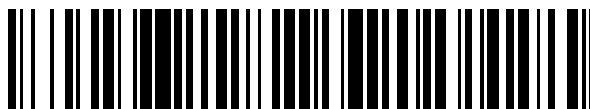


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 542**

51 Int. Cl.:

A61K 31/522	(2006.01) A61K 31/44	(2006.01)
A61P 27/00	(2006.01) A61K 31/352	(2006.01)
A61K 31/4375	(2006.01) A61K 31/473	(2006.01)
A61K 31/52	(2006.01) A61K 31/4985	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/4704	(2006.01) A61K 31/4709	(2006.01)
A61K 31/472	(2006.01) A61M 15/08	(2006.01)
A61K 31/401	(2006.01) A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/416	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2014 PCT/US2014/014940**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14143453**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2014 E 14763097 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2968204**

54 Título: **Inhibidores de fosfodiesterasa para tratar trastornos gustativos y olfativos**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361802074 P

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

25.02.2020

73 Titular/es:

**HENKIN, ROBERT I. (100.0%)
6601 Broxburn Drive
Bethesda, MD 20817, US**

72 Inventor/es:

HENKIN, ROBERT I.

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

Observaciones:

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

ES 2 744 542 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de fosfodiesterasa para tratar trastornos gustativos y olfativos

- 5 La presente invención se refiere a un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en el epitelio nasal de un sujeto para su uso en el tratamiento de un trastorno gustativo u olfativo en un sujeto, que entrega una unidad de dosificación en un penacho tras el accionamiento, como se define en las reivindicaciones.

10 Antecedentes de la invención

Las fosfodiesterasas (PDE) son una familia diversa de enzimas que hidrolizan nucleótidos cíclicos dando como resultado la modulación de los niveles intracelulares de los segundos mensajeros AMPc y GMPc y, por tanto, de la función celular. Numerosas enfermedades y afecciones son resultado de bajos niveles de nucleótidos cíclicos. El uso de inhibidores de PDE para elevar los niveles celulares de nucleótidos cíclicos ofrece la capacidad de prevenir, tratar o mejorar enfermedades, afecciones o sus síntomas, sin embargo, la administración sistémica puede no conseguir concentraciones terapéuticamente eficaces debido a efectos secundarios inaceptables o a incapacidad para obtener niveles terapéuticos en tejidos clínicamente sensibles. El documento US 2010/022563 desvela composiciones que comprenden inhibidores de fosfodiesterasa formulados para la administración intranasal y pulmonar. El documento WO 99/01135 desvela una composición acuosa que contiene cafeína para la administración intranasal con un dispositivo de pulverización de múltiples dosis. El documento WO 2014/055801, que es un derecho anterior de acuerdo con el Art. 54(3) EPC, desvela composiciones que comprenden inhibidores de fosfodiesterasa formulados para la administración intranasal.

25 Existe la necesidad de composiciones y métodos de entrega adecuados para conseguir concentraciones médicamente pertinentes de inhibidores de PDE sin efectos secundarios inaceptables. La presente invención aborda estas necesidades no satisfechas.

Sumario

30 Las realizaciones proporcionadas en el presente Sumario de la Invención tienen por objeto ser solo ilustrativas y proporcionar una visión general de las realizaciones selectivas desveladas en el presente documento. La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que se encuentre fuera del ámbito de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. En el presente documento se desvela un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en el epitelio nasal de un sujeto para su uso en el tratamiento de un trastorno gustativo u olfativo en un sujeto, que entrega una unidad de dosificación en un penacho tras el accionamiento, en el que la unidad de dosificación comprende el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más excipientes; en el que la unidad de dosificación no comprende teofilina; y en el que el penacho tiene un volumen total de 25 µl a 200 µl y una distribución del tamaño de gotita caracterizada por:

- 45 (a) menos de aproximadamente el 5 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm,
- (b) un D₁₀ de más de 12,5 µm, en el que aproximadamente el 10 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D₁₀,
- (c) un D₅₀ de 30 a aproximadamente 70 µm, en el que aproximadamente el 50 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D₅₀,
- 50 (d) un D₉₀ de menos de 200 µm, en el que aproximadamente el 90 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D₉₀, y
- (e) una expansión de 1 a aproximadamente 6, en el que la expansión se calcula de acuerdo con: $(D_{90} - D_{10})/D_{50}$.

55 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa, que no son teofilina, se seleccionan entre el grupo que consiste en inhibidores no selectivos de fosfodiesterasa, inhibidores de fosfodiesterasa 1, inhibidores de fosfodiesterasa 2, inhibidores de fosfodiesterasa 3, inhibidores de fosfodiesterasa 4, inhibidores de fosfodiesterasa 5, inhibidores de fosfodiesterasa 10, y una combinación de los mismos.

60 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa se seleccionan entre el grupo que consiste en cafeína, aminofilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, oxifilina, cinpocetina, EHNA, inamrinona, anagrelida, cilostazol, mesembrina, rolipram, ibudilast, piclamilast, luteolina, drotaverina, roflumilast, sildenafil, tadalafilo, vardenafilo, udenafilo, avanafilo, dipiridamol, papaverina, y combinaciones de los mismos.

65 En algunos casos, la cantidad eficaz de uno de los uno o más inhibidores de fosfodiesterasa es, individualmente, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 200 µg.

En algunos casos, la cantidad eficaz de uno de los uno o más inhibidores de fosfodiesterasa es, individualmente, de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 3,3 µg/kg.

En algunos casos, el trastorno gustativo u olfativo es anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia o disgeusia.

5

En algunos casos, la unidad de dosificación es una unidad de dosificación sin esteroides.

En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es superior a 7,0. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de 7,1 a 8,5. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de 7,1 a 7,4. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de aproximadamente: 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de al menos 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5.

10

En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es superior a 7,0. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es de 7,1 a 8,5. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es de 7,1 a 7,4. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es de aproximadamente: 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es de al menos 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5.

15

20

En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 50 µl a aproximadamente 150 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 75 µl a aproximadamente 125 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 90 µl a aproximadamente 110 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente: 25 µl, 30 µl, 35 µl, 40 µl, 45 µl, 50 µl, 55 µl, 60 µl, 65 µl, 70 µl, 75 µl, 80 µl, 85 µl, 90 µl, 100 µl, 110 µl, 120 µl, 130 µl, 140 µl, 150 µl, 160 µl, 170 µl, 180 µl, 190 µl o 200 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 50 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 100 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 140 µl.

25

30

En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 4 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 3 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 2 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm.

35

En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es superior a aproximadamente 15 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es superior a aproximadamente 17,5 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es de aproximadamente 12,5 µm a aproximadamente 30 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 25 µm.

40

En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 40 µm a aproximadamente 60 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 60 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 50 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 40 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente: 30 µm, 32,5 µm, 35 µm, 37,5 µm, 40 µm, 42,5 µm, 45 µm, 50 µm, 55 µm, 60 µm, 65 µm o 70 µm.

45

En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 175 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 150 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 125 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 100 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 90 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 199 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 175 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 150 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 125 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 100 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente: 75 µm, 80 µm, 85 µm, 90 µm, 100 µm, 110 µm, 120 µm, 130 µm, 140 µm, 150 µm, 160 µm, 170 µm, 180 µm o 190 µm.

