(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 980 136**

(51) Int. Cl.:

A61M 15/08	(2006.01)	***G09B 23/30***	(2006.01)
A61M 11/00	(2006.01)	***A61M 5/31***	(2006.01)
A61M 15/00	(2006.01)		
A61M 5/315	(2006.01)		
G09B 23/28	(2006.01)		
B65B 3/00	(2006.01)		
B65B 7/16	(2006.01)		
B65B 7/28	(2006.01)		
B65B 31/02	(2006.01)		
B65B 31/04	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2019 PCT/EP2019/061827**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2019 WO19215235**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2019 E 19721637 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 3790614**

(54) Título: **Pulverizador nasal bidosis**

(30) Prioridad:

08.05.2018 CH 5752018
03.12.2018 EP 18209897

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2024

(73) Titular/es:

AKROSWISS AG (100.0%)
Baarerstrasse 2
6301 Zug, CH

(72) Inventor/es:

FRÖHLICH, JOHANNES MALTA;
ZADORY, MATTHIAS GERGELY y
BIENDL, STEFAN PASCAL

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

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

Pulverizador nasal bidosis

Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a un pulverizador nasal novedoso que contiene una disolución o un fluido de un agente activo con un agente activo ansiolítico o anticonvulsivo, en donde el pulverizador nasal se caracteriza porque, con el pulverizador nasal, pueden administrarse por vía intranasal al paciente dos pulverizaciones cada una con un volumen equivalente, definido de la disolución o el líquido del agente activo y en donde el pulverizador nasal permite la administración de la dosis, independientemente de la orientación espacial del pulverizador nasal en cualquier posición del paciente (de pie, sentado, acostado o en cualquier posición intermedia). El pulverizador nasal está listo para usarse y puede usarse directamente sin activación previa. Preferiblemente, resulta evidente a partir del pulverizador nasal si ya se ha realizado o efectuado una pulverización o incluso una segunda pulverización con el pulverizador nasal. Preferiblemente, una pulverización del pulverizador nasal puede administrarse con una sola mano por el paciente o una tercera persona. El agente activo en el pulverizador nasal es preferiblemente un agente activo ansiolítico, sedante, relajante muscular o anticonvulsivo, preferiblemente una benzodiacepina o un agonista de receptor de GABA tal como midazolam o sus derivados o una sal de esos agentes activos (por ejemplo, midazolam HCl). El pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación puede usarse para sedar, como medicación previa o tratamiento de pacientes con claustrofobia, trastornos de ansiedad, ataques de pánico; o para el tratamiento de convulsiones en enfermedades del SNC, particularmente ataques epilépticos u otras manifestaciones de ataques (por ejemplo ataques febriles). La divulgación también se refiere a un método para la detección cualitativa y cuantitativa de la administración uniforme independiente de la orientación de un agente activo en la aplicación nasal y para la detección, localizando la deposición nasal localmente precisa de un agente activo en la aplicación nasal, así como un pulverizador nasal, preferiblemente un pulverizador nasal bidosis, para lo cual se ha mostrado, usando el método de detección citado, que puede lograrse una administración localmente precisa e independiente de la orientación del fluido del agente activo sobre la mucosa nasal de un paciente. La divulgación también proporciona un método que caracteriza y, de ese modo, ayuda a controlar la detección específica del paciente de la deposición localmente precisa de un agente activo en la cavidad nasal. También se proporciona un método para sellar sin aire y herméticamente un recipiente de agente activo de acuerdo con la divulgación.

Antecedentes de la invención

El experto en la técnica conoce sustancias ansiolíticas, sedantes, relajantes musculares o anticonvulsivas que pueden usarse terapéuticamente, tales como la benzodiacepina de acción rápida midazolam (8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazol[1,5-a][1,4]-benzodiacepina, incluidas todas sus sales). Durante algún tiempo, se ha usado midazolam como fármaco para la preparación anestésica, sedación, tratamiento de convulsiones, inducción del sueño y como sedante o como ansiolítico (fármaco contra la ansiedad), respectivamente. Existe un riesgo sustancial de tolerancia con este fármaco y preferiblemente debe prescribirse o administrarse, respectivamente, durante un corto tiempo solo. El midazolam se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud. El midazolam puede aplicarse por vía oral, intravenosa, inyectarse en el músculo o por medio de una pulverización en la nariz o la boca. Se conoce la administración de midazolam por medio de un pulverizador nasal para el tratamiento de ataques cerebrales agudos (ataques epilépticos). El midazolam en forma de pulverizaciones nasales también se usa para la sedación y para preparar pacientes antes de intervenciones menores. También se han usado pulverizaciones nasales de midazolam durante algún tiempo para confortar a los pacientes antes de o durante procedimientos de obtención de imágenes de diagnóstico de larga duración (por ejemplo, tomografía de resonancia magnética MRT o MRI, tomografía por emisión de positrones PET, tomografía computarizada por emisión de un solo fotón/tomografía computarizada SPECT, en parte tomografía computarizada CT o en combinaciones de esos procedimientos) y tranquilizarlos [J. Hollenhorst *et al.*; "Using intranasal midazolam spray to prevent claustrophobia induced by MRI imaging"; Am. J. Roentgenol. 176, 865-868 (2001].

Para la administración intranasal, el agente terapéuticamente activo se pulveriza profundamente en la nariz por medio de una pulverización y de este modo se pone en contacto con la mucosa nasal. Dependiendo de la dosis y/o el agente activo, un fármaco administrado de esta manera puede actuar exclusivamente local o sistémicamente. En el caso del midazolam, se desea un efecto sistémico. Debido al hecho de que la cavidad nasal está revestida por una mucosa delgada bien vascularizada, un fármaco puede llegar de manera rápida directamente a la circulación sistémica a través de una sola capa de células epiteliales (sin un metabolismo del primer paso a través del hígado o el intestino). De este modo, puede lograrse un efecto farmacológico rápido (en cuestión de minutos).

La aplicación intranasal es especialmente adecuada para fármacos fuertes (potentes) para los cuales únicamente tiene que aplicarse una cantidad limitada de un agente activo sobre la mucosa nasal para lograr el efecto terapéutico.

Una posible desventaja de la administración intranasal es la alta variabilidad de la cantidad del fármaco pulverizado sobre la mucosa nasal y reabsorbida posteriormente. Esta variabilidad puede deberse, por ejemplo, a una manipulación incorrecta o heterogénea del dispositivo de pulverización nasal [H. Kubik y M. T. Vidgren; "Nasal delivery systems and their effect on deposition and absortion"; Adv. Drug Deliv. Rev. 29: 157-177 (1998)]. También pueden

surgir problemas si existe congestión del tracto respiratorio superior del paciente o si entra una mayor cantidad de fluido pulverizado desde la nariz en la cavidad oral y entonces la traga el paciente. Cuando se aplica por un profesional sanitario, la cantidad absorbida después de la administración nasal es generalmente comparable a o mayor que después de una administración oral correspondiente [B. A. Coda, A. C. Rudy, S. M. Archer, y D. P. Wermeling; "Pharmacokinetics and bioavailability of single-dose intranasal hydromorphine hydrochloride in healthy volunteers"; Anesth Analg. 97: 117-123 (2003) o J. Studd, B. Pornel, I. Marton, J. Bringer, C. Varin, Y. Tsouderos, y C. Christiansen; "Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study"; Aerodiol Study Group. Lancet 353: 1574-1578 (1999), respectivamente]. Lo más importante son los métodos no invasivos sin extracción de sangre que permiten la detección *ad hoc* localizando la aplicación localmente precisa de la pulverización administrada con la correspondiente reabsorción.

Ya se han publicado varios ensayos clínicos relacionados con el uso intranasal de midazolam para el pretratamiento ansiolítico de pacientes con MRI.

En un estudio clínico prospectivo en fase I con 8 personas de prueba sanas, se encontró que la biodisponibilidad media del midazolam después de la administración nasal es de entre el 76 ± 12 % y el 92 ± 15 %. Las formulaciones que administran 1 mg de midazolam produjeron valores de $C_{(máx.)}$ media de entre 28,1 ± 9,1 y 30,1 ± 6,6 ng/ml después de 9,4 ± 3,2 a 11,3 ± 4,4 minutos. En cada caso, la absorción del agente activo pudo medirse ya en las primeras muestras de plasma [M. Haschke *et al.*; "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally delivered midazolam"; Br. J. Clin. Pharmacol. 69 (6): 607-616 (2010)].

En un estudio clínico prospectivo en fase III multicéntrico [Tschirch F. T. C. *et al.*; "Multicenter Trial: Comparison of two different formulations and application systems of low-dose nasal midazolam for routine magnetic resonance imaging of claustrophobic patients"; JMRI 28: 866-872 (2008)], se examinaron dos formulaciones. Los pacientes en el grupo de dosis unitaria (UDG) recibieron una pulverización de 0,1 ml de disolución de agente activo que contenía el 1 % (p/v) de midazolam y, como potenciador de la penetración, el 4 % de un derivado de ciclodextrina (por ejemplo CAVASOL® W7M Pharma: fabricante: Wacker Chemie AG, Múnich) a partir de un pulverizador nasal de una dosis en una fosa nasal. Los pacientes en el grupo de múltiples dosis (MDG) recibieron una pulverización de 0,1 ml de la disolución de agente activo que contenía el 0,5 % (p/v) de midazolam a partir de un pulverizador nasal de múltiples dosis en cada fosa nasal, correspondiente a dos aplicaciones con un total de 1 mg de base de midazolam. El análisis de los resultados de ambos grupos (en total 108 pacientes claustrofóbicos en 4 centros) mostró que el midazolam a baja dosis aplicado por vía nasal es una solución respetuosa con el paciente para aliviar un examen por MRI para pacientes claustrofóbicos. El pulverizador nasal UDG fue significativamente superior al pulverizador nasal MDG.

En un estudio adicional [Tschirch F. T. C. *et al.*; "Low-dose intranasal versus oral midazolam for routine body MRI of claustrophobic patients"; Eur. Radiol. 17: 1403-1410 (2007)], se comparó la eficacia de midazolam administrado por vía intranasal a baja dosis (de 1 a 2 mg) con midazolam administrado por vía oral (7,5 mg) en el tratamiento de pacientes claustrofóbicos antes de exámenes rutinarios de MRI. En este estudio (un centro de examen), 72 pacientes se asignaron aleatoriamente a dos grupos de igual tamaño. En el grupo de prueba TG1, los pacientes recibieron por vía oral 7,5 mg de midazolam 15 minutos antes del examen por MRI. Los pacientes en el grupo de prueba TG2 recibieron dos, opcionalmente más tarde de una a dos pulverizaciones más de un pulverizador nasal que contenía 0,5 mg de midazolam por pulverización (en total, de 1,0 a 2,0 mg de base de midazolam). En el 97 % de los casos, los exámenes por MRI pudieron llevarse a cabo exitosamente y sin efectos secundarios relevantes. La calidad de las imágenes de MRI fue significativamente mayor en los pacientes del grupo TG2, en comparación con el grupo TG1 ($p < 0,001$). La conclusión fue que el midazolam intranasal a baja dosis es una solución eficaz y respetuosa con el paciente para evitar la ansiedad en pacientes claustrofóbicos en una amplia gama de exámenes corporales por MRI. A este respecto, el efecto ansiolítico del midazolam administrado por vía nasal fue significativamente superior a la forma administrada por vía oral.

Basándose en estos primeros estudios con "midazolam a baja dosis", se han usado pulverizaciones nasales de midazolam en la práctica clínica en la preparación de pacientes para procedimientos de obtención de imágenes de diagnóstico de larga duración (por ejemplo, exploraciones por MRI) durante bastante tiempo. Hasta ahora, tales pulverizaciones nasales de midazolam con frecuencia se han producido en pequeños números en farmacias hospitalarias o farmacias públicas con permiso de fabricación. Sin embargo, no puede ajustarse de manera óptima la concentración y dosis para una aplicación nasal con decantación simple. El desafío en la preparación de la disolución es especialmente la recomplejación dependiente del pH del agente activo con un cambio de solubilidad con cada cambio de pH. Las disoluciones de agente activo así producidas son estables en el intervalo ácido únicamente (por debajo de un pH de 3,8 y menos, dependiendo del contenido del agente activo); a valores de pH más altos, el agente activo precipita. En la práctica, el pH ideal, por lo tanto, debe titularse y estabilizarse con ácido clorhídrico diluido. Por tanto, puede lograrse una estabilidad óptima para el anillo de benzodiacepina y su solubilidad. Además, las disoluciones deben hacerse isotónicas con las condiciones fisiológicas, de modo que la tolerancia local sobre la mucosa nasal sea óptima. Puesto que estas pulverizaciones nasales de midazolam no necesariamente tienen que producirse en salas estériles, existe el peligro de contaminación por gérmenes durante la producción y/o el almacenamiento. La propagación de gérmenes puede prevenirse mediante la adición de conservantes tales como cloruro de benzalconio (habitualmente al 0,01 % p/v) y/u opcionalmente EDTA (habitualmente al 0,1 % p/v). Sin embargo, la adición de conservantes a la disolución en las pulverizaciones nasales con frecuencia da como resultado

irritación de la mucosa nasal. Esta irritación con frecuencia se percibe como desagradable por los pacientes y, por lo tanto, puede afectar negativamente a la sedación deseada del paciente durante el procedimiento de diagnóstico.

