

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 818**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/095</b>	(2009.01)
<b>A61P 13/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2021 PCT/GB2021/051191**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.11.2021 WO21234366**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2021 E 21728101 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2022 EP 3962455**

54 Título: **Nueva composición farmacéutica para la administración de fármacos**

30 Prioridad:

**18.05.2020 GB 202007306**  
**29.06.2020 GB 202009905**  
**01.12.2020 GB 202018901**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.12.2022**

73 Titular/es:

**OREXO AB (100.0%)**  
**Box 303**  
**751 05 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

**SÄVMARKER, JONAS;**  
**RÖNN, ROBERT y**  
**FISCHER, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**Observaciones:**

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

**ES 2 929 818 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

Nueva composición farmacéutica para la administración de fármacos

- 5 Esta invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que son útiles en condiciones médicas que incluyen reacciones alérgicas. La invención también se refiere a los métodos de fabricación de dichas composiciones y su formulación en formas de dosificación.

**Estado de la técnica y antecedentes**

- 10 La enumeración o discusión de un documento aparentemente publicado con anterioridad en esta especificación no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento forma parte del estado de la técnica o del conocimiento general.

- 15 Entre las diversas rutas bien conocidas para la administración de fármacos, la administración peroral en el tracto gastrointestinal es la más común. En general, se considera que es la más favorecida por los pacientes y los profesionales.

- 20 Sin embargo, se sabe que la administración peroral de fármacos tiene inconvenientes específicos, incluyendo el hecho de que los ingredientes activos están necesariamente sujetos al metabolismo de primer paso hepático y también a la degradación enzimática dentro (y fuera) del tracto gastrointestinal. Esto puede afectar a la eficacia de ciertos fármacos y, en algunos casos, puede incluso descalificarla por completo como vía de administración.

- 25 La administración peroral al tracto gastrointestinal tiene la desventaja adicional de que requiere la absorción de los ingredientes activos a través de los intestinos como parte del proceso digestivo, lo que lleva tiempo. En el tratamiento de ciertas afecciones, tales como los trastornos agudos, suele ser muy deseable un inicio más rápido del efecto farmacológico.

- 30 En tales casos, los principios de administración en los que los fármacos se absorben inmediatamente en la circulación sistémica tienen más probabilidades de conducir a un rápido inicio de acción. Aunque esto puede hacerse *mediante* la administración parenteral (tal como la inyección subcutánea o intravenosa), estos medios de administración son incómodos, y a veces son muy difíciles y/o imposibles de realizar para los pacientes, lo que requiere la intervención prolongada de los médicos para garantizar el cumplimiento y evitar efectos no deseados o perjudiciales.

- 35 La administración transmucosa de principios activos es una alternativa viable a la administración parenteral. Da lugar a la posibilidad de suministrar moléculas de fármacos directamente a la circulación sistémica a través de las membranas mucosas (por ejemplo, por vía rectal, sublingual, bucal, pulmonar e intranasal), y puede suponer ventajas, tales como un mayor cumplimiento por parte del paciente, una mejor biodisponibilidad del fármaco, un inicio de acción más rápido y una reducción de los efectos secundarios.

- 40 Sin embargo, la administración transmucosa de fármacos presenta sus propios problemas, bastante distintos. A diferencia del tracto gastrointestinal, que es un órgano grande que contiene una cantidad relativamente grande de fluidos biológicos, los espacios tales como las cavidades orales y nasales son relativamente pequeños y contienen cantidades mucho menores de fluidos corporales, tales como la saliva y/o las mucosas. Esto supone inevitablemente una limitación considerable de la cantidad de principio activo que puede administrarse en una sola dosis.

- 45 Además, aunque es un sistema dinámico, el tracto gastrointestinal es, en su mayor parte, una especie de sistema "cerrado". Por el contrario, los rápidos mecanismos de eliminación que tienen lugar tanto en la cavidad oral como en la nasal hacen que el tiempo disponible para la absorción a través de la superficie de la mucosa, para una cantidad de fármaco ya más limitada, sea también limitado.

- 50 Se han propuesto numerosos principios de formulación para resolver este problema, incluyendo, por ejemplo, los principios de formulación bioadhesiva, tales como los parches bucales para la administración de fármacos por vía oromucosa (véase, por ejemplo, Shojaei, J. Pharm. Pharmaceutical Sci., 15, 19 (1998) y Gandhi, Advanced Drug Delivery Reviews, 43, 67 (1994)), así como composiciones gelificantes *in situ* para la administración intranasal de fármacos (véase, por ejemplo, Bertan et al, Eur. J. Pharm. Sci., 27, 62 (2006)).

- 60 Los sistemas de administración de fármacos por vía transmucosa que están en estado sólido pueden presentar una ventaja significativa al permitir mayores cargas de fármacos en la formulación. Sin embargo, aunque las composiciones sólidas de administración de fármacos son mucho más comunes cuando se administran en las mucosas rectal, bucal, sublingual y pulmonar, sigue siendo cierto que la gran mayoría de los sistemas de administración intranasal de fármacos se presentan en forma de aerosoles líquidos, típicamente soluciones acuosas, en las que la solubilidad del fármaco juega otro factor limitante en la cantidad de fármaco que está disponible para la absorción.

- 65 El hecho de que los aerosoles líquidos para la administración intranasal sean casi omnipresentes se debe a que formular formulaciones farmacéuticas sólidas en forma de polvo nasal no es fácil. A diferencia de los polvos que se

emplean con frecuencia para la inhalación de ingredientes activos en los pulmones, hay muy pocas formulaciones de polvo intranasal disponibles en el mercado.

5 Cuando se formulan como polvos secos, las composiciones de administración de fármacos pulmonares suelen adoptar la forma de mezclas "agregadas" que incluyen partículas micronizadas de API sobre partículas portadoras más grandes. Estos agregados están destinados a disociarse/romperse tras la inhalación o el accionamiento de un dispositivo, depositando sólo las partículas finas de los ingredientes activos en el pulmón.

10 Sin embargo, se entiende que tales sistemas de administración de fármacos no funcionan eficazmente en el caso de la administración intranasal de fármacos. Esto se debe a que la presencia de partículas tan finas conlleva un riesgo importante de exposición pulmonar, que no es el lugar de administración previsto. Si se aumentaran los tamaños de las partículas de los fármacos para evitar este problema, probablemente se producirían dificultades para garantizar las interacciones adecuadas en la mezcla heterogénea "interactiva", que depende de las diferencias sustanciales en los tamaños de los dos componentes para garantizar la interacción, lo que provocaría posibles problemas de fabricación, tal como la segregación durante el llenado. Intentar compensar esto aumentando correspondientemente el tamaño de las partículas del portador no resolvería necesariamente el problema, sino que aumentaría necesariamente la masa de excipientes inactivos en una masa total de la forma de dosificación ya finamente limitada, lo que podría dar lugar a una reducción de la dosis de ingrediente activo.

20 Las dificultades de formular polvos secos para la administración intranasal se tratan en Solicitud de Patente US 2005/001411 A1. En este documento, se afirma que los polvos para la administración nasal deben ser lo suficientemente finos para que puedan ser transportados eficazmente por un flujo de gas y depositados eficazmente en la nariz, pero también lo suficientemente gruesos para facilitar la introducción del polvo en un dispositivo de polvo adecuado, que siempre es necesario para la administración intranasal. El documento US 2005/001411  
25 A1 aparentemente resuelve este problema mediante la formación de partículas secundarias sueltas (agregados) de partículas primarias que contienen ingredientes activos. Los agregados tienen dimensiones de unos cientos de micrómetros, lo que se dice que permite una carga más eficiente en un dispositivo de administración intranasal apropiado (un aplicador, dispensador o insuflador). Tras el accionamiento de dicho dispositivo, y la administración de la composición, los agregados aparentemente se rompen rápidamente en las partículas primarias de los ingredientes  
30 activos. Estas partículas primarias tienen un tamaño de apenas unos micrómetros, lo que se afirma que facilita su disolución y, a partir de ahí, la absorción intranasal del principio activo.

35 Como se ha indicado anteriormente, la administración transmucosa (por ejemplo, intranasal) de fármacos destinados a la absorción sistémica evita el metabolismo de primer paso que es inevitablemente un componente de la administración peroral. El metabolismo de los medicamentos se produce a través de reacciones químicas con enzimas capaces de alterar la estructura química de un principio activo.

40 Dado que la mayoría de los fármacos son moléculas orgánicas que contienen grupos funcionales capaces de sufrir dichas reacciones químicas, a menudo son susceptibles de sufrir alguna forma de descomposición química cuando entran en contacto con sustancias capaces de interactuar con esos grupos funcionales fuera del cuerpo.

45 Tal transformación química se clasifica típicamente como "degradación" química en el campo farmacéutico, porque a menudo puede conducir a una pérdida de eficacia o, en situaciones extremas, a subproductos tóxicos, cualquiera de los cuales, o ambos, pueden llevar a que un medicamento sea ineficaz y/o dañino para los pacientes.

La rapidez con la que puede producirse dicha degradación depende de lo intrínsecamente inestable que sea el compuesto farmacológico en primer lugar, de la forma en que se formule y de las condiciones de su almacenamiento. A menudo, las altas temperaturas y humedades pueden provocar una degradación acelerada.

50 Esta pérdida de integridad química es medible, y es la razón por la que todos los productos farmacéuticos tienen una vida útil impresa en su etiqueta y/o grabada en su envase. También es la razón por la que algunos medicamentos recetados contienen información impresa específica en los insertos de nevasa sobre las condiciones de conservación adecuadas.

55 Como resumen Kou y Zhou en el capítulo 16 del libro de texto Amorphous Solid Dispersions, Shah et al (Eds.), Springer (2014), si un fármaco se formula en un estado físico amorfo, en contraposición a uno cristalino, se presenta típicamente en un estado de mayor energía y, por lo tanto, es probable que sea más inestable química y físicamente, lo que presenta desafíos para los formuladores farmacéuticos.

60 Por lo tanto, la estabilidad química se mejora a menudo presentando un fármaco en estado cristalino, a menudo mediante la formación de sales. El objetivo principal de la formación de sales suele ser aumentar la hidrofilia de los principios activos para resolver los problemas de solubilidad acuosa y velocidad de disolución. Sin embargo, a la hora de fabricar una sal, a menudo pueden abordarse simultáneamente otros aspectos fisicoquímicos y biológicos, tal como la estabilidad química. Por ejemplo, los fármacos básicos (por ejemplo, los que contienen al menos un grupo amino)  
65 se presentan a menudo en forma de sal de adición de ácido, cuyas sales suelen ser más estables químicamente que las correspondientes bases aminas "libres".

Sin embargo, mientras que potencialmente se proporciona el ingrediente activo en una forma en la que puede ser más fácilmente almacenado sin degradación química, y más eficiente en términos de su tasa y/o grado de disolución después de la administración, las sales cristalinas generalmente tienen tasas de disolución más lentas y son menos eficientemente absorbidas a través de las membranas mucosas, que si los ingredientes activos correspondientes se presentan en una forma amorfa, y/o unionada, respectivamente.

En resumen, los ingredientes farmacéuticos activos formulados como dispersiones sólidas amorfas generalmente tienen la ventaja de una mayor biodisponibilidad, pero típicamente presentan desafíos en la forma de una estabilidad física y química reducida, mientras que los medicamentos formulados en una forma cristalina y/o sal, mientras que generalmente son más estables tienden a ser menos biodisponibles.

Este último problema puede ser especialmente desventajoso en el caso de la administración de fármacos por vía transmucosa, tal como la intranasal o la sublingual, donde, como se ha dicho anteriormente, los tiempos de residencia de los fármacos en la cavidad correspondiente, dentro de la cual debe producirse la absorción en la circulación sistémica, son limitados. Esto, unido a la escasa permeabilidad a través de las membranas mucosas a pHs fisiológicos, puede conducir a una absorción transmucosa inaceptablemente baja y/o lenta para proporcionar un efecto terapéutico adecuado.

A lo largo de los años se han ideado muchos principios de formulación elaborados para abordar el acto de equilibrio entre la solubilidad y la permeabilidad en los sistemas de administración de fármacos por vía transmucosa. Tales principios de formulación incluyen la adición de sustancias modificadoras del pH que convierten una forma de sal ionizada del ingrediente activo en un estado unionizado más permeable.

Sin embargo, en vista de todas las ventajas potenciales antes mencionadas que ofrece, sigue siendo necesario mejorar los sistemas de administración de fármacos sólidos (por ejemplo, con base en polvo) por vía transmucosa y especialmente por vía intranasal.

En particular, sigue existiendo una importante necesidad clínica insatisfecha en el campo de la administración transmucosa, para una composición de administración de fármacos en polvo que:

- (i) es estable tanto física como químicamente; y
- (ii) proporciona el ingrediente activo:

- a una dosis suficiente; y
- en una forma en la que sea lo suficientemente permeable

para proporcionar un efecto terapéutico requerido (tal como la velocidad de aparición) a las (relativamente hablando) bajas dosis que son posibles, y los cortos tiempos de residencia que están disponibles, en el contexto transmucoso, tal como dentro de la cavidad nasal.

Además de lo anterior, en el campo más específico de la administración intranasal de fármacos, sigue existiendo una importante necesidad clínica insatisfecha de una composición de administración de fármacos de este tipo que comprenda partículas de un tamaño adecuado para permitir tanto el eficiente:

- llenado de un dispositivo de administración de medicamentos; y
- deposición dentro de la cavidad correspondiente (por ejemplo, la nasal).

Las formulaciones de polvo seco intranasal son conocidas, *entre otras*, por las solicitudes de patentes internacionales WO 2010/142696 y WO 2019/038756, la patente de EE. UU. No. 10.653.690 B1 y la solicitud de patente de EE.UU US 2018/0092839A.

Russo et al (J. Pharm. Sci., 95, 2253 (2006)) divulga el secado por pulverización del compuesto analgésico opiode, la morfina, con numerosos excipientes. Las formulaciones secadas por pulverización también se divulgan en Vengerovich y otros, Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 163, 737 (2017), donde se intentó microencapsular un ingrediente activo (naloxona) en diversas sustancias, incluyendo la 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina, con vistas a desarrollar preparados de liberación sostenida con base en portadores poliméricos para la atención de emergencias.

Además, la solicitud de patente europea EP 1 093 818 A1 analiza el secado por pulverización utilizando polímeros catiónicos para mejorar la permeabilidad de ingredientes activos de alto peso molecular, tales como proteínas, anticuerpos y similares, y la solicitud de patente de EE.UU US 2015/0005356 A1 divulga diversas formulaciones que comprenden epinefrina para su administración intranasal.

Ahora se ha encontrado que es posible formular ciertos ingredientes activos en forma de composiciones de polvo seco amorfo por medio de un proceso que, por ejemplo, seca por pulverización esos ingredientes activos junto con una

combinación específica de materiales portadores, como se divulga a continuación. Dichas composiciones pueden proporcionar mejoras sorprendentes y sustanciales en la estabilidad de esos ingredientes activos antes de su administración. Dichas composiciones pueden, además, proporcionar una mejor biodisponibilidad y/o velocidad de absorción de dichos principios activos tras su administración.

5

### Divulgación de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración intranasal en forma de un polvo amorfo y monoparticulado que comprende una mezcla de:

10

- (a) una cantidad de dosificación farmacológicamente eficaz de epinefrina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- (b) un material portador farmacéuticamente aceptable, que comprende una combinación de un disacárido y un material polimérico que comprende una dextrina y/o hidroxipropilmetilcelulosa; y
- (c) un éster de sacarosa,

15

en el que las partículas del polvo comprenden un compuesto amorfo de epinefrina o sal de la misma y el material portador, cuyas composiciones farmacéuticamente aceptables se denominarán en lo sucesivo conjuntamente "las composiciones de la invención".

