido, por ejemplo, US 6.087.353.

40 [0005] El documento WO 2009/114740 se refiere a un método para tratar la hipersomnia mediada por el receptor GABAA, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antagonista del receptor GABAA, tal como flumazenil, claritromicina, picrotoxina, cicutoxina bicultina y oenantotoxin. No se describe una combinación de nicotinamida con flumazenil ni un complejo, co-cristal o cualquier combinación binaria de flumazenil con otro agente, como un agente de complejación.

45 [0006] US 4.316.839 describe la preparación de derivados de imidazodiazepina, incluyendo flumazenil. No se describe un complejo de nicotinamida con flumazenil.

50 [0007] Miroshnyk et al. (Expert opinion on drug delivery. Information health. GB. 4/2009) informa que los compuestos que incluyen dos o más moléculas neutras pueden formar complejos, co-cristales o compuestos binarios. Al formar co-cristales, se debe seleccionar un agente de co-cristalización apropiado.

[0008] El documento WO 2004/089313 describe co-cristales de nicotinamida de olanzapina solubles formados por la recristalización de sales de olanzapina en un disolvente de cristalización que comprende nicotinamida.

55 [0009] Sigue existiendo una necesidad no satisfecha para formular derivados de flumazenil que son altamente solubles y por lo tanto adecuados para la preparación de formulaciones de flumazenil altamente concentradas.

SUMARIO DE LA INVENCION

60 [0010] La presente invención se dirige a complejos farmacéuticamente aceptables de flumazenil, que comprende flumazenil y nicotinamida. Los complejos de flumazenil de la invención son altamente solubles, al tiempo que mantienen la actividad terapéutica conocida para flumazenil, es decir, mejorar o inhibir cualquier tipo de hipersomnia y somnolencia, incluida la hipersomnia endógena asociada con la hiperactivación de GABA o hipersomnia exógena e, g, hipersomnia residual asociada con la administración de sueño/drogas hipnóticas y la mejora o inhibición de la intoxicación por alcohol, o el tratamiento de la encefalopatía hepática o cualquier otra enfermedad o trastorno asociado con la sedación relacionada con GABA o hipnóticos. Teniendo una solubilidad significativamente mayor de flumazenil, los complejos de flumazenil de la invención ofrecen una ventaja pronunciada sobre las composiciones de

flumazenil actualmente conocidas en la técnica. Además, los complejos de flumazenil de la invención son ventajosos para la preparación de formulaciones adecuadas para la autoadministración, tales como la administración sublingual, evitando así la participación de los cuidadores profesionales y la necesidad de ingresar a un centro de salud.

[0011] La presente invención se basa en parte en el descubrimiento inesperado de que un complejo de flumazenil con nicotinamida es más soluble que flumazenil solo. Por consiguiente, estos compuestos son adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas altamente concentradas de flumazenil. Esto permite la administración de dosis más altas de flumazenil (por volumen) que las disponibles actualmente. Típicamente, la concentración de flumazenil en forma de los complejos de flumazenil de la invención está dentro del rango de alrededor de 0,4 a 2%. Esta concentración es mucho más alta que la concentración de flumazenil en formulaciones disponibles comercialmente. De hecho, la concentración de flumazenil en las composiciones farmacéuticas de la invención es mayor en más de dos órdenes de magnitud a partir de la concentración de flumazenil en las formulaciones disponibles comercialmente. Las composiciones de flumazenil altamente concentradas son particularmente ventajosas en vista de la dosis diaria máxima recomendada aprobada para la solución de flumazenil (por ejemplo, Romazicon®), que es de 3 mg. Ya que la concentración de flumazenil en la solución comercial es solo del 0,01%, una dosis de 3 mg requiere la administración de un gran volumen de la solución de flumazenil, hasta 30 ml. La presente invención supera esta deficiencia al proporcionar formulaciones concentradas que pueden administrarse en volúmenes más bajos, mejorando así el cumplimiento del paciente. La administración de formulaciones altamente concentradas de flumazenil también permite aplicar más vías de administración, específicamente, vía sublingual, submucosa, intramuscular, transdérmica o cualquier vía de administración parenteral.

[0012] La administración sublingual de las formulaciones de la invención es de ventaja especial. Además de ser fácil de administrar, la vía sublingual evita el primer metabolismo hepático, la absorbancia de flumazenil es inmediata, por lo que se puede lograr una respuesta rápida a la terapia.

[0013] A pesar de ser altamente concentradas, las formulaciones de la invención son estables y no se produce la precipitación durante el almacenamiento. La estabilidad de las formulaciones de la invención las hace adecuadas para largos periodos de almacenamiento.

[0014] De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona un complejo de acetato de 8-fluoro-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxilato (flumazenil) o una sal del mismo y nicotinamida.

[0015] La presente invención contempla composiciones que comprenden los complejos de flumazenil de la invención, y la ciclodextrina como un excipiente adicional.

[0016] El agente de complejación es nicotinamida o un derivado del mismo. Según otra realización, el derivado de nicotinamida se selecciona del grupo que consiste en: derivados de 2-amino-nicotinamida, derivado de 5-fenil-nicotinamida y derivado de nicotinamida 6-sustituido.

[0017] De acuerdo con otra realización más, la relación de agente de complejación:flumazenil está en el intervalo de 1:1 a 2:1.

[0018] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un complejo de apilamiento de nicotinamida de flumazenil.

[0019] De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el complejo de flumazenil y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0020] De acuerdo con otra realización más, la composición farmacéutica está en una forma seleccionada de entre el grupo que consiste en: una píldora, tableta, pastilla, comprimido recubierto, gránulo, cápsula, cápsula de gelatina dura o blanda, solución acuosa, solución alcohólica, solución aceitosa, jarabe, supositorio de pastilla de suspensión de emulsión, solución para inyección o infusión, pomada, tintura, crema, loción, polvo, aerosol, sistemas terapéuticos transdérmicos, aerosol nasal, aerosol bucal, mezcla de aerosol, microcápsula, implante, varilla y yeso. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0021] De acuerdo con otra realización más, la composición farmacéutica está en una forma seleccionada de entre el grupo que consiste en: liberación inmediata, liberación retardada, liberación pulsátil, liberación continua y la liberación repetitiva. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0022] De acuerdo con todavía otra realización, la composición está en una forma de dosificación sólida. De acuerdo con otra realización más, la composición es adecuada para administración oral.

[0023] De acuerdo con todavía otra realización, la concentración de flumazenil en la composición farmacéutica se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,4 a 2% p/p. De acuerdo con otra realización más, la concentración de flumazenil está dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a 1,8% p/p. Según ciertas

realizaciones, la concentración de flumazenil está dentro del rango de aproximadamente 0,6 a 1,5% p/p.

[0024] De acuerdo con otra realización más, la composición farmacéutica comprende el complejo de flumazenil como un ingrediente activo, y un agente de solubilización seleccionado de un alcohol, un glicol y una combinación de los mismos. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0025] De acuerdo con otra realización más, el agente solubilizante comprende una combinación de un alcohol y un glicol en el que el alcohol:relación de glicol es al menos 1,5:1. De acuerdo con otra realización más, la proporción de alcohol: glicol está en el intervalo de 1,5:1 a 5:1.

[0026] De acuerdo con otra realización más, el agente solubilizante comprende una combinación de un alcohol y un glicol en el que la concentración del agente solubilizante es de al menos 40%. Según aún otra realización, el agente solubilizante comprende una combinación de un alcohol y un glicol en el que la concentración del agente solubilizante está en el intervalo del 40% al 60%. De acuerdo con otra realización más, el agente solubilizante comprende etanol y propilenglicol.

[0027] De acuerdo con otra realización más, la composición farmacéutica comprende además un agente tampón.

[0028] Según aún otra realización, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en: un potenciador de la penetración, un surfactante y ciclodextrina, como agente complejante de inclusión. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0029] De acuerdo con otra forma de realización, la ciclodextrina es hidroxipropil β -ciclodextrina (HPCD). La ciclodextrina se formula preferiblemente en un tampón que tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 6. En una realización particular, la ciclodextrina (por ejemplo, HPCD) se formula en un tampón de ácido cítrico que tiene un pH de aproximadamente 4.

[0030] De acuerdo con todavía otra realización, el conservante se selecciona del grupo que consiste en alcohol bencílico, propilparabeno, metilparabeno y combinaciones de los mismos. En una realización, el conservante es alcohol bencílico. En otra realización, el conservante es una combinación de propilparabeno y metilparabeno. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0031] De acuerdo con otra realización más, el potenciador de la penetración es mentol.

[0032] De acuerdo con otra realización más, el agente de tamponamiento se selecciona del grupo que consiste en: tampón cítrico, cloruro de sodio y combinaciones de los mismos. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0033] De acuerdo con todavía otra realización, el tensioactivo es un tensioactivo catiónico. Según otra realización más, el tensioactivo es cloruro de benzalconio.

[0034] De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona el complejo de flumazenil como se ha descrito antes para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de somnolencia excesiva, intoxicación por alcohol y la encefalopatía hepática.

[0035] De acuerdo con una realización, la somnolencia excesiva se selecciona del grupo que consiste en: somnolencia excesiva asociada con hipersomnia, somnolencia excesiva asociada con somnolencia, síntomas asociados con la sobredosis de un fármaco sueño, somnolencia excesiva asociada a la sedación y la anestesia inducida por drogas del sueño, somnolencia excesiva asociada con la adicción a drogas del sueño, somnolencia excesiva asociada con la adicción a los estimulantes, enfermedad de Alzheimer, ansiedad, esquizofrenia, específicamente, esquizofrenia asociada con la somnolencia excesiva, el efecto recurrente de una droga del sueño, deterioro del equilibrio inducido por una droga del sueño o cualquier combinación de los mismos.

[0036] Según otra realización, la somnolencia excesiva es causada por la intoxicación por alcohol.

[0037] Según otra realización, el estimulante es la metanfetamina. Según otra realización, el tratamiento del sueño excesivo asociado con la adicción a los estimulantes comprende además la administración del complejo flumazenil, o la composición farmacéutica que lo comprende, en combinación con hidroxizina y gabapentina.

[0038] De acuerdo con otra realización más, el fármaco del sueño se selecciona entre el grupo constituido por una benzodiazepina, un modulador de benzodiazepina, un análogo de benzodiazepina, un no-benzodiazepina, un antagonista del receptor 5-HT_{2A}, un agonista del receptor de melatonina, un antagonista del receptor de orexina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un antihistamínico y un producto herbal.

[0039] De acuerdo con otra realización más, el fármaco para el sueño es un fármaco sedante/hipnótico.

[0040] De acuerdo con otra realización más, el fármaco de sueño es un fármaco sedante/hipnótico de benzodiazepina. De acuerdo con otra realización más, el fármaco para el sueño de la benzodiazepina se selecciona del grupo que consiste en alprazolam, bromazepam, clonazepam, clotiazepam, cloxazolam, diazepam, estazolam, etizolam, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, lorazepam, medazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, olanzapina, oxazepam, quazepam, temazepam y triazolam.

[0041] De acuerdo con otra realización más, el tratamiento de la somnolencia excesiva comprende revertir la sedación inducida por benzodiazepina y la anestesia después de procedimientos terapéuticos o de diagnóstico.

[0042] De acuerdo con otra realización más, la droga para el sueño es un sedante no benzodiazepínico/fármaco hipnótico. De acuerdo con otra realización más, el fármaco para el sueño que no contiene benzodiazepina se selecciona del grupo que consiste en adiplon (NG-2-73), agomelatina, almoxerante (ACT-078573), brotizolam, difenhidramina, divaplón, doxepina, eplivanserina (SR) 46349, succinato de doxilamina, eszopiclona, indiplon, ocinaplón, pagoclone, pazinaclo, pruvanserina (EMD 281014), suproclon, suriclone, L-triptófano, 5-hidroxi-L-triptófano, melatonina, melatoninina, receptores de iones PD-6735, dipéptido muramilo, ramelteón, sustancia que promueve el sueño, uridina, volinanserina (M-100907), zaleplón, zolpidem, zolpidem hipnótico imidazopiridina, APD125, ACP-103, PD 200-390, HY10275, GW649863 y EVT-201, GW649863 y EVT-201.

[0043] De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona el complejo de flumazenil como se ha descrito antes para su uso en el tratamiento de la intoxicación por alcohol.