Una desventaja adicional de las preparaciones de pulverización nasal extemporáneas de acuerdo con el estado de la técnica es una cierta variabilidad de un lote a otro que puede conducir a diferencias en la cantidad de agente activo administrado. Eso puede estar provocado, por ejemplo, por variaciones en el dispositivo de pulverización, por un funcionamiento incorrecto del cabezal de pulverización (presión hacia los lados) o un llenado insuficiente del tubo de pulverización en el dispositivo de pulverización nasal clásico. Por lo tanto, con los pulverizadores nasales del estado de la técnica, con frecuencia es difícil controlar y asegurarse de cuánto agente activo se pulveriza realmente en la nariz del paciente. Para el funcionamiento apropiado del dispositivo de pulverización, el paciente con frecuencia debe estar de pie o sentado recto, de modo que el tubo de pulverización se sumerja de manera segura en la disolución y no succione aire. La posición vertical es fácil de lograr en la fase de preparación, es decir, poco antes de que el paciente se acueste sobre la mesa de MRI. Sin embargo, una vez que el paciente se acuesta sobre la mesa de examen y la mesa se inserta entonces en el dispositivo de obtención de imágenes para el examen del paciente, una administración en una posición vertical es prácticamente imposible. Si el paciente acostado se inquieta durante el proceso de obtención de imágenes, la administración de una dosis adicional del sedante puede verse gravemente dificultada con el pulverizador nasal del estado de la técnica o puede conducir a una situación donde el examen tenga que detenerse, respectivamente. Repetir una segunda vez la pulverización mientras se encuentra acostado es prácticamente imposible, puesto que el cabezal de pulverización ya no se llena. Si la dosis readministrada es demasiado baja o no puede aplicarse, el paciente permanece inquieto. En cambio, si la dosis es demasiado alta, el paciente ya no puede reaccionar suficientemente a las instrucciones del personal durante el procedimiento de examen. Es obvio que el paciente tiene que permanecer tan quieto como sea posible durante el procedimiento de examen y únicamente deberá reaccionar a las instrucciones del personal operativo (por ejemplo, exhalación e inhalación). Si se logra una sedación insuficiente, la calidad de salida del proceso de obtención de imágenes puede ser demasiado pobre, de modo que se indica una repetición del procedimiento de examen. Puesto que los dispositivos de obtención de imágenes y procedimientos de examen son muy caros y es necesario que los instrumentos correspondientes se utilicen bien, las repeticiones o retrasos de tales procedimientos de examen por obtención de imágenes causan costes innecesariamente altos, que tienen que evitarse en vista de los recursos limitados del sistema de asistencia sanitaria. Tampoco debe subestimarse el aumento del factor de estrés del paciente como consecuencia de resultados de obtención imágenes insuficientes o mediciones repetidas. Después de todo, los estudios clínicos han mostrado que la calidad de las imágenes, especialmente en pacientes problemáticos, que se inquietan en el contexto de tales exámenes, puede mejorarse significativamente administrando midazolam a bajas dosis de modo que, junto con la ansiólisis, también se facilitará un mejor diagnóstico gracias a una mejor calidad de las imágenes.

Normalmente, un paciente notificará ya en el momento de la admisión o más tarde, cuando entre en la sala de examen por MRI, que tiene miedo del “tubo” o del lugar de examen estrecho, respectivamente (claustrofobia). Con frecuencia, el paciente también comenta que tiene grandes problemas con la forma tubular larga del imán y su confinamiento. Esto puede conducir incluso a que el paciente rechace tener que llevar a cabo el examen. Además, las bobinas y dispositivos adicionales requeridos para el examen (por ejemplo, cascos, auriculares, cinturones respiratorios, almohadas, cinturones, electrodos de ECG, tapones, cinturones posturales) conducen a una rigidez correspondiente que causa más problemas al paciente. Los pacientes individuales inherentemente tienen más problemas para mantenerse quietos lo cual, en parte, depende de la enfermedad (por ejemplo, debido a enfermedades de Parkinson, demencia u otras del SNC) o un resultado de la situación de estrés inminente que es única y con frecuencia completamente nueva para el paciente. Muchos pacientes también se quejan acerca de la exposición a ruido extremadamente alto durante una exploración de MRI, y lo hacen aun cuando, con frecuencia, se ofrecen auriculares de protección contra el ruido o se intenta una distracción calmante con música desde los auriculares. Todos esos factores conducen a una cierta inquietud, lo cual puede afectar negativamente a la calidad del examen.

Después de aclarar si el paciente es propenso a ataques de pánico y si un examen es problemático por motivos médicos (por ejemplo, debido a depresión respiratoria, alergias, miastenia grave o debido a que el paciente regularmente toma fármacos que actúan sobre el SNC), el médico a cargo recomendará el uso del pulverizador nasal al paciente y se le tendrá que proporcionar. Después de su consentimiento, el paciente recibirá información final acerca del procedimiento de examen. La pulverización nasal de acuerdo con el estado de la técnica debe administrarse en posición sentada sobre la mesa de examen. Generalmente, en primer lugar se llenará bien el pulverizador nasal pulverizando 1 o 2 veces en el aire para asegurarse del llenado del tubo de pulverización. Posteriormente, se administrará una pulverización en cada uno del lado derecho e izquierdo en la cavidad nasal. Con frecuencia, esto da como resultado una breve irritación que se le hace saber previamente al paciente. Cada paciente reacciona de manera diferente a esto, algunas veces incluso positivamente, puesto que claramente siente un efecto. Tan pronto como aproximadamente de 1 a 2 minutos después de la aplicación nasal, el paciente ya no rechaza más el examen por MRI y acepta fácilmente que se le prepare para el procedimiento de examen. Sólo raramente se requieren pulverizaciones adicionales en esta primera fase. El paciente se preparará ahora para la posición de examen final. Los diversos dispositivos adicionales, como bobinas, pueden ahora colocarse fácilmente. El paciente puede entonces transferirse al imán de MRI sin dificultad usando el láser de posición para centrarlo. En los pacientes afectados, esto con frecuencia no es posible sin medicación previa. Otra ventaja importante es el efecto de “baja sedación” y, por lo tanto, la alta atención del paciente a pesar del uso de un fármaco inductor del sueño. Las dosis usadas son tan bajas que el paciente puede seguir muy bien las instrucciones de los técnicos asistentes sin dificultad (sedación consciente). Esto no solo

facilita la comunicación, sino que también acelera el procedimiento de examen. Los pacientes que se quedan dormidos durante el examen (como es, por ejemplo, a menudo el caso cuando se usan dosis i.v. más altas de la sustancia midazolam) ya no pueden seguir las instrucciones y perjudican los exámenes "al respirar", es decir, no pueden contener su respiración y causan, por respiración espontánea, una calidad de imagen inferior o incluso no diagnóstica. Mediante el uso de cinturones respiratorios, puede reducirse la respiración espontánea, pero esto conduce a tiempos de medición más prolongados, lo cual es incómodo para el paciente y también debe evitarse por motivos de coste.

Si, durante el examen, el paciente una vez más muestra ansiedad y/o inquietud, podría administrarse una pulverización adicional con el pulverizador nasal, es decir, el agente activo podría dosificarse nuevamente. Sin embargo, debido a la posición acostada del paciente, esto está bastante limitado, puesto que el paciente también debe moverse de la posición de examen. Además, debe intentarse administrar la pulverización en una posición acostada para mantener la posición del paciente. Debido al bajo grado de llenado en el pulverizador nasal de acuerdo con el estado de la técnica, esto se ve impedido. Si el paciente lleva una bobina de cabeza durante el examen, un pulverizador nasal de acuerdo con al estado de la técnica es prácticamente imposible de usar debido a que el espacio alrededor de la nariz es demasiado pequeño para orientar el pulverizador nasal hacia la posición correcta. Además, el llenado del dispositivo de pulverización no puede garantizarse sin una molestia adicional incontrolada para el paciente.

Después de completar la adquisición de imágenes, el paciente acostado sobre la mesa de examen se retira del imán de MR. Puede sentarse y vestirse por sí mismo. Como medida de precaución, muchos centros no permiten a los pacientes conducir un vehículo después del uso del pulverizador nasal. Comprensiblemente, casi no existen datos con respecto a la necesidad de esas precauciones. Puesto que se generan metabolitos parcialmente activos en la degradación del midazolam, deberá observarse un reposo de seguridad de al menos 4 horas antes de conducir un vehículo u operar una máquina. En este contexto, es necesario considerar que algunos pacientes presentan una reacción significativamente más fuerte, tienen un metabolismo más lento del agente activo o toman medicamentos concomitantes que potencian el efecto.

Cuando se usan pulverizadores nasales de múltiples usos, existe el riesgo para algunos pacientes de que se transmitan enfermedades de un paciente a otro. En centros de examen grandes en los cuales un número grande de pacientes se somete a esos exámenes de obtención de imágenes de diagnóstico, debe tenerse cuidado especial con respecto a la higiene. Cuando se usan pulverizadores nasales de múltiples usos, el cabezal de pulverización puede entrar en contacto con el epitelio de varios pacientes, dando como resultado la transmisión de gérmenes si se usa el mismo cabezal para pacientes posteriores. En la flora bacteriológica normal de individuos sanos, entre otros, se encuentran *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*. Aun cuando esos gérmenes no necesariamente conducen a una infección, pueden aumentar sustancialmente la carga de gérmenes, lo que puede ser un problema particularmente para pacientes inmunodeprimidos [Ylikoski J. *et al.*, "Bacterial flora in the nasopharynx and nasal cavity of young healthy men", ORL Journal Otorhinolaryngol Relat Spec., 1989; 51 (1): 50-55]. Es necesario cambiar los cabezales de pulverización para cada nuevo paciente. Sin embargo, esto es muy engorroso debido a que el personal debe ser capacitado en consecuencia y cada cambio debe registrarse y verificarse para cumplir con las regulaciones de higiene. El cambio del cabezal de pulverización también requiere volver a controlar la bomba y su función para no aplicar erróneamente una dosis del agente activo que sea demasiado alta o demasiado baja.

Existen posibilidades de aplicación importantes adicionales en todos los casos donde la ansiedad aguda o los trastornos de pánico deben superarse tan rápido como sea posible. La gran ventaja de la aplicación nasal con su rápida biodisponibilidad del agente activo puede usarse de manera óptima para el tratamiento de ansiedad aguda o trastornos de pánico. La pulverización permite una buena ansiólisis y atenuación vagal, lo que permite condiciones favorables para todas las posibles intervenciones. Además de los ejemplos de MRI mencionados, la pulverización se ha usado exitosamente en intervenciones dentales, procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos o con todos los tipos de intervenciones invasivas. Como medicación previa, la pulverización también es adecuada para la preparación para anestesia o para iniciar procedimientos anestésicos adicionales. De manera similar, un uso exitoso en los denominados procedimientos (intervenciones) terapéuticos "agresivos", inquietud y ansiedad, así como en pacientes a los que es difícil acercarse, en parte también en pacientes agresivos, inquietos o desorientados es parte de la presente divulgación.

La administración fiable y segura de fármacos en situaciones de urgencia, pero también la administración apropiada de fármacos en situaciones de limitación espacial, es con frecuencia un gran desafío.

Una situación de este tipo que requiere una aplicación fiable y rápida de la medicación de urgencia, entre otros, en pacientes epilépticos o espásticos que no pueden estabilizarse suficientemente a pesar de la medicación antiepiléptica basal y, en caso de convulsiones, deben tratarse rápida y eficazmente con una sustancia ansiolítica o anticonvulsiva (como el midazolam). Las convulsiones o ataques epilépticos pueden ocurrir de manera totalmente impredecible en cualquier momento en la vida cotidiana. Con frecuencia, el paciente se encuentra en una posición desfavorable o de difícil acceso para una administración rápida del medicamento (dependiendo del escenario o la posición, el movimiento del paciente dificulta la aplicación). El paciente por sí mismo o los familiares se enfrentan con frecuencia a la difícil situación de cómo deben administrar mejor el medicamento tan rápido como sea posible. Además, el espasmo o los dispositivos de mordedura asociados con el mismo, conducen a una rigidez del paciente, de modo que un

acercamiento o también, en particular, la aplicación oral de la medicación de urgencia es imposible. El paciente con frecuencia debe llevarse a una posición de protección que evite la asfixia o el peligro de dañarse a sí mismo. La prioridad es el posicionamiento lateral, dado que el posicionamiento vertical es prácticamente imposible. Puede perderse un tiempo valioso en el tratamiento de urgencia por el reposicionamiento. Por lo tanto, se requieren dispositivos independientes de la posición para la administración de la disolución del agente activo y de gran importancia práctica en la práctica.

Otras situaciones clínicas en las cuales la administración es ve afectada negativamente más bien por factores extrínsecos son los exámenes de tomografía radiológica (MRI, CT, SPECT o PET) o intervenciones preoperatorias (como intervenciones dentales, intervenciones mínimamente invasivas), así como endoscopia gastrointestinal. La posición vertical es fácil de lograr en la fase de preparación, es decir, poco antes de que el paciente se acueste sobre la mesa de examen. Sin embargo, una vez que el paciente se encuentra sobre la mesa de examen, una administración en una posición vertical es prácticamente imposible.

Los pulverizadores de múltiples dosis de acuerdo con el estado de la técnica deben cargarse en primer lugar antes de la administración. Para esto, se activan al menos dos pulverizaciones para propósitos de prueba (por ejemplo, pulverizadas al aire) de modo que pueda tener lugar una administración segura y exitosa en una posición vertical. Además, usando los pulverizadores de múltiples dosis tradicionales, no es posible activar repetidamente pulverizaciones en una posición diferente a la vertical. Cada vez, es decir, después de cada pulverización en una posición diferente a la vertical, debe bombearse nuevamente. Por lo tanto, un tratamiento de urgencia nasal con los pulverizadores de múltiples dosis tradicionales únicamente es posible en un grado muy limitado. Además, la aspiración de aire puede dar como resultado la aplicación desigual de volúmenes, lo cual no es deseable. El deterioro intrínseco y extrínseco cuando se administran fármacos en las situaciones mencionadas anteriormente plantea por lo tanto una gran dificultad para el paciente afectado, sus familiares, así como el personal de enfermería que interviene.

Los siguientes documentos también son estado de la técnica: DE 10 2014 003622, WO 2011/111687, EP 2 708 254 A1, EP 1 084 763 A2, US 2010/212663 A1, US 2016/068326 A1, US 2016/101249 A1, US 2010/145275 A1, GB 2 503 028 A, US 2010/113426 A1, EP 2 626 097 A1, US 2007/175538 A1, EP 2 676 689 A1, US 2017/081056 A1, US 2006/168916 A1, DE 199 09 995 A1, US 2017/304568 A1, EP 2 284 822 A1, US 2004/235144 A1 y DURAND M *ET AL.*: "PRELIMINARY STUDY OF THE DEPOSITION OF AEROSOL IN THE MAXILARY SINUSES USING A PLASTINATED MODEL", así como JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE, MARY ANN LIEBERT, INC., NUEVA YORK, EE. UU., vol. 14, n.º 1, 1 de abril de 2001 (01-04-2001), páginas 83-93, XP001119132, ISSN: 0894-2684, DOI: 10.1089/08942680152007936 así como LENNON S *ET AL.*: "EXPERIMENTS ON PARTICLE DEPOSITION IN THE HUMAN UPPER RESPIRATORY SYSTEM", AEROSOL SCIENCE AND TECHNOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHING, NUEVA YORK, NY, EE. UU., vol. 28, n.º 5, 1 de mayo de 1998 (01-05-1998), páginas 464-474, XP001120070, ISSN: 0278-6826.

