

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA SUMINISTRO NASAL

Esta invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que contienen antagonistas de opioides que son
5 útiles en el tratamiento, *entre otras cosas*, de una sobredosis de opioides/opiáceos. La invención también se refiere a métodos para fabricar tales composiciones y formularlas en formas de dosificación, así como a su uso en el tratamiento de la sobredosis de opioides/opiáceos.

Estado de la técnica y antecedentes

La inclusión o análisis de un documento publicado aparentemente de forma previa en esta memoria descriptiva no deben tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el
15 documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

La adicción a las drogas es un problema mundial, del cual la dependencia de opioides es un componente importante. Los opioides y los opiáceos son muy adictivos. Las personas a menudo comienzan
20 a usar opioides ilegales, como la heroína (diamorfina), con fines recreativos, pero esto comúnmente conduce a la dependencia.

Dicho esto, una nueva cohorte de individuos dependientes de opioides ha comenzado a surgir en aproximadamente la última década, particularmente en EE. UU., a saber, los llamados adictos
25 de "cuello blanco", que se han vuelto dependientes de los opioides recetados, que generalmente se comienzan a tomar para el tratamiento del dolor.

Esto ocurre debido al uso cada vez más extenso de opioides medicinales como analgésicos, en el tratamiento del dolor
30 oncológico crónico de moderado a severo, así como del dolor agudo (por ejemplo, durante la recuperación de cirugías y el dolor

irruptivo). Además, su uso está aumentando en el tratamiento del dolor crónico no maligno.

Las personas que se vuelven adictas a los opioides recetados a veces pasan a drogas ilícitas ("callejeras"), como la heroína. Esto puede deberse a que la heroína es más barata y (en términos relativos) más fácil de obtener que un opioide recetado.

En 2010 se estimó que había 15,5 millones de personas dependientes de opioides en todo el mundo. La prevalencia en Australasia, Europa Occidental y América del Norte fue más alta que la prevalencia combinada a nivel mundial. Según el Informe del Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías de 2017, se estima que en 2016 había 1,3 millones de consumidores de opioides de alto riesgo en Europa. La crisis de los opioides ha afectado especialmente a EE. UU. y ha aumentado durante los últimos años.

Por lo tanto, la dependencia de opioides es un problema de salud importante y el uso de opioides a largo plazo está relacionado con un riesgo sustancialmente mayor de muerte prematura por sobredosis de drogas, violencia y suicidio, así como varios otros problemas de salud de notoriedad, y un impacto socioeconómico cada vez más creciente en términos de costo de atención médica, pérdida de productividad, tratamiento de adicciones y actividad criminal (ver Florence *et al*, *Med. Care.*, **54**, 901 (2016)).

Los adictos a los opioides suelen alimentar su adicción comprando directamente opioides "callejeros", en forma de polvos a base de opioides (como la heroína). La heroína generalmente se mezcla (o "corta") con aditivos antes de su venta por traficantes de drogas, cuya cantidad e identidad casi siempre son desconocidas para el que las consume. Además, existe una cantidad creciente de adictos a los que les venden y que consumen opioides más potentes destinados al tratamiento, por ejemplo, del dolor,

como el fentanilo y sus análogos (véase, por ejemplo, Prekupec et al, *J. Addict. Med.*, **11**, 256-265 (2017)).

Incluso sin estos problemas adicionales, los opioides son medicamentos extremadamente peligrosos si no se administran bajo supervisión médica. Como no hay controles de calidad sobre las drogas ilícitas que se venden, particularmente en relación con los problemas de pureza y potencia discutidos anteriormente, todo el proceso es una especie de "lotería", lo que aumenta el peligro y la probabilidad de sobredosis.

La sobredosis de opioides conduce a una frecuencia cardíaca y respiratoria reducidas, lo que lleva a hipoxia. La hipoxia no solo conduce a efectos a corto y largo plazo en el sistema nervioso central, incluido el coma y el daño cerebral permanente, sino que a menudo conduce a la muerte. Las sobredosis de opioides, en particular de heroína, son muy frecuentes. En 2015, las sobredosis de drogas representaron 52 404 muertes en Estados Unidos, de las cuales 33 091 (63,1 %) involucraron un opioide (ver Rudd et al, *MMWR*, 65, 1445 (2016)). No es inaudito que las personas tengan una sobredosis la primera vez que consumen heroína.

Un sujeto que ha tenido una sobredosis de un opioide requiere atención médica urgente. Los únicos medicamentos que pueden emplearse para tratar eficazmente las sobredosis de opioides son los antagonistas de los receptores de opioides, que actúan uniéndose a los receptores de opioides, desplazando a los agonistas opioides (como la heroína) sin provocar sus propios efectos opioides, ya sean intencionados (p. ej., euforia) o no intencionados y/o no potencialmente peligrosos (incluida la reducción respiratoria). La administración de emergencia de antagonistas de opioides puede reducir (a veces por completo) el

grado de intoxicación por opioides y, en esencia, “revertir” una sobredosis de opioides.

Los antagonistas de opioides se administran como soluciones intravenosas en los hospitales y departamentos de accidentes y emergencias por personal médico calificado. Sin embargo, fuera del entorno hospitalario, existen relativamente pocos tratamientos disponibles para el tratamiento de una sobredosis de opioides (o una sospecha de sobredosis).

Dos de estos tratamientos que están disponibles comercialmente comprenden el antagonista de opioide, naloxona, administrado en forma de una sola dosis, ya sea como un aerosol nasal líquido (Narcan®; que se pulveriza directamente en una fosa nasal) o como un autoinyector (Evzio®; que administra el fármaco por inyección en el músculo o debajo de la piel). Estos tratamientos a menudo los realizan los primeros intervinientes (es decir, personal no calificado médicamente, como equipos de ambulancia, paramédicos, oficiales de policía, familiares, amigos u otros cuidadores), ganando tiempo hasta que esté disponible una asistencia médica más calificada.

Sin duda, estos productos son eficaces para ayudar a salvar vidas. La naloxona y otros antagonistas de opioides son fármacos altamente solubles en agua, lo que permite la disolución de una dosis eficaz de, por ejemplo, naloxona en una pequeña cantidad de líquido (100 µL) en un producto como Narcan para tratar la sobredosis de opioides. Esto le permite actuar rápidamente en una situación de emergencia.

Sin embargo, en aproximadamente un tercio de los casos, se sabe que Narcan requiere dos o más dosis para revertir la sobredosis. Además, Narcan tiene la desventaja de que no se debe permitir que se congele (de lo contrario, no se puede administrar). Este es un problema en climas fríos, por ejemplo,

si el producto se deja dentro del vehículo de un primer interviniente durante la noche.

Evzio, por su parte, es un producto parenteral que requiere una aguja, presentando dificultades y/o problemas importantes para algunos primeros intervinientes en una situación urgente.

Debido al enorme aumento en las muertes por sobredosis por el uso indebido de opioides, existe una demanda considerable de medicamentos para la prevención de la sobredosis de opioides, y también una clara necesidad clínica de medicamentos alternativos y/o mejorados, en términos de su potencia, inicio y duración de la acción, así como de su reproducibilidad y fiabilidad en una situación de emergencia, lo que sin duda constituye el tratamiento de una sobredosis de opioides.

Además del producto comercial, Narcan, también se describen aerosoles intranasales líquidos en la solicitud de patente internacional WO 2018/064672 y las solicitudes de patente de EE. UU. US 2018/0092839A y US 2019/0070105A.

Las formulaciones de polvo seco que comprenden antagonistas de opioides que pueden administrarse por inhalación o por vía intranasal se conocen, entre otras, por las solicitudes de patente internacional WO 2010/142696 y WO 2019/038756, y la solicitud de patente estadounidense US 2018/0092839A.

Russo *et al* (*J. Pharm. Sci.* **95**, 2253 (2006)) describe el secado por pulverización del compuesto analgésico de opioide, morfina, con numerosos excipientes. Las formulaciones secadas por pulverización también se describen en Vengerovich *et al.*, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **163**, 737 (2017), donde se intentó microencapsular naloxona en varias sustancias, incluida la 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, con miras a al desarrollo de preparados de liberación sostenida basados en vehículos poliméricos para la atención de emergencia.

Los ésteres de azúcar son una clase de tensioactivos no iónicos naturales y biodegradables que constan de un "grupo principal" de azúcar hidrófilo esterificado con ácidos grasos. Las propiedades de los ésteres de azúcar dependen de la naturaleza del azúcar y de los ácidos grasos utilizados y del grado de esterificación del azúcar. Están hechos de productos naturales, azúcar y grasas comestibles, son insípidos, inodoros y biodegradables, y son relativamente no tóxicos con una ingesta diaria aceptable recomendada de hasta 30 mg/kg (Comité Mixto
5
10
15
FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA)). Los ésteres de azúcar, y en particular los ésteres de sacarosa, se utilizan ampliamente en las industrias alimentaria y cosmética, pero, hasta ahora, están relativamente infrautilizados en formulaciones farmacéuticas (véase, por ejemplo, el artículo de revisión de Szűts y Szabó-Révész en *Int. J. Pharm.*, **433**, 1 (2012)).

Se sabe que los ésteres de sacarosa son excelentes emulsionantes de tipo aceite en agua. Por ejemplo, las composiciones a base de emulsión que comprenden ésteres de sacarosa se describen en la solicitud de patente internacional WO
20
2005/065652. Véase también la solicitud de patente internacional WO 2003/061632.

También se han empleado ésteres de sacarosa para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua, como ciclosporina en formas de dosificación administradas por vía oral
25
(ver Hahn y Sucker, *Pharm. Res.*, **6**, 958 (1989)). (Cabe señalar que la naloxona y otros antagonistas de opioides son muy solubles en agua).

Otras formas de dosificación peroral que comprenden ésteres de sacarosa se describen, entre otras, en la solicitud de patente internacional WO 2016/016431.
30

Las solicitudes de patente internacional WO 2015/095389 y WO 2018/089709, y la patente de EE. UU. núm. US 9 895 444, también describen que compuestos relacionados, éteres de azúcar y en particular alquilglicósidos, pueden aumentar la biodisponibilidad de compuestos opioides en aerosoles nasales líquidos. Los ésteres de sacarosa también se mencionan en estos documentos. En la solicitud de patente estadounidense US 2016/0045474 se describen vehículos de administración de fármacos similares. Además, Kürti *et al* investigaron el efecto de los ésteres de sacarosa sobre la permeabilidad epitelial en un modelo de cultivo (ver *Toxicology in Vitro*, **26**, 445 (2012)), y Li *et al* investigaron el efecto de varios tensioactivos, incluido el laurato de sacarosa, en estudios de absorción *in vivo* en ratas, utilizando sumatriptán como fármaco modelo (consultar *Drug Delivery*, **23**, 2272 (2016)).

Sin embargo, según el conocimiento del solicitante, no se ha informado del uso de ésteres de sacarosa en formulaciones sólidas (por ejemplo, en polvo) destinadas a la administración intranasal.

Ahora hemos descubierto inesperadamente que es posible formular antagonistas de opioides en forma de composiciones de polvo seco, que proporcionan una mejora sorprendente y sustancial en la biodisponibilidad del antagonista de opioide, así como, aún más sorprendentemente, un aumento en la velocidad de absorción del antagonista de opioide, en comparación con productos disponibles comercialmente. En particular, hemos descubierto que las composiciones que se producen mediante un proceso de secado por pulverización con una combinación específica de materiales portadores como se describe a continuación, y/o composiciones de polvo seco similares que comprenden un sacárido de alquilo como un éster de sacarosa, son capaces de dar lugar a estos efectos inesperados.

Descripción de la invención

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona una formulación/composición farmacéutica sólida que es adecuada para la administración nasal de un antagonista de opioide, que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de un antagonista de opioide y un material portador farmacéuticamente aceptable.

Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona una formulación/composición farmacéutica sólida en forma de polvo que es adecuada para la administración nasal de un antagonista de opioide, que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de un antagonista de opioide, opcionalmente un sacárido de alquilo y un material portador farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, el polvo se produce mediante un proceso de secado por pulverización. Según un tercer aspecto de la invención, se proporciona una formulación/composición farmacéutica sólida en forma de un polvo secado por pulverización que es adecuado para la administración nasal de un antagonista de opioide, que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de un antagonista de opioide y un material portador farmacéuticamente aceptable, más preferentemente un material portador que comprende una combinación de al menos dos materiales portadores farmacéuticamente aceptables, al menos uno de los cuales es un disacárido y al menos uno de los cuales es una dextrina.

Las composiciones del primer, segundo y tercer aspecto de la invención se denominan en lo sucesivo en conjunto "las composiciones de la invención".

Los expertos en la técnica entenderán que el término "sólido" incluye cualquier forma de materia que conserva su forma

y densidad cuando no está confinada, y/o en la que las moléculas generalmente se comprimen tan fuertemente como lo permitan las fuerzas repulsivas entre ellas.

Los antagonistas de opioides que pueden emplearse en las composiciones de la invención incluyen cualquier compuesto que
5 tenga poca o ninguna actividad opioide, pero que sea capaz de desplazar un agonista opioide de un receptor opioide, revirtiendo o previniendo así los efectos farmacológicos de un agonista opioide, ya sea si los efectos son buscados (euforia, sedación
10 y/o reducción de los antojos) o no buscados (inconsciencia, frecuencia cardíaca reducida, función pulmonar reducida, hipoxia, etc.). En este sentido, el término "agonistas opioides" incluye ligandos de receptores de opioides exógenos (es decir, los mencionados anteriormente) y ligandos de receptores de opioides
15 endógenos (por ejemplo, endorfinas).

Los antagonistas de opioides incluyen, por tanto, naloxona, nalmefeno y naltrexona, o sus sales farmacológicamente aceptables. Las sales preferidas de estos compuestos incluyen sales de hidrocloruro. Se prefieren particularmente la naloxona y
20 el nalmefeno (y las sales de ambos).