50

55

60

En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.

65

En algunos casos, el penacho se caracteriza por el intervalo que es de aproximadamente: 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,7, 2,9, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,5, 5, 5,5 o 6.

- 5 En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de, por ejemplo, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 1.
- 10 En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente 30 ° a aproximadamente 90 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de 45 ° a 75 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente: 30 °, 35 °, 40 °, 45 °, 50 °, 55 °, 60 °, 65 °, 70 °, 75 °, 80 °, 85 ° o 90 °.
- 15 En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende agua, ácido aminoborónico y sus derivados, amastatina, tensioactivos, insulina gelificada, microesferas bioadhesivas, fosfolípidos, nanopartículas de quitosano, alquil glicéridos o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende agua.
- 20 En algunos casos, uno o más excipientes comprenden un agente tamponante, un agente aromatizante, un humectante, un potenciador de la penetración, un agente de ajuste del pH, un conservante, un disolvente o codisolvente, un tensioactivo, una agente de ajuste de la tonicidad, un agente de ajuste de la viscosidad o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente tamponante que es fosfato de potasio, acetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio, citrato trisódico o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente aromatizante que es mentol, sacarina sódica, sorbitol o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el humectante que es glicerina, propilenglicol, hexilenglicol, butilenglicol, triacetato de glicerilo, alcohol vinílico, neoagarobiosa, glicerol, sorbitol, xilitol, maltitol, polidextrosa, quila, ácido láctico, urea o aloe vera. Algunos casos comprenden el humectante que es propilenglicol. Algunos casos comprenden el potenciador de la penetración que es ácido oleico. Algunos casos comprenden el agente de ajuste del pH que es ácido acético, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido sulfúrico o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el conservante que es cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, clorobutanol, edetato disódico, metilparabeno, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, propileno parabeno, propilparabeno, timerosal o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el conservante que es metilparabeno, propilparabeno o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el disolvente o codisolvente que es etanol, glicerol, dioleato de glicerilo, glicina, polietilenglicol (PEG), PEG 400, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el disolvente o codisolvente que es propilenglicol. Algunos casos comprenden el tensioactivo que es monooleato de glicerilo, lecitina, PEG 3500, PEG 400, estearato de polioxilo 400, polisorbato 20, polisorbato 80, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es dextrosa, cloruro de potasio, cloruro de sodio o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es cloruro de sodio. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la viscosidad que es carboximetil celulosa (CMC), Me-OH-Pr celulosa, celulosa microcristalina (MCC), carboximetil celulosa de sodio (Na CMC) o una combinación de los mismos.
- 40
- 45 En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido acético. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,119 % p/p de cloruro de benzalconio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,0366 % p/p de alcohol bencílico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,01 % p/p de hidroxitolueno butilado. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0002 % p/p de hidroxianisol butilado. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de carboximetilcelulosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de clorobutanol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido cítrico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de dextrosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de edetato disódico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de etanol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,233 % p/p de glicerina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de glicerol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % p/p de dioleato de glicerilo. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % p/p de monooleato de glicerilo. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de lecitina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de Me-OH-Pr celulosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno. En
- 60
- 65

algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de celulosa microcristalina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,132 % p/p de ácido oleico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,5 % p/p de PEG 3500. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de PEG 400. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,254 % p/p de alcohol feniletílico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de polietilenglicol (PEG). En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 15 % p/p de estearato de polioxilo 400. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2,5 % p/p de polisorbato 20. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de polisorbato 80. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de potasio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,1 % p/p de propileno parabeno. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de carboximetilcelulosa de sodio (Na CMC). En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % p/p de sorbitol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,4 % p/p de ácido sulfúrico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de triglicéridos. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0006 % p/p de citrato trisódico.

También se desvelan métodos de tratamiento de un trastorno gustativo y/u olfativo en un sujeto que lo necesite que comprenden la administración intranasal de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa con cualquiera de los dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis que se desvelan en el presente documento. En algunos casos, la administración intranasal es una vez al día en una sola fosa nasal. En algunos casos, la administración intranasal es dos veces al día en una fosa nasal. En algunos casos, la administración intranasal es una vez al día en cada fosa nasal. En algunos casos, la administración intranasal es dos veces al día en cada fosa nasal.

En algunos casos, el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa se administran cada día durante al menos aproximadamente 7 días. En algunos casos, el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa se administran cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 365 días. En algunos casos, el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa se administran cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 6 meses. En algunos casos, el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa se administran cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 4 meses. En algunos casos, el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa se administran cada día durante de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses.

En algunos casos, la administración es durante la vida natural de un sujeto. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una vez al día en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una o más veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una vez por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse dos veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse tres veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse cuatro veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse cada uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días en una o más fosas nasales.

En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora objetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora objetiva puede ser una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H). La mejora objetiva puede medirse, por ejemplo, con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes y/o saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto.

En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo. Por ejemplo, la administración puede ser durante el tiempo que sea necesario para mantener un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal del sujeto.

En algunos casos, el sujeto experimenta una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

5 En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto. En algunos casos, el uno o más odorizantes comprenden piridina, nitrobenzeno, tiofeno, acetato de amilo o
10 una combinación de los mismos.

15 En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección de sabor (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más compuestos de ensayo saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto. En algunos casos, el uno o más saborizantes comprenden cloruro de sodio (NaCl), sacarosa, cloruro de hidrógeno (HCl), urea o una combinación de los mismos.

20 En algunos casos, el sujeto experimenta un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. Por ejemplo, el sujeto puede experimentar un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal tomada del sujeto.

25 En algunos casos, el sujeto experimenta una mejora clínicamente detectable en la función gustativa u olfativa a las 1-4 semanas de comenzar el tratamiento.

30 También se desvelan kits para el tratamiento de un trastorno gustativo y/u olfativo que comprenden: (a) cualquiera de los dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis para la administración de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa al epitelio nasal de un ser humano que se desvela en el presente documento; y (b) uno o más de entre: (i) instrucciones de uso y (ii) un recipiente.

35 En el presente documento se desvelan unidades de dosificación farmacéuticas para la administración intranasal que comprenden una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para tratar un trastorno gustativo y/u olfativo en un ser humano que lo necesite en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable que tiene un pH que es superior a 7,0, en las que la unidad de dosificación no comprende teofilina.

40 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa, que no son teofilina, se seleccionan entre el grupo que consiste en inhibidores no selectivos de fosfodiesterasa, inhibidores de fosfodiesterasa 1, inhibidores de fosfodiesterasa 2, inhibidores de fosfodiesterasa 3, inhibidores de fosfodiesterasa 4, inhibidores de fosfodiesterasa 5, inhibidores de fosfodiesterasa 10, y una combinación de los mismos.

45 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa se seleccionan entre el grupo que consiste en cafeína, aminofilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, oxifilina, cinpocetina, EHNA, inamrinona, anagrelida, cilostazol, mesembrina, rolipram, ibudilast, piclamilast, luteolina, drotaverina, roflumilast, sildenafil, tadalafilo, vardenafilo, udenafilo, avanafilo, dipiridamol, papaverina, y combinaciones de los mismos.

En algunos casos, la cantidad eficaz de uno de los uno o más inhibidores de fosfodiesterasa es, individualmente, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 200 µg.

