

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 937 440**

51 Int. Cl.:

A61K 31/48 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61M 11/08 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61M 15/08 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.01.2019** **PCT/US2019/012405**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2019** **WO19136291**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2019** **E 19735973 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2022** **EP 3735244**

54 Título: **Administración intranasal de dihidroergotamina mediante un dispositivo olfativo de precisión**

30 Prioridad:

05.01.2018 US 201862613939 P
15.03.2018 US 201862643657 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2023

73 Titular/es:

IMPEL PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
201 Elliott Avenue West, Suite 260
Seattle, WA 98119, US

72 Inventor/es:

HOEKMAN, JOHN, D.;
SATTERLY, KELSEY, H.;
SHREWSBURY, STEPHEN, B.;
YOUNG, SCOTT, B. y
FULLER, CHRISTOPHER

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES, S.L.P.

ES 2 937 440 T3

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

DESCRIPCIÓN

Administración intranasal de dihidroergotamina mediante un dispositivo olfativo de precisión

5 **1. Antecedentes**

La dihidroergotamina (DHE), un derivado semisintético del alcaloide del cornezuelo del centeno ergotamina, fue aprobado hace más de 70 años para el tratamiento de las migrañas. El mecanismo exacto de acción de la DHE no se conoce, pero se sabe que la DHE actúa como un agonista del receptor de serotonina, causa vasoconstricción de los vasos sanguíneos intracraneales e interactúa centralmente con los receptores de dopamina y adrenérgicos.

La biodisponibilidad oral de la DHE es baja, y la DHE se administra comúnmente por vía parenteral como la sal mesilato mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, y donde está aprobado, mediante aerosol nasal. Debido a que las migrañas son episódicas y ocurren de manera impredecible, la administración mediante aerosol nasal es mucho más conveniente para el tratamiento de la migraña aguda que la administración mediante inyección. Sin embargo, el producto combinado de dispositivo y fármaco en aerosol nasal previamente aprobado proporciona solo el 32 % de la biodisponibilidad de la inyección intravenosa, y la eficacia variable (entre otros factores) ha llevado a su retirada del mercado en la UE y otros países, aunque sigue disponible en Estados Unidos.

Existe, por lo tanto, una necesidad de un producto de DHE intranasal que proporcione mayor biodisponibilidad y menor variabilidad en la dosis administrada sistémicamente para el tratamiento de la migraña.

El documento US 2017/0196861 divulga dispositivos inhaladores y métodos para la administración pulmonar de DHE para el tratamiento de la migraña. El documento US 2017/0043109 divulga dispositivos para administrar un compuesto a la región olfativa de la cavidad nasal.

2. Sumario

Se ha diseñado un dispositivo de administración intranasal, impulsado por propulsor, accionado manualmente que puede administrar de forma reproducible dosis medidas de composiciones farmacéuticas líquidas más allá de la válvula nasal a regiones más distales de la cavidad nasal. El dispositivo se ha probado en un ensayo clínico Fase I que comparaba la biodisponibilidad de (i) mesilato de dihidroergotamina (DHE) administrado como una sola dosis intranasal dividida de 1,45 mg usando nuestro dispositivo de Administración Olfativa de Precisión (POD®) ("INP104"); (ii) una dosis de 2,0 mg de mesilato de DHE administrado por vía intranasal usando Migranal® Aerosol Nasal de acuerdo con la ficha técnica del producto aprobada por la FDA de EE. UU.; y (iii) una inyección intravenosa de 1,0 mg de mesilato de DHE para inyección (D.H.E. 45®), en sujetos adultos sanos.

Como se describe en detalle en el Ejemplo 2, INP104 proporcionó una concentración plasmática máxima media 4 veces mayor, casi 3 veces mayor exposición sistémica media al fármaco, y alcanzó la concentración plasmática máxima de DHE más rápido que Migranal®. La concentración plasmática máxima y la exposición sistémica al fármaco más altas se lograron con una dosis administrada de la formulación idéntica de mesilato de DHE más baja, 1,45 mg de INP104 frente a 2,0 mg de Migranal®, y sin requerir una espera de 15 minutos entre la administración de subdosis divididas, como se requiere para Migranal®. Además, la administración sistémica de DHE fue más constante con INP104 que con Migranal®, con menor coeficiente de variación (CV%) en el AUC_{0-inf} y C_{max} de DHE observados entre sujetos.

Por consiguiente, en un primer aspecto, se proporcionan composiciones para usar en métodos de tratamiento agudo de la cefalea migrañosa con o sin aura. Los métodos, definidos en las reivindicaciones, comprenden administrar a un sujeto con cefalea migrañosa una dosis eficaz de una composición farmacéutica líquida que comprende dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales, en donde la dosis se administra mediante un dispositivo de administración intranasal. Como se enseña en el presente documento, esto proporciona, después de la administración intranasal, (a) una concentración plasmática máxima media (C_{max}) de DHE de al menos 750 pg/ml, (b) con un tiempo medio hasta la C_{max} (T_{max}) de DHE de menos de 45 minutos, y (c) un AUC_{0-inf} plasmática media de DHE de al menos 2500 pg*h/ml.

La dosis es de aproximadamente 1,45 mg de DHE o una de sus sales.

La dosis se administra como una pluralidad de dosis divididas durante un período de no más de 1 minuto. En ciertas realizaciones, la dosis se administra en dos dosis divididas. En una realización particular, se administra una dosis dividida en cada fosa nasal. En realizaciones típicas de dosis dividida, la dosis se administra durante no más de 45 segundos, o durante no más de 30 segundos. En diversas realizaciones, el volumen de composición líquida administrado por dosis dividida es de 140-250 µl, 175 µl-225 µl, aproximadamente 200 µl o aproximadamente 180 µl.

En realizaciones típicas, la composición líquida comprende una sal de DHE. En las realizaciones actualmente preferidas, la composición líquida comprende mesilato de DHE. En ciertas realizaciones, la composición líquida comprende mesilato de DHE a una concentración de 2,5-7,5 mg/ml, 3,5-6,5 mg/ml, o más particularmente, 4,0 mg/ml de mesilato de DHE.

- En algunas realizaciones, la composición líquida comprende además cafeína. En realizaciones particulares, la composición líquida comprende cafeína a una concentración de 10 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición líquida comprende además dextrosa, y en ciertas realizaciones, dextrosa a una concentración de 50 mg/ml. En realizaciones específicas, la composición líquida comprende 4,0 mg/ml de mesilato de DHE, 10,0 mg/ml de cafeína y 50 mg/ml de dextrosa.
- En diversas realizaciones, después de la administración de la dosis, la $C_{m\acute{a}x}$ media de DHE es al menos 1000 pg/ml, o al menos 1200 pg/ml. En diversas realizaciones, después de la administración de la dosis, el AUC_{0-inf} plasmática media de DHE es al menos 3000 pg*h/ml, 4000 pg*h/ml, 5000 pg*h/ml, o 6000 pg*h/ml.
- En algunas realizaciones, después de la administración de la dosis, la concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) de 8'-OH-DHE es al menos 50 pg/ml o al menos 55 pg/ml. En algunas realizaciones, después de la administración de la dosis, el AUC_{0-inf} plasmática media de 8'-OH-DHE es de al menos 1000 pg*h/ml.
- El dispositivo de administración intranasal es un dispositivo de administración intranasal de dosis medidas, impulsado por propulsor, accionado manualmente. En algunas realizaciones, antes del primer accionamiento manual, la composición farmacéutica líquida y el propulsor no están en contacto dentro del dispositivo. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica líquida está contenida en un vial y el propulsor está contenido en un cartucho. El cartucho puede ser además un cartucho presurizado. En las realizaciones actualmente preferidas, entre sucesivos accionamientos manuales, la composición farmacéutica líquida del vial y el propulsor del cartucho no están en contacto dentro del dispositivo.
- En algunas de estas realizaciones, cada accionamiento manual pone en contacto un volumen medido de composición farmacéutica líquida y un volumen medido por separado de propulsor dentro de una cámara de dosis del dispositivo. En realizaciones específicas, el contacto del propulsor con la composición farmacéutica líquida dentro de la cámara de dosis del dispositivo crea una pulverización de la composición farmacéutica líquida cuando la formulación se expulsa a través de una boquilla del dispositivo. En realizaciones particulares, la boquilla tiene una pluralidad de luces y la pulverización se expulsa simultáneamente a través de una pluralidad de luces de la boquilla. En algunas realizaciones, el propulsor es un propulsor de hidrofluoroalcano y, en realizaciones específicas, el propulsor es hidrofluoroalcano-134a.
- En diversas realizaciones, antes del primer accionamiento, el vial no es parte integral del dispositivo y está configurado para acoplarse al mismo. En algunas de estas realizaciones, el vial está configurado para poder unirse mediante rosca al dispositivo.
- En algunas realizaciones, el sujeto tiene cefalea migrañosa con aura. En algunas realizaciones, el sujeto tiene cefalea migrañosa sin aura. En algunas realizaciones, el sujeto ha experimentado la aparición de al menos un síntoma prodrómico de migraña. En una variedad de realizaciones, el sujeto tiene migraña asociada a la menstruación. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene migraña resistente a los triptanos.
- En realizaciones típicas, el sujeto se autoadministra la composición farmacéutica líquida.
- En otro aspecto, se proporcionan kits para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura. Los kits, definidos en las reivindicaciones, comprenden un vial, dentro del cual está contenida de forma que se puede sellar al menos una dosis eficaz de una composición farmacéutica líquida que comprende dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales, y un dispositivo, en donde el vial está configurado para acoplarse al dispositivo, y en donde el dispositivo, al unir el vial, es un dispositivo de administración intranasal de dosis medidas, impulsado por propulsor, accionado manualmente capaz de proporcionar, después de la administración intranasal de una dosis de composición farmacéutica líquida, (a) una concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) de DHE de al menos 750 pg/ml, (b) con un tiempo medio hasta la $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) de DHE de menos de 45 minutos, y (c) un AUC_{0-inf} plasmática media de DHE de al menos 2500 pg*h/ml.
- En algunas realizaciones, el dispositivo dentro del kit comprende un cartucho, en donde el cartucho es un cartucho presurizado que contiene propulsor.
- En algunas de estas realizaciones, después de unir el vial al dispositivo y antes del primer accionamiento manual, la composición farmacéutica líquida y el propulsor no están en contacto dentro del dispositivo. En algunas realizaciones, entre sucesivos accionamientos manuales, la composición farmacéutica líquida del vial y el propulsor del cartucho no están en contacto dentro del dispositivo. En realizaciones típicas, cada accionamiento manual pone en contacto un volumen medido de composición farmacéutica líquida y un volumen medido por separado de propulsor dentro de una cámara de dosis del dispositivo, y el contacto del propulsor con la composición farmacéutica líquida dentro de la cámara de dosis del dispositivo crea una pulverización de composición farmacéutica líquida ya que la formulación es expulsada a través de una boquilla del dispositivo.
- En algunas realizaciones actualmente preferidas, la composición farmacéutica líquida dentro del vial comprende una sal de DHE. En ciertas realizaciones, la composición líquida comprende mesilato de DHE. En realizaciones

particulares, la composición líquida comprende mesilato de DHE a una concentración de 2,5-7,5 mg/ml, o aproximadamente 4,0 mg/ml de mesilato de DHE. En realizaciones específicas, la composición líquida comprende 4,0 mg/ml de mesilato de DHE, 10,0 mg/ml de cafeína y 50 mg/ml de dextrosa.

- 5 En varias realizaciones de kits, el vial no contiene más de 2 ml de composición farmacéutica líquida. En algunas realizaciones, el vial contiene aproximadamente 1 ml de composición farmacéutica líquida.

En algunas realizaciones, el cartucho presurizado contiene una cantidad de propulsor suficiente para administrar no más de 1 dosis de composición farmacéutica líquida.

- 10 A partir de la siguiente descripción detallada serán evidentes otras características y ventajas de la presente divulgación, incluyendo los dibujos. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos se proporcionan únicamente a modo de ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción detallada.

3. Breve descripción de los dibujos

- 20 La **Figura 1** muestra una sección transversal de una realización de un dispositivo de administración intranasal de dosis medidas, impulsado por propulsor, accionado manualmente, portátil, útil para la administración olfativa de precisión de dihidroergotamina (DHE).

- 25 La **Figura 2** muestra una sección transversal del dispositivo de administración nasal en línea de la Figura 1 en las etapas de reposo y accionamiento. La Figura 2A muestra el dispositivo de administración nasal en línea en reposo, la Figura 2B muestra el accionamiento de la bomba y la Figura 2C muestra el accionamiento de la válvula de propulsor.

- 30 La **Figura 3** muestra una sección transversal de otra implementación del dispositivo de administración nasal en línea.

La **Figura 4** muestra una sección transversal del difusor asentado dentro del dispositivo.

La **Figura 5A** muestra una vista despiezada de la cámara de dosis y la unión en Y sin ensamblar.

- 35 La **Figura 5B** muestra una vista despiezada de la cámara de dosis y la unión en Y en cooperación.

La **Figura 6** muestra flechas que representan tanto la dosis como el flujo de propulsor.

- 40 La **Figura 7** muestra el mango del accionador y la disposición del muelle cónico.

La **Figura 8** muestra una sección transversal del cono de nariz opcional y un alzado lateral del cono de nariz opcional.

- 45 Las **Figuras 9A y 9B** ilustran el dispositivo utilizado en el ensayo clínico fase I descrito en el Ejemplo 2, con una descripción más detallada de las partes numeradas expuestas en la Tabla 1.

- 50 Las **Figuras 10A y 10B** representan un gráfico de las concentraciones plasmáticas de DHE frente al tiempo medidas en el ensayo clínico de biodisponibilidad comparativa de fase I descrito en el Ejemplo 2, donde la **Figura 10A** representa en un gráfico los datos de 0 a 8 horas y la **Figura 10B** representa en un gráfico los datos de 0 a 24 horas.

- 55 Las **Figuras 11A y 11B** representan en un gráfico las concentraciones plasmáticas del metabolito 8'-OH-DHE de la DHE frente al tiempo medido en el ensayo clínico de biodisponibilidad comparativa de fase I descrito en el Ejemplo 2, donde la **Figura 11A** representa en un gráfico los datos de 0 a 8 horas y la **Figura 11B** representa en un gráfico los datos de 0 a 24 horas.

La **Figura 12A** muestra una sección transversal de una implementación alternativa del dispositivo de administración nasal en línea.

- 60 La **Figura 12B** muestra una vista ampliada de la sección transversal de la Figura 12A.

La **Figura 13A** muestra una sección transversal del difusor asentado dentro del dispositivo, de acuerdo con una realización adicional.

- 65 La **Figura 13B** muestra una vista despiezada de la boquilla y la unión en Y, de acuerdo con una realización adicional.

La **Figura 14** ilustra el cono de nariz, de acuerdo con una realización adicional.

4. Descripción detallada

4.1. Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el significado que el que entiende normalmente un experto en la materia a la que pertenece esta invención.

4.2. Otras convenciones interpretativas

Intervalos: a lo largo de esta divulgación, varios aspectos de la invención se presentan en un formato de intervalo. Los intervalos incluyen los valores extremos citados. Debe entenderse que la descripción en formato de intervalo es meramente por comodidad y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible del alcance de la invención. Por consiguiente, debe considerarse que la descripción de un intervalo divulga específicamente todos los posibles intervalos secundarios, así como los valores numéricos individuales dentro de dicho intervalo. Por ejemplo, debe considerarse que la descripción de un intervalo, tal como del 1 al 6, presenta subintervalos divulgados específicamente, tales como del 1 al 3, del 1 al 4, del 1 al 5, del 2 al 4, del 2 al 6, del 3 al 6, etc., así como los números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

A menos que se indique específicamente o resulte evidente por el contexto, tal como se utiliza en el presente documento, se entiende que el término "o" es inclusivo.

A menos que se indique específicamente o resulte evidente por el contexto, tal como se utiliza en el presente documento, los términos "un", "una", y "el/la" se entienden en singular o plural. Es decir, los artículos "un" y "una" se usan en el presente documento para hacer referencia a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

En la presente divulgación, "comprende", "que comprende(n)", "que contiene(n)", "que tiene(n)", "incluye", "que incluye(n)", y sus variantes lingüísticas tienen el significado que se les atribuye en la ley de patentes de EE. UU., permitiendo la presencia de componentes adicionales más allá de los enumerados explícitamente.

A menos que se indique específicamente o se desprenda de otro modo del contexto, como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se entiende dentro de un intervalo de tolerancia normal en la técnica, por ejemplo, dentro de 2 desviaciones estándar de la media y pretende abarcar variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, más preferentemente de $\pm 5\%$, aún más preferiblemente de $\pm 1\%$, y aún más preferentemente de $\pm 0,1\%$ del valor indicado.

4.3. Resumen de las observaciones experimentales

Se ha diseñado un dispositivo de administración intranasal, impulsado por propulsor, accionado manualmente que puede administrar de forma reproducible dosis medidas de composiciones farmacéuticas líquidas más allá de la válvula nasal a regiones más distales de la cavidad nasal. El dispositivo se ha probado en un ensayo clínico Fase I diseñado para comparar la biodisponibilidad de (i) mesilato de dihidroergotamina (DHE) administrado como una sola dosis intranasal dividida de 1,45 mg utilizando este dispositivo de Administración Olfativa de Precisión (POD™) ("INP104"); (ii) una dosis de 2,0 mg de mesilato de DHE administrado por vía intranasal usando Migranal® Aerosol Nasal de acuerdo con la ficha técnica del producto aprobada por la FDA de EE. UU.; y (iii) una inyección intravenosa de 1,0 mg de mesilato de DHE para inyección (D.H.E. 45®), en sujetos adultos sanos.

Como se describe en detalle en el Ejemplo 2, INP104 proporcionó una exposición sistémica media al fármaco casi 3 veces mayor, una concentración plasmática media máxima casi 4 veces mayor y la concentración plasmática máxima de DHE se alcanzó más rápido que Migranal®. La exposición sistémica más alta al fármaco y la concentración plasmática máxima más alta se alcanzaron con una dosis administrada más baja de la formulación idéntica de mesilato de DHE, 1,45 mg de INP104 frente a 2,0 mg de Migranal®, y sin requerir una espera de 15 minutos entre la administración de subdosis divididas, como se requiere para Migranal®.

Además, la administración sistémica de DHE fue más constante con INP104 que con Migranal®, con una menor variación observada entre los sujetos para los parámetros AUC_{0-inf} y $C_{m\acute{a}x}$.

Aunque la administración intravenosa en bolo de 1 mg de mesilato de DHE proporcionó una $C_{m\acute{a}x}$ más de 10 veces superior a la de 1,45 mg de mesilato de DHE administrado por vía intranasal mediante INP104, se sabe que la $C_{m\acute{a}x}$ alta alcanzada con la administración intravenosa se correlaciona con acontecimientos adversos ("AA"), específicamente náuseas, y el mesilato de DHE IV se suele administrar con un antiemético. Dentro de los 20-30 minutos siguientes a la administración, las concentraciones plasmáticas de DHE alcanzadas mediante la

administración intranasal de INP104 fueron esencialmente indistinguibles de las concentraciones alcanzadas mediante la administración intravenosa. Así, a pesar de una $C_{\text{máx}}$ mayor de hasta 10 veces superior, la administración intravenosa en bolo de 1 mg de mesilato de DHE proporcionó una administración sistémica del fármaco de menos de 2 veces, medida como $AUC_{0-\text{inf}}$, en comparación con la administración intranasal de INP104.

Se sabe que el metabolito 8'-OH-DHE de la DHE es activo y contribuye al efecto duradero de la DHE sobre la migraña. Descubrimos que la administración intranasal de 1,45 mg de mesilato de DHE mediante INP104 proporciona una exposición sistémica equivalente al metabolito activo de la DHE como la administración intravenosa en bolo de 1,0 mg de mesilato de DHE. Por el contrario, el metabolito 8'-OH DHE podría detectarse solo en una minoría de sujetos a los que se administró Migranal®.