Descripción detallada de la invención

La invención se define en la reivindicación independiente 1. Se dan a conocer realizaciones preferidas de la invención en las reivindicaciones dependientes. La presente divulgación se produjo en vista del estado de la técnica descrito anteriormente, siendo el propósito de la presente divulgación proporcionar un dispositivo de pulverización nasal con el cual puede administrarse por vía intranasal una cantidad definida de un agente activo ansiolítico, sedante, relajante muscular o anticonvulsivo (una benzodiacepina o derivado/agonista del receptor de GABA tal como midazolam o un derivado del mismo o su sal, respectivamente) y en donde se hace posible una administración uniforme, independientemente de la orientación espacial del pulverizador nasal en cualquier otra posición del paciente (por ejemplo, de pie, sentado, acostado o en cualquier otra posición o posición intermedia del paciente). El pulverizador nasal también permitirá la administración de una segunda pulverización con un volumen igual (equivalente) de la disolución o el fluido del agente activo. Es decir, el volumen de la primera y el volumen de la segunda pulverización son aproximadamente iguales y, por tanto, la cantidad del agente activo disuelto en la misma, también. De esta manera, puede administrarse al paciente una pulverización dosificada por igual adicional con el agente activo, una vez que se vuelve obvio que el paciente no está lo suficientemente quieto en el dispositivo de examen.

La solución a este problema es proporcionar un pulverizador nasal que contiene una disolución acuosa o un fluido con un agente activo ansiolítico, sedante, relajante muscular o anticonvulsivo con el cual pueden administrarse a un paciente dos pulverizaciones o bocanadas de pulverización con un volumen definido igual de cada disolución acuosa o fluido del agente activo. El pulverizador nasal es para facilitar una administración uniforme independientemente de la orientación espacial del pulverizador nasal en cualquier posición del paciente (de pie, sentado, acostado o en cualquier posición intermedia). El pulverizador nasal puede usarse de manera preferible directamente sin activación previa.

La divulgación se refiere, por tanto, a un pulverizador nasal que contiene una disolución acuosa o un fluido con un agente activo ansiolítico, sedante, relajante muscular o anticonvulsivo, caracterizado porque:

a) con el pulverizador nasal, pueden administrarse por vía intranasal al paciente dos pulverizaciones o dos bocanadas de pulverización cada una con un volumen equivalente definido de la disolución acuosa o líquido del agente activo;

b) en donde el pulverizador nasal permite una administración igual de la dosis, independientemente de la orientación espacial del pulverizador nasal y en cualquier posición del paciente (de pie, sentado, acostado o en cualquier posición intermedia).

En el contexto de la presente divulgación, el término pulverización puede reemplazarse de manera intercambiable por el término bocanada o el término bocanada de pulverización (alemán: Sprühstoss), según sea apropiado. Sin embargo, esto no se refiere al término pulverizador cuando se usa en relación con los términos combinados, por ejemplo en "pulverizador nasal" debido a que entonces se refiere a un dispositivo y no una actividad.

En una realización, el pulverizador nasal bidosis consiste en los siguientes cuatro componentes:

a) un elemento de accionamiento que incluye el dispositivo de pulverización denominado accionador, que incluye un resorte y una aguja hueca así como un dispositivo pulverizador;

b) un soporte de vial;

c) un recipiente de agente activo (por ejemplo, un vial hecho de vidrio, metal o un plástico sólido);

d) un tapón de sellado hermético, preferiblemente un tapón hecho de caucho o un material similar aprobado para propósitos farmacéuticos.

Preferiblemente, el elemento de accionamiento comprende un resorte y una aguja de inyección.

En una realización preferida, el recipiente de agente activo contiene un agente terapéutico ansiolítico, sedante, relajante muscular o que actúa antiespasmódicamente.

En una realización adicional, la activación de la pulverización es independiente de la presión de aire por el desplazamiento directo del recipiente de agente activo contra el tapón por presión hacia el elemento de accionamiento, por lo que, con el pulverizador nasal, puede administrarse preferiblemente una pulverización directamente y sin activación. Preferiblemente, puede identificarse a partir del dispositivo de pulverización nasal de la invención si no se ha usado el pulverizador nasal o si se ha efectuado una pulverización o incluso dos pulverizaciones.

Usando el pulverizador nasal bidosis de la invención, el paciente por sí mismo o por medio de una tercera persona puede administrar una pulverización con una mano.

La sustancia terapéutica en el pulverizador nasal de la invención es preferiblemente una benzodiacepina o un agonista del receptor de GABA como el midazolam o una sal de estos agentes activos.

Por tanto, el pulverizador nasal bidosis es particularmente adecuado para el tratamiento de sedación, medicación previa de pacientes con claustrofobia, ataques de pánico o trastornos de ansiedad o para el tratamiento de convulsiones en enfermedades del SNC, particularmente ataques epilépticos u otras manifestaciones de ataques (por ejemplo ataques febriles).

Usando el pulverizador nasal bidosis, el agente activo puede administrarse por vía intranasal a un paciente, en donde el agente activo se inyecta en o administra sobre la mucosa nasal en cualquier forma concebible y se reabsorbe en ese lugar. La administración debe ser tan uniforme como sea posible y puede efectuarse en cualquier posición del paciente (por ejemplo, de pie, sentado o acostado (posición supina, prona o lateral)). La orientación del pulverizador nasal en el espacio no es limitante en este contexto, lo cual se hace posible mediante los siguientes elementos de construcción:

a) desplazamiento directo del recipiente de agente activo (vial de vidrio) contra el tapón por presión del dedo;

b) control y bloqueo preciso espacialmente independiente de la orientación del movimiento de desplazamiento;

c) sello hermético al aire del recipiente de agente activo que contiene el agente activo llenado bajo presión reducida con el tapón;

d) elemento de accionamiento (también llamado accionador), que consiste en un resorte, una aguja hueca (tubo ascendente), a través del cual el fluido de agente activo se empuja hacia arriba bajo presión y se dispensa en el extremo del accionador en forma de una pulverización con un dispositivo pulverizador.

En conjunto con la presente invención, un sello de la divulgación significa, por un lado, que la disolución de agente activo se sella herméticamente y que no queda aire residual o el menos posible en el recipiente de agente activo. El recipiente de agente activo, por tanto, se evacua o se deja sin aire.

El sello hermético del recipiente de agente activo lleno (véase la figura 4) y la composición de los cuatro componentes como se describió anteriormente (a: elemento de accionamiento; b: soporte de vial; c: recipiente de agente activo y tapón) hace posible que el pulverizador nasal de la invención se comporte como una jeringa prellenada. Usando el pulverizador nasal de la invención, puede administrarse, en consecuencia, una dosis de cada agente activo en cualquier orientación espacial. Un sistema de bloqueo como se ilustra en la figura 2 y como se define por el soporte de vial y el accionador como una unidad activa, permite un desplazamiento controlado del recipiente de agente activo con respecto al elemento de accionamiento, y por tanto permite dispensar volúmenes exactos del fluido de agente activo a través de la aguja hueca.

Lo siguiente describe una realización preferida del pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación.

Para una comprensión más fácil, se hace referencia a las figuras que no deberán interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera a los dispositivos de pulverización nasal descritos en estas figuras.

La figura 1 muestra una vista esquemática de la composición del pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente invención así como sus componentes principales: el elemento de accionamiento A, también denominado accionador, el soporte de vial B, el recipiente de agente activo C (por ejemplo un vial de vidrio) y el tapón de caucho D. A la derecha se encuentra una vista esquemática de la composición de los cuatro componentes del dispositivo de pulverización nasal preferido, cada uno con el accionador integrado en (E) y sin el accionador (F).

La figura 2 muestra una vista esquemática del mecanismo de bloqueo del pulverizador nasal bidosis. BP indica el punto de bloqueo en el cual el dispositivo de pulverización está bloqueado cada vez en la primera pulverización (BP1) o en la segunda pulverización (BP2), respectivamente. La figura 2a muestra el pulverizador nasal bidosis en la posición inicial (BP1 y BP2 como la posición más baja). En la figura 2b puede observarse cómo se comprime el accionador en la primera presión mecánica desde el fondo. La aguja hueca perfora el tapón y el vial de vidrio se desplaza hacia el tapón de caucho, de modo que el fluido se empuja hacia afuera a través de la aguja hueca del accionador y se activa la primera pulverización. El soporte de vial se desplaza de ese modo hacia la primera posición, en la cual el mecanismo de bloqueo para la primera pulverización entre el accionador y el soporte de vial se sujeta por el anclaje pequeño en BP1. En consecuencia, no es posible suministrar dos dosis en una sola bocanada de pulverización. En la figura 2c, sigue el mismo mecanismo que en la figura 2b por presión desde abajo. Se pulveriza el volumen residual pero con la diferencia de que el tapón ahora está completamente en el fondo del vial de vidrio y el soporte de vial ahora está en la posición más alta. Esto garantiza la doble dosificación de la pulverización, además de que no es posible una pulverización adicional. Además, el usuario nota que el pulverizador nasal ahora está vacío, puesto que no existe contrapresión después de la aplicación y la parte inferior está completamente desplazada hacia la parte superior.

La figura 3 proporciona una representación para la deposición localmente precisa de la disolución del agente activo después de la aplicación con el pulverizador nasal de la invención, dependiendo de la orientación del pulverizador nasal en el espacio. La imagen superior izquierda muestra la imagen de CT antes de la aplicación. Las imágenes posteriores muestran la imagen de CT después de la aplicación, en donde cada una de las imágenes representa la orientación del pulverizador nasal en el espacio y lo hace por medio de una vista esquemática del pulverizador nasal que muestra en qué posición se efectúa la administración (imagen superior derecha – recta hacia arriba; imagen media derecha – horizontalmente; imagen inferior derecha – recta hacia abajo). Las imágenes restantes muestran la administración en posiciones intermedias. El ángulo de aplicación entre el pulverizador nasal y la nariz es constante en esos casos. La disolución de agente activo de alto contraste aparece brillante y se visualiza claramente.

La figura 4 muestra en la figura 4a una vista esquemática del método preferido para un sellado hermético del recipiente de agente activo. La disolución de agente activo se llena en el recipiente de agente activo bajo presión atmosférica. Preferiblemente, el llenado es inmediatamente antes del procedimiento de sellado como se muestra en la figura 4. La parte inferior de la figura 4a A muestra el recipiente de agente activo que está abierto en la parte superior con la disolución de agente activo rellena (gris) y en la parte superior la cámara de sellado situada por encima del cilindro y el tapón insertado en el mismo en el extremo superior. Esta etapa se efectúa bajo presión atmosférica en todo el sistema. Los triángulos grises en forma de flecha representan juntas de sellado en la cámara de sellado y los rectángulos grises en el tapón muestran zonas en las que los labios del tapón permiten un cierre hermético.

La figura 4a B muestra el recipiente de agente activo que se ha empujado contra la cámara de sellado. Por tanto, se forma una unidad hermética. A través de una salida lateral, se aspira el aire del sistema cerrado (véase el símbolo de flecha). Esto se efectúa de una forma controlada en el tiempo y bajo una potencia de aspiración controlada. El área con presión negativa en el sistema cerrado se muestra sombreada. Las áreas gris claro muestran los puntos de sellado. La flecha gruesa bajo el recipiente de agente activo apunta en la dirección en la cual el recipiente de agente activo se empuja contra los sellos.

En la figura 4a C, todo el sistema (recipiente de agente activo y cámara de sellado) se empuja hacia arriba, de modo que el cilindro en el recipiente de agente activo se colocará en su posición definida (primera flecha grande). Inmediatamente después, el pistón baja el tapón hasta la superficie de la disolución de agente activo y el tapón se fija cerca del vial de vidrio en virtud de la expansión de los labios del tapón de caucho (véase la segunda flecha grande). Esta etapa se efectúa con presión negativa (aspiración constante de aire). El área sombrada muestra el área con

presión negativa. Mediante esta etapa, el tapón se fija cerca de la superficie de la disolución de agente activo.

La figura 4a D muestra cómo se empujan hacia abajo el recipiente de agente activo cerrado y la cámara de sellado (flecha negra grande), volviendo a sacar así el cilindro (sin el tapón) del recipiente de agente activo. El área por encima del tapón está ahora nuevamente bajo presión atmosférica (se detuvo la aspiración de aire). El tapón se fija ahora justo por encima de la disolución de agente activo en el recipiente de agente activo (mostrado por tiras verticales grises al lado del tapón). Si se formara un hueco entre el tapón y la disolución de agente activo, existirá presión negativa en este lugar.

La figura 4a E muestra cómo el recipiente de agente activo sellado bajó nuevamente a la posición original y se separó de la cámara de sellado. El recipiente de agente activo cerrado ahora puede montarse en un pulverizador nasal de la invención. La cámara de sellado puede reutilizarse para el sellado hermético de un nuevo recipiente de agente activo con un tapón. El experto en la técnica sabe cómo automatizar el método descrito en la figura 4.

La figura 4b muestra un recipiente de agente activo sellado herméticamente ya lleno. La imagen muestra que el tapón de caucho sella herméticamente la disolución de agente activo y que únicamente queda aire residual mínimo entre el tapón y la disolución de agente activo.

La figura 5 muestra la uniformidad de la masa de las dos pulverizaciones (en mg de sustancia activa aplicada a la mucosa nasal), dependiendo de la orientación del pulverizador nasal. La figura 5a muestra la serie de mediciones para la primera pulverización y la figura 5b muestra la serie de mediciones para la segunda pulverización. Se muestran 10 puntos de medición (un pulverizador nasal por cada medición) por orientación del pulverizador nasal. La línea discontinua muestra el valor objetivo (100 µl por pulverización) y las líneas continuas muestran los criterios de aceptación del 15 % (85 mg - 115 mg) requeridos de acuerdo con la Farmacopea Estadounidense, que son los más estrictos para el cumplimiento de la producción farmacéutica.

En el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la figura 2, debe observarse el desplazamiento del soporte de vial con respecto al borde inferior del accionador. Esto es visible cuando el operario mira el pulverizador nasal bidosis desde abajo. Esto permite al paciente, al personal de enfermería o el médico determinar si aún pueden administrarse dos, una o ninguna dosis con el pulverizador nasal. Un uso previo, es decir, una abertura del dispositivo pulverizador es así claramente visible. Preferiblemente, el dispositivo pulverizador en el pulverizador nasal de la presente divulgación se bloquea después de la segunda dosis y, por lo tanto, no pueden administrarse dosis adicionales. Esto aumenta la seguridad y evita el uso inapropiado, en comparación con los pulverizadores de múltiples dosis.