50 En algunos casos, la cantidad eficaz de uno de los uno o más inhibidores de fosfodiesterasa es, individualmente, de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 3,3 µg/kg.

En algunos casos, la unidad de dosificación es una unidad de dosificación sin esteroides.

55 En algunos casos, el pH es de 7,1 a 8,5. En algunos casos, el pH es de 7,1 a 7,4. En algunos casos, el pH es de 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5. En algunos casos, el pH es de al menos 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5.

60 En algunos casos, un volumen de la unidad de dosificación es, por ejemplo, de aproximadamente 50 µl a aproximadamente 750 µl. En algunos casos, un volumen de la unidad de dosificación es de aproximadamente 100 µl a aproximadamente 400 µl. En algunos casos, un volumen de la unidad de dosificación es de aproximadamente: 50 µl, 75 µl, 100 µl, 125 µl, 150 µl, 175 µl, 200 µl, 225 µl, 250 µl, 275 µl, 300 µl, 325 µl, 350 µl, 375 µl, 400 µl, 425 µl, 450 µl, 475 µl, 500 µl, 525 µl, 550 µl, 575 µl, 600 µl, 625 µl, 650 µl, 675 µl, 700 µl, 725 µl o 750 µl.

65 En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica tiene la forma de un penacho que tiene una distribución de tamaño de gotita caracterizada por uno o más de los siguientes: (a) menos de aproximadamente el 5 % de las gotitas

- en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 μm , (b) un D10 de más de aproximadamente 12,5 μm , en el que aproximadamente el 10 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D10, (c) un D50 de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 μm , en el que aproximadamente el 50 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D50, (d) un D90 de menos de aproximadamente 200 μm , en el que aproximadamente el 90 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D90, y (e) una expansión de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, en el que la expansión se calcula de acuerdo con: $(D90 - D10)/D50$.
- En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 4 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 3 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 2 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 μm .
- En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es superior a aproximadamente 15 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es superior a aproximadamente 17,5 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es de aproximadamente 12,5 μm a aproximadamente 30 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es de aproximadamente 15 μm a aproximadamente 25 μm .
- En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 40 μm a aproximadamente 60 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 30 μm a aproximadamente 60 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 30 μm a aproximadamente 50 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 30 μm a aproximadamente 40 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente: 30 μm , 32,5 μm , 35 μm , 37,5 μm , 40 μm , 42,5 μm , 45 μm , 50 μm , 55 μm , 60 μm , 65 μm o 70 μm .
- En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 175 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 150 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 125 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 100 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 90 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 199 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 175 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 150 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 125 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 100 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente: 75 μm , 80 μm , 85 μm , 90 μm , 100 μm , 110 μm , 120 μm , 130 μm , 140 μm , 150 μm , 160 μm , 170 μm , 180 μm o 190 μm .
- En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el intervalo que es de aproximadamente: 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,7, 2,9, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,5, 5, 5,5 o 6.
- En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de, por ejemplo, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 1.
- En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente 30 ° a aproximadamente 90 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de 45 ° a 75 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente: 30 °, 35 °, 40 °, 45 °, 50 °, 55 °, 60 °, 65 °, 70 °, 75 °, 80 °, 85 ° o 90 °.
- En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende agua, ácido aminoborónico y sus derivados, amastatina, tensioactivos, insulina gelificada, microesferas bioadhesivas, fosfolípidos, nanopartículas de quitosano, alquil glicéridos o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende agua.
- En algunos casos, uno o más excipientes comprenden un agente tamponante, un agente aromatizante, un humectante, un potenciador de la penetración, un agente de ajuste del pH, un conservante, un disolvente o codisolvente, un tensioactivo, un agente de ajuste de la tonicidad, un agente de ajuste de la viscosidad o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente tamponante que es fosfato de potasio, acetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio, citrato trisódico o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden

el agente aromatizante que es mentol, sacarina sódica, sorbitol o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el humectante que es glicerina, propilenglicol, hexilenglicol, butilenglicol, triacetato de glicerilo, alcohol vinílico, neoagarobiosa, glicerol, sorbitol, xilitol, maltitol, povidona, quila, ácido láctico, urea o aloe vera. Algunos casos comprenden el humectante que es propilenglicol. Algunos casos comprenden el potenciador de la penetración que es ácido oleico. Algunos casos comprenden el agente de ajuste del pH que es ácido acético, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido sulfúrico o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el conservante que es cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, clorobutanol, edetato disódico, metilparabeno, alcohol feniletílico, acetato fenilmercurio, propileno parabeno, propilparabeno, timerosal o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el conservante que es metilparabeno, propilparabeno o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el disolvente o codisolvente que es etanol, glicerol, dioleato de glicerilo, glicina, polietilenglicol (PEG), PEG 400, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el disolvente o codisolvente que es propilenglicol. Algunos casos comprenden el tensioactivo que es monooleato de glicerilo, lecitina, PEG 3500, PEG 400, estearato de polioxilo 400, polisorbato 20, polisorbato 80, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es dextrosa, cloruro de potasio, cloruro de sodio o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es cloruro de sodio. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la viscosidad que es carboximetil celulosa (CMC), Me-OH-Pr celulosa, celulosa microcristalina (MCC), carboximetil celulosa de sodio (Na CMC) o una combinación de los mismos.

En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido acético. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,119 % p/p de cloruro de benzalconio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,0366 % p/p de alcohol bencílico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,01 % p/p de hidroxitolueno butilado. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0002 % p/p de hidroxianisol butilado. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de carboximetilcelulosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de clorobutanol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido cítrico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de dextrosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de edetato disódico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de etanol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,233 % p/p de glicerina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de glicerol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % p/p de dioleato de glicerilo. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % p/p de monooleato de glicerilo. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de lecitina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de Me-OH-Pr celulosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de celulosa microcristalina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,132 % p/p de ácido oleico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,5 % p/p de PEG 3500. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de PEG 400. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,254 % p/p de alcohol feniletílico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de polietilenglicol (PEG). En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 15 % p/p de estearato de polioxilo 400. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2,5 % p/p de polisorbato 20. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de polisorbato 80. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de potasio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,1 % p/p de propileno parabeno. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de carboximetilcelulosa de sodio (Na CMC). En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % p/p de sorbitol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,4 % p/p de ácido sulfúrico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de triglicéridos. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0006 % p/p de citrato trisódico.

5 También se desvelan métodos de tratamiento de un trastorno gustativo y/u olfativo en un sujeto que lo necesite que comprenden administrar al sujeto que lo necesite cualquiera de las unidades de dosificación farmacéuticas que se desvelan en el presente documento. En algunos casos, la administración intranasal es una vez al día en una sola fosa nasal. En algunos casos, la administración intranasal es dos veces al día en una fosa nasal. En algunos casos, la administración intranasal es una vez al día en cada fosa nasal. En algunos casos, la administración intranasal es dos veces al día en cada fosa nasal.

10 En algunos casos, el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa se administran cada día durante al menos aproximadamente 7 días. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 365 días. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 6 meses. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 4 meses. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses.

20 En algunos casos, la administración es durante la vida natural de un sujeto. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una vez al día en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una o más veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una vez por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse dos veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse tres veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse cuatro veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse cada uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días en una o más fosas nasales.