20

Las composiciones de la invención están en forma de polvo amorfo, monoparticulado. Por "monoparticulado", se indica que la pluralidad de partículas que forman las composiciones en polvo de la invención comprenden una mezcla homogénea o heterogénea, en la que los ingredientes farmacéuticamente activos están encapsulados en estado amorfo dentro de los materiales portadores definidos anteriormente, opcionalmente en presencia de otros ingredientes. Las partículas de las composiciones en polvo de la invención se presentan, así como un compuesto amorfo de ingrediente activo, los materiales portadores mencionados, éster de sacarosa y, opcionalmente, otros ingredientes.

25

Al ser amorfas en su naturaleza, las composiciones de la invención pueden ser totalmente amorfas y/o predominantemente amorfas (por ejemplo, más de aproximadamente 50 % en peso, tal como más de aproximadamente 75 % en peso, incluyendo más de aproximadamente 80 % en peso, tal como más de aproximadamente 90 % en peso, o 95 % en peso, incluyendo más de aproximadamente 99 % en peso de amorfidad).

30

Como se describe a continuación, a pesar de estar en un estado físico amorfo, las composiciones de la invención exhiben una estabilidad física y química notable e inesperada, y por lo tanto pueden proporcionarse en forma de productos farmacéuticos que muestran una excelente vida útil cuando se almacenan en condiciones normales.

35

Las composiciones de la invención se producen en forma de polvos sólidos mediante una técnica adecuada. En general, las técnicas apropiadas se dividen en métodos "con base en disolventes", que incluyen el secado por pulverización, las técnicas de lecho fluidizado, la coprecipitación, las técnicas de fluidos supercríticos, la granulación por pulverización, las técnicas criogénicas (incluyendo la liofilización), el electrohilado y las técnicas de chorro giratorio, o los métodos "con base en la fusión", que incluyen la granulación por fusión, la extrusión por fusión, la mezcla de alto cizallamiento (por ejemplo, KinetiSol®), la molienda y las técnicas de material fundido sobre soporte (por ejemplo, MeltDose®). Los métodos preferidos incluyen la liofilización y, más preferentemente, las composiciones de la invención se realizan mediante un proceso de secado por pulverización.

40

45

Dichos polvos pueden ser adecuados para ser entregados a través de cualquier vía de administración farmacéuticamente aceptable directamente a los pacientes, o pueden presentarse como una composición intermedia que posteriormente puede ser formulada en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable que va a ser administrada a uno o más pacientes.

50

A este respecto, las formulaciones farmacéuticas y/o las formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que se van a administrar a un paciente pueden comprender una o más composiciones de la invención.

55

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas pueden comprender formulaciones líquidas, tales como soluciones, que pueden prepararse disolviendo una composición de la invención en un disolvente farmacéuticamente aceptable (tal como el agua), para su administración a dichos pacientes, por ejemplo, mediante inyección o infusión.

60

Las formas de dosificación farmacéuticas alternativas pueden comprender formulaciones líquidas o semisólidas, tales como suspensiones líquidas y/o composiciones en gel que pueden comprender (por ejemplo, partículas de) una composición de la invención que está suspendida o disuelta en un portador líquido o semisólido apropiado que puede cargarse en una forma de dosificación apropiada o administrarse, por ejemplo, por inyección o infusión, o puede formarse después de la inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) para formar un implante o una formulación de depósito.

65

5 Las composiciones de la invención pueden presentarse alternativamente como parte de una forma de dosificación farmacéutica esencialmente sólida. Los expertos en la materia entenderán que el término "sólido" incluye cualquier forma de materia que conserve su forma y densidad cuando no esté confinada, y/o en la que las moléculas estén generalmente comprimidas tan estrechamente como lo permitan las fuerzas de repulsión entre ellas. Una formulación esencialmente sólida es, por lo tanto, aquella que tiene al menos aproximadamente 80 %, tal como al menos aproximadamente 90 %, incluyendo al menos aproximadamente 95 % (o al menos aproximadamente 99%) en dicha forma.

10 A este respecto, las composiciones de la invención pueden proporcionarse en una forma multiparticulada (por ejemplo, como polvos, gránulos, pellas y/o perlas), que comprenden una pluralidad de partículas que pueden consistir individualmente y/o colectivamente en una o más composiciones de la invención.

15 Las composiciones de la invención pueden así presentarse después de su preparación (por ejemplo, por secado por pulverización) en forma de mezclas de polvo simple, microsferas de polvo, microsferas de polvo recubiertas, una dispersión liposomal liofilizada, o una combinación de las mismas.

20 Si una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable de la invención "consiste esencialmente en" las partículas de una o más composiciones de la invención, se entenderá que esa forma de dosificación comprende sólo una o más composiciones de la invención, junto con otras características que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la forma de dosificación. Alternativamente, en situaciones en las que las formas de dosificación de la invención "consisten esencialmente en" una o más composiciones de la invención, esto puede entenderse como que esa forma de dosificación comprende al menos aproximadamente 90 %, tal como al menos aproximadamente 95 %, incluyendo al menos aproximadamente 97 % (por ejemplo, aproximadamente 99 %) en peso de esas una o más composiciones de la invención en total.

25 Las formas farmacéuticas de dosificación pueden comprender alternativamente una o más composiciones de la invención, que pueden proporcionarse en forma de una forma de dosificación unitaria, tal como un pesario, un supositorio u otra forma de inserto, una píldora, una cápsula, un pastel, un parche (por ejemplo, un parche bucal), una película (por ejemplo, una película intraoral) o un comprimido (por ejemplo, un comprimido sublingual).

30 Las cápsulas pueden prepararse cargando una composición de la invención como polvo secado por pulverización directamente en una cápsula farmacéuticamente aceptable hecha de un material apropiado diseñado para la administración sublingual o, preferiblemente, peroral, o mezclando una composición junto con excipientes antes de cargarla en dicha cápsula, lo que puede implicar un paso de granulación como se describe más adelante, antes de cargarla en una cápsula para dicha administración.

35 Las composiciones de la invención pueden, a este respecto, granularse en forma de pellas o píldoras, pero también pueden formularse (es decir, suministrarse para su administración) en forma de polvo seco y fluido. Por "seco" se incluye esencialmente libre de agua y otros disolventes líquidos, lo que incluye que haya menos de aproximadamente 10 %, tal como menos de aproximadamente 5 %, más preferiblemente aproximadamente 3 %, tal como menos de aproximadamente 2 %, por ejemplo, menos de aproximadamente 1 % de la formulación es un líquido, tal como el agua.

45 Las técnicas adecuadas para fabricar formas de dosificación que comprendan polvos o granulados secos incluyen la mezcla seca simple, la granulación (incluyendo la granulación seca, la granulación húmeda, la granulación por fusión, la granulación termoplástica, la granulación por pulverización), la extrusión/esferonización o la liofilización.

50 Las técnicas de granulación en seco también son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen cualquier técnica en la que las partículas primarias de polvo se agregan a alta presión, incluyendo la compactación y pegado por medio de rodillos, por ejemplo, como se describe a continuación.

55 Las técnicas de granulación por vía húmeda son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen cualquier técnica que implique la masificación de una mezcla de partículas de polvo primario seco utilizando un fluido de granulación, que comprende un disolvente volátil e inerte, tal como el agua, el etanol o el isopropanol, solo o en combinación, y opcionalmente en presencia de un aglutinante o agente de unión. La técnica puede consistir en forzar una masa húmeda a través de un tamiz para producir gránulos húmedos que luego se secan, preferiblemente hasta una pérdida por secado inferior al 3 % en peso aproximadamente.

60 Los expertos en la técnica saben que la granulación por fusión incluye cualquier técnica en la que los gránulos se obtienen mediante la adición de un aglutinante fundido, o un aglutinante sólido que se funde durante el proceso (cuyos materiales aglutinantes pueden comprender los materiales portadores farmacéuticamente aceptables de la composición de la invención). Tras la granulación, el aglutinante se solidifica a temperatura ambiente. Se sabe que la granulación termoplástica es similar a la granulación por fusión, pero en la que se emplean las propiedades plásticas del aglutinante. En ambos procesos, los aglomerados (gránulos) obtenidos comprenden una estructura matricial.

65 La extrusión/esferonización será bien conocida por los expertos en la técnica para incluir cualquier proceso que

implique la mezcla en seco de los ingredientes, la masa húmeda junto con un aglutinante, la extrusión, la esferonización del extrudido en esferoides de tamaño uniforme y el secado.

5 Los expertos en la técnica saben que la granulación por pulverización incluye cualquier técnica que implique el secado de líquidos (soluciones, suspensiones, fundidos) mientras se forman simultáneamente granulados en un lecho fluido. El término incluye, por tanto, los procesos en los que se proporcionan semillas (gérmenes) extrañas sobre las que se acumulan los gránulos, así como aquellos en los que se forman semillas (gérmenes) inherentes en el lecho fluido debido a la abrasión y/o fractura, además de cualquier técnica de granulación de recubrimiento por pulverización en general. El líquido pulverizado recubre los gérmenes y ayuda a una mayor aglomeración de las partículas. A 10 continuación, se seca para formar gránulos en forma de matriz.

El término "liofilización" incluye la liofilización o la criodesecación, y cualquier proceso de desolvatización a baja temperatura (por ejemplo, deshidratación), en el que el producto se congela, se reduce la presión y el disolvente congelado (por ejemplo, el agua) se elimina por sublimación.

15 Las composiciones de la invención pueden proporcionarse alternativamente en forma de comprimido para uso peroral, bucal y/o sublingual. Dichos comprimidos pueden formarse, por ejemplo, por compresión/compactación directa de una composición de la invención, opcionalmente después de mezclarla con uno o más excipientes apropiados, tal como un diluyente, un desintegrante, un deslizante y/o un lubricante, y pueden lograrse utilizando técnicas tales como las descritas en, por ejemplo, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volumen 1, 3ª edición, Augsburger et al (eds.), CRC Press (2008) y los documentos citados en ella. Entre los equipos de compactación adecuados se encuentran las máquinas productoras de comprimidos estándar, tales como la Kilian SP300 o las Korsch EK0, XP1, XL 100 y XL 200.

20 Desintegrantes adecuados (como se definen en, por ejemplo, Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed. (2009)) que pueden emplearse en los comprimidos incluyen derivados de la celulosa tales como la hidroxipropilcelulosa (HPC), HPC poco sustituida, metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, goma de celulosa modificada; derivados del almidón tales como almidón moderadamente entrecruzado, almidón modificado, hidroxipropil almidón y almidón pregelatinizado; y otros desintegrantes tales como alginato de calcio, alginato de sodio, ácido alginico, quitosano, dióxido de silicio coloidal, docusato de sodio, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, polacrilina de potasio y polivinilpirrolidona. Pueden utilizarse combinaciones de dos o más desintegrantes.

25 Entre los desintegrantes preferidos se encuentran los llamados "superdesintegrantes" (como se definen, por ejemplo, en, Mohanachandran et al, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 6, 105 (2011)), tal como la polivinilpirrolidona entrecruzada, almidón glicolato de sodio y croscarmelosa de sodio. Pueden utilizarse combinaciones de dos o más superdesintegrantes.

30 Cuando los desintegrantes y/o superdesintegrantes se emplean, los comprimidos tienen una cantidad (por ejemplo, total) de entre 0,5 y 15 % en peso con base en el peso total de una composición. Un intervalo preferido es 1 al 8 %, tal como desde aproximadamente 2 a aproximadamente 7 % (por ejemplo, aproximadamente 5 %, tal como aproximadamente 4 %) en peso.

35 Si está presente, el aglutinante se emplea preferentemente en una cantidad de entre 0,5 y 20 % en peso, con base en el peso total de la formulación del comprimido. Un intervalo preferido es de 1 a 15 %, tal como por ejemplo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 12 % (por ejemplo, aproximadamente 10 %) en peso. Los aglutinantes adecuados incluyen la goma de celulosa y la celulosa microcristalina.

40 Ya sea en forma de polvo o de otro modo, las formas de dosificación que comprenden composiciones de la invención pueden prepararse de otro modo mediante técnicas estándar, y utilizando equipos estándar, conocidos por el experto. A este respecto, las composiciones de la invención pueden combinarse con aditivos y/o excipientes farmacéuticos convencionales utilizados en la técnica para las preparaciones pertinentes, e incorporarse a diversos tipos de preparaciones farmacéuticas utilizando técnicas estándar para hacer formas de dosificación de la invención (véase, por ejemplo, Lachman et al, 'The Theory and Practice of Industrial Pharmacy', Lea & Febiger, 3ª edición (1986); Remington: The Science and Practice of Pharmacy', Troy (ed.), University of the Sciences en Filadelfia, 221ª edición (2006); y/o 'Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines', Aulton y Taylor (eds.), Elsevier, 4ª edición, 2013).

45 Se prefiere que las composiciones de la invención sean adecuadas para, y/o estén formuladas para, la administración transmucosal del ingrediente activo en la circulación sistémica.

50 Los expertos en la técnica entenderán que el término "transmucosal" significa que, independientemente de la forma en que se administre a un paciente, una composición se presenta en una superficie mucosa relevante de tal forma que los ingredientes activos pueden ser absorbidos a través de dicha superficie mucosa tras su disolución. Las superficies mucosas relevantes incluyen, por lo tanto, la mucosa oral, nasal, ocular, vaginal, cervical, pulmonar y/o anorrectal, más particularmente la mucosa oral (incluyendo las mucosas bucal y sublingual) y la mucosa nasal.

Así, las formas de dosificación que comprenden una composición de la invención pueden administrarse directamente a una superficie de la mucosa (incluyendo rectalmente, vaginalmente, bucalmente, sublingualmente o intranasalmente) de un paciente para la administración transmucosa de ingredientes activos.

5 Si se administran a la mucosa sublingual, las composiciones de la invención pueden presentarse, por ejemplo, en forma de comprimidos sublinguales, como se ha descrito anteriormente, que pueden comprender desintegrantes o agentes desintegradores (que pueden definirse como cualquier material capaz de acelerar en un grado mensurable la desintegración/dispersión de dicha composición de la invención), lo que puede lograrse, por ejemplo, mediante la capacidad del material de hincharse y/o expandirse cuando se pone en contacto con medios acuosos, como se describe más adelante.

10 Alternativamente, las composiciones de la invención pueden administrarse por vía sublingual en forma de polvo, como se describe en el presente documento, que puede vaciarse en la boca y bajo la lengua desde un receptáculo apropiado, tal como una cápsula o un sobre.

15 Si las composiciones de la invención son adecuadas para, y/o están formuladas para la administración sublingual o, más notablemente, intranasal, entonces se administran preferentemente en forma de una composición en polvo en la que la cantidad de dosificación de los ingredientes activos no es más de aproximadamente 100 mg. Dichas composiciones en polvo sublinguales y/o nasales pueden comprender una composición de la invención mezclada con otros excipientes, o pueden consistir esencialmente en una composición de la invención como se ha definido anteriormente.

20 Las composiciones de la invención que son adecuadas para, y/o están formuladas para, la administración intranasal se proporcionan preferentemente mediante un medio de dosificación que es adecuado para la administración nasal. Dicho medio de dosificación puede contener una composición en polvo secada por pulverización de la invención, o puede contener dos o más composiciones de este tipo. En este último caso, los medios de dosificación contienen dos o más cantidades de dosificación de dicha composición de la invención, cuyas cantidades de dosificación contendrán cada una dosis farmacológicamente eficaz de los compuestos farmacológicamente activos (también denominados en el presente documento indistintamente "medicamentos", "ingredientes farmacéuticamente activos y/o "ingredientes activos").