4.4. Composiciones para usar en métodos de tratamiento de la migraña con o sin aura

Por consiguiente, en un primer aspecto, se proporcionan composiciones para usar en métodos de tratamiento agudo de la cefalea migrañosa con o sin aura.

Los métodos comprenden administrar a un sujeto con cefalea migrañosa una dosis eficaz de una composición farmacéutica líquida que comprende dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales, en donde la dosis se administra mediante un dispositivo de administración intranasal. Como se divulga en el presente documento, esto proporciona, después de la administración intranasal, (a) una concentración plasmática máxima media ($C_{\text{máx}}$) de DHE de al menos 750 pg/ml, (b) con un tiempo medio hasta la $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$) de DHE de menos de 45 minutos, y (c) un $AUC_{0-\text{inf}}$ plasmática media de DHE de al menos 2500 pg*h/ml.

4.4.1. Dosis eficaz

La dosis es de aproximadamente 1,45 mg de DHE o una de sus sales.

La dosis se administra como una pluralidad de dosis divididas. En algunas de estas realizaciones, la dosis se administra en 2, 3 o 4 dosis divididas. En realizaciones particulares, la dosis se administra en 2 dosis divididas. En las realizaciones actualmente preferidas, la dosis se administra en 2 dosis divididas, con una dosis dividida administrada en cada fosa nasal.

Como se define en las reivindicaciones, toda la dosis eficaz se administra en no más de 1 minuto, es decir, todas de la pluralidad de dosis divididas se administran dentro de 1 minuto de la administración de la primera dosis dividida. En ciertas realizaciones de dosis dividida, la dosis se administra en no más de 45 segundos. En ciertas realizaciones de dosis dividida, la dosis se administra en no más de 30 segundos.

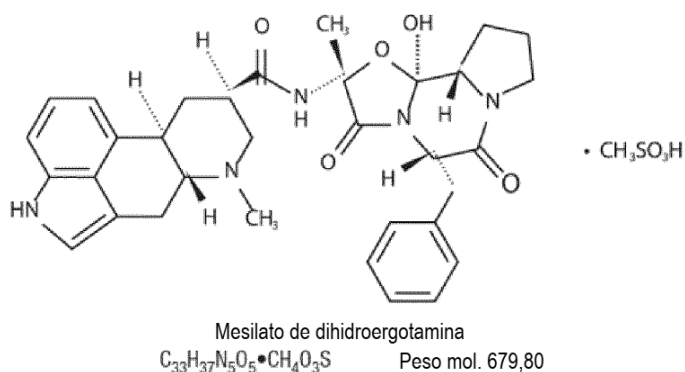
En realizaciones en las que la dosis se administra como una pluralidad de dosis divididas, el volumen de la composición líquida administrado por dosis dividida es normalmente de 140-250 μl . En ciertas realizaciones, el volumen de composición líquida administrado por dosis dividida es de 145 μl -225 μl . En algunas realizaciones, el volumen de composición líquida administrado por dosis dividida es de 175 μl -225 μl . En realizaciones particulares, el volumen de composición líquida administrado por dosis dividida es de aproximadamente $\sim 180 \mu\text{l}$ o $\sim 200 \mu\text{l}$.

4.4.2. Composición farmacéutica líquida

La composición farmacéutica líquida comprende dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales.

En realizaciones típicas, la composición farmacéutica líquida comprende una sal de DHE. En realizaciones preferidas, la composición líquida comprende mesilato de DHE.

El mesilato de dihidroergotamina, ergotamina hidrogenada en la posición 9,10 como sal de mesilato, se conoce químicamente como ergotaman-3',6',18-triona, 9,10-dihidro-12'-hidroxi-2'-metil-5'-(fenilmetil)-, (5' α)-, monometanosulfonato. Su peso molecular es 679,80 y su fórmula empírica es $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5\text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$. La estructura se muestra en la fórmula (I) a continuación:



(1)

En realizaciones típicas, la composición farmacéutica líquida comprende mesilato de DHE en una concentración de al menos 1 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2,0 mg/ml, 2,5 mg/ml, 3,0 mg/ml, 3,5 mg/ml, 4,0 mg/ml, 4,5 mg/ml o 5,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica líquida comprende mesilato de DHE a una concentración de 2,5-7,5 mg/ml. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica líquida comprende 3,0-5,0 mg/ml o 3,5-6,5 mg/ml de mesilato de DHE. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica líquida comprende 4,0 mg/ml de mesilato de DHE.

En algunas realizaciones, la composición comprende además cafeína. En realizaciones particulares, la composición comprende cafeína a una concentración de 1 mg/ml-20 mg/ml, 5 mg/ml-15 mg/ml, o 7,5 mg/ml-12,5 mg/ml. En realizaciones particulares, la composición comprende 10,0 mg/ml de cafeína.

En algunas realizaciones, la composición comprende además dextrosa. En ciertas realizaciones, la composición comprende dextrosa a una concentración de 5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml o 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición comprende dextrosa a una concentración de al menos 50 mg/ml.

En varias realizaciones actualmente preferidas, la composición farmacéutica líquida comprende 4,0 mg/ml de mesilato de DHE, 10,0 mg/ml de cafeína y 50 mg/ml de dextrosa.

4.4.3. Administración sistémica

Los métodos comprenden administrar a un sujeto con cefalea migrañosa una dosis eficaz de una composición farmacéutica líquida que comprende dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales, en donde la dosis se administra mediante un dispositivo de administración intranasal que es capaz de proporcionar, después de la administración intranasal, (a) una concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) de DHE de al menos 750 pg/ml, (b) con un tiempo medio hasta la $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) de DHE de menos de 45 minutos, y (c) un AUC_{0-inf} plasmática media de DHE de al menos 2500 pg*h/ml.

En diversas realizaciones, la concentración plasmática máxima media de DHE ($C_{m\acute{a}x}$) alcanzada tras la administración de una dosis, independientemente de si se administre como una dosis no dividida o una pluralidad de dosis divididas, es de al menos 750 pg/ml, 800 pg/ml, 900 pg/ml, 1000 pg/ml, 1100 pg/ml o 1200 pg/ml. En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ media de DHE alcanzada tras la administración de una dosis es de al menos 1250, 1300, 1350, 1400, 1450 o 1500 pg/ml. En ciertas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ media de DHE alcanzada tras la administración de una dosis es de al menos 750 pg/ml, 800 pg/ml, 900 pg/ml, 1000 pg/ml, 1100 pg/ml o 1200 pg/ml. En ciertas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ media de DHE alcanzada tras la administración de una dosis es de al menos 1250, 1300, 1350, 1400, 1450 o 1500 pg/ml. En realizaciones particulares, la $C_{m\acute{a}x}$ media de DHE alcanzada tras la administración de una dosis es de 1000-1500 pg/ml, 1100-1400 pg/ml, o 1200-1300 pg/ml.

En diversas realizaciones, el tiempo medio hasta la $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) de DHE tras la administración es menos de 55 minutos. En realizaciones típicas, el $T_{m\acute{a}x}$ de DHE es menos de 50 minutos, 45 minutos, 40 minutos o 35 minutos. En algunas realizaciones, el $T_{m\acute{a}x}$ de DHE después de la administración es de 30 a 50 minutos o de 35 a 45 minutos. En realizaciones particulares, el $T_{m\acute{a}x}$ de DHE no es más de 35 minutos, 40 minutos o 45 minutos.

En diversas realizaciones, el AUC_{0-inf} plasmática media de DHE después de la administración es de al menos 3000 pg*h/ml, 4000 pg*h/ml, 5000 pg*h/ml, o 6000 pg*h/ml. En diversas realizaciones, el AUC_{0-inf} plasmática media de DHE después de la administración es de al menos 7000 pg*h/ml, 8000 pg*h/ml, 9000 pg*h/ml, o 10000 pg*h/ml. En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} plasmática media de DHE tras la administración es de al menos 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900 o 6000 pg*h/ml. En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} plasmática media de DHE después de la administración es superior a 6000, 5900, 5800, 5700, 5600, 5500, 5400, 5300, 5200, 5100 o 5000

pg*h/ml.

En diversas realizaciones, después de la administración de la dosis, la concentración plasmática máxima media ($C_{\text{máx}}$) de 8'-OH-DHE es de al menos 50 pg/ml. En ciertas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ media de 8'-OH-DHE es de al menos 55 pg/ml.

En diversas realizaciones, después de la administración de la dosis, el $AUC_{0-\text{inf}}$ plasmática media de 8'-OH-DHE es de al menos 500 pg*h/ml. En algunas realizaciones, el $AUC_{0-\text{inf}}$ plasmática media de 8'-OH-DHE es de al menos 600 pg*h/ml, 700 pg*h/ml, 800 pg*h/ml, 900 pg*h/ml, o incluso al menos 1000 pg*h/ml. En ciertas realizaciones, el $AUC_{0-\text{inf}}$ plasmática media de 8'-OH-DHE es de al menos 1100 pg*h/ml, 1200 pg*h/ml, 1250 pg*h/ml, 1300 pg*h/ml, 1400 pg*h/ml, o 1500 pg*h/ml.

4.4.4. Migraña

Los métodos descritos en el presente documento se utilizan para tratar de forma aguda la cefalea migrañosa, con o sin aura.

En diversas realizaciones, el sujeto ha experimentado la aparición de al menos un síntoma prodrómico de migraña, sin aparición de dolor de cabeza. En ciertas realizaciones, el sujeto ha experimentado la aparición de al menos un síntoma prodrómico seleccionado de rigidez en el cuello, parestesias faciales, fotosensibilidad, sensibilidad acústica y aura visual.

En diversas realizaciones, el sujeto ha experimentado la aparición de al menos un síntoma asociado con la migraña aguda. En ciertas realizaciones, el sujeto ha experimentado la aparición de al menos un síntoma seleccionado de aura visual; dolor de cabeza, incluyendo dolor sordo, punzante o pulsante; fotosensibilidad; sensibilidad acústica; náuseas; vómitos. El aura visual y el dolor de cabeza pueden ser unilaterales o bilaterales, focales o difusos.

En diversas realizaciones, la administración se realiza en 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, o 30 minutos desde el inicio de al menos un síntoma prodrómico. En diversas realizaciones, la administración se realiza en 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, o 30 minutos desde el inicio de al menos un síntoma agudo.

En realizaciones típicas, el sujeto realiza la administración (autoadministración). En algunas realizaciones, la administración es realizada por otra persona, como un padre, tutor, cuidador o profesional médico.

En algunas realizaciones, la migraña a tratar está asociada a la menstruación. En algunas realizaciones, la migraña a tratar ha demostrado ser resistente a los triptanos.

En diversas realizaciones, los métodos se utilizan para el tratamiento agudo de las cefaleas en racimos en lugar de la migraña.

4.4.5. Dispositivo

En los métodos descritos en el presente documento, la dosis se administra mediante un dispositivo de administración intranasal que es capaz de proporcionar, después de la administración intranasal, (a) una concentración plasmática máxima media ($C_{\text{máx}}$) de DHE de al menos 750 pg/ml, (b) con un tiempo medio hasta la $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$) de DHE de menos de 45 minutos, y (c) un $AUC_{0-\text{inf}}$ plasmática media de DHE de al menos 2500 pg*h/ml.

4.4.5.1. Dispositivo de administración de compuestos

En diversas realizaciones, el dispositivo de administración intranasal es un "dispositivo de administración de compuestos" como se describe en la patente de EE.UU. N.º 9.550.036.

4.4.5.2. Dispositivo recipiente de dosis unitarias de fármacos

En diversas realizaciones, el dispositivo de administración intranasal es un dispositivo del tipo "recipiente de dosis unitaria de fármacos" como se describe en el documento WO 2014/179228.

4.4.5.3. Dispositivo de dosis medidas, impulsado por propulsor, activado manualmente

El dispositivo de administración intranasal es un dispositivo de administración intranasal de dosis medidas, impulsado por propulsor, accionado manualmente.

En las realizaciones actualmente preferidas, la composición farmacéutica líquida y el propulsor no están en contacto dentro del dispositivo antes del primer accionamiento manual, y, opcionalmente, no en contacto dentro del dispositivo entre sucesivos accionamientos manuales. En tales realizaciones, el dispositivo generalmente comprende un vial y un cartucho, en donde la composición farmacéutica líquida está contenida en el vial y el propulsor está contenido en el

cartucho. Normalmente, el cartucho es un cartucho presurizado de propulsor. En realizaciones típicas, el propulsor es un propulsor de hidrofluoroalcano adecuado para uso farmacéutico. En realizaciones específicas, el propulsor es hidrofluoroalcano-134a.

En diversas realizaciones, cada accionamiento manual pone en contacto un volumen medido de composición farmacéutica líquida y un volumen medido por separado de propulsor dentro de una cámara de dosis del dispositivo. El contacto del propulsor con la composición farmacéutica líquida dentro de la cámara de dosis del dispositivo impulsa la dosis hacia la boquilla del dispositivo, creando una pulverización a medida que la dosis es expulsada a través de la boquilla del dispositivo. En realizaciones particularmente preferidas, la boquilla tiene una pluralidad de luces y la pulverización se expulsa simultáneamente a través de una pluralidad de luces de la boquilla.

Como se analiza con más detalle a continuación con respecto a los kits, en algunas realizaciones, el vial no es parte integral del dispositivo y está configurado para unirse al mismo. En realizaciones particulares, el vial está configurado para poder unirse mediante rosca al dispositivo.

4.4.5.3.1. Dispositivo de administración nasal en línea

En ciertas realizaciones actualmente preferidas, el dispositivo de administración intranasal de dosis medidas, impulsado por propulsor, accionado manualmente es un "dispositivo de administración nasal en línea" como se describe en el documento WO 2017/044897, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Normalmente, en estas realizaciones, el dispositivo administra al menos una parte de la dosis de la composición farmacéutica líquida a la cavidad nasal más allá de la válvula nasal, incluyendo la administración a los cornetes y/o la región olfativa. En ciertas realizaciones, el dispositivo proporciona al menos el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 70 % de la dosis de composición farmacéutica líquida más allá de la válvula nasal. En ciertas realizaciones, el dispositivo administra la composición farmacéutica líquida de modo que al menos el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o el 70 % de la dosis de la composición farmacéutica líquida se pone en contacto con el tercio superior de la cavidad nasal (epitelio nasal) del sujeto.

Tal y como se muestra en la Figura 1, el dispositivo de administración nasal en línea 1 incluye una carcasa 10, difusor 20, punta 35, boquilla 40, cámara de dosis 45, un accionador 50 y una bomba 25 para mover la composición farmacéutica líquida a la cámara de dosis 45. En una serie de realizaciones, el dispositivo nasal en línea 1 está asociado y coopera con un cartucho de propulsor 5, una válvula de propulsor 15 y un vial 30 de composición farmacéutica líquida que cooperan con la bomba 25 para mover la composición farmacéutica líquida a la cámara de dosis 45.

En una serie de realizaciones, el difusor 20 es una frita 21 (no mostrada en la Figura 1). El difusor proporciona la conversión del propulsor licuado en el cartucho de propulsor 5 a gas y/o un aumento en la temperatura del propulsor.

En una serie de realizaciones, la válvula de propulsor 15 es una válvula de propulsor de dosis medidas 16.

En una serie de realizaciones, la composición farmacéutica líquida se suministra en forma de un vial sellado 30, p. ej., de vidrio. En una serie de realizaciones, el vial 30 tiene un cuello 31 (no mostrado) que está sellado por un cierre removible 32 (no mostrado), por ejemplo, pero no limitado a un sellado con una tapa de plástico, un precinto metálico ondulado y un tapón de goma (para fines de estabilidad y esterilidad). Cuando se retira el cierre 32, el dispositivo 1 puede acoplarse con el vial 30. En una serie de realizaciones, el dispositivo 1 puede acoplarse con el vial 30 mediante cooperación con el cuello 31 del vial 30. En un aspecto relacionado, analizado más detalladamente más adelante, el vial sellado 30 y el dispositivo 1 pueden envasarse conjuntamente en un kit para ensamblarse en el momento del uso.

En ciertas realizaciones, el vial 30 es un vial de vidrio ámbar de 3,5 ml.

Una bomba 25 mueve la composición farmacéutica líquida hacia la cámara de dosis 45.

El cartucho de propulsor 5 es un cartucho de un gas comprimido o un propulsor licuado. Los gases comprimidos incluyen, pero sin limitación, aire comprimido e hidrocarburos comprimidos. En una serie de realizaciones, el gas comprimido es nitrógeno o dióxido de carbono. Los propulsores licuados incluyen, pero sin limitación, clorofluorocarbonos e hidrofluoroalcanos. En una realización preferida, el cartucho de propulsor 5 contiene HFA-134a.

El cartucho 5 generalmente estará provisto de una válvula de propulsor 15 mediante la cual se puede controlar el flujo de gas.

La punta 35 incluye una boquilla 40. En una serie de realizaciones, la boquilla 40 tiene una pluralidad de aberturas de boquilla 41 (no mostradas) (sinónimo, luces de boquilla). A través de la pluralidad de aberturas de boquilla 41, la composición farmacéutica líquida y el propulsor se administran a la cavidad nasal.

El accionamiento del cartucho de propulsor 5 se coordina eficazmente con el accionamiento de la bomba 25 para el vial 30 para la composición farmacéutica líquida. La disposición puede ser tal que el accionamiento del vial 30 para la composición farmacéutica líquida provoque el accionamiento del cartucho de propulsor 5. La Figura 2 muestra el dispositivo 1 en reposo (Figura 2A) y en funcionamiento (Figura 2B y 2C).

Como ejemplo, la secuencia de operaciones del accionamiento del dispositivo 1 es el siguiente. La carcasa 10 se comprime para cebar el cartucho de propulsor 5. Cuando la carcasa 10 se comprime, un accionador 50 permanece estacionario en la carcasa 10 mientras que el cartucho de propulsor 5 y el vial 30 se mueven hacia el accionador 50. En ese momento, la válvula de propulsor 15 asociada con el cartucho de propulsor 5 no es accionada por compresión. El accionador 50 actúa sobre la bomba 25 comprimiendo la bomba 25 y la composición farmacéutica líquida del vial 30 se mueve hacia la cámara de dosis 45. Después de que la mayor parte de la composición farmacéutica líquida se haya movido a la cámara de dosis 45, el accionador 50 actúa sobre la válvula de propulsor 15 y la válvula de propulsor 15 comienza a comprimirse. La depresión continua del accionador 50 libera el propulsor del cartucho de propulsor 5. El propulsor empuja la composición farmacéutica líquida a medida que sale del dispositivo 1 a través de las aberturas de boquilla (luces) 41 (no se muestra) de la boquilla 40 ubicada en la punta 35. El accionador 50 proporciona el primer accionamiento de la bomba 25, a continuación, una vez que la bomba 25 toca fondo, la depresión continua del accionador 50 proporciona la liberación del propulsor del cartucho 5.

En una implementación alternativa del dispositivo 1 (no mostrada), el dispositivo 1 no incluye un difusor 20. En tales realizaciones, el dispositivo normalmente incorpora otro tipo de válvula de retención de la dosis.

La Figura 3 muestra otra implementación más del dispositivo 100. El dispositivo 100 puede administrar una dosis única o múltiples dosis desde un vial 30 u otro recipiente. El dispositivo 100 permite administrar múltiples dosis desde el vial 30, o una sola dosis. Por ejemplo, el vial 30 puede contener un volumen de composición farmacéutica líquida para múltiples dosis, mientras que el usuario puede decidir administrar solo una dosis única del vial 30. La composición farmacéutica líquida puede ser un fármaco, un principio farmacéutico activo, o una formulación farmacéutica.