[0044] De acuerdo con una otra realización, la somnolencia excesiva causada por intoxicación de alcohol se trata por uno cualquiera o más de revertir los efectos de la intoxicación por alcohol, la reducción de los efectos de la intoxicación por alcohol, aliviar los efectos de la intoxicación por alcohol y/o mejorar el rendimiento después de consumo de alcohol.

[0045] De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona el complejo de flumazenil como se ha descrito antes para su uso en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

[0046] Según otra forma de realización, la vía de administración se selecciona del grupo constituido por: oral, bucal, sublingual, transdérmica, transmucosa, intranasal, intravenosa (*iv*), intraperitoneal (*ip*), intramuscular (*im*), subcutánea (*sc.*) o intratecal (*it.*). Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0047] De acuerdo con otra realización más, la composición farmacéutica que comprende el complejo flumazenil de la presente invención pueden coadministrarse de forma concomitante o en secuencia junto con un agente promotor de la vigilia. Según aún otra realización, el agente promotor de la vigilia se selecciona del grupo que consiste en modafinilo, armodafinilo, adrafinilo, metilfenidato, nefazodona, oxicato de sodio, fentermina, pemolina, adrenalina, metilxantinas, teobromina, cafeína y una combinación de los mismos.

[0048] Otros objetos, características y ventajas de la presente invención quedarán claras a partir de la siguiente descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0049]

La **Figura 1** es una presentación esquemática de una sal de ácido clorhídrico flumazenil.

La **Figura 2** muestra un cromatograma de 0,6 mg/ml de solución de nicotinamida en diluyentes.

La **Figura 3** muestra un cromatograma de 40 µg/ml de solución de flumazenil en diluyentes.

La **Figura 4** muestra un cromatograma de un complejo de nicotinamida flumazenil en diluyentes.

La **Figura 5** presenta la distribución del peso corporal de las ratas (tratamiento 1F y placebo 2F) en el estudio de la reversión de los efectos sedantes-hipnóticos inducidos por diazepam.

La **Figura 6** muestra el tiempo de sueño de las ratas (tratamiento 1F y placebo 2F) después del tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0050] La presente invención se refiere a complejos de flumazenil farmacéuticamente aceptables que comprenden flumazenil y nicotinamida.

[0051] Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos de residuos básicos tales como aminas y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácidos minerales (por ejemplo, HCl) y ácidos nicotínicos. Las sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico,

fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroxicaico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, caracol, toluensulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

[0052] De acuerdo con realizaciones particulares, las sales de la presente invención son sales de adición de ácido de flumazenil. Según algunas realizaciones, las sales de la presente invención son sales de adición de ácido de flumazenil distintas de la sal de adición de ácido flumazenil HCl.

[0053] Las sales de adición de ácido pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido benzoico.

[0054] Los términos "sal de ácido" y "sales de adición de ácido" son sinónimos y se refieren a una clase de sales formadas por la neutralización parcial de ácidos próticos, dipróticos o polipróticos. En los ácidos dipróticos o polipróticos, debido a que el ácido parental está solo neutralizado parcialmente, quedan uno o más protones reemplazables. Los compuestos de sal ácida pueden actuar como un ácido o una base: la adición de un ácido adecuadamente fuerte restaurará los protones, y la adición de una base adecuadamente fuerte eliminará los protones. El pH de una solución de una sal ácida dependerá de las constantes de equilibrio relevantes y las cantidades de cualquier base o ácido adicional.

[0055] Tal como se utiliza aquí, el término "agente de complejación de apilamiento" se refiere a agente de complejación que se forma una estructura en capas que consiste en capas planas del agente de complejación apilada por encima y por debajo de los compuestos con los que se forma el complejo. Este mecanismo es particularmente adecuado para complejar moléculas insolubles que tienen una configuración relativamente plana, como flumazenil. Preferiblemente, el agente de complejación de apilamiento también tiene una configuración relativamente plana. Los agentes de complejación de apilamiento incluyen nicotinamida y derivados de nicotinamida.

[0056] El término "derivados de nicotinamida" como se usa en el presente documento se entiende que incluye cualquier derivado de nicotinamida capaz de formar un complejo con flumazenil con una solubilidad mejorada en comparación con la solubilidad de flumazenil no complejo. Los derivados de nicotinamida aceptables incluyen, pero no se limitan a, los derivados de nicotinamida descritos en uno cualquiera o más de: las patentes de EE.UU. Números 7.056.934 y 7.153.870; WO 2008/071665; Kuramochia et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 13 (12), 2005, 4022-4036; y Fonti et al., Nucl Med Biol., 1999, 26 (6): 681-6, entre otros. Otros ejemplos no limitativos de derivados de nicotinamida incluyen derivados de 2-amino-nicotinamida, derivados de 5-fenil-nicotinamida y derivados de nicotinamida sustituidos en 6.

[0057] La formación del complejo, que es de naturaleza no covalente, se puede lograr mezclando las proporciones apropiadas de la composición derivada del disolvente y la nicotinamida de la misma en un vehículo líquido adecuado, que puede ser acuoso, orgánico o una combinación de ambos. Se pueden agregar excipientes adicionales, tales como surfactantes, polioles, disacáridos para facilitar la complejación o para ayudar en la dispersabilidad. El complejo resultante puede aislarse como un polvo seco mediante cualquier proceso conocido en la técnica (co-precipitación y secado, evaporación del vehículo líquido, secado por pulverización, liofilización, etc.). El tamaño de partícula puede reducirse mediante cualquier técnica estándar conocida en la técnica, si se desea. El complejo resultante puede usarse sin modificaciones adicionales o puede combinarse en una variedad de otras formulaciones o vehículos según se requiera.

[0058] El complejo de flumazenil de apilamiento de la invención es un complejo de nicotinamida flumazenil. La nicotinamida, también conocida como niacinamida y amida del ácido nicotínico, es la amida del ácido nicotínico (vitamina B3/niacina) y también se conoce como 3-piridincarboxamida, amida del ácido nicotínico y vitamina PP.

[0059] La nicotinamida se ha administrado en los últimos años en dosis altas para una variedad de aplicaciones terapéuticas. Para fines reglamentarios, la nicotinamida se clasifica como un aditivo alimentario en lugar de un medicamento, una categoría que requiere la evaluación de seguridad formal que normalmente se espera de los nuevos medicamentos y terapias. En general, y como se detalla a continuación, la nicotinamida se considera segura. El índice terapéutico de la nicotinamida es amplio, pero en dosis muy altas (es decir, en megadosis) se ha informado hepatotoxicidad reversible en animales y humanos. Las anomalías menores de las enzimas hepáticas pueden ocurrir con poca frecuencia con las dosis utilizadas para la prevención de la diabetes. No hay evidencia de teratogenicidad en estudios con animales y no hay evidencia de oncogenicidad en humanos. La inhibición del crecimiento se mostró en ratas, pero el crecimiento en niños no se ve afectado. Además, se han notificado grados menores de resistencia a la insulina atribuidos a la nicotinamida. Las dosis altas de nicotinamida, es decir, en exceso de 3 g/día, deben considerarse un fármaco con potencial tóxico en dosis de adultos y el uso sin supervisión debe descartarse.

[0060] La relación de flumazenil: nicotinamida en el complejo de apilamiento de la invención está dentro del intervalo de 1:1 a 1:2. En ciertas realizaciones, la relación flumazenil:nicotinamida en el complejo de la invención es de aproximadamente 1:1,5. Esta relación aumenta la solubilidad del flumazenil de modo que se obtienen formulaciones

que comprenden aproximadamente 1% de flumazenil con excelente solubilidad. La cantidad de nicotinamida en tales formulaciones es de aproximadamente el 1,5%. Por consiguiente, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende 3 mg de flumazenil, que es aproximadamente la dosis diaria máxima permitida para flumazenil, corresponde a 4.5 mg de nicotinamida. Una cantidad de 4,5 mg de nicotinamida es menor en un factor de aproximadamente 670 de 3 gr. (cuando 3 g se considera una dosis alta y potencialmente tóxica, para la nicotinamida).

[0061] La toxicidad marginal de nicotinamida hace que sea ventajosa con respecto a otros agentes de complejación. Por ejemplo, las ciclodextrinas, otra familia de agentes complejantes, que aumentan la solubilidad de los compuestos poco solubles por medio de la inclusión, se encuentran tóxicas en concentraciones relativamente bajas, aunque existen diferencias significativas entre la citotoxicidad de los diversos derivados de ciclodextrina.

[0062] Por ejemplo, la cantidad de paclitaxel solubilizado (como Taxol®), un fármaco escasamente soluble, aumentó con la concentración de ciclodextrina. Sin embargo, algunas de las ciclodextrinas ensayadas en este estudio se encontraron tóxicas en ratones con una dosis máxima tolerada de 2 g/kg de peso corporal, que es la cantidad de ciclodextrina requerida para administrar paclitaxel a 10 mg/kg. Otras ciclodextrinas permitieron la administración de paclitaxel en dosis más altas, pero tuvieron una dosis máxima tolerada de 25 mg de fármaco/kg.

[0063] Otra ventaja atribuida al complejo flumazenil-nicotinamida de la invención es de larga vida útil. Como se ejemplifica a continuación, el complejo de flumazenil de la invención tiene una estabilidad excepcional, durante días, semanas y meses de almacenamiento a temperatura ambiente e incluso a temperaturas más altas.

[0064] Sin estar ligado a ninguna teoría o mecanismo merece la pena señalar que las ciclodextrinas y nicotinamida aumentan solubilidad por diferentes mecanismos de complejación. Se ha sugerido que el complejo de nicotinamida con especies hidrófobas ("invitadas") está hecho de una pila de nicotinamida y la especie huésped, por lo que una o más "hojas" de nicotinamida se apilan por encima y por debajo de una capa de las especies hidrófobas. Claramente, la formación de la pila depende de la configuración 3D de los miembros del complejo. Si bien la nicotinamida es sustancialmente plana, para la formación de un complejo apilado, generalmente se requiere que las especies huésped hidrófobas también sean planas. La formación de complejos por las ciclodextrinas se ejerce a modo de inclusión. Las ciclodextrinas forman una cavidad, que tiene un núcleo hidrófobo interno y un núcleo hidrófilo externo, donde la cavidad atrapa las especies hidrófobas. El complejo resultante exhibe propiedades físicas y químicas modificadas, principalmente en términos de solubilidad en agua. Las ciclodextrinas son moléculas relativamente grandes (con un peso molecular que oscila entre casi 1000 y más de 1500), con una superficie exterior hidratada y, en condiciones normales, las moléculas de ciclodextrina solo permearán las membranas biológicas con una dificultad considerable.

[0065] La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el complejo de flumazenil como el ingrediente farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéutico aceptable.

[0066] Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden preferiblemente uno o más portadores aceptables farmacéuticos y el constituyente activo. El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el agente terapéutico. Los vehículos en la composición farmacéutica pueden comprender un aglomerante, tal como celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona (polividona o povidona), goma de tragacanto, gelatina, almidón, lactosa o monohidrato de lactosa; un agente desintegrante, tal como ácido alginico, almidón de maíz y similares; un lubricante o surfactante, tal como estearato de magnesio, o sulfato de lauril sódico; un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; y/o un agente saborizante, como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja. Más ejemplos de los vehículos incluyen, pero no se limitan a, solución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceites vegetales, miristato de isopropilo, etc. Para la administración tópica, los compuestos de la presente invención pueden formularse en forma de ungüento o crema. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0067] El vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

[0068] La composición farmacéutica que comprende el complejo de flumazenil de la invención como el ingrediente activo, puede comprender además ciclodextrinas, al menos un agente solubilizante, al menos un potenciador de la penetración, y al menos un conservante. La composición farmacéutica puede comprender además excipientes adicionales, tales como agentes aromatizantes, entre otros.

[0069] El agente solubilizante es preferiblemente un disolvente polar tal como mono- o poli-alcoholes lineales o configuración ramificada (por ejemplo, alcoholes C1 a C8). Los ejemplos no limitantes incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, t-butanol, n-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, neopentanol, 1-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 1-octanol, así como cualquier isómero geométrico, enantiómero y diastereómero de cualquiera de los anteriores. Otros disolventes polares adecuados incluyen glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol y sus polímeros que tienen un peso molecular entre 400 y 1.000. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. En una realización particular, el agente

solubilizante es una combinación de etanol y propilenglicol.