Preferiblemente, el pulverizador nasal de la divulgación contiene de 200 a 230 µl, 215 ± 15 µl, 230 ± 10 µl, 225 ± 10 µl o 225 ± 5 µl de la disolución, el fluido o el polvo del agente activo. Con cada pulverización del pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación, puede aplicarse un volumen de 75, 80, 90, 100, 110, 120, 125, 130, 140 o 150 µl (con un intervalo de volumen de ± 25 % cada uno) de la disolución acuosa del agente activo o el fluido del agente activo, en donde, en una realización particularmente preferida, con cada pulverización, puede pulverizarse un volumen de 100 ± 15 µl, 100 ± 10 µl, preferiblemente 100 ± 5 µl del fluido con el agente activo sobre la mucosa nasal. Hasta este punto, el pulverizador nasal se llena con de 200 a 300 µl de la disolución acuosa o el fluido del agente activo, en donde, en una realización particularmente preferida, el pulverizador nasal se llena con 230 ± 10 µl de un fluido que contiene el agente activo (de manera ventajosa como una disolución).

El fluido acuoso isoosmolar con el agente activo se dosifica de tal manera que, con cada pulverización, dependiendo de la aplicación prevista, puede administrarse una dosis terapéutica de 0,25 a 5 mg o de 1,0 a 10 mg del agente activo (por ejemplo, midazolam, un derivado del mismo o una sal de estos agentes activos). El fluido de agente activo (preferiblemente un fluido acuoso) con el agente activo terapéutico puede contener adicionalmente un conservante como cloruro de benzalconio en una concentración del 0,01 % p/v y EDTA en una concentración del 0,1 % (p/v). Los conservantes o aditivos aprobados adicionales para formulaciones farmacéuticas fluidas que pueden usarse en los pulverizadores nasales de la presente invención los conocen bien los expertos en el estado de la técnica y se describen en los libros de texto relevantes. Dependiendo de la concentración, el fluido acuoso con el agente activo midazolam tiene un valor de pH ajustado, definido con precisión, preferiblemente con un valor de pH de entre 2,8 y 3,8 (preferiblemente un valor de pH de entre 3,0 y 3,5). Dependiendo de la especificación, estos límites pueden seleccionarse con una tolerancia más estrecha o puede ajustarlos opcionalmente un experto en la técnica. Posibles aditivos adicionales son los que ayudan a ajustar la osmolalidad (por ejemplo, sales, glucosa), solubilizantes (por ejemplo, ciclodextrinas), potenciadores de la penetración (que provocan una captación mejorada del agente activo a través de la mucosa nasal, por ejemplo, dextrinas, ciclodextrina, quitosano o derivados de los mismos), agentes humectantes (por ejemplo, glicerol, propilenglicol) o quelantes como EDTA o DTPA. Para pulverizaciones anhidras, el midazolam tiene que disolverse por medio de solubilizantes o tiene que suspenderse. Entonces puede no ser posible mantener los valores de pH mencionados anteriormente, así como la isoosmolalidad. Pueden usarse pulverizaciones nasales en polvo en forma de mezclas del agente activo basado en midazolam micronizado, posiblemente mezclado con diversas sustancias portadoras como ciclodextrinas.

En una realización preferida, el pulverizador nasal bidosis no contiene conservantes, es decir, la formulación fluida en

el pulverizador nasal únicamente contiene midazolam HCl en una disolución acuosa isoosmolar de NaCl. Preferiblemente, tal formulación se prepara asépticamente de modo que el pulverizador nasal bidosis correspondiente puede almacenarse durante un tiempo más prolongado (preferiblemente más de 10 meses, más preferiblemente 12 meses, incluso más preferiblemente 18 meses o lo más preferiblemente de 24 a 36 meses), sin pérdida de calidad. La ventaja de esta formulación de pulverizador nasal sin conservantes es una menor alergenicidad, irritación e interacción con el movimiento de los cilios en la mucosa nasal.

Como se muestra esquemáticamente en la figura 4a, el recipiente de agente activo se llena preferiblemente con la disolución de agente activo y se sella. En primer lugar, se llena la cantidad deseada de agente activo en el recipiente de agente activo, el cual está abierto en la parte superior. Entonces, el recipiente de agente activo se introduce en una cámara de sellado que contiene un dispositivo similar a un émbolo. En el extremo inferior del dispositivo similar a un émbolo se fija un tapón con el cual el recipiente de agente activo va a sellarse herméticamente. La cámara de sellado y el recipiente de agente activo forman ahora un sistema cerrado. A través de una abertura en el lado de la cámara de sellado, se aspira aire dentro del sistema cerrado, por lo que el agente activo en el recipiente permanece sin cambios. Mediante experimentos de validación, se ha determinado que tiene que usarse una presión negativa de aproximadamente 600 a 900 mbar para colocar el tapón tan cerca como sea posible de la superficie de la disolución de agente activo. Experimentalmente, se ha determinado un tiempo de aspiración preferido de 0,5 a 1,5 segundos para lograr la presión negativa deseada en el sistema. Por medio del dispositivo similar a un émbolo, el tapón de caucho se baja hacia el recipiente de agente activo hasta el nivel superior del agente activo de modo que, tanto como sea posible, no se forme un hueco entre la superficie de llenado del agente activo y el tapón. Así, el recipiente de agente activo lleno y sellado se comporta como una jeringa llena y el fluido de agente activo del pulverizador nasal de la invención puede aplicarse por tanto en cualquier orientación espacial. La aplicación independiente de la orientación de dos pulverizadores nasales se sometió a prueba por un experto en la técnica con varias muestras, y se documentó el cumplimiento de éstas de acuerdo con los requisitos farmacéuticos comunes (FDA, PHEUR) (dos pulverizaciones uniformes con un volumen de 100 µl ± 15 % cada una, véase la figura 5).

El vacío aplicado con el cual se crea la presión negativa en el sistema (véase la figura 4b) puede monitorizarse y registrarse constantemente de manera preferible. La presión negativa deseada en el sistema cerrado se controla preferiblemente con el tiempo de aspiración. Mediante experimentos de validación, se ha encontrado que un tiempo de aspiración de aproximadamente 1 segundo generalmente es suficiente para colocar el tapón en el recipiente de agente activo de tal manera que, tanto como sea posible, no permanezca aire residual o solo una cantidad mínima de aire residual entre el tapón y la superficie del fluido de agente activo (compárese con la figura 4b).

Como puede observarse a partir de la figura 5, el método descrito anteriormente para el sellado hermético de un recipiente de agente activo permite su incorporación en un pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación.

Esto facilita la producción de un pulverizador nasal para la administración de dos pulverizaciones con una cantidad definida igual del agente activo o un volumen equivalente de la disolución de agente activo, en donde el pulverizador nasal permite una administración uniforme del agente activo independientemente de la orientación espacial del pulverizador nasal y en cualquier posición del paciente (de pie, acostado o en cualquier posición intermedia). El pulverizador nasal resultante cumple los requisitos de las Farmacopeas de las autoridades reguladoras (por ejemplo, en los EE. UU.).

El método descrito anteriormente para el sellado hermético de recipientes de agente activo es adecuado para su uso a escala industrial, en particular puesto que el espacio en el cual tiene que crearse una presión negativa es muy pequeño y debido a que el tiempo de aspiración es de sólo aproximadamente 1 segundo. Preferiblemente, se efectúa una inspección visual con cada recipiente de agente activo lleno sellado. El control visual puede realizarse por medio de una cámara (opcionalmente controlada por ordenador). Se controla la distancia entre el tapón y la superficie del fluido de agente activo. Por medio de experimentos de validación, un experto en la técnica puede definir los criterios de aceptación para la distancia máxima permisible. Esto permite una clasificación automatizada de recipientes de agente activo sellados inapropiadamente y/o llenados incorrectamente. El pulverizador nasal de la invención funciona como se describe a continuación. Al ejercer presión con un dedo sobre el elemento de accionamiento (accionador), hay un desplazamiento del tapón hacia el recipiente de agente activo, creando de ese modo una presión que hace que el fluido de agente activo se empuje hacia arriba a través de la aguja hueca integrada en el elemento de accionamiento hacia la parte espiral superior del accionador y que se dispense como una pulverización (véase la figura 2). El mecanismo de bloqueo entre el soporte de vial y el accionador (compárese con la leyenda de la figura 2) permite la administración de dos pulverizaciones controladas con un volumen igual cada una.

Se prefiere un pulverizador nasal bidosis con el que puedan administrarse sucesivamente a un paciente dos pulverizaciones controladas de 0,2 a 5 mg cada una, de manera particularmente preferida 0,278 – 5,56 mg de midazolam HCl en una disolución acuosa isotónica, por lo cual no importa si el pulverizador nasal se mantiene vertical, horizontal o del revés o en cualquier posición intermedia. Las dos pulverizaciones pueden realizarse en sucesión rápida o en una forma sincronizada, por lo que se prefiere que la segunda pulverización se efectúe en la otra fosa nasal. El pulverizador nasal bidosis permite una distribución del agente activo sobre un área grande sobre la superficie de la mucosa nasal, lo cual demuestra ser ventajoso en vista de una rápida reabsorción y biodisponibilidad.

En una realización particularmente preferida, el pulverizador nasal puede usarse directamente sin ninguna preparación o activación adicional para administrar el agente activo, es decir, es un pulverizador nasal bidosis de venta libre ("listo para usarse").

Como se mencionó anteriormente, el pulverizador nasal bidosis consiste en cuatro componentes principales prefabricados. Esos cuatro componentes principales pueden esterilizarse (esterilización con vapor, óxido de etileno y/o radiación gamma). El pulverizador nasal bidosis se monta entonces a partir de esos cuatro componentes principales, llenándose también el recipiente de agente activo con el fluido de agente activo para obtener el pulverizador nasal bidosis deseado de acuerdo con la presente divulgación.

El llenado del recipiente de agente activo, preferiblemente un vial de vidrio, se efectúa en un entorno cerrado por medio de una aguja y una bomba dosificadora de precisión con la cual puede llenarse el volumen deseado de la disolución de agente activo (por ejemplo, de 200 a 300 µl) en el recipiente de agente activo en dosis precisas. El grado de llenado de cada recipiente de agente activo se controla y documenta fotográficamente. Para este propósito, se miden y comparan las intensidades de luz de los haces de luz difractados en los límites del vidrio por debajo y por encima del tapón; en consecuencia, se controla de ese modo con precisión el grado de llenado en el recipiente de agente activo.

Con el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la figura 2, únicamente pueden administrarse dos pulverizaciones sucesivas. Cuando se presiona por primera vez, el sello de caucho superior se perfora y desplaza hacia arriba, hasta el punto especial (BP1/BP2, así como el árbol interno). La cantidad dispensada de fluido de agente activo (volumen de pulverización) se controla por medio de anclajes laterales (véanse BP1 y BP2 de acuerdo con la figura 2). En virtud de un resorte, la pulverización se "reactiva" y puede activarse entonces una segunda vez (figura 2, imagen media inferior). El volumen máximo que aún puede dispensarse se determina por el volumen residual, el cual a su vez se define por el tope máximo en el cilindro de nariz más estrecho superior (figura 2, imagen inferior derecha). Los árboles laterales con los puntos BP1 y BP2 controlan adicionalmente la posición y, por tanto, la aplicación precisa en dos fases. Por medio de los anclajes laterales, resulta una aplicación en dos fases. El pulverizador nasal bidosis está diseñado de tal manera que el mecanismo de pulverización se bloquea y agota después de la administración de la segunda pulverización. En consecuencia, el pulverizador nasal bidosis ya no puede usarse. En la práctica, se eliminará de manera segura de acuerdo a los requisitos reguladores.

El pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación se envasará después de la producción, preferiblemente en una caja hecha de cartón o plástico, en donde una caja puede contener uno o varios pulverizadores de dosis medida y cada una contiene un prospecto que describe el uso del pulverizador nasal de la invención. Para el almacenamiento y la distribución, pueden envasarse múltiples cajas en cajas adicionales (envases grandes). En un caso de urgencia, esto permite una aplicación paralela del medicamento de urgencia por medio de ambas fosas nasales sin retraso adicional.

Antes de que el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación se entregue al cliente final, se efectúa un control de calidad para verificar la densidad, el pH, la osmolalidad de la formulación así como el agente activo por HPLC (procedimiento validado similar a PH. Eur.). Además, se efectúa un análisis microbiológico para cada lote. Como se describió anteriormente, la cantidad de llenado en el recipiente de agente activo se controla durante el proceso de llenado. En cada lote de producción, debe controlarse la uniformidad de la dosis en el pulverizador nasal bidosis de acuerdo a la Farmacopea de una forma verificable.

En el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación, el fluido expulsado no se reemplaza por aire como en los pulverizadores nasales comúnmente usados, en su lugar se usa un émbolo móvil el cual se perfora cuando se activa el mecanismo de pulverización. Este sistema permite una administración intranasal de la pulverización independientemente de la orientación espacial del pulverizador nasal en cualquier posición del paciente (es decir, de pie, sentado, acostado o en cualquier otra posición del paciente). Esto diferencia significativamente el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación de los pulverizadores nasales de acuerdo con el estado de la técnica como los pulverizadores nasales de múltiples dosis habituales.

El sistema cerrado facilita la integridad microbiológica del recipiente de medicamento primario desde el momento de la producción aséptica hasta el momento del uso del pulverizador nasal. El llenado aséptico del pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación permite evitar el uso de un conservante, posiblemente irritante, en la formulación de la sustancia farmacéutica. El pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación es estable tras el almacenamiento.

El pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación es un dispositivo listo para usarse inmediatamente, el cual puede hacerse funcionar con una sola mano, si es necesario, por el propio paciente. El pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación es adecuado y aplicable para procedimientos de obtención de imágenes de diagnóstico como exploraciones por MRI y no afecta al dispositivo de diagnóstico y su función o integridad no se ve afectada por el dispositivo de diagnóstico (por ejemplo, por la radiación magnética del dispositivo o sus fuerzas magnéticas). Tampoco causa interferencia magnética u otros artefactos en el procedimiento de obtención de imágenes.

El pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación también permite, opcionalmente, una aplicación oral. Esta puede efectuarse si la nariz está bloqueada (por ejemplo, por cambios patológicos locales) o si una aplicación local está limitada en el caso de un resfriado o infecciones comunes relacionadas con las vías nasales. Las posibles contraindicaciones son, por ejemplo, rinoplastias recientes, pólipos u otras inflamaciones agudas en las cavidades nasales.

El pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación es particularmente adecuado para diversas indicaciones, por ejemplo, claustrofobia o un trastorno de ansiedad similar con o sin inquietud antes de entrar en o colocarse para la MRI o una máquina similar (PET, SPECT, equipo de radioterapia o también CT). El paciente claustrofóbico ya está sedado de aproximadamente 1 a 2 minutos después de la administración intranasal de una o dos pulverizaciones del pulverizador nasal bidosis, de modo que es posible un examen por MRI exitoso sin ningún problema.

Además, usando el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación, pueden superarse o reducirse diversos temores similares, como de intervenciones mínimamente invasivas, intervenciones dentales, intervenciones pediátricas, diversos procedimientos de diagnóstico, en etapas paliativas antes de exámenes gastrointestinales. Los usos adicionales incluyen la medicación previa antes de procedimientos anestésicos, intervenciones quirúrgicas o procedimientos similares. Debido al dispositivo listo para usarse, el pulverizador nasal bidosis puede usarse inmediata e independientemente de la orientación espacial del pulverizador nasal en cualquier posición del paciente. Por tanto, el pulverizador nasal bidosis puede usarse de manera muy eficaz también en casos de urgencia o particularmente en las intervenciones mencionadas anteriormente. Aplicaciones adicionales se refieren al uso en geriatría, así como en intervenciones terapéuticas más bien molestas, en casos de ansiedad o inquietud, así como en pacientes inquietos difíciles y difícilmente accesibles.

El midazolam a baja dosis comúnmente usado con trastornos de ansiedad (preferiblemente de 0,25 a 5,0 mg) no conduce a una sedación notable del paciente (“sedación consciente”). El paciente, por lo tanto, puede seguir las instrucciones de los técnicos a cargo o los asistentes médicos que realizan el examen.

Un médico o un asistente médico u opcionalmente también una enfermera o técnico presente en el examen o intervención puede administrar al paciente las pulverizaciones con un pulverizador nasal bidosis. Esto tiene la ventaja de una intervención rápida también con pacientes difíciles o en casos de déficit de cumplimiento, independientemente de la posición del paciente. Usando el pulverizador nasal bidosis, el paciente puede también opcionalmente administrarse a sí mismo la pulverización intranasal.

En una realización adicional de la divulgación, si es necesario, se administra al paciente una pulverización adicional con el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación durante la MRI o un examen (radiológico) similar o las intervenciones mencionadas o, como se mencionó anteriormente, puede administrarse por el mismo paciente de modo que la posición del paciente durante el examen o intervención no se altere. Esto es extremadamente importante durante un examen por MRI con varios contrastes (T1, T2, difusión, ADC, dinámico, nativo y con gadolinio como agente de contraste) y el requisito de que el paciente no puede moverse. Por esto, se simplifica significativamente la repetición de la dosis y se evita una aplicación incorrecta.

La presente divulgación, por lo tanto, también se refiere a un método para el tratamiento de pacientes en el contexto de la MRI o un examen (radiológico) similar, caracterizado porque la pulverización con un pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente invención se administra al paciente inmediatamente antes del examen por MRI o de modo que se readministra a sí mismo en el dispositivo de MRI (por ejemplo, con ansiedad o inquietud recurrente en el examen).

Los agentes anticonvulsivos en dosis más altas también son adecuados para el tratamiento de convulsiones en pacientes. Tales convulsiones (por ejemplo, convulsiones mioclónicas) pueden estar provocadas por diversos ataques como trastornos epilépticos u otras enfermedades neurológicas o con crisis del SNC así como con convulsiones febriles.

El pulverizador nasal bidosis de la invención, por lo tanto, puede contener también una disolución o fluido de dosis más alta del agente activo. Los grupos de pacientes que se benefician de tal pulverización nasal de alta dosis son normalmente niños, adolescentes, adultos jóvenes u otros pacientes con espasmos similares a la epilepsia tónico-clónica o ataques y convulsiones hasta ataques febriles.

Los ataques epilépticos paroxismales o ataques del SNC similares se desarrollan súbitamente, con frecuencia sin signos claros y con un cierto nivel deprimido de conciencia que algunas veces puede durar un corto tiempo únicamente. Las personas afectadas responden a su entorno de una forma limitada únicamente, responden con movimientos de la boca o la cabeza, gritan repentinamente, no pueden recordar posteriormente, caen o se retuercen, estiran excesivamente la cabeza y el cuello, les dan calambres, se muerden involuntariamente la lengua o la mejilla y con frecuencia desarrollan saliva espumosa fuera de la boca. La piel del paciente se torna ligeramente azul como resultado de una hipoxia de bajo grado. El tono muscular de los músculos afectados puede disminuir de manera súbita de modo que las personas afectadas caen y sus piernas se doblan. Ocasionalmente, los ataques duran mucho más y son

peligrosos. Además, pueden destruirse áreas en el sistema nervioso central (SNC) en tales ataques. Dependiendo del área afectada del cerebro, los síntomas son muy diferentes. En pacientes afectados que ya han experimentado tales ataques, los signos iniciales pueden ser parcialmente detectables, como disforia, irritabilidad, cefaleas, ciertos trastornos sensoriales, ruidos, alucinaciones o un cierto aura. Esto permite el uso temprano del pulverizador nasal de midazolam para tomar la delantera al ataque. De esta manera, el ataque tónico-clónico espástico también puede reducirse y/o acortarse en el mejor de los casos. El midazolam también puede administrarse por vía oral (comprimidos) o por vía rectal, pero estas formas de dosificación tienen la desventaja distinta de que el agente activo no puede actuar inmediatamente.

Las disoluciones de midazolam administradas por vía oral recientemente introducidas tienen la desventaja de que el agente activo se reabsorbe de una forma retardada (de 30 a 60 minutos, dependiendo del grado de llenado del estómago y/o el duodeno). Después de la reabsorción, tiene lugar un primer paso en el hígado por medio de la vena porta lo cual a su vez conduce a una eficacia reducida, debido a este efecto de primer paso. Usando un pulverizador nasal, el agente activo puede llevarse a la sangre mucho más rápidamente y con una biodisponibilidad mucho mayor (aproximadamente el 80 %) puesto que el efecto de primer paso puede evitarse con la administración nasal.

Usando el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación, los familiares o terceras persona pueden administrar directamente de manera rápida, segura y fácil la sustancia anticonvulsiva sin previa activación, especialmente con epilépticos, por ejemplo con ataques con mordedura espasmódica. Como ya se mencionó, debido a la rápida biodisponibilidad, la rápida acción y la aplicación simple sin el efecto de primer paso, la aplicación nasal usando el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación es significativamente superior a la administración oral o rectal. Esto ofrece grandes ventajas para los familiares u otros cuidadores que cuidan a los pacientes o incluso los tratan en caso de urgencia. Cuando se usa un pulverizador nasal de múltiples dosis, la cabeza del paciente debe estar en una posición vertical. Para lograr esto, los familiares se ven forzados a mantener de alguna manera el paciente sentado o en una posición vertical de modo que se vuelva posible una administración nasal. Esto no es necesario con el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación, puesto que es posible una administración *ad hoc*, independientemente de la orientación espacial del pulverizador nasal en cualquier posición del paciente. Por tanto, el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación es especialmente adecuado para urgencias debido a que puede detenerse un deterioro rápido del ataque de manera temprana con el mismo.

En este contexto, deberá observarse que algunas veces la administración de una sola dosis puede no ser suficiente, puesto que la respuesta a la dosis depende del peso corporal del paciente (una dosis suficiente del agente activo en el caso de ataques con frecuencia es de aproximadamente 0,02 a 0,05 mg/kg de peso corporal). Algunas veces puede requerirse la administración de una segunda dosis. Usando el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación, puede administrarse una segunda pulverización con una segunda dosis del agente activo inmediatamente o de una forma diferida en el tiempo. Esto es una ventaja en comparación con otros productos habituales como Nazolam® (MEDIR B.V., Doorn, Países Bajos).

Normalmente, se aplican por vía intranasal dosis más altas del agente activo midazolam (1-10 mg) cuando un paciente padece cualquier tipo de crisis del SNC, ataques (por ejemplo, ataques febriles), trastornos epilépticos y/o ataques asociados con los mismos. El tratamiento con dosis más altas puede estar indicado con las etapas tempranas de los ataques o con síntomas de trastornos similares del SNC. El pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación puede administrarse por el mismo paciente en cualquier posición (listo para usarse) o por una tercera persona implicada en el tratamiento de urgencia. La captación intranasal es rápida y el efecto calmante tiene un comienzo muy rápido.

La medición de la biodisponibilidad del agente activo después de administración del midazolam usando el pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación muestra que se logra una alta biodisponibilidad (>83 %). Puesto que no existe el efecto de primer paso con la reabsorción por medio de los capilares de la nariz, se logra una concentración significativa en plasma ya a los 2 minutos después de la administración. Los niveles pico de la concentración en plasma se midieron de 5 a 10 minutos después de la administración (sin embargo, se revelaron desviaciones estándar altas). Esto demuestra que la captación local del agente activo es muy rápida. El tiempo medio de excreción (t1/2β) corresponde a de 1,5 a 3,5 horas.

La administración de midazolam por medio del pulverizador nasal puede conducir a una irritación local en la mucosa nasal. Sin embargo, esta desaparece habitualmente ya de 10 a 20 segundos después de la administración. El motivo de esta irritación reversible es probablemente el pH bajo del fluido en el pulverizador nasal (preferiblemente, pH de 3,0 a 3,5). Posiblemente, la irritación de la mucosa nasal también puede estar provocada por o parcialmente provocada por conservantes que estén posiblemente presentes. Esto puede reducirse por medio de potenciadores de la penetración como aditivo (dextrinas y derivados, quitosano y derivados), con agentes humectantes (propilenglicol, glicerol) o incluso con quelantes (EDTA, DTPA).

Cuando se administra midazolam usando un pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación, deben tomarse las precauciones habituales conocidas para evitar efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, una dosis más alta puede conducir a disnea o insuficiencia respiratoria. Sin embargo, los casos notificados son extremadamente raros (se ha notificado 1 caso en los últimos 12 años). La miastenia grave también puede aumentar por la

administración de midazolam. También existen informes acerca de efectos contradictorios o paradójicos en niños. Generalmente, pueden producirse acontecimientos adversos no deseados similares especialmente en pacientes más ancianos.

El experto en la técnica sabe cómo producir o proporcionar un elemento de accionamiento como se mencionó anteriormente. Los componentes adicionales pueden adquirirse. El experto en la técnica puede montar fácilmente los componentes para un pulverizador nasal terminado. El soporte de vial habitualmente consiste en un material sintético o plástico. Este sirve para tomar el recipiente con el agente activo (principalmente prellenado). El tapón sirve para facilitar una conexión hermética entre el elemento de accionamiento y el recipiente de agente activo. El tapón de caucho preferiblemente consiste en un caucho adecuado para la práctica farmacéutica pero también puede consistir en otros materiales de plástico correspondientes conocidos por el experto en la técnica.

El diseño de construcción del pulverizador nasal se representa en la figura 1 y la figura 2. El pulverizador nasal de acuerdo con la figura 1 se construye de tal manera que puede efectuarse un desplazamiento directo del recipiente de agente activo (preferiblemente un vial de vidrio) contra el tapón de caucho presionando con un dedo, permitiendo de ese modo una activación independiente de la presión de aire de la pulverización. El dispositivo de pulverización nasal de acuerdo con la figura 1 permite un control preciso independiente de la orientación y un bloqueo del movimiento de desplazamiento (figura 2) y, de ese modo, determina la integración de la funcionalidad de control del volumen del accionador (figura 2).

Preferiblemente, el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación se caracteriza porque puede identificarse si el pulverizador nasal todavía está sin usar.

El pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación se caracteriza porque el desplazamiento del soporte de vial contra el borde inferior del accionador desde el lado inferior es visible y, por tanto, también si el pulverizador nasal ya se ha usado o si se ha activado ya una o dos pulverizaciones. Preferiblemente, el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación se caracteriza porque el pulverizador nasal montado contiene un mecanismo de bloqueo que garantiza que se administre una primera pulverización de una forma controlada sin tampoco activar la segunda pulverización al mismo tiempo (compárese con la figura 2).

Preferiblemente, puede administrarse una o dos pulverizaciones con el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación sin que el pulverizador nasal tenga que activarse de antemano. De esta manera, las pulverizaciones pueden administrarse directamente al paciente o por el paciente, con una sola mano y sin acciones preparatorias. En este caso, el volumen de cada pulverización se selecciona de tal manera que el fluido acuoso se inyecta o se pulveriza, respectivamente, sobre la mucosa nasal y pueda reabsorberse desde ella.

Usando el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación, puede administrarse una dosis de 0,25 a 5 mg del agente activo ansiolítico, sedante, relajante muscular o anticonvulsivo para lograr una sedación consciente.

Usando el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación, puede administrarse una dosis de 1 a 10 mg del agente activo ansiolítico, sedante, relajante muscular o anticonvulsivo para lograr un efecto espasmolítico.

La disolución de agente activo preferida en el presente documento en el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación puede contener adicionalmente un conservante, por ejemplo, cloruro de benzalconio en una concentración del 0,01 % p/v y EDTA en una concentración del 0,1 % (p/v). Sin embargo, también pueden usarse pulverizadores nasales libres de conservante, en particular en quienes padecen alergia o cuando existe una hipersensibilidad conocida.

La disolución de agente activo preferida en el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación tiene un valor de pH de entre 2,8 y 3,8; preferiblemente un valor de pH de 3,0 a 3,5. Los fluidos o polvos anhidros tampoco tienen un pH medible.

La disolución de agente activo preferida en el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación es isoosmolar.

El pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación se prepara preferiblemente de manera aséptica.

El pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación preferiblemente no causa interferencia magnética.

El pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación es adecuado para el tratamiento de pacientes con claustrofobia o trastornos de ansiedad, por lo que, con cada pulverización, se administran 0,56 mg de midazolam HCl por pulverización (que corresponden a 0,50 mg de base de midazolam).

El pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación es adecuado para sedación o medicación previa, por lo que, con cada pulverización, se administran, por ejemplo, de 0,278 a 5,56 mg de midazolam HCl por pulverización (que corresponden a de 0,25 a 5 mg de base de midazolam).

El pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación es adecuado para el tratamiento de pacientes con claustrofobia o trastornos de ansiedad o para el tratamiento de pacientes con un ataque epiléptico u otros ataques, respectivamente, por lo que, como se describió anteriormente, es necesaria una dosis más alta del agente activo de, por ejemplo, 1 a 10 mg de midazolam por pulverización o de 0,02 mg a 0,5 mg de midazolam por kg de peso corporal del paciente por pulverización con tal tratamiento.