En el contexto de la presente invención, el término "antagonistas de opioides" también puede incluir ingredientes farmacéuticos activos que se sabe que son antagonistas parciales de los receptores de opioides, tales como buprenorfina. La
25 buprenorfina puede denominarse "antagonista parcial de los receptores opioides" porque es un agonista parcial del receptor opioide μ . Tiene una alta afinidad de unión y compite con otros agonistas, como la metadona, la heroína y la morfina, en el receptor opioide μ . Los efectos agonistas opioides de la
30 buprenorfina son menores que los efectos máximos de otros agonistas opioides "completos", como la morfina, y están

limitados por un efecto de "límite máximo". Por tanto, el fármaco produce un menor grado de dependencia física que otros agonistas opioides, como la heroína, la morfina o la metadona y, por tanto, se utiliza en tratamientos de sustitución. Existe un riesgo reducido de sobredosis y un valor recreativo reducido en sujetos tolerantes a los opioides. La buprenorfina se ha incluido en la *Lista de medicamentos esenciales* de la OMS para el tratamiento de la dependencia de opioides.. El desplazamiento de los agonistas completos puede hacer que la buprenorfina sea útil en el contexto de la invención al ser capaz de revertir una sobredosis de opioides, con un menor grado de abstinencia precipitada en comparación con los antagonistas completos.

La cantidad de antagonista de opioide que se emplea en una composición de la invención debe ser suficiente para antagonizar el efecto de los agonistas del receptor opioide (ya sean exógenos y/o endógenos), precipitar los síntomas de abstinencia y/o efectuar la reversión de los efectos farmacológicos mencionados anteriormente. Las cantidades farmacológicamente apropiadas de antagonista de opioide (o sal de este) pueden ser determinadas por el experto y pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección que se va a tratar, y lo que sea más adecuado para un paciente particular. También es probable que esto varíe según la naturaleza de la formulación, así como la vía de administración, el tipo y la gravedad de la afección que se va a tratar, así como la edad, el peso, el sexo, la función renal, la función hepática y la respuesta del paciente particular que se va a tratar.

La cantidad total de antagonista de opioide que puede emplearse en una composición de la invención dependerá de la naturaleza del compuesto activo que se incluya, pero puede estar en el rango de aproximadamente 0,1 %, tal como aproximadamente 1 %, por ejemplo aproximadamente 2 % a aproximadamente 95 %. Por

ejemplo, la cantidad de antagonista de opioide puede ser de aproximadamente el 5 %, como aproximadamente el 10 % (por ejemplo, aproximadamente el 20 %) a aproximadamente el 95 %, como aproximadamente el 75 %, por ejemplo, aproximadamente el 50 %, por ejemplo, aproximadamente el 40 %, en peso basada en el peso total de la composición.

Las dosis apropiadas de antagonista de opioide (calculado como el ácido/base libres) por dosis unitarias están en el rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg (por ejemplo, aproximadamente 40 mg), como entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 30 mg (por ejemplo, aproximadamente 20 mg, tal como aproximadamente 10 mg), dependiendo del antagonista de opioide que se utilice.

Dosis adecuadas de naloxona (calculada como la base libre) están en el rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg (por ejemplo, aproximadamente 15 mg), como entre aproximadamente 1,5 mg y aproximadamente 10 mg, y por tanto, pueden ser de aproximadamente 1,8 mg, aproximadamente 5,4 mg, aproximadamente 9,0 mg (por ejemplo, aproximadamente 10,8 mg), más preferentemente aproximadamente 3,6 mg y especialmente aproximadamente 7,2 mg.

Las dosis adecuadas de nalmeveno (calculado como la base libre) por dosis unitaria pueden ser de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 6 mg, incluyendo aproximadamente 1,5 mg y, especialmente, aproximadamente 3,0 mg.

Las dosis adecuadas de naltrexona (calculada como la base libre) por forma de dosificación unitaria pueden ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg (por ejemplo, aproximadamente 15 mg), más preferentemente de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 10 mg.

En relación con cualquiera de los aspectos antes mencionados de la invención, los materiales portadores apropiados farmacéuticamente aceptables que pueden emplearse en las composiciones incluyen cualquier material relevante que sea
5 adecuado (y/o aprobado) para uso farmacéutico y/o para administración intranasal, y es capaz de mantener su integridad física y/o química, y/o no afectar la integridad física y/o química del antagonista de opioide y/o cualquier otro ingrediente que pueda estar presente en la composición (como el sacárido de
10 alquilo), en el estado sólido, en condiciones normales de almacenamiento.

La frase "mantenimiento de la integridad física y química" significa esencialmente estabilidad química y estabilidad en estado sólido.

15 En la expresión "estabilidad química", incluimos que cualquier composición de la invención puede almacenarse en forma sólida aislada, o cuando se carga en un aplicador nasal o un depósito para este (con o sin el envase farmacéutico apropiado), en condiciones normales de almacenamiento, con un insignificante
20 grado de degradación o descomposición química.

En la expresión "estabilidad en estado sólido", incluimos que cualquier composición de la invención puede almacenarse en una forma sólida aislada, o cuando se carga en un aplicador nasal o un depósito para este (con o sin el empaque farmacéutico
25 apropiado), bajo condiciones normales de almacenamiento, con un grado insignificante de transformación en estado sólido (p. ej., cristalización, recristalización, pérdida de cristalinidad, transición de fase de estado sólido (p. ej., entre un estado vítreo o gomoso, o una forma aglomerada)), hidratación,
30 deshidratación, solvatación o desolvatación.

Ejemplos de "condiciones normales de almacenamiento" para las composiciones de la invención, ya sea que se carguen en aplicadores, dispositivos, depósitos de medicamentos (como botes o recipientes) o de otro modo, incluyen temperaturas entre aproximadamente -50 °C y aproximadamente +80 °C (preferentemente entre aproximadamente -25 °C y aproximadamente +75 °C, como aproximadamente 50 °C), y/o presiones de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 bares (preferentemente presión atmosférica), y/o exposición a aproximadamente 460 lux de luz UV/visible, y/o humedades relativas de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 % (preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 %), durante períodos prolongados (es decir, mayor o igual a aproximadamente doce, tal como aproximadamente seis meses).

En tales condiciones, se puede descubrir que las composiciones de la invención están menos de aproximadamente 15 %, más preferentemente menos de aproximadamente 10 %, y especialmente menos de aproximadamente 5 %, degradadas químicamente/descompuestas y/o transformadas en estado sólido, según sea apropiado. El experto en la técnica apreciará que los límites superiores e inferiores mencionados anteriormente para la temperatura y la presión representan los extremos de las condiciones normales de almacenamiento, y que ciertas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante el almacenamiento normal (por ejemplo, una temperatura de 50 °C y una presión de 0,1 bar).

Dicha estabilidad química y, en particular, física es de importancia crítica en una formulación en estado sólido, tal como un polvo, que se va a emplear en el tratamiento de, por ejemplo, una sobredosis de opioides.

Es bien sabido que se pueden experimentar dificultades significativas al intentar obtener composiciones sólidas tanto química como físicamente estables, tales como polvos. En el presente caso, si la forma física de una composición de la invención cambia en condiciones normales de almacenamiento (por ejemplo, de un polvo que fluye libremente a una masa aglomerada que es difícil de descargar), probablemente conducirá a la no reproducibilidad de la dosis de antagonista de opioide al dispensar una composición (o incluso la incapacidad total para dispensarla) desde, o mediante, un aplicador nasal, lo que pondrá la vida del sujeto en riesgo significativo.

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

Por consiguiente, las composiciones de la invención, y los aplicadores nasales que las incluyen, se envasan preferentemente dentro de recipientes que impiden sustancialmente la entrada de agua atmosférica en las condiciones normales de almacenamiento definidas anteriormente. Dichos recipientes pueden incluir materiales de embalaje, tales como bolsas de aluminio termoselladas y/o plásticos termoformados.

Cuando la composición incluye un sacárido de alquilo, los materiales portadores sólidos farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa,

hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC),
hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC),
metilcelulosa (MC), etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa
(CMC), goma de celulosa modificada, celulosa microcristalina y
5 carboximetilcelulosa de sodio; almidones, como almidón de arroz,
almidón de tapioca, almidón de trigo y, más particularmente,
almidón de maíz y almidón de patata; derivados del almidón, como
almidón pregelatinizado, carboximetil almidón, así como almidón
moderadamente reticulado, almidón modificado y glicolato de
10 almidón de sodio; polisacáridos, incluidas dextrinas, como
dextrina, ciclodextrinas y dextrinas lineales o ramificadas, como
maltodextrinas; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco;
excipientes cerosos, tales como manteca de cacao y ceras para
supositorios; polioles, tales como polietilenglicoles sólidos;
15 azúcares, alcoholes de azúcar y sacáridos, tales como manitol,
maltitol, xilitol, sorbitol, lactosa, glucosa, galactosa,
sacarosa, sucralosa, trehalosa, maltosa, isomalta y dextrosa;
polímeros acrílicos, como carbómero y sus derivados;
polivinilpirrolidona (povidona, PVP) ; polivinilpirrolidona
20 reticulada; óxido de polietileno (PEO); quitosano (poli-(D-
glucosamina)); polímeros naturales, como gelatina, alginato de
sodio, pectina; escleroglucano; goma de xantano; goma guar; poli
co-(metilviniléter/anhídrido maleico); y croscarmelosa (por
ejemplo, croscarmelosa sódica). También se puede mencionar el
25 succinato de acetato de hipromelosa (HPMCAS), copovidona y
alcohol polivinílico (PVA o PVOH). Pueden emplearse mezclas de
cualquiera de los anteriores.

Por tanto, las composiciones de acuerdo con el primer
aspecto de la invención pueden comprimirse en una forma de
30 dosificación unitaria única, granularse en un gránulo o una
píldora, pero preferentemente se proporcionan en forma de un

polvo seco que fluye libremente. Las composiciones del segundo y tercer aspecto de la invención se proporcionan en forma de un polvo seco que fluye libremente. En el contexto de cualquier aspecto de la invención, en la expresión "seco" incluimos esencialmente libre de agua y otros disolventes líquidos, lo que incluye que menos de aproximadamente 10 %, tal como menos de aproximadamente 5 %, más preferentemente aproximadamente 3 %, tal como menos de aproximadamente 2 %, por ejemplo, menos de aproximadamente 1 % de la formulación sea un líquido, tal como agua.

Por tanto, las composiciones de la invención pueden administrarse en forma de una pluralidad de partículas, dichas partículas pueden consistir individual y/o colectivamente en, y/o comprender, composiciones de la invención. Las composiciones de la invención se pueden preparar en forma de mezclas de polvo simples, microesferas de polvo, microesferas de polvo revestidas, una dispersión liposomal liofilizada o una combinación de estas.

Ya sea en forma de polvo o de otro modo, las cantidades de material o materiales portadores que se pueden emplear en las composiciones de la invención están típicamente en el rango de aproximadamente 5 % a aproximadamente 99,9 %, incluyendo hasta aproximadamente 99 % (por ejemplo, hasta aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 90 %), como aproximadamente el 10 % (por ejemplo, aproximadamente el 25 %, incluido aproximadamente el 35 %) hasta aproximadamente el 85 %, incluido aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 75 %, en peso, basado en el peso total de la composición.

Además, ya sea en forma de polvo o de otro modo, las composiciones de la invención pueden prepararse mediante técnicas estándar y utilizando equipo estándar, conocidos por el experto. A este respecto, las composiciones de la invención pueden

combinarse con aditivos y/o excipientes farmacéuticos convencionales usados en la técnica para preparaciones relevantes, e incorporarse en varios tipos de preparaciones farmacéuticas usando técnicas estándar (ver, por ejemplo, Lachman
5 et al, *"The Theory and Practice of Industrial Pharmacy"*, Lea & Febiger, 3rd edition (1986); *"Remington: The Science and Practice of Pharmacy"*, Troy (ed.), University of the Sciences in Philadelphia, 21st edition (2006); y/o *"Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines"*, Aulton and Taylor
10 (eds.), Elsevier, 4th edition, 2013).

Los polvos secos se pueden preparar mezclando el antagonista de opioide junto con el material portador farmacéuticamente aceptable y, si está presente, el sacarido de alquilo y cualquier otro ingrediente que pueda incluirse. Las técnicas apropiadas que
15 pueden emplearse incluyen mezcla simple en seco, granulación (incluyendo granulación seca, granulación húmeda, granulación por fusión, peletización termoplástica, granulación por pulverización), extrusión/esferonización o liofilización.

Las técnicas de granulación en seco también son bien
20 conocidas por los expertos en la técnica e incluyen cualquier técnica en la que las partículas de polvo primarias se agreguen a alta presión, incluidas la compresión y la compactación con rodillo, por ejemplo, como se describe a continuación.

Las técnicas de granulación húmeda son bien conocidas por
25 los expertos en la técnica e incluyen cualquier técnica que implique la concentración de una mezcla de partículas de polvo primario seco utilizando un fluido de granulación, dicho fluido comprende un disolvente inerte volátil, como agua, etanol o isopropanol, solo o en combinación, y opcionalmente en presencia
30 de un aglutinante o agente aglutinante. La técnica puede implicar forzar una masa húmeda para que pase a través de un tamiz para

producir gránulos húmedos que luego se secan, preferentemente hasta una pérdida por secado de menos de aproximadamente 3 % en peso.

Los expertos en la técnica sabrán que la granulación en estado fundido incluye cualquier técnica en la que se obtengan gránulos mediante la adición de un aglutinante fundido o un aglutinante sólido que se funde durante el proceso (dichos materiales aglutinantes pueden comprender el material portador farmacéuticamente aceptable). Después de la granulación, el aglutinante se solidifica a temperatura ambiente. Se sabe que la granulación termoplástica es similar a la granulación por fusión, pero en esta se emplean las propiedades plásticas del aglutinante. En ambos procesos, los aglomerados (gránulos) obtenidos comprenden una estructura matricial.