25 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

30 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora objetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora objetiva puede ser una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H). La mejora objetiva puede medirse, por ejemplo, con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes y/o saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto.

40 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo. Por ejemplo, la administración puede ser durante el tiempo que sea necesario para mantener un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal del sujeto.

45 En algunos casos, el sujeto experimenta una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

50 En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto. En algunos casos, el uno o más odorizantes comprenden piridina, nitrobenzeno, tiofeno, acetato de amilo o una combinación de los mismos.

55 En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección de sabor (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más compuestos de ensayo saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto. En algunos casos, el uno o más saborizantes comprenden cloruro de sodio (NaCl), sacarosa, cloruro de hidrógeno (HCl), urea o una combinación de los mismos.

60 En algunos casos, el sujeto experimenta un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. Por ejemplo, el sujeto puede experimentar un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal tomada del sujeto.

65 También se desvelan kits para el tratamiento de anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia o disgeusia que

comprenden: (a) un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis que entrega cualquiera de las unidades de dosificación farmacéuticas que se desvelan en el presente documento; y (b) uno o más de entre: (i) instrucciones de uso y (ii) un recipiente.

- 5 En el presente documento se desvelan unidades de dosificación farmacéuticas en forma de un penacho, que comprenden una cantidad eficaz de uno más inhibidores de fosfodiesterasa para tratar un trastorno gustativo y/u olfativo en un ser humano que lo necesite en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más excipientes; en el que la unidad de dosificación no comprende teofilina; y en el que el penacho tiene una distribución de tamaño de gotita caracterizada por uno o más de los siguientes: (a) menos de aproximadamente el 5 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm, (b) un D10 de más de aproximadamente 12,5 µm, en el que aproximadamente el 10 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D10, (c) un D50 de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 µm, en el que aproximadamente el 50 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D50, (d) un D90 de menos de aproximadamente 200 µm, en el que aproximadamente el 90 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D90, y (e) una expansión de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, en el que la expansión se calcula de acuerdo con: (D90 - D10)/D50.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa, que no son teofilina, se seleccionan entre el grupo que consiste en inhibidores no selectivos de fosfodiesterasa, inhibidores de fosfodiesterasa 1, inhibidores de fosfodiesterasa 2, inhibidores de fosfodiesterasa 3, inhibidores de fosfodiesterasa 4, inhibidores de fosfodiesterasa 5, inhibidores de fosfodiesterasa 10, y una combinación de los mismos.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa se seleccionan entre el grupo que consiste en cafeína, aminofilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, oxifilina, cinpocetina, EHNA, inamrinona, anagrelida, cilostazol, mesembrina, rolipram, ibudilast, piclamilast, luteolina, drotaverina, roflumilast, sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil, avanafil, dipiridamol, papaverina, y combinaciones de los mismos.

En algunos casos, la cantidad eficaz de uno de los uno o más inhibidores de fosfodiesterasa es, individualmente, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 200 µg.

- 30 En algunos casos, la cantidad eficaz de uno de los uno o más inhibidores de fosfodiesterasa es, individualmente, de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 3,3 µg/kg.

En algunos casos, el trastorno gustativo y/u olfativo es anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia o disgeusia.

- 35 En algunos casos, la unidad de dosificación es una unidad de dosificación sin esteroides.

En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es superior a 7,0. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de 7,1 a 8,5. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de 7,1 a 7,4. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de aproximadamente: 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de al menos 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5.

45 En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es superior a 7,0. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es de 7,1 a 8,5. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es de 7,1 a 7,4. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es de aproximadamente: 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es de al menos 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5.

50 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 50 µl a aproximadamente 150 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 75 µl a aproximadamente 125 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 90 µl a aproximadamente 110 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente: 25 µl, 30 µl, 35 µl, 40 µl, 45 µl, 50 µl, 55 µl, 60 µl, 65 µl, 70 µl, 75 µl, 80 µl, 85 µl, 90 µl, 100 µl, 110 µl, 120 µl, 130 µl, 140 µl, 150 µl, 160 µl, 170 µl, 180 µl, 190 µl o 200 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 50 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 100 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 140 µl.

60 En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 4 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 3 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 2 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm.

En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es superior a aproximadamente 15 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es superior a aproximadamente 17,5 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es de aproximadamente 12,5 μm a aproximadamente 30 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es de aproximadamente 15 μm a aproximadamente 25 μm .

- 5 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 40 μm a aproximadamente 60 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 30 μm a aproximadamente 60 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 30 μm a aproximadamente 50 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 30 μm a aproximadamente 40 μm .
- 10 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente: 30 μm , 32,5 μm , 35 μm , 37,5 μm , 40 μm , 42,5 μm , 45 μm , 50 μm , 55 μm , 60 μm , 65 μm o 70 μm .

- En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 175 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 150 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 125 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 100 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 90 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 199 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 175 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 150 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 125 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 100 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente: 75 μm , 80 μm , 85 μm , 90 μm , 100 μm , 110 μm , 120 μm , 130 μm , 140 μm , 150 μm , 160 μm , 170 μm , 180 μm o 190 μm .

- 25 En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.
- 30 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el intervalo que es de aproximadamente: 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,7, 2,9, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,5, 5, 5,5 o 6.

- En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de, por ejemplo, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 1.

- 40 En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente 30 ° a aproximadamente 90 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de 45 ° a 75 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente: 30 °, 35 °, 40 °, 45 °, 50 °, 55 °, 60 °, 65 °, 70 °, 75 °, 80 °, 85 ° o 90 °.

- 45 En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende agua, ácido aminoborónico y sus derivados, amastatina, tensioactivos, insulina gelificada, microesferas bioadhesivas, fosfolípidos, nanopartículas de quitosano, alquil glicéridos o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende agua.

- 50 En algunos casos, uno o más excipientes comprenden un agente tamponante, un agente aromatizante, un humectante, un potenciador de la penetración, un agente de ajuste del pH, un conservante, un disolvente o codisolvente, un tensioactivo, una agente de ajuste de la tonicidad, un agente de ajuste de la viscosidad o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente tamponante que es fosfato de potasio, acetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio, citrato trisódico o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente aromatizante que es mentol, sacarina sódica, sorbitol o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el humectante que es glicerina, propilenglicol, hexilenglicol, butilenglicol, triacetato de glicerilo, alcohol vinílico, neoagarobiosa, glicerol, sorbitol, xilitol, maltitol, polidextrosa, quila, ácido láctico, urea o aloe vera. Algunos casos comprenden el humectante que es propilenglicol. Algunos casos comprenden el potenciador de la penetración que es ácido oleico. Algunos casos comprenden el agente de ajuste del pH que es ácido acético, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido sulfúrico o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el conservante que es cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, clorobutanol, edetato disódico, metilparabeno, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, propileno parabeno, propilparabeno, timerosal o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el conservante que es metilparabeno, propilparabeno o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el disolvente o codisolvente que es etanol, glicerol, dioleato de glicerilo, glicina, polietilenglicol (PEG), PEG 400, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el disolvente o codisolvente que es propilenglicol. Algunos casos comprenden el tensioactivo que es monooleato de glicerilo, lecitina, PEG 3500,

PEG 400, estearato de polioxilo 400, polisorbato 20, polisorbato 80, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es dextrosa, cloruro de potasio, cloruro de sodio o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es cloruro de sodio. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la viscosidad que es carboximetil celulosa (CMC), Me-OH-Pr celulosa, celulosa microcristalina (MCC), carboximetil celulosa de sodio (Na CMC) o una combinación de los mismos.