25 Dos o más composiciones de la invención pueden administrarse por vía intranasal, ya sea mediante el accionamiento repetido de un dispositivo que comprende, o está en comunicación con, ese medio de dosificación. Por lo tanto, las composiciones de la invención pueden presentarse dentro de un dispositivo apropiado (por ejemplo, un aplicador o dispensador nasal (insuflador), por ejemplo, como se describe más adelante), y/o pueden presentarse dentro de un contenedor o un depósito que forme parte de dicho aplicador, sea adjunto a él, y/o sea adecuado para ser colocado junto a él. Dicho contenedor o depósito puede contener una o más composiciones de la invención, cada una de las cuales contiene una cantidad de dosificación farmacológicamente eficaz de dichos ingredientes activos.

30 De este modo, los medios de dosificación y/o los aplicadores nasales apropiados pueden accionarse una sola vez para suministrar una sola composición de la invención que comprenda una dosis apropiada de un ingrediente activo tras ese accionamiento (es decir, una unidad de dosificación de un solo uso), pueden accionarse más de una vez para suministrar dos o más composiciones de la invención, comprendiendo cada una de las cuales una dosis apropiada de ingrediente activo, tras cada uno de esos accionamientos (es decir, una unidad de dosificación de uso múltiple), y/o puede rellenarse con una fuente de reemplazo de las composiciones de la invención (por ejemplo, un contenedor o depósito), que comprende una o más de dichas composiciones, para proporcionar dosis únicas y/o múltiples y/o regímenes de dosificación. Las composiciones de la invención pueden así administrarse en forma de una pluralidad de partículas, las cuales pueden consistir individual y/o colectivamente en, y/o comprender, composiciones de la invención.

35 40 45 50 Las composiciones de la invención se preparan así (inicialmente) en forma de polvos sólidos, secos, de flujo libre y multiparticulados. Por "seco" se incluye esencialmente libre de agua y otros disolventes líquidos, lo que incluye que haya menos de aproximadamente 10 %, tal como menos de aproximadamente 5 %, más preferiblemente aproximadamente 3 %, tal como menos de aproximadamente 2 %, por ejemplo, menos de aproximadamente 1 % de la formulación es un líquido, tal como el agua.

55 60 65 Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la invención se proporcionan en forma de polvos amorfos, monoparticulados. No se componen de asociaciones físicas de dos o más conjuntos discretos y separados de partículas de diferentes ingredientes en forma de mezcla, tal como una mezcla ordenada, o interactiva, de partículas más pequeñas de ingredientes activos asociadas con partículas más grandes, pero separadas y químicamente distintas, de sustancias portadoras. Dicho esto, las composiciones de la invención pueden proporcionarse como partículas pequeñas que pueden adherirse posteriormente a partículas portadoras separadas, más grandes, en una mezcla interactiva, y dicha presentación puede ser útil si la forma de dosificación está destinada a la inhalación, por ejemplo, al pulmón, (véase, por ejemplo J. Drug Delivery, Art. ID 5635010, 1-19 (2018)).

Como se ha mencionado anteriormente, el proceso de fabricación de las composiciones de la invención permite la

formación de productos farmacéuticos que muestran una excelente vida útil, en términos de estabilidad física y química, cuando se almacenan bajo condiciones normales de almacenamiento, como se define en el presente documento.

5 Las composiciones de la invención se preparan preferentemente mediante un proceso de secado por pulverización. El experto entenderá que el proceso de "secado por pulverización" incluye cualquier método de producción de un polvo seco a partir de un líquido, incluyendo una solución o una suspensión (incluyendo una pasta) que implique un secado rápido utilizando gas caliente para convertir una corriente de líquido en disolvente vaporizado y partículas de sólido, cuyas partículas sólidas comprenden el soluto que estaba previamente disuelto en una solución, y/o partículas  
10 que estaban previamente suspendidas en el líquido evaporado.

El equipo de secado por pulverización adecuado incluye alguna forma de medio de atomización, tal como una boquilla de pulverización, que dispersa el líquido en una pulverización con un tamaño de gota relativamente uniforme. Dichos medios pueden incluir cualquier medio que sea capaz de producir un polvo seco y de flujo libre, y pueden incluir  
15 boquillas de remolino de alta presión, discos giratorios y/o ruedas atomizadoras, boquillas de alta presión de un solo fluido, boquillas de dos fluidos y/o boquillas ultrasónicas.

El atomizador puede ser un atomizador de efecto simple o de efecto múltiple, y puede comprender un lecho fluidizado vibratorio integrado y/o externo, un separador de partículas y/o un medio de recogida que puede ser un tambor o un ciclón.  
20

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la fabricación de una composición de la invención, en el que dicho proceso comprende los pasos de:

25 i) mezclar uno o más principios activos y materiales de soporte farmacéuticamente aceptables, en un disolvente volátil apropiado,  
ii) secado por pulverización de la mezcla del paso i).

Los disolventes volátiles preferidos incluyen el agua o los disolventes orgánicos, tales como los alcoholes alquílicos inferiores (por ejemplo, etanol), los hidrocarburos (por ejemplo, los alcanos C<sub>5-10</sub>), los haloalcanos, la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, el acetato de etilo, la acetona, etc., o mezclas de los mismos.  
30

Se prefiere que la mezcla del ingrediente activo, los materiales portadores farmacéuticamente aceptables, el éster de sacarosa y otros ingredientes opcionales, como se describe en el presente documento, con el disolvente dé lugar a una solución que pueda secarse por pulverización.  
35

Los materiales portadores farmacéuticamente aceptables que se emplean en las composiciones de la invención son materiales que, en la combinación apropiada, son adecuados (y/o aprobados) para el uso farmacéutico y/o para la administración transmucosa (por ejemplo, sublingual o, especialmente, intranasal), y son capaces de mantener su integridad física y/o química, y/o no afectan a la integridad física y/o química de ningún ingrediente activo y/o de ningún otro ingrediente que esté o pueda estar presente en la composición (tal como alquilsacárido), en estado sólido, bajo condiciones normales de almacenamiento.  
40

Es bien sabido que se pueden experimentar dificultades significativas al intentar obtener composiciones sólidas química y físicamente estables, tal como los polvos. Si la forma física de una composición cambia bajo condiciones normales de almacenamiento (por ejemplo, de un polvo que fluye libremente a una masa aglomerada que es difícil de descargar), es probable que se produzca la no reproducibilidad de la dosis del principio activo. Esto es particularmente así cuando se dispensa una composición desde, o a través de, un aplicador nasal tal como el descrito en el presente documento, donde dicha aglomeración puede resultar en la completa incapacidad de dispensar el ingrediente activo.  
45

Del mismo modo, para las unidades de dosis múltiples que contienen dos o más dosis de una composición, dicha estabilidad es crítica para asegurar la reproducibilidad de la dosis del ingrediente activo a lo largo del tiempo. Cualquiera de estos problemas puede tener un efecto perjudicial para la salud del sujeto, y/o poner en riesgo significativo su bienestar.  
50

Para ciertas composiciones de la invención, la exposición al agua atmosférica puede dar lugar a composiciones en polvo que son menos estables en estado sólido. Por ejemplo, la exposición a ciertas humedades relativas (por ejemplo, más altas) puede afectar a la forma física de la composición, por ejemplo, por deliquesencia, y/o por disminución de las temperaturas de transición vítrea de las composiciones, y/o de los componentes individuales de las composiciones, tal como los materiales portadores, o de otra manera.  
55  
60

En consecuencia, las composiciones de la invención, y las formulaciones farmacéuticas y los medios de dosificación (tal como los aplicadores nasales) que las incluyen, se envasan preferentemente dentro de contenedores que impiden sustancialmente la entrada de agua atmosférica en las condiciones de almacenamiento definidas en el presente documento. Dichos contenedores pueden incluir materiales de envasado, tales como ampollitas para comprimidos y cápsulas y las bolsas de aluminio termoselladas y/o los plásticos termoformados.  
65

La frase "mantener la integridad física y química" significa esencialmente la estabilidad química y la estabilidad del estado sólido.

5 Por "estabilidad química", se incluyó que cualquier composición de la invención puede almacenarse en forma sólida aislada, cuando se formula en una formulación farmacéutica o forma de dosificación, y/o cuando se carga en un medio de dosificación farmacéutico, tal como un aplicador nasal o un depósito para el mismo (con o sin un envase farmacéutico apropiado), bajo condiciones normales de almacenamiento, con un grado insignificante de degradación química o descomposición de la composición *per se* o del ingrediente activo incluido en ella.

10 Por "estabilidad en estado sólido", se incluyó que cualquier composición de la invención puede almacenarse en una forma sólida aislada, cuando se formula en una formulación farmacéutica o forma de dosificación, y/o cuando se carga en un medio de dosificación farmacéutico, tal como un aplicador nasal o un depósito para el mismo (con o sin un envase farmacéutico apropiado), bajo condiciones normales de almacenamiento, con un grado insignificante de transformación en estado sólido (por ejemplo, cristalización, recristalización, pérdida de cristalinidad, transición de fase en estado sólido (por ejemplo, entre el estado vítreo o gomoso o a una forma aglomerada), hidratación, etc. por ejemplo, cristalización, recristalización, pérdida de cristalinidad, transición de fase en estado sólido (por ejemplo, entre un estado vítreo o gomoso, o a una forma aglomerada)), hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación de la composición *per se* o del principio activo incluido en ella.

20 Ejemplos de "condiciones normales de almacenamiento" para las composiciones de la invención, ya sea en forma de una formulación farmacéutica o forma de dosificación, y/o cuando se cargan en un medio de dosificación farmacéutico cargado en aplicadores, dispositivos, depósitos de medicamentos (tales como botes o contenedores) o de otro modo, incluyen temperaturas de entre aproximadamente -50 °C y aproximadamente +80 °C (preferentemente entre aproximadamente -25 °C y aproximadamente +75 °C, tal como aproximadamente 50 °C), y/o presiones de entre aproximadamente 0,1 y unos 2 bares (preferentemente presión atmosférica), y/o exposición a aproximadamente 460 lux de luz UV/visible, y/o humedades relativas de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 % aproximadamente (preferentemente aproximadamente 10 a aproximadamente 40 %), durante periodos prolongados (es decir, mayores o iguales a unos doce, tal como aproximadamente seis meses).

30 En tales condiciones, las composiciones de la invención (y/o los ingredientes activos contenidos en ellas) pueden encontrarse con menos de aproximadamente 15 %, más preferentemente menos de aproximadamente 10 %, y especialmente menos de aproximadamente 5 %, químicamente degradados/descompuestos, y/o transformados en estado sólido, según sea apropiado. El experto apreciará que los límites superior e inferior de temperatura y presión mencionados anteriormente representan los extremos de las condiciones normales de almacenamiento, y que ciertas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante el almacenamiento normal (por ejemplo, una temperatura de 50 °C y una presión de 0,1 bar).

40 Dicha estabilidad química y, en particular, física, es importante en una composición en estado sólido, tal como un polvo, para garantizar que se administre la dosis adecuada al paciente. Esto es especialmente cierto cuando la composición se va a administrar por vía intranasal.

45 Los materiales portadores farmacéuticamente aceptables particularmente preferidos que pueden emplearse para producir composiciones de la invención, y que poseen las características deseables mencionadas en el presente documento, incluyen, para el componente disacárido, maltitol, trehalosa, sucralosa, sacarosa, isomaltosa, maltosa y, en particular, lactosa (incluyendo  $\beta$ -D-lactosa y  $\alpha$ -D-lactosa, especialmente  $\alpha$ -D-lactosa monohidratada)

El componente de material polimérico comprende una hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC) o una dextrina, tal como dextrina, ciclodextrinas y dextrinas lineales o ramificadas, tales como maltodextrinas.

50 Materiales poliméricos más preferidos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (tal como hipromelosa 2906, preferentemente hipromelosa 2910 (es decir, los tipos "E"), y más preferentemente hipromelosa USP/NF 2208 (es decir, los tipos "K"), y similares, o, en particular, las dextrinas, incluyendo las ciclodextrinas (por ejemplo  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrinas y sus derivados, tales como, 2-hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina, sal sódica de  $\beta$ -ciclodextrina sulfobutilada,  $\beta$ -ciclodextrina metilada al azar,  $\beta$ -ciclodextrina ramificada y similares y, en particular, 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina)

55 y dextrinas lineales o ramificadas, tales como las maltodextrinas, que se clasifican por su DE (equivalente de dextrosa), que puede estar comprendido entre 3 y 20 (cuanto más alto sea el valor del DE, más corta será la longitud media de las cadenas de glucosa), especialmente la maltodextrina con un DE comprendido entre 6 y 15, tal como 8 y 12.

60 En cualquier caso, los polímeros adecuados para su uso en las composiciones de la invención deben tener un peso molecular lo suficientemente alto tal como para que, cuando se emplee en una cantidad determinada en combinación con un disacárido, sea capaz de formar un material portador adecuado para el principio activo.

65 Para cualquier polímero dado, la longitud de la cadena del polímero (y por lo tanto el peso molecular) es directamente proporcional a su viscosidad. Dicho de otro modo, la viscosidad de una solución de ese polímero es proporcional al peso molecular o a la longitud de la cadena del polímero específico.

A este respecto, puede preferirse que el polímero tenga un valor de viscosidad relativa a 20 °C no superior a aproximadamente 1000 (más preferentemente no superior a aproximadamente 120, tal como por ejemplo no superior a aproximadamente 60, y particularmente no superior a aproximadamente 10) mPa\*s, de acuerdo con las mediciones realizadas, para uno determinado y esencialmente:

- 5
- (a) polímero soluble en agua, tal como una solución de 2 % en peso del polímero en agua por los métodos estándar de la USP para la viscosidad, es decir, <911> Método I, y/o <912> Método I; y
  - (b) polímero insoluble en agua, tal como solución al 5 % en peso del polímero en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, acetonitrilo,
- 10
- diclorometano, tolueno y mezclas de los mismos, cuyo sistema de disolventes puede ser seco o parcialmente acuoso, por el método USP <911> Método I.

El experto entenderá qué prueba es más adecuada para el polímero ensayado.

- 15 Pueden emplearse mezclas de cualquiera de las listas anteriores de disacáridos y/o materiales poliméricos.

Las cantidades de materiales portadores que pueden emplearse en las composiciones de la invención están típicamente en el intervalo de aproximadamente 5 % a aproximadamente 99,9 %, incluyendo hasta aproximadamente 99 % (por ejemplo, hasta aproximadamente 95 % o aproximadamente 90 %), tal como aproximadamente 10 % (por ejemplo, aproximadamente 25 %, incluyendo aproximadamente 35 %) a aproximadamente 85 %, incluyendo aproximadamente 50% a aproximadamente 75 %, en peso, con base en el peso total de la composición (ya sea que una dosis de dicha composición esté incluida en los medios de dosificación o de otra manera).

25 Se prefiere que la combinación de materiales portadores sea capaz de dar lugar a una composición de la invención que posea una temperatura de transición vítrea (Tg) que:

- (a) permite su producción como una forma física dura y/o quebradiza, "vidriosa", amorfa, en polvo, que puede ser fácilmente formulada en una formulación farmacéutica o forma de dosificación, y/o cargada en un medio de dosificación adecuado, tal como un aplicador nasal, o un depósito y/o contenedor de fármacos dentro de, o adjunto a, dicho aplicador, tal como se describe en el presente documento; y
- (b) es lo suficientemente alto como para que, después de que dicha formulación farmacéutica, forma de dosificación o medio de dosificación, tal como un aplicador o depósito, se envase como se describe en el presente documento, y se someta posteriormente a una temperatura externa elevada (por ejemplo, hasta entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C)), permanezca en ese estado vítreo, en lugar de transformarse en un estado más viscoso o gomoso, y/o en un estado cristalino.