Los expertos en la técnica sabrán que la extrusión/esferonización incluye cualquier proceso que implique el mezclado en seco de ingredientes, la concentración en húmedo junto con un aglutinante, la extrusión, la esferonización del extruido en esferoides de tamaño uniforme y el secado.

Los expertos en la técnica sabrán que la granulación por pulverización incluye cualquier técnica que implique el secado de líquidos (soluciones, suspensiones, masas fundidas) mientras se acumulan simultáneamente granulados en un lecho fluidizado. Por lo tanto, el término incluye procesos en los que se proporcionan semillas extrañas (gérmes) sobre las cuales se acumulan los gránulos, así como aquellos en los que se forman semillas (gérmes) inherentes en el lecho fluidizado debido a la abrasión y/o fractura, además de cualquier técnica de granulación de revestimiento por pulverización en general. El líquido pulverizado recubre los gérmes y ayuda a una mayor aglomeración

de partículas. Luego se secan para formar gránulos en forma de matriz.

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

Sin embargo, preferimos que las composiciones de la invención se preparen mediante un proceso de secado por pulverización.

El experto en la técnica entenderá que el secado por pulverización incluye cualquier método para producir un polvo seco a partir de un líquido, incluida una solución o suspensión (incluida una lechada) que implica un secado rápido utilizando gas caliente para convertir una corriente de líquido en disolvente vaporizado y partículas sólidas, dichas partículas sólidas comprenden el soluto que se disolvió previamente en una solución, y/o partículas que se suspendieron previamente en el líquido evaporado.

El equipo de secado por pulverización apropiado incluye algún tipo de medio de pulverización, como una boquilla de pulverización, que dispersa el líquido en una pulverización con un tamaño de gota relativamente uniforme. Dichos medios pueden incluir cualquier medio que sea capaz de producir un polvo seco que fluya libremente, y pueden incluir boquillas de turbulencia de alta presión, discos giratorios y/o ruedas de pulverización, boquillas de un solo fluido de alta presión, boquillas de dos fluidos y/o boquillas ultrasónicas.

El secador por pulverización puede ser un secador por pulverización de efecto único o de efecto múltiple y puede comprender un lecho fluidizado vibratorio integrado y/o externo,

un separador de partículas y/o un medio de recogida que puede ser un tambor o un ciclón.

El secado por pulverización se puede emplear para producir composiciones de la invención en forma de polvos y, al hacerlo, encapsular sustancias en un material portador o producir un compuesto amorfo de ingrediente activo, materiales portadores y otros ingredientes.

A este respecto, se puede considerar que las composiciones de la invención en forma de polvos, particularmente si se producen mediante secado por pulverización, comprenden una pluralidad de partículas, partículas que son en sí mismas "monopartículas" en su naturaleza. En la expresión "monopartículas", incluimos que las partículas comprenden una mezcla homogénea o heterogénea, en la que los ingredientes activos se encapsulan en un estado amorfo dentro de materiales portadores en presencia de otros ingredientes (por ejemplo, un compuesto amorfo de esas cosas). A este respecto, tales composiciones de la invención no comprenden mezclas de dos o más partículas separadas, discretas de diferentes ingredientes en forma de una mezcla, tal como una mezcla ordenada o interactiva de partículas más pequeñas de ingredientes activos asociados con partículas más grandes de sustancias portadoras pero separadas y químicamente distintas, como suele ser el caso de las composiciones de administración de fármacos inhalados (véase, por ejemplo, Mehta, *J. Drug Delivery*, Art. ID 5635010, 1-19 (2018)).

Por tanto, las composiciones secadas por pulverización de la invención son preferentemente de naturaleza amorfa, que incluye totalmente amorfa y/o predominantemente amorfa (por ejemplo, más de aproximadamente el 50 % en peso, tal como más de aproximadamente el 75 % en peso, incluyendo más de aproximadamente el 80 % en peso tal como más de aproximadamente

90 % en peso, o 95 % en peso, incluyendo más de aproximadamente 99 % en peso amorfo), y pueden dar lugar a productos farmacéuticos que muestran una excelente vida útil, tanto en términos físicos y estabilidad química, cuando se almacenan en condiciones normales de almacenamiento, como se definió en el presente documento anteriormente.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la fabricación de una composición de la invención (en forma de polvo seco), en donde dicho proceso comprende las etapas de:

i) mezclar el antagonista de opioide, el sacárido de alquilo (si está presente) y el material portador farmacéuticamente aceptable, en un disolvente volátil apropiado,

ii) secar por pulverización la mezcla de la etapa i) para formar una pluralidad de partículas secadas por pulverización.

Los disolventes volátiles preferidos incluyen agua o disolventes orgánicos, tales como alcoholes de alquilo inferior (por ejemplo, etanol), haloalcanos. Otros disolventes que pueden ser mencionados incluyen hidrocarburos (por ejemplo alcanos C₅-₁₀), dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetona, etc. Se pueden emplear mezclas de cualquiera de los disolventes anteriores.

Preferimos que la mezcla del antagonista de opioide, el sacárido de alquilo (si está presente) y el material portador farmacéuticamente aceptable con el disolvente dé como resultado una solución que se puede secar por pulverización.

Los materiales portadores farmacéuticamente aceptables particularmente preferidos que se pueden emplear para producir composiciones secadas por pulverización de la invención (ya sea de acuerdo con el primer, segundo o tercer aspecto de la invención), y que poseen las características deseables

mencionadas en este documento, incluyen sacáridos, más preferentemente disacáridos, tales como maltitol, trehalosa, sucralosa, sacarosa, isomalt, maltosa y, particularmente, lactosa (incluyendo β -D-lactosa y α -D-lactosa, especialmente α -D-lactosa monohidrato); y/o polímeros, incluyendo cualquier material polimérico mencionado anteriormente como material portador apropiado (tal como carboximetilcelulosa de sodio, almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona y, particularmente, hidroxipropilmetilcelulosa, y similares) y, particularmente, polisacáridos, tales como dextrinas, incluyendo ciclodextrinas. (p.ej. α -, β - y γ -ciclodextrinas y derivados de estas, tales como, 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina, sal sódica de sulfobutiléter β -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilada aleatoriamente, β -ciclodextrina ramificada y similares y, particularmente, 2- hidroxipropil- β -ciclodextrina); y dextrinas lineales o ramificadas, como las maltodextrinas, que se clasifican por DE (equivalente de dextrosa), que pueden estar entre 3 y 20 (cuanto mayor es el valor DE, más cortas son las cadenas de glucosa), especialmente maltodextrina con una DE entre 6 y 15, como 8 y 12.

También se incluyen dentro del alcance de la invención combinaciones de dos o más de los materiales preferidos mencionados anteriormente.

Se prefiere que un material portador, ya sea un solo material portador o una combinación de dos o más materiales portadores, sea capaz de dar lugar a una composición secada por pulverización de la invención en forma de polvo, en donde la composición posee una temperatura de transición vítrea (T_g) que:

(a) permite su producción como una forma física dura y/o quebradiza, "vidriosa", amorfa, en polvo, que se puede cargar fácilmente en un aplicador nasal, o en un depósito de fármaco y/o

recipiente dentro, o unido a, tal aplicador, como se describió en este documento; y

(b) es lo suficientemente alta para que, después de que dicho aplicador o depósito se empaqueta como se describe en este documento, y luego se somete a una temperatura externa alta (por ejemplo, hasta aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C), permanece en ese estado vítreo, en lugar de transformarse en un estado más viscoso o gomoso y/o a un estado cristalino.

Estas temperaturas externas extremas a menudo se experimentan dentro de los vehículos (por ejemplo, de los primeros intervinientes) en climas cálidos y/o soleados, dichos vehículos con frecuencia estarán estacionados durante largos períodos de tiempo a pleno sol, donde la ganancia de calor resultante puede ser enorme. Si la Tg de una composición de la invención es baja, la composición puede transformarse después de la exposición a temperaturas tan altas a un estado viscoso/gomoso, esto dará lugar a una descarga ineficaz de la composición desde el aplicador o depósito (y así también de la dosis de antagonista de opioide) una vez que se acciona el aplicador.

A este respecto, preferimos que la Tg medible más baja de una composición de la invención sea al menos aproximadamente 40 °C, como al menos aproximadamente 50 °C, tal como al menos aproximadamente 55 °C, incluyendo al menos aproximadamente 60 °C, cuando se mide a una humedad relativa de hasta aproximadamente el 35 %, tal como hasta aproximadamente el 30 %, incluyendo hasta aproximadamente el 25 % (por ejemplo, hasta aproximadamente el 20 %, tal como menos de aproximadamente el 15 %, por ejemplo, menos de aproximadamente el 10 %). En la expresión "Tg medible más baja", incluimos que la composición de la invención puede comprender partículas que son heterogéneas en su naturaleza. En

particular, si se emplea más de un material portador, las partículas pueden comprender regiones discretas de materiales portadores, o mezclas compuestas de estos, que pueden poseer valores de Tg individuales y separados. Será evidente para el experto en la técnica que el valor de la Tg medible más baja tiene un fuerte impacto sobre la estabilidad física de la composición.

Cuando el material portador comprende una combinación de uno o más disacáridos (como se definió anteriormente) y uno o más ingredientes poliméricos (como se definieron anteriormente, pero particularmente cuando el polímero es una dextrina) las cantidades relativas de esos ingredientes en la combinación se pueden adaptar para asegurar el nivel requerido de estabilidad física y/o química del ingrediente activo sin disminuir, al mismo tiempo, la Tg de la composición de la invención de tal manera que afecte a su estabilidad física. Hemos encontrado que una relación de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:50 de disacárido:polímero (por ejemplo, dextrina) en peso, basada en el peso total de la composición, puede funcionar dependiendo del ingrediente activo que se emplee. Las proporciones preferidas están en el rango de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:40 (incluyendo hasta aproximadamente 1:30 o hasta aproximadamente 1:20), por ejemplo entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:10, más preferentemente aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:8 de disacárido:polímero (por ejemplo, dextrina) en peso, basado en el peso total de la composición.

En particular, y como se describe a continuación, hemos descubierto que las composiciones de la invención, cuando se fabrican mediante secado por pulverización y:

(i) el empleo de un disacárido como material portador da lugar a una estabilidad química enormemente mejorada del

antagonista de opioide en comparación con los monosacáridos, como el manitol. Esto es sorprendente, porque el manitol se ha utilizado previamente en mezclas físicas junto con antagonistas de opioides, como la naloxona, sin problemas de estabilidad en absoluto;

(ii) el empleo de una dextrina, tal como ciclodextrina o maltodextrina, como material portador proporciona una estabilidad física significativamente mejorada en comparación con otros materiales portadores.

(iii) Sin embargo, el empleo de dicha dextrina dio lugar a una inestabilidad química inesperada del antagonista de opioide;

(iv) cuya inestabilidad química podría resolverse secando por pulverización la dextrina junto con un disacárido.

Una combinación particularmente preferida de materiales portadores incluye, por tanto, un disacárido, y especialmente trehalosa y, más preferentemente, una lactosa, como α -D-lactosa monohidrato, y una dextrina, y especialmente una ciclodextrina, tal como 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina. o una maltodextrina, como la maltodextrina 12DE. Hemos descubierto que dicha combinación de materiales portadores se puede secar por pulverización junto con un antagonista de opioide y un sacárido de alquilo en proporciones apropiadas para producir una composición de la invención que posea la estabilidad física y química deseada en condiciones normales de almacenamiento, como se definió anteriormente.

Hemos descubierto que una cantidad de entre aproximadamente el 5 % (particularmente aproximadamente el 10 %) y aproximadamente el 30 %, tal como entre aproximadamente el 15 % y aproximadamente el 25 %, por ejemplo, entre aproximadamente el 17 % y aproximadamente el 24 %, en peso basado en el peso total

de la composición, de disacárido proporciona el nivel requerido de estabilidad química del antagonista de opioide, tal como naloxona, mientras que al mismo tiempo no reduce la Tg de la composición de la invención de tal manera que afecte a la
5 estabilidad física. Las cantidades apropiadas de dextrina están en consecuencia en el rango de aproximadamente 30 % hasta aproximadamente 90 %, tal como hasta aproximadamente 85 %, incluyendo hasta aproximadamente 80 %, y especialmente hasta aproximadamente 75 %, tal como entre aproximadamente 40 % y
10 aproximadamente 70 %, por ejemplo, entre aproximadamente 43 % y 67 %, en peso basado en el peso total de la composición.

Como se describe a continuación, se ha encontrado que las composiciones de la invención exhiben una biodisponibilidad sorprendentemente buena y una absorción sorprendentemente más
15 rápida, lo que probablemente dará como resultado un inicio de acción más rápido, en comparación con los productos de referencia relevantes (por ejemplo, en el caso de la naloxona, del aerosol nasal Narcan).

Esto es muy inesperado por varias razones, entre ellas:

20 (a) a diferencia de las composiciones de la invención, que son sólidas, en productos existentes, como Narcan, el antagonista de opioide (en ese caso naloxona) se presenta en un estado predisuelto, listo para su absorción; y

(b) en cualquier caso, se sabe que la naloxona y otros
25 antagonistas de opioides mencionados en este documento son fármacos altamente biodisponibles, con un rápido inicio de acción, cuando se administran mediante la mucosa nasal. En consecuencia, las composiciones representan una mejora terapéutica sobre algo que ya es altamente biodisponible y de
30 acción rápida.

Como se describe más adelante, también se ha descubierto que las composiciones de la invención que incluyen sacáridos de alquilo exhiben sorprendentemente buena biodisponibilidad y velocidad de absorción en comparación con las composiciones correspondientes que no incluyen sacáridos de alquilo y/o incluyen diferentes excipientes que se sabe que actúan como tensioactivos. Esto es muy sorprendente dado que, cuando se probaron *ex vivo*, dichos alquil sacáridos mostraron una tendencia a disminuir la permeación de antagonistas de opioides, como la naloxona, a través de las membranas mucosas, mientras que diferentes tensioactivos, incluidos algunos de los enumerados a continuación, mostraron una tendencia a aumentar la permeación.