En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido acético. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,119 % p/p de cloruro de benzalconio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,0366 % p/p de alcohol bencílico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,01 % p/p de hidroxitolueno butilado. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0002 % p/p de hidroxianisol butilado. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de carboximetilcelulosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de clorobutanol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido cítrico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de dextrosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de edetato disódico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de etanol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,233 % p/p de glicerina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de glicerol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % p/p de dioleato de glicerilo. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % p/p de monooleato de glicerilo. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de lecitina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de Me-OH-Pr celulosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de celulosa microcristalina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,132 % p/p de ácido oleico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,5 % p/p de PEG 3500. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de PEG 400. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,254 % p/p de alcohol feniletílico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de polietilenglicol (PEG). En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 15 % p/p de estearato de polioxilo 400. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2,5 % p/p de polisorbato 20. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de polisorbato 80. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de potasio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,1 % p/p de propileno parabeno. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de carboximetilcelulosa de sodio (Na CMC). En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % p/p de sorbitol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,4 % p/p de ácido sulfúrico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de triglicéridos. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0006 % p/p de citrato trisódico.

También se desvelan métodos de tratamiento de un trastorno gustativo u olfativo en un sujeto que lo necesite que comprende la administración intranasal de las unidades de dosificación en un penacho proporcionado en el presente documento.

En algunos casos, la administración intranasal es una vez al día en una sola fosa nasal. En algunos casos, la administración intranasal es dos veces al día en una fosa nasal. En algunos casos, la administración intranasal es una vez al día en cada fosa nasal. En algunos casos, la administración intranasal es dos veces al día en cada fosa nasal.

En algunos casos, el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa se administran cada día durante al menos aproximadamente 7 días. En algunos casos, el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa se administran cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 365 días. En algunos casos, el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa se administran cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 6 meses. En algunos

casos, el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa se administran cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 4 meses. En algunos casos, el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa se administran cada día durante de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses.

- 5 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa.

- 10 En algunos casos, la administración es durante la vida natural de un sujeto. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una vez al día en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una o más veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una vez por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse dos veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse tres veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse cuatro veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse cada uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días en una o más fosas nasales.

- 20 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

- 25 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora objetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora objetiva puede ser una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H). La mejora objetiva puede medirse, por ejemplo, con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes y/o saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto.

- 30 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo. Por ejemplo, la administración puede ser durante el tiempo que sea necesario para mantener un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal del sujeto.

- 35 En algunos casos, el sujeto experimenta una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

- 40 En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto. En algunos casos, el uno o más odorizantes comprenden piridina, nitrobenzono, tiofeno, acetato de amilo o una combinación de los mismos.

- 45 En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección de sabor (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más compuestos de ensayo saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto. En algunos casos, el uno o más saborizantes comprenden cloruro de sodio (NaCl), sacarosa, cloruro de hidrógeno (HCl), urea o una combinación de los mismos.

- 50 En algunos casos, el sujeto experimenta un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. Por ejemplo, el sujeto puede experimentar un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal tomada del sujeto.

En algunos casos, el sujeto experimenta una mejora clínicamente detectable en la función gustativa u olfativa a las 1-4 semanas de comenzar el tratamiento.

- 60 También se desvelan kits que comprenden: (a) un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis que entrega cualquiera de las unidades de dosificación farmacéuticas en un penacho que se desvela en el presente documento; y (b) uno o más de entre: (i) instrucciones de uso y (ii) un recipiente.

- 65 También se desvelan métodos de fabricación de una unidad de dosificación que comprende uno o más inhibidores de fosfodiesterasa, comprendiendo el método: (a) combinar uno o más inhibidores de fosfodiesterasa que no son teofilina con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más excipientes; (b) ajustar un pH para que sea superior a 7.

También se desvelan métodos de fabricación de un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis que comprenden: (a) combinar uno o más inhibidores de fosfodiesterasa que no son teofilina con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más excipientes para producir una pluralidad de unidades de dosificación; (b) llenar un dispositivo con dos o más de la pluralidad de unidades de dosificación.

Breve descripción de los dibujos

Las nuevas características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características de la presente divulgación haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la divulgación y los dibujos adjuntos de los cuales:

la **Figura 1** ilustra la estructura del flujo del paciente del ensayo clínico que muestra el número y el porcentaje de pacientes que regresaron al tratamiento con teofilina. Comenzaron el estudio trescientos doce pacientes con 200 mg. Si mejoraron <5 % el número de pacientes indica la progresión a la siguiente etapa de aumento de la dosis (400 mg, 600 mg, 800 mg). Los números del lado izquierdo (líneas) indican el número de pacientes distantes que regresaron por primera vez (véase el texto). Los números del lado derecho (líneas) indican el número de pacientes que mejoraron <5 % y regresaron con una dosis más alta. La diferencia entre los números del lado derecho y los números de pacientes que mejoraron <5 % (en los cuadros de la derecha) indica el número de pacientes que abandonaron en cada dosis. Si mejoraron ≥5 %, los datos de los pacientes no se incluyen en dosis superiores.

La **Figura 2** es una comparación de los valores de DT y de RT para piridina (PYRD), nitrobenzono (NO2B), tiofeno (THIO) y acetato de amilo (AA) en 312 pacientes antes del tratamiento y en todos los pacientes de cada grupo después del tratamiento con teofilina oral a 200 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg (véanse las Tablas II, IV-VII).

La **Figura 3** es una comparación de los valores de ME y H para piridina (PYRD), nitrobenzono (NO2B), tiofeno (THIO) y acetato de amilo (AA) en 312 pacientes antes del tratamiento y en todos los pacientes de cada grupo después del tratamiento con teofilina oral a 200 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg (véanse las Tablas II, IV-VII).

La **Figura 4** muestra la gustometría en pacientes con hiposmia e hipogeusia antes y después del tratamiento con teofilina oral e intranasal.

La **Figura 5** muestra la olfatometría en pacientes con hiposmia e hipogeusia antes y después del tratamiento con teofilina oral e intranasal.

La **Figura 6** muestra la comparación de los cambios subjetivos cuantitativos después del tratamiento con teofilina oral e intranasal.

Descripción detallada

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente uno de los expertos habituales en la materia a la que pertenece la presente invención. A menos que se mencione lo contrario, las técnicas empleadas o contempladas en el presente documento son metodologías convencionales. Los materiales, métodos y ejemplos descritos son solamente ilustrativos.

Los detalles de uno o más ejemplos ilustrativos se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, los términos abiertos, por ejemplo, "contener", "que contiene", "incluir", "que incluye", y similares, significan que comprende.

Las formas singulares "un", "una", "el" y "la" se usan en el presente documento para incluir referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Algunos casos en el presente documento contemplan intervalos numéricos. Cuando se proporciona un intervalo numérico, a menos que se indique lo contrario, el intervalo incluye los puntos finales del intervalo. A menos que se indique lo contrario, los intervalos numéricos incluyen todos los valores y los subintervalos en los mismos como si se escribiese explícitamente.