Tales temperaturas externas extremas se experimentan a menudo en el interior de los vehículos en climas cálidos y/o soleados, cuyos vehículos estarán frecuentemente aparcados durante largos períodos de tiempo a pleno sol, donde la ganancia de calor resultante puede ser enorme. Si la Tg de una composición de la invención es baja, la composición puede transformarse después de la exposición a temperaturas tan elevadas a un estado de viscosidad/rubiosidad, lo que dará lugar a una dosificación ineficaz de la composición de la invención, por ejemplo, una descarga ineficaz de la composición desde un medio de dosificación, aplicador o depósito (y también las dosis de ingrediente activo) una vez que el medio de dosificación o el aplicador se acciona. Además, una Tg demasiado baja puede afectar a la desintegración y/o disolución de las composiciones de la invención en forma de comprimidos para uso sublingual o peroral.

A este respecto, se prefiere que la Tg más baja medible de una composición de la invención sea al menos de aproximadamente 40 °C, como al menos aproximadamente 50 °C, como al menos aproximadamente 55 °C, incluyendo al menos aproximadamente 60 °C, cuando se mide a una humedad relativa de hasta aproximadamente 35 %, tal como hasta aproximadamente 30 %, incluyendo hasta aproximadamente 25 % (por ejemplo, hasta aproximadamente 20 %, tal como menos de aproximadamente 15 %, por ejemplo, menos de aproximadamente 10 %). Por "menor Tg medible", se incluyó que la composición de la invención puede comprender partículas que son heterogéneas en su naturaleza. En particular, las partículas pueden comprender regiones discretas de los materiales portadores, o mezclas compuestas de los mismos, por lo que pueden poseer valores Tg individuales y separados. Para el experto será evidente que el valor de la Tg más baja medible tiene un fuerte impacto en la estabilidad física de la composición.

Se ha encontrado que las composiciones de la invención que comprenden una combinación de un disacárido y una HPMC como se define en el presente documento y/o, en particular, una dextrina es capaz de dar lugar a un nivel adecuado de estabilidad física y química de las composiciones y los ingredientes activos cuando se compara con otros materiales de soporte, cuando se emplean solos o aislados.

Una combinación particularmente preferida de materiales portadores incluye, por tanto, trehalosa o, más preferentemente, una lactosa, tal como  $\alpha$ -D-lactosa monohidratada, y una dextrina, y especialmente una ciclodextrina, tal como 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, o una maltodextrina, tal como maltodextrina 12DE. Se ha comprobado que dicha combinación de materiales portadores puede secarse por pulverización junto con un ingrediente activo y también un éster de sacarosa en proporciones adecuadas para producir una composición de la invención que posea tanto la

estabilidad física como química deseada bajo condiciones normales de almacenamiento, tal como se define en el presente documento.

5 Se ha descubierto que las cantidades relativas del disacárido y de los ingredientes poliméricos en el material portador (y en particular cuando el polímero es una dextrina) pueden adaptarse para garantizar el nivel requerido de estabilidad física y/o química del ingrediente activo mientras que, al mismo tiempo, no se reduce la Tg de la composición de la invención de tal manera que afecta a su estabilidad física.

10 Se ha encontrado que una proporción de entre aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:50 de disacárido: polímero (por ejemplo, dextrina) en peso, con base en el peso total de la composición, puede funcionar dependiendo del ingrediente activo que se emplee. Las proporciones preferidas están en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:40 (incluyendo hasta aproximadamente 1:30 o hasta aproximadamente 1:20), por ejemplo, entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:10, más preferentemente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:8 de disacárido: polímero (por ejemplo, dextrina) en peso, con base en el peso total de la composición.

15 Independientemente de sus proporciones en la mezcla final, las composiciones de la invención incluyen un material portador secado por pulverización que comprende una combinación de un disacárido y un material polimérico (por ejemplo, una dextrina). Así, el material portador puede prepararse secando por pulverización esos ingredientes para formar un material portador compuesto, bien antes de secar por pulverización ese material portador junto con los otros ingredientes esenciales para formar una composición de la invención o, más preferentemente, se hace *in situ* secando por pulverización todos los componentes esenciales de la composición de la invención juntos.

El ingrediente farmacéutico activo que se emplea en las composiciones de la invención es la epinefrina (adrenalina).

25 El ingrediente activo mencionado anteriormente puede proporcionarse en forma de una sal (por ejemplo, farmacéuticamente aceptable), incluyendo cualquiera de las sales conocidas en la técnica y descritas para los fármacos en cuestión en la literatura médica, tales como Martindale - The Complete Drug Reference, 38ª edición, Pharmaceutical Press, Londres (2014) y los documentos allí citados.

30 Por lo demás, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base, que pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de un ácido libre o una forma de base libre de un compuesto de la invención con uno o más equivalentes de un ácido o una base apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal sea insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, utilizando técnicas estándar (por ejemplo, *in vacuo*, por liofilización o por filtración). Las sales también pueden prepararse mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, intercambiando un contraión del ingrediente activo en forma de sal con otro contraión, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

40 Las sales particulares de adición de ácido que pueden mencionarse incluyen sales de carboxilato, tales como succinato, tartrato, formato, acetato, benzoato, oxalato, fumarato, maleato y similares, sales de sulfonato tales como metanosulfonato, etanosulfonato, toluenosulfonato y similares, sales de haluro, tales como clorhidrato, hidrobromuro y similares, sales de sulfato y fosfato, tales como sulfato o fosfato y similares.

45 Las sales de adición de bases particulares que pueden mencionarse incluyen sales formadas con metales alcalinos (tales como sales de Li, Na y K), metales alcalinotérreos (tales como sales de Mg y Ca), u otros metales (tales como sales de Al y Zn) bases aminas (tales como amoníaco, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina).

50 Más particularmente, las sales de adición de base que pueden ser mencionadas incluyen Mg, Ca y, más particularmente, sales de K y Na.

55 Cuando las composiciones de la invención se elaboran mediante un proceso con base en disolventes, como se ha descrito anteriormente, incluso mediante un proceso de secado por pulverización, esto da lugar a la presencia del ingrediente activo en una forma en la que ya no está en forma de sal cristalina porque está dispersado libremente dentro de los materiales portadores y encapsulado por ellos en una forma amorfa. Sin embargo, a pesar de no estar en la forma de una sal cristalina, que normalmente sería en el caso de una mezcla típica en estado sólido y/o composición en polvo, las composiciones de la invención pueden proporcionar poca o ninguna pérdida en la estabilidad química de ese ingrediente activo bajo las condiciones normales de almacenamiento mencionadas en el presente documento.

60 La cantidad de principio activo que puede emplearse en una dosis única de una composición de la invención debe ser suficiente para que ejerza su efecto farmacológico. Para las composiciones de la invención administradas por vía transmucosa (por ejemplo, por vía sublingual, bucal y, en particular, intranasal), esa cantidad no debe exceder de aproximadamente 100 mg en una sola dosis. Las dosis reales de los principios activos pertinentes mencionados anteriormente incluyen las que se conocen en la técnica y se describen para los medicamentos en cuestión a en la literatura médica, tal como Martindale - The Complete Drug Reference, 38ª edición, Pharmaceutical Press, Londres

(2014) y los documentos allí citados. Sin embargo, las composiciones de la invención pueden presentar una buena biodisponibilidad y/o una rápida absorción, lo que da lugar a un inicio de acción más rápido y/o a concentraciones plasmáticas más elevadas, en comparación con las composiciones de la técnica anterior que comprenden el mismo principio activo.

5 Las composiciones de la invención pueden mostrar, a este respecto, una biodisponibilidad y una velocidad de absorción sorprendentemente buenas en comparación con las composiciones correspondientes que no incluyen, por ejemplo, ésteres de sacarosa y/o incluyen diferentes excipientes que se sabe que actúan como tensioactivos.

10 A este respecto, las cantidades farmacológicamente apropiadas de ingredientes activos en las composiciones de la invención pueden ser menores que las referidas en la literatura (*vide supra*). No obstante, estas cantidades pueden ser determinadas por el experto y pueden variar según el tipo y la gravedad de la afección que se vaya a tratar, y lo que sea más adecuado para un paciente individual. También es probable que esto varíe con la naturaleza de la formulación, así como el tipo y la gravedad de la condición que se va a tratar, así como la edad, el peso, el sexo, la

15 función renal, la función hepática y la respuesta del paciente particular que se va a tratar.

Dependiendo de la forma de dosificación final que se vaya a emplear, la cantidad total de ingrediente activo que puede emplearse en una composición de la invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,0002 %, por ejemplo aproximadamente 0,001 %, tal como aproximadamente 0,01 %, incluyendo aproximadamente 0,1 %, (por ejemplo, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 % o aproximadamente 5 %), tal como aproximadamente 10 % (por ejemplo, aproximadamente 20 %) hasta aproximadamente 95 %, tal como aproximadamente 75 %, por ejemplo, aproximadamente 50 %, por ejemplo, aproximadamente 40 %, en peso con base en el peso total de la composición. Esto es independiente del número de dosis separadas de la composición (que debe ser el mismo) que están inicialmente presentes en los medios de dosificación de la invención.

25 Para la administración transmucosa, incluyendo la bucal, la sublingual o, preferentemente, la intranasal, las dosis apropiadas de ingrediente activo (calculadas como la base libre) por unidad de dosificación están en el intervalo de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 mg (por ejemplo, aproximadamente 80 mg), tal como entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 60 mg (por ejemplo, aproximadamente 3 mg, tal como aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg).

30 Cuando se administra por vía transmucosa, incluyendo bucalmente, sublingualmente o, preferentemente, intranasal, las dosis específicas de epinefrina que pueden emplearse en las composiciones de la invención (en cada caso calculadas como el compuesto base libre) incluyen aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg (por ejemplo, aproximadamente 1 mg).

Para otras formas de administración (por ejemplo, administración por inyección o perorales), las dosis apropiadas de ingrediente activo (calculadas como la base libre) por unidad de dosificación están en el intervalo de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 500 mg (por ejemplo, aproximadamente 400 mg), tal como entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 3 mg, tal como aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg).

40 Cuando se administra *por* vías distintas a la transmucosa, las dosis específicas de epinefrina que pueden emplearse en las composiciones de la invención (en cada caso calculadas como el compuesto libre/base) incluyen desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 5 mg (por ejemplo, aproximadamente 1 mg).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona:

- una composición de la invención para su uso en el tratamiento de una afección como se especifica a continuación (por ejemplo, mediante la administración transmucosa, tal como intranasal, de dicha composición).

55 En Composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, reacciones alérgicas, incluyendo la reacción alérgica extrema, tal como el choque anafiláctico a, por ejemplo, picaduras/mordeduras de insectos, productos alimenticios, medicamentos y/u otras sustancias. Por lo tanto, se proporciona una composición de la invención que comprende epinefrina para su uso en el tratamiento de una reacción alérgica, tal como el tratamiento del choque anafiláctico.

Las composiciones de la invención incluyen uno o más ésteres de sacarosa.

60 Las composiciones de la invención también pueden incluir, o también pueden ser administradas junto con uno o más sacáridos de alquilo que no es un éster de sacarosa. Otros sacáridos alquílicos que pueden emplearse son los alquilglucósidos, que pueden definirse como cualquier azúcar unido por un enlace a un grupo alquilo, tal como un alquilglucósido C<sub>7-18</sub>. Así, los alquilglucósidos pueden incluir alquilmaltósidos (tal como dodecilmaltósido), alquilglucósidos, alquilsucrosidos, alquiltiomaltósidos, alquiltioglucósidos, alquiltosucrosas y alquilmaltósidos. Sin embargo, se prefiere que el otro sacárido alquílico sea un éster de azúcar que no sea un éster de sacarosa.

Otros ésteres de azúcares que pueden utilizarse en las composiciones de la invención incluyen ésteres de trisacáridos, tales como ésteres de rafinosa, ésteres de monosacáridos, tales como ésteres de glucosa, ésteres de galactosa y ésteres de fructosa, y/o, preferentemente, ésteres de disacáridos, tales como ésteres de maltosa, ésteres de lactosa, ésteres de trehalosa.

5 Los ésteres de sacarosa que se emplean en las composiciones de la invención tienen un valor de equilibrio hidrofílico-lipófilo de entre 6 y 20. El término "equilibrio hidrofílico-lipófilo" (HLB) es un término de la técnica que será bien comprendido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, *"The HLB System: A Time-Saving Guide to Emulsifier Selection"*, publicado por ICI Americas Inc, 1976 (revisado en 1980), en cuyo documento, el capítulo 7 (páginas 20-21) proporciona un método para determinar los valores de HLB). Cuanto más largas sean las cadenas de ácidos grasos de los ésteres de sacarosa y cuanto mayor sea el grado de esterificación, menor será el valor HLB. Los valores de HLB preferidos están entre 10 y 20, más preferentemente entre 12 y 20.

15 Los ésteres de sacarosa incluyen, por tanto, ésteres de ácidos grasos saturados o insaturados C<sub>8-22</sub>, preferentemente ésteres de ácidos grasos saturados y preferentemente ésteres de ácidos grasos C<sub>10-18</sub> y más preferentemente ésteres de ácidos grasos C<sub>12</sub>. Los ácidos grasos especialmente adecuados a partir de los cuales pueden formarse dichos ésteres de sacarosa incluyen ácido erúxico, ácido behénico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico y ácido láurico. Un ácido graso de este tipo especialmente preferido es el ácido láurico. Los ésteres de sacarosa disponibles en el mercado incluyen los que se venden bajo la marca Surfhope® y Ryoto® (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japón).

25 Los ésteres de sacarosa pueden ser diésteres o monoésteres de ácidos grasos, preferentemente monoésteres, tales como monolaurato de sacarosa. El experto apreciará que el término "monolaurato" se refiere a un monoéster del ácido láurico, y que los términos "éster del ácido láurico" y "laurato" tienen el mismo significado y, por lo tanto, pueden utilizarse indistintamente. Los productos de monolaurato de sacarosa disponibles en el mercado también se denominan a veces "laurato de sacarosa". Los productos de monolaurato de sacarosa (o laurato de sacarosa) disponibles en el mercado, tales como Surfhope® D-1216 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japón), que pueden contener pequeñas cantidades de diésteres y/o ésteres de sacarosa superiores, y pequeñas cantidades de otros ésteres de sacarosa y sacarosa libre, son adecuados para su uso en la invención. El experto entenderá que cualquier referencia a un éster de sacarosa específico en el presente documento incluye productos comercialmente disponibles que comprenden ese éster de sacarosa como componente principal.

35 Los ésteres de sacarosa preferidos contienen un solo éster de sacarosa, lo que significa que un solo éster de sacarosa (por ejemplo, un producto de éster de sacarosa disponible en el mercado) contiene un solo éster de sacarosa como componente principal (los productos disponibles en el mercado pueden contener impurezas, por ejemplo, un producto monoéster puede contener pequeñas cantidades de diésteres y/o ésteres superiores; se puede considerar que tales productos "contienen un solo éster de sacarosa" en el contexto de la presente invención). Tal y como se utiliza en el presente documento, se entenderá que el término "componente principal" se refiere al componente mayoritario (por ejemplo, superior a aproximadamente 50 %, tal como por ejemplo 70 % en peso/peso o en volumen/volumen) en una mezcla de ésteres de sacarosa, tales como los productos tensioactivos comúnmente disponibles en el mercado, que suelen venderse con una determinada gama de composiciones de ésteres.