[0070] Agentes solubilizantes preferidos incluyen alcoholes, glicoles y combinaciones de los mismos. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0071] De acuerdo con algunas realizaciones, el agente solubilizante en la composición de la invención comprende una combinación de un alcohol y un glicol en el que el alcohol: relación de glicol es al menos 1,5:1 o en el intervalo de 1,5:1 a 5:1. El agente solubilizante, preferiblemente en forma de combinación de un alcohol y un glicol, puede ser al menos el 40%, o en el intervalo del 40% al 60%, del peso total de la composición farmacéutica de la invención.

[0072] La expresión "ciclodextrina" como se usa en este documento significa α -, β - o γ -ciclodextrina o un derivado del mismo. Los derivados de ciclodextrina adecuados para uso en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a la ciclodextrina enumerada anteriormente, por ejemplo, derivados de hidroxipropilo de α -, β - y γ -ciclodextrina, ciclodextrinas sulfoalquiléter tales como sulfobutiléter β -ciclodextrina, ciclodextrinas alquiladas tales como la β -ciclodextrina metilada aleatoriamente, y diversas ciclodextrinas ramificadas tales como glucosil- y maltosil β -ciclodextrina. Otras ciclodextrinas se describen en la publicación de patente estadounidense US 2004/0186075, cuyos contenidos se incorporan por referencia en su totalidad.

[0073] En una realización actualmente preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil β -ciclodextrina (HPCD). La ciclodextrina se formula preferiblemente en un tampón que tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 6. En una realización particular, la ciclodextrina (por ejemplo, HPCD) se formula en un tampón de ácido cítrico que tiene un pH de aproximadamente 4.

[0074] El componente de ciclodextrina de las formulaciones de la presente invención puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 95% p/p, por ejemplo de aproximadamente 30% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 75%, o aproximadamente 60% basado en las formulaciones de la invención. En general, se reconoce que las ciclodextrinas actúan como portadores verdaderos al mantener las moléculas del fármaco hidrofóbico en solución y administrarlas a la superficie de la membrana biológica, por ejemplo, la piel, la mucosa o la córnea del ojo, donde se reparten en la membrana. La membrana relativamente lipófila tiene una baja afinidad por las moléculas de ciclodextrina hidrófilas y, por lo tanto, permanecen en el exterior de la membrana acuosa, por ejemplo, el sistema de vehículo acuoso, la salvia o el líquido lagrimal. Los potenciadores de penetración convencionales, tales como alcoholes y ácidos grasos, rompen las capas lipídicas de la barrera biológica. Las ciclodextrinas, por otro lado, pueden actuar como mejoradores de la penetración al aumentar la disponibilidad de medicamentos en la superficie de la barrera biológica.

[0075] Las formulaciones terapéuticas adecuadas para la administración oral, por ejemplo comprimidos y píldoras, pueden obtenerse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse mezclando el (los) constituyente(s) y comprimiendo esta mezcla en un aparato adecuado en tabletas que tengan un tamaño adecuado. Antes de la mezcla, la fanquinona se puede mezclar con un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte y/o un agente desintegrante y los constituyentes adicionales opcionalmente presentes se pueden mezclar con un diluyente, un lubricante y/o un surfactante. Una tableta puede estar recubierta o no recubierta. Se puede puntuar una tableta sin recubrimiento. Una tableta recubierta puede estar recubierta con azúcar, laca, película u otros agentes de recubrimiento entérico. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0076] Las formulaciones terapéuticas adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de los componentes activos estériles. Puede usarse un vehículo acuoso o aceitoso. Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Las formulaciones para administración parenteral también incluyen un polvo liofilizado que comprende flumazenil y, opcionalmente, otros constituyentes activos, que se reconstituyen disolviéndolos en un vehículo farmacéuticamente aceptable que disuelve los constituyentes activos, por ejemplo, una solución acuosa de carboximetilcelulosa y sulfato de lauril. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0077] Cuando la composición farmacéutica es una cápsula, puede contener un vehículo líquido, tal como aceite graso, por ejemplo manteca de cacao.

[0078] Los excipientes farmacéuticos adecuados adicionales incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición se puede formular como un supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales, como los triglicéridos. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0079] Las formulaciones de la presente invención pueden comprender además potenciadores de la penetración, tales como mentol. Otros potenciadores de la penetración que pueden usarse en las formulaciones de la presente

invención incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos aniónicos (por ejemplo, sulfato de lauril sódico, dodecilsulfato de sodio), surfactantes catiónicos (por ejemplo, palmitoil DL cloruro de camitina, cloruro de cetilpiridinio), surfactantes no iónicos (por ejemplo, polisorbato 80, polioxietileno 9-lauril éter, gliceril monolaurato, polioxialquilenos, polioxietileno 20 cetil éter), lípidos (por ejemplo, ácido oleico), sales biliares (por ejemplo, glicocolato sódico), taurocolato sódico), quitosán o un derivado de quitosán, linalol, carvacrol, timol, citral o t-anetol y compuestos relacionados. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0080] Las formulaciones de la invención comprenden además opcionalmente al menos un conservante. Cualquier conservante adecuado puede estar presente en la formulación en la presente invención. El conservante puede ser cualquier conservante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, 4-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), 4-hidroxibenzoato de etilo (etilparabeno), 4-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno), alcohol bencílico, ácido sórbico, benzoato de sodio, ácido benzoico, y cualquier combinación de los mismos. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0081] La formulación de la invención opcionalmente comprende además un agente aromatizante en una cantidad entre 0,05 y 10 por ciento en peso de la composición total. En una realización, el agente aromatizante está presente en una cantidad entre 0,1 y 2,5 por ciento en peso de la composición total. El agente aromatizante se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en aceite sintético o natural de menta, aceite de menta verde, aceite de cítricos, sabores de frutas, edulcorantes (azúcares, aspartamo, sacarina, estevia, etc.) y mezclas de los mismos. El mentol también puede actuar como un agente saborizante.

[0082] En aún otra realización, el compuesto terapéutico se puede entregar en un sistema de liberación controlada. El término "liberación controlada" se usa en el presente documento para referirse a una forma de dosificación farmacéutica en la que la liberación del ingrediente activo se cronometra o modifica a una velocidad suficiente para mantener el nivel terapéutico deseado durante un período prolongado de tiempo. La liberación puede ser una "liberación sostenida" o una "liberación retardada", de manera que la liberación del ingrediente activo de la forma de dosificación farmacéutica es diferente a la administración de la forma de dosificación, pero se retiene o retrasa después de la administración.

[0083] En una realización, una bomba puede ser usada. En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos. En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada en la proximidad de la diana terapéutica, es decir, el sistema nervioso central, por lo que requiere solo una fracción de la dosis sistémica. Otros sistemas de liberación controlada se analizan, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N° 5.120.548, que se dirige a un dispositivo de administración de fármacos de liberación controlada que comprende polímeros hinchables. La Patente de Estados Unidos N° 5.073.543 también describe formulaciones de liberación controlada que contienen un factor trófico atrapado por un vehículo de liposoma de gangliósido. La Patente de Estados Unidos N° 5.639.476 describe una formulación estable estable de liberación controlada que tiene un recubrimiento derivado de una dispersión acuosa de un polímero acrílico hidrófobo. Las micropartículas biodegradables también son conocidas por su uso en formulaciones de liberación controlada. La Patente de Estados Unidos número 5.733.566 describe el uso de micropartículas poliméricas que liberan composiciones antiparasitarias.

[0084] La liberación controlada del ingrediente activo puede ser estimulada por diversos inductores, por ejemplo, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

[0085] Los términos "composición", "formulación" y "forma de dosificación" se usan aquí de forma intercambiable para abarcar preparaciones formuladas comprenden uno o más fármacos farmacológicamente activos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, diluyentes o vehículos. Las composiciones, formulaciones y formas de dosificación pueden diseñarse para ser administradas por todas las vías de administración posibles para lograr la respuesta terapéutica deseada. Los términos utilizados pueden referirse al formato físico del producto que se dispensa y administra al paciente, por ejemplo, una cápsula o un parche. Alternativamente o además, los términos utilizados pueden referirse a cualquiera de: el modo de administración, el modo de entrega o el modo de liberación del fármaco, por ejemplo, una formulación de liberación retardada transdérmica.

[0086] El complejo de la presente invención puede formularse en inyecciones disolviendo, suspendiendo o emulsionando el disolvente soluble en agua tal como solución salina y dextrosa al 5%, o en disolventes insolubles en agua tales como aceites vegetales, glicérido de ácido graso sintético, ésteres ácidos de graso superior y propilenglicol. Las formulaciones de la invención pueden incluir cualquiera de los aditivos convencionales tales como agentes de disolución, agentes isotónicos, agentes de suspensión, emulsionantes, estabilizantes y conservantes. De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona el complejo de flumazenil de acuerdo con la presente invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la unión de un agente al receptor GABA, que es somnolencia excesiva, intoxicación por alcohol y encefalopatía hepática, que comprende la administración a un paciente que lo necesite de una composición farmacéutica que comprende el complejo de flumazenil, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la invención está pensada para su uso como un antídoto para los sedantes/hipnóticos relacionados con GABA.

[0087] Preferiblemente, la enfermedad o trastorno es la somnolencia excesiva, el agente es una benzodiazepina o un no-benzodiazepina, y el efecto es la sedación.

[0088] Como se usa en el presente documento, el término "tratar" abarca mejorar sustancialmente, aliviar y prevenir los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto.

[0089] Como se usa en el presente documento, el término "administrar" se refiere a la entrega de un compuesto farmacéutico a un sujeto por cualquier medio que no afectan a la capacidad del compuesto para llevar a cabo su función prevista.

[0090] Los términos "fármaco para el sueño" se usa en el presente documento en referencia a agentes farmacéuticos usados para inducir y/o mantener el sueño, en particular, los medicamentos para dormir con receta que se clasifican como hipnóticos/sedantes. La droga del sueño puede ser una droga seductora/hipnótica, una benzodiazepina, un modulador de la benzodiazepina, un análogo de la benzodiazepina, una no benzodiazepina, un antagonista del receptor 5-HT_{2A}, un agonista del receptor de melatonina, un antagonista del receptor de la orexina, una serotonina selectiva. inhibidor de la recaptación (ISRS), un antihistamínico y un producto a base de hierbas.

[0091] Medicamentos de sueño de benzodiazepina adecuados incluyen alprazolam, bromazepam, clonazepam, clotiazepam, cloxazolam, diazepam, estazolam, etizolam, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, lorazepam, medazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, olanzapina, oxazepam, quazepam, temazepam y triazolam.

[0092] Fármaco para el sueño de no-benzodiazepina adecuados incluyen adiplon, agomelatina, almodxerant, brotizolam, difenhidramina, divaplon, doxepina, eplivanserina, succinato de doxilamina, eszopiclona, indiplon, ocinaplon, pagoclona, pazinaclo, pruvanserina (EMD 281014), suproclon, suriclona, L-triptófano, 5-hidroxi-L-triptófano, melatonina, agonistas del receptor de melatonina, dipéptido de muramilo, ramelteón, uridina, volinanserina, zaleplón, zolpidem, zolpidem hipnótico de imidazopiridin, APD125, ACP-103, PD 200-390, HY10275, GW649863 y EVT-201.

[0093] Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto farmacéutico suficiente para lograr el efecto deseado.

[0094] De acuerdo con una realización, la somnolencia excesiva se selecciona del grupo que consiste en: somnolencia excesiva asociada con hipersomnia, somnolencia excesiva asociada con somnolencia, síntomas asociados con la sobredosis de un fármaco sueño, somnolencia excesiva asociada con la intoxicación por alcohol, la somnolencia excesiva asociada con sedación y anestesia inducida por una droga del sueño, somnolencia excesiva asociada con la adicción a la droga del sueño, somnolencia excesiva asociada con la adicción a los estimulantes, el efecto de rebote de una droga del sueño, deterioro del equilibrio inducido por una droga del sueño o cualquier combinación de los mismos.

[0095] De acuerdo con ciertas realizaciones, el tratamiento de la somnolencia excesiva comprende revertir la sedación inducida por benzodiazepina y la anestesia después de procedimientos terapéuticos o de diagnóstico.