Los sacáridos de alquilo que pueden emplearse en las composiciones de la invención incluyen glicósidos de alquilo, que pueden definirse como cualquier azúcar unido por un enlace a un grupo alquilo, tal como un glicósido de alquilo C₇₋₁₈. Los glicósidos, de alquilo por tanto, pueden incluir maltósidos de alquilo (como dodecil maltósido), glucósidos de alquilo, sucrosidos de alquilo, tiomaltósidos de alquilo, tioglucósidos de alquilo, tiosucrosas de alquilo y maltotriosidos de alquilo. Sin embargo, preferimos que el sacárido de alquilo sea un éster de azúcar.

Los ésteres de azúcar que pueden usarse en las composiciones de la invención incluyen ésteres de trisacáridos, tales como ésteres de rafinosa, ésteres de monosacáridos, tales como ésteres de glucosa, ésteres de galactosa y ésteres de fructosa, y/o, preferentemente, ésteres de disacáridos, tales como mésteres de maltosa, ésteres de lactosa, ésteres de trehalosa y, en particular, uno o más ésteres de sacarosa.

Los ésteres de sacarosa que se emplean en las composiciones de la invención tienen un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo

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

Por lo tanto ésteres de sacarosa incluyen ésteres saturados o insaturados de ácidos grasos C_{8-22} , preferentemente ésteres de ácidos grasos saturados y preferentemente ésteres de ácidos grasos C_{10-18} y más preferentemente ésteres de ácidos grasos C_{12} . Los ácidos grasos particularmente adecuados a partir de los cuales se pueden formar tales ésteres de sacarosa incluyen ácido erúcico, ácido behénico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico y ácido láurico. Un ácido graso de este tipo particularmente preferido es el ácido láurico. Los ésteres de sacarosa disponibles comercialmente incluyen los vendidos bajo la marca comercial Surfhope® y Ryoto® (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japón).

Los ésteres de sacarosa pueden ser diésteres o monoésteres de ácidos grasos, preferentemente monoésteres, tales como monolaurato de sacarosa. El experto en la técnica apreciará que el término "monolaurato" se refiere a un monoéster de ácido láurico, y que los términos "éster de ácido láurico" y "laurato" tienen el mismo significado y, por lo tanto, pueden usarse indistintamente. Los productos de monolaurato de sacarosa disponibles comercialmente también se denominan a veces "laurato

de sacarosa". Los productos de monolaurato de sacarosa (o laurato de sacarosa) disponibles comercialmente, tales como Surfhope® D-1216 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japón), que pueden contener pequeñas cantidades de diésteres y/o ésteres de sacarosa superiores, y cantidades menores de otros ésteres de sacarosa y sacarosa libre, son adecuadas para su uso en la invención. El experto en la técnica entenderá que cualquier referencia a un éster de sacarosa específico en este documento incluye productos disponibles comercialmente que comprenden ese éster de sacarosa como componente principal.

Los ésteres de sacarosa preferidos contienen solo un éster de sacarosa, lo que significa que un solo éster de sacarosa (por ejemplo, un producto de éster de sacarosa disponible comercialmente) contiene un solo éster de sacarosa como el/un componente principal (los productos disponibles comercialmente pueden contener impurezas, por ejemplo, un producto monoéster puede contener pequeñas cantidades de diésteres y/o ésteres superiores, se puede considerar que tales productos "contienen sólo un éster de sacarosa" en el contexto de la presente invención). Como se usa en este documento, el término 'componente principal' se entenderá que se refiere al componente principal (por ejemplo, más de aproximadamente el 50 %, como aproximadamente el 70 % peso/peso o solo volumen/volumen) en una mezcla de ésteres de sacarosa, como los habituales productos tensioactivos disponibles comercialmente, que normalmente se venden con una cierta gama de composiciones de ésteres.

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

Las cantidades de sacárido de alquilo en las composiciones de la invención están en el rango de aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 50 %, más particularmente hasta aproximadamente

10 %, tal como aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, preferentemente aproximadamente 0,75 % a aproximadamente 3 % (por ejemplo, a aproximadamente el 2 %, tal como aproximadamente el 1 %), en peso, basado en el peso total de la composición.

5 Además de cualquier componente de sacárido de alquilo que esté incluido en una composición de la invención, se pueden emplear excipientes adicionales opcionales.

Dichos excipientes adicionales pueden incluir uno o más tensioactivos (adicionales). Los tensioactivos que se pueden
10 mencionar incluyen ésteres de polioxietileno (por ejemplo, Myrj™), incluido estearato de polioxilo 8 (Myrj™ S8), estearato de polioxilo 32 (Gelucire® 48/16), estearato de polioxilo 40 (Myrj™ S40), estearato de polioxilo 100 (Myrj™ S100) y 15 hidroxiestearato de polioxilo (Kolliphor® HS 15), éteres de alquilo de polioxietileno (por ejemplo, Brij™), incluido el éter polioxil cetoestearílico (por ejemplo, Brij™ CS12, CS20 y CS25), polioxil lauril éter (por ejemplo, Brij™ L9 y L23), y éter polioxil estearílico (por ejemplo, Brij™ S10 y S20), y polioxilglicéridos (por ejemplo, Gelucire®), incluidos lauroil
20 polioxilglicéridos (Gelucire® 44/14) y estearoil polioxilglicéridos (Gelucire® 50/13), ésteres de sorbitán (por ejemplo, Span™), incluido monopalmitato de sorbitán (Span™ 40) y monoestearato de sorbitán (Span™ 60), polisorbatos (Tweens™), incluido polisorbato 40 (polioxietileno (20) monopalmitato de
25 sorbitán), polisorbato 60 (polioxietileno (20) monoestearato de sorbitán) y polisorbato 20 (polioxietileno (20) monolaurato de sorbitán) y lauril de sodio sulfato y monoacilglicerol (monoglicéridos), tales como 2-oleoilglicerol, 2-araquidonoilglicerol, monolaurina, monomiristato de glicerol, monopalmitato de glicerol, hidroxiestearato de glicerol y,
30 preferentemente, monoestearato de glicerol, monooleato de

glicerol (por ejemplo, Cithrol®) y monocaprilato de glicerol (por ejemplo, Capmul®).

Otros ingredientes adicionales (excipientes) que pueden incluirse en las composiciones de la invención incluyen agentes osmóticos y/o de isotonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio), esteroides (o alcoholes esteroideos), tales como colesterol y fitoesteroides (por ejemplo, campesterol, sitosterol y estigmasterol); antioxidantes (p. ej. α -tocoferol, ácido ascórbico, ascorbato de potasio, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de dodecilo, galato de octilo, galato de propilo, oleato de etilo, monotioglicerol, succinato de polietilenglicol de vitamina E, o timol); agentes quelantes (complejantes) (por ejemplo, ácido edético (EDTA), ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, maltol y galactosa); conservantes (por ejemplo, alcohol bencílico, ácido bórico, parabenos, ácido propiónico, fenol, cresol o xilitol); agentes modificadores de la viscosidad o agentes gelificantes (como derivados de celulosa, incluyendo hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, etc., almidones y almidones modificados, dióxido de silicio coloidal, metasilicato de aluminio, policarbofilos (por ejemplo, Noveon®), carbómeros (por ejemplo, Carbopol®) y polivinilpirrolidona); polímeros mucoadhesivos, tales como carboximetilcelulosa, goma de celulosa modificada y carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC); derivados de almidón, tales como almidón moderadamente reticulado, almidón modificado y glicolato de almidón de sodio; polivinilpirrolidona reticulada, polímeros acrílicos, tales como carbómero y sus derivados (Policarbofilo, Carbopol®, etc.); óxido de polietileno (PEO); quitosano (poli-(D-glucosamina)); polímeros naturales como gelatina, alginato de sodio, pectina; escleroglucano; goma de

xantano; goma guar; poli co-(metilviniléter/anhídrido maleico); y croscarmelosa (por ejemplo, croscarmelosa sódica); agentes tamponadores del pH (por ejemplo, ácido cítrico, ácido maleico, ácido málico o glicina); agentes colorantes; potenciadores de penetración (por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, pirrolidona o tricaprilina); otros lípidos (neutros y polares); y ácido carboxílico aromático, tal como ácido benzoico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre metilo, hidroxilo, amino y/o nitro, por ejemplo, ácido toluico o ácido salicílico.

Las cantidades totales de dichos excipientes "adicionales" (incluidos los tensioactivos que no son uno o más sacáridos de alquilo que están (o pueden estar) presentes en las composiciones de la invención) pueden ser de hasta aproximadamente el 15 % (por ejemplo, aproximadamente el 10 %), tal como hasta aproximadamente el 5 %, en peso, basado en el peso total de la composición.

El experto en la técnica apreciará que, si se incluyen ingredientes opcionales adicionales dentro de las composiciones de la invención, la naturaleza de esos ingredientes y/o las cantidades de esos ingredientes que se incluyen no deberían tener un efecto perjudicial sobre la Tg de la composición por las razones descritas anteriormente. A este respecto, cuando las composiciones de la invención se preparan mediante secado por pulverización, dichos ingredientes opcionales pueden incorporarse en el proceso de secado por pulverización (es decir, mezclados junto con el antagonista de opioide, el sacárido de alquilo opcional y el material portador farmacéuticamente aceptable en el disolvente volátil apropiado y luego secados por pulverización), o puede incluirse por separado a la pluralidad de partículas secadas por pulverización.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporcionan las composiciones de la invención para su uso en la medicina (humana y veterinaria), y en particular en el tratamiento de una sobredosis de sustancias (tales como opioides, incluyendo opiáceos).

Se entenderá en la técnica que la sobredosis incluye lo que ocurre cuando se ingieren cantidades mayores de una sustancia de la que se puede abusar, como un opioide, de la que puede ser tolerada físicamente por un individuo, lo que da como resultado (en el caso de los opioides) reducción respiratoria y del sistema nervioso central, hipoxia, miosis y apnea, uno o más de los cuales conducen a la muerte si no se tratan rápidamente (ver lo expuesto anteriormente).

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método de tratamiento de una sobredosis de sustancias (por ejemplo, opioides), cuyo método de tratamiento comprende la administración de una composición de la invención a un paciente que padece dicha afección.

En la expresión "tratamiento" de una sobredosis de sustancias (por ejemplo, opioides), incluimos la profilaxis o el diagnóstico de dicha sobredosis (es decir, si se sospecha una sobredosis), además del tratamiento terapéutico, sintomático y paliativo. Esto se debe a que, al emplear composiciones de la invención en el tratamiento de la sobredosis de fármacos, se puede anular o prevenir el desarrollo de los síntomas de sobredosis de opioides mencionados anteriormente.

Se debe tener cuidado al administrar composiciones de la invención que comprenden antagonistas de opioides parciales, tales como buprenorfina, con el fin de asegurar que el paciente haya tomado definitivamente una sobredosis de un opioide (y no,

por ejemplo, de una benzodiazepina), y/o que el paciente es físicamente adicto a los opioides.

También se pueden administrar antagonistas de opioides para su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por agonistas opioides endógenos (por ejemplo, endorfinas), que pueden clasificarse colectivamente como "hedonia mediada por endorfinas", manifestadas por conductas adictivas (por ejemplo, el exceso de comida (bulimia), bebida (alcoholismo), ejercicio, sexo, juego, etc.).

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método de tratamiento de la adicción y/o un comportamiento adictivo mediado por la activación de agonistas opioides endógenos, tales como endorfinas (que incluyen bulimia, dependencia del alcohol y adicciones al ejercicio, sexo, juego, etc.), cuyo método de tratamiento comprende la administración de una composición de la invención a un paciente que padece o es susceptible a la afección relevante.

En el caso de tales adicciones y conductas adictivas, en la expresión "tratamiento", incluimos en particular la profilaxis (prevención) y el diagnóstico de tales afecciones, además del tratamiento paliativo y, en particular, el tratamiento sintomático de tales afecciones.

Las composiciones de la invención se pueden administrar por vía intranasal por medio de cualquier medio de dosificación intranasal adecuado que sea conocido por el experto en la técnica, tal como por medio de un aplicador nasal, o un medio dispensador que sea capaz de administrar una dosis adecuada de antagonista de opioide en la forma de una composición de la invención a la cavidad nasal.

Por lo tanto, un medio aplicador de este tipo debería poder albergar y almacenar la composición de la invención en sí, o ser

capaz de unirse a un depósito/recipiente que albergue y almacene la composición de la invención, por ejemplo, en forma de polvo, y que lo haga sin la consecuencia de una pérdida significativa de la integridad física y química de la composición, incluida la entrada de agua. De esta manera, la composición se podrá utilizar tan pronto como el dispositivo aplicador sea accionado por un usuario final, después de lo cual el aplicador administrará la composición (por ejemplo, polvo) con una dosis apropiada de antagonista de opioide como se define en el presente documento a la mucosa nasal de un sujeto.

En la técnica anterior se han descrito medios aplicadores apropiados. Cuando se usa con composiciones de la invención (particularmente aquellas en forma de polvo), dichas composiciones pueden cargarse en un depósito que está unido a, o forma parte de, tal medio aplicador, donde está contenido hasta que el medio aplicador, o dispensador, se acciona. En lo sucesivo, los términos "aplicador", "dispensador", "dispositivo", "medios aplicadores", "medios dispensadores", "dispositivo aplicador" y "dispositivo dispensador" pueden usarse indistintamente y significan lo mismo.

Por tanto, tales medios aplicadores también pueden incluir un mecanismo para expulsar la formulación en polvo del depósito a través de un medio de salida, dicho medio de salida incluye cualquier tamaño para colocarlo dentro de una fosa nasal humana, tal como una boquilla de forma apropiada.

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

Los aplicadores nasales/dispositivos de inhalación que se pueden emplear para administrar las composiciones de la invención en forma de polvos pueden incluir aplicaciones de dosis múltiples, tales como dispositivos de inhalación de dosis medidas (MDI), dispositivos de inhalación de polvo seco (DPI; incluyendo DPI de resistencia baja, media y alta) y dispositivos de inhalación de vapores suave (SMI) que pueden adaptarse en función de la tecnología conocida en el campo del suministro de ingredientes activos al pulmón.