El término "aproximadamente" significa el valor numérico indicado ± el 10 %. Todas las indicaciones numéricas dentro de la presente memoria descriptiva pueden interpretarse como calificadas por "aproximadamente" a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

"Unidad de dosificación" como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad aislada de una composición farmacéutica que se administra en un solo evento o paquete. El significado de la expresión unidad de dosificación es específico del contexto. Por ejemplo, una unidad de dosificación para una composición farmacéutica líquida administrada por vía intranasal sería el volumen de la composición que se administra en un único evento. Para una pulverización nasal, la unidad de dosificación sería el volumen de la composición que se libera tras cada accionamiento del dispositivo de pulverización nasal. Para una composición sólida, una unidad de dosificación individual puede, por ejemplo, ser una única píldora, comprimido o cápsula.

- "Inhibidor de fosfodiesterasa" o "inhibidor de PDE" se refieren a cualquier compuesto que inhiba una enzima, isoenzima o aloenzima de fosfodiesterasa. La expresión se refiere a inhibidores selectivos o no selectivos de fosfodiesterasas de guanosina 3',5'-monofosfato cíclica (GMPc-PDE) y fosfodiesterasas de adenosina 3',5'-monofosfato cíclica (AMPC-PDE).
- "Paciente" o "sujeto" se refiere a animales, mamíferos, seres humanos (por ejemplo, niños, adolescentes, adultos, ancianos).
- El término "o" puede usarse de forma conjunta o disyuntiva.
- La "estimación de magnitud" o "ME" es una medición de la capacidad de un sujeto para determinar la fuerza de un estimulante, tal como un odorizante o un saborizante.
- El "umbral de reconocimiento" o "RT" es una medición de la capacidad de un sujeto para reconocer la identidad de un estimulante, tal como un odorizante o un saborizante, en su concentración mínima.
- El "umbral de detección" o "DT" es una medición de la capacidad de un sujeto para reconocer la exposición a un estimulante, tal como un odorizante o un saborizante, en su concentración mínima.
- Un valor "hedónico" o un valor "H" es una medición de la reacción de un sujeto a un estimulante, tal como un odorizante o un saborizante, como agradable o desagradable.
- "Porcentaje en peso" o "p/p" significa la relación de la masa del ingrediente especificado frente a la masa de toda la composición (por ejemplo, unidad de dosificación).
- "Geometría de penacho" o "geometría" cuando se usan en relación con un penacho, significa la medición del ángulo del penacho en su origen. La geometría del penacho puede medirse a dos distancias del origen del penacho, por ejemplo, en dos vistas laterales a 90 ° una respecto de la otra. La geometría del penacho también puede calcularse a partir del patrón de pulverización.
- "Patrón de pulverización", "ovalidad del penacho", u "ovalidad" cuando se usan en relación con un penacho, se refieren a la forma y el tamaño del penacho a una distancia de su origen. La "ovalidad" puede medirse como la relación entre el diámetro más grande y el diámetro más pequeño.
- "D₁₀", "D₅₀", "D₉₀", y "expansión" son mediciones de la distribución de tamaño de gotita o de partícula de un penacho. En un penacho, el 10 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₁₀, el 50 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₅₀ y el 90 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₉₀. El intervalo puede calcularse a partir de estos números de acuerdo con la siguiente fórmula: $\text{expansión} = (D_{90} - D_{10})/D_{50}$.
- "Volumen total", cuando se usa en relación con un penacho, se refiere al volumen total de todas las gotitas o partículas en el penacho. Por ejemplo, un penacho con un volumen total de 100 µl contiene 100 µl de líquido.
- La expresión "epitelio nasal" como se usa en el presente documento incluye el epitelio olfativo. Por tanto, la entrega de principios activos al epitelio nasal incluye la entrega al epitelio olfativo. La entrega de principios activos al epitelio olfativo puede ser directa, a través de la acción ciliar del epitelio nasal o ambos.
- En el presente documento se desvelan métodos, composiciones, kits y dispositivos para el tratamiento de trastornos gustativos y olfativos con inhibidores de fosfodiesterasa. Los trastornos gustativos que pueden tratarse incluyen ageusia, hipogeusia y disgeusia. Los trastornos olfativos que pueden tratarse incluyen anosmia, hiposmia y disosmia.
- En el presente documento se desvelan dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa al epitelio nasal de un ser humano que entrega una unidad de dosificación en un penacho tras el accionamiento, en las que la unidad de dosificación no comprende teofilina. El uno o más inhibidores de fosfodiesterasa pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en inhibidores no selectivos de fosfodiesterasa que no son teofilina, inhibidores de fosfodiesterasa 1, un inhibidor de fosfodiesterasa 2, inhibidores de fosfodiesterasa 3, inhibidores de fosfodiesterasa 4, inhibidores de fosfodiesterasa 5 e inhibidores de fosfodiesterasa 10. El uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser cafeína, aminofilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, oxifilina, cinpocetina, EHNA, inamrinona, anagrelida, cilostazol, mesembrina, rolipram, ibudilast, piclamilast, luteolina, drotaverina, roflumilast, sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil, avanafil, dipiridamol, papaverina o una combinación de los mismos.
- Los dispositivos de pulverización nasal proporcionan numerosas ventajas en el tratamiento de trastornos gustativos y olfativos. Por ejemplo, los dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis que se proporcionan en el presente documento pueden garantizar un alto nivel de uniformidad en la entrega de principios activos, tales como uno o más inhibidores de fosfodiesterasa, mediante la entrega de una unidad de dosificación dentro de un penacho bien

caracterizado y reproducible directamente al epitelio nasal (incluyendo el epitelio olfativo). La entrega de los principios activos (por ejemplo, inhibidor o inhibidores de fosfodiesterasa) directamente al epitelio nasal puede permitir el uso de cantidades muy reducidas de los principios activos (por ejemplo, inhibidor o inhibidores de fosfodiesterasa). La cantidad reducida puede ser en comparación con una cantidad requerida para la entrega oral. La cantidad reducida puede ser en comparación con una cantidad de inhibidor o inhibidores de fosfodiesterasa u otros principios activos normalmente utilizados junto con la administración oral. La reducción de los niveles de inhibidor de fosfodiesterasa u otro principio activo que se administran puede reducir y/o eliminar los efectos secundarios asociados al inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa u otros principios activos. El nivel del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa (o cualquier otro principio activo) puede reducirse a un nivel de manera que sea indetectable en el torrente sanguíneo después de la administración. Además, la eficacia del tratamiento puede aumentarse porque el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa u otros principios activos se administran directamente a los sitios de acción. A pesar de usar niveles de dosificación mucho más pequeños que los administrados por vía oral, un mayor nivel del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa u otros principios activos puede alcanzar el epitelio olfativo nasal. De esta manera, el sujeto que lo necesite puede experimentar mejoras clínicamente detectables en la función gustativa u olfativa en un marco de tiempo muy reducido en comparación con la administración oral del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa u otros principios activos.