[0096] Tal como se utiliza aquí, el término "hipersomnia" se refiere a episodios crónicos o recurrentes de somnolencia excesiva, caracterizarse por uno o más de los episodios casi diarios diurnos de sueño, siestas excesivas, intervalos prolongados de sueño anormal, una percepción de falta de sueño reparador, y dificultad para hacer la transición del sueño a la vigilia. La hipersomnia puede ser una o más de: trastorno del sueño por turnos de trabajo; narcolepsia; síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño; trastorno de conducta REM; distonía nocturna frontal; síndrome de piernas inquietas; trastorno del movimiento nocturno; síndrome de Kleine-Levin; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, ansiedad, esquizofrenia (en particular, esquizofrenia asociada con somnolencia excesiva), somnolencia excesiva; hipersomnia; hipersomnia idiopática; hipersomnia recurrente; estupor recurrente relacionado con la dozepina; e hipersomnia resistente a la anfetamina.

[0097] De acuerdo con todavía otra realización, la somnolencia excesiva es causado por la intoxicación por alcohol.

[0098] De acuerdo con todavía otro aspecto, la del complejo de flumazenil de acuerdo con la presente invención se utiliza en un método para tratar la intoxicación por alcohol.

[0099] El término "intoxicación por alcohol" significa sobredosis de alcohol (por ejemplo, etanol) que conlleva un deterioro del comportamiento. Se dice que una persona sufre de intoxicación por alcohol cuando la cantidad de alcohol que consume la persona supera la tolerancia del individuo al alcohol y produce anomalías físicas o de comportamiento. En otras palabras, las capacidades mentales y físicas de la persona están deterioradas.

[0100] A este respecto se señala que el término alcohol se refiere al término genérico para el etanol, que es un tipo particular de alcohol producido por la fermentación de muchos productos alimenticios-más comúnmente cebada, lúpulo, y uvas. Otros tipos de alcohol comúnmente disponibles, como el metanol (común en los limpiadores de

vidrio), el alcohol isopropílico (alcohol de fricción) y el etilenglicol (solución anticongelante para automóviles) son altamente tóxicos cuando se ingieren, incluso en pequeñas cantidades. El etanol produce intoxicación debido a sus efectos depresivos en varias áreas del cerebro que causan estas alteraciones en un orden progresivo a medida que la persona se emborracha cada vez más. Los síntomas de intoxicación por alcohol y/o desempeño deficiente después del consumo de alcohol incluyen la desinhibición del funcionamiento social normal (por ejemplo, hablar en exceso), pérdida de memoria, confusión, desorientación, movimiento descoordinado, letargo progresivo, coma o muerte en última instancia.

[0101] De acuerdo con otra realización, el tratamiento del sueño excesivo causado por la intoxicación por alcohol se selecciona del grupo que consiste en: revertir los efectos de la intoxicación por alcohol, reducir los efectos de la intoxicación por alcohol, aliviar los efectos de la intoxicación por alcohol y mejorar el rendimiento después del consumo de alcohol.

[0102] De acuerdo con otro aspecto más, el método de la invención se dirige al tratamiento de la encefalopatía hepática con la formulación de flumazenil.

[0103] La invención permite un tratamiento mejorado de la encefalopatía hepática. En primer lugar, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para administración oral, sublingual o transdérmica. Segundo, la composición farmacéutica de la presente invención incluye concentraciones mucho mayores de flumazenil, de aproximadamente 0,4 a 2%. Esta concentración es mayor en dos órdenes de magnitud a partir de la concentración de flumazenil en las formulaciones de flumazenil disponibles comercialmente que se conocen hasta la fecha. De este modo, las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención proporcionan una ventaja ventajosa para el paciente. Además, la presente invención proporciona rutas atractivas para el suministro de flumazenil (por ejemplo, mucosa y transdérmica) evitando así la necesidad de ingreso en centros de salud.

[0104] Sin limitarse por ninguna teoría o mecanismo, la administración de las sales y complejos de la presente invención por las rutas submucosa o sublingual o transdérmica, pasa por el efecto de primer paso (a través del hígado). Este mecanismo probablemente confiere una ventaja material en el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente (efecto residual de los hipnóticos, sedación, encefalopatía hepática, etc.). La encefalopatía hepática se refiere a un síndrome neuropsiquiátrico complejo, que puede complicar una insuficiencia hepática aguda o crónica. Se caracteriza por cambios en el estado mental incluyendo una amplia gama de síntomas neuropsiquiátricos que van desde signos menores no fácilmente perceptibles de alteración de la función cerebral, síntomas psiquiátricos y/o neurológicos manifiestos hasta coma profundo. En consecuencia, los métodos para estimar los efectos del tratamiento y los resultados del tratamiento son muy variables. La mayoría de la encefalopatía hepática ocurre en pacientes con cirrosis, a menudo asociada con derivaciones sistémicas portal espontáneas o iatrogénicas. La encefalopatía hepática generalmente se considera una encefalopatía metabólica reversible. Tradicionalmente, se ha considerado que la encefalopatía hepática es secundaria a la acumulación de productos tóxicos, que no han sido metabolizados por el hígado. Se han sugerido varias hipótesis, por ejemplo, alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, equilibrio anormal de neurotransmisores, metabolismo cerebral alterado y mayores cantidades de compuestos endógenos de tipo benzodiazepina: la hipótesis del ácido gamma-amino butírico (GABA)/benzodiazepina. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en mamíferos que actúa uniéndose a un receptor en un "complejo supramolecular" denominado complejo GABA/benzodiazepina, que también tiene sitios de unión para las benzodiazepinas y los barbitúricos. Al unirse al complejo GABA/benzodiazepina, las benzodiazepinas causan sedación a través de la inhibición neural. Se ha sugerido que la insuficiencia hepática conduce a la acumulación de sustancias que se unen al complejo GABA/benzodiazepina, lo que produce una inhibición neural que puede progresar a coma. En consecuencia, se ha evaluado un antagonista del receptor de benzodiazepinas, flumazenil, en el tratamiento de la encefalopatía hepática con la esperanza de revertir los síntomas neuropsiquiátricos relacionados con la acumulación de benzodiazepinas endógenas.

[0105] Como se ha detallado anteriormente, Als-Nielsen et al. (*ibid*) describen el uso de flumazenil, administrado por infusión intravenosa de 1 mg de flumazenil en 20 ml de solución salina (0,005%) durante 3-5 minutos, para tratar la encefalopatía hepática. Als-Nielsen informa que el flumazenil tuvo un efecto beneficioso significativo en la mejoría a corto plazo de la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis y un pronóstico altamente favorable, pero no tuvo un efecto significativo en la recuperación o la supervivencia.

[0106] La invención se puede usar en conjunción con las modalidades de tratamiento insomnio, y sirven para eliminar o disminuir efectos soporíferos residuales asociados con la administración de fármacos de sueño. La invención es eficaz para contrarrestar la somnolencia excesiva inducida por una amplia variedad de fármacos para el sueño. Dichos medicamentos para el sueño incluyen benzodiazepina y medicamentos sin benzodiazepina que se clasifican como hipnóticos/sedantes, así como otros medicamentos para el sueño con y sin receta, incluidos los clasificados como antagonistas del receptor 5-HT_{2A}, agonistas del receptor de melatonina, antagonistas del receptor de orexina, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros agentes que inducen el sueño, como los antihistamínicos, la melatonina y ciertos productos a base de hierbas. Debe entenderse específicamente que un medicamento para dormir en particular puede clasificarse en más de una de las categorías mencionadas

anteriormente.

[0107] Según otra forma de realización, la vía de administración se selecciona del grupo constituido por: oral, bucal, sublingual, transdérmica, transmucosa, intranasal, intravenosa (*iv.*), Intraperitoneal (*ip.*), Intramuscular (*im.*), subcutánea (*sc.*) o intratecal (*it.*).

[0108] Para la administración bucal, pueden utilizarse comprimidos bucales o comprimidos sublinguales. Estas tabletas son típicamente pequeñas, planas y suaves, diseñadas para colocarse en el lado de la mejilla (es decir, cavidad bucal) o diseñadas para colocarse debajo de la lengua, para ser absorbidas directamente a través de la mucosa bucal para un efecto sistémico. Otras formas de dosificación adecuadas para la administración bucal son, por ejemplo, películas orales administradas en la gingiva o en la lengua.

[0109] El aerosol sublingual también es una formulación bucal para el suministro a la mucosa sublingual en forma de un aerosol para un efecto sistémico, típicamente proporcionado en los actuadores de aerosol, diseñados para acceder a las superficies mucosas debajo de la lengua o los labios.

[0110] Para la administración transdérmica de la composición de la invención, la composición se puede proporcionar en forma de un parche. Los principales enfoques para el suministro transdérmico incluyen el uso de potenciadores de la penetración química; potenciadores físicos, tales como ultrasonido, iontoforesis, electroporación, magnetoforesis y microagujas; vesículas; sistemas particulados, como los que incorporan liposomas, niosomas, transferomas, microemulsiones o nanopartículas lipídicas sólidas, como se describe, por ejemplo, en Rizwan et al., Rec. Pat Drug Deliv Formul., 2009, 3 (2): 105-24.

[0111] Potenciadores de la penetración adecuados para la administración transdermal incluyen, por ejemplo, ácidos grasos saturados e insaturados y sus ésteres, alcoholes, monoglicéridos, dietanolaminas, N,N-dimetilaminas tales como el ácido linolénico, el alcohol linolénico, ácido oleico, alcohol oleico, ácido esteárico, alcohol estearílico, ácido palmítico, alcohol de palmitilo, ácido mirístico, alcohol mirístico, 1-dodecanol, 2-dodecanol, ácido láurico, decanol, ácido cáprico, octanol, ácido caprílico, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, caprilato de etilo, miristato de isopropil, lauramida de hexametileno, palmitato de hexametileno, alcohol caprílico, sulfóxido de metil decílico, dimetilsulfóxido, ácido salicílico y sus derivados, N,N-dietil-m-toluamida, azacicloalcano-2-sustituidos, propilenglicol, polietileno y monolaurato de glicol. Se puede seleccionar cualquier compuesto compatible con flumazenil, y que tenga actividad de mejora de la permeación transdérmica.

[0112] Las cremas para la administración transdérmica de flumazenil incluyen agentes gelificantes, por ejemplo, hidroximetil celulosa, hidroxipropilcelulosa, tragacanto, alginato de sodio, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y alcoholes de polivinil.

[0113] La eficacia de los métodos descritos aquí se puede evaluar, por ejemplo, por la observación directa de las propiedades fisiológicas y de comportamiento, por auto-presentación de informes, y/o por varios métodos electrofisiológicos bien conocidos y métodos de habilidad de rendimiento. Tales métodos incluyen, por ejemplo, examinar los patrones de amplitud y frecuencia de la actividad del electroencefalograma (EEG), examinar la actividad del electromiograma y examinar la cantidad de tiempo durante un período de tiempo de medición, en el que un mamífero está despierto o exhibe una característica conductual o fisiológica característica de la vigilia.

[0114] Las pruebas objetivas y subjetivas para la vigilia, el estado de alerta y el rendimiento incluyen, por ejemplo, la Escala de Somnolencia de Epworth (Johns MW (1991) Sleep 14 (6): 540-5) y la Escala de Somnolencia de Stanford (Hoddes et al (1972) Psicofisiología 9:150).

[0115] Los métodos adicionales utilizados para monitorear o evaluar los niveles de estado de alerta/somnolencia en un sujeto antes y después del uso de los métodos descritos en el presente documento pueden emplear diversos dispositivos para la medición de la posición del ojo o de cierre, que se supone que se correlaciona con el estado de alerta/somnolencia, como se describe por ejemplo en las patentes de EE.UU. n° 5.689.241; 5.682.144 y 5.570.698.

[0116] Las composiciones de flumazenil de acuerdo con la presente invención también se pueden utilizar en conjunción con la administración de otros compuestos farmacéuticamente activos. Además, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener otros compuestos farmacéuticamente activos.

[0117] De acuerdo con algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente solicitud comprenden además la administración conjunta, concomitante o en secuencia, de la composición farmacéutica que comprende la sal de flumazenil o el complejo de flumazenil de la invención junto con un agente promotor de la vigilia. Según algunas realizaciones, el agente promotor de la vigilia se selecciona del grupo que consiste en modafinilo, anodafinilo, adrafinilo, metilfenidato, nefazodona, oxibato de sodio, fentermina, pemolina, adrenalina, metilxantinas, teobromina, cafeína y una combinación de los mismos.