40 Un éster de sacarosa particularmente preferido es el monolaurato de sacarosa.

45 Ya sea que se incluya dentro de una composición de la invención, o en una forma de dosificación final que incluya una o más composiciones de la invención, las cantidades de éster de sacarosa que pueden emplearse pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10 %, tal como aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, preferentemente aproximadamente 0,75 % a aproximadamente 3 % (por ejemplo, a aproximadamente 2%, tal como aproximadamente 1 %), en peso, con base en el peso total de la composición.

50 Pueden emplearse otros excipientes opcionales dentro de las composiciones de la invención, o administrarse junto con ellas, incluyendo uno o más tensioactivos (adicionales). Entre los tensioactivos que pueden mencionarse se encuentran los ésteres de polioxietileno (por ejemplo, Myrj™), incluyendo estearato de polioxilo 8 (Myrj™ S8), estearato de polioxilo 32 (Gelucire® 48/16), estearato de polioxilo 40 (Myrj™ S40), estearato de polioxilo 100 (Myrj™ S100) y hidroxiestearato de polioxilo 15 (Kolliphor® HS 15), éteres de alquilo de polioxietileno (por ejemplo Brij™), incluyendo polioxil cetosteáril éter (por ejemplo, Brij™ CS12, CS20 y CS25), polioxil lauril éter (por ejemplo, Brij™ L9 y L23), y polioxil estearil éter (por ejemplo, Brij™ S10 y S20), y polioxiglicéridos (por ejemplo, Gelucire®), incluyendo polioxiglicéridos de lauroilo (Gelucire® 44/14) y polioxiglicéridos de estearoilo (Gelucire® 50/13), ésteres de sorbitán (por ejemplo Span™), incluyendo monopalmitato de sorbitán (Span™ 40) y monoestearato de sorbitán (Span™ 60), polisorbatos (Tweens™), incluyendo polisorbato 40 (monopalmitato de sorbitán de polioxietileno (20)), polisorbato 60 (monoestearato de sorbitán de polioxietileno (20)) y el polisorbato 20 (monolaurato de sorbitán de polioxietileno (20)), y lauril sulfato de sodio; y monoacil glicerol (monoglicéridos), tales como 2-oleoilglicerol, 2-araquidonoilglicerol, monolaurin, monomiristato de glicerol, monopalmitato de glicerol, hidroxiestearato de glicerilo y, preferentemente, monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol (por ejemplo, Cithrol®) y monocaprilato de glicerol (por ejemplo, Capmul®).

Otros ingredientes adicionales opcionales (excipientes) que pueden incluirse en las composiciones de la invención, o administrarse junto con ellas, incluyen agentes isotónicos y/o osmóticos (por ejemplo, cloruro de sodio), esteroides (o alcoholes esteroideos), tales como colesterol y fitoesteroides (por ejemplo, campesterol, sitosterol y estigmasterol); antioxidantes (por ejemplo, metabisulfito de sodio o  $\alpha$ -tocoferol) por ejemplo, metabisulfito de sodio o, además,  $\alpha$ -tocoferol, ácido ascórbico, ascorbato de potasio, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, galato de dodecilo, galato de octilo, galato de propilo, oleato de etilo, monotioglicerol, succinato de polietilenglicol de vitamina E o timol); agentes quelantes (complejantes) (por ejemplo, ácido edético (EDTA)), ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, maltol y galactosa, incluyendo las formas de sal de cualquiera de estos agentes); conservantes (por ejemplo cloruro de benzalconio o, además, alcohol bencílico, ácido bórico, parabenos, ácido propiónico, fenol, cresol o xilitol); agentes modificadores de la viscosidad o gelificantes (tales como los derivados de la celulosa, incluyendo hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, etc, almidones y almidones modificados, dióxido de silicio coloidal, metasilicato de aluminio, policarbofílicos (por ejemplo Noveon®), carbómeros (por ejemplo Carbopol®) y polivinilpirrolidona); polímeros mucoadhesivos, tales como carboximetilcelulosa, goma de celulosa modificada y carboximetilcelulosa sódica (NaCMC); derivados del almidón, tales como almidón moderadamente entrecruzado, almidón modificado y glicolato sódico de almidón; polivinilpirolidona entrecruzada, polímeros acrílicos, tales como carbómero y sus derivados (Polycarbophyl, Carbopol®, etc.); óxido de polietileno (PEO); quitosano (poli-(D-glucosamina)); polímeros naturales, tales como gelatina, alginato de sodio, pectina; escleroglucano; goma xantana; goma guar; poli co-(éter de metilvinilo/anhídrido maleico); y croscarmelosa (por ejemplo, croscarmelosa sódica); agentes amortiguadores del pH (por ejemplo, ácido cítrico, ácido maleico, ácido málico o glicina, o sales de los mismos correspondientes, tales como citrato de sodio); agentes colorantes; potenciadores de la penetración (por ejemplo miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, pirrolidona o tricaprilina); otros lípidos (neutros y polares); ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxilo, amino y/o nitro, por ejemplo, ácido tolúico o ácido salicílico; y, si procede, aromatizantes (por ejemplo, limón, menta, etc.). por ejemplo, limón, menta en polvo o, preferentemente, mentol), edulcorantes (por ejemplo, neohesperidina, acesulfamo K o, preferentemente, sucralosa) y colorantes.

Las cantidades totales de dichos excipientes "adicionales" (incluyendo los tensioactivos que no son un éster de sacarosa que pueden estar presentes en las composiciones de la invención) que pueden incluirse con una composición de la invención *per se* (independientemente de la forma de dosificación en la que se incluya) también pueden ser de hasta aproximadamente 15 % (por ejemplo, aproximadamente 10 %), tal como hasta aproximadamente 5 %, en peso, con base en el peso total de la composición.

Las cantidades totales de tales excipientes "adicionales" que pueden incluirse dentro de una forma de dosificación final que incluye una o más composiciones de la invención, pueden ser de hasta aproximadamente 99,99 %, tal como hasta aproximadamente 99,9 %, incluyendo hasta aproximadamente 99 %, por ejemplo, hasta aproximadamente 90 %, por ejemplo, si el uno o más excipientes adicionales es un relleno o un portador en una tableta, una película o similares.

El experto apreciará que, si se incluye algún ingrediente opcional adicional en las composiciones de la invención, la naturaleza de esos ingredientes, y/o las cantidades de esos ingredientes que se incluyen, no deberían tener un efecto perjudicial sobre la Tg de la composición por las razones descritas anteriormente. A este respecto, dichos ingredientes opcionales pueden incorporarse en el proceso de secado por pulverización (es decir, mezclados junto con el ingrediente activo y los materiales portadores en el disolvente volátil apropiado y luego secados por pulverización), o pueden incluirse por separado en la pluralidad de partículas secadas por pulverización.

La composición de la invención puede utilizarse en medicina (humana y veterinaria) y, por tanto, en el tratamiento de pacientes que necesiten un tratamiento médico de una condición tal como la descrita en el presente documento.

Por "tratamiento" de dichas afecciones, se incluyó la profilaxis o el diagnóstico de las mismas, además del tratamiento terapéutico, sintomático y paliativo.

Las composiciones de la invención pueden administrarse por cualquier medio de dosificación adecuado que sea conocido por el experto. Las composiciones de la invención pueden administrarse por vía transmucosa, y en particular por vía intranasal, por medio de un aplicador nasal adecuado, o un dispensador, cuyo medio es capaz de administrar una dosis adecuada de ingrediente activo en la forma de una o más composiciones de la invención a la cavidad nasal.

Por lo tanto, un medio de dosificación y/o aplicador nasal adecuado debe ser capaz de alojar y almacenar una o más dosis de la composición de la invención por sí mismo, o ser capaz de acoplarse a un depósito/contenedor que aloje y almacene una o más dosis de la composición de la invención, y hacerlo sin la consecuencia de una pérdida significativa de la integridad física y química de la composición, incluyendo por medio de la entrada de agua. De este modo, la composición será utilizable tan pronto como el dispositivo aplicador sea accionado por un usuario final (tanto si se trata de un uso de dosis única como de dosis múltiple), con lo que el aplicador entregará la composición (por ejemplo, polvo) con una dosis adecuada de ingrediente activo, tal como se define en el presente documento, a la mucosa nasal de un sujeto.

En la técnica anterior se han descrito medios de aplicación adecuados. Cuando se utiliza con composiciones de la

invención, dichas composiciones pueden cargarse en un depósito que está unido a, o forma parte de, dicho medio aplicador, donde está contenido hasta que el medio aplicador, o dispensador, se acciona. En lo sucesivo, los términos "aplicador", "dispensador", "dispositivo", "medios de aplicación", "medios de dispensación", "dispositivo de aplicación", "dispositivo de dispensación" e "insuflador" pueden utilizarse indistintamente y significan lo mismo.

5 Por lo tanto, dicho medio aplicador puede incluir también un mecanismo para expulsar la formulación en polvo del depósito a través de un medio de salida, cuyo medio de salida incluye cualquier cosa dimensionada para su colocación dentro de una fosa nasal humana, tal como una boquilla de forma adecuada.

10 Por lo tanto, el aplicador debe ser capaz de proporcionar una cantidad reproducible y suficiente de formulación en polvo en un solo paso de administración (y de una manera en la que el dispositivo no requiera "cebado"), que proporcionará una dosis terapéutica de ingrediente activo.

15 Los aplicadores nasales/dispositivos de inhalación que pueden emplearse para administrar las composiciones de la invención en forma de polvos pueden incluir aplicaciones de dosis múltiples, tales como dispositivos de inhalación de dosis medida (MDI), dispositivos de inhalación de polvo seco (DPI; incluyendo DPI de baja, media y alta resistencia) y dispositivos de inhalación de niebla suave (SMI) que pueden adaptarse con base en la tecnología que se conoce en el campo de la entrega de ingredientes activos al pulmón.

20 En los MDI, las composiciones de la invención deben ser capaces de formar una suspensión estable cuando se suspenden en disolventes que se emplean típicamente en ellos, como un propulsor, cuyo propulsor tiene una presión de vapor suficiente para formar aerosoles tras la activación del dispositivo de suministro (por ejemplo, un hidrocarburo, un fluorocarbono, un fluorocarbono que contenga hidrógeno o una mezcla de los mismos).

25 Sin embargo, si el aplicador nasal es un aplicador de dosis única desde el que se dispensa una composición tras el accionamiento, y se desecha después de su uso, los medios o dispositivos aplicadores adecuados para suministrar dosis únicas de ingredientes activos incluyen los descritos en los documentos US 6,398,074, US 6,938,798 o US 9,724,713. Las Figuras 1 y 2 de la presente solicitud se basan en la FIG. 1 y la FIG. 2, respectivamente, del documento US 6,398,074 y las Figuras 3 a 7 se basan en la FIG. 19 a la FIG. 23, respectivamente, del documento US 9,724,713. Ambos son ejemplos de aplicadores que pueden emplearse para administrar una composición de la invención por vía intranasal.

30 En la Figura 1, el dispositivo comprende un cuerpo superior/cabezal 1 del dispensador que incorpora un canal 40 de salida (es decir, parte de los "medios de salida" tal como se describen anteriormente) y un medio 60 de agarre que permite al usuario accionar el dispositivo. En el interior del cuerpo superior/cabezal 1 dispensador se monta un elemento, designado en su ensamblaje por el número 2 de referencia, que incorpora un depósito 10 y una cámara 22 de aire para el chorro 20 de aire. Es posible que este elemento 2 se produzca en una sola pieza con el cuerpo 1. También se dispone de un cuerpo 3 inferior para poder deslizarse con respecto al cuerpo 1 superior y con respecto al elemento 2, ejerciendo el usuario una fuerza de empuje sobre el cuerpo inferior para accionar el dispositivo.

35 El depósito 10 contiene una dosis única de una composición de la presente invención. El depósito 10 tiene una entrada 11 de aire y una salida 15 de producto. Un dispositivo 12 de retención del producto, que comprende una rejilla permeable al aire, está dispuesto en la entrada 11 de aire para mantener el producto en el depósito 10 hasta que se dispense la composición. La salida 15 de producto está bloqueada, preferentemente de forma estanca, por una bola 16 de cierre, que se retira de su posición de bloqueo por el flujo de aire cuando se acciona el aplicador y se dispensa el producto.

40 Cuando un usuario acciona el dispositivo, se ejerce una presión sobre el émbolo 25 de manera que el pistón 21 comprime el aire 20 contenido en la cámara 22. Como la rejilla 12 es permeable al aire, la compresión del aire en la cámara 22 crea una ráfaga de aire que se transmite al depósito 10 y, en consecuencia, se aplica a la bola 16 de cierre que está bloqueando la salida 15 de producto.

45 Las dimensiones de la bola 16 de cierre y su fijación en la salida del producto del depósito 15 son tales que la bola 16 se retira de su posición de bloqueo, cuando se crea una presión mínima predeterminada a través del depósito 10 mediante una ráfaga de aire 20.

50 La precompresión creada por la bola 16 de cierre asegura que cuando se retira de su posición de bloqueo, la energía acumulada en la mano del usuario es tal que el pistón 21 integrado en el émbolo 25 es impulsado dentro de la cámara 22 creando así una potente ráfaga de aire 20, es decir, un flujo de aire adecuado para pulverizar finamente la dosis de composición de la invención.

55 Cuando se alcanza esta presión mínima, la bola se desplaza rápidamente hacia el canal 40 de salida del dispositivo y el flujo de aire 20 creado por la explosión expulsa sustancialmente toda la dosis de composición de la invención que está contenida dentro del depósito 10.

60 Preferiblemente, el canal 40 de salida tiene un diámetro mayor que el diámetro de la bola 16 de cierre para permitir

que la dosis de producto sea expulsada a través del canal 40 de salida fluyendo alrededor de la bola 16. Como se muestra en la Figura 2, que representa el mismo dispositivo después del accionamiento, el canal 40 comprende un medio 41 de detención o fijación de la bola 16 para evitar su expulsión fuera del dispositivo cuando se está expulsando el producto.

5 Otra realización que puede emplearse para administrar composiciones de la invención por vía intranasal se proporciona en el documento US 9,724,713 en la columna 7, línea 50 a la columna 8, línea 61 y FIGS 19 a 23, que se reproducen como Figuras 3 a 7 de la presente solicitud.

10 En esta realización, el depósito 10 está fijado en la parte superior del cuerpo/cabezal 1 del dispensador, que incluye el canal 40 de salida del dispensador (es decir, parte de los "medios de salida" como se ha descrito anteriormente), que tiene medios de agarre o apoyo 60 para los dedos, que permiten al usuario accionar el dispositivo. Un hombro 37 radial (véase la Figura 5) del cuerpo superior/cabezal 1 del dispensador define ventajosamente la posición de ensamblaje del depósito 10 en dicho cuerpo superior/cabezal 1 del dispensador.

15 El sistema de apertura mecánica incluye un conjunto de varillas 61, 62, en el que una segunda porción 62 de varilla es empujada por dicha primera porción 61 de varilla cuando se acciona el dispositivo. Al final de su carrera de accionamiento, es decir, en la posición de dispensación, el conjunto de varillas 61, 62 cooperan con el elemento 16 de cierre, que es esférico, en particular una bola como en la primera realización comentada anteriormente, para expulsarlo mecánicamente de su posición cerrada.