Por un lado, el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación se usa para el tratamiento de pacientes en el contexto de la MRI o un examen (radiológico, radioterapia) similar (o máquinas similares de obtención de imágenes en forma de tubo o similar), por lo que se administra una pulverización con el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación al paciente poco antes del examen por MRI. Si es necesario, puede administrarse al paciente una pulverización adicional desde el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación antes o durante el examen.

Por otro lado, el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación se usa para el tratamiento de pacientes con un ataque provocado neurológicamente, por lo que se administra al paciente una pulverización con el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación, por lo que, si es necesario, puede administrarse al paciente otra pulverización desde el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación.

Por tanto, las ventajas del pulverizador nasal bidosis de acuerdo con la presente divulgación son las siguientes:

- Un efecto ansiolítico específico rápido durante la fase de preparación sobre la mesa de MRI, así como en exámenes de diagnóstico similares (PET, SPECT, CT) o en todo tipo de intervención (odontológica, cirugía, inducción de anestesia) mínimamente invasivas acelera el flujo de trabajo y facilita las intervenciones planeadas en el paciente.

- La administración de midazolam a baja dosis conduce a una mejor cooperación con el personal técnico durante un examen por MRI (sedación consciente) o las diversas intervenciones mínimamente invasivas.

- Mejora de la calidad de las imágenes con menos artefactos de movimiento (MRI) y mejor cumplimiento en las intervenciones mencionadas anteriormente.

- Menor toxicidad del SNC o sistémica debido a una concentración pico más baja del agente activo midazolam.

- Sedación temporal.

- La administración del agente activo es muy controlable y posible por medio de las dos fosas nasales.

- El pulverizador nasal bidosis puede usarse con eficiencia uniforme en posición acostada, sentada o de pie o en cualquier otra posición del paciente, por ejemplo, también en posición lateral. La orientación espacial del pulverizador nasal no es limitante en este caso.

- El pulverizador nasal bidosis se suministra listo para usarse y puede usarse inmediatamente.

- Un pulverizador nasal bidosis se utiliza en un paciente únicamente y, por lo tanto, satisface los altos estándares higiénicos.

- Puesto que la formulación en el pulverizador nasal bidosis puede llenarse asépticamente en un sistema cerrado, no es necesario usar conservantes.

- En urgencias, con la nariz obstruida o limitaciones locales, el pulverizador nasal puede pulverizarse rápidamente, de manera eficaz y sin ninguna preparación directamente en la boca.

- El pulverizador nasal bidosis satisface los requisitos reguladores, por ejemplo, para registro en Swissmedic, EMA y/o FDA.

- Por medio de los pulverizadores nasales, pueden administrarse diversas formulaciones de midazolam como disoluciones anhidras, suspensiones o incluso polvos tanto por vía nasal como bucal también en urgencias.

A continuación, se describirá la realización preferida del pulverizador nasal bidosis de la invención. Usando este pulverizador nasal bidosis, la disolución de agente activo (preferiblemente una disolución de midazolam pero también una mezcla de fluido o en polvo) puede administrarse en un tiempo muy corto de una forma segura, localmente precisa y de acción rápida e independiente de la posición del paciente (por ejemplo, de pie, acostado sobre la espalda o en posición lateral), de una forma uniforme, independientemente de la orientación espacial del pulverizador nasal, sin que sea necesaria una acción de preparación previa para la activación en el dispositivo pulverizador (dispositivo de pulverización nasal listo para usarse). Esto es lo más beneficioso para los profesionales sanitarios, así como para los familiares y hasta ahora no disponible. Esta ventaja de la aplicación independiente de la orientación, independiente de la posición, segura y uniforme de medicamentos desempeña un papel importante tanto en el tratamiento de urgencia

de pacientes con ataques como en la medicación previa de pacientes antes de exámenes de diagnóstico como MRI.

La administración dirigida localmente precisa de la disolución de agente activo usando el dispositivo de pulverización nasal de la invención se documenta y se verifica por las siguientes pruebas experimentales y los datos obtenidos con las mismas. Esta verificación se efectuó usando un procedimiento de medición novedoso en relación con una CT de alta resolución como dispositivo de examen de obtención de imágenes, en donde son posibles otros procedimientos de obtención de imágenes (tomográficas) con resolución espacial o calidad de imagen apropiada, respectivamente. El procedimiento de examen novedoso permite la caracterización de pulverizadores nasales en cuanto a su administración localmente precisa del agente activo (distribución de gotitas) y, por primera vez, permite la evaluación *ad hoc* de la eficacia del sistema de aplicación, es decir, el análisis de la localización de la administración localmente precisa de un agente activo administrado por vía nasal. Puesto que los pulverizadores nasales y los aplicadores nasales, respectivamente, se usan tanto local como sistémicamente, la distribución del agente activo, su distribución en la superficie y su humectación física de las superficies mucosas tiene una influencia significativa sobre la eficacia del sistema. Como norma de referencia, lo más frecuentemente se usan métodos de medicina nuclear (gammagrafía, SPECT, PET, posiblemente combinados con MR o CT como imágenes de fusión) para la evaluación de la deposición nasal de fármacos administrados por vía nasal con diversos aplicadores. Sin embargo, estos métodos radiográficos tienen desventajas importantes en cuanto a su utilidad práctica:

- La resolución espacial (por ejemplo, de 3 a 5 mm, de 5 a 10 mm o de 6 a 12 mm) con frecuencia es limitada.

- Desde una perspectiva temporal, deben tomarse mediciones frecuentes durante un período de aproximadamente 20 a 30 minutos, lo que, por tanto, no puede visualizar períodos de tiempo cortos. Las imágenes, por tanto, muestran una superposición de un periodo de tiempo más prolongado con una confluencia de los marcadores sobre la superficie mucosa de aproximadamente 30 minutos (fuerza gravitacional). Por tanto, la evaluación de la deposición nasal será defectuosa. Debido a los tiempos de medición largos, no son posibles imágenes dinámicas. Por tanto, no puede presentarse el transcurso temporal de la distribución nasal y especialmente la distribución inicial.

- El análisis de imágenes se asocia con una exposición a la radiación relativamente alta.

Hoy en día, es posible la preparación de réplicas nasales detalladas específicas del paciente basándose en exámenes de tomografía radiológica como CT [Warnken Z. N. *et al.*; "Personalized Medicine in Nasal Delivery: The Use of Patient-Specific Administration Parameters To Improve Nasal Drug Targeting Using 3D-Printed Nasal Replica Casts"; Mol. Pharmaceutics, 15, 1392-1402 (2018)]. En particular, la detección de alta resolución específica del paciente sigue sin aclarar en la aplicación nasal si un agente activo alcanza los lugares deseados en las cavidades nasales. La presente divulgación proporciona ahora un método que permite la detección específica del paciente de la deposición localmente precisa de un agente activo en la aplicación nasal. En particular, el método dado a conocer en el presente documento, para cualquier seno nasal y cavidad principal, permite la evaluación de si y en qué cantidad un agente activo las alcanza con la aplicación nasal.

La tomografía computarizada, abreviada CT, es un procedimiento de obtención de imágenes en radiología que tiene una alta resolución espacial y temporal en imágenes estratificadas (adquisición 3D). Basándose en el perfil de absorción de rayos X del objeto, puede presentarse la estructura anatómica a través de capas individuales mediante imágenes de CT. A partir de los valores de absorción de señales de rayos X que pasan a través del cuerpo, se generan imágenes de corte calculadas. Mediante mejoras técnicas en la resolución espacial, la calidad de imagen podría aumentarse y, por lo tanto, podrían presentarse estructuras anatómicas con mayor detalle. Al mismo tiempo, por medio de técnicas novedosas, se han desplegado exámenes de baja radiación en el uso clínico diario. Para caracterizar y localizar mejor la deposición nasal sobre la mucosa nasal, así como a través de las diferentes cavidades nasales, se llena con un agente de contraste (por ejemplo, una disolución que contiene yodo, un agente de contraste que contiene gadolinio u otros agentes de contraste de acción positiva o negativa) el sistema de aplicación nasal. Después de la aplicación en la nariz (paciente, persona de prueba, réplica) por medio del aplicador nasal, se adquieren imágenes de CT. Por medio del perfil de absorción a través de toda la cavidad nasal, pueden representarse gotitas de alto contraste sobre la superficie de la mucosa nasal y delinearse del tejido circundante. Las gotitas aparecen con un contraste significativo contra el fondo que absorbe rayos X en un menor grado. La humectación de la superficie, pero también la distribución del fluido de alto contraste, pueden por tanto describirse claramente. De esta manera, los fluidos pulverizados pueden localizarse y cuantificarse de manera relativamente rápida después de la aplicación (absorción de rayos X). Puede presentarse el transcurso temporal (dinámica). Los agentes de contraste yodados usados son disoluciones, suspensiones o polvos aprobados que contienen yodo que varían con respecto a su concentración, viscosidad u osmolalidad. El experto en la técnica puede seleccionar un agente de contraste adecuado para la aplicación en una concentración apropiada y posiblemente añadirlo a midazolam u otros agentes activos en el caso de que se desee su visualización. En el presente caso, se usaron disoluciones diluidas de agentes de contraste yodados (por ejemplo Iopamiro®) con una concentración de yodo de 92 mg/ml. En principio, pueden usarse todas las sustancias (fluidas, sólidas, gaseosas) de alto contraste posibles en concentraciones o dosis variables. Para poder caracterizar las propiedades básicas del dispositivo pulverizador nasal de manera adecuada, se usan de manera ventajosa mezclas de sustancias que son similares a la disolución de agente farmacéuticamente activo que va a usarse. Usando disoluciones de agentes de contraste yodados, se visualizan las disoluciones acuosas y su distribución de manera óptima. También pueden usarse mezclas en polvo para presentar y caracterizar la deposición nasal de una

pulverización nasal. Como ya se mencionó, el dispositivo pulverizador nasal de la invención permite una administración localmente precisa y volumétricamente precisa en cualquier orientación (orientación espacial) del dispositivo de pulverización nasal. Esto se verificó mediante los experimentos descritos a continuación y se registraron imágenes (procedimiento de obtención de imágenes de CT).

La caracterización de los dispositivos pulverizadores nasales se efectúa por medio de una técnica de deposición nasal tomográfica por ordenador. Para esto, deben usarse los dispositivos pulverizadores nasales llenos con disoluciones acuosas de yodo u otros agentes de contraste desde diversas direcciones sobre un modelo de nariz (a continuación en el presente documento también denominado réplica de nariz).

La réplica de nariz puede prepararse de diversas maneras. El modelo de nariz usado en los experimentos descritos a continuación se diseñó basándose en imágenes de CT humanas y se fabricó por técnicas de fundición o por métodos de impresión 3D (incluso a partir de varios pacientes modelando así las formas variables de la cavidad nasal). El modelo de nariz preferiblemente consiste en resinas sintéticas o en plásticos seleccionados de tal manera que no produzcan ningún artefacto en la obtención de imágenes de CT y permitan un contraste apropiado entre la disolución, fluido o polvo de yodo aplicado y la estructura anatómica del modelo (diferente densidad de rayos X entre las superficies de la réplica y el agente de contraste). La ventaja de presentar la deposición de superficie es el uso de una réplica que consiste en una textura de superficie finamente estructurada sin tejido circundante, posiblemente un modelo con un recubrimiento hidrófilo o un modelo bañado por absorción de aire.

Para la caracterización de dispositivos pulverizadores nasales, la réplica de nariz se lleva a la posición deseada (inclinada) y entonces se estabiliza. Debido al ángulo de aplicación constante, la posición espacial del dispositivo pulverizador nasal durante la administración está definido. Posteriormente, la administración de la disolución, fluido o polvo del agente activo con el agente de contraste se garantiza por medio del dispositivo pulverizador nasal que va a examinarse. Inmediatamente después de la administración, se localiza la administración localmente precisa por tomografía computarizada u otra técnica de obtención de imágenes y se caracteriza y verifica de ese modo. Debido al agente de contraste añadido, la distribución de las gotitas de la disolución o el fluido o las partículas en polvo, respectivamente, del agente activo sobre la superficie interior en la cavidad nasal de la réplica de nariz es claramente visible en las imágenes de CT o dispositivos similares. En el presente caso, podría mostrarse, basándose en las imágenes de CT con alta resolución, que el agente de contraste se dispersa en la cavidad nasal superior anterior y media. Tales mediciones también pueden efectuarse en un paciente individual con condiciones de ENT ambiguas o para aumentar la seguridad de la aplicación.

Las siguientes condiciones previas son importantes para presentar y localizar la deposición nasal oportuna (aplicación nasal lista para usarse) uniforme independiente de la orientación con los pulverizadores nasales de la invención: uso de una sustancia que contiene agente de contraste (disolución, mezcla, polvo, gas, emulsión, etc., con frecuencia con agentes de contraste que contienen yodo, agentes de contraste que contienen gadolinio u otras sustancias de alto contraste) con las que pueden llenarse los aplicadores nasales o pulverizadores nasales.

La aplicación de los agentes de contraste con o sin agente activo idealmente simulará o detectará la distribución nasal, es decir, tendrán propiedades similares (flujo, nebulización o carga superficial) cuando se apliquen como disoluciones farmacéuticas, fluidos o mezclas en polvo del agente activo que van a usarse posiblemente.

Además, la réplica de nariz debe ser adecuada para mediciones de CT o procedimientos de examen similares. En particular, las réplicas también deben permitir la cuantificación a nivel de píxel, es decir, con respecto al punto de cuadrícula (nivel de vóxel). Para esto, debe garantizarse el uso de escáneres de CT o métodos similares con la posibilidad de explorar o presentar imágenes de alta resolución.

El modelo de nariz usado en el presente experimento consiste en resinas sintéticas y/o plásticos seleccionados de tal manera que no producen artefactos en la obtención de imágenes de CT o posibles métodos alternativos.

El pulverizador nasal se llena con la disolución, fluido o mezcla de polvo que contiene agente de contraste de yodo, y las pulverizaciones se pulverizan en las fosas nasales del modelo de nariz en ángulos de aplicación definidos (referencia: puente de la nariz). El ángulo entre los pulverizadores nasales y el modelo de nariz debe mantenerse constante (preferiblemente, ángulos de introducción fisiológicos) de modo que los puntos de medición individuales puedan medirse y verificarse repetidamente. Esta aplicación se estandariza usando un soporte fijo para el pulverizador nasal de modo que las mediciones puedan efectuarse de manera reproducible. Inmediatamente después de la aplicación de la disolución, el fluido o las mezclas en polvo por medio de un pulverizador, se inicia la captura de imágenes. La captura de imágenes se completa en el plazo de unos pocos segundos antes de que sobrevenga una confluencia de las gotitas, suspensiones o polvos depositados (causada por la fuerza gravitacional). Gracias a la alta resolución temporal del dispositivo de CT usado, podría demostrarse la independencia de la posición de la aplicación nasal (compárense las imágenes mostradas en la figura 3). El escáner de CT usado en estos experimentos preferiblemente tiene una alta resolución (por ejemplo, desde 0,04 mm hasta 1 mm). A esta resolución, la estructura anatómica de la nariz, así como las gotitas depositadas sobre la superficie de plástico interior del modelo nariz, pueden visualizarse con buena calidad.