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

Sin embargo, preferimos que el aplicador nasal sea un aplicador de dosis única del que se dispensa una composición después de la activación, y luego se desecha después de su uso.

A este respecto, los medios o dispositivos aplicadores adecuados incluyen los descritos en los documentos US 6 398 074, US 6 938 798 o US 9 724 713, cuyas descripciones relevantes en todos los documentos se incorporan al presente documento como referencia. Las Figuras 1 y 2 de la presente solicitud se basan en la Fig. 1 y la Fig. 2, respectivamente, del documento US 6 398 074, y las Figuras 3 a 7 se basan en la Fig. 19 a la Fig. 23, respectivamente, del documento US 9 724 713. Ambas son ilustraciones de aplicadores que pueden emplearse para administrar una composición de la invención por vía intranasal.

En la Figura 1, el dispositivo comprende un cuerpo superior/cabezal dispensador 1 que incorpora un canal de salida

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

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

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

Las dimensiones de la bola de cierre 16 y su fijación en la salida 15 del producto del depósito son tales que la bola 16 se
30 retira de su posición de bloqueo, cuando se crea una presión

mínima predeterminada a través del depósito 10 mediante una ráfaga de aire 20.

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

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

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

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

En esta modalidad, el depósito 10 está asegurado en la parte superior del cuerpo/cabezal dispensador 1 que incluye el canal de salida del dispensador 40 (es decir, parte de los "medios de salida" como se describió anteriormente), que tiene medios de

agarre o reposamanos 60, lo que permite el usuario para accionar el dispositivo. Un hombro radial 37 (véase la figura 5) del cuerpo superior/cabecal dispensador 1 define ventajosamente la posición ensamblada del depósito 10 en dicho cuerpo superior/cabecal dispensador 1.

El sistema de apertura mecánica incluye un conjunto de varillas 61, 62, en donde una segunda parte de varilla 62 es empujada por dicha primera parte de varilla 61 cuando se acciona el dispositivo. Al final de su curso de actuación, es decir, en la posición de dispensación, el conjunto de varillas 61, 62 co- opera con el elemento de cierre 16, que es esférico, en particular una bola como en la primera modalidad comentada anteriormente, para expulsarla mecánicamente desde su posición cerrada.

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

La cámara de aire 22 puede ser así cilíndrica, y en su posición de reposo se pone en comunicación con el aire circundante en estrías o ranuras 615 que se forman en dicha superficie cilíndrica 614 y que co-operan con el pistón 21, en particular en su posición de reposo. El pistón 21 incluye así un labio interior 215 que se desliza herméticamente sobre la pared cilíndrica 614 durante el accionamiento, y que co-operan con dicho estriado 615 en su posición de reposo. El pistón 21 también incluye una extensión axial 216 que co-operan con un borde superior 251 del elemento empujador 25 (denominado "émbolo" en la

primera modalidad) que mueve dicho pistón 21 en la cámara de aire 22 durante el accionamiento.

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

Además, en esta modalidad, no hay un cuerpo exterior, sino simplemente una tapa 27 que está montada en el borde axial inferior de la cámara de aire 22.

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

El principio de funcionamiento es el siguiente. En la posición de reposo en la Figura 3, el depósito 10 está cerrado de manera sellada por el miembro de retención 42 y por el elemento de cierre/bola 16. El expulsor de aire está abierto a la atmósfera mediante la co-operación entre el labio interior 215 del pistón 21 y la estría 615 de la superficie cilíndrica 614.

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

Sin embargo, el extremo axial superior 621 de la segunda porción de varilla 62 todavía no está en contacto con la

superficie redondeada 55 del elemento de cierre/bola 16, como puede verse en la Figura 4.

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

La posición de dispensación se muestra en la Figura 5. Como puede verse en la Figura 5, el miembro de retención 42 puede desprenderse de la primera porción de varilla 61 mientras la composición se expulsa bajo el efecto del aire comprimido proporcionado por el expulsor de aire. En esta posición, dicho elemento de cierre/bola se expulsa del depósito 10 para permitir que el fluido o el polvo se dispense bajo el efecto del aire comprimido. El elemento de cierre/bola 16 queda así atascado en las ranuras 3 del cuerpo superior/cabecal de distribución 1, dichas ranuras previenen en particular cualquier riesgo de que dicho elemento de cierre/bola 16 sea expulsado de dicho cabezal de distribución de cuerpo superior 1.

Cuando el usuario relaja el dispositivo, como se muestra en la Figura 6, el resorte 80 que se comprimió durante el accionamiento, devuelve la primera porción de varilla 61 hacia su posición de reposo. Esto crea una succión que succiona el elemento de cierre 16 y el miembro de retención 42 de vuelta hacia, o cerca de, sus posiciones de cierre. Esto bloquea así el camino para una nueva aspiración para evitar ensuciar el expulsor de aire mientras vuelve automáticamente a su posición de reposo,

y el depósito vacío todavía queda montado en el expulsor de aire. Sin embargo, el pistón 21 permanece en su posición de dispensación como resultado de la fricción con la cámara de aire 22 y de la succión creada en el depósito 30, de manera que la superficie cilíndrica 614 se desliza sobre el labio interior 215 del pistón hasta que dicho labio interior co-opera una vez más con las estrías 615. En este momento, la cámara de aire 22 está nuevamente en comunicación con el aire circundante, y el retorno a la posición de reposo deja de crear succión. Por tanto, el pistón 21 también se arrastra hacia su posición de reposo. Esto permite cerrar el depósito después de su uso.

Opcionalmente, la unidad formada por la parte superior del cuerpo/cabezal dispensador 1 y el depósito vacío 10 podría retirarse del expulsor de aire y reemplazarse por una nueva unidad que incluye un depósito lleno.

Los dispositivos aplicadores apropiados que pueden usarse incluyen los disponibles de Aptar Pharma, Francia (UDS Monopowder). Otros ejemplos de dispositivos aplicadores que pueden usarse junto con las composiciones de la invención (especialmente aquellas en forma de polvos) incluyen los descritos en la solicitud de patente de EE. UU. US 2011/0045088A, las patentes de EE. UU. US 7 722 566 ver por ejemplo las Figuras 1 y 7) y US 5 702 362 y la solicitud de patente internacional WO 2014/004400, cuyas descripciones relevantes se incorporan al presente documento como referencia.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la fabricación de un dispositivo aplicador que comprende una composición de la invención, en donde dicho proceso comprende la etapa de cargar dicha composición en un depósito dentro o adjunto a dicho dispositivo aplicador.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un aplicador y/o dispositivo dispensador que comprende una composición de la invención en forma de polvo, adecuado para dispensar ese polvo, cuyo dispositivo aplicador/dispensador
5 comprende:

una salida a través de la cual se dispensa la composición de la invención;

un medio para generar externamente una fuerza (por ejemplo, un flujo de aire) cuando un usuario acciona el dispositivo;

10 al menos un depósito (opcionalmente reemplazable) que contiene una composición de la invención, dicho depósito está, o puede colocarse, en comunicación directa o indirecta con la salida del dispensador;

un medio de sellado desplazable en el dispositivo y/o el
15 depósito para retener la composición dentro del depósito hasta que se dispensa la composición; y

un sistema de apertura mecánica que co-opera con dichos medios de sellado de manera que la composición de la invención sea expulsada mecánicamente por los medios de fuerza cuando se
20 acciona el dispositivo.

Según otro aspecto más de la invención, se proporciona un aplicador y/o dispositivo dispensador que comprende una composición de la invención en forma de polvo, adecuado para dispensar ese polvo, cuyo dispositivo aplicador/dispensador
25 comprende:

una salida dispensadora;

un expulsor de aire para generar un flujo de aire mientras se acciona el dispositivo, dicho expulsor de aire comprende un pistón que se desliza en una cámara de aire entre una posición de
30 reposo y una posición de dispensación;

dicho pistón se desliza herméticamente dentro de dicha cámara de aire;

al menos un depósito que contiene una dosis de una composición de la invención, dicho depósito incluye una entrada
5 de aire que está conectada a dicho expulsor de aire;

una salida de composición que está conectada a dicha salida dispensadora;

dicha entrada de aire incluye un medio de sellado desplazable (por ejemplo, un miembro de retención) para retener
10 la composición en el depósito hasta que se dispense la composición;

dicha salida de composición está cerrada por un elemento de cierre que se coloca en la salida de composición del depósito;

dicho dispositivo incluye además un sistema de apertura
15 mecánica que co-opera con dicho elemento de cierre para expulsarlo mecánicamente de su posición cerrada mientras se acciona el dispositivo; y

dicho pistón de dicho expulsor de aire, cuando está en su posición de reposo, co-opera de manera no hermética al aire con
20 dicha cámara de aire.

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

(i) la cámara de aire dentro de la cual dicho pistón se desliza herméticamente al aire sea sustancialmente cilíndrica;

(ii) el elemento de cierre se encaje mediante fuerza en la
25 salida de composición del depósito;

(iii) dicha cámara de aire esté en comunicación con la atmósfera en la posición de reposo; y/o

(iv) dicho pistón incluya un labio interior que sea adecuado para co-operar con una superficie cilíndrica, dicha superficie
30 cilíndrica incluye estrías que co-operan de manera no hermética con dicho labio interior del pistón en su posición de reposo.

Un aplicador o dispositivo dispensador de este tipo es capaz de proporcionar un patrón de pulverización de polvo apropiado y reproducible y/o una geometría de pluma que permite el suministro eficiente de dicho polvo a la cavidad nasal (por ejemplo, una fosa nasal).

En las composiciones de la invención, los tamaños medios de partícula se pueden presentar como diámetros medios basados en peso, cantidad o volumen. Como se usa en este documento, el término "diámetro medio basado en peso" será entendido por el experto en la técnica como que incluye que el tamaño medio de partícula se caracteriza y se define a partir de una distribución del tamaño de partícula en peso, es decir, una distribución donde la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción en peso, según se obtiene, por ejemplo, mediante tamizado (p. ej., tamizado en húmedo). El término "diámetro medio basado en volumen" es similar en su significado al diámetro medio basado en peso, pero el experto en la técnica entenderá que incluye que el tamaño medio de partícula se caracteriza y define a partir de una distribución del tamaño de partícula por volumen, es decir, una distribución donde la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción de volumen, medida por ejemplo por difracción láser. Como se usa en este documento, el término "diámetro medio basado en cantidad" será entendido por el experto en la técnica como que incluye que el tamaño de partícula promedio se caracteriza y define a partir de una distribución de tamaño de partícula por cantidad, es decir, una distribución donde la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción numérica, medida por ejemplo por microscopía. Se pueden emplear otros instrumentos que son bien conocidos en el campo para medir el tamaño de partícula,

tales como equipos vendidos por, por ejemplo, Malvern Instruments, Ltd (Worcestershire, Reino Unido), Sympatec GmbH (Clausthal-Zellerfeld, Alemania) y Shimadzu (Kyoto, Japón).

En el contexto de la presente invención, el experto
5 entenderá que, para permitir la administración intranasal, los
polvos tendrán típicamente un diámetro medio basado en volumen
(VMD) dentro del rango de aproximadamente 5 μm (por ejemplo,
aproximadamente 10 μm) hasta aproximadamente 1000 μm (por
ejemplo, hasta aproximadamente 500 μm). Dependiendo del
10 dispositivo aplicador que se emplee, el VMD puede estar en el
rango de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 100 μm , tal como
de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 60 μm .

Las distribuciones de tamaño de partícula preferidas también
pueden incluir aquellas en las que el d10 está por encima de
15 aproximadamente 3 μm y por debajo de aproximadamente 75 μm (por
ejemplo, hasta aproximadamente 50 μm), tal como más de
aproximadamente 10 μm , y el d90 está entre aproximadamente 80 μm
y aproximadamente 1000 μm (por ejemplo, aproximadamente 500 μm),
tal como menos de aproximadamente 100 μm . El experto comprenderá
20 que el parámetro "d10" (o "Dv (10)") significa el tamaño (o
diámetro) en una distribución de tamaño de partícula por debajo
del cual está contenido el 10 % del volumen total de material en
la muestra. De manera similar, "d90" (o "Dv (90)") significa el
tamaño por debajo del cual está contenido el 90 % del material.

25 Por polvos que tienen diámetros de tamaño de partícula y/o
VMD dentro de los rangos anteriores, incluimos el VMD a granel
y/o el VMD emitido, es decir, la distribución del tamaño de
partícula cuando se carga inicialmente en el dispositivo y/o
cuando se expulsa de este, respectivamente.

30 Los tamaños de partículas se pueden medir con equipos
estándar, como una técnica de medición del tamaño de partículas

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

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

No obstante, las partículas pueden tener cualquier forma, incluidas la forma irregular (por ejemplo, forma de "pasas"), la forma de aguja, la forma de disco o la forma cuboidal. Para una partícula no esférica, el tamaño puede indicarse como el tamaño de una partícula esférica correspondiente de, por ejemplo, el mismo peso, volumen o área superficial.

El ángulo de pulverización de la composición en polvo emitida (dispensada) de la invención desde un aplicador y/o un dispositivo dispensador debería ser preferentemente menor de aproximadamente 90 °.

Las composiciones de la invención se pueden formular con ingredientes activos adicionales, como los que se sabe que tratan los síntomas de abstinencia de opioides, como lofexidina, y/o antagonistas de opioides parciales que se emplean en el tratamiento de la dependencia de opioides, por ejemplo, buprenorfina (*vide supra*).

En consecuencia, la co-administración de al menos un antagonista de opioide (preferentemente completo) como se

describe anteriormente junto con un tratamiento de síntomas de abstinencia de opioides (como lofexidina o buprenorfina) puede servir para anular los fuertes síntomas de abstinencia que se pueden observar al administrar una composición de la invención en
5 ausencia de tal compuesto.