[0118] La invención también proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Opcionalmente asociado

con tal(es) contenedor(es) puede ser un aviso en la forma descrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o productos biológicos, cuyo aviso refleja la aprobación de la agencia de fabricación, uso o venta para la administración humana.

- 5 **[0119]** Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar más completamente ciertas realizaciones de la invención. Sin embargo, no deben interpretarse en modo alguno como limitantes del amplio alcance de la invención. Un experto en la materia puede idear fácilmente muchas variaciones y modificaciones de los principios descritos en este documento sin apartarse del alcance de la invención.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 1. Formulaciones de sales y complejos de flumazenil al 1% de flumazenil.

- 15 **[0120]** Las formulaciones con 1% de flumazenil, en forma de sal de flumazenil o complejo de flumazenil, se presentan en las siguientes Tablas. Todas las formulaciones fueron evaluadas por su apariencia y solo soluciones claras, es decir, soluciones claras donde no se formó un precipitado ('ppt') o un ligero precipitado ('sl-ppt') o unas pocas partículas ('parte'), se ensayaron para pH.

- 20 **[0121]** Las composiciones que comprenden nicotinamida como agente de complejación y meglumina (no de acuerdo con la invención) dieron como resultado soluciones claras al principio. Doce horas después, en formulaciones que contienen la meglumina, se formó un precipitado. La Formulación N° 2 que contenía 4,5% de nicotinamida mostró menos precipitado (designado 'ppt' en las Tablas) después de 12 horas en comparación con la Formulación N° 1 que contenía 1,5% de nicotinamida (Tabla 1). Este resultado indica que pueden preferirse altas concentraciones de nicotinamida, aunque no es necesario para lograr el concepto de la presente invención. Los valores de pH apropiados de una formulación destinada a la administración sublingual están entre 4,0 y 9,0. Los valores de pH de las formulaciones que contienen nicotinamida cumplen este requisito ($pH = 5,0 \times 0,2$).

Tabla 1. Formulaciones de flumazenil-nicotinamida y meglumina de flumazenil (% p/p)

Nombre del material	1	2	3	4	5	6
Flumazenil	1	1	1	1	1	1
Etanol	25	25	25			
Propilenglicol	25	25	25			
Tampón cítrico 10 mM pH 4,0	47,4	44,4	48,7			
Mentol en EtOH (1/1 p/p)	0,1	0,1	0,1			
Nicotinamida/WFI (1/2 p/p)	1,5	1,5				
Cloruro de benzalconio (BKC) solución ac. al 50%			0,2			
Agua (WFI)				98,67	98,67	98,356
HCl				0,33		
H ₂ SO ₄					0,33	
Meglumina						0,644
Aspecto t=0	claro	claro	ppt	ppt	ppt	ppt
Aspecto T=12h	sl-ppt	sl-ppt				
pH	5,06	5,15				

Tabla 2. Formulaciones con ciclodextrina (HPCD;% p/p)

Nombre del material	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Flumazenil	1	1	1	1	1	1
Etanol	20	20	20			
Propilenglicol	20	20	20			
30% HPCD en tampón cítrico	57,4	54,4	58,7			
30% HPCD en agua				98,67	98,67	98,36
Mentol en EtOH (1/1 p/p)	0,1	0,1	0,1			
Nicotinamida/WFI (1/2 p/p)	1,5	4,5				
BKW 50% solución ac.			0,2			
HCl				0,33		
H ₂ SO ₄					0,33	
Meglumina						0,644
Aspecto t=0	ppt	ppt	ppt	ppt	ppt	ppt

Tabla 3. Formulaciones con complejo de meglumina de flumazenil (% p/p)

Nombre del material	7	8	9	8'	9'
Flumazenil	1	1	1	1	1
Etanol	25	25	25	20	20
Propilenglicol	25	25	25	20	20
WFI	47,4	44,4			
30% HPCD en agua				57,4	54,4
Tampón de citrato			44,4		
Mentol en EtOH (1/1 p/p)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Nicotinamida/WFI (1/2 p/p)	1,5	4,5	4,5	1,5	4,5
Aspecto t=0	claro	claro	claro	ppt	ppt
Aspecto t=12 h	sl-ppt	sl-ppt	ppt		
pH	10,91	11,32	10,50		

Tabla 4. Formulaciones con complejo de nicotinamida de flumazenil y complejo de meglumina de flumazenil (% p/p)

Nombre del material	10	11	12	13	14	15	16
Flumazenil	1	1	1	1	1	1	1
Etanol	25	25	25	30	35	35	40
Propilenglicol	25	25	25	20	20	15	10
Tapón cítrico 10mM pH 4,0	41,5	46,9	43,9	44,5	39,5	44,5	44,5
Nicotinamida/WFI (1/2 p/p)	7,5	1,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Meglumina en WFI (1/2 p/p)		0,6	0,6				
Aspecto t=0	claro	claro	claro	claro	claro	claro	claro
pH, T-0	5,10	9,02	9,12	5,09	5,25	5,16	5,17
Aspecto t=24-72h	sl-ppt	ppt	ppt	sl-ppt	claro	claro	claro
Aspecto t=24-72h	10,91	11,32	10,50				

Ejemplo 2. Formulaciones de complejo de nicotinamida de flumazenil (1,2 y 1,5% p/p)

[0122] Se prepararon formulaciones que contienen 1,2 a 1,5% p/p flumazenil en la forma de un complejo de flumazenil con nicotinamida y se presentan en la siguiente Tabla.

Tabla 5. Formulaciones de flumazenil con complejo de nicotinamida de flumazenil (% p/p)

Nombre del material	14A	15A	16A	14B	16B	17	18	19	20
Flumazenil	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Etanol	35	35	40	35	40	40	35	40	30
Propilenglicol	20	15	10	20	10	20	20	10	30
Tampón de citrato 10mM pH 4,0	39	44	44	39,3	44,3	34	36	41	34
Nicotinamida/WFI (1/2 p/p)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	7,5	7,5	4,5
Aspecto T=0	claro	claro	claro	claro	claro	claro	claro	claro	claro
pH, T-0	5,27	5,18	5,24	5,25	5,26	5,44	5,28	5,26	5,30
Aspecto T-24-72h	sl-ppt	ppt	sl-ppt	claro	claro	claro	ppt	ppt	ppt
Aspecto T-1semana				parte	claro	parte			

Ejemplo 3. Las formulaciones de complejos de nicotinamida flumazenil y mentol

[0123] Las formulaciones que contienen 1,2% p/p flumazenil sobre la base de formulación 16 B (Tabla 6, más arriba), se prepararon con mentol y se presentan en la siguiente Tabla.

Tabla 6. Formulaciones de flumazenil con 1,2 flumazenil (% p/p) y mentol

Nombre del material	0,2%mentol		0,1%mentol	
	%	g	%	g
Flumazenil	1,2	0,06	1,2	0,06
Etanol	40	2	40	2
Propilenglicol	10	0,5	10	0,5
Tampón de citrato 10mM pH 4,0	43,9	2,195	44,1	2,205
Nicotinamida/WFI (1/2 p/p)	4,5	0,225	4,5	0,225
Mentol/EtOH (1/1 p/p)	0,4	0,02	0,2	0,01
Aspecto T=0	claro		claro	
pH, T=0	5,17		5,25	
Aspecto T-24	parte		claro	

[0124] Los resultados son similares a los resultados obtenidos en ausencia de mentol (véase Tablas 4-5, arriba) lo que indica que el mentol no es necesario con el fin de lograr el concepto de la presente invención, en particular, la solubilidad mejorada del sales o complejos de flumazenil.

Ejemplo 4. Análisis por HPLC de flumazenil en presencia de nicotinamida

[0125] Las condiciones para determinar por HPLC la presencia de flumazenil en soluciones que contienen complejo de flumazenil (1% (10 mg/g) o 1,2% (12 mg/g) flumazenil y 1,5% nicotinamida), se determinaron.

[0126] Los detalles de los compuestos ensayados fueron los siguientes:

1. Flumazenil [$C_{15}H_{14}FN_3O_3$], 303,29 g/mol (Chemagis, pureza: 99,3%)
2. Niacinamida USP (Nicotinamida) [$C_6H_6N_2O$], 122,12 g/mol (Espectro, pureza: 99,5%)

[0127] Los agentes de HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) fueron agua de grado HPLC, metanol, acetonitrilo, acetato de amonio, acetato de amonio y ácido acético glacial. El análisis se realizó utilizando la columna Inertsil, GL Sciences, ODS-3V, 5 mm, 250x4,6 mm, CN 5020-01802 y la precolumna: Phenomex C18, 5 mm.

[0128] Para Fase Móvil A, 13 mM tampón de acetato amónico en agua (pH ajustado a 4,40 con ácido acético) se utilizó y acetonitrilo para la Fase Móvil B. El análisis se realizó a temperatura de columna de $30^\circ \pm 5^\circ$ C, la temperatura del inyector automático de $10^\circ \pm 5^\circ$ C, volumen de inyección de 20 µl, PDA programado de 210 a 330 nm, frecuencia de muestreo = 2, resolución = 1,2 y longitud de onda de monitoreo: 247 nm. La tabla de gradiente resultante se da a continuación.

Tabla 7. Calibración por HPLC

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B	Curva
0	1	80	20	6
0,5	1	80	20	6
8,0	1	50	50	6
8,01	1,2	50	50	6
13,0	1,2	50	50	6
13,01	1,2	80	20	6
19,0	1	80	20	6

[0129] Se prepararon muestras de las siguientes formulaciones líquidas: Formulación 16 (Tabla 4; 1% flumazenil), la Formulación 16B (Tabla 5; 1,2% flumazenil) y la Formulación 16B con mentol (Tabla 6; 1,2% flumazenil). Las soluciones de flumazenil y de nicotinamida se hicieron mezclando los compuestos secos con el diluyente (acetonitrilo/agua/ácido acético, 20/80/0,1 v/v/v).

[0130] Se inyectó solución nicotinamida y nicotinamida se eluyó a un tiempo de retención (RT) de 3,2 min. Se obtuvo una buena resolución entre nicotinamida y flumazenil, ya que el tiempo de retención de flumazenil es de aproximadamente 9,4 min. Los cromatogramas representativos se presentan en las Figuras 2-4.

[0131] El ensayo de soluciones de flumazenil se determinó utilizando una calibración de un solo punto. La solución estándar de flumazenil 40 µg/ml se inyectó cinco veces. Las soluciones de muestra de flumazenil se prepararon por

triplicado y se inyectaron una vez. El ensayo (%) de flumazenil en una muestra se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Ensayo (\%)} = (\text{Wstd} \times \text{P} \times \text{Dsmp} \times \text{Asmp}) / (\text{Dstd} \times \text{Astd} \times \text{Dosis} \times \text{Wsmp}) \times 100$$

[0132] Donde:

- Wstd es el peso de flumazenil estándar en mg;
- P es la pureza de flumazenil estándar (99,3%);
- Dstd es el factor de dilución de la solución de calibración (500);
- Dsmp es la dilución de la solución de muestra en ml (100 ml);
- Wsmp es el peso de la solución de muestra en la muestra en mg;
- La dosis es la cantidad teórica (%) de flumazenil en la solución;
- Astd es un área de pico promedio de flumazenil para las cinco primeras inyecciones de solución de calibración de flumazenil;
- Asmp es un área de pico promedio de flumazenil en la muestra.

[0133] Los resultados del ensayo se resumen en la siguiente Tabla.

Tabla 8. Análisis de la formulación de flumazenil.

Nº de Formulación	Peso de muestra (mg)	Área de pico (%)	Ensayo (%)	Ensayo medio (%)
16	412,18	2956920	103,64	103,8
	411,98	2964443	103,96	
16B	338,43	2744305	97,63	100,9
	337,90	2863082	102,01	
	339,55	2907803	103,1	
16B con mentol	327,52	2803639	103,06	101,6
	328,91	2757927	100,95	
	332,91	2783892	100,68	

[0134] Los resultados indican que en las condiciones ensayadas no hay interferencia de señal de nicotinamida con la señal de flumazenil. Por consiguiente, los parámetros de HPLC mencionados anteriormente son apropiados para evaluar el contenido de flumazenil en formulaciones que comprenden el complejo de nicotinamida flumazenil de la invención.