Los registros de CT medidos deben procesarse usando métodos posteriores al procesamiento (técnicas posteriores al procesamiento) para una mejor visualización del agente de contraste sobre las mucosas nasales que tienen una baja densidad de rayos X. Son posibles diversas técnicas 3D con una visualización de volúmenes completos, así como técnicas de sustracción. En particular, pueden sustraerse imágenes nativas de las imágenes de contraste de modo que únicamente puedan visualizarse los agentes de contraste aplicados sin el fondo y la anatomía. Esto permite visualizar las estructuras anatómicas separadas de o superpuestas por las imágenes del agente de contraste. En las imágenes mostradas en la figura 3, se muestran 3 registros de CT en las diversas posiciones de aplicación (de pie, acostado y así sucesivamente) con los ángulos de aplicación correspondientes. En primer lugar, se tomó una imagen nativa de la réplica o modelo de nariz antes de la aplicación de un agente de contraste (parte superior izquierda). El modelo de nariz no muestra artefactos de CT y la estructura anatómica fina es bien visible. Las otras cinco imágenes muestran, cada una, una captura de imagen de CT después de la aplicación de los pulverizadores nasales desde los diversos ángulos. Las deposiciones de las gotitas que contienen yodo en la cavidad nasal se muestran como puntos brillantes y, por tanto, se localizan. Desde una perspectiva cualitativa, todas las direcciones de aplicación conducen a una distribución similar de las disoluciones, fluidos o polvos, respectivamente, que se administraron usando el pulverizador nasal.

La cuantificación independiente de píxel (vóxel) del agente de contraste depositado (en este caso una disolución de agente de contraste que contiene yodo) se efectúa mediante diversos métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, método de crecimiento de región, umbral de unidad de Houndsfield, mapeo de yodo, véase, por ejemplo, Binh DB, Nakajima T, Otake H *et al.* Iodine concentration calculated by dual-energy computed tomography (DECT) as a functional parameter to evaluate thyroid metablism in patients with hyperthyroidism in BMC Medical Imaging 2017; 17: 43).

La presente divulgación, por lo tanto, también se refiere a un método para la detección (localización) cualitativa y/o cuantitativa de la administración localmente precisa, preferiblemente uniforme, de un agente activo en una aplicación nasal, que se caracteriza porque el agente activo se pulveriza en un modelo de nariz o *in vivo* en un paciente y se mide, localiza y visualiza la deposición localmente precisa del fluido o el polvo del agente activo usando métodos de obtención de imágenes, por ejemplo mediante la adición de agentes de contraste, marcadores fluorescentes, tintes u otras sustancias visualizables. Preferiblemente, el método de obtención de imágenes es un método de obtención de imágenes rápido, de alta resolución (<4 mm), de baja radiación.

En una realización, el método de detección cualitativa y/o cuantitativa se caracteriza porque el transcurso temporal (dinámica) de la distribución nasal y la eliminación del agente activo, que absorbe radiación, se muestran y cuantifican en tiempo real.

En una realización, el método de detección cualitativa y/o cuantitativa se caracteriza porque puede reconstruir volumétricamente (“representación del volumen”) y mostrar con alta resolución en 2D/3D la estructura de la superficie de la mucosa nasal y las cavidades nasales.

En una realización, el método de detección cualitativa y/o cuantitativa se caracteriza porque, con el método, la deposición nasal individual del paciente de un agente activo puede localizarse y caracterizarse cualitativa y cuantitativamente en una forma localmente precisa.

En una realización, el pulverizador nasal de acuerdo con la presente divulgación se caracteriza, por tanto, porque se ha mostrado por el método de detección cualitativa y/o cuantitativa mencionado anteriormente, que se logra una administración localmente precisa dirigida del líquido del agente activo a la mucosa nasal de un paciente independientemente de la posición del paciente (de pie, sentado, acostado o en cualquier posición intermedia).

Usando este método de detección, puede verificarse si un pulverizador nasal cumple o no los requisitos de una administración localmente precisa de un fluido o polvo del agente activo sobre la mucosa nasal de un paciente. Preferiblemente, el pulverizador nasal cumple con la administración localmente precisa, dirigida y uniforme independientemente de la orientación del pulverizador nasal durante el procedimiento de pulverización (por ejemplo, vertical, horizontalmente o hacia abajo y en cualquier posición intermedia).

El método de detección permite la visualización cualitativa y/o cuantitativa de la deposición nasal de la disolución, fluido o polvo del agente activo después del procedimiento de pulverización de una forma reproducible.

El registro dinámico en la réplica puede efectuarse durante varios minutos o cualquier período de tiempo de modo que la distribución secundaria, la posible eliminación por medio de los cilios, así como factores osmóticos u otros que influyen sobre la dinámica puedan monitorizarse también.

Aunque el método de detección mencionado anteriormente se describe usando un modelo de nariz artificial, el método de detección también puede llevarse a cabo directamente *in vivo* en un paciente.

El método de detección en seres humanos (*in vivo*, paciente o persona de prueba), en la medida en que es un método de CT, preferiblemente usa bajas dosis de radiación.

Preferiblemente, el registro dinámico en seres humanos (*in vivo*, paciente o persona de prueba) es durante un corto período de tiempo, por ejemplo, durante un período de tiempo de unos cuantos minutos.

El método de detección mencionado anteriormente también puede utilizarse para reconstruir y visualizar de mejor manera la estructura superficial de las interfaces por medio de técnicas de reconstrucción especiales (3D). Mediante el recubrimiento de capas delgadas de las interfaces con yodo u otras sustancias de contraste por medio del pulverizador nasal, preferiblemente como un dispositivo de pulverizador nasal bidosis, pueden visualizarse las interfaces en alta resolución en un método 3D o de proyección. Esto permite una visualización específica de la mucosa y el mapeo del contorno.

El método de detección mencionado anteriormente también puede utilizarse para la detección de alta resolución personalizada con el propósito de demostrar que un agente activo alcanza los lugares deseados en las cavidades nasales después de la aplicación nasal. Dependiendo de la estructura anatómica diversa específica del paciente de la nariz y las cavidades nasales, es adecuado localizar y determinar cualitativa y cuantitativamente en una forma localmente precisa la deposición nasal de un agente activo solo o en una mezcla en polvo, disolución o fluido en una aplicación nasal. En este caso, se prepara una réplica de nariz detallada con las características dadas a conocer en el presente documento a partir de exámenes tomográficos radiológicos específicos del paciente (MRI/CT, SPECT o PET) de la cavidad nasal. En una realización a modo de ejemplo, puede diseñarse por tanto una réplica de nariz basándose en registros de CT de seres humanos y producirse por técnicas de fundición o métodos de impresión 3D. El modelo de nariz preferiblemente consiste en resinas sintéticas o plásticos que se seleccionan de tal manera que no produzcan artefactos en las imágenes de CT y permitan un contraste apropiado entre la disolución, fluido o polvo de yodo aplicado y la estructura anatómica del modelo (diferentes densidades de rayos X entre la réplica y el agente de contraste). Es ventajoso para la visualización de la deposición superficial el uso de una réplica que consiste en una textura de superficie de estructura fina sin tejido circundante. Posteriormente, se analiza y caracteriza con el método la deposición nasal del agente activo. Además, puede caracterizarse la distribución dinámica del agente activo dentro de un período de tiempo deseado. Este método permite la verificación específica del paciente de la idoneidad de un fármaco, un tratamiento o un dispositivo pulverizador nasal basándose en la localización y caracterización de alta resolución y localmente precisa de la deposición nasal de un agente activo en una réplica de nariz específica del paciente.

La presente divulgación también se refiere a un pulverizador nasal, preferiblemente un pulverizador nasal bidosis con las características que se mencionaron anteriormente y que se caracteriza porque se demuestra, con el método mencionado anteriormente, que puede lograrse una administración posiblemente dirigida, uniforme localmente precisa del fluido de agente activo o de un polvo de agente activo sobre la mucosa nasal de un paciente con el pulverizador nasal.

Un pulverizador nasal sometido a prueba de esta manera permite la administración nasal independiente de la orientación de una disolución, fluido o polvo del agente activo a un paciente, preferiblemente en urgencias médicas y en casos donde la administración está limitada por restricciones espaciales.

El método mencionado anteriormente para el llenado sin aire y sellado hermético de un recipiente de agente activo para su uso en el pulverizador nasal de la invención también puede aplicarse a otras formas de recipientes de agente activo. Por tanto, la presente divulgación también se refiere a un método para el sellado sin aire y hermético de un recipiente. El método se caracteriza porque el sellado del recipiente insertando un tapón en el recipiente tiene lugar en un sistema cerrado. Los recipientes preferidos son ampollas de vidrio o plástico con un volumen de llenado de hasta 2 ml.

Preferiblemente, el sellado del recipiente se efectúa de modo que no quede aire o tan poco como sea posible entre la disolución en el recipiente y el tapón.

Por tanto, la divulgación también se refiere a un método para el sellado sin aire y hermético de un recipiente de agente activo para su uso en un pulverizador nasal caracterizado porque la inserción del tapón en el recipiente de agente activo se lleva a cabo en un sistema cerrado en el cual se inserta el recipiente de agente activo con la disolución del agente activo, en donde no permanece o permanece tan poco aire como sea posible entre la disolución del agente activo y el tapón.

Preferiblemente, el método se lleva a cabo en un sistema cerrado que consiste en una cámara de sellado, un émbolo móvil y una salida para aspirar el aire del sistema cerrado. Un sistema correspondiente y el procedimiento correspondiente se muestran esquemáticamente en la figura 4a.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de pulverización nasal bidosis listo para usarse que está configurado de tal manera que puede administrarse una bocanada de pulverización con el dispositivo de pulverización nasal sin que el dispositivo de pulverización nasal tenga que activarse de antemano, para su uso en sedación, medicación previa o tratamiento de pacientes con claustrofobia, trastornos de ansiedad, ataques de pánico; o para el tratamiento de convulsiones en enfermedades del SNC, que consiste en cuatro componentes:

a) un elemento de accionamiento (A) que incluye un dispositivo de pulverización, denominado accionador, que incluye un resorte y una aguja hueca, mediante lo cual la activación de la pulverización es independiente de la presión del aire por desplazamiento directo del recipiente de agente activo (C) contra el tapón (D) por presión al elemento de accionamiento por lo que la aguja hueca perfora el tapón (D);

b) un soporte de vial (B);

c) un recipiente de agente activo (C); y

d) un tapón de sellado hermético (D);

por lo cual puede identificarse a partir del dispositivo de pulverización nasal si ya se han administrado una o dos bocanadas de pulverización con el dispositivo de pulverización nasal;

caracterizado porque

(i) el recipiente de agente activo (C) contiene una disolución del agente activo ansiolítico o anticonvulsivo midazolam o una sal del mismo,

(ii) el recipiente de agente activo (C) que contiene el agente activo se sella herméticamente con el tapón (D), de modo que no queda aire residual en el recipiente de agente activo (C),

(iii) el dispositivo de pulverización nasal está configurado para permitir la administración de dos bocanadas de pulverización cada una con un volumen equivalente definido de la disolución acuosa del agente activo, y en donde el dispositivo de pulverización nasal está configurado para permitir una administración igual de las dos dosis, independiente de si el dispositivo de pulverización se mantiene en una posición vertical, horizontal o del revés o en cualquier posición intermedia.

2. El dispositivo de pulverización nasal bidosis de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el recipiente de principio activo (C) en el dispositivo de pulverización nasal contiene de 200 a 230 µl, 215 ± 15 µl, 230 ± 10 µl, 225 ± 10 µl, 225 ± 5 µl o 230 µl de la disolución del agente activo.

3. El dispositivo de pulverización nasal bidosis de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, con cada bocanada de pulverización del dispositivo de pulverización nasal, puede administrarse un volumen de 75, 80, 90, 100, 110, 120, 125, 130, 140 o 150 µl con un intervalo del volumen de ± 25 % cada uno de la disolución acuosa del agente activo.

4. El dispositivo de pulverización nasal bidosis de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, con cada bocanada de pulverización del dispositivo de pulverización nasal, puede administrarse un volumen de 100 ± 15 µl, 100 ± 10 µl o 100 ± 5 µl o 100 µl de la disolución acuosa del agente activo.

5. El dispositivo de pulverización nasal bidosis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque, con cada bocanada de pulverización del dispositivo de pulverización nasal, o bien

a) pueden administrarse de 0,25 a 5 mg del agente activo ansiolítico o anticonvulsivo; o bien

b) pueden administrarse de 1,0 a 10 mg del agente activo ansiolítico o anticonvulsivo.

6. El dispositivo de pulverización nasal bidosis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque, con cada bocanada de pulverización del dispositivo de pulverización nasal, o bien

a) pueden administrarse de 0,278 mg a 5,56 mg de midazolam HCl (correspondientes a de 0,25 mg a 5 mg de base de midazolam); o bien

b) pueden administrarse de 1,11 mg a 11,12 mg de midazolam HCl (correspondientes a de 1 mg a 10 mg de base de midazolam); o bien

c) pueden administrarse de 0,02 mg a 0,5 mg de midazolam por kg de peso corporal del paciente.