Inicialmente, el vial 30 puede estar separado del resto del dispositivo 100 ensamblado. En el momento del uso, el dispositivo 100 y el vial 30 se sacan de su respectivo envase. Antes del uso, el vial 30 generalmente estará sellado. En la realización donde el vial 30 está cubierto por una tapa de plástico, un precinto metálico y un tapón, la tapa de plástico y el precinto metálico se retiran de la parte superior del vial 30 y el tapón de goma se retira del vial 30. El vial 30 se puede enroscar en un accesorio de bomba 180 ubicado en la base del dispositivo 100. Por ejemplo, pero sin limitación, el vial 30 puede tener roscas hembra que se pueden enroscar en roscas macho en un accesorio de bomba 180, o viceversa. El vial 30 puede contener, por ejemplo, aunque sin limitación, incluidos los valores finales, 2-3 ml, en otra realización 2-2,5 ml de composición farmacéutica líquida.

Tal y como se muestra en la Figura 3, el dispositivo 100 incluye una carcasa 110. La carcasa 110 contiene componentes del dispositivo 100, incluida la unión en Y 120. La unión en Y 120 tiene tres ramas que irradian desde una base común. La unión en Y y sus tres ramas pueden ser un componente moldeado. La unión en Y 120 establece trayectorias tanto de fluido como de gas dentro del dispositivo 100 y conecta la bomba dosificadora 130, la cámara de dosis 150 y el cartucho de propulsor 140 cuando el cartucho de propulsor 140 está ensamblado con el dispositivo.

Tal y como se muestra en la Figura 3, para el uso del dispositivo 100, el usuario generalmente orientará el dispositivo 100 con el cartucho de propulsor 140 ensamblado y ubicado en la parte superior y el vial 30 ensamblado y ubicado en la parte inferior. Alojado dentro de la carcasa 110 del dispositivo 100, la válvula de retención 160 opcional (unida al vástago de la bomba dosificadora 130) se ajusta a presión en un eje receptor de una primera rama de la unión en Y 120. Un orificio interno proporciona comunicación fluida desde la bomba dosificadora 130, a través de la válvula de retención 160 opcional y a una tercera rama de la unión en Y 120, que se conecta a la cámara de dosis 150. En una serie de realizaciones, la válvula de retención 160 es un componente elastomérico que se instala dentro de una carcasa de plástico entre la bomba dosificadora 130 y la unión en Y 120. La válvula de retención 160 opcional: (a) reduce o elimina la fuga de dosis que podría ocurrir a través de la bomba dosificadora 130 si se presionara el vástago de la bomba y se accionara el cartucho de propulsor 140; (b) permite una mayor uniformidad en la administración de dosis por el dispositivo 100; y/o permite que la composición farmacéutica líquida no sea empujada hacia abajo por el canal interno de carga de dosis 230 de la unión en Y 120 y dentro de la bomba dosificadora 130.

Cuando está orientado para ser utilizado en funcionamiento, alojado dentro de la carcasa 110 del dispositivo 100, hacia la parte superior del dispositivo 100, el cartucho de propulsor 140 se ajusta a presión en una segunda rama de la unión en Y 120, estableciendo la trayectoria del gas a través de los orificios internos, a través del difusor 170 y hasta la cámara de dosis 150.

En esta implementación del dispositivo 100, el difusor 170 es anular. Tal y como se muestra en la Figura 4, el difusor anular 170 se asienta dentro de un orificio en el extremo posterior de la cámara de dosis 150. El diámetro externo del difusor anular 170 está en un ajuste por compresión con la cámara de dosis 150. En otras realizaciones, no mostradas, el difusor anular se fija a la cámara de dosis usando medios distintos o además del ajuste por compresión.

Un canal interno de carga de dosis 230 que está moldeado como una parte de la unión en Y 120 encaja en el orificio

interior del difusor anular 170 cuando la cámara de dosis 150 está instalada en la unión en Y 120. El diámetro interior del difusor anular 170 está comprimido con la parte del canal interno de carga de dosis 230 de la unión en Y 120. El difusor anular 170 se asienta entre la pared exterior del canal interno de carga de dosis 230 y la pared interior de la cámara de dosis 150, sellando contra ambas superficies para formar la parte inferior de la cámara de dosis 150.

5 Realizaciones adicionales del difusor 170, la cámara de dosis 150 y la unión en Y 120 se analizan con respecto a las Figuras 12-13.

En una serie de realizaciones, el difusor 170 es una frita 171 (no mostrado). En otras realizaciones, el difusor 170 es un componente que es homogénea o heterogéneamente poroso. En algunas realizaciones, el difusor 170 puede ser un elemento en forma de disco. El difusor 170: (a) proporciona la conversión del propulsor licuado en el cartucho de propulsor 140 a gas; (b) proporciona un aumento en la temperatura del propulsor; (c) actúa para impedir que el propulsor fluya de nuevo al dispositivo 100; (d) actúa para evitar que la composición farmacéutica líquida fluya de nuevo al dispositivo 100; y/o (e) actúa para permitir que el gas fluya hacia la cámara de dosis 150 impidiendo que la composición farmacéutica líquida se escape. El difusor puede estar hecho de un material polimérico poroso.

La relación en funcionamiento del dispositivo 100 entre la composición farmacéutica líquida, el difusor 170, el tubo interior de carga de dosis 230, la cámara de dosis 150 y la unión en Y 120 se muestran al menos en la Figura 6. Durante el funcionamiento, la composición farmacéutica líquida que se carga en la cámara de dosis 150 toma la trayectoria menos restrictiva, saliendo del vial 30 y llenando la cámara de dosis 150 en lugar de cargar hacia atrás a través del difusor 170 y hacia la ruta de administración del propulsor de la unión en Y 120. En funcionamiento del dispositivo 100, la secuencia de operaciones y la cantidad de tiempo requerida para la operación del dispositivo permite que el difusor 170 restrinja el flujo de la composición farmacéutica líquida hacia la unión en Y 120 durante el período de tiempo necesario, ya que el cartucho de propulsor 140 se activa después de cargar la composición farmacéutica líquida. Durante el uso adecuado del dispositivo 100, todo el accionamiento del dispositivo 100, incluyendo la bomba dosificadora 130 y el cartucho de propulsor 140, es de aproximadamente un segundo o menos de un segundo. La dosis cargada en la cámara de dosis 150 no tiene suficiente tiempo para fluir hacia atrás a la unión en Y 120. Inmediatamente después de que la cámara de dosis 150 esté llena, el propulsor expulsa la composición farmacéutica líquida del dispositivo 100.

En el tercer tramo de la unión en Y 120 en un ángulo de 45 grados, la prensa de la cámara de dosis 150 se ajusta a presión en la unión en Y 120, completando las trayectorias de flujo tanto para el gas como para el fluido a través del dispositivo. En una serie de realizaciones, el ángulo es de 30 grados, 35 grados, 40 grados, 45 grados, 50 grados, 55 grados, 60 grados, incluidos los valores extremos y los grados intermedios.

La unión en Y 120 puede contener nervaduras de acoplamiento (no mostradas) para ayudar a asegurar y colocar el conjunto dentro de la carcasa 110 del dispositivo 100.

El dispositivo 100 incluye un accesorio de bomba 180. El accesorio de bomba 180 asegura la bomba dosificadora 130 al vial 30 y mantiene ambos componentes en su lugar durante el uso del dispositivo 100. Una serie de realizaciones del accesorio de bomba 180 es que este consiste en nervaduras de acoplamiento que lo retienen dentro de la carcasa 110, proporciona desplazamiento vertical y evitar la rotación durante la instalación del vial 30.

El dispositivo 100 incluye una cámara de dosis 150. La cámara de dosis 150 recibe y almacena la composición farmacéutica líquida que ha sido expulsada del tubo interior de la unión en Y 120. Cuando se acciona el cartucho de propulsor 140, la unión en Y 120 y la cámara de dosis 150 se presurizan y el gas propulsor expulsa la composición farmacéutica líquida fuera de la cámara de dosis 150. Como se muestra en las Figuras 5A y 5B, la cámara de dosis 150 se ajusta a presión en la unión en Y 120. La boquilla 190 se instala en el extremo opuesto de la cámara de dosis 150 donde se ajusta a presión en la unión en Y 120.

La boquilla 190 se instala en el extremo distal (extremo opuesto donde la cámara de dosis 150 se ajusta a presión en la unión en Y 120) de la cámara de dosis 150, formando un sello hermético a líquidos y gases alrededor del diámetro exterior. Durante el accionamiento del dispositivo 100, el propulsor evacua la composición farmacéutica líquida de la cámara de dosis 150, empujándolo fuera de la boquilla 190.

La boquilla 190 forma el ángulo estrecho de la pluma (por ejemplo, un ángulo de 1 a 40 grados, incluidos los valores extremos y los ángulos intermedios entre ellos; en una serie de realizaciones el ángulo es de 5 grados, 10 grados, 15 grados, 20 grados, 25 grados, 30 grados, 35 grados). La boquilla 190 y el ángulo de la pluma resultante producida promueven la administración de la composición farmacéutica líquida a la región olfativa de la cavidad nasal del usuario.

En esta implementación, como se muestra en la Figura 8, el dispositivo 100 puede incluir un cono de nariz 200 opcional. Las geometrías externas del cono de nariz 200 ayudan a proporcionar una alineación adecuada del dispositivo 100 durante la inserción en la nariz. Los lados planos diametralmente opuestos ayudan a la colocación contra el tabique de cualquiera de las fosas nasales, proporcionando el tope de profundidad la profundidad de inserción correcta. El cono de nariz 200 añade redundancia a la retención de la boquilla 190 a través de la interferencia mecánica incorporada en el diseño. Como se muestra en la Figura 3 y en la Figura 8, hay una abertura en el cono de nariz 200 que se alinea con la boquilla 190. El cono de nariz 200 no es parte de la trayectoria del flujo presurizado.

La carcasa 110 representa el cuerpo del dispositivo 100. La carcasa 110 incluye dos "cubiertas en forma de concha" diferentes que ocultan los componentes del dispositivo 100 y retienen todos los componentes para garantizar la funcionalidad. La carcasa 110 alberga la bomba dosificadora 130 y el accesorio de bomba 180, la empuñadura accionadora 210, la unión en Y 120, el cartucho de propulsor 140 y la cámara de dosis 150. El cono de nariz 200 se acopla a la geometría exterior de la carcasa 110, o puede integrarse opcionalmente en el diseño de las cubiertas. Una realización adicional del cono de nariz 200 se analiza con respecto a la Figura 14. La carcasa 110 está diseñada para ensamblarse fácilmente mediante el uso de, por ejemplo, aunque sin limitación, pasadores mattel, broches, poste o tornillos, o una combinación de los mismos, moldeados en la geometría.

La empuñadura accionadora 210 proporciona el desplazamiento de accionamiento por parte del usuario. La empuñadura accionadora 210 se compone de dos partes, la empuñadura accionadora A y la empuñadura accionadora B y rodean la unión en Y 120 y residen dentro de la carcasa 110. La Figura 7 muestra dos muescas de agarre para los dedos 215 que están diseñadas en la empuñadura accionadora 210 para permitir que el usuario agarre el dispositivo 100 con los dedos, por ejemplo, aunque sin limitación, el índice y el dedo medio. Estas muescas de agarre para los dedos 215 permiten al usuario aplicar un movimiento hacia abajo que conduce al accionamiento del dispositivo 100.

La bomba dosificadora 130 extrae la composición farmacéutica líquida desde el vial 30 hasta la unión en Y 120. La bomba dosificadora 130 puede utilizar un accesorio de bomba 180 personalizado para promover la funcionalidad dentro del dispositivo 100 y permitir la unión del vial 30 a través de roscas. La bomba dosificadora 130 puede administrar, por ejemplo, aunque sin limitación, volúmenes de 30 µl, 140 µl, 150 µl, 160 µl, 170 µl, 180 µl, 190 µl, 200 µl o 230 µl durante el accionamiento. Pueden usarse bombas dosificadoras 130 comercializadas.

Para que el dispositivo 100 administre constantemente la composición farmacéutica líquida, la bomba dosificadora 130 primero debe administrar la composición farmacéutica líquida, seguido por el accionamiento del cartucho de propulsor 140 para expulsar la composición farmacéutica líquida. Tal y como se muestra en la Figura 7, una manera de lograr esto es a través de un muelle cónico 220 entre el cartucho de propulsor 140 y la unión en Y 120 para crear la fuerza de accionamiento necesaria del cartucho de propulsor 140 que da como resultado el orden correcto de accionamiento entre la bomba dosificadora 130 y el cartucho de propulsor 140. En una implementación, se utiliza un muelle cónico 220, aunque esta fuerza no se limita a ser producida por un muelle cónico 220 ya que se pueden utilizar otros mecanismos. En una serie de realizaciones, el muelle cónico 220 tiene una precarga cercana a cero, con un valor k de aproximadamente 29,4 kgf.cm (25,5 lbf in) y una carga máxima de 1,5 kgf (3,2 lbf). La selección del muelle o mecanismo incluirá las consideraciones de: (a) proporcionar una secuencia de operaciones adecuada del dispositivo 100; (b) espacio físico en el dispositivo 100; y/o (c) y los comentarios de los usuarios con respecto a la rigidez del muelle cónico 220 aún permiten que una variedad de usuarios activen el dispositivo 100.

El muelle cónico 220 se instala en línea entre el cartucho de propulsor 140 y la unión en Y 120. La empuñadura accionadora 210 sostiene físicamente el cartucho de propulsor 140. El usuario activa el dispositivo 100, por ejemplo, aplicando una fuerza en línea que actúa hacia abajo desde las empuñaduras accionadoras 210 y hacia arriba desde el vial 30. Esta fuerza actúa simultáneamente para activar tanto la bomba dosificadora 130 como el cartucho de propulsor 140. El muelle cónico 220 actúa en paralelo al muelle interno de la válvula dosificadora del cartucho de propulsor, aumentando la fuerza necesaria requerida para activar el cartucho de propulsor 140. Eligiendo el muelle cónico 220 de modo que la fuerza necesaria requerida para accionar el cartucho de propulsor 140 supere la fuerza máxima necesaria requerida para accionar completamente la bomba dosificadora 130, el dispositivo 100 hace que la dosis se cargue en la cámara de dosis 150 antes de que el gas propulsor comience a expulsar la composición farmacéutica líquida del dispositivo 100.

En otra realización, se usa un muelle de extensión en lugar de un muelle cónico. El muelle de extensión se analiza con respecto a la Figura 12A.

Durante el accionamiento del dispositivo 100, la bomba dosificadora 130 extrae la composición farmacéutica líquida desde el vial 30 en la parte inferior del dispositivo 100 a través de la unión en Y 120, a través del canal interno de carga de dosis 230 y dentro de la cámara de dosis 150. El canal interno de carga de dosis 230 proporciona una ruta clara para que la composición farmacéutica líquida se cargue por delante del difusor 170, sin necesidad de atravesar físicamente el material poroso del difusor 170. Tal y como se muestra en la Figura 6, las puntas de flecha pequeñas representan el flujo del propulsor mientras que las puntas de flecha grandes representan el flujo de la composición farmacéutica líquida. Es posible que se requieran inyecciones de cebado para llenar completamente la bomba dosificadora 130 y el canal interno de carga de dosis 230 de la unión en Y 120 antes de la dosificación del usuario. Una tapa de dosis opcional (no mostrada) puede cubrir el cono de nariz 200 del dispositivo 100 y captura las inyecciones de cebado además de proporcionar también un medio de indicación visual al usuario de que el dispositivo está cebado.

En la segunda etapa de accionamiento del dispositivo 100, una vez llena la cámara de dosis 150, el cartucho de propulsor 140 libera propulsor que entra por la parte superior de la unión en Y 120, siguiendo la trayectoria mostrada por las puntas de flecha más pequeñas en la Figura 6. El propulsor fluye físicamente a través del material poroso del

5 difusor 170, que promueve la vaporización del propulsor. El difusor 170 y la trayectoria a lo largo de la cual viaja el propulsor (mostrado por las puntas de flecha en la Figura 6) convierten el propulsor líquido en propulsor gaseoso, dando como resultado la expansión y propulsión del propulsor. El propulsor contacta primero con la composición farmacéutica líquida en la cara proximal (siendo distal más cerca de la boquilla 190, siendo proximal más lejos de la boquilla 190) del difusor 170 asentado en el dispositivo 100. Conforme sigue expandiéndose el propulsor, este empuja la composición farmacéutica líquida hacia adelante (hacia la boquilla 190) en la cámara de dosis 150, saliendo a través de la boquilla 190 al final de la cámara de dosis 150.

10 El cartucho de propulsor 140 proporciona la energía propulsora para el dispositivo 100. El vástago de la válvula de propulsor se asienta en el receptor superior de la unión en Y 120. Durante el uso, el usuario presiona hacia abajo las empuñaduras accionadoras 210 que tiran hacia abajo del cuerpo del cartucho de propulsor 140, accionando la válvula de propulsor. Esto libera un volumen medido de propulsor líquido. A medida que el propulsor se vaporiza y se expande, la composición farmacéutica líquida es forzada hacia el extremo distal de la cámara de dosis 150 y sale a través de la boquilla 190.

15 Como ejemplo no limitativo de propulsor, el cartucho de propulsor 140 usa HFA 134A como propulsor para el sistema. Se prevén otros propulsores. En el mercado existen cartuchos de propulsor 140.

20 En ciertas realizaciones, el dispositivo, el cartucho de propulsor y el vial que contiene la composición farmacéutica líquida se proporcionan por separado, opcionalmente envasados conjuntamente en un kit, que luego se ensamblan para usar. En ciertas realizaciones, el cartucho de propulsor 140 se proporciona ensamblado dentro del dispositivo 100 y el vial que contiene la composición farmacéutica líquida se proporciona por separado, opcionalmente con el dispositivo (con cartucho integrado) y el vial envasados conjuntamente en un kit. En algunas realizaciones, el dispositivo, el cartucho de propulsor y el vial que contiene la composición farmacéutica líquida se proporcionan al usuario completamente ensamblados.

4.4.5.3.2. Dispositivo de administración nasal en línea alternativo

30 En ciertas realizaciones, el dispositivo comprende las siguientes partes; la numeración de las partes es como se muestra en las Figuras 9A y 9B.

Tabla 1 Dispositivo de ensayo clínico			
COMPONENTE	ID DE LA PARTE	NOMBRE DE LA PARTE	MATERIAL
Dispositivo	1	Unión en Y	PP
	2	Difusor	PE
	3	Cámara de dosis	PP
	4	Bomba dosificadora	POM; PE de media densidad; caucho de clorobutilo PP; Colorante Masterbatch blanco acero inoxidable; PE (HDPE+LDPE)
	5	Empuñadura para los dedos (derecha)	ABS
	6	Cubierta en forma de concha (derecha)	ABS
	7	Cubierta en forma de concha (izquierda)	ABS
	8	Cartucho de propulsor	Propulsor: HFA Cartucho: Aluminio anodizado
			Válvula dosificadora de HFA: Aluminio anodizado; Poliéster; Acero inoxidable; Asiento y junta EF327
	9	Boquilla	LCP
	10	Válvula de retención	Silicona
	11	Adaptador de la válvula de retención	PP
	12	Empuñadura para los dedos (izquierda)	ABS
	13	Muelle de extensión	Acero inoxidable
	14	Cono de nariz	ABS
Fármaco	15	Vial de fármaco	Envase vial de vidrio ámbar de 3,5 ml

Abreviaturas

ABS = acrilonitrilo butadieno estireno; CMO = organización de fabricación por contrato;

HDPE = polietileno de alta densidad; HFA = hidrofluoroalcano-134a; LCP = polímero de cristal líquido; LDPE = polietileno de baja densidad; PE = polietileno; POM = copolímero de poliacetal; PP = polipropileno

El vial contiene una composición farmacéutica líquida en una cantidad suficiente para al menos una dosis total de DHE, o una de sus sales, para ser administrada por el dispositivo, en una sola dosis no dividida o en una pluralidad de dosis divididas. En realizaciones particulares, el vial contiene una composición farmacéutica líquida en una cantidad suficiente para, como máximo, una dosis total de DHE, o una de sus sales, para ser administrada por el dispositivo, en una sola dosis no dividida o en una pluralidad de dosis divididas.