20 En esta realización, el pistón 21 está separado de la primera porción 61 de varilla, y se desliza tanto en relación con la cámara 22 de aire como con una superficie 614 cilíndrica que está fijada a la primera porción 61 de varilla. La Figura 7 es una vista en perspectiva esquemática del expulsor de aire del dispositivo de las Figuras 3 a 6, en su posición de reposo.

25 La cámara 22 de aire puede ser, por lo tanto, cilíndrica, y en su posición de reposo se pone en comunicación con el aire circundante en los acanalados o ranuras 615 que se forman en dicha superficie 614 cilíndrica y que cooperan con el pistón 21, en particular en su posición de reposo. El pistón 21 incluye así un labio 215 interior que se desliza de forma estanca sobre la pared 614 cilíndrica durante el accionamiento, y que coopera con dicho acanalado 615 en su posición de reposo. El pistón 21 también incluye una extensión 216 axial que coopera con un borde 251 superior del elemento 25 empujador (denominado "émbolo" en la primera realización) que mueve dicho pistón 21 en la cámara 22 de aire durante el accionamiento.

35 Un miembro 42 de retención se extiende hacia abajo mediante una extensión 43 axial que entra en contacto con el extremo 610 axial superior de la primera porción 61 de varilla durante el accionamiento.

40 Además, en esta realización, no hay un cuerpo exterior, sino simplemente una tapa 27 que se monta en el borde axial inferior de la cámara 22 de aire.

Entre la brida 225 radial de la cámara 22 de aire y la parte que forma la primera porción 61 de varilla y la superficie 614 cilíndrica, se dispone un resorte 80 para que el expulsor de aire vuelva automáticamente a su posición de reposo después del accionamiento.

45 El principio de funcionamiento es el siguiente. En la posición de reposo de la Figura 3, el depósito 10 está cerrado de forma hermética por el miembro 42 de retención y por el elemento de cierre/bola 16. El expulsor de aire está abierto a la atmósfera por la cooperación entre el labio 215 interior del pistón 21 y el acanalado 615 de la superficie 614 cilíndrica.

50 Cuando se desea accionar el dispositivo, el usuario presiona el elemento 25 empujador. Durante esta carrera inicial, el labio 215 interior del pistón abandona el acanalado 615 para llegar a cooperar de forma hermética con la superficie 614 cilíndrica, cerrando así la cámara 22 de aire. En el mismo momento, el borde 251 superior del elemento 25 empujador entra en contacto con la extensión 216 axial del pistón 21, y el extremo 610 axial superior de la primera porción 61 de varilla entra en contacto con la extensión 43 axial del miembro 42 de retención.

55 Sin embargo, el extremo 621 axial superior de la segunda porción 62 de varilla todavía no está en contacto con la superficie 55 redondeada del elemento de cierre/bola 16, como puede verse en la Figura 4.

60 El accionamiento continuado mueve así simultáneamente el pistón 21 en la cámara de aire, comprimiendo así el aire contenido en ella, y aleja el miembro 42 de retención de su posición de cierre del depósito 10. Cuando la segunda porción 62 de varilla entra en contacto con la superficie 55 redondeada del elemento de cierre/bola 16, dicho elemento de cierre/bola es expulsado mecánicamente de su posición cerrada, para permitir que la composición sea expulsada bajo el efecto del aire comprimido por el expulsor de aire.

65 La posición de dispensación se muestra en la Figura 5. Como puede verse en la Figura 5, el miembro 42 de retención puede desprenderse de la primera porción 61 de varilla mientras la composición es expulsada bajo el efecto del aire comprimido proporcionado por el expulsor de aire. En esta posición, dicho elemento de cierre/bola es expulsado del

depósito 10 para permitir que el fluido o el polvo sea dispensado bajo el efecto del aire comprimido. El elemento de cierre/bola 16 queda así atascado en las estrías 3 del cuerpo superior/cabezal 1 del dispensador, cuyas estrías impiden en particular cualquier riesgo de que dicho elemento de cierre/bola 16 sea expulsado de dicho cabezal 1 del dispensador del cuerpo superior.

5 Cuando el usuario relaja el dispositivo, como se muestra en la Figura 6, el resorte 80 que fue comprimido durante el accionamiento, regresa la primera porción 61 de varilla hacia su posición de descanso. Esto crea una succión que aspira el elemento 16 de cierre y el miembro 42 de retención hacia, o cerca de, sus posiciones de cierre. De este modo, se bloquea el paso de la nueva aspiración para evitar que se ensucie el expulsor de aire mientras éste vuelve automáticamente a su posición de reposo, con el depósito vacío todavía ensamblado en el expulsor de aire. Sin embargo, el pistón 21 permanece en su posición de dispensación como resultado de la fricción con la cámara 22 de aire y de la succión creada en el depósito 30, de manera que la superficie 614 cilíndrica se desliza sobre el labio 215 interior del pistón hasta que dicho labio interior coopera de nuevo con el acanalado 615. En este momento, la cámara 22 de aire vuelve a estar en comunicación con el aire circundante, y ya no se crea succión por el retorno a la posición de reposo. De este modo, el pistón 21 también es arrastrado hacia su posición de reposo. Esto permite cerrar el depósito después de su uso.

20 Opcionalmente, la unidad formada por el cuerpo superior/cabezal 1 del dispensador y el depósito 10 vacío podría ser retirada del expulsor de aire y sustituida por una nueva unidad que incluya un depósito lleno.

25 Los dispositivos aplicadores adecuados que pueden utilizarse incluyen los disponibles en Aptar Pharma, Francia (UDS Monopowder). Otros ejemplos de dispositivos aplicadores que pueden utilizarse junto con las composiciones de la invención (especialmente las que se presentan en forma de polvo) incluyen los descritos en la solicitud de patente de EE. UU. US 2011/0045088A, las patentes de EE. UU. No. 7,722,566 (véanse, por ejemplo, las FIGS. 1 y 7) y el documento US 5,702,362 y la solicitud de patente internacional WO 2014/004400.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la fabricación de un dispositivo aplicador que comprende una composición de la invención, en el que dicho proceso comprende el paso de cargar dicha composición en un depósito dentro de dicho dispositivo aplicador o adjunto a dicho dispositivo aplicador.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un aplicador y/o dispositivo dispensador que comprende una o más composiciones de la invención en forma de polvo, cuyo aplicador o dispositivo puede ser accionado una o más veces para administrar una o más composiciones de la invención, cada una de las cuales comprende una dosis apropiada de ingrediente activo, en cada uno de dichos accionamientos, cuyo aplicador/dispensador comprende:

una salida a través de la cual se dispensa al menos una composición;  
un medio para generar externamente una fuerza (por ejemplo, un flujo de aire) al accionar el dispositivo por un usuario;  
al menos un depósito (opcionalmente reemplazable) que contiene dicha una o más composiciones de la invención, cuyo depósito está, o puede estar, en comunicación directa o indirecta con la salida del dispensador;  
un medio de sellado desplazable, opcionalmente reversible, en el dispositivo y/o el depósito para retener la una o más composiciones dentro del depósito hasta que se dispense una composición;  
45 un sistema de apertura mecánica que coopera con dichos medios de sellado de manera que una única composición de la invención es expulsada mecánicamente por los medios de forzamiento cuando el dispositivo es accionado; y  
opcionalmente, un mecanismo para volver a sellar el dispositivo y/o el depósito para retener más composiciones dentro del depósito hasta que se vaya a dispensar otra composición.

50 De acuerdo con un aspecto aún más de la invención se proporciona un dispositivo aplicador y/o dispensador que comprende una dosis única de una composición de la invención, adecuada para dispensar dicha composición, cuyo dispositivo aplicador/dispensador comprende:

una salida del dispensador;  
55 un expulsor de aire para generar un flujo de aire mientras se acciona el dispositivo, incluyendo dicho expulsor de aire un pistón que se desliza en una cámara de aire entre una posición de reposo y una posición de dispensación;  
dicho pistón se desliza de manera hermética dentro de dicha cámara de aire;  
al menos un depósito que contiene una dosis de una composición de la invención, incluyendo dicho depósito una entrada de aire que está conectada a dicho expulsor de aire;  
60 una salida de composición que está conectada a dicha salida del dispensador;  
incluyendo dicha entrada de aire un medio de sellado desplazable (por ejemplo, un miembro de retención) para retener la composición en el depósito hasta que se dispense la composición;  
dicha salida de la composición está cerrada por un elemento de cierre que se ajusta a la salida de la composición del depósito;

65

dicho dispositivo incluye además un sistema de apertura mecánica que coopera con dicho elemento de cierre para expulsarlo mecánicamente de su posición cerrada mientras el dispositivo está siendo accionado; y dicho pistón de dicho expulsor de aire, cuando está en su posición de reposo, coopera de manera no hermética con dicha cámara de aire.

5

En este último aspecto de la invención, se prefiere que:

- (i) la cámara de aire dentro de la cual dicho pistón se desliza de manera hermética es sustancialmente cilíndrica;
- (ii) el elemento de cierre se ajusta a la fuerza en la salida de la composición del depósito;
- (iii) dicha cámara de aire está en comunicación con la atmósfera en la posición de reposo; y/o
- (iv) dicho pistón incluye un labio interior que es adecuado para cooperar con una superficie cilíndrica, incluyendo dicha superficie cilíndrica acanalados que cooperan de manera no hermética con dicho labio interior del pistón en su posición de reposo.

10

15

Dicho aplicador nasal o dispositivo dispensador es capaz de proporcionar un patrón de pulverización de polvo apropiado y reproducible y/o una geometría de penacho que permite la entrega eficiente de dicho polvo a la cavidad nasal (por ejemplo, una fosa nasal).

20

En las composiciones de la invención, los tamaños medios de las partículas pueden presentarse como diámetros medios con base en el peso, el número o el volumen. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "diámetro medio con base en el peso" será entendido por el experto como que el tamaño promedio de las partículas se caracteriza y se define a partir de una distribución del tamaño de las partículas en peso, es decir, una distribución en la que la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción en peso, tal como se obtiene, por ejemplo, por tamizado (por ejemplo, tamizado en húmedo). El término "diámetro promedio con base en el volumen" es similar en su significado al diámetro medio con base en el peso, pero el experto entenderá que el tamaño promedio de las partículas se caracteriza y define a partir de una distribución del tamaño de las partículas por volumen, es decir, una distribución donde la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción de volumen, medida, por ejemplo, por difracción láser. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "diámetro medio con base en el número" será entendido por el experto para incluir que el tamaño promedio de las partículas se caracteriza y se define a partir de una distribución del tamaño de las partículas por número, es decir, una distribución donde la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción de número, tal como se mide, por ejemplo, mediante microscopía. Para medir el tamaño de las partículas pueden emplearse otros instrumentos bien conocidos en este campo, tal como los equipos vendidos, por ejemplo, por Malvern Instruments, Ltd (Worcestershire, Reino Unido), Sympatec GmbH (Clausthal-Zellerfeld, Alemania) y Shimadzu (Kyoto, Japón).

25

30

35

45

Aunque el tamaño de las partículas no es (o más bien puede no ser) crítico cuando las composiciones de la invención se formulan para su administración, por ejemplo, por vía peroral, tópica, a la mucosa oral, ocular o de otro tipo, o por inyección o infusión, las composiciones en polvo de la invención tendrán típicamente un diámetro medio con base en el volumen (VMD) dentro del intervalo de aproximadamente 0,2  $\mu\text{m}$ , como por ejemplo alrededor de 0,5  $\mu\text{m}$  (por ejemplo, alrededor de 1  $\mu\text{m}$ ) hasta alrededor de 1.000  $\mu\text{m}$  (por ejemplo, hasta aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , tal como por ejemplo aproximadamente 400 nm o aproximadamente 500 nm), y el intervalo de tamaño de partícula apropiado puede seleccionarse con base en la forma de dosificación en la que se pretende incluir dichas composiciones.

40

50

Sin embargo, el experto entenderá que, para permitir una administración intranasal eficaz, los polvos tendrán típicamente un diámetro medio con base en el volumen (VMD) dentro del intervalo de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  (por ejemplo, hasta aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ ). Dependiendo del dispositivo aplicador que se emplee, el VMD puede estar en el intervalo de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , tal como aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 60  $\mu\text{m}$ .

50

Las distribuciones de tamaño de partícula preferidas para la administración intranasal de fármacos también pueden incluir aquellas en las que la D10 está por encima de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  y por debajo de aproximadamente 75  $\mu\text{m}$  (por ejemplo, hasta aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ ), tal como mayor de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , y la D90 está entre aproximadamente 80  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 1.000  $\mu\text{m}$  (por ejemplo, aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ ), tal como menos de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ . El experto entenderá que el parámetro "D10" (o "Dv(10)") indica el tamaño (o diámetro) en una distribución del tamaño de las partículas por debajo del cual está contenido el 10 % del volumen total del material de la muestra. Del mismo modo, el "D90" (o "Dv(90)") indica el tamaño por debajo del cual está contenido 90 % del material.

55

60

Por polvos que tienen distribuciones de tamaño de partícula y los VMD dentro de los intervalos anteriores, se incluyeron VMD a granel y/o VMD emitido, es decir, la distribución de tamaño de partícula cuando se carga inicialmente en el dispositivo y/o cuando se expulsa del mismo, respectivamente.

65

El tamaño de las partículas puede medirse mediante equipos estándar, tal como una técnica de medición del tamaño

de las partículas en seco (o en húmedo), incluyendo las tecnologías de dispersión en seco disponibles de fabricantes tales como Sympatec y Malvern.

5 Las formas de partículas preferidas incluyen las esféricas o sustancialmente esféricas, con lo que se quiere decir que las partículas poseen una relación de aspecto menor que aproximadamente 20, más preferentemente menor que aproximadamente 10, tal como menor que aproximadamente 4, y especialmente menor que aproximadamente 2, y/o pueden poseer una variación en los radios (medidos desde el centro de gravedad hasta la superficie de la partícula) en al menos aproximadamente 90 % de las partículas que no es más que aproximadamente 50 % del valor promedio, tal como no más que aproximadamente 30 % de ese valor, por ejemplo no más que aproximadamente 20 % de ese valor.

10 Sin embargo, las partículas pueden tener cualquier forma, incluyendo partículas de forma irregular (por ejemplo, en forma de "pasa"), en forma de aguja, en forma de disco o en forma de cubo. Para una partícula no esférica, el tamaño puede indicarse como el tamaño de una partícula esférica correspondiente de, por ejemplo, el mismo peso, volumen o superficie.

15 El ángulo de pulverización de la composición en polvo emitida (dispensada) de la invención desde un aplicador nasal y/o un dispositivo dispensador debe ser preferentemente inferior a aproximadamente 90°.

20 Siempre que la palabra "aproximadamente" se emplee en el presente documento en el contexto de las cantidades, por ejemplo, cantidades absolutas, tales como dosis, pesos, volúmenes, tamaños, diámetros, relaciones de aspecto, ángulos, etc., o cantidades relativas (por ejemplo, porcentajes) de constituyentes individuales en una composición o un componente de una composición (incluyendo las concentraciones y las relaciones), plazos y parámetros como temperaturas, presión, humedades relativas, etc

25 Se apreciará que dichas variables son aproximadas y como tal pueden variar en  $\pm 10\%$ , por ejemplo  $\pm 5\%$  y preferentemente  $\pm 2\%$  (por ejemplo  $\pm 1\%$ ) de los números reales especificados en el presente documento. Este es el caso incluso si tales números se presentan como porcentajes en primer lugar (por ejemplo, "aproximadamente 10 %" puede significar  $\pm 10\%$  sobre el número 10, que es cualquier cosa entre 9 % y el 11 %).