Ejemplo 5. Sal de adición de ácido HCl de flumazenil (no de acuerdo con la invención)

[0135] Sal de cloruro de flumazenil que consiste en ácido flumazenil y clorhidrato se preparó (Fig. 1). El aumento de la solubilidad de la sal de cloruro de flumazenil permitió formular una composición que comprende flumazenil a una concentración de 0,66%. La concentración de flumazenil en esa composición es mayor en aproximadamente un orden de magnitud que la concentración de flumazenil en el producto comercial Romazicon® (Romazicon® contiene 0,01% de flumazenil).

Ejemplo 6. Análisis de estabilidad

[0136] La estabilidad a corto plazo (STS) de formulaciones flumazenil-nicotinamida se ensayó en dos soluciones de flumazenil (Tabla 9).

Tabla 9. Las formulaciones participaron en el estudio STS (% p/p)

Material	Lote Nº 1	Lote Nº 2
Flumazenil	1	1,2
Etanol (absoluto)	40,1	40,1
Propilenglicol	10	10
Anhidro cítrico ácido	0,05	0,05
Niacinamida (nicotinamida)	1,5	1,5
Mentol	0,1	0,1
Agua para inyección	47,2	47,0

[0137] Las formulaciones se envasan en viales de vidrio de 5 ml, se taparon con tapones de teflón y engarzados con

sellos de aluminio. Los viales se almacenaron en una cámara de estabilidad a 25°C y 40°C. La estabilidad se evaluó en los siguientes puntos temporales de estabilidad: 2 semanas, 1 mes y 3 meses. En cada punto de estabilidad, las muestras se analizaron para determinar el pH, la apariencia y el ensayo de flumazenil.

[0138] Los resultados se resumen en la Tabla 10 a continuación. Los valores de ensayo para el flumazenil estaban en el rango de 90-110% y no cambiaron durante 3 meses de almacenamiento a 25°C y a 40°C. El pH de las formulaciones se mantuvo en el rango de 5,13-5,39 a lo largo del experimento (3 meses) a todas las temperaturas. Además, las soluciones permanecieron transparentes durante el almacenamiento en las cámaras de estabilidad durante el período y las condiciones de almacenamiento que se ensayaron. Por lo tanto, los resultados indican claramente que las formulaciones de flumazenil-niacinamida son estables y adecuadas para una larga vida útil.

Tabla 10. Estudio STS

Punto de tiempo	Nº de lote	1		1	
	Contenido API	1%		1,2%	
	Temperatura de almacenamiento	25°C	40°C	25°C	40°C
T-0	pH	5,17		5,20	
	Ensayo (%)	105,1		107,90	
	Aspecto	claro	claro	claro	claro
T-2 semanas	pH	5,24	5,26	5,30	5,34
	Ensayo (%)	100,6	102,2	100,3	102,2
	Aspecto	claro	claro	claro	claro
T-1 mes	pH	5,24	5,38	5,31	5,39
	Ensayo (%)	99,5	100,2	99,6	98,4
	Aspecto	claro	claro	claro	claro
T-3 meses	pH	5,13	5,13	5,28	5,25
	Ensayo (%)	103,0	102,7	102,9	103,4
	Aspecto	claro	claro	claro	claro

Ejemplo 7. Estudios de toxicidad en perros

[0139] La toxicidad de la formulación de la invención se realiza en perros. Se prueban cuatro formulaciones: vehículo (control), dosis baja, dosis media e dosis alta, según el siguiente diseño de estudio:

	Estudio principal		Recuperación	
Dosis	Varón	Hembra	Varón	Hembra
Vehículo	3	3	2	2
Dosis baja	3	3	2	2
Dosis media	3	3	2	2
Dosis alta	3	3	2	2

[0140] El flumazenil se administra una vez al día, por vía sublingual. La dosis se aplica debajo de la lengua y se mantiene allí durante al menos 5 minutos antes de tragarla.

[0141] Todos los animales hacen ayuno durante la noche (aproximadamente 12 horas) antes de la dosificación y al menos 2 horas después de la dosis. Los animales se observan dos veces al día y se someten a una observación clínica detallada semanalmente. La observación semanal incluye evaluar los pesos corporales y el consumo de alimentos. Antes del inicio del experimento, los animales se someten a exámenes físicos por parte del personal veterinario.

[0142] Todos los animales antes de la prueba y en la terminación y recuperación se someten a una evaluación oftalmológica. Además, los animales se someten a electrocardiogramas antes de la prueba, predosis y posdosis el día 1, predosis y posdosis antes de la necropsia terminal, y antes de la necropsia de recuperación.

[0143] La patología clínica (hematología, coagulación, química clínica y análisis de orina) se obtiene para los animales antes de la prueba y todos los sobrevivientes antes de las necropsias terminales y de recuperación. Las pruebas se enumeran en la Tabla 12 a continuación.

[0144] Toxicocinética de sangre se realiza en muestras de sangre recogidas en los días 1 y 28 a los seis puntos de tiempo de cada animal. Después de la necropsia, al final del experimento, se miden los pesos de los siguientes órganos: suprarrenales, cerebro, corazón, riñones, hígado, pulmones, ovarios con oviductos, hipófisis, próstata, glándulas salivales, bazo, tiroides con paratiroides, timo, testículos y el útero. Para todos los animales del estudio

principal, se recoge un conjunto completo de tejidos estándar para preparación de portaobjetos/patología microscópica (aproximadamente 70). Los órganos diana en los animales de recuperación incluyen lesiones gruesas. Se proporciona una lista completa de los órganos diana en la Tabla 13 a continuación. Para el modelado toxicocinético, los parámetros estándar se evalúan, por ejemplo, los datos AUC, $t_{1/2}$, Tmax y Cmax se analizan mediante análisis estadístico estándar.

Tabla 12: Pruebas estándar de patología clínica

Parámetros de hematología estándar evaluados	
Reticulocitos absolutos y porcentuales	Hemoglobina corpuscular media
Suma de eritrocitos	Concentración de hemoglobina corpuscular media
Hematocrito	Volumen corpuscular medio
Hemoglobina	Suma plaquetas
Suma de leucocitos (total y diferencial)	Reticulocitos
Parámetros de coagulación estándar evaluados	
Tiempo de protrombina	Tiempo de tromboplastina parcial activada
Parámetros de química clínica estándar evaluados	
Relación de albumina/globulina (calculada)	Glucosa
Aminotransferasa de alanina	Fósforo
Albumina	Potasio
Fosfatasa de alcalina	Sodio
Aminotransferasa de aspartato	Dehidrogenasa de sorbitol
Calcio	Bilirubin total (con directo si total excede de 1 mg/dL)
Cloruro	Colesterol total
Creatinina	Proteína total
Transferasa de glutamil gamma	Triglicéridos
Globulina (calculada)	Nitrógeno de urea
Parámetros de urinalisis estándar evaluados	
Bilirubin	pH
Color y apariencia	Proteína
Glucosa	Gravedad específica
Cetonas	Volumen total
Microscopía de depósito hilado	Urobilinógeno
Sangre oculta	

Tabla 13: Lista de tejidos microscópicos estándar

Patología microscópica estándar para perros	
5	Glándula suprarrenal Aorta Hueso con médula ósea, fémur Hueso con médula ósea, esternón Hueso con médula ósea, costilla
10	Frotis de médula ósea Cerebro Epididimis Esófago Ojo (con nervio óptico)
15	Vesícula biliar Corazón Articulación, tibiofemoral Riñón Intestino grueso, ciego Intestino grueso, colon Intestino grueso, recto
20	Laringe Hígado Pulmón Ganglio linfático (mandibular), Ganglio linfático (mesentérico), Ganglio linfático (traqueobronquial), Ganglio linfático (regional, si corresponde), Glándula mamaria (procesa hembras sólo)
25	Nervio (ciático) Glándula nictitante Ovario Oviductos
30	Páncreas Pituitaria Glándula paratiroides Próstata Glándula salival, mandibular Glándula salival, parótida Glándula salival, sublingual Músculo esquelético, bíceps femoral Piel Intestino delgado, duodeno Intestino delgado, íleon con parches de Peyer Intestino delgado, yeyuno Médula espinal, cervical Médula espinal, lumbar Médula espinal, torácico Bazo Estómago, cardia Estómago, fondo Estómago, píloro Testículo Timo Glándula tiroidea Lengua Tráquea Vejiga urinaria Útero con cuello uterino Vagina Lesiones gruesas Masas tisulares

Ejemplo 8. Reversión de los efectos sedantes-hipnóticos inducidos por diazepam en ratas

[0145] El efecto de la formulación de nicotinamida flumazenil A (Tabla 15) en la reversión de estado sedativo-hipnótico inducido por diazepam en el modelo de rata SD. El punto final del estudio se estableció determinando el tiempo de sueño de las ratas (hembras, 8-9 semanas de edad, n = 8) en cada grupo. El experimento se realizó en dos grupos, de cuatro ratas cada uno:

Tabla 14. Grupos de tratamiento.

Nº de grupo	N=	Tratamiento
1F	4	Flumazenil Formulación A
2F	4	Placebo (vehículo)

[0146] La inducción posterior a la aclimatación (5 días) de los efectos sedantes-hipnóticos se indujo mediante una inyección intravenosa de 20 mg/kg de benzodiazepina diazepam (Assival®) usando una aguja de tamaño 24G durante aproximadamente 15 segundos. En caso de que un animal no estuviera suficientemente sedado, se administró una inyección adicional de 5 mg/kg. El día de la inducción se define como "Día 1".

[0147] El elemento de prueba (Formulación A o placebo) se administró por vía sublingual dos veces en un intervalo de aproximadamente 2 minutos una vez que el animal no tenía reflejo de enderezamiento aproximadamente 5 minutos después de la segunda inyección del diazepam.

[0148] Los componentes de la solución de placebo se enumeran en la Tabla 15.

Tabla 15. Soluciones de placebo y flumazenil para administración sublingual en ratas.

Componente	Formulación A	Placebo
	% p/p	
Flumazenil	1,1	-
Etanol	40	10
Propilenglicol	10	20
30% HPCD en tampón cítrico 10mM pH 4,0		59,3
Mentol en EtOH (1/1 p/p)	-	0,1
Propilparabeno/Mentilparabeno en EtOH 0,02/0,18/10 p/p/p	-	10,2
Anhidro ácido cítrico	0,05	-
Dehidrato de citrato sódico	0,05	-
Nicotinamida	1,5	-
L-mentol	0,1	-
Agua	47	-

[0149] La determinación del tiempo de sueño se llevó a cabo del siguiente modo: después de la inyección de diazepam el animal se colocó sobre su espalda en una jaula estándar. El tiempo de sueño se determinó cuando el animal de ensayo ya no era capaz de mantener su reflejo de enderezamiento. Este reflejo se define como la falla del animal de enderezarse 2 veces en 30 segundos. La hora del reloj se registró después de la primera administración del ítem de prueba y nuevamente cuando el animal se despertó. El tiempo de sueño se determinó como el tiempo transcurrido entre la primera administración del artículo ensayado y el momento en que el animal recuperó su Reflejo de Recuperación. Fue grabado todo el estudio (VCR).

[0150] Las observaciones de los signos de morbilidad y mortalidad se realizaron dos veces al día. Un animal murió inmediatamente después de la administración de diazepam. La determinación del peso corporal individual se realizó el día 1 antes de la inducción (consulte la Tabla 16 y la Fig. 5). Al finalizar el estudio, todos los animales fueron sacrificados por exposición respiratoria a exceso de CO₂.

Tabla 16. Pesos corporales

Grupo	Nº de animal	Peso corporal (g)	Grupo	Nº de animal	Peso corporal (g)
1F	1	183	2F	5	184
	2	187		6	175
				7	181
	4	178		8	182
Promedio ± de		182 ± 3,3	Promedio ± de		180,5 ± 3,3

[0151] Como se muestra en la Tabla 17, el tiempo de sueño después del tratamiento con el fármaco se acortó claramente. La gran variación se debe al pequeño número de animales en los dos grupos.