En diversas realizaciones, el cartucho de propulsor contiene propulsor presurizado en una cantidad suficiente para el cebado opcional del dispositivo seguido de la administración de al menos una dosis total de DHE, o una de sus sales, para ser administrada por el dispositivo, en una sola dosis no dividida o en una pluralidad de dosis divididas. En realizaciones particulares, el cartucho de propulsor contiene propulsor presurizado en una cantidad suficiente para el cebado opcional del dispositivo seguido de la administración como máximo de una dosis total de DHE, o una de sus sales, para ser administrada por el dispositivo, en una sola dosis no dividida o en una pluralidad de dosis divididas.

En algunas realizaciones, con cada accionamiento, una minoría del hidrofluoroalcano líquido presurizado se convierte en hidrofluoroalcano gaseoso. En ciertas realizaciones, la cantidad de hidrofluoroalcano líquido presurizado es suficiente para permitir un número predeterminado de accionamientos del dispositivo. En algunas de estas realizaciones, la cantidad es suficiente para permitir 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 accionamientos. En algunas realizaciones, la cantidad es suficiente para permitir 10, 11, 12, 13, 14, 15 o incluso 20 accionamientos. En ciertas realizaciones, la mayoría del hidrofluoroalcano líquido presurizado se convierte en hidrofluoroalcanos gaseosos después de 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 accionamientos. En ciertas realizaciones, la mayoría del hidrofluoroalcano líquido presurizado se convierte en hidrofluoroalcanos gaseosos después de 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 20 accionamientos.

4.4.5.3.3. Dispositivo de administración nasal en línea alternativo

La Figura 12A muestra una sección transversal de una implementación alternativa del dispositivo de administración nasal en línea 1200. El dispositivo de administración nasal en línea 1200 puede ser una realización del dispositivo de administración nasal en línea 100. Por ejemplo, el dispositivo 1200 puede usar los mismos o similares componentes que el dispositivo 100, como se describe con respecto a las Figuras 3-9. Adicionalmente, los componentes del dispositivo 1200 y el dispositivo 100 se pueden usar de manera intercambiable o en alguna combinación de los mismos. En la realización de la Figura 12A, el dispositivo 1200 incluye una carcasa 12110, una unión en Y 12120, una bomba dosificadora 12130, un cartucho de propulsor 12140, una cámara de dosis 12150 (mostrada en la Figura 13A), una válvula de retención 12160, un difusor 12170 (mostrado en la Figura 13A), un accesorio de bomba 12180, una boquilla (no mostrada), un cono de nariz 12200 y una empuñadura accionadora 12210. La carcasa 12110 incluye una parte superior 1205 y una parte inferior 1210. El dispositivo 1200 incluye adicionalmente un muelle de extensión 1215 y un adaptador de válvula de retención 1220.

Similar a la empuñadura accionadora 210 descrita con respecto a la Figura 3, la empuñadura accionadora 12210 proporciona el desplazamiento de accionamiento por parte del usuario. La empuñadura accionadora 12210 rodea la unión en Y 12120 y reside dentro de la carcasa 12110. La Figura 12A muestra dos muescas de agarre para los dedos 12215 que están diseñadas en la empuñadura accionadora 12210 para permitir que el usuario agarre el dispositivo 1200 con los dedos, por ejemplo, aunque sin limitación, el índice y el dedo medio. Las muescas de agarre para los dedos 12215 permiten al usuario agarrar o sujetar el dispositivo para provocar el accionamiento del dispositivo 1200.

Más específicamente, la empuñadura accionadora 12210 incluye un elemento de guía 1225 que se extiende a lo largo de la carcasa 12110 detrás (como se ilustra en la Figura 12A) del cartucho de propulsor 12140 y captura un extremo del cartucho de propulsor 12140. En el ejemplo ilustrado, el extremo es la parte inferior del cartucho de propulsor 12140, que es opuesto al extremo que contiene la válvula para la dispersión del propulsor. El elemento de guía 1225 puede capturar el extremo del cartucho de propulsor 12140 plegándolo por encima o adhiriéndose al extremo. El cartucho de propulsor 12140 está anidado dentro del elemento de guía 1225 de manera que el elemento de guía 1225 soporta de forma segura el cartucho de propulsor 12140. Al envolver una parte del cartucho de propulsor 12140, el elemento de guía 1225 está acoplado de forma segura a una área de superficie más grande y más rígida del cartucho de propulsor 12140 que cuando está acoplado a una superficie estrecha, como la válvula de propulsor 15 en la realización del dispositivo 1. En esta configuración, a medida que el usuario aplica un movimiento hacia abajo mediante las muescas de agarre para los dedos 12215 para accionar el dispositivo 1200, el elemento de guía 1225 transmite la fuerza hacia abajo al cartucho de propulsor 12140, accionando así el cartucho de propulsor 12140. El elemento de guía 1225 acciona el cartucho de propulsor 12140 de manera estable y es menos probable que pierda su acoplamiento físico con el cartucho de propulsor 12140.

En una realización, el cartucho de propulsor 12140 está completamente encerrado dentro de la carcasa 12110. En una realización específica, el cartucho de propulsor 12140 está encerrado por la parte superior 1205 de la carcasa,

que puede formarse durante la fabricación a partir de al menos dos partes separadas. La unión en Y 12120 se fija en su lugar con la parte inferior 1210 de la carcasa, extendiéndose el elemento de guía 1225 hacia arriba para establecer la posición del cartucho de propulsor 12140 con respecto a la unión en Y 12120. Esta estructura asegura que el cartucho de propulsor 12140 se mueva en relación con la unión en Y 12120 durante el accionamiento, al que está acoplado de forma fluida.

De manera similar al muelle cónico 220 descrito con respecto a la Figura 7, el muelle de extensión 1215 crea una fuerza de accionamiento que asegura un orden deseado de accionamiento entre la bomba dosificadora 12130 y el cartucho de propulsor 12140. Específicamente, durante el accionamiento del dispositivo, la bomba dosificadora 12130 administra primero la composición farmacéutica líquida a la cámara dosificadora 12150, seguido por el accionamiento del cartucho de propulsor 12140 para expulsar la composición farmacéutica líquida. La fuerza del muelle de extensión 1215 se establece tanto para proporcionar el orden de accionamiento adecuado como para facilitar el accionamiento por parte de los usuarios.

El muelle de extensión 1215 está acoplado a la parte superior 1205 de la carcasa y a la empuñadura accionadora 12210. Como se ilustra en la Figura 12A, un primer extremo del muelle de extensión 1215 se acopla a una protuberancia 1230 en la parte superior 1205 de la carcasa, y un segundo extremo del muelle de extensión 1215 se acopla a una protuberancia 1235 en la empuñadura accionadora 12210. En la realización de la Figura 12A, la parte superior 1205 de la carcasa y la empuñadura accionadora 12210 se trasladan entre sí durante el accionamiento del dispositivo 1200. El muelle de extensión 1215 está acoplado a cada componente de manera que el muelle de extensión 1215 crea una fuerza de resistencia cuando la parte superior 1205 de la carcasa y la empuñadura accionadora 12210 se alejan una de la otra. Como se ha descrito anteriormente, el usuario activa el dispositivo 1200, por ejemplo, aplicando una fuerza en línea que actúa hacia abajo desde las empuñaduras accionadoras 12210 y hacia arriba desde el vial que contiene la composición farmacéutica. Esta fuerza aplicada acciona tanto la bomba dosificadora 12130 del vial como el cartucho de propulsor 12140. A medida que aumenta la fuerza aplicada sobre el muelle de extensión 1215, se logra una fuerza de umbral (más alta) para accionar el cartucho de propulsor 12140 después de que se logra una fuerza de umbral (más baja) para accionar la bomba dosificadora 12130, de modo que la fuerza aplicada primero exceda la fuerza umbral de la bomba dosificadora 12130. En esta configuración, el accionamiento del dispositivo 1200 activa primero la bomba dosificadora 12130 y luego activa el cartucho de propulsor 12140 de tal manera que la dosis se carga en la cámara de dosis 12150 antes de que el propulsor comience a expulsar la composición farmacéutica líquida del dispositivo 1200.

En algunas realizaciones, el muelle de extensión 1215 se puede usar en lugar del muelle cónico 220 o además del mismo. La configuración del muelle de extensión puede agilizar el proceso de ensamblaje del dispositivo en relación con la configuración del muelle cónico, ya que el muelle cónico puede crear una fuerza de resistencia entre el cartucho de propulsor 140 y la unión en Y 120 de manera que los componentes se separan durante el montaje, mientras que el muelle de extensión puede tirar de los componentes entre sí. Además, la configuración del muelle de extensión puede prolongar el período de conservación y la vida útil general del dispositivo en relación con la configuración del muelle cónico. Esto puede deberse en parte al ajuste a presión entre el vástago del cartucho de propulsor 140 y la unión en Y 120 del dispositivo 100, que puede relajarse naturalmente con el tiempo y que puede propagarse por la fuerza de resistencia del muelle cónico entre el cartucho de propulsor 140 y la unión en Y 120, promoviendo potencialmente la disminución de la durabilidad del ajuste a presión con el tiempo.

El adaptador de válvula de retención 1220 es un adaptador que acopla la válvula de retención 12160 y la unión en Y 12120. La válvula de retención 12160 puede ser una realización de la válvula de retención 160. En la realización de las Figuras 12A-12B, el adaptador de válvula de retención 1220 es un componente cilíndrico que tiene un primer extremo que se inserta en un canal de la unión en Y 12120 y se acopla con la válvula de retención 12160 colocada dentro del canal de la unión en Y 12120 y un segundo extremo que se acopla con la bomba dosificadora 130. Como se ilustra en la vista ampliada de la Figura 12B, un extremo de la válvula de retención 12160 comprende una brida que se captura en un extremo del canal de la unión en Y 12120 y se acopla con una interfaz respectiva del adaptador de válvula de retención 1220. La válvula de retención 12160 y/o el adaptador de válvula de retención 1220 se pueden asegurar en cada extremo con un adhesivo, soldadura ultrasónica, un ajuste de interferencia (por ejemplo, ajuste a presión, ajuste por fricción, o similar), o alguna combinación de los mismos. El adaptador de válvula de retención 1220 puede aumentar la función de la válvula de retención 12160 al mejorar el sello entre la válvula de retención 12160 y la unión en Y 12120. Como se expuso haciendo referencia a la Figura 3, una válvula de retención puede: (a) reducir o eliminar la fuga de dosis que podría ocurrir a través de la bomba dosificadora si se presionara el vástago de la bomba y se accionara el cartucho de propulsor; (b) permitir una uniformidad mejorada en la administración de dosis por parte del dispositivo; y/o (c) permitir que la composición farmacéutica líquida no sea empujada hacia abajo por un canal interno de carga de dosis de la unión en Y y dentro de la bomba dosificadora.

La Figura 13A muestra una sección transversal de un difusor 12170 asentado dentro del dispositivo 1200, de acuerdo con una realización adicional. El difusor 12170 puede ser una realización del difusor 170. En esta implementación del dispositivo 1200, el difusor 12170 es anular. Como se muestra en la Figura 13A, el difusor 12170 se asienta en un saliente 1305 dentro de un orificio 1310 de la unión en Y 12120, y la cámara de dosis 12150 se inserta en el orificio 1310 de la unión en Y 12120. El difusor 12170 está asentado entre el saliente del orificio de la unión en Y 12120 y una cara inferior de la cámara de dosis 12150, sellado contra ambas superficies. El difusor 12170 se puede sellar además

a lo largo de su diámetro interior a la unión en Y 12120. En esta configuración, el difusor 12170 crea un sello de interferencia a lo largo de su diámetro interior, su cara superior, y su borde exterior inferior (en contacto con el saliente 1305). Esta configuración puede permitir la expansión del difusor 12170, por ejemplo, a medida que el propulsor fluye a través del difusor 12170 debido a cambios de temperatura o como resultado del ensamblaje del dispositivo. Sellar el difusor 12170 a lo largo de su diámetro interior puede mejorar la consistencia y/o la calidad del sello y/o el rendimiento del difusor 12170 en relación con el sellado del difusor 12170 a lo largo de sus caras superior e inferior en un ajuste por compresión, lo que podría comprimir la trayectoria de difusión interior (la trayectoria a lo largo de la cual viaja y se difunde el propulsor). En esta configuración, es menos probable que las variaciones en la fabricación del difusor 12170 afecten al rendimiento del difusor 12170. Por ejemplo, puede que no sea necesario controlar con tanta precisión las tolerancias del diámetro exterior del difusor 12170 para evitar que se doble el difusor 12170 de modo que se mantenga la planitud del difusor 12170 para garantizar un ajuste por compresión adecuado a lo largo de sus caras. En algunos casos, el sello de interferencia puede o no ser hermético a líquidos o gases.

La Figura 13B muestra una vista despiezada de la cámara de dosis 12150 y la unión en Y 12120, de acuerdo con una realización adicional. La Figura 13B ilustra el orificio 1310 y el saliente 1305 de la unión en Y 12120. La cámara de dosis 12150 puede incluir un bisel 1315 alrededor de un borde exterior de su cara inferior de modo que la cámara de dosis 12150 pueda insertarse fácilmente en el orificio 1310. En realizaciones alternativas, la configuración de la cámara de dosis 12150 y la unión en Y 12120 puede invertirse de modo que la cámara de dosis 12150 incluya un orificio en el que se inserta un difusor y un extremo de la unión en Y 12120.

La Figura 14 ilustra el cono de nariz 12200, de acuerdo con una realización adicional. El cono de nariz 12200 puede ser una realización del cono de nariz 200. Como se ha descrito anteriormente, las geometrías externas del cono de nariz 12200 ayudan a proporcionar una alineación adecuada del dispositivo 1200 durante la inserción en la nariz. Tal y como se muestra en la Figura 14, el cono de nariz 12200 comprende una abertura 1405 que se alinea con la boquilla (no mostrada). La cámara de dosis 12150 (no mostrada en esta vista) se puede colocar entre dos protuberancias 1410a, 1410b que mantienen la alineación de la cámara de dosis 12150 y la boquilla dentro del cono de nariz 12200. En la realización de la Figura 14, el cono de nariz 12200 está integrado en el diseño de las cubiertas en forma de concha. El cono de nariz 12200 y las cubiertas en forma de concha se pueden moldear juntos durante la fabricación, disminuyendo el número total de piezas del dispositivo 1200 y permitiendo un fácil montaje del dispositivo 1200.

4.5. Kits

En otro aspecto, se proporcionan kits para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

El kit comprende un vial y un dispositivo. El vial está sellado y contiene de forma que se puede sellar al menos una dosis eficaz de una composición farmacéutica líquida que comprende dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales. El vial está configurado para acoplarse al dispositivo. El dispositivo se configura recíprocamente para recibir el vial. Tras la unión del vial al dispositivo por parte del usuario, el dispositivo se convierte en un dispositivo de administración intranasal de dosis medidas impulsado por propulsor, accionado manualmente capaz de proporcionar, después de la administración intranasal de una dosis de composición farmacéutica líquida, (a) una concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) de DHE de al menos 750 pg/ml, (b) con un tiempo medio hasta la $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) de DHE de menos de 45 minutos, y (c) un AUC_{0-inf} plasmática media de DHE de al menos 2500 pg*h/ml.

En realizaciones típicas, al unir el vial al dispositivo, el dispositivo se convierte en un dispositivo de administración intranasal de dosis medidas impulsado por propulsor, accionado manualmente como se describe en la Sección 5.3.5.3 anterior. En las realizaciones actualmente preferidas, al unir el vial al dispositivo, el dispositivo se convierte en un dispositivo de administración intranasal de dosis medidas impulsado por propulsor, accionado manualmente como se describe particularmente en la Sección 5.3.5.3.1 anterior. En las realizaciones actualmente preferidas, el cartucho que contiene el propulsor es un cartucho presurizado que está sellado dentro del dispositivo y no es accesible para el usuario.

En diversas realizaciones, el vial es un vial de vidrio sellado. En las realizaciones actualmente preferidas, el vial es un vial de vidrio sellado de color ámbar de 3,5 ml.

En realizaciones típicas, la composición farmacéutica líquida que está contenida de manera que se puede sellar dentro del vial es una composición farmacéutica líquida como se describe en la Sección 5.3.2 anterior. En las realizaciones actualmente preferidas, el vial comprende una composición farmacéutica líquida que tiene la siguiente composición: una solución transparente, incolora a ligeramente amarilla en un vial de vidrio ámbar que contiene:

mesilato de dihidroergotamina, USP	4,0 mg
cafeína, anhidra, USP	10,0 mg
dextrosa, anhidra, USP	50,0 mg
dióxido de carbono, USP	cs
agua purificada, USP	cs 1,0 ml.

El vial contiene una composición farmacéutica líquida en una cantidad suficiente para al menos una dosis total de DHE, o una de sus sales, para ser administrada por el dispositivo, en una pluralidad de dosis divididas. En realizaciones particulares, el vial contiene una composición farmacéutica líquida en una cantidad suficiente para, como máximo, una dosis total de DHE, o una de sus sales, para ser administrada por el dispositivo, en una pluralidad de dosis divididas.

En realizaciones típicas, el cartucho de propulsor dentro del dispositivo que se envasa conjuntamente con el vial en el kit contiene propulsor presurizado en una cantidad suficiente para el cebado opcional del dispositivo seguido de la administración de al menos una dosis total de DHE, o una sal de la misma, para ser administrada por el dispositivo en una sola dosis no dividida o en una pluralidad de dosis divididas. En realizaciones particulares, el cartucho de propulsor contiene propulsor presurizado en una cantidad suficiente para el cebado opcional del dispositivo seguido de la administración como máximo de una dosis total de DHE, o una de sus sales, para ser administrada por el dispositivo, en una sola dosis no dividida o en una pluralidad de dosis divididas.

4.6. Ejemplos experimentales

La invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos experimentales. Estos ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

4.6.1. Ejemplo 1: Reproducibilidad de la administración de dosis

La Tabla 2 proporciona datos experimentales sobre una implementación del dispositivo en línea descrito en la Sección 5.3.5.1.1 anterior. Como se utiliza en la Tabla 2, "dosis" se refiere a un volumen administrado en un solo accionamiento del dispositivo.

TABLA 2

Inyección n.º	Volumen de dosis [μ l]					
	Dispositivo 1	Dispositivo 2	Dispositivo 3	Dispositivo 4	Dispositivo 5	Dispositivo 6
1	190,6	193,7	185,3	199,2	199,2	145,1
2	181,4	205,5	178,9	167,7	167,7	141,7
3	183,1	188,5	173,3	165,6	165,6	138,5
4	183,2	193,3	145,8	164,6	164,6	136,6
5	183,3	201,5	200,7	162,0	162,0	142,1
6	185,8	207,7	166,3	179,4	179,4	138,9
7	184,3	195,1	180,3	164,8	164,8	140,9
8	183,3	205,4	175,3	164,9	164,9	142,0
9	180,5	178,1	172,0	164,1	164,1	141,8
10	179,7	204,0	178,0	170,6	170,6	143,9
Media	183,5	197,3	175,6	170,3	170,3	141,2
DesEst	3,1	9,3	14,0	11,3	11,3	2,5
Mín	179,7	178,1	145,8	162,0	162,0	136,6
Máx	190,6	207,7	200,7	199,2	199,2	145,1

185 μl + 10 %	203,5
185 μl - 10 %	166,5
185 μl + 15 %	212,8
185 μl - 15 %	157,3

4.6.2. Ejemplo 2: Ensayo clínico fase I

Se realizó un ensayo clínico Fase I para comparar la biodisponibilidad del mesilato de dihidroergotamina (DHE) después de (i) administración intranasal de una sola dosis dividida de INP104, una combinación de fármaco y dispositivo que emplea el dispositivo Administración Olfativa de Precisión (POD®) Dispositivo (Impel NeuroPharma, Seattle); (ii) administración intranasal de Migranal® Aerosol Nasal (Valeant Pharmaceuticals); y (iii) inyección intravenosa con D.H.E. 45® (Valeant Pharmaceuticals) en sujetos adultos sanos.