30 Las composiciones de la invención tienen la ventaja de que son capaces de ser almacenadas en un amplio intervalo de temperaturas. Así, las composiciones de la invención pueden someterse a bajas temperaturas (por ejemplo, por debajo de la congelación) sin que ello afecte a la cantidad de ingrediente activo que se administra a un sujeto. Además, las composiciones de la invención pueden tener la ventaja de que son más estables física y químicamente a mayor temperatura que las composiciones pertinentes de la técnica anterior.

35 Las composiciones de la invención también pueden tener la ventaja de que proporcionan una mayor biodisponibilidad de los ingredientes activos en comparación con las composiciones de la técnica anterior. Las composiciones de la invención pueden proporcionar esta mayor biodisponibilidad junto con una absorción más rápida, lo que probablemente conducirá a un inicio de acción más rápido que dichas composiciones de la técnica anterior y/o disponibles comercialmente, y por lo tanto satisface una necesidad médica significativa.

40 Las composiciones, formulaciones farmacéuticas, usos y métodos descritos en el presente documento también pueden tener la ventaja de que, en el tratamiento de las afecciones para las que se conoce el ingrediente activo correspondiente, pueden ser más convenientes para el primero en dar respuesta, el médico y/o el paciente que, ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, tener un intervalo de actividad más amplio que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, tener una menor variabilidad entre pacientes, o que puedan tener otras propiedades farmacológicas útiles sobre, formulaciones o métodos (tratamientos) similares conocidos en la técnica anterior, ya sea para su uso en el tratamiento de esas afecciones por administración transmucosa, tal como intranasal, o de otro modo.

45 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos con referencia a las figuras en las que las Figuras 1 a 7 representan dibujos de dispositivos actuadores que pueden utilizarse para dispensar composiciones de la invención, y la Figura 8 muestra curvas de concentración plasmática-tiempo de un estudio farmacocinético realizado en perros, en el que se comparan composiciones de la invención administradas por vía intranasal con curvas de concentración plasmática-tiempo para el mismo ingrediente activo administrado por un medio de administración diferente.

### **Ejemplo 1**

#### **Formulación de epinefrina (adrenalina) en atomizador**

50 Se dispensaron bitartrato de adrenalina (0,729 g; Fisher Scientific, Suecia), junto con  $\alpha$ -D-lactosa monohidratada (0,500 g; DFE Pharma, Alemania), maltodextrina (Glucidex IT 12 DE; 1,247 g; Roquette, Francia) y monolaurato de sacarosa D-1216 (0.025 g; Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japón) (en total 2,50 g) en un matraz de vidrio y se disolvieron en agua MQ (47,50 g) agitando a temperatura ambiente.

La mezcla resultante se introdujo en un secador por pulverización (ProCepT, Bélgica) equipado con una boquilla ultrasónica que funcionaba a 25 kHz. La rata de alimentación del atomizador se fijó en 3,0 g/minuto, la temperatura de entrada se fijó en 180 °C, el flujo de gas se fijó en 300 L/min y el gas del ciclón se fijó en 1,5 bar.

- 5 El polvo resultante, secado por pulverización, se recogió como un polvo fino, seco y de flujo libre, con una dosis nominal de 4 mg de base libre de adrenalina en 25 mg de polvo.

10 Se analizó la distribución del tamaño de las partículas (PSD) del polvo mediante difracción láser de polvo seco. La muestra se dispersó con una unidad de dispersión en seco Aero S (con aire comprimido a 0,5 bar) antes de la determinación del tamaño con un sensor de difracción láser Mastersizer 3000 (ambos de Malvern Panalytical, Reino Unido), como se muestra en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Dv(10) (µm)	12,9
Dv(50) (µm)	23,9
Dv(90) (µm)	42,0

- 15 La PSD de la formulación de adrenalina estaba bien dentro de una distribución adecuada para la administración nasal.

El ensayo y la pureza de la formulación de adrenalina secada por pulverización se determinó mediante análisis de HPLC/UV. El ensayo fue del 99,7 %, y el porcentaje de las sustancias relacionadas totales (%RS) (es decir, impurezas y productos de degradación) fue inferior al 0,29 %.

20

**Ejemplo 2**

Estabilidad química de los polvos secados por pulverización

25 Se dispensaron cantidades de entre 105 y 115 mg de los polvos secados por pulverización del Ejemplo 1 anterior en viales de vidrio de 1,5 ml cerrados con tapones de rosca. Para cada polvo, se colocaron dos viales en una cabina climática a 40 °C y 75 % de humedad relativa (40/75). Uno de los viales se colocó en la cabina tal cual, y otro se envasó además en una bolsita de aluminio termosellada.

30 La estabilidad química de la sustancia farmacéutica después de 6 meses con las cantidades totales de impurezas y productos de degradación expresadas como % RS, se resume para las diferentes composiciones y envases en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Formulación	Sólo vial (% RS)			
	Inicialmente	1 mes	3 meses	6 meses
Ejemplo 1	0,29	2,27	8,22	25,27
Formulación	Bolsita de aluminio (% RS)			
	Inicialmente	1 mes	3 meses	6 meses
Ejemplo 1	0,29	1,55	4,23	12,49

35

Los cambios observados en el % RS para este ingrediente activo sensible muestran que la estabilidad química de la sustancia farmacológica es sorprendentemente buena cuando se formula en las composiciones de la invención.

**Ejemplo 3**

40

Estudio farmacocinético en perros tras la administración nasal e intramuscular de adrenalina

El propósito del estudio fue obtener y evaluar los perfiles farmacocinéticos básicos tras la administración nasal de la composición del Ejemplo 1, y tras la administración intramuscular de adrenalina en una solución acuosa.

45

El estudio se realizó en seis perros Beagle, tres machos y tres hembras, de aproximadamente 15-18 meses de edad. Los perros fueron dosificados de forma cruzada para compensar los posibles efectos de secuencia. La dosificación se realizó siempre por la mañana y los perros habían estado en ayunas durante la noche (mínimo 8 horas). El agua se suministró *ad libitum* y el alimento se dio 4 horas después de la administración.

Cada perro recibió la composición del Ejemplo 1 por vía nasal a una dosis de 4 mg/animal (IN 4 mg), y adrenalina en una solución acuosa (1 mg/ml) a una dosis de 0,3 mg/animal (IM 0,3 mg). La composición del ejemplo 1 se administró por vía intranasal mediante el dispositivo intranasal específico de Aptar Pharma, Francia (UDS Monopowder).

5 La solución acuosa de adrenalina se administró por vía intramuscular en la musculatura posterior de la pierna izquierda (*musculus quadriceps femoris*). El periodo de lavado entre cada administración fue de 48 horas.

La parte *in vivo* de la investigación se realizó de conformidad con la European Convention for the Protection of Vertebrate Animals utilizado para la Experimentación y otros Fines Científicos (ETS nº 123).

10 Las muestras de sangre se recogieron bajo condiciones asépticas convencionales por venopunción de la *v. cefálica antebraquial* o de la *v. safena* de todos los perros en los puntos de tiempo especificados. Se recogió un volumen de 1 ml en tubos Vacuette® de plástico con K3EDTA. Las muestras de sangre se mantuvieron en hielo antes de centrifugarlas a 3500 rpm durante 10 minutos a +4 °C.

15 El plasma se extrajo y se transfirió a crioviales preetiquetados que contenían metasulfito de Na como antioxidante y se almacenaron a -80 °C antes de su transporte para el bioanálisis. Los puntos de muestreo programados fueron: -5 (antes de la dosis), 2,5, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 90 minutos después de la administración.

20 Las muestras de plasma congeladas se transportaron a Recipharm OT, Uppsala, Suecia, para su bioanálisis. Las concentraciones plasmáticas de adrenalina se determinaron mediante un análisis de HPLC-MS-MS capaz de medir las concentraciones de adrenalina en el plasma canino dentro del intervalo de 0,05 a 100 ng/ml utilizando adrenalina-D6 como estándar interno deuterado. Los analitos se extrajeron del plasma de la muestra mediante precipitación de proteínas con TCA. Tras la centrifugación, se utilizó el sobrenadante para el análisis.

25 Todas las muestras se analizaron separando primero los analitos con la columna Acquity HSS T3 (2,1mm\*100mm, 1,7 µm) y posteriormente se detectaron mediante ionización por electropulverización positiva y monitorización de reacciones múltiples (MRM). La cuantificación se realizó en el intervalo de 0,05 a 100 ng/ml.

30 Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante un análisis no compartimental utilizando Phoenix WinNonlin (v8.0), y se presentan en la Tabla 3 a continuación y en la Figura 8, en la que AUC<sub>último</sub> es el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo, hasta el último punto de muestreo; C<sub>máx</sub> es la mayor concentración medible tras la administración y t<sub>máx</sub> es el tiempo hasta la mayor concentración medible. Todos los valores presentados en la Tabla 3 son valores medios de N=6.

35

Tabla 3

	AUC <sub>último</sub> (min*µg/L)	C <sub>máx</sub> (µg/L)	t <sub>máx</sub> (min)
Ejemplo 1 Administración nasal de 4 mg	143,28	10,76	10,83
Sol. acuosa. administración i.m. de 0,3.	72,15	1,83	34,58

#### Ejemplo 4

40 Diferentes formulaciones de epinefrina (adrenalina) producidas por secado por pulverización en el aire

Ocho soluciones acuosas (cada una de 50 g; Ejemplos D a L, respectivamente) que comprenden composiciones de materia seca cada una con 0,364 g de bitartrato de adrenalina, y con cantidades respectivas de los excipientes lactosa monohidrato, maltodextrina (Glucidex IT 12 DE), HPMC (Methocel K3), monolaurato de sacarosa (D-1216), metabisulfito de sodio, (Merck Chemical & Lifescience AB, Suecia) y/o EDTA disódico (Titriplex® III; Merck Chemical & Lifescience AB, Suecia), como se muestra en gramos en la Tabla 4 a continuación, se secaron por pulverización mediante el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 anterior, para producir polvos finos, secos y de flujo libre con una dosis nominal de 1,0 mg de base libre de adrenalina en 25 mg de polvo.

50

Tabla 4

Ejemplo	Lactosa	Maltodextrina	HPMC	Monolaurato de sacarosa	Metabisulfito de Na	EDTA
D	1,000	3,486	0	0,150	0	0
E	1,000	2,615	0,872	0,150	0	0
F	1,000	3,446	0	0,150	0,040	0
G	2,000	2,486	0	0,150	0	0

# ES 2 929 818 T3

(continuación)

Ejemplo	Lactosa	Maltodextrina	HPMC	Monolaurato de sacarosa	Metabisulfito de Na	EDTA
H	2,000	1,865	0,622	0,150	0	0
I	1,000	3,137	0,349	0,150	0	0
J	1,000	3,101	0,345	0,150	0,040	0
K	2,000	2,237	0,249	0,150	0	0
L	1,000	3,466	0	0,150	0	0,020

- 5 La PSD de los polvos resultantes se determinó como se describe en el Ejemplo 1 y se muestra en la Tabla 5 a continuación y, de nuevo, estaba bien dentro de una distribución adecuada para la administración nasal (NA significa "no analizado").

Tabla 5

Ejemplo	Dv(10) (µm)	Dv(50) (µm)	Dv(90) (µm)
D	16,8	35,8	66,8
E	23,7	43,0	73,7
F	16,1	36,6	69,0
G	16,6	33,2	61,4
H	NA		
I	20,5	42,2	73,9
J	18,9	38,2	68,9
K	NA		
L	15,9	34,6	65,4

- 10 El ensayo inicial y la pureza (expresada como % RS), determinada por el análisis HPLC/UV, se presenta en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6

Ejemplo	Ensayo (%)	% RS
D	105,1	0,25
E	105,9	0,16
F	101,7	0,05
G	104,5	0,25
H	100,6	0,09
I	101,1	0,11
J	101,6	0,10
K	101,9	0,08
L	101,5	0,06

- 15 Se llevó a cabo un experimento de estabilidad química esencialmente como se describe en el Ejemplo 2 anterior, envasando viales que contenían diferentes formulaciones de adrenalina en bolsitas de aluminio selladas al calor junto con un desecante, y almacenándolos en armarios climáticos a 40/75,
- 20 La estabilidad química después de 1 mes, con las cantidades totales de impurezas y productos de degradación expresadas como % RS, se resume para las diferentes composiciones en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

Formulación	Bolsita de aluminio (% RS)	
	Inicialmente	1 mes
D	0,25	0,06

(continuación)

Formulación	Bolsita de aluminio (% RS)	
	Inicialmente	1 mes
E	0,16	0,08
G	0,25	0,09
I	0,11	0,06
L	0,06	0,05

5 Los cambios observados en el % RS para la adrenalina fácilmente degradada muestran que la estabilidad química de las sustancias farmacológicas es sorprendentemente buena cuando se formulan en composiciones de la invención.

### Ejemplo 5

10 Diferentes formulaciones de epinefrina (adrenalina) producidas por secado por pulverización bajo nitrógeno

15 Cinco soluciones acuosas (cada una de 50 g; Ejemplos M a Q respectivamente) que comprenden composiciones de materia seca cada una con 0,218 g de bitartrato de adrenalina, y con cantidades respectivas de los excipientes lactosa monohidrato, maltodextrina (Glucidex IT 12 DE), HPMC (Methocel K3), monolaurato de sacarosa (D-1216) y/o metabisulfito de sodio, como se muestra en gramos en la Tabla 8 a continuación, se secaron por pulverización mediante el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 anterior, excepto que se empleó nitrógeno como gas de secado en lugar de aire, para producir polvos finos, secos y de flujo libre con una dosis nominal de 1,0 mg de base libre de adrenalina en 25 mg de polvo.

Tabla 8

Ejemplo	Lactosa	Maltodextrina	HPMC	Monolaurato de sacarosa	Metabisulfito de Na
M	0,600	2,092	0	0,090	0
N	0,600	1,569	0,523	0,090	0
O	0,600	2,068	0	0,090	0,024
P	1,200	1,492	0	0,090	0
Q	1,200	1,119	0,373	0,090	0

20 El ensayo inicial y la pureza (expresada como % RS), determinada por el análisis HPLC/UV, se presenta en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9

Ejemplo	Ensayo (%)	% RS
M	103,1	0,05
N	102,8	0,06
O	103,6	0,14
P	101,0	0,09
Q	101,2	0,10

25

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración intranasal, cuya composición está en forma de un polvo amorfo que comprende:
- 5           (a) una cantidad de dosis farmacológicamente eficaz de epinefrina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- (b) un material portador farmacéuticamente aceptable, que comprende una combinación de un disacárido y un material polimérico que comprende una dextrina y/o hidroxipropilmetilcelulosa; y
- (c) un éster de sacarosa,
- 10       en la que las partículas del polvo comprenden un compuesto amorfo de epinefrina o sal de la misma y el material portador.
2. Una composición como se reivindicó en la reivindicación 1, en la que el disacárido se selecciona del grupo que consiste en maltitol, trehalosa, sucralosa, sacarosa, isomalt, maltosa y lactosa.
- 15       3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el disacárido comprende lactosa y/o trehalosa.
4. Una composición como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la dextrina comprende una ciclodextrina o una maltodextrina.
- 20       5. Una composición como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación de disacárido: polímero en peso, con base en el peso total de la composición, está en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:20.
- 25       6. Una composición como se reivindicó en la reivindicación 5, en la que la relación disacárido: polímero en peso, con base en el peso total de la composición, está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:8.
- 30       7. Una composición como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la temperatura de transición vítrea más baja medible de la composición es al menos aproximadamente 40 °C cuando se mide con una humedad relativa de hasta aproximadamente 35 %.
- 35       8. Una composición como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el éster de sacarosa comprende monolaurato de sacarosa.
9. Una composición como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de dosificación farmacológicamente eficaz de epinefrina está comprendida entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 5 mg (calculada como el compuesto base libre).
- 40       10. Una composición como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la distribución del tamaño de las partículas del polvo incluye:
- (a) un D10 superior a aproximadamente 3 µm; y/o
- (b) un diámetro medio con base en el volumen dentro del intervalo de aproximadamente 10 µm y
- 45       aproximadamente 100 µm.
11. Un dispositivo aplicador nasal adecuado y/o adaptado para la administración en la nariz de una composición como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, o es adjunto y/o está unido a, un depósito, dentro del cual está contenida dicha composición.
- 50       12. Un proceso para la fabricación de un dispositivo aplicador como se reivindica en la reivindicación 11, que comprende la fabricación de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 mediante:
- 55       (i) mezclar la epinefrina o su sal con materiales portadores farmacéuticamente aceptables, en un disolvente volátil apropiado, y
- (ii) secar por pulverización la mezcla del paso i),
- 60       seguido de la carga de la composición así formada en un depósito dentro de dicho dispositivo aplicador, o adjunto al dispositivo aplicador.
13. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un aplicador como se define en la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de una reacción alérgica.