Tabla 17. Tiempo de dormir

Grupo	Nº de animal	Tiempo (min)	Grupo	Nº de animal	Tiempo (min)
1F	1	3,19	2F	5	40,46
	2	5,24		6	10,1
	-	-		7	3,5
	4	3,45		8	colorante
Promedio + de		3,96 + 0,91	Promedio + de		18,02 + 16,02

Ejemplo 9. Protocolos de estudios clínicos.

1. Protocolo PK

[0152] El objetivo principal es el de determinar la biodisponibilidad absoluta de dosis única de Formulación A sublingual (SL) usando la formulación de flumazenil IV comercializada como comparador. Los objetivos secundarios son los de caracterizar el curso del tiempo de concentración de dos niveles de dosis de Formulación A de SL para apoyar la selección de dosis para los estudios de Fase 2 y 3 y evaluar la seguridad y tolerabilidad de las formulaciones de flumazenil.

[0153] El diseño del estudio incluye enmascaramiento e inscripción, etiqueta abierta, aleatorizada, cruzada de tres

vías, con 15 sujetos sanos ≥ 18 años de edad, sin medicación, según los siguientes brazos del estudio:

1. Formulación A de SL 100 μ l (1,1 mg) N = 5
2. Formulación A de SL 200 μ l (2,2 mg) N = 5
3. Flumazenil IV (Romazicon®) (0,2 mg) N = 5

[0154] Condiciones del estudio: estandarizadas tanto como sea posible en términos de consumo de colorante y líquidos. Este tipo de estudio es intervencionista. La medida de resultado secundaria es examinar la seguridad y la tolerabilidad de la Formulación A (1,1 mg y 2,2 mg), donde los puntos finales de seguridad incluyen: monitoreo de eventos adversos, signos vitales, exámenes físicos, pruebas de laboratorio clínico y ECG.

[0155] Los puntos de tiempo para las pruebas de sangre y suero de concentración de flumazenil son: 0, 10 min, 30 min, 60 min, 90 min, 2 h, 4 h, 6 h y 24 h. Los parámetros de PK para el análisis son C_{max}, T_{max}, C_{min}, T_{min}, AUC_{0-∞}, AUC_{0-t} y T_{1/2}.

2. Estudio de fase 2B: estudio de rango de dosis de flumazenil SL

[0156] El estudio es un rango de dosis de fase 2B, eficacia y seguridad de la formulación sublingual A para la indicación: reversión de los efectos residuales de fármacos hipnóticos relacionados con GABA (benzodiazepina (BNZ) y no BNZ) en los pacientes con insomnio. El efecto sedante residual se relaciona con las benzodiazepinas (BNZ) y los fármacos hipnóticos no BNZ. El estudio evalúa diferentes dosis de Formulación A en comparación con un placebo. La formulación A se proporciona como una formulación en aerosol sublingual (SL) con flumazenil 11 mg/ml.

[0157] Los datos de seguridad y tolerabilidad a corto plazo se monitorizan junto con los efectos psicomotores/cognitivos y de comportamiento. El fundamento de este estudio es apoyar el estudio de la fase 3 de eficacia fundamental, para la indicación mencionada anteriormente.

[0158] Las dosis se determinan con referencia a los resultados del estudio de biodisponibilidad. El estudio incluye dos grupos de pacientes insomnes (hombres y mujeres) de edad ≥ 18 años, Grupo A (n = 60) y Grupo B (n = 60). Cada grupo se divide en Dosis 1 (n = 20), Dosis 2 (n = 20) y Placebo (n = 20). Los sujetos de todos los grupos (n = 20) se examinaron para determinar la seguridad y la eficacia de la administración por rociado de SL de la Formulación A en la reversión del efecto residual sedante de BNZ (Grupo A) o No BNZ (Grupo B).

[0159] La respuesta al tratamiento se evalúa para cada brazo de tratamiento. Buena Respuesta (GR) es R*25%, es decir, una mejora del 25% en los parámetros de eficacia de los pacientes tratados con Formulación A en comparación con el placebo/línea de base. Muy buena respuesta al tratamiento (VGR) es R*35%.

[0160] Los objetivos secundarios son para evaluar la duración de acción de una dosis única de SL CRLS003 y para evaluar la seguridad de una dosis diaria única de la Formulación A durante 7 días. El diseño del estudio es aleatorio, doble ciego, rango de dosis y placebo controlado.

[0161] Se llevan a cabo los siguientes exámenes:

- a) Examen físico, laboratorio clínico, signos vitales.
- b) Inducción del sueño por BNZ/no BNZ (Estudio A/B, respectivamente), por rutina del paciente.
- c) Todos los pacientes se someten a polisomnografía completa.
- d) A las 6 de la mañana se despiertan pacientes.
- e) Línea de base: en el despertar se realiza la prueba de sustitución de símbolos (DSST).
- f) Los pacientes se tratan al azar con Formulación A 1,1 o 2,2 mg o con placebo.
- g) Las siguientes pruebas se realizan a los 10 min, 60 min y 120 min después de la formulación A de SL o administración con placebo: DSST, Prueba de recuperación inmediata de palabras (iWRT), Escala analógica visual (VAS) y Perfil de estados de ánimo (POMS).
- h) Los pacientes serán autotratados durante toda la semana en casa usando hipnóticos diarios y Formulación A/placebo (ciego) al despertar. Los pacientes responderán a preguntas y escribirán registros de sueño y rendimiento.
- i) En la séptima noche, los pacientes se reportarán a la clínica para una polisomnografía completa y repetirán la misma evaluación que en la visita anterior.
- j) Una semana después de la terminación, sujetos visitarán para el monitoreo de seguridad.

[0162] Los sujetos cumplen con todos los siguientes criterios de inclusión:

- i. Cada sujeto comprende y firma voluntariamente un formulario de consentimiento informado antes de cualquier procedimiento requerido por el estudio.

ii. Hombre o mujer de ≥ 18 años y en el cribado. Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa en la visita de selección y utilizar un método anticonceptivo confiable durante toda la duración del estudio (p. ej., píldora anticonceptiva; dispositivo intrauterino; inyección anticonceptiva (gestágeno de liberación prolongada); implante subdérmico; anillo vaginal o parche transdérmico).

iii. Índice de masa corporal $\geq 18,5$ y < 32 kg/m².

iv. Insomnes crónicos que son tratados regularmente por BNZ (Grupo A) o no BNZ (Grupo B) durante al menos 2 meses e informan síntomas residuales de la mañana.

v. Cada sujeto goza de buena salud según lo determinado por su historial médico, examen físico y ECG.

vi. Negativo con respecto a cualquier uso de drogas ilícitas, alcohol (etanol), estimulantes. Los criterios de exclusión son:

1. Uso de medicamentos, excepto hipnóticos y anticonceptivos, 1 mes antes de la selección.

2. Un cambio en los hipnóticos en los últimos 2 meses.

3. Cualquier sueño asociado se queja además del insomnio.

4. Antecedentes de epilepsia y/o fármacos antiepilépticos.

5. Consumo excelente de cafeína (≥ 500 mg por día).

6. Embarazo o lactancia.

7. Trabajadores de turno nocturno dentro de 1 mes antes de la visita de selección.

8. Anomalías en el ECG clínicamente relevantes.

9. Historial de abuso de alcohol o drogas dentro de los 3 años anteriores a la visita médica.

10. La terapia cognitiva conductual (TCC) comenzó dentro de 1 mes antes de la selección.

11. Hipersensibilidad conocida a medicamentos de la misma clase que el tratamiento del estudio, o cualquier excipiente de la formulación del medicamento.

12. Tratamiento con otro fármaco en investigación dentro de 1 mes antes de la selección.

13. Historia de lesión severa en la cabeza.

[0163] El estudio incluye las siguientes visitas:

Visita 1 - Visita de selección: se recopila un formulario de consentimiento informado firmado y fechado de cada sujeto participante, antes de cualquier procedimiento de selección. La visita de selección se lleva a cabo hasta 14 días antes de la visita de tratamiento. A los sujetos que son examinados se les asigna un número de selección de 3 dígitos. Durante la visita de selección, se realizan los siguientes procedimientos: Revisión de los criterios de inclusión/exclusión; Consulta de historia clínica y datos demográficos; Registrar la medicación previa; Evaluación neurológica; Realizar un examen físico que incluya signos vitales, medidas de altura y peso; Prueba de embarazo; Electrocardiografía de 12 derivaciones.

Visitas 2 y 3 - Tratamiento en las visitas de laboratorio del sueño: antes de la formulación. Los sujetos de la administración se someten a un examen físico completo, incluido el examen sublingual y oral; mediciones de signos vitales; eventos adversos y consulta concomitante de medicamentos; pruebas basales de sangre. Después de determinar que un sujeto es elegible, los sujetos reciben un número de aleatorización y avanzan a la etapa de inducción del sueño. En esta etapa, el sujeto recibe un medicamento para dormir/hipnosis del siguiente modo:

Estudio A: BNZ (mismo medicamento y dosis que los pacientes usan regularmente)

Estudio B: no BNZ (mismo medicamento y dosis que los pacientes usan regularmente)

Los sujetos duermen con polisomnografía completa hasta las 6 AM. Al despertar se realiza DSST y se administra el fármaco del estudio: (En el momento 0) 0, 1/0, 2 ml Formulación A o placebo (aleatoriamente y a ciegas). A partir de entonces, a los 10 minutos, 60 minutos y 120 minutos. Después de la formulación A de administración, los sujetos son evaluados para el desempeño psicomotor y las tareas de comportamiento y los signos vitales. La medición de la seguridad se realiza después de completar las tareas de desempeño, como sigue, un examen físico completo, incluidas las pruebas sublinguales y de cavidad oral; evaluación neurológica; mediciones de signos vitales; consulta AE y análisis de sangre.

[0164] Los participantes son liberados por un médico y no se les permite conducir hasta 10 horas después de la administración hipnótica. En el séptimo día después de la visita de estudio 2, la visita 3 se lleva a cabo aplicando los mismos procedimientos que en el plan de visita 2.

[0165] En todo el estudio en casa, los pacientes continúan utilizando los hipnóticos y, al despertar, toman Formulación A. Los pacientes también mantienen un registro diario sueño-despertador-rendimiento. Las siguientes prohibiciones se aplican a las visitas: consumo de cafeína después de las 14:00 del día anterior a cualquier visita de estudio; el consumo de alcohol o toronja (incluso como jugo) desde el día anterior a cada una de las visitas de estudio, y durante 3 días consecutivos; y siestas el día anterior a cualquier visita de estudio. Durante el estudio, se permite cualquier dieta o actividad no farmacológica si se inicia al menos 1 mes antes de la visita de selección y se mantiene estable hasta 24 horas después de la última administración del tratamiento del estudio.

[0166] *Visita de seguimiento:* los sujetos realizan una visita de seguridad el día 7 después de la finalización del tratamiento y se examinan, incluidos los análisis de sangre, y se informan los efectos adversos (EA).

[0167] *Visita no programada:* los sujetos se monitorizan para detectar EA durante todo el estudio. Para cualesquiera EA definidos como "moderados o 'graves', el sujeto es instruido para acudir a la clínica para las medidas de seguridad conforme a los EA causales se controla hasta que se resuelvan.

5 **[0168]** Duración de estudio: los sujetos participan en este estudio durante 1 semana de terapia y 1 semana de seguimiento. Se lleva a cabo un análisis intermedio (después de 30 pacientes). Se utilizan métodos estadísticos estándar para analizar los resultados (por ejemplo, desviación media y estándar según la prueba t de Student y ANOVA), donde $p < 0,05$ define la significación.

10 3. Fase 3 estudio de eficacia pivotal

15 **[0169]** Este estudio es una evaluación doble ciego de la Formulación A de SL para la reversión del efecto sedante residual al día siguiente de los fármacos hipnóticos utilizados para tratar el insomnio. Está dirigido a evaluar la seguridad y la efectividad de la Formulación A de SL en pacientes insomnes para revertir el efecto residual al día siguiente de los fármacos hipnóticos. El estudio está diseñado para recopilar datos de seguridad y tolerabilidad a corto plazo junto con la función psicomotora/cognitiva y conductual. Es un tipo de estudio intervencionista. La indicación, los medicamentos y el tratamiento son similares a los probados en el estudio de Fase 2B.