4.6.2.1. Diseño del estudio

El estudio fue un estudio comparativo de biodisponibilidad, transversal, de dosis única, abierto, aleatorizado, de tres vías y tres períodos.

Treinta y seis sujetos (aproximadamente el mismo número de hombres y mujeres) se reclutaron y aleatorizaron en el estudio. Veintiocho sujetos completaron el estudio. La asignación del tratamiento se aleatorizó en un estudio transversal equilibrado de tres períodos y tres tratamientos de seis secuencias que se muestran a continuación, con un lavado de 7 días entre tratamientos:

Tabla 3			
Secuencia	Tratamiento		
	1	2	3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B
4	A	C	B
5	B	A	C
6	C	B	A

A = 1,45 mg INP104

B = 1,0 mg D.H.E. 45, IV

C = 2 mg Migranal® Aerosol Nasal.

Todos los sujetos recibieron 10 mg de metoclopramida IV 5-10 minutos antes de cada tratamiento.

INP104 se autoadministró utilizando el dispositivo 1123 POD™ (Impel NeuroPharma, Seattle). La dosis de mesilato de DHE se dividió, con una pulverización en cada fosa nasal que administra una dosis objetivo total de 1,45 mg de mesilato de DHE.

El dispositivo 1123 POD es un dispositivo de administración de dosis medidas, impulsado por propulsor, accionado manualmente, portátil, destinado a administrar una formulación de fármaco en la cavidad nasal. La administración de fármacos a la cavidad nasal a través del dispositivo 1123 POD está impulsada por un propulsor de hidrofluoroalcano-134a (HFA). El dispositivo 1123 POD funciona como un dispositivo de administración intranasal; el propulsor HFA en el dispositivo 1123 POD no está diseñado para administrar el fármaco a los pulmones y no entra en contacto con la formulación de DHE hasta el momento de la administración.

El componente del fármaco INP104, DHE DP, es un vial de vidrio ámbar de 3,5 ml lleno de mesilato de DHE 4 mg/ml. La formulación es idéntica a la del dispositivo Migranal® Aerosol Nasal: una solución transparente, incolora a ligeramente amarilla en un vial de vidrio ámbar que contiene:

mesilato de dihidroergotamina, USP	4,0 mg
cafeína, anhidra, USP	10,0 mg
dextrosa, anhidra, USP	50,0 mg
dióxido de carbono, USP	cs
agua purificada, USP	cs 1,0 ml.

El vial de DHE DP se une al dispositivo 1123 POD. El dispositivo 1123 POD puede tener una salida nominal entre 175 µl/bomba de accionamiento y 205 µl/bomba de accionamiento (inclusive). En algunas realizaciones, el dispositivo 1123 POD puede tener una salida nominal de aproximadamente 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204 o 205 µl/bomba de accionamiento.

Un solo accionamiento manual del dispositivo por parte del usuario da como resultado la operación de la bomba dosificadora de llenado de la cámara de dosis con la formulación de DHE y, posteriormente, pero casi instantáneamente, la activación del cartucho de propulsor para expulsar la formulación a través de la boquilla, como una pulverización, dando como resultado la administración en la cavidad nasal del usuario. El dispositivo está diseñado para ser desechado después de la administración exitosa del fármaco en una sola dosis dividida (1 pulverización por fosa nasal). El accionamiento del dispositivo 1123 POD libera aproximadamente 63 µl de propulsor HFA-134a, similar a la exposición a HFA de los inhaladores de dosis medidas.

D.H.E. 45® (Valeant Pharmaceuticals, NDA 005929) se administró en un volumen de 1 ml por vía intravenosa durante 1 minuto.

Migranal® (Valeant Pharmaceuticals, NDA 20148) Aerosol Nasal (2 mg) se autoadministró con la misma dosis en

ambas fosas nasales. De acuerdo con la ficha técnica del producto, inicialmente se administró una pulverización (0,5 mg) en cada fosa nasal, seguido de una pulverización adicional (0,5 mg) en cada fosa nasal 15 minutos después.

4.6.2.2. Evaluaciones farmacocinéticas

Muestreo y Procesamiento

Se obtuvieron muestras de sangre para el análisis FC, de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del centro del ensayo clínico, dentro de los 15 minutos anteriores a la dosificación y a los 5, 10, 20, 30, 40 y 50 minutos, y 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 36 y 48 horas después de la dosificación. En el caso de la dosis de Migranal® Aerosol Nasal, el cronómetro para la recogida de muestras para FC se inició después de la administración de la primera dosis de Migranal® Aerosol Nasal.

Análisis farmacocinético

Los datos de concentración plasmática de DHE y 8'-OH-DHE individuales se enumeraron para cada individuo y se resumieron por punto temporal de muestreo nominal y método de administración con estadísticos descriptivos (tamaño de muestra [N], media aritmética, desviación estándar [DE], mediana, mínimo, máximo y media geométrica). También se representaron gráficamente los perfiles de concentración plasmática-tiempo de DHE y 8'-OH-DHE individuales y medios para cada método de administración.

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon a partir de las concentraciones plasmáticas individuales de DHE y 8'-OH-DHE utilizando un enfoque no compartimental. Se utilizó el software de FC validado adecuado (p. ej., Phoenix WinNonlin v6.3). Los parámetros que se determinaron y sus definiciones se proporcionan en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4	
$C_{\text{máx}}$	Concentración máxima observada de fármaco.
$T_{\text{máx}}$	Tiempo hasta la concentración máxima observada del fármaco. Si el valor máximo ocurre en más de un punto temporal, $T_{\text{máx}}$ se define como el primer punto temporal con este valor.
AUC_{0-t}	Área bajo la curva de concentración de fármaco-tiempo, calculada utilizando la suma trapezoidal lineal ascendente y descendente desde el momento cero hasta el momento de la última concentración medible.
k_{el}	Constante de tasa de eliminación terminal aparente, calculada mediante regresión lineal de la porción lineal terminal del logaritmo de la concentración frente a la curva de tiempo.
$AUC_{0-\text{inf}}$	Área bajo la curva de concentración de fármaco-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito, calculada como $AUC_{0-t} + C_t/k_{\text{el}}$.
$t_{1/2}$	Semivida de eliminación aparente, calculada como $\ln(2)/k_{\text{el}}$.
CL/F (CL para i.v.)	Aclaramiento aparente calculado como $\text{Dosis}/AUC_{0-\text{inf}}$.
Vz/F (Vz para i.v.)	Volumen aparente de distribución en la fase terminal, calculado como $\text{Dosis}/(k_{\text{el}} * AUC_{0-\text{inf}})$.

Métodos estadísticos para el análisis farmacocinético

Los parámetros FC se resumieron por método de administración utilizando estadísticos descriptivos (medias aritméticas, DE, coeficientes de variación [CV], tamaño de la muestra [N] mínimo, máximo, mediana y media geométrica). Se calculó la media geométrica para AUC_{0-t} , $AUC_{0-\text{inf}}$ y $C_{\text{máx}}$.

No se proporcionó ningún valor de k_{el} , $t_{1/2}$, $AUC_{0-\text{inf}}$, CL/F, Vz/F, según sea apropiado, en los casos que no presentaban una fase logarítmica lineal terminal en el perfil de concentración frente a tiempo o no contenían datos suficientes durante esta fase para la estimación de parámetros.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo una evaluación de biodisponibilidad comparativa para demostrar que (i) el intervalo de confianza inferior al 90 % de los cocientes de la media geométrica de $C_{\text{máx}}$ y AUC (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\text{inf}}$) entre DHE después de INP104 y DHE después de Migranal Aerosol Nasal no es inferior al 80 %, y (ii) el intervalo de confianza superior al 90 % de los cocientes de la media geométrica de $C_{\text{máx}}$ y AUC (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\text{inf}}$) entre DHE después de INP104 y D.H.E. 45 Inyección (IV) no es superior al 125 %, es decir, para demostrar que la exposición es igual a o superior al 80 % e igual a o inferior al 125 % del intervalo observado entre Migranal Aerosol Nasal y D.H.E. 45 Inyección (IV), respectivamente.

Para cada comparador (Migranal Aerosol Nasal y D.H.E. 45 Inyección (IV)), se realizaron de forma independiente los

siguientes métodos. Se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) con efectos por secuencia, sujeto anidado dentro de la secuencia, período, y tratamiento de los parámetros AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} y C_{max} transformados (Ln) de DHE y de 8'OH-DHE. Cada ANOVA incluía el cálculo de la media de los mínimos cuadrados (LSM), la diferencia entre LSM del método de administración y el error estándar asociado con la diferencia.

Solo los sujetos que habían completado los tres tratamientos y tenían suficientes muestras de FC para generar los parámetros clave de FC (AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} y C_{max}) para cada método de administración se incluyeron en el análisis ANOVA.

Los cocientes de las medias geométricas se calcularon utilizando la exponenciación de la diferencia entre LSM del tratamiento y los análisis de los parámetros AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} y C_{max} transformados (Ln). Estos cocientes se expresaron como un porcentaje relativo al tratamiento de referencia (comparador), es decir, INP104 [prueba]/Comparador [referencia]. De acuerdo con las dos pruebas unilaterales de bioequivalencia, se obtuvieron intervalos de confianza del 90 % para la relación entre las medias geométricas de AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} y C_{max} .

4.6.2.3. Resultados: Farmacocinética de DHE y 8'OH-DHE

El transcurso del tiempo de las concentraciones de DHE en plasma se representa en las Figuras 10A y 10B, y los estadísticos resumen iniciales se proporcionan en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5 Farmacocinética de DHE			
	Migranal® (2 mg intranasal)	INP104 (1,45 mg intranasal)	D.H.E. 45® (1 mg IV)
AUC_{0-inf} (pg*h/ml) media	2248	6291	10053
[%CV]	[68 %]	[44 %]	[18 %]
(intervalo)	(444 - 7247)	(978 - 10445)	
C_{max} (pg/ml) media	318	1258	14460
[%CV]	[83 %]	[54 %]	[34 %]
(intervalo)	(25,4 - 1190)	(270 - 2660)	
T_{max} (min) media	55	34	5
T_{max} (h) media	0,92	0,57	0,08
(intervalo)	(0,5 - 3,08)	(0,333-2,05)	

En comparación con Migranal® Aerosol Nasal, INP104 proporciona casi 3 veces más exposición sistémica media al fármaco, con un AUC_{0-inf} de 6291 pg*h/ml en comparación con 2248 pg*h/ml de Migranal®. INP104 también proporciona una concentración plasmática máxima media casi 4 veces mayor, con una C_{max} de 1258 pg/ml frente a los 318 pg/ml de Migranal®. La concentración plasmática máxima de DHE se alcanza más rápido con INP104, con un T_{max} medio de 34 minutos frente a los 55 minutos para Migranal®. La exposición sistémica más alta al fármaco y la concentración plasmática máxima más alta se alcanzaron con una dosis administrada más baja de la formulación idéntica de mesilato de DHE, 1,45 mg de INP104 frente a 2,0 mg de Migranal®, y sin requerir una espera de 15 minutos entre la administración de subdosis divididas, como se requiere para Migranal®.

Además, la administración sistémica de DHE fue más constante con INP104 que con Migranal®, con una menor variación observada entre los sujetos para ambos parámetros AUC_{0-inf} y C_{max} (véase la Tabla 5 anterior para conocer los coeficientes de variación).

Aunque la administración intravenosa en bolo de 1 mg de mesilato de DHE proporcionó una C_{max} más de 10 veces superior a la de 1,45 mg de mesilato de DHE administrado por vía intranasal mediante INP104, se sabe que la C_{max} alta alcanzada con la administración intravenosa se correlaciona con acontecimientos adversos ("AA"), específicamente náuseas y el mesilato de DHE IV (D.H.E. 45) se suele administrar con un antiemético. Dentro de los 20-30 minutos siguientes a la administración, las concentraciones plasmáticas de DHE alcanzadas mediante la administración intranasal de INP104 fueron esencialmente indistinguibles de las concentraciones alcanzadas mediante la administración intravenosa. Así, a pesar de una C_{max} mayor de hasta 10 veces superior, la administración intravenosa en bolo de 1 mg de mesilato de DHE proporcionó una administración sistémica del fármaco de menos de 2 veces, medida como AUC_{0-inf} , en comparación con la administración intranasal de INP104.

Se sabe que el metabolito 8'OH-DHE de la DHE es activo y contribuye al efecto duradero de la DHE sobre la migraña. En las Figuras 11A y 11B se representan gráficamente la evolución de las concentraciones plasmáticas de 8'-OH-DHE. Los estadísticos resumen iniciales para las concentraciones plasmáticas de 8'OH-DHE se proporcionan en la Tabla 6, a continuación.

Tabla 6 Farmacocinética de 8'OH-DHE			
	Migranal® (2 mg intranasal)	INP104 (1,45 mg intranasal)	D.H.E. 45® (1 mg IV)
AUC _{0-inf} (pg*h/ml) [%CV]	1113 [53 %] n = 6	1063 [59 %] n = 20	924 [63 %] n = 28
C _{máx} (pg/ml) [%CV]	42 [35 %] n = 8	58 [44 %] n = 24	392 [26 %] n = 28
T _{máx} (h)	2,30 [57 %] n = 8	1,43 [53 %] n = 24	0,08 [8 %] n = 28

- 5 Estos datos demuestran que la administración intranasal de 1,45 mg de DHE mediante INP104 proporciona una exposición sistémica al metabolito activo de DHE equivalente a la de la administración intravenosa en bolo de 1,0 mg de DHE. Además, el metabolito se detectó en solo 8 sujetos después de la administración intranasal de Migranal®, frente a 24 sujetos después de la administración intranasal de INP104.

5. EQUIVALENTES

- 10 Aunque esta invención se ha divulgado con referencia a realizaciones específicas, es evidente que otros expertos en la materia pueden idear otras realizaciones y variaciones de esta invención sin apartarse del alcance de la invención. Las reivindicaciones adjuntas están destinadas a ser interpretadas para incluir todas las realizaciones y variaciones equivalentes de acuerdo con el Protocolo interpretativo del Artículo 69 CPE.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales, para usar en un método de tratamiento agudo de la cefalea migrañosa con o sin aura mediante administración intranasal,
5 **caracterizado por que** el método comprende administrar intranasalmente a un sujeto con cefalea migrañosa una dosis eficaz de la composición farmacéutica líquida; en donde la dosis comprende aproximadamente 1,45 mg de DHE o una de sus sales, y se administra en la nariz como una pluralidad de dosis divididas durante un período de no más de 1 minuto mediante un dispositivo de administración intranasal de dosis medidas impulsado por propulsor y accionado manualmente.
- 10 2. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis se administra en dos dosis divididas; opcionalmente en donde se administra una dosis dividida a cada fosa nasal.
- 15 3. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la dosis se administra opcionalmente durante no más de 45 segundos; o durante no más de 30 segundos.
- 20 4. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el volumen de composición líquida administrado por dosis dividida es de 140-250 µl; opcionalmente en donde el volumen de composición líquida administrado por dosis dividida es de 175 µl-225 µl, o en donde el volumen de composición líquida administrado por dosis dividida es de aproximadamente ~ 200 µl.
5. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
25 en donde la composición líquida comprende una sal de DHE, tal como mesilato de DHE; opcionalmente en donde la composición líquida comprende mesilato de DHE a una concentración de 2,5-7,5 mg/ml o en donde la composición líquida comprende 3,5-6,5 mg/ml de mesilato de DHE o en donde la composición líquida comprende 4,0 mg/ml de mesilato de DHE;
y/o en donde la composición líquida comprende además cafeína; opcionalmente en donde la composición líquida comprende cafeína a una concentración de 10 mg/ml;
30 y/o en donde la composición líquida comprende además dextrosa; opcionalmente en donde la composición líquida comprende dextrosa a una concentración de 50 mg/ml;
en donde la composición líquida comprende opcionalmente 4,0 mg/ml de mesilato de DHE, 10,0 mg/ml de cafeína y 50 mg/ml de dextrosa.
- 35 6. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde, antes del primer accionamiento manual, la composición farmacéutica líquida y el propulsor no están en contacto dentro del dispositivo.
- 40 7. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica líquida está contenida en un vial y el propulsor está contenido en un cartucho, en donde el cartucho es un cartucho presurizado.
- 45 8. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde, entre sucesivos accionamientos manuales, la composición farmacéutica líquida del vial y el propulsor del cartucho no están en contacto dentro del dispositivo; opcionalmente, en donde cada accionamiento manual pone en contacto un volumen medido de composición farmacéutica líquida y un volumen medido por separado de propulsor dentro de una cámara de dosis del dispositivo;
50 y opcionalmente en donde el contacto del propulsor con la composición farmacéutica líquida dentro de la cámara de dosis del dispositivo crea una pulverización de la composición farmacéutica líquida a medida que la formulación se expulsa a través de una boquilla del dispositivo, opcionalmente, en donde la boquilla tiene una pluralidad de luces, y la pulverización se expulsa simultáneamente a través de una pluralidad de luces de boquilla; y opcionalmente en donde el propulsor es un propulsor de hidrofluoroalcano tal como hidrofluoroalcano-134a.
- 55 9. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto ha experimentado la aparición de al menos un síntoma prodrómico de migraña; y/o en donde el sujeto tiene migraña asociada a la menstruación; y/o en donde el sujeto tiene migraña que no responde a los fármacos triptanos; y/o en donde el sujeto se autoadministra la composición farmacéutica líquida o en donde un cuidador del sujeto administra la composición farmacéutica líquida al sujeto.
- 60 10. Un kit para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura mediante la administración intranasal de una composición farmacéutica líquida que comprende dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales, que comprende:
un vial, dentro del cual está contenida de forma que se puede sellar una dosis eficaz de la composición farmacéutica líquida que comprende aproximadamente 1,45 mg de DHE o una de sus sales,
y un dispositivo,
65 en donde el vial está configurado para poder unirse al dispositivo,
y en donde el dispositivo, al unir el vial, es un dispositivo de administración intranasal de dosis medidas, impulsado por propulsor, accionado manualmente que es adecuado para la administración de la dosis eficaz de la composición farmacéutica líquida en la nariz como una pluralidad de dosis divididas durante un período de no más

de 1 minuto.