Por tanto, las composiciones de la invención pueden proporcionarse junto con un compuesto que sea adecuado para su uso en el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides (como lofexidina o buprenorfina, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable (por ejemplo, HCl) de cualquier compuesto, en donde el último compuesto/tratamiento se incluye dentro de la composición (es decir, se presenta como una única composición farmacéutica que incluye ambos ingredientes activos). Alternativamente, las composiciones de la invención se pueden co-administrar junto con
15 una composición separada que comprende un compuesto que es adecuado para su uso en el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides (tal como lofexidina o buprenorfina) o una sal de este.

Por lo tanto, se proporciona además una preparación
20 farmacéutica que comprende una composición de la invención como se define anteriormente en el presente documento, cuya composición incluye además un compuesto que es adecuado para su uso en el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides (como lofexidina o buprenorfina) o una sal farmacéuticamente
25 aceptable de este, dicha preparación se denominará en lo sucesivo "preparación combinada".

Se proporciona además un proceso para la preparación de una preparación combinada como se definió en el presente documento anteriormente, dicho proceso comprende poner en asociación un
30 antagonista de opioide como se definió anteriormente y un compuesto que es adecuado para su uso en el tratamiento de los

síntomas de abstinencia de opioides (por ejemplo, lofexidina, buprenorfina o sal de estas) junto con los otros ingredientes de una composición de la invención, y opcionalmente cargar en un recipiente que se usa dentro o junto con (por ejemplo, unido a) un dispositivo aplicador como se describió anteriormente.

En tal caso, la preparación combinada puede tener atributos físicos iguales o similares a los descritos anteriormente en el presente documento para las composiciones de la invención que no incluyen un compuesto adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides, con respecto a los cuales las descripciones relevantes se incorporan en este documento por referencia.

En un aspecto adicional de la invención, también se proporciona un kit de partes que comprende los componentes (A) y (B) como se describe a continuación:

(A) una composición de la invención; y

(B) una composición farmacéutica que incluye un compuesto que es adecuado para su uso en el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides (por ejemplo, lofexidina o buprenorfina) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

en donde las composiciones (A) y (B) se cargan opcionalmente, o se presentan para cargar, en contenedores separados, dichos contenedores se deben usar dentro, o junto con (por ejemplo, unidos a), el mismo u otro dispositivo o dispositivos aplicadores que son adecuados para la administración de composiciones a la cavidad nasal, por ejemplo, como se describió anteriormente.

En tal caso, la composición farmacéutica que comprende el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides descrita en el punto (B) anterior puede tener atributos físicos iguales o

similares a los descritos anteriormente para una composición de la invención, incluidos los del punto (A) anterior. Por ejemplo, la composición farmacéutica que comprende el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides puede presentarse en forma de un polvo que contiene partículas con un tamaño de partícula similar a las mencionadas anteriormente en el presente documento para las composiciones de la invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para fabricar un kit de partes como se definió anteriormente, cuyo método comprende poner el componente (A), como se definió anteriormente, en asociación con un componente (B), como se definió anteriormente, para hacer que los dos componentes sean adecuados para su administración conjunta.

Como se hace referencia anteriormente, al poner los dos componentes "en asociación" entre sí, incluimos que los componentes (A) y (B) del kit de partes pueden ser:

(i) proporcionados como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se combinan posteriormente para usarse conjuntamente en el tratamiento combinado; o

(ii) envasados y presentados juntos como componentes separados de un "envase combinado" para usarse combinados en el tratamiento combinado.

Por lo tanto, se proporciona, además, un kit de partes que comprende:

(I) uno de los componentes (A) y (B) como se define en la presente descripción; junto con

(II) instrucciones para usar ese componente junto con el otro de los dos componentes.

Los kits de partes descritos en este documento pueden comprender más de una formulación que incluye una cantidad/dosis apropiada de antagonista de opioides/sal, y/o más de una

formulación que incluye una cantidad/dosis apropiada de compuesto adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides, con el fin de proporcionar la repetición de la dosis. Si está presente más de una formulación (que comprende cualquiera de los compuestos activos), tales formulaciones pueden ser las mismas, o pueden ser diferentes en términos de la dosis de cualquiera de los compuestos, composición(es) química(s) y/o forma(s) física(s).

Con respecto a los kits de partes como se describen en el presente documento, en la expresión "administración conjunta", incluimos que las respectivas formulaciones que comprenden un antagonista de opioide (o una sal de este) y el compuesto adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides (o una sal de este) se administran secuencialmente, por separado y/o simultáneamente, para tratar la afección pertinente.

Por lo tanto, con respecto al producto de combinación de acuerdo con la invención, la expresión "administración conjunta" incluye que los dos componentes del producto de combinación se administran (opcionalmente repetidamente), ya sea juntos, o lo suficientemente cerca en el tiempo, para permitir un efecto beneficioso para el paciente, que es mayor que si cualquier formulación se administra (opcionalmente repetidamente) sola, en ausencia del otro componente. La determinación de si una combinación proporciona un mayor efecto beneficioso durante el tratamiento de, una afección pertinente dependerá de la afección a tratar o prevenir, pero el experto en la técnica puede lograrla habitualmente.

Una vez resuelta la situación de emergencia de tratar una sobredosis aguda de opioides, se pueden administrar otras composiciones que comprenden compuestos adecuados para el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides (por

ejemplo, lofexidina o, más preferentemente, buprenorfina o una sal de estas) según sea necesario o deseado. Dichas composiciones pueden ser similares en forma a las composiciones de la invención (y con respecto a las cuales las descripciones relevantes de este documento se incorporan como referencia) o de otra manera (por ejemplo, formulaciones sublinguales).

Cuando el compuesto adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides es buprenorfina, las dosis adecuadas pueden estar en el rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 32 mg, más preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, calculadas como la base libre.

Cuando el compuesto adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides es la lofexidina, las dosis adecuadas (p. ej., dosis diarias) pueden estar en el rango de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 3 mg, como aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 2 mg, calculadas como la base libre.

Siempre que se emplee la palabra "aproximadamente" en el presente documento en el contexto de cantidades, por ejemplo, cantidades absolutas, como dosis, pesos, volúmenes, tamaños, diámetros, etc., o cantidades relativas de constituyentes individuales en una composición o un componente de una composición (incluyendo concentraciones y proporciones), marcos de tiempo y parámetros, tales como temperaturas, presión, humedad relativa, etc., se apreciará que tales variables son aproximadas y como tales pueden variar en $\pm 10\%$, por ejemplo $\pm 5\%$ y preferentemente $\pm 2\%$ (p. ej. $\pm 1\%$) de los números especificados realmente en la presente descripción. Este es el caso incluso si dichos números se presentan como porcentajes en primer lugar (por ejemplo, "aproximadamente el 10 %" puede significar $\pm 10\%$ sobre el número 10, que es cualquier valor entre el 9 % y el 11 %).

Las composiciones de la invención tienen la ventaja de que pueden almacenarse en un rango de temperaturas más amplio que las composiciones de la técnica anterior, incluidas las que están disponibles comercialmente (por ejemplo, en el caso de la naloxona, Narcan). Por tanto, las composiciones de la invención pueden someterse a bajas temperaturas (por ejemplo, por debajo del punto de congelación) sin afectar la cantidad de antagonista de opioide que se administra a un sujeto. Además, las composiciones de la invención pueden tener la ventaja de que son más estables física y químicamente a temperaturas más altas que tales composiciones de la técnica anterior.

Las composiciones de la invención tienen además la ventaja significativa de que proporcionan una mayor biodisponibilidad del antagonista de opioide en comparación con las composiciones de la técnica anterior, incluidas las que están disponibles comercialmente (por ejemplo, en el caso de naloxona, Narcan). Las composiciones de la invención proporcionan esta mayor biodisponibilidad junto con una absorción más rápida, lo que probablemente conducirá a un inicio de acción más rápido que tales composiciones de la técnica anterior y/o disponibles comercialmente, y por lo tanto satisface una necesidad médica fundamental e importante.

Las composiciones, formulaciones farmacéuticas, usos y métodos descritos en el presente documento también pueden tener la ventaja de que, en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, pueden ser más convenientes para el primer interviniente, médico y/o paciente, más eficaces, menos tóxicas, tener un rango de actividad más amplio, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, tener una menor variabilidad entre pacientes, o pueden tener otras propiedades farmacológicas útiles, respecto a formulaciones o métodos

similares (tratamientos) conocidos en la técnica anterior, ya sea para su uso en el tratamiento de la sobredosis de opioides (o de la bulimia o la dependencia del alcohol), o de otro modo.

La invención se ilustra pero de ninguna manera se limita por medio de los siguientes ejemplos, con referencia a las figuras adjuntas, en las cuales: Las Figuras 1 a 7 representan dibujos de dispositivos accionadores que pueden usarse para dispensar composiciones de la invención, las Figuras 8 y 9 muestran la permeación de naloxona y nalmefeno, respectivamente, a través del tejido nasal porcino en un modelo ex vivo; y las Figuras 10 y 11 muestran las concentraciones plasmáticas medias de naloxona frente al tiempo, por tratamiento (escala lineal), según se obtuvo en un ensayo clínico, durante diferentes períodos de tiempo.

Ejemplo 1

Antagonistas de opioides que se secan por pulverización con varios sacáridos

Dihidrato de HCl de Naloxona (1,199 g; Johnson Matthey, Reino Unido) o HCl de nalmefeno (0,600 g; Santa Cruz Biotechnology Inc., EE.UU.) y HCl de naltrexona (0,600 g; Mallinckrodt Inc., Estados Unidos) se mezclaron por separado, junto con diferentes sacáridos (5,088 g para naloxona y 2,554 g para nalmefeno y naltrexona), que se emplearon como materiales portadores en la composición y agua purificada para riego (56,58 g para naloxona y 28,29 g para nalmefeno y naltrexona), y las mezclas se introducen en un secador por pulverización de acuerdo con un procedimiento general como se describe a continuación.

Los ingredientes sólidos se pesaron en un vaso de precipitados equipado con una barra de agitación magnética, se

disolvieron en agua y se introdujeron en un secador por pulverización (ProCepT, Bélgica) equipado con una boquilla ultrasónica que funcionaba a 25 kHz. La velocidad de alimentación del secador por pulverización se fijó en 3,0 g/minuto, la temperatura de entrada se fijó en 180 °C, el flujo de gas se fijó en 300 l/min y el gas ciclónico se fijó en 1,5 bar.

El polvo secado por pulverización resultante se recogió y se empaquetó en dispositivos adecuados para la administración nasal de polvo (dispositivo unidósico nasal de una sola inyección para uso desechable; UDS Monopowder, Aptar Pharma, Francia), con un peso de llenado de 23 mg. (Para la naloxona, esto constituyó una dosis única de 4 mg de naloxona (calculada como la sal de HCl).)

Los dispositivos se colocaron en bolsas de aluminio termoselladas antes del almacenamiento durante 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa (RH).

Se determinó la composición química de las mezclas secadas por pulverización después del almacenamiento y la cantidad de polvo emitido por los dispositivos después de la activación.

La estabilidad de la naloxona después de 6 meses (6 M), con cantidades de impurezas expresadas como porcentaje de la sustancia relacionada (% de RS) se resume para los diferentes sacáridos en la Tabla 1 a continuación. Los valores iniciales de % de RS fueron inferiores al 0,1 % para todas las muestras.

Tabla 1

5	Sacárido	Maltitol (Roquette, Francia)	Galactosa (Acros Organics, Bélgica	Trehalosa (Acros Organics, Bélgica	Sucralosa (Merck, Alemania)	Sacarosa (Merck, Alemania)
	Estabilidad después de 6M (% de RS)	2,44	0,20	0,09	5,40	1,04
10	Dosis emitida	2,2 mg	5,3 mg	22,4 mg	4,5 mg	3,8 mg
15	Sacárido	Isomalt (BENEO- Palatinit, Alemania)	Manitol (Roquette, Francia)	Maltosa (Merck, Alemania)	Lactosa (Acros Organics, Bélgica	
	Estabilidad (% de RS)	1,27	0,99	4,18	0,07	
20	Dosis emitida	6,1 mg	21,2 mg	3,9 mg	21,4 mg	

Inesperadamente, ciertos monosacáridos, como el manitol, que se ha utilizado previamente en mezclas físicas junto con la naloxona, resultaron incompatibles cuando se emplearon en este proceso de secado por pulverización (en términos de la estabilidad química de la naloxona). Esto debía contrastarse con los disacáridos, como la lactosa, que en general eran compatibles.

Además, los polisacáridos que se sabe que tienen una Tg más alta tienden a dar lugar a una dosis de polvo emitida más alta.

Los cambios físicos como resultado de una Tg baja produjeron apelmazamiento y agregación del polvo en los dispositivos.

Para el nalmefeno y la naltrexona, se observó una tendencia similar (consulte la Tabla 2 a continuación, donde los valores de % de RS iniciales se presentan entre paréntesis).

Tabla 2

API	Nalmefeno	Nalmefeno	Naltrexona	Naltrexona
Sacárido	Lactosa	Manitol	Lactosa	Manitol
Estabilidad (% de RS) Después de 6M 40/75	0,83 (0,77)	1,82 (0,75)	0,33 (0,11)	1,12 (0,08)
Dosis emitida	21,7 mg	21,6 mg	20,4 mg	19,3 mg

Ejemplo 2

Estabilidad física de los polvos secados por pulverización

Para evaluar la estabilidad física y mitigar el riesgo de cristalización durante el almacenamiento, se determinaron las temperaturas de transición vítrea (Tg) utilizando calorimetría diferencial de barrido (DSC) y se presentan en la Tabla 3 a continuación.

Las composiciones se prepararon generalmente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior, usando manitol, trehalosa y lactosa como materiales portadores.

Para la lactosa, se midió la Tg real, así como la de la formulación sometida a equilibrio en cuatro condiciones diferentes de RH a 25 °C (10 %, 20 %, 30 % y 40 % de RH) (aunque no se registró el 30 %). Para el manitol y la trehalosa, la Tg se

midió como se recibió ("Ambiente") y después del secado ("Secada").