FIG. 1

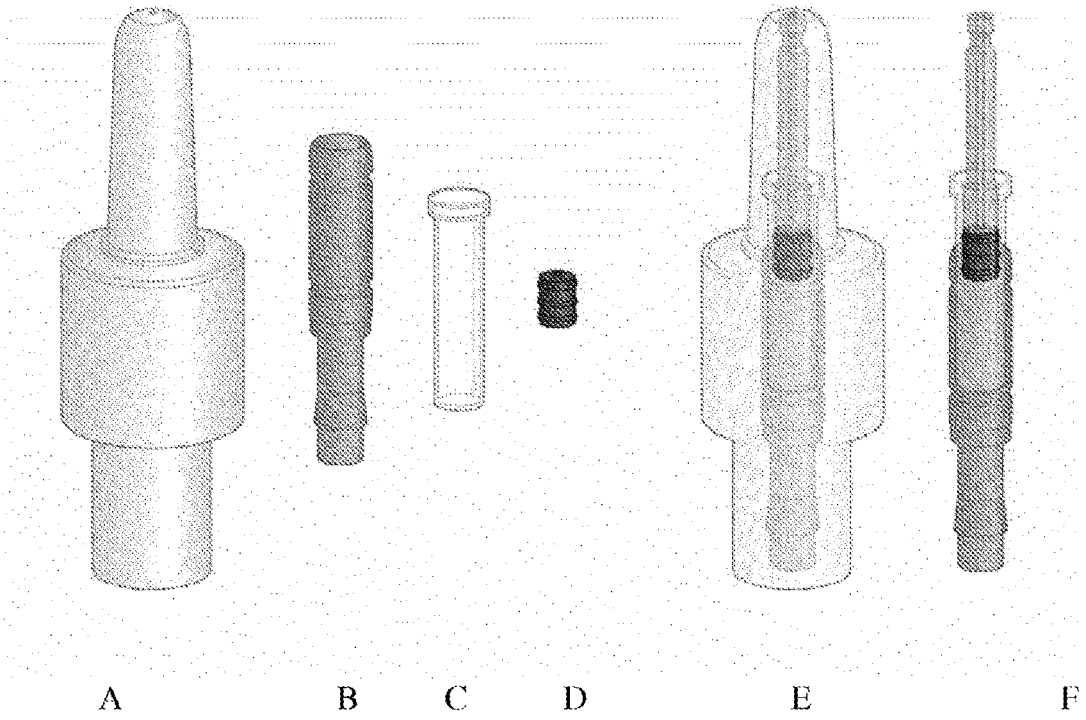


FIG. 2

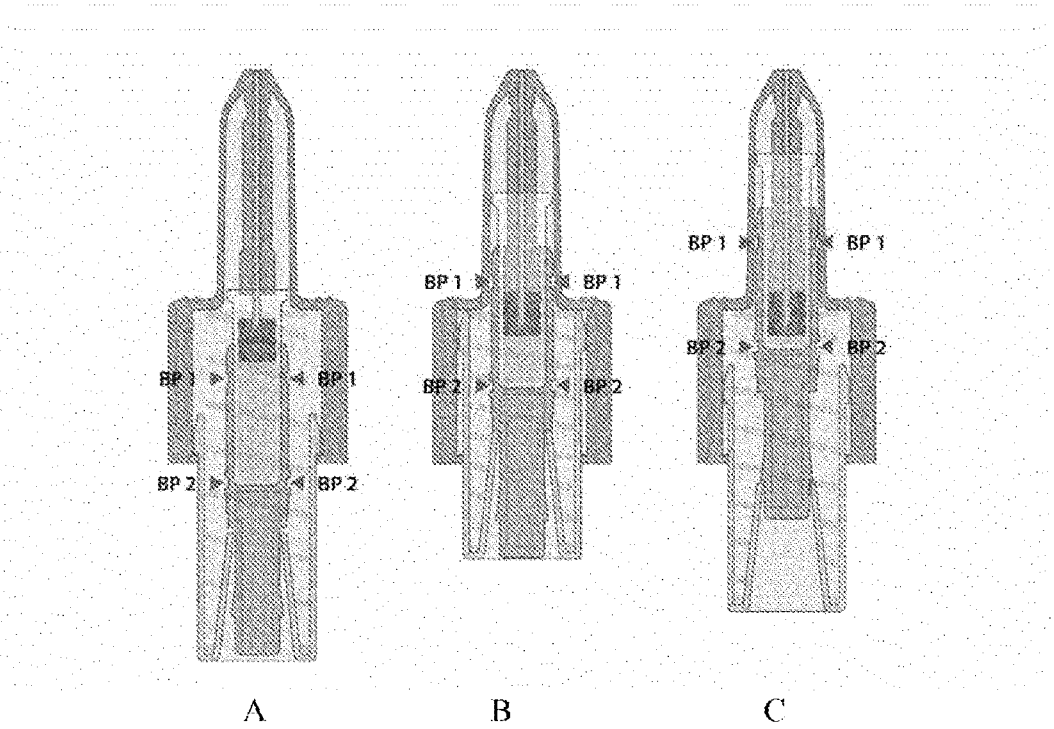


FIG. 3

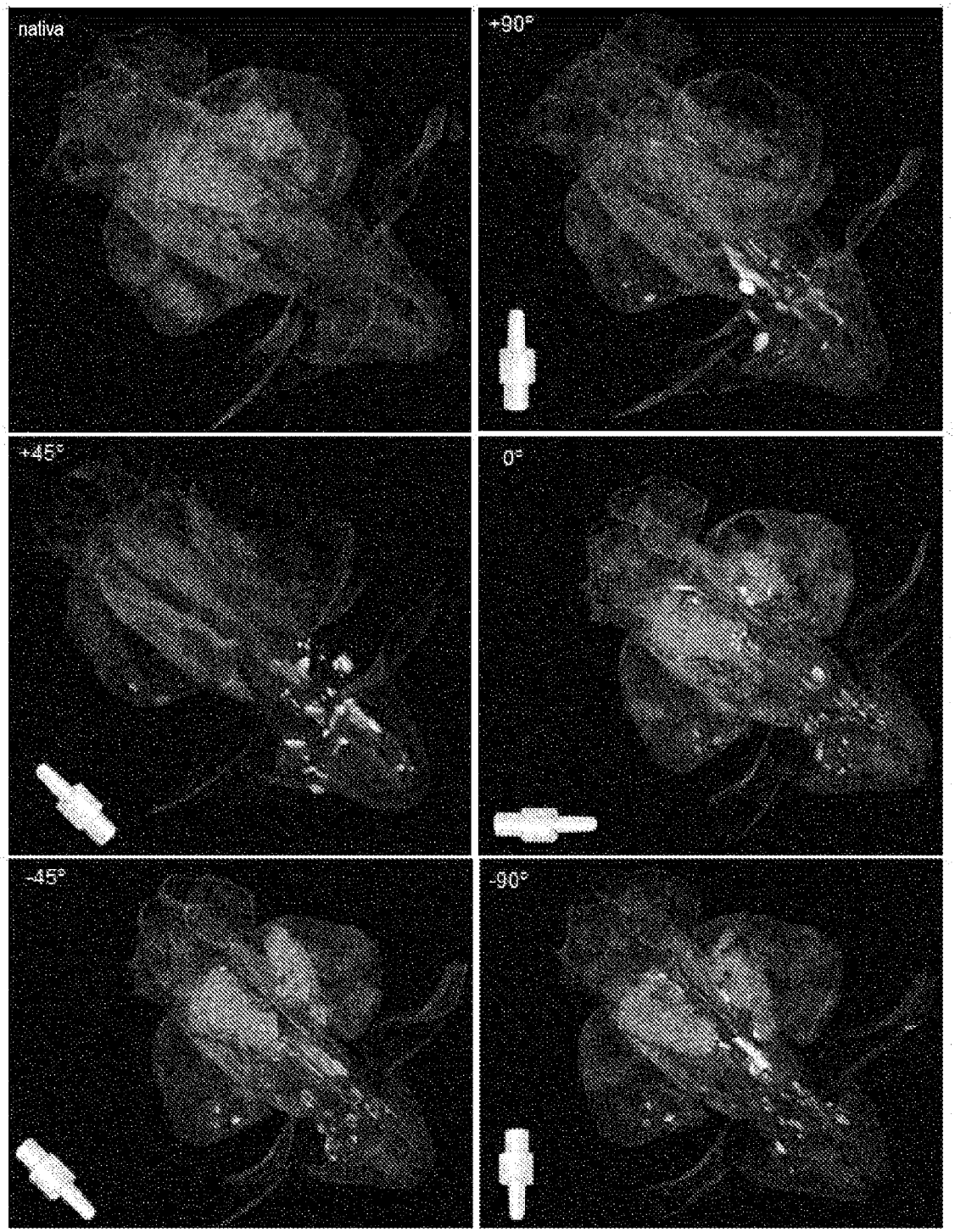


FIG. 4

FIG. 4a

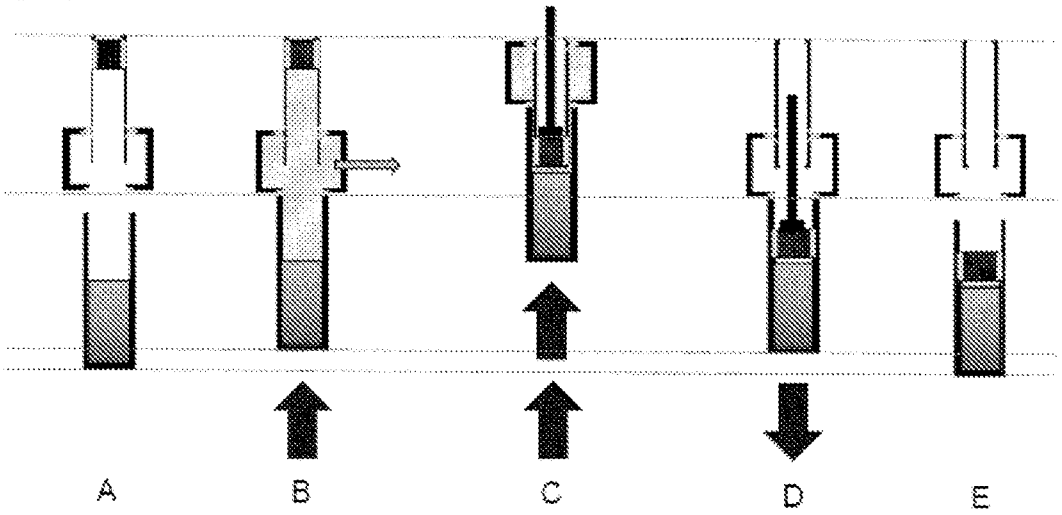


FIG. 4b

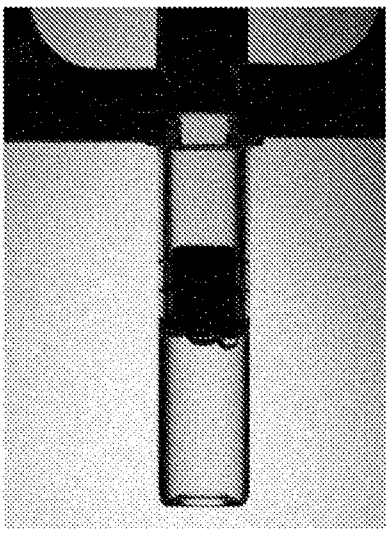
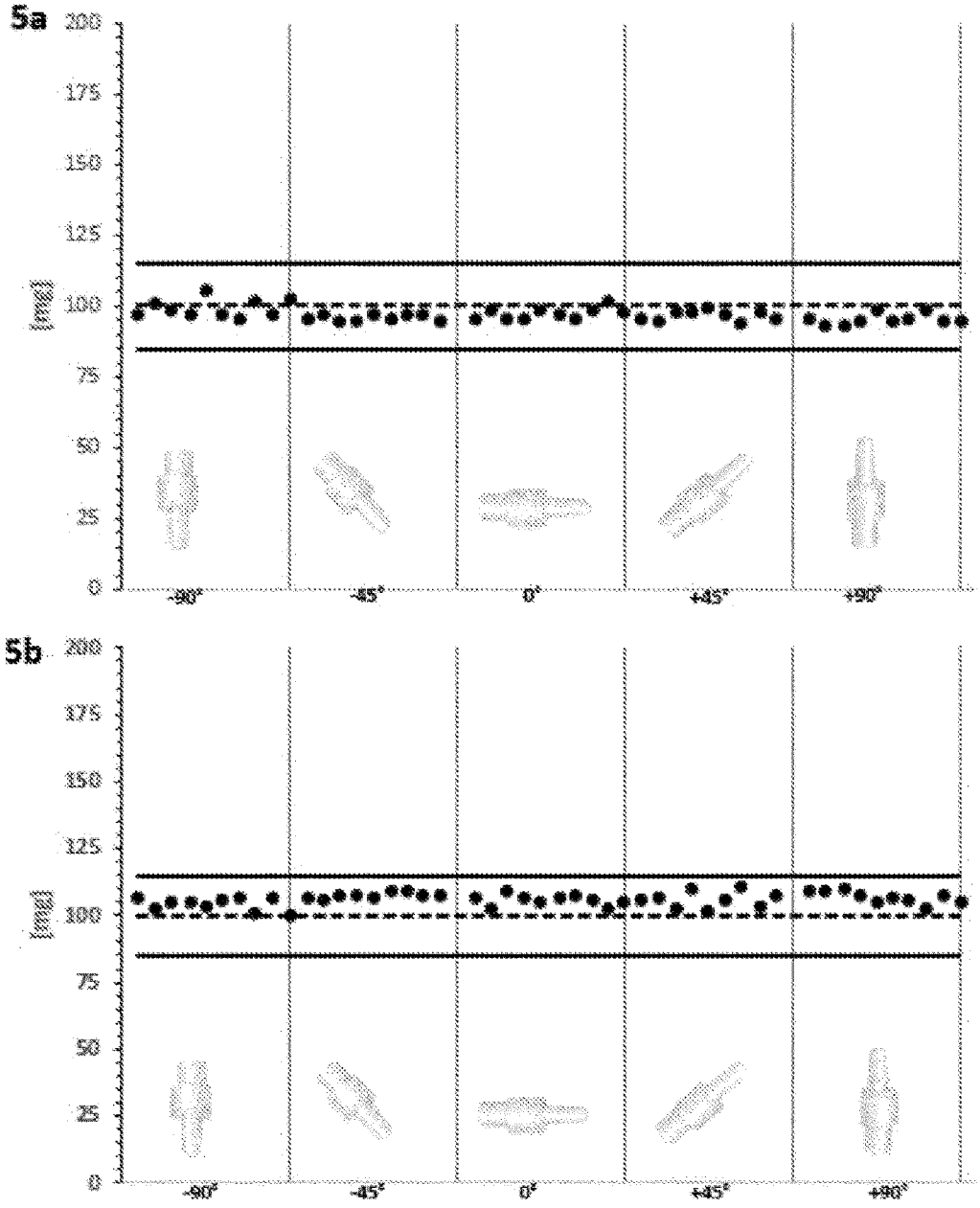


FIG. 5


5a
200
175
150
125
100
75
50
25
0
[mm]
-90°
-45°
0°
+45°
+90°
5b
200
175
150
125
100
75
50
25
0
[mm]
-90°
-45°
0°
+45°
+90°