11. El kit de la reivindicación 10, en donde el dispositivo comprende un cartucho, en donde el cartucho es un cartucho presurizado que contiene propulsor, ya sea en una cantidad suficiente para administrar no más de 1 dosis de composición farmacéutica líquida, o en una cantidad suficiente para administrar más de 1 dosis de composición farmacéutica líquida; y opcionalmente en donde, después de unir el vial al dispositivo y antes del primer accionamiento manual, la composición farmacéutica líquida y el propulsor no están en contacto dentro del dispositivo; opcionalmente en donde, entre sucesivos accionamientos manuales, la composición farmacéutica líquida del vial y el propulsor del cartucho no están en contacto dentro del dispositivo; y opcionalmente en donde cada accionamiento manual pone en contacto un volumen medido de composición farmacéutica líquida y un volumen medido por separado de propulsor dentro de una cámara de dosis del dispositivo; y opcionalmente en donde el contacto del propulsor con la composición farmacéutica líquida dentro de la cámara de dosis del dispositivo crea una pulverización de la composición farmacéutica líquida a medida que la formulación se expulsa a través de una boquilla del dispositivo.
12. El kit de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde la composición farmacéutica líquida dentro del vial comprende una sal de DHE, tal como mesilato de DHE; opcionalmente en donde la composición líquida comprende mesilato de DHE a una concentración de 2,5-7,5 mg/ml, o en donde la composición líquida comprende 4,0 mg/ml de mesilato de DHE; opcionalmente en donde la composición líquida comprende 4,0 mg/ml de mesilato de DHE, 10,0 mg/ml de cafeína y 50 mg/ml de dextrosa; opcionalmente en donde el vial no contiene más de 2 ml de composición farmacéutica líquida, tal como aproximadamente 1 ml de composición farmacéutica líquida.
13. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en donde el dispositivo comprende:
- una carcasa que está configurada para ser sujeta por un usuario, comprendiendo la carcasa una parte superior y una empuñadura accionadora configurada para moverse con respecto a la parte superior de la carcasa cuando el usuario aplica una fuerza a la empuñadura accionadora;
 - un cartucho que contiene un propulsor, en donde el cartucho está configurado para liberar al menos una parte del propulsor al accionar el cartucho;
 - una cámara de dosis en comunicación fluida con el cartucho y configurada para recibir la forma farmacéutica intranasal y el propulsor; y
 - una boquilla dispuesta en un extremo distal de la cámara de dosis, estando configurada la boquilla para insertarse en una fosa nasal del usuario.
14. El kit de la reivindicación 13, en donde el dispositivo comprende además una unión que acopla el cartucho y la cámara de dosis, comprendiendo la unión una primera rama configurada para acoplarse al cartucho, una segunda rama configurada para acoplarse a un vial que contiene la forma farmacéutica intranasal, y una tercera rama configurada para acoplarse a la boquilla; opcionalmente, en donde el dispositivo comprende además una válvula unidireccional situada dentro de la segunda rama y configurada para evitar que el propulsor liberado en la primera rama entre en la segunda rama; opcionalmente, en donde el dispositivo comprende además un muelle de extensión que está acoplado a la carcasa en un primer extremo y a la empuñadura accionadora en un segundo extremo, en donde el muelle está configurado para aumentar un umbral de fuerza para accionar el cartucho; y opcionalmente en donde el umbral de fuerza para accionar el cartucho es mayor que el umbral de fuerza para accionar una bomba dosificadora de un vial que contiene la forma farmacéutica intranasal, de manera que la fuerza aplicada a la empuñadura accionadora por el usuario hace que la forma farmacéutica intranasal entre en la cámara de dosis antes de que el propulsor liberado entre en la cámara de dosis.
15. El kit de la reivindicación 14, en donde la empuñadura accionadora comprende un elemento de guía que está configurado para envolver al menos una parte del cartucho; opcionalmente, en donde el elemento de guía se extiende a lo largo de una longitud del cartucho y captura un primer extremo del cartucho opuesto a un segundo extremo del cartucho que está configurado para liberar al menos una parte del propulsor; y opcionalmente en donde cuando el usuario aplica la fuerza, el elemento de guía está configurado para transmitir la fuerza al cartucho, accionando de este modo el cartucho.
16. El kit de la reivindicación 13, en donde el dispositivo comprende además un cono de nariz integrado con la carcasa, en donde el cono nasal está configurado para guiar o alinear el dispositivo durante la inserción en la nariz de un usuario; o comprendiendo además un difusor, que puede ser un miembro poroso, colocado en un primer extremo de la cámara de dosis de manera que el propulsor liberado esté configurado para pasar a través del difusor; opcionalmente, en donde el difusor está configurado para convertir el propulsor líquido en propulsor gaseoso a medida que el propulsor liberado pasa a través del difusor; o en donde la cámara de dosis está además configurada para recibir secuencialmente la forma farmacéutica intranasal seguida del propulsor.