Los dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis que entregan una unidad de dosificación de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en un penacho proporcionan ventajas sobre la administración intranasal del inhibidor de fosfodiesterasa con una jeringuilla. Cuando se administra con una jeringuilla, generalmente se usa un volumen mayor y la unidad de dosificación se administra en una corriente de líquido. Este líquido puede salirse de la nariz, ya sea corriendo hacia abajo por la garganta o goteando por la fosa nasal, lo que puede reducir la eficacia del tratamiento y/o provocar irritación o molestias. También puede dar como resultado una exposición desigual del epitelio nasal (incluyendo el epitelio olfativo) al principio activo. Los dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis desvelados que entregan una unidad de dosificación del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa (u otros principios activos) en un penacho, por el contrario, pueden usar volúmenes incluso más pequeños de líquido porque la distribución del tamaño de gotita del penacho se calibra para no gotear ni entrar al esófago. La geometría de la pulverización también puede calibrarse para proporcionar una distribución más uniforme del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa (u otros principios activos) en el sitio de administración. Adicionalmente, los dispositivos y penachos desvelados pueden aumentar el cumplimiento del paciente debido a la facilidad de uso.

En el presente documento también se desvelan unidades de dosificación farmacéuticas para la administración intranasal que comprenden una cantidad de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa eficaces para tratar trastornos gustativos y/u olfativos (por ejemplo, anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia o disgeusia) en un ser humano que lo necesite en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable que tiene un pH superior a 7,0. El pH de las unidades de dosificación intranasales puede afectar a la velocidad a la que los principios activos en la unidad de dosificación son absorbidos por el epitelio nasal. El uno o más inhibidores de fosfodiesterasa pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en un inhibidor no selectivo de fosfodiesterasa que no es teofilina, inhibidores de fosfodiesterasa 1, inhibidores de fosfodiesterasa 2, inhibidores de fosfodiesterasa 3, inhibidores de fosfodiesterasa 4, inhibidores de fosfodiesterasa 5 e inhibidores de fosfodiesterasa 10. El uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser cafeína, aminofilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, oxifilina, cinpocetina, EHNA, inamrinona, anagrelida, cilostazol, mesembrina, rolipram, ibudilast, piclamilast, luteolina, drotaverina, roflumilast, sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil, avanafil, dipiridamol, papaverina o una combinación de los mismos.

Los inhibidores no selectivos de fosfodiesterasa incluyen derivados de metilxantina. Los derivados de metilxantina pueden incluir cafeína, IBMX (3-isobutil-1-metilxantina, aminofilina, doxofilina, cipamfilina, teobromina, paraxantina, pentoxifilina (oxpentifilina), teobromina, oxifilina y diprofilina.

Los inhibidores selectivos de PDE1, anteriormente conocidos como fosfodiesterasas dependientes de calcio y calmodulina, incluyen éster etílico del ácido eburnamenina-14-carboxílico (vinpocetina). Los inhibidores de PDE1 pueden usarse para inducir la vasorrelajación en el tejido muscular liso cerebral.

La PDE2 disminuye la secreción de aldosterona y se sugiere que desempeña un papel importante en la regulación de concentraciones intracelulares elevadas de AMPc y GMPc en plaquetas. Varias regiones del cerebro expresan PDE2 y experimentos con ratas indican que la inhibición de PDE2 potencia la memoria. La PDE2 puede desempeñar un papel en la regulación de la extravasación de líquidos y células durante afecciones inflamatorias ya que PDE2 se localiza en microvasos, especialmente capilares venosos y células endoteliales, pero aparentemente no en vasos más grandes. La PDE2 también puede ser una buena diana farmacológica para estados patológicos tales como la sepsis o en respuestas inflamatorias más localizadas, tales como la formación de edema inducido por trombina en el pulmón. Los inhibidores selectivos de PDE-2 incluyen EHNA (eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil) adenina), 9-(6-fenil-2-oxohex-3-il)-2-(3,4-dimetoxibencil)-purin-6-one (PDP) y BAY 60-7750.

La familia de PDE3 hidroliza AMPc y GMPc, pero de una manera que sugiere que, *in vivo*, la hidrólisis de GMPc inhibe la hidrólisis de AMPc. También se distinguen por su capacidad para inactivarse mediante varias vías de fosforilación, incluyendo las vías de PKA y PI3K/PKB. La PDE3A se expresa de forma relativamente elevada en plaquetas, así como en miocitos y ovocitos cardíacos. La PDE3B es una PDE importante en tejido adiposo, hígado y páncreas, así como

en varios tejidos cardiovasculares. Tanto PDE3A como PDE3B se expresan de forma elevada en células del músculo liso vascular y es probable que modulen la contracción.

Los inhibidores de PDE3 imitan la estimulación simpática para aumentar la inotropía, cronotropía y dromotropía cardíacas. Los inhibidores de PDE3 también antagonizan la agregación plaquetaria, aumentan la contractilidad miocárdica y potencian la relajación del músculo liso vascular y de las vías respiratorias. La PDE3A es un regulador de este proceso y los inhibidores de PDE3 evitan eficazmente la agregación. De hecho, un fármaco, cilostazol (Pletal), está aprobado para el tratamiento de la claudicación intermitente. Se cree que su mecanismo de acción implica la inhibición de la agregación plaquetaria junto con la inhibición de la proliferación y vasodilatación del músculo liso. Los inhibidores selectivos de PDE3 incluyen enoximona, milrinona (Primacor), amrinona, cilostamida, cilostazol (Pletal), inamrinona, anagrelida y trequinsina.

Los inhibidores de PDE4 pueden suprimir eficazmente la liberación de mediadores inflamatorios, por ejemplo, citocinas, inhibir la producción de especies reactivas de oxígeno y la infiltración de células inmunitarias. Los inhibidores selectivos de PDE4 incluyen mesembrina, rolipram, ibudilast, un fármaco neuroprotector y broncodilatador utilizado principalmente en el tratamiento del asma y el ictus, luteolina, drotaverina y roflumilast (Daxas) y cilomilast (Airflo), actualmente en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Otras enfermedades inflamatorias para las que se están desarrollando inhibidores de PDE4 actualmente incluyen asma, artritis y psoriasis.

La PDE5 es un regulador de la contracción del músculo liso vascular mejor conocido como la diana molecular de varios fármacos bien publicitados utilizados para tratar la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar. En el pulmón, la inhibición de PDE5 se opone a la vasoconstricción del músculo liso y los inhibidores de PDE5 están en ensayos clínicos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Los inhibidores selectivos de PDE5 incluyen sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil, dipiridamol y avanafil.

Los inhibidores selectivos de PDE10 incluyen papaverina.

Los inhibidores de PDE inhiben la apoptosis celular mediante la inhibición de TNF alfa, TRAIL y sus metabolitos. Los inhibidores de PDE activan la producción y secreción de óxido nítrico en todos los tejidos, induciendo de este modo la vasorrelajación o vasodilatación de todos los vasos sanguíneos, incluyendo las de los vasos sanguíneos periféricos (inhibición de la claudicación intermitente), las extremidades distales y en la región del pene que contribuye a la erección del pene.