14. Una composición para uso como se reivindica en la reivindicación 13, en la que la reacción alérgica es una reacción alérgica extrema o comprende un choque anafiláctico.

5 15. Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en la que la reacción es a una picadura de insecto, a una mordedura de insecto, a un alimento, a un medicamento o a otra sustancia.

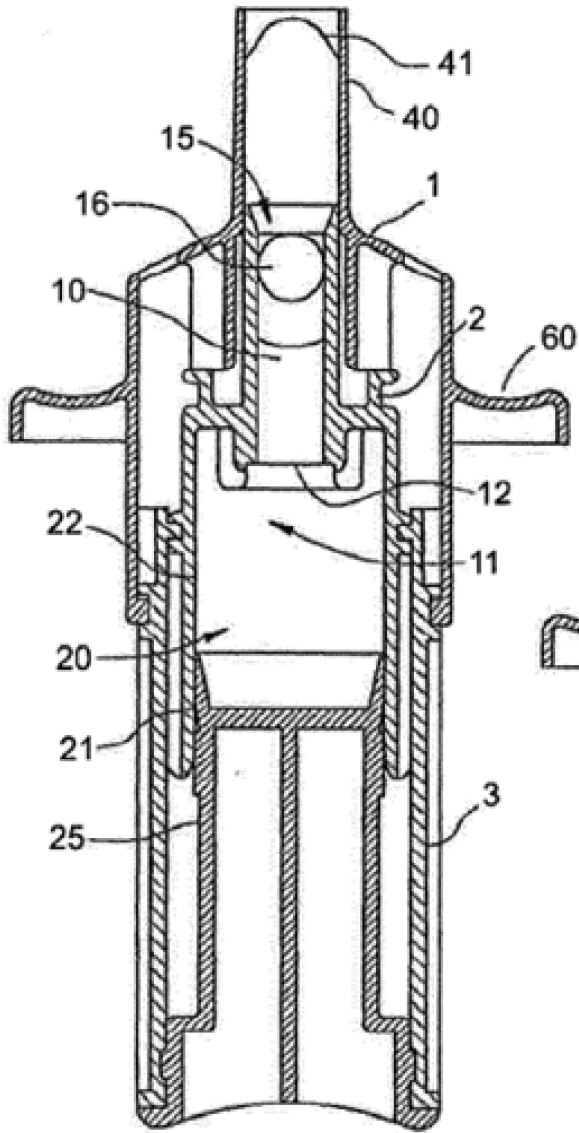


Figura 1

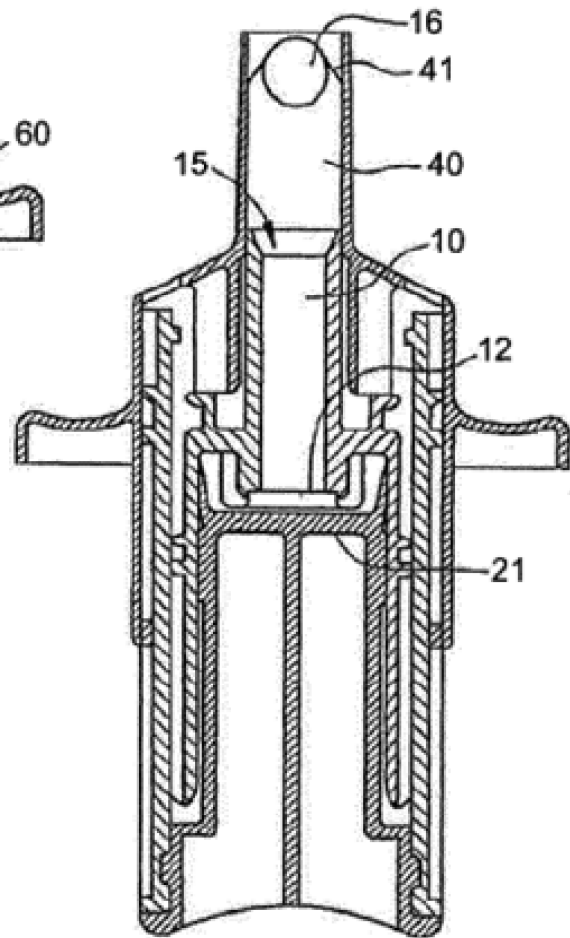


Figura 2

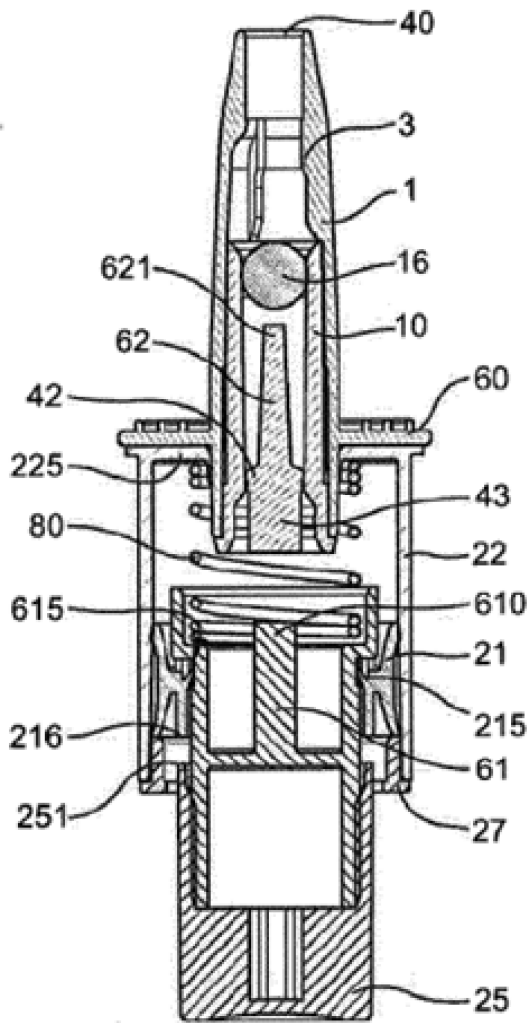


Figura 3

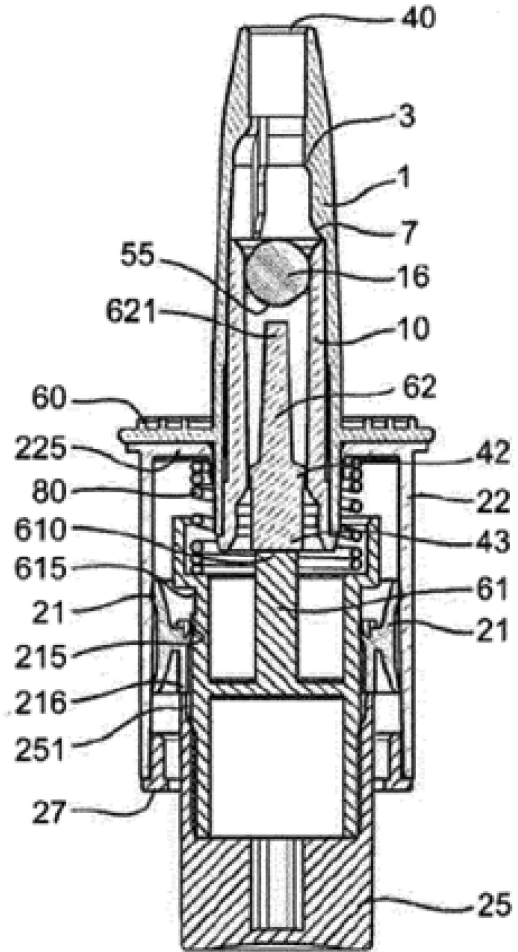


Figura 4

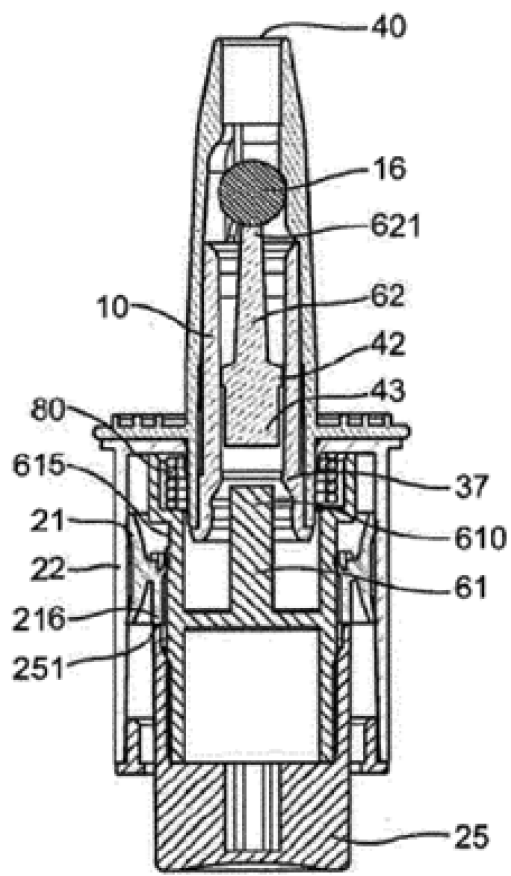


Figura 5

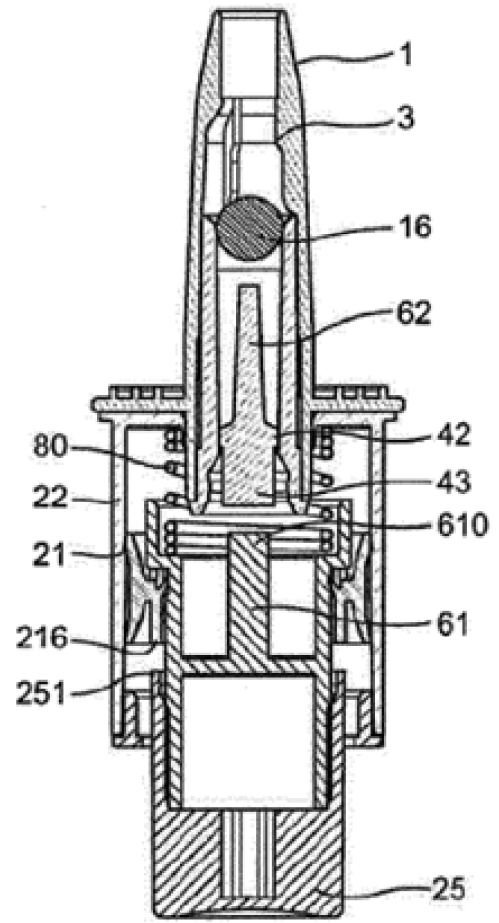


Figura 6

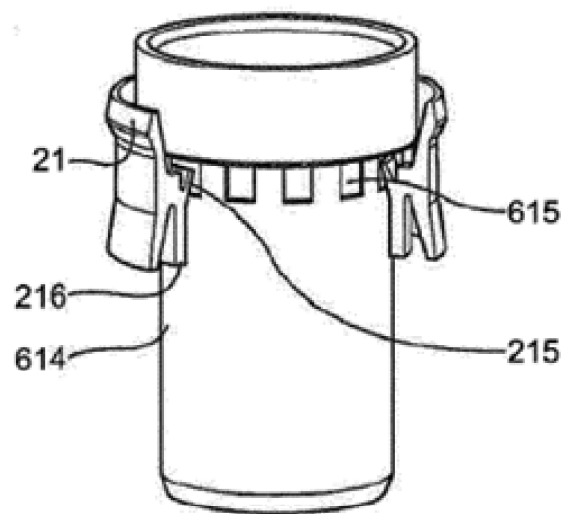


Figura 7

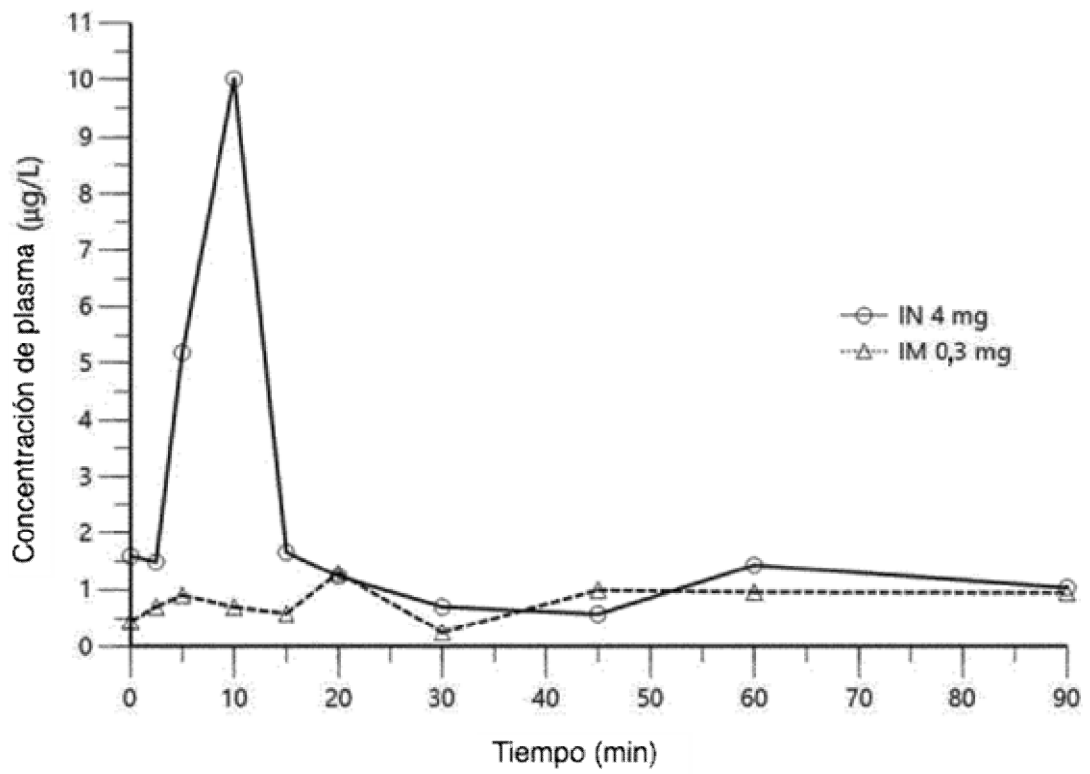


Figura 8