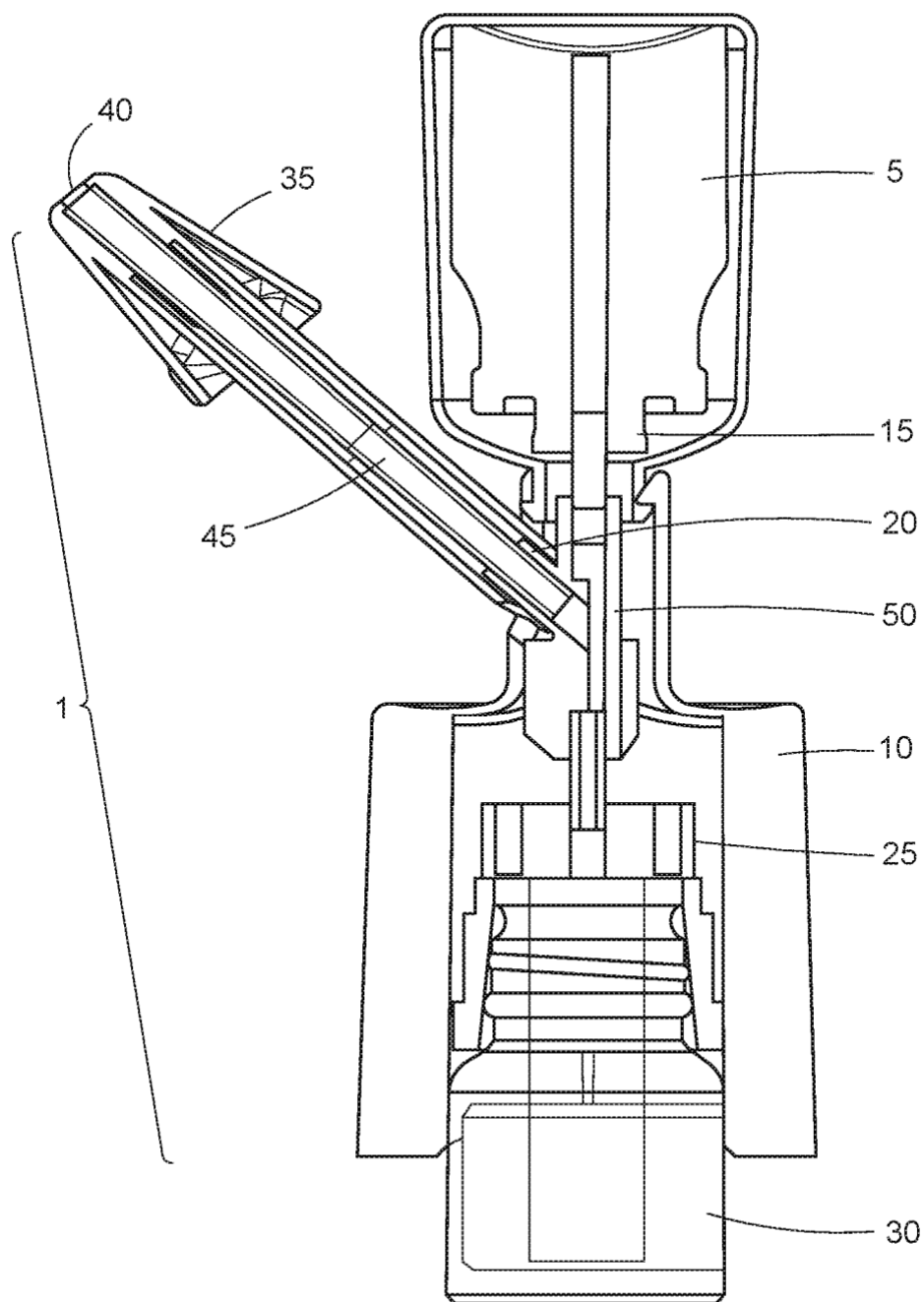


FIG. 1

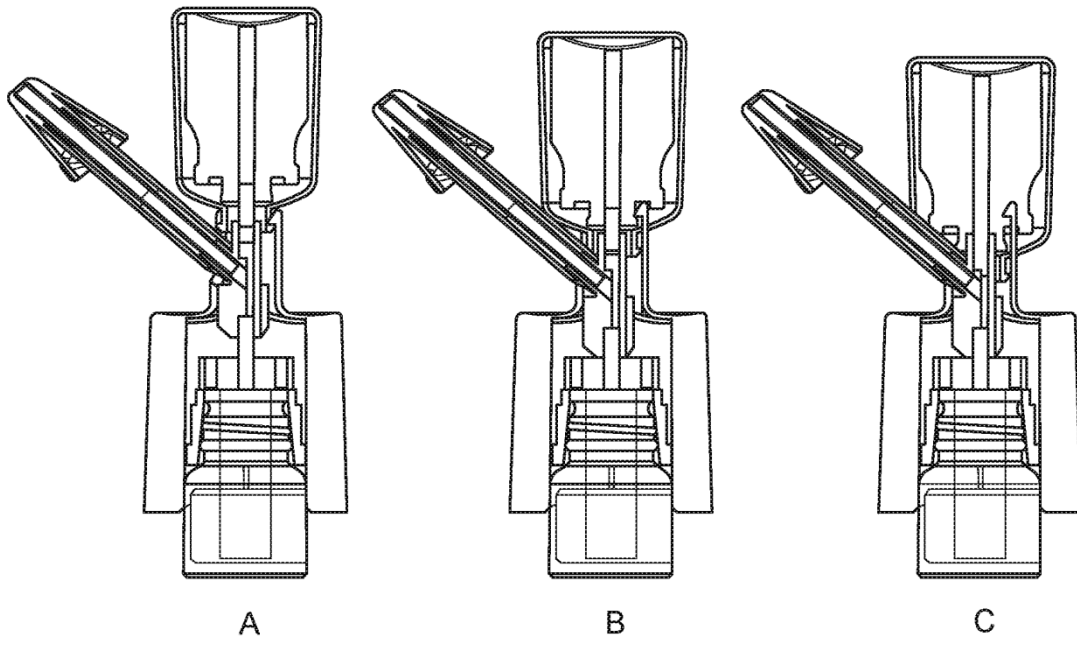


FIG. 2

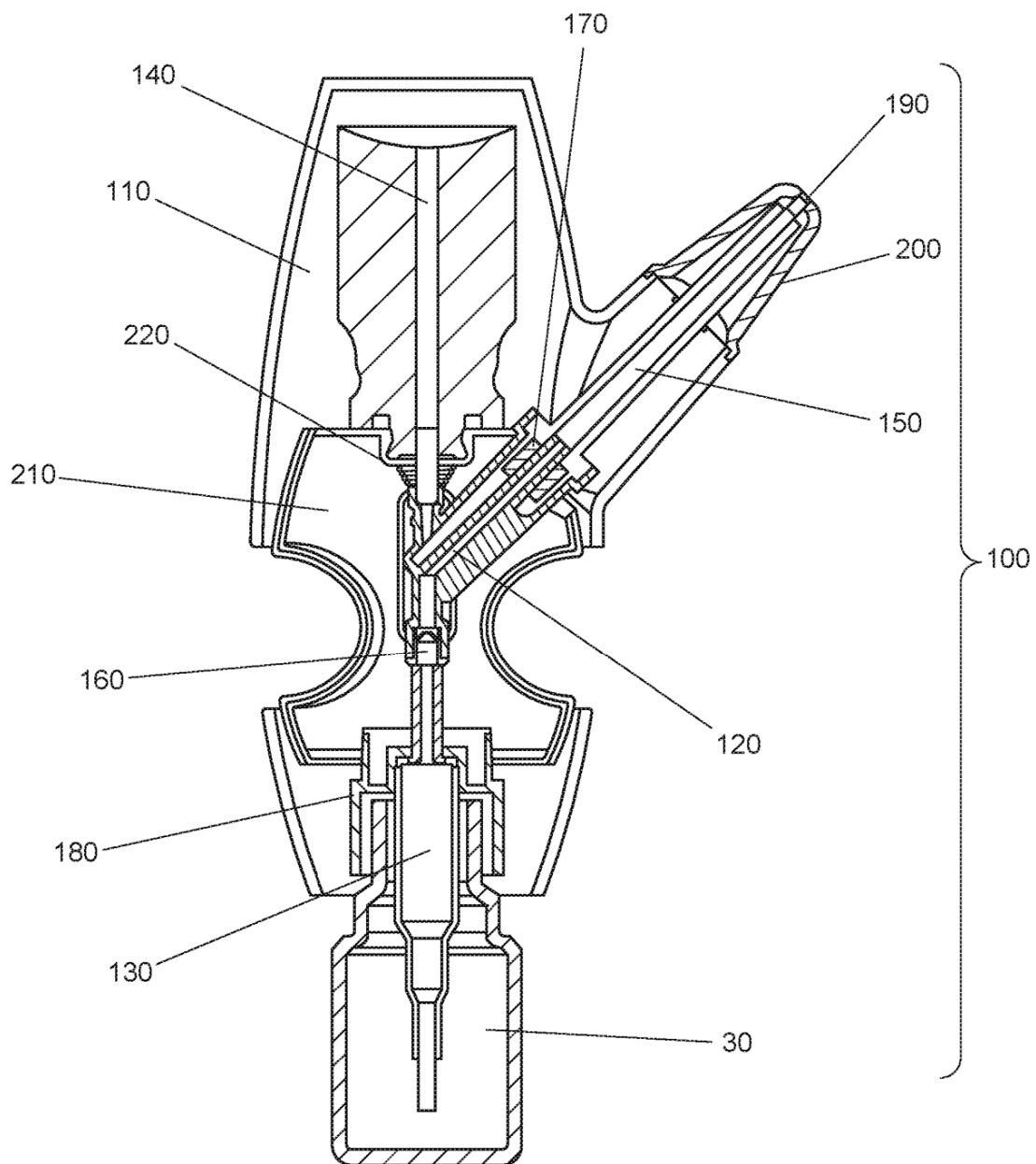


FIG. 3

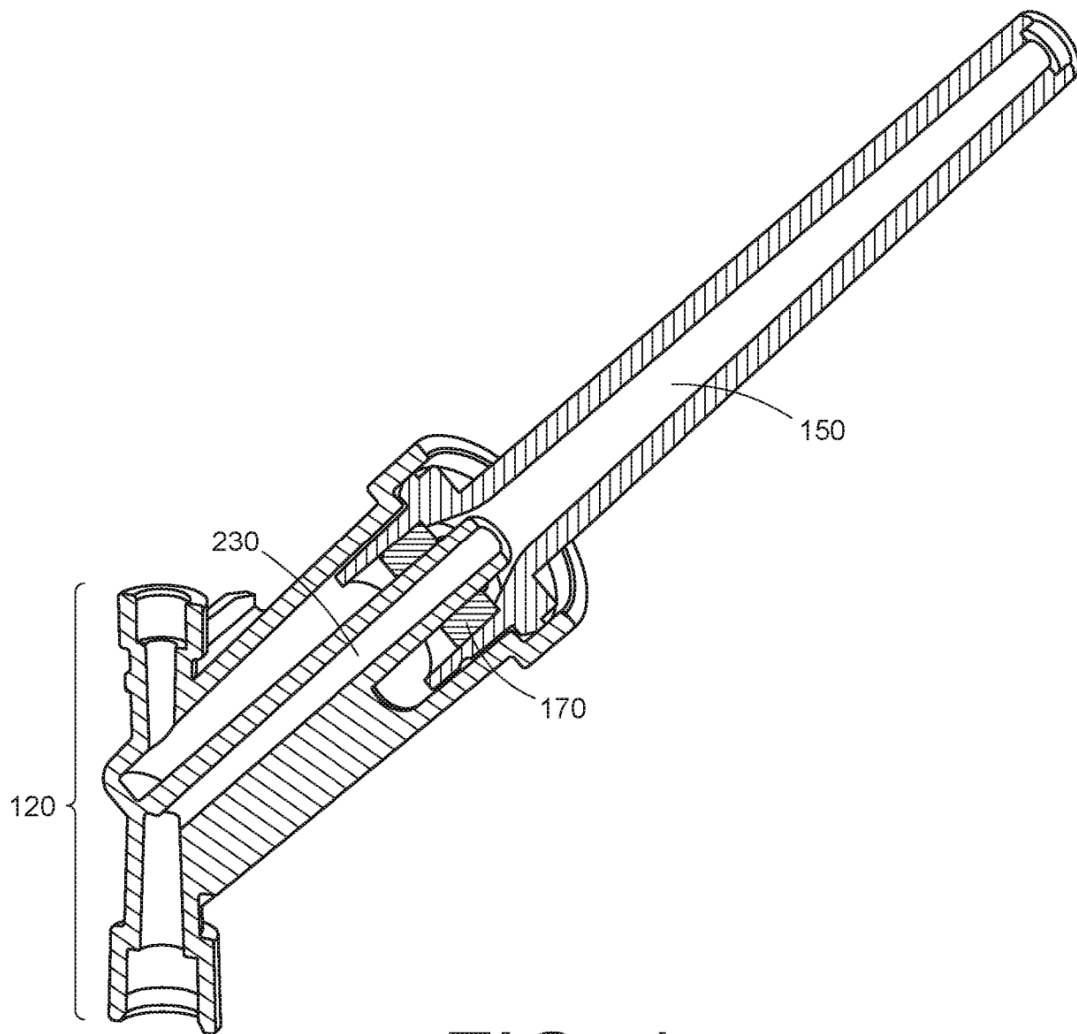


FIG. 4

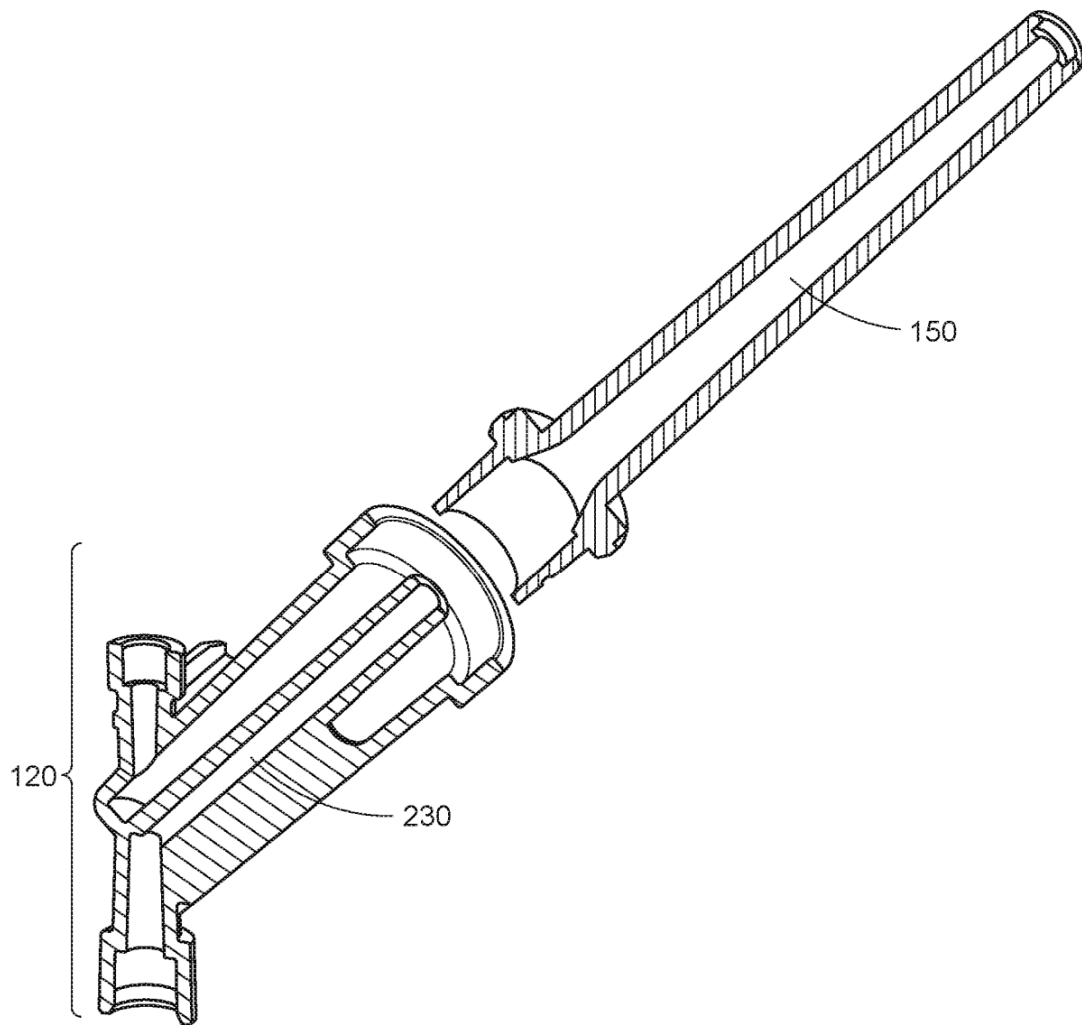


FIG. 5A

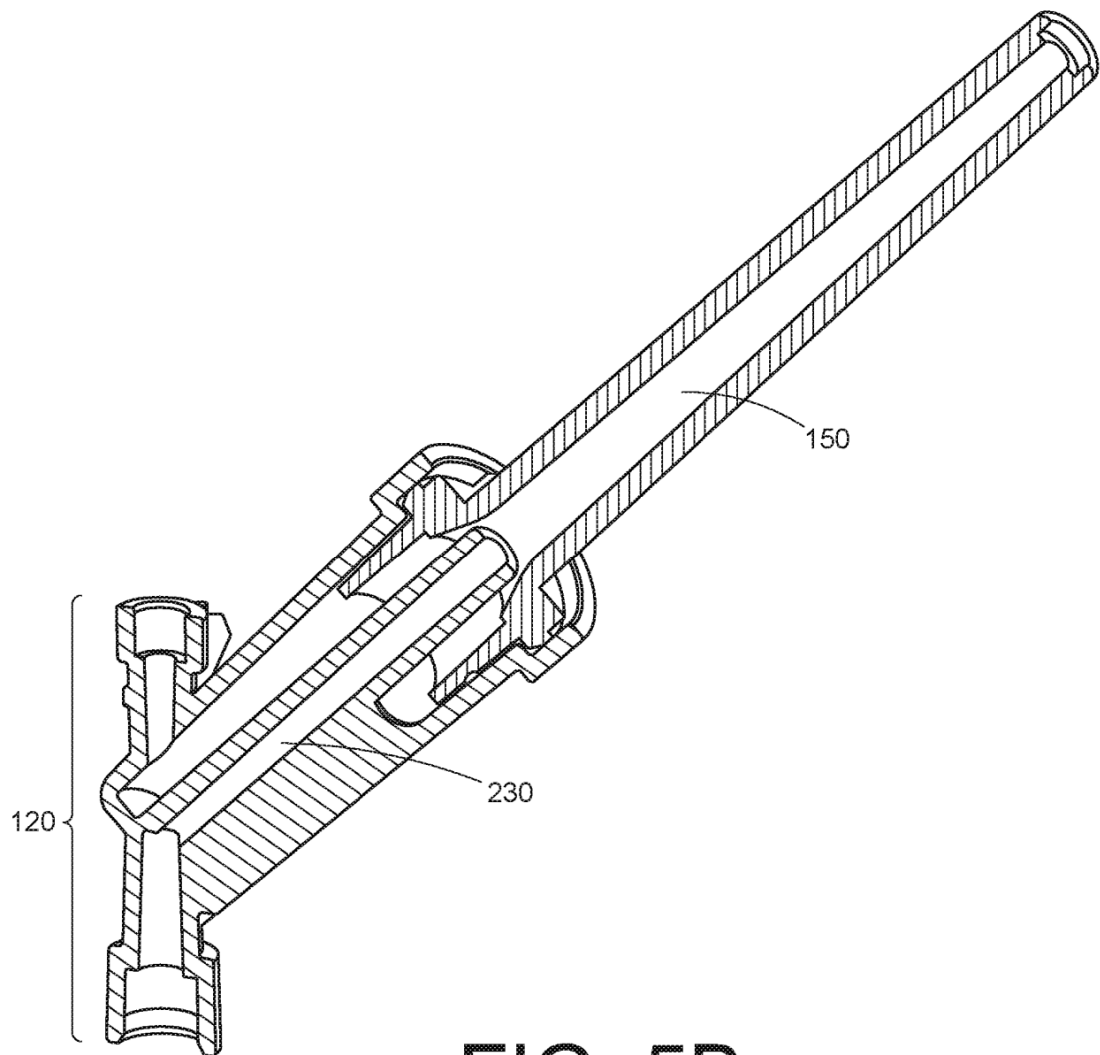
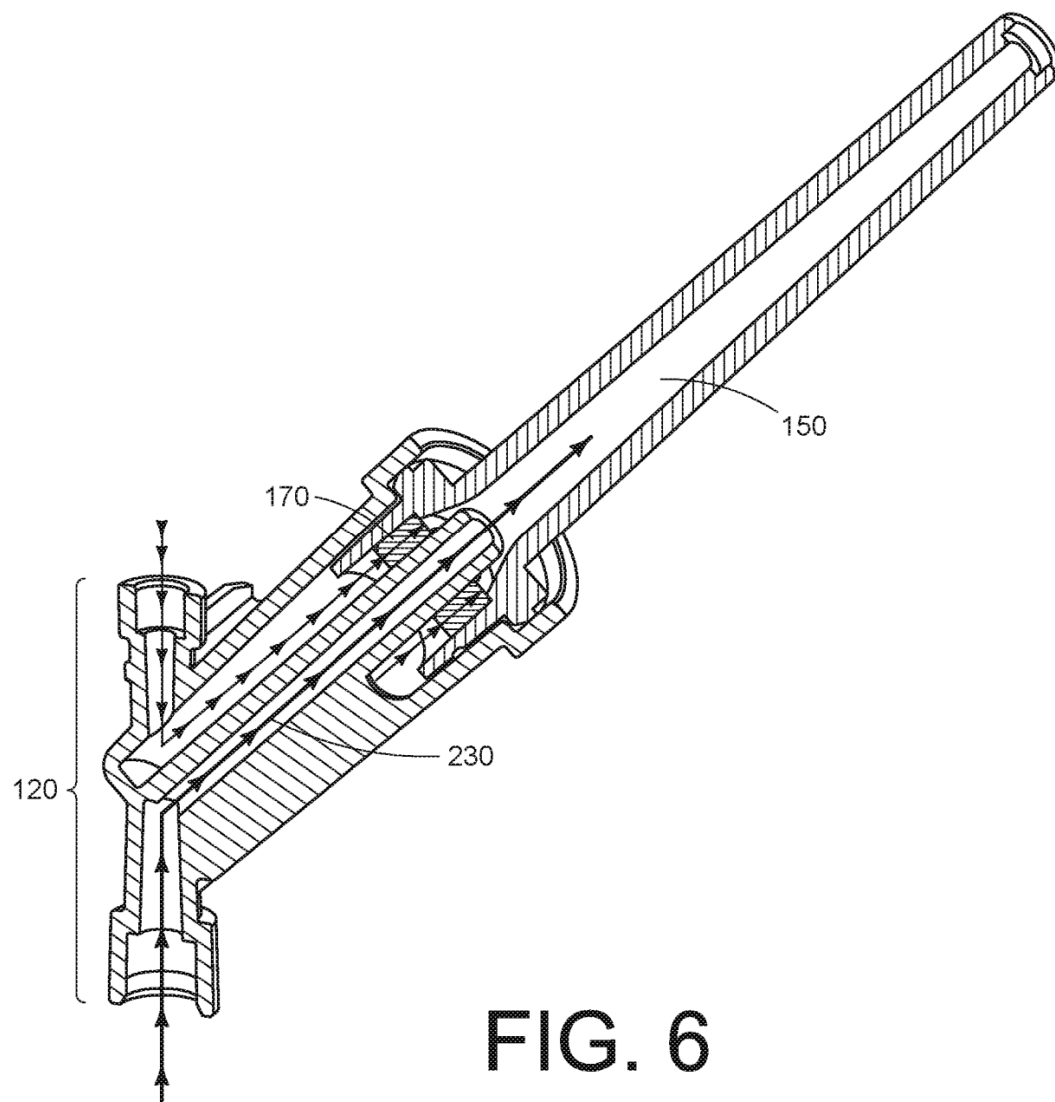


FIG. 5B



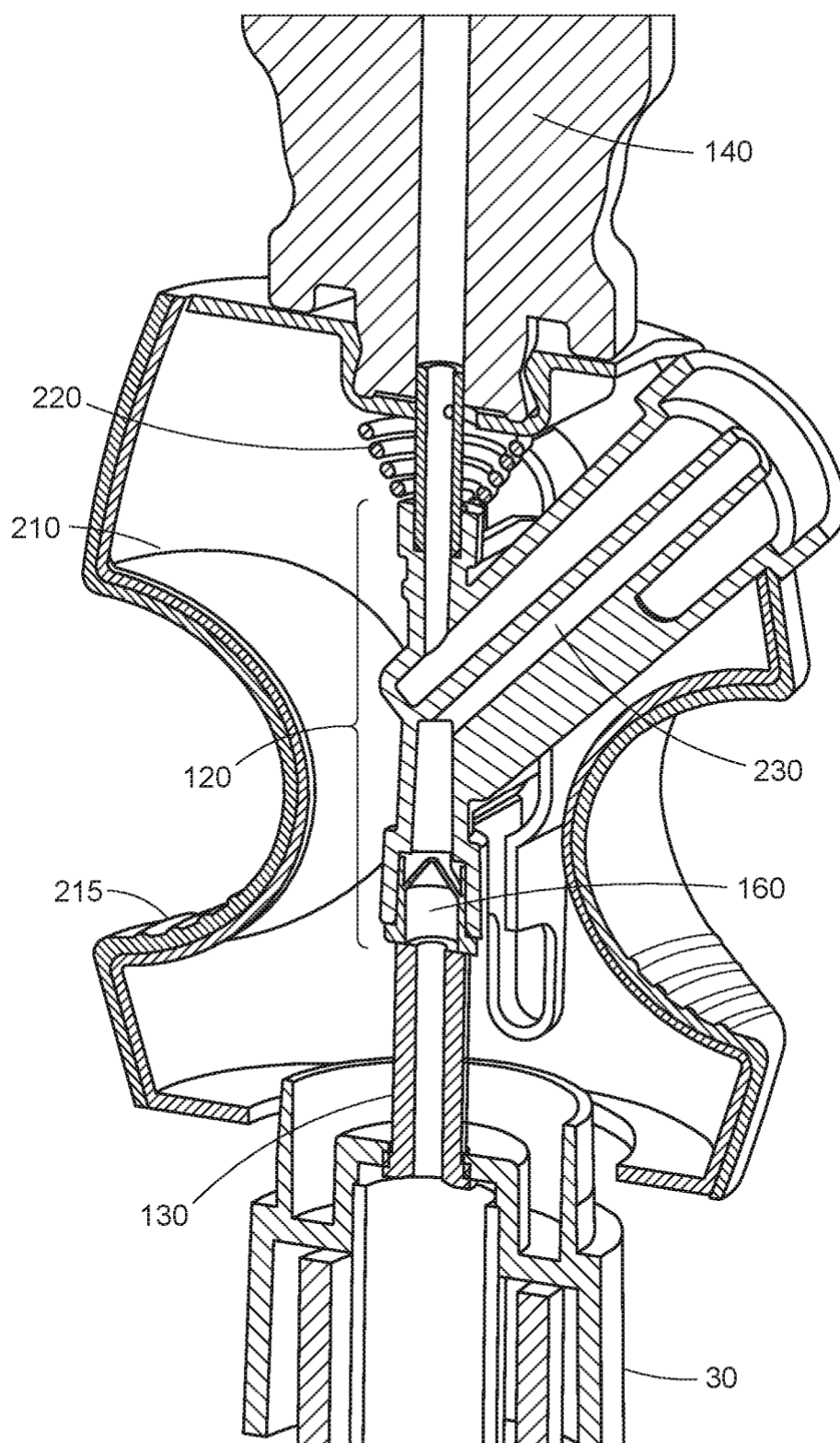


FIG. 7

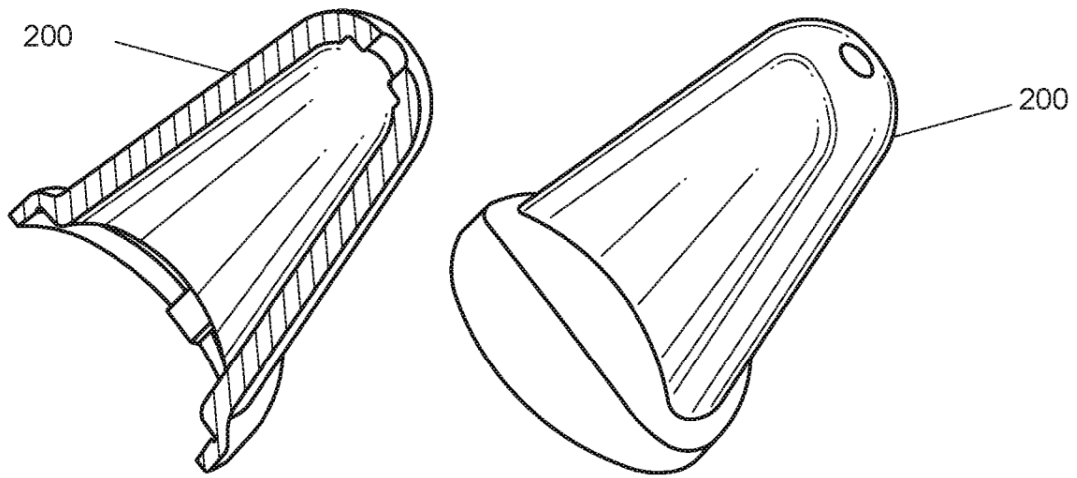


FIG. 8

FIG. 9A

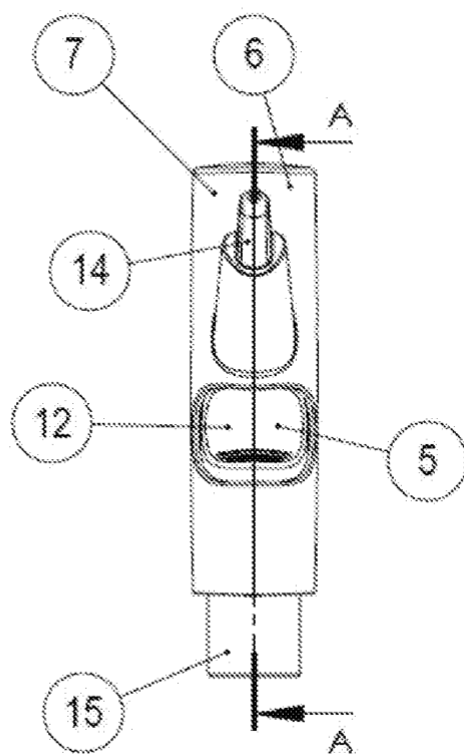
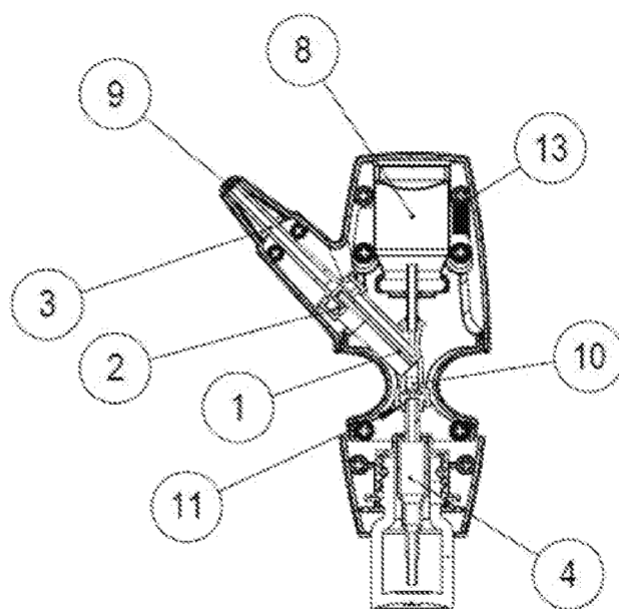