Para las muestras secas, la tapa de la ampolla de DSC se perforó automáticamente inmediatamente antes del inicio del ciclo de DSC, introduciendo un orificio de aproximadamente 0,3 mm de diámetro. El propósito de esto era permitir que se evaporara cualquier resto de humedad antes de que se alcanzara la temperatura de transición vítrea para una formulación seca. Por tanto, este valor de Tg corresponde a la Tg verdadera sin interferencia de plastificantes disponibles como el agua.

Para las muestras equilibradas a diferentes valores de RH, la tapa de DSC fue hermética a los gases durante todo el ciclo de DSC. Las muestras se prepararon como se describió anteriormente.

Tabla 3

Composición	RH (%)	Tg (°C)
Manitol	Secada	-
	Ambiente	-
Trehalosa	Secada	119
	Ambiente	51
Lactosa	Secada	115
	10	60
	20	57
	30	52
	40	36

El uso de trehalosa o lactosa como materiales portadores dio composiciones completamente amorfas, en contraste con el manitol que pareció cristalizar en el secador por pulverización ya que no se pudo encontrar Tg y el contenido de agua estaba por debajo del 1 %.

Ejemplo 3

Evaluación ex vivo de la absorción de naloxona y nalmefeno
5 en la mucosa nasal

Se empleó una configuración de celda de difusión estática estándar (Franz) para configurar un modelo ex vivo para la absorción por la mucosa nasal, utilizando un tejido nasal porcino extirpado.

10 Se prepararon soluciones que contenían dihidrato de HCl de Naloxona, HCl de nalmefeno, cloruro de benzalconio (Sigma-Aldrich Sweden AB), monolaurato de sacarosa (IMCD Nordic AB) y/o polisorbato 80 (Croda Nordica AB) mediante técnicas estándar, para proporcionar formulaciones de acuerdo con la Tabla 4 a
15 continuación. Se añadió un tampón de fosfato de potasio (Sigma-Aldrich Sweden AB) para dar el pH indicado en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

20	Formulación	1	2	3	4	5	6	7	8
	naloxona (mg/ml)	5		5	5	5	5	5	5
	nalmefeno (mg/ml)		5	5	5	5	5	5	5
	cloruro de benzalconio (mg/mL)	0, 1	0, 1	0, 1					
25	monolaurato de sacarosa (mg/mL)					0, 4	2		
	polisorbato 80 (mg/mL)							2	
	pH	4, 5	4, 5	4, 5	4, 5	4, 5	4, 5	4, 5	6, 5

La difusión a través del tejido se midió después de 7 horas y la permeación se muestra como transporte acumulado medio (tres repeticiones) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$; con SD) en las Figuras 8 y 9 para naloxona y nalmefeno, respectivamente.

5 Tanto para la naloxona como para el nalmefeno, se observaron coeficientes de permeación aparente (Papp) ligeramente más altos en las Formulaciones 7 y 8, que contenían polisorbato 80 y una mayor cantidad de tampón de pH, respectivamente. No se observó una mejora de la absorción correspondiente en el caso del cloruro
10 de benzalconio o el monolaurato de sacarosa.

Ejemplo 4

Composición B que contiene naloxona

15 Se empleó el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 para preparar una composición secada por pulverización a partir de dihidrato de HCl de Naloxona (1,199 g), junto con α -D-lactosa monohidrato (5,026 g; DFE Pharma Alemania), monolaurato de sacarosa D-1216 (0,062 g; Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation,
20 Japón).

La composición B comprendía una dosis única de naloxona de 4 mg (calculada como la sal de HCl).

Los dispositivos se colocaron en bolsas de aluminio termoselladas (Protective Packaging, Reino Unido) antes de su
25 uso.

La distribución geométrica del tamaño de partícula (PSD) se midió usando un Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Panalytical Ltd, Reino Unido) y distribución aerodinámica del tamaño de partículas (aPSD) utilizando un impactador de detección rápida
30 (FSI, Copley Scientific, Reino Unido). PSD: $d_{10} = 15 \mu\text{m}$ y $d_{90} = 55 \mu\text{m}$; aPSD $<5 \mu\text{m} = 0 \%$.

Método general para las mediciones de PSD: se dispersaron de 80 a 100 mg de muestra en 5 ml de aceite de silicona y se mezclaron bien antes de la sonicación durante 20 a 30 segundos. Se realizaron tres mediciones en la solución usando un Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Panalytical Ltd., Reino Unido).

Método general para mediciones de aPSD: Se accionó un dispositivo cargado en un impactador de detección rápida (FSI, Copley Scientific, Reino Unido) equipado con un adaptador adecuado, una bombilla de expansión y un inserto de 10 micrones. El flujo se ajustó a $30 \pm 0,5$ l/min. Los resultados se informaron como masa de partículas finas (FPM) como % recuperado en la etapa de filtrado ($<5 \mu\text{m}$).

Ejemplo 5

Composiciones que contienen naloxona A, C y D

Se siguió el mismo procedimiento general que el descrito en el Ejemplo 4 anterior para preparar otros tres polvos secados por pulverización, con las composiciones de acuerdo con la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Composición A que contiene naloxona		
5	Componente	Cantidad por lote (g)
	Dihidrato de HCl de Naloxona	1,199
	α-D-lactosa monohidrato	5,088
	Agua para riego	56,580
	Total	62,867
Composición C que contiene naloxona		
10	Componente	Cantidad por lote (g)
	Dihidrato de HCl de Naloxona	1,199
	α-D-lactosa monohidrato	4,469
	Kollidon 30 (BASF, Alemania)	0,619
	Agua para riego	56,580
	Total	62,867
15	Composición D que contiene naloxona	
	Componente	Cantidad por lote (g)
	Dihidrato de HCl de Naloxona	2,398
	α-D-lactosa monohidrato	3,889
	Agua para riego	56,580
	Total	62,867
20		

Las composiciones A y C comprendían dosis únicas de naloxona de 4 mg, y la composición D comprendía una dosis única de naloxona de 8 mg (cada una calculada como la sal de HCl). Se analizaron las PSD y aPSD usando el método general del Ejemplo 4 anterior (ver la Tabla 6 a continuación para obtener los resultados).

Tabla 6

Composición	A	C	D
d10 (µm)	15	17	17
d90 (µm)	44	57	58
% <5 µm	0	0	0

Ejemplo 6

Naloxona administrada por vía intranasal - Estudio farmacocinético (voluntarios sanos)

Se realizó un estudio clínico en Fase I para determinar la biodisponibilidad de las cuatro formulaciones de polvo nasal de naloxona en investigación (obtenidas como se describe en los Ejemplos 4 y 5 anteriores) en relación con el producto comercial de referencia aerosol nasal de Narcan® ("Ref"; aerosol nasal líquido de hidrocloreuro de naloxona, 4 mg; Adapt Pharma, Inc., Radnor, PA, EE. UU.).

El estudio fue un estudio de biodisponibilidad relativa, cruzado, de una sola dosis, de 5 tratamientos, de un solo centro, abierto, aleatorizado, en sujetos sanos. Cada sujeto recibió cada uno de los cuatro polvos que contienen naloxona (Composiciones A a D), así como la Ref en una secuencia de acuerdo con un programa de aleatorización preestablecido, separados por un mínimo de 24 horas de lavado.

Los sujetos fueron aleatorizados inmediatamente antes de la administración de la primera dosis del medicamento en investigación (IMP) o la Ref (si se usa). Se utilizó un programa de asignación al azar generado por computadora para asignar números de sujetos a 1 de 10 secuencias de tratamiento (de acuerdo con un diseño de Williams equilibrado) en el que 2 sujetos recibieron cada secuencia de tratamiento.

Se seleccionaron 48 sujetos para su inclusión en el estudio hasta 28 días antes de la administración. Los 21 sujetos elegibles (varones sanos y mujeres no embarazadas, no lactantes, de entre 18 y 55 años de edad con un índice de masa corporal entre 18,0 y 32,0 kg/m²) ingresaron en la unidad clínica la noche anterior a la administración del IMP (Día -1) y permanecieron en el lugar hasta el alta a las 24 horas posteriores a la dosis final (después de recibir los 5 tratamientos).

Los sujetos recibieron el IMP o la Ref en la mañana de los días 1, 2, 3, 4 y 5, con un intervalo apropiado entre sujetos según los requisitos logísticos (aproximadamente 10 minutos). Se administró el IMP en fosas nasales alternando cada día de la dosificación, comenzando por la fosa nasal izquierda el día 1. Se realizó una llamada telefónica de seguimiento de 3 a 5 días después de la dosis final para garantizar el bienestar continuo de los sujetos.

De los 21 sujetos que se inscribieron, todos recibieron el IMP. Para fines del análisis, los 21 sujetos se incluyeron en la población de seguridad, el conjunto de datos de análisis de seguridad y la población de farmacocinética (PK). 1 perfil se excluyó del conjunto de datos de análisis de PK debido a un fallo en la dosificación, de modo que 20 sujetos completaron el estudio y se incluyeron en el conjunto de datos de análisis de PK.

Las concentraciones plasmáticas de naloxona se analizaron utilizando métodos de análisis no compartimentales para obtener estimaciones de los parámetros farmacocinéticos estándar como se establece a continuación:

Parámetro	Definición
AUC (0-t)	área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta la última concentración medible
AUC (0-inf)	área bajo la curva desde el tiempo 0 extrapolado al infinito
AUCextrap	porcentaje de AUC (0-inf) extrapolado más allá de la última concentración medible
Cmáx	concentración máxima observada
Tlag	tiempo hasta la primera concentración medible
Tmáx	tiempo de concentración máxima observada
Lambda-z	pendiente de la fase de eliminación aparente
T1/2	vida media de eliminación aparente
AUC (0-4 min)	área bajo la curva de tiempo 0 a 4 min (0,067 h) después de la dosis
AUC (0-10 min)	área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta los 10 min (0,17 h) después de la dosis
AUC (0-30 min)	área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta los 30 min (0,5 h) después de la dosis

La evaluación de los parámetros de seguridad comprendió el análisis de los eventos adversos (AE), la tolerabilidad intranasal, las evaluaciones de laboratorio, los signos vitales, el electrocardiograma (ECG) y los hallazgos del examen físico.

Los parámetros de exposición transformados logarítmicamente (AUC y Cmáx) se compararon con métodos estándar para evaluar la biodisponibilidad relativa utilizando el procedimiento PROC MIXED del software SAS. Se ajustó un único modelo de efectos mixtos para cada parámetro a fin de obtener estimaciones de las relaciones medias geométricas (GMR) y los intervalos de confianza (CI) correspondientes para todas las comparaciones de tratamiento

de interés. Los modelos incluyeron términos para el tratamiento real recibido, el día del estudio (es decir, el período) y la secuencia planificada ajustados como efectos fijos y el sujeto dentro de la secuencia ajustado como un efecto aleatorio. Los resultados se presentaron transformados de nuevo a la escala lineal. Las siguientes comparaciones fueron de interés:

- Biodisponibilidad relativa en comparación con la Ref: las GMR de IMP:Ref se determinaron para AUC (0-t), AUC (0-inf) y C_{máx}

- Exposición temprana en comparación con las GMR de Ref: IMP:Ref se determinaron para AUC (0-4 min), AUC (0-10 min) y AUC (0-30 min)

- Proporcionalidad de la dosis de las formulaciones de IMD: GMR de 8 mg:4 mg se determinaron para AUC (0-t), AUC (0-inf) y C_{máx} y se normalizó la dosis.

Resultados

Las concentraciones plasmáticas medias aritméticas de naloxona frente al tiempo, por tratamiento (escala lineal) se muestran en las Figuras 10 y 11 (primeras cinco horas y primera hora después de la administración, respectivamente) y se describen en la Tabla 7 a continuación. Las concentraciones plasmáticas medias geométricas de naloxona en función del tiempo, por tratamiento (escala semilogarítmica) se describen en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

	Composición	A	B	C	D	Ref
	N	19	20	20	20	20
5	AUC (0-t) (ng.h/mL) ^a	10,7 (24,8)	14,7 (18,5)	10,9 (27,6)	16,9 (35,9)	7,99 (44,1)
	AUC (0-inf) (ng.h/mL) ^a	10,8 (25,3) [n=18]	14,8 (18,6)	11,1 (28,7) [n=18]	17,1 (35,9) [n=18]	8,06 (44,6) [n=19]
10	AUCextrap (%) ^a	0,955 (50,5) [n=18]	0,688 (43,9)	1,254 (79,7) [n=18]	0,865 (106,0) [n=18]	1,240 (58,0) [n=19]
	C _{máx} (ng/mL) ^a	8,43 (44,2)	15,6 (46,5)	8,94 (35,4)	12,1 (45,4)	5,67 (55,8)
15	T _{lag} (h) ^b	0,000 (0,00- 0,033)	0,000 (0,00- 0,00)	0,000 (0,00- 0,034)	0,000 (0,00- 0,034)	0,000 (0,00- 0,035)
	T _{máx} (h) ^b	0,3333 (0,108- 0,667)	0,2500 (0,117- 0,500)	0,2500 (0,118- 0,500)	0,3333 (0,167- 0,667)	0,3333 (0,117- 0,502)
20	Lambda-z (1/h) ^c	0,59019 (20,9) [n=18]	0,57066 (20,6)	0,53326 (31,7) [n=18]	0,50483 (20,0) [n=18]	0,52148 (24,7) [n=19]
	T _{1/2} (h) ^c	1,243 (30,0) [n=18]	1,269 (22,8)	1,471 (43,6) [n=18]	1,425 (20,0) [n=18]	1,404 (23,2) [n=19]

N: cantidad de sujetos en el conjunto de datos; n: cantidad de sujetos con una observación.