20 **[0170]** La muestra incluye 300 sujetos (150 por grupo de tratamiento) asignados al azar a flumazenil o placebo 1:1, estratificado por BNZ o no BNZ. La respuesta al tratamiento se evalúa para cada brazo de tratamiento. Buena respuesta (GR) es $R \geq 25\%$. El objetivo secundario incluye la seguridad de la Formulación A de SL en comparación con el placebo administrado diariamente durante 6 semanas. El diseño del estudio es aleatorio, doble ciego, placebo y controlado.

25 **[0171]** Todos los sujetos se evalúan para la seguridad y eficacia de Formulación A de SL para neutralizar el efecto sedante de BNZ o no BNZ aplicando la misma rutina utilizada en el estudio de Fase 2B con las siguientes excepciones:

- 30 a) Los pacientes se autotratan durante 3 semanas usando hipnóticos diarios y Formulación A/placebo (ciego) al despertar.
- b) Al final de la tercera semana, ± 3 noches y en la última noche (6 semanas después del inicio del ensayo), los pacientes visitan la clínica para realizar una polisomnografía completa y repiten los procedimientos y las pruebas descritas anteriormente.
- 35 c) Dos semanas después del último tratamiento, el paciente toma vigilancia de seguridad y consulta de EA. Los sujetos elegibles para el estudio cumplen con todos los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente. El estudio incluye el mismo tipo de visitas enumeradas anteriormente, con la adición de una cuarta visita al laboratorio del sueño.

40 4. Fase 3 ensayo doble ciego controlado con placebo para la evaluación de la Formulación A en el tratamiento del grado ≥ 2 de Encefalopatía Hepática Episódica (EH).

45 **[0172]** El objetivo de este estudio es evaluar la puntuación/calidad mental de mejora de vida en pacientes con episodios EH después de la administración de flumazenil sublingual (Formulación A). Este es un tipo de estudio de intervención. La indicación es: alivio de los síntomas de deterioro cognitivo en pacientes con EH episódica. El fármaco en investigación es spray sublingual de Formulación A que contiene 1,12 mg/ml de flumazenil. El tiempo de recuperación de un grado de EH episódico ≥ 2 se define como una disminución de la puntuación de Conn a un grado < 2 , o una disminución de la asterixis.

50 **[0173]** Los objetivos secundarios de este estudio son los siguientes:

- a) Duración y número de hospitalizaciones relacionadas con la EH.
- b) Tiempo hasta cualquier aumento desde la línea de base en la puntuación de Conn.
- c) Tiempo hasta cualquier aumento desde la línea de base en grado de Asterixis.
- 55 d) Prueba de conexión de número (NCT o prueba de Reitan).
- e) Tiempos de reacción continua al sonido (CRT).
- f) Prueba de diseño de bloque (BDT).
- g) Prueba de modalidades de dígitos de los símbolos (SDMT).
- h) Cambio promedio desde el inicio en la puntuación del dominio de fatiga en el cuestionario de enfermedad hepática crónica (CLDQ).

60 **[0174]** El diseño del estudio es aleatorio, controlado con placebo, doble ciego flumazenil administrado sublingual dos veces al día durante 3 semanas. Durante el estudio, los pacientes con grado de EH episódico ≥ 2 son evaluados para responder a la terapia con flumazenil. La línea de base como evaluación incluye, además de las pruebas de rutina que se describen a continuación: evaluación clínica (pruebas físicas y de sangre), EEG, pruebas de plasma para detectar benzodiazepinas y NCT.

[0175] Las pruebas físicas y de sangre incluyen:

- a. Mediciones de amoniaco, peso, electrolitos de las funciones renales en cada visita.
- b. EEG
- c. Un cuestionario sobre diarrea y malestar abdominal.
- d. Deterioro cognitivo
- e. Prueba de memoria de desempeño en cada visita (por ejemplo, NCT y prueba Reitan)
- f. Evaluación de la calidad de vida (hospitalización relacionada con la EH). Se documentan la puntuación de la Conn y el asterixis.

[0176] La población del estudio incluye hombres y mujeres, pacientes cirróticos de edad ≥ 18 años, con episodios de grado EH ≥ 2 .

[0177] Los criterios de inclusión que los sujetos elegibles para inscribirse en el estudio cumplen son:

- a) EH episódica grado ≥ 2 .
- b) Capacidad de respuesta al tratamiento con flumazenil.
- c) Cada sujeto comprende y firma voluntariamente un formulario de consentimiento informado antes de cualquier procedimiento requerido por el estudio.
- d) Hombre o mujer de edad ≥ 18 en el cribado.
- e) Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa en la visita de selección y utilizar un método anticonceptivo confiable durante toda la duración del estudio (por ejemplo, píldora anticonceptiva; dispositivo intrauterino; inyección anticonceptiva (gestágena de liberación prolongada); implante subdérmico; anillo vaginal o parche transdérmico).

[0178] Los criterios de exclusión incluyen la terapia crónica con BNZ y la epilepsia.

[0179] La evaluación de seguridad se basa en los cambios de la detección/línea de base para los EA clínicos informados por el sujeto, u observados por el investigador evaluado mediante examen físico, evaluación oral y sublingual, evaluación neurológica y signos vitales.

[0180] Se utilizan métodos estadísticos estándar para analizar los resultados (por ejemplo, desviación media y estándar en función de la prueba t de Student y ANOVA), donde $p < 0,05$ define la significación.

[0181] La descripción anterior de las realizaciones específicas revelará completamente la naturaleza general de la invención que otros pueden, aplicando el conocimiento actual, modificar fácilmente y/o adaptar para diversas aplicaciones tales realizaciones específicas sin experimentación excesiva y sin apartarse el concepto genérico, y, por lo tanto, tales adaptaciones y modificaciones deben y están destinadas a ser comprendidas dentro del significado y rango de equivalentes de las realizaciones descritas. Debe entenderse que la fraseología o terminología empleada en este documento es para fines de descripción y no de limitación. Los medios, materiales y pasos para llevar a cabo diversas funciones descritas pueden tomar una variedad de formas alternativas sin apartarse de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un complejo farmacéuticamente aceptable de etil 8-fluoro-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzo-diazepina-3-carboxilato o una sal del mismo y nicotinamida.

2. El complejo farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que la relación nicotinamida: flumazenil está en el intervalo de 1:1 a 2:1.

3. Una composición farmacéutica que comprende el complejo de flumazenil de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que la composición está en una forma seleccionada del grupo que consiste en: una píldora, tableta, pastilla, tableta recubierta, gránulo, cápsula, cápsula de gelatina dura o blanda, solución acuosa, solución alcohólica, solución oleosa, jarabe, supositorio de pastilla de suspensión de emulsión, solución para inyección o infusión, pomada, tintura, crema, loción, polvo, aerosol, sistemas terapéuticos transdérmicos, aerosol nasal, mezcla de aerosol, microcápsula, implante, varilla y yeso; o en donde la composición está en una forma seleccionada del grupo que consiste en: liberación inmediata, liberación retardada, liberación pulsátil, liberación continua y liberación repetitiva; o en donde la concentración de flumazenil está dentro del rango de aproximadamente 0,4 a 2% p/p, preferiblemente donde la concentración de flumazenil está dentro del rango de aproximadamente 0,5 a 1,8% p/p.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, que comprende además un agente solubilizante seleccionado de un alcohol, un glicol y una combinación de los mismos.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en donde el agente solubilizante comprende una combinación de un alcohol y un glicol y en donde la relación alcohol: glicol es al menos 1,5:1, preferiblemente en donde la relación alcohol: glicol está en el rango de 1,5:1 a 5:1; o en donde el agente solubilizante comprende una combinación de un alcohol y un glicol y en donde la concentración del agente solubilizante es al menos 40%, preferiblemente donde la concentración del agente solubilizante está en el rango de 40% a 60%; o que comprende además un agente de tamponamiento, preferiblemente en el que el agente de tamponamiento se selecciona del grupo que consiste en: tampón cítrico, cloruro de sodio y una combinación de los mismos; o que además comprende al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en: un potenciador de la penetración, un surfactante y ciclodextrina; preferiblemente en donde el surfactante es cloruro de benzalconio; o que comprende además un conservante seleccionado del grupo que consiste en: alcohol bencílico, propilparabeno, metilparabeno y combinaciones de los mismos, preferiblemente en donde el potenciador de la penetración es mentol.

7. Un complejo de flumazenil según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una composición farmacéutica que comprende el complejo de flumazenil según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que se selecciona del grupo que consiste en: somnolencia excesiva, intoxicación por alcohol y encefalopatía hepática.

8. El complejo de flumazenil o la composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno según la reivindicación 7, en donde la somnolencia excesiva se asocia con hipersomnia, somnolencia, sobredosis de una droga del sueño, intoxicación por alcohol, sedación y anestesia inducida por una droga del sueño, adicción a la droga del sueño, adicción a los estimulantes, enfermedad de Alzheimer, ansiedad, esquizofrenia, efecto rebote de una droga del sueño, deterioro del equilibrio inducido por una droga para dormir o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente en donde la somnolencia excesiva asociada con la intoxicación por alcohol se trata con uno o más de revertir los efectos de la intoxicación por alcohol, reduciendo los efectos de la intoxicación por alcohol, aliviando los efectos de la intoxicación por alcohol o mejorar el rendimiento después del consumo de alcohol; o en donde tratar la intoxicación por alcohol revierte los efectos de la intoxicación por alcohol, reduce los efectos de la intoxicación por alcohol, alivia los efectos de la intoxicación por alcohol o mejora el rendimiento después del consumo de alcohol; o en el que el complejo de flumazenil o la composición farmacéutica que comprende dicho complejo de flumazenil se administra mediante una ruta seleccionada del grupo que consiste en: oral, bucal, sublingual, transdérmica, transmucosa, intranasal, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea e intratecal, que comprende además preferiblemente co-administrar un agente promotor de la vigilia, más preferiblemente en el que el agente promotor de la vigilia se selecciona del grupo que consiste en modafinilo, armodafinilo, adrafinilo, metilfenidato, nefazodona, oxibato de sodio, fentermina, pemolina, adrenalina, metilxantinas, teobromina, cafeína y cualquier combinación de los mismos.

9. El complejo de flumazenil o la composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno según la reivindicación 8, en el que el fármaco para el sueño se selecciona del grupo que consiste en una

benzodiazepina, un modulador de benzodiazepina, un análogo de benzodiazepina, una no benzodiazepina, un antagonista del receptor HT2A, un agonista del receptor de melatonina, un antagonista del receptor de orexina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un antihistamínico y un producto herbal.

10. El complejo de flumazenil o la composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno de la reivindicación 9, en el que el fármaco para dormir es un fármaco sedante/hipnótico; o en donde el fármaco para dormir es un fármaco sedante/hipnótico de benzodiazepina, preferiblemente en el que la benzodiazepina se selecciona del grupo que consiste en alprazolam, bromazepam, clonazepam, clotiazepam, cloxazolam, diazepam, estazolam, etizolam, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, lorazepam, medazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, olanzapina, oxazepam, quazepam, temazepam y triazolam; o

en donde el fármaco del sueño es un fármaco sedante/hipnótico no benzodiazepínico, preferiblemente en el que la no benzodiazepina se selecciona del grupo que consiste en adiplon, agomelatina, almodemant, brotizolam, difenhidramina, divaplon, doxepin, eplivanserin, doxilamina, propina, ocinaplon, pagoclone, pazinaclo, pruvanserin, suproclon, suriclone, L-triptófano, 5-hidroxi-L-triptófano, melatonina, receptores de la melatonina, por ejemplo, adyuvante, por ejemplo, por ejemplo, por ejemplo, por ejemplo, por ejemplo. ACP-103, PD 200-390, HY10275, GW649863 y EVT-201; o

en donde la etapa de tratar la somnolencia excesiva comprende revertir la sedación y la anestesia inducidas por benzodiazepinas luego de procedimientos terapéuticos o de diagnóstico.

11. Un complejo de flumazenil según las reivindicaciones 1 a 2, o una composición farmacéutica según las reivindicaciones 3 a 6, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la unión de un agente al receptor GABA.

12. El complejo de flumazenil o la composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la unión de un agente al receptor GABA de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende la etapa de revertir el efecto causado por la unión del agente al receptor GABA; o en donde el agente es una benzodiazepina o una no benzodiazepina cuya unión al receptor GABA causa sedación.