FIG. 9B



SECCIÓN A-A

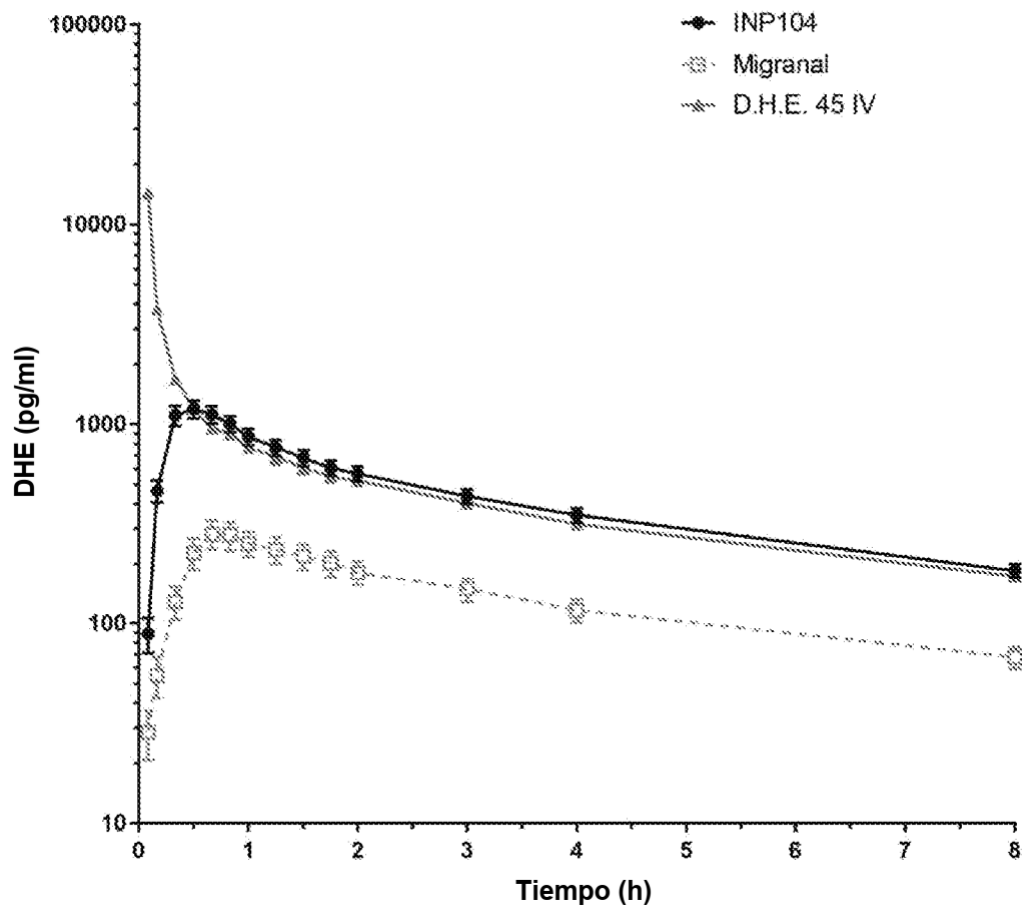


FIG. 10A

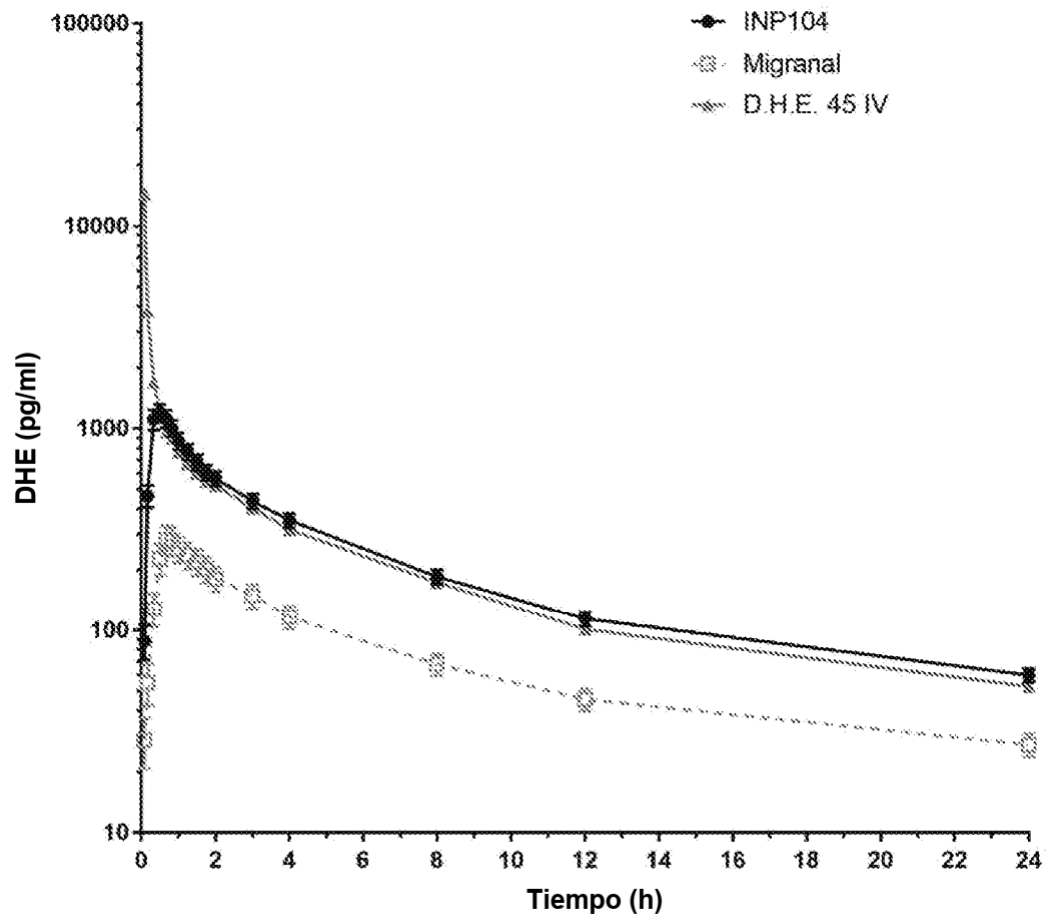


FIG. 10B

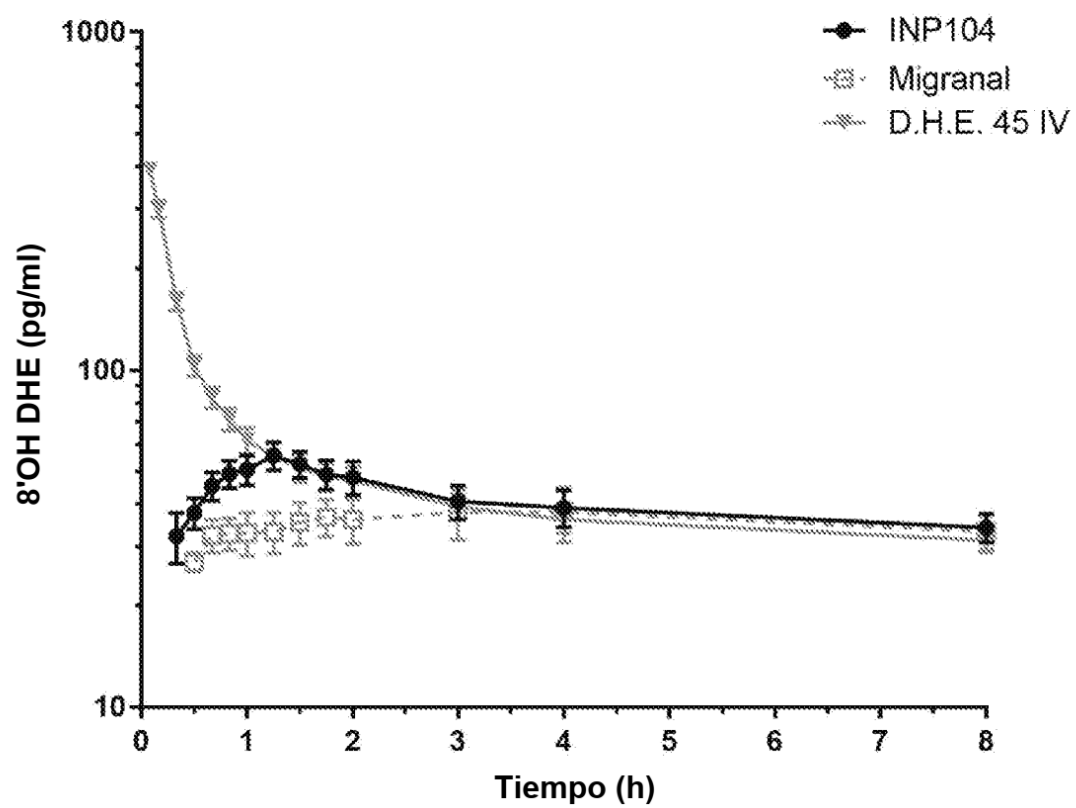


FIG. 11A

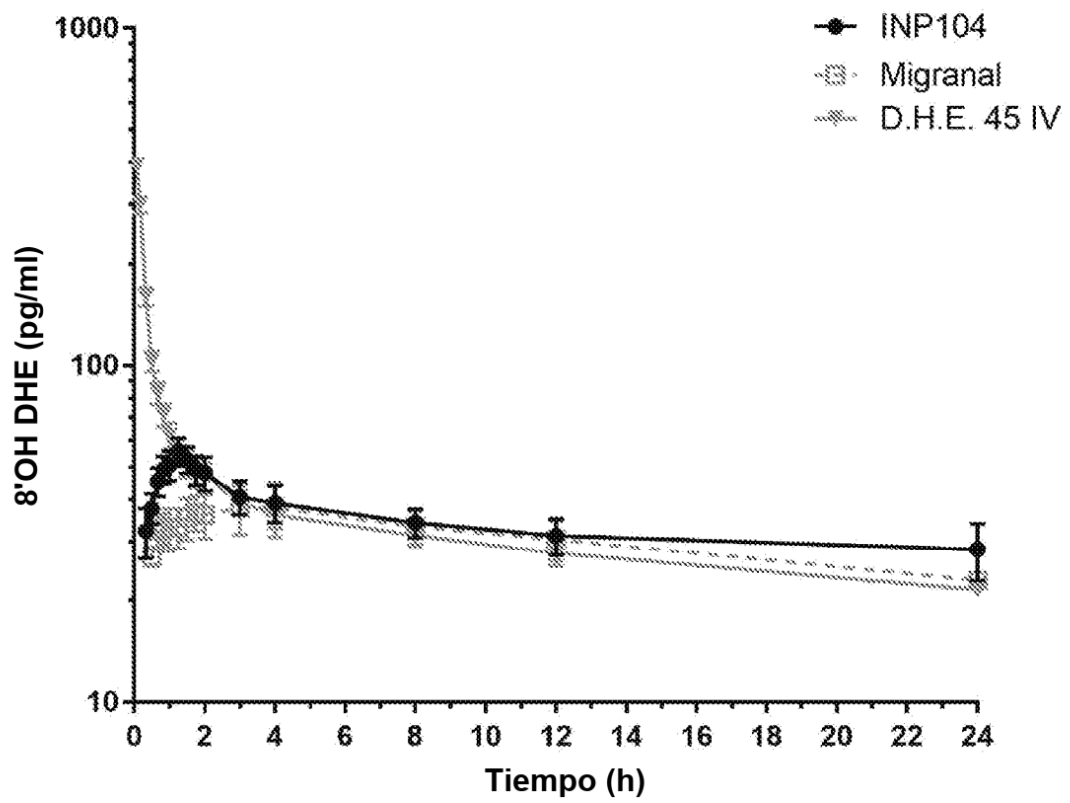


FIG. 11B

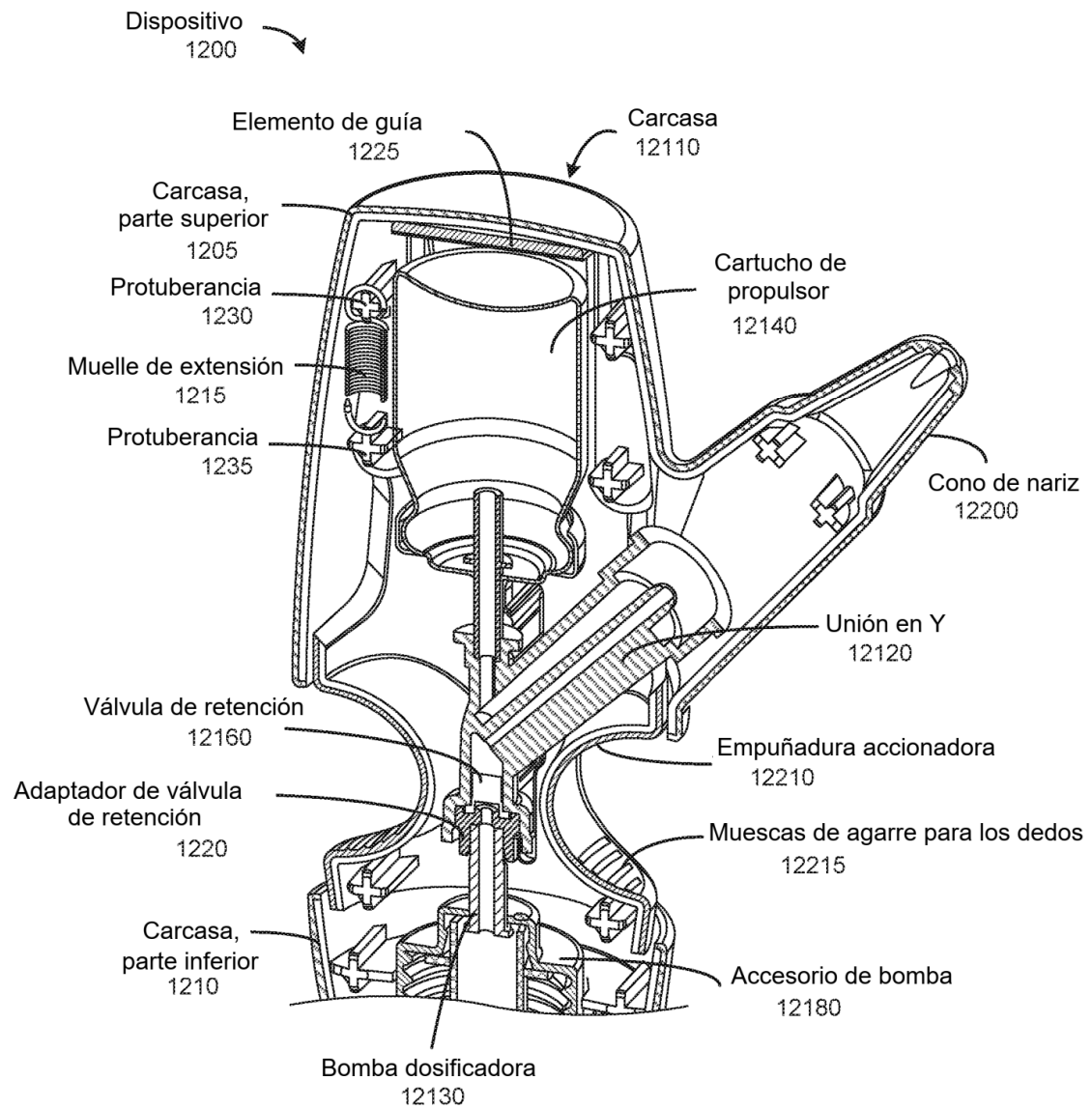


FIG. 12A

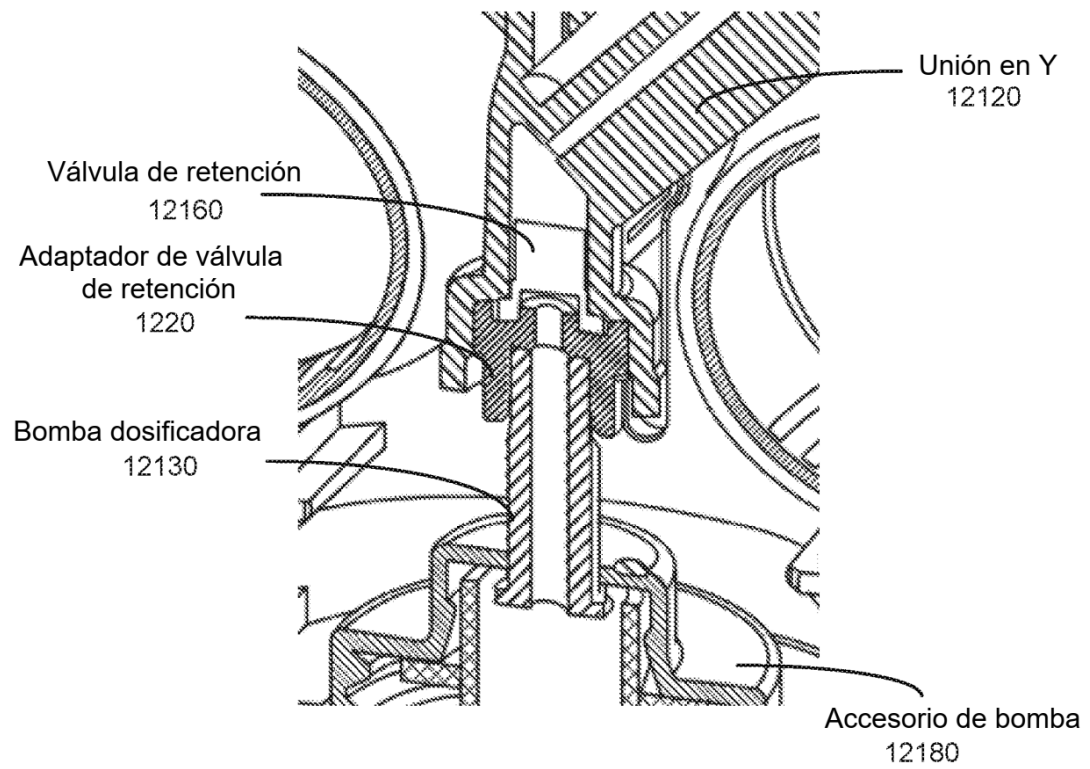


FIG. 12B



FIG. 13A

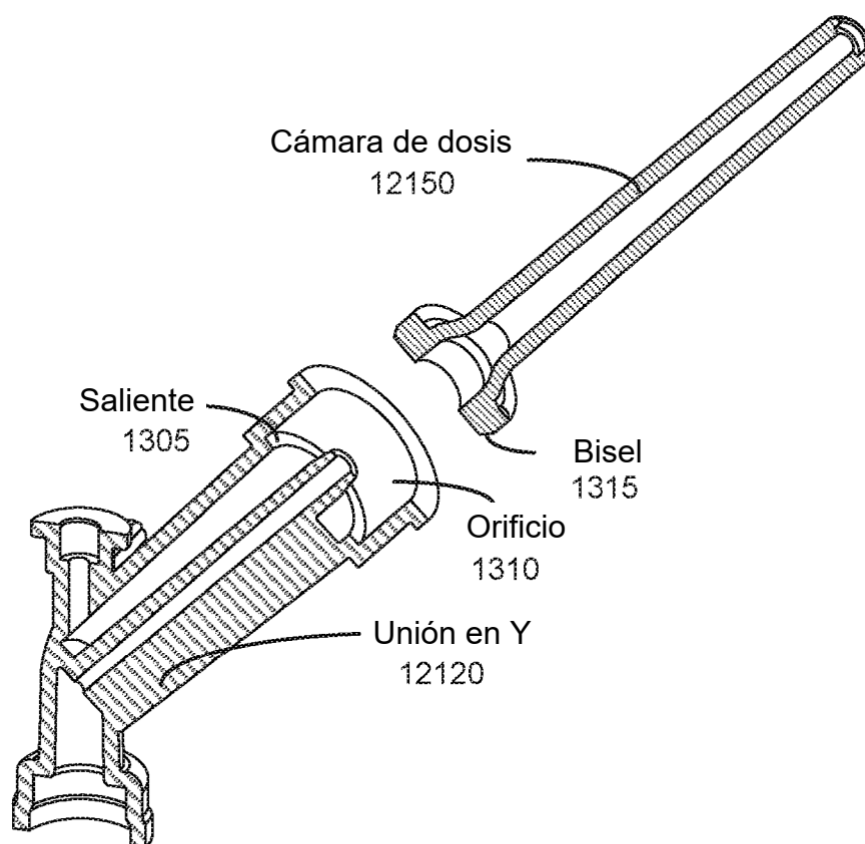


FIG. 13B

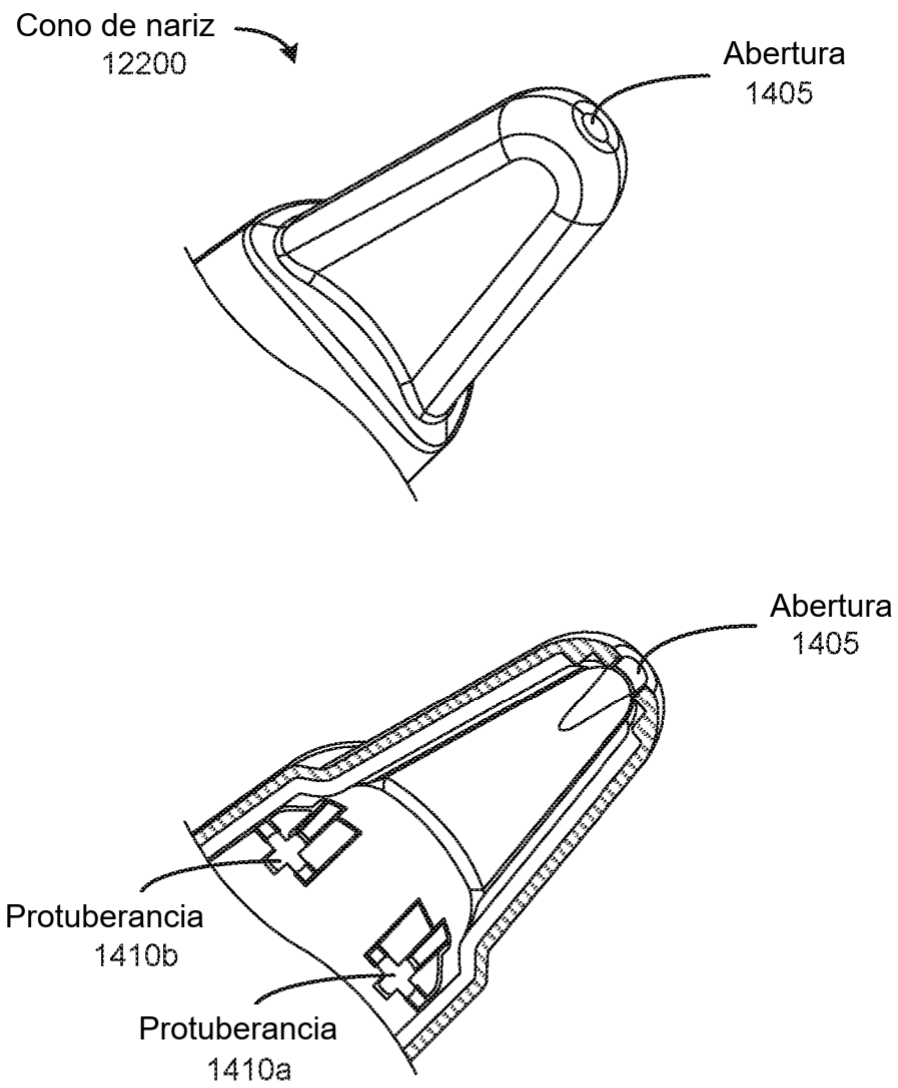


FIG. 14