^aMedia geométrica (% de CV geométrico); ^bMediana (rango);

30 ^cMedia aritmética (% de CV aritmético)

El análisis de biodisponibilidad relativa (GMR, IC del 90 %) se muestra en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8

5	Comparación	AUC(0-t) (%)	AUC(0-inf) (%)	Cmáx (%)
	A:Ref	136,23 (122,64,151,33)	135,47 (121,33,151,26)	149,56 (125,75,177,87)
	B:Ref	184,47 (166,36,204,55)	183,89 (165,28,204,60)	274,68 (231,63,325,74)
10	C:Ref	136,37 (122,99,151,22)	136,91 (122,58,152,92)	157,57 (132,88,186,86)
	D:Ref	211,37 (190,62,234,38)	213,61 (191,25,238,58)	213,07 (179,68,252,67)

15 Todos los IMP mostraron una exposición plasmática máxima y general significativamente mayor de naloxona que la Ref. La composición B mostró la biodisponibilidad relativa más alta de las formulaciones de 4 mg, con aproximadamente un 84 % más de AUC y 175 % más de Cmáx que la Ref en promedio (teniendo en cuenta 20 que la formulación D incluía 8 mg de hidrocloreuro de naloxona, el doble de la cantidad en las otras formulaciones). Los IMP, A, B, C y D, también mostraron una menor variabilidad entre pacientes (CV) en los parámetros de exposición general y máxima que la Ref (ver Tabla 7).

25 Las Tablas 9 y 10 a continuación muestran estadísticas descriptivas de las AUC parciales de naloxona (como medias geométricas; % de CV geométrica) por tratamiento, sobre una base absoluta (Tabla 9) y relativa (Tabla 10).

Tabla 9

Composición	A	B	C	D	Ref
AUC (0-4 min) (ng.h/mL) ^a	0,0412 (149,1)	0,0895 (175,4)	0,0469 (159,6)	0,0543 (262,7)	0,0238 (186,5)
AUC (0-10 min) (ng.h/mL) ^a	0,450 (90,7)	0,991 (87,8)	0,479 (90,2)	0,550 (104,9)	0,267 (103,7)
AUC (0-30 min) (ng.h/mL) ^a	2,70 (46,1)	4,82 (42,9)	2,89 (43,6)	3,86 (52,3)	1,88 (60,8)

5

10

15

20

25

30

Tabla 10

	Comparaci	AUC (0-4 min)	AUC (0-10	AUC (0-30	AUC (0-t)
	ón	(%)	min) (%)	min) (%)	(%)
5	A:Ref	174,56 (109,45,278,41)	167,04 (122,05,228,59)	144,29 (120,63,172,59)	136,23 (122,64,151,33)
	B:Ref	376,43 (237,87,595,70)	370,69 (272,29,504,64)	256,89 (215,41,306,36)	184,47 (166,36,204,55)
10	C:Ref	197,03 (124,51,311,80)	179,25 (131,67,244,03)	153,80 (128,96,183,41)	136,37 (122,99,151,22)
15	D:Ref	228,33 (144,28,361,33)	205,89 (151,24,280,30)	205,54 (172,35,245,12)	211,37 (190,62,234,38)

Todos los IMP mostraron una exposición plasmática de naloxona significativamente mayor que la Ref durante los primeros 4, 10 y 20 30 minutos después de la dosificación. Para la Composición B, las GMR de AUC parciales tempranas fueron mucho más altas que las GMR de AUC (0-t) correspondientes para este IMP, lo que es indicativo de una mayor tasa inicial de absorción de esta formulación que con la Ref.

25 El análisis de la proporcionalidad de la dosis de los IMP como GMR normalizadas a la dosis (CI del 90 %; 8 mg:4 mg; D:A) se muestra en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11

Comparación	AUC (0-t) (%)	AUC (0-inf) (%)	Cmáx (%)
D:A	77,58 (69,84, 86,17)	78,84 (70,46, 88,21)	71,23 (59,90, 84,72)

5

Para las estimaciones puntuales escaladas de GMR de D:A para AUC (0-t), AUC (0-inf) y Cmáx, los CI del 90 % se encuentran completamente por debajo del 100 %.

Todos los IMP demostraron una exposición a naloxona

10 significativamente mayor que la Ref. Las composiciones A, B, C y D mostraron aproximadamente un 36 %, 84 %, 37 % y 112 % más de exposición general, respectivamente, en relación con la Ref, siendo la exposición máxima (Cmáx) un 50 %, 175 %, 58 % y 113 % más alta en promedio, respectivamente (notando nuevamente que la

15 Composición D contenía 8 mg de clorhidrato de naloxona, que es el doble de la cantidad de las otras composiciones).

La variabilidad entre sujetos en los parámetros de exposición generales de AUC (0-t), AUC (0-inf) y Cmáx fue menor después de la administración de las Composiciones A, B, C y D en

20 comparación con la Ref.

Como puede verse claramente en la Figura 10 y, más claramente en la Figura 11, se observó una rápida absorción de todas las formulaciones, con valores medios de Tmáx entre 0,250 h y 0,333 h. La exposición temprana (en términos de AUC (0-4 min),

25 AUC (0-10 min) y AUC (0-30 min)) fue mayor de todos los IMP que de la Ref. La absorción fue más rápida de la Composición B, con estimaciones puntuales indicativas de una exposición > 270 % más alta que la Ref durante los primeros 10 minutos después de la dosificación. Este es un resultado notable y completamente

30 inesperado, por todas las razones descritas anteriormente en el presente documento.

La eliminación de naloxona fue similar entre todas las formulaciones, con valores medios aritméticos de T1/2 terminal entre 1,243 y 1,471 horas.

La administración nasal de polvo nasal de naloxona en todas las dosis se consideró segura y bien tolerada en las condiciones del ensayo.

En este estudio no se informaron SAE (eventos adversos severos), AE graves o AE que condujeran a la abstinencia del sujeto, y los perfiles de AE fueron similares a los de estudios previos del aerosol nasal de referencia en sujetos sanos. Los AE notificados con más frecuencia fueron inflamación nasal, dolor de cabeza y mareos. Todos los AE fueron de gravedad leve y, en general, el perfil de seguridad de los IMP se correspondía bien con la experiencia previa con HCl de naloxona en sujetos sanos y no hubo hallazgos que planteen problemas de seguridad.

Ejemplo 7

Estabilidad física de los polvos secados por pulverización que contienen dextrinas

Se empleó el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 anterior para preparar dos formulaciones con las siguientes composiciones (los porcentajes son en peso de la composición total):

Composición X

HCl de Naloxona (35 %), 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (Cavasol W7, HP Pharma, Wacker, Alemania; 53 %), lactosa (Merck, Alemania; 10 %) y Tween 20 (Croda Nordica AB, Suecia; 1 %)

Composición Y

HCl de Naloxona (17 %), maltodextrina (Glucidex IT 12 DE, Roquette, Francia; 72 %), lactosa (10 %), monolaurato de sacarosa (1 %).

Se estableció un experimento similar al descrito en el Ejemplo 2 anterior midiendo las estabilidades físicas de las Composiciones X e Y a diferentes valores de RH, como valores de Tg. Los resultados se muestran en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12

Composición	RH (%)	Tg (°C)
X	Secada	152
	11	128/97
	22	108/78
	33	96/-
	43	81/52
Y	Secada	158/-
	11	156/97
	22	142/85
	33	128/70
	43	107/51

Ambas dextrinas aumentaron la Tg en comparación con las composiciones que comprenden solo lactosa como material portador, lo que facilita la dosis emitida aceptable incluso después de 24-72 horas de almacenamiento a 80 °C. Los múltiples valores de Tg presentados en la Tabla 10 indican que las composiciones relevantes no eran completamente homogéneas, sino regiones con una concentración aumentada de polisacárido de mayor peso molecular que están separadas de las regiones de compuestos de menor peso molecular.

Las pruebas de disolución realizadas posteriormente también mostraron que las concentraciones elevadas de maltodextrina no afectaron la disolución de la naloxona.

5 Ejemplo 8

Estabilidad química de polvos secados por pulverización que contienen dextrinas

Con el fin de explorar la estabilidad química de la naloxona
10 como efecto de las dextrinas y las mezclas de lactosa/dextrina, se prepararon muestras usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 anterior. Las composiciones (los porcentajes son en peso de la composición total) se proporcionan en la Tabla 13.

La estabilidad química de la naloxona después de 3 y 6 meses
15 a 40 °C/75 % de RH, con cantidades de impurezas expresadas como porcentaje de la sustancia relacionada (% de RS) se resume para las diferentes composiciones en la Tabla 13 a continuación. Todos los valores iniciales de % de RS fueron inferiores al 0,1 %.

20

25

30

Tabla 13

	Composición	3M	6M
5	HCl de naloxona (17 %)		
	Lactosa (83 %)	0,38 (0,10)	0,07 (0,04)
	HCl de naloxona (17 %)		
	Lactosa (82 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)	0,34 (0,09)	0,19 (0,06)
10	HCl de naloxona (17 %)		
	2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (82 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)	0,75 (0,62)	3,40 (3,40)
	HCl de naloxona (17 %)		
	2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (58 %)		
	Lactosa (24 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)	0,09 (0,06)	0,24 (0,21)
15	HCl de naloxona (35 %)		
	2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (64 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)	0,45 (0,42)	3,05 (3,05)
	HCl de naloxona (35 %)		
	2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (45 %)		
	Lactosa (19 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)	0,12 (0,09)	0,71 (0,68)
20	HCl de naloxona (17 %)		
	Maltodextrina 12DE (82 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)	0,39 (0,24)	0,29 (0,29)
	HCl de naloxona (17 %)		
	Maltodextrina 12DE (63 %)		
	Lactosa (19 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)	0,12 (0,05)	0,05 (0,05)
25	HCl de naloxona (35 %)		
	Maltodextrina 12DE (64 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)	0,29 (0,29)	0,28 (0,28)
30	HCl de naloxona (35 %)		
	Maltodextrina 12DE (45 %)		
	Lactosa (19 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)	0,13 (0,10)	0,11 (0,08)

Los números entre paréntesis en la Tabla 13 son el % de RS que quita ese valor medido para la Impureza E (Imp E), que es una impureza documentada relacionada con la naloxona (dímero). En este estudio, la Imp E parece formarse durante la preparación de la muestra antes del análisis, lo que afecta el valor de % de RS total de manera no controlada y evita la detección de tendencias de degradación menores.

De la Tabla 13 se desprende claramente que las dextrinas inducen inesperadamente la descomposición de la naloxona, pero que la adición de lactosa mitiga este efecto.

Ejemplo 9

Composiciones que contienen nalmefeno E, F y G

Se siguió el mismo procedimiento general esencialmente como se describe en los Ejemplos 1 y/o 4 anteriores para preparar tres polvos secados por pulverización que contienen nalmefeno, con composiciones de acuerdo con la Tabla 14 a continuación. En este y en el siguiente ejemplo, el nalmefeno se obtuvo de Mallinckrodt Inc., EE. UU.

Tabla 14

Composición E que contiene nalmefeno		
5	Componente	Cantidad por lote (g)
	HCl de nalmefeno	3,106
	α-D-lactosa monohidrato	18,162
	Monolaurato de sacarosa	0,206
	Agua para riego	193,257
Total		214,731
Composición F que contiene nalmefeno		
10	Componente	Cantidad por lote (g)
	HCl de nalmefeno	3,004
	α-D-lactosa monohidrato	4,188
	Maltodextrina 12DE	12,713
	Monolaurato de sacarosa	0,199
15	Agua para riego	178,852
	Total	198,956
Composición G que contiene nalmefeno		
20	Componente	Cantidad por lote (g)
	HCl de nalmefeno	3,284
	α-D-lactosa monohidrato	9,158
	Maltodextrina 12DE	31,298
	Monolaurato de sacarosa	0,218
25	Agua para riego	395,620
	Total	439,578

Las composiciones E y F comprendían dosis únicas de nalmefeno de 3 mg, y la composición G comprendía una dosis única de nalmefeno de 3 mg, pero a la mitad de la concentración y el doble de peso de llenado (cada una calculada como la base libre).

Se analizaron las PSD y aPSD usando el método general del Ejemplo

4 anterior (ver la Tabla 15 a continuación para obtener los resultados).

Tabla 15

Composición	E	F	G
d10 (µm)	18	20	19
d90 (µm)	51	66	65
% <5 µm	0	0	0

Usando el método descrito en el Ejemplo 2 anterior, todas las composiciones exhibieron una transición vítrea a alrededor de 60 °C, en condiciones ambientales. Sin embargo, la Composición E produjo un gran evento de cristalización justo por encima de los 100 °C, que no se observó en las Composiciones F y G que contienen maltodextrina. Además, la Composición E experimentó una cristalización a temperatura ambiente con una RH del 60 %, algo que no se observó en las composiciones F y G.

Ejemplo 10

Estabilidad química de polvos secados por pulverización que contienen nalmeveno

Las muestras se prepararon usando el procedimiento general esencialmente como se describe en los Ejemplos 1 y/o 4 anteriores. Las composiciones (los porcentajes son en peso de la composición total) se proporcionan en la Tabla 16 a continuación.

La estabilidad química del nalmeveno después de 3 y 6 meses a 40 °C/75 % de RH, con cantidades de impurezas expresadas como porcentaje de la sustancia relacionada (% de RS) se resume para las diferentes composiciones en la Tabla 16 a continuación. Todos los valores iniciales de % de RS fueron inferiores al 0,1 %.

Tabla 16

	Composición	3M	6M
5	HCl de nalmefeno (15 %, 0,45 g)	0,14	0,05
	Lactosa (84 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)		
10	HCl de nalmefeno (15 %, 0,45 g)	0,10	0,00
	Maltodextrina 12DE (64 %)		
	Lactosa (20 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)		
15	HCl de nalmefeno (15 %, 0,45 g)	0,11	0,07
	Maltodextrina 12DE (74 %)		
	Lactosa (10 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)		
20	HCl de nalmefeno (7,5 %, 0,225 g)	0,16	0,00
	Maltodextrina 12DE (71,5 %)		
	Lactosa (20 %)		
	Monolaurato de sacarosa (1 %)		
25			
30			