Los inhibidores de PDE útiles en la presente divulgación incluyen, por ejemplo, filaminast, piclamilast, rolipram, Org 20241, MCI-154, roflumilast, toborinona, posicar, lixazinona, zaprinast, sildenafil, pirazolopirimidinonas (tales como las desveladas en el documento WO 98/49166), motapizona, pimobendán, zardaverina, siguazodán, CI-930, EMD 53998, imazodán, saterinona, clorhidrato de loprinona, derivados de 3-piridincarbonitrilo, denbufileno, albifilina, torbafilina, doxofilina, teofilina, pentoxofilina, nanterinona, cilostazol, cilostamida, MS 857, piroximona, milrinona, aminona, tolafentrina, dipiridamol, papaverina, E4021, derivados de tienopirimidina (tales como los desvelados en el documento WO 98/17668), triflusal, ICOS-351, derivados de tetrahidropiperazino[1,2-b]beta-carbolina-1,4-diona (tales como los desvelados en la Patente de los EE.UU. N.º 5.859.006, el documento WO 97/03985 y el documento WO 97/03675), derivados de carbolina (tales como los desvelados en el documento WO 97/43287), derivados de 2-pirazolin-5-ona (tal como los desvelados en la Patente de los EE.UU. N.º 5.869.516), derivados condensados de piridazina (tales como los desvelados en la Patente de los EE.UU. N.º 5.849.741), derivados de quinazolina (tales como los desvelados en la Patente de los EE.UU. N.º 5.614.627), derivados del ácido antranílico (tales como los divulgados en la Patente de los EE.UU. N.º 5.714.993), derivados de imidazoquinazolina (tales como los desvelados en el documento WO 96/26940) y similares. También se incluyen los inhibidores de fosfodiesterasa desvelados en los documentos WO 99/21562 y WO 99/30697. En algunos casos, la composición intranasal no comprende un inhibidor selectivo de PDE5.

Las fuentes de información para lo anterior y otros inhibidores de fosfodiesterasa incluyen Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9ª Ed.), McGraw-Hill, Inc. (1995), *The Physician's Desk Reference* (49ª Ed.), Medical Economics (1995), Drug Facts and Comparisons (Ed de 1993), *Facts and Comparisons* (1993) y *The Merck Index* (12ª Ed.), Merck & Co., Inc. (1996).

Otros medicamentos pueden combinarse o administrarse simultáneamente con al menos un inhibidor de PDE para complementar y/o potenciar el efecto de prevención o tratamiento de un inhibidor de PDE. Estos otros medicamentos incluyen agentes vasoactivos, agentes anticolinérgicos, antagonistas del receptor del leucotrieno, inhibidores de la tromboxano sintetasa, antagonista del receptor de tromboxano A₂, inhibidor de la liberación de mediadores, agente antihistamínico, inhibidor de citocinas, prostaglandinas, un activador de adenilil ciclase, un activador de guanilil ciclase, un análogo de AMPc, un análogo de GMPc, inhibidor de la elastasa, agente esteroideo, expectorante o antibacteriano. Los otros medicamentos pueden administrarse simultáneamente con, posteriormente o antes de la administración de los inhibidores de PDE.

En algunos casos, a un paciente se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un activador de adenilil ciclasa, un activador de guanilil ciclasa, un análogo de AMPc, un análogo de GMPc o una combinación de los mismos, con o sin uno o más inhibidores de fosfodiesterasa. En algunos casos, una unidad de dosificación comprende el activador de adenilil ciclasa que es forskolina; 1,9-didesoxiforskolina; 6-[3-(dimetilamino)propionil]forskolina; toxina de adenilil ciclasa; NB001; NKH 477; polipéptido activador hipofisario de adenilato ciclasa 38; polipéptido activador hipofisario de adenilato ciclasa 27; o una combinación de los mismos. En algunos casos, la unidad de dosificación comprende el activador de guanilil ciclasa que es clorhidrato de A-50619; atriopeptina II; 6 β -hidroxi-8,13-epoxi-labd-14-en-11-ona; 9 α -hidroxi-8,13-epoxi-labd-14-en-11-ona; isoliquiritigenina; protoporfirina IX; YC-1; BAY41-2272; CMF-1571; A-350619; BAY 41-8543; BAY 63-2521; BAY58-2667; HMR1766; S3448; o una combinación de los mismos.

En una realización, al paciente se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de PDE y un agente vasoactivo. Un agente vasoactivo es cualquier agente terapéutico capaz de relajar el músculo liso vascular. Los agentes vasoactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, activadores del canal de potasio (tales como, por ejemplo, nicorandilo, pinacidilo, cromakalim, minoxidilo, aprilkalim, loprazolam y similares); bloqueantes de calcio (tales como, por ejemplo, nifedipino, verapamilo, diltiazem, galopamilo, niludipino, nimodipino, nocardipino y similares); betabloqueantes (tales como, por ejemplo, butixamina, dicloroisoproterenol, propanolol, alprenolol, bunolol, nadolol, oxprenolol, perbutolol, pinodolol, sotalol, timolol, metoprolol, atenolol, acebutolol, bevantolol, pafenolol, tolamodol y similares); antagonista del receptor alfa-adrenérgico de acción larga y corta (tal como, por ejemplo, fenoxibenzamida, dibenamina, doxazosina, terazosina, fentolamina, tolazolina, prozosina, trimazosina, yohimbina, mosisilita y similares, adenosina, alcaloides del cornezuelo de centeno (tales como, por ejemplo, ergotamina, análogos de ergotamina, incluyendo, por ejemplo, acetergamina, brazergolina, bromergurida, cianergolina, delorgotrilol, disulergina, maleato de ergonovina, tartrato de ergotamina, etisulergina, lergotrilol, lisergida, mesulergina, metergotamina, metergotamina, nicergolina, pergolida, propisergida, protergurida, tergurida); péptidos intestinales vasoactivos (tales como, por ejemplo, péptido histidina isoleucina, péptido histidina metionina, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, neurocinina A, bradisinina, neurocinina B y similares); agonistas de la dopamina (tales como, por ejemplo, apomorfina, bromocriptina, testosterona, cocaína, esticnina y similares), antagonistas opioides (tales como, por ejemplo, naltrexona y similares); prostaglandinas (tales como, por ejemplo, alprostadilo, prostaglandina E₂, prostaglandina F₂, misoprostol, enprostilo, arbutoprostilo, unoprostona, trimoprostilo, carboprost, limaprost, gemeprost, lantanoprost, omoprostilo, beraprost, sulprostrona, rioprostilo y similares); antagonistas de endotelina (tales como, por ejemplo, bosentán, antagonistas de endotelina de sulfonamida, BQ-123, SQ 28608 y similares) y mezclas de los mismos.

En la presente divulgación, se proporcionan métodos para prevenir o tratar enfermedades asociadas o provocadas por el metabolismo alterado (patológico) de la adenosina 3',5'-monofosfato cíclica (AMPc) o guanosina 3',5'-monofosfato cíclica (GMPc), incluyendo, por ejemplo, anosmia, hiposmia, ageusia, hipogeusia, hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, infarto de miocardio, angina estable, inestable y variante (Prinzmetal), aterosclerosis, edema cardíaco, insuficiencia renal, edema nefrótico, edema hepático, ictus, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, demencia incluyendo la enfermedad de Alzheimer, inmunodeficiencia, parto prematuro, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna (HPB), obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia, afecciones de reducción de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal postpercutánea (ACTpP), vasculopatía periférica, rinitis alérgica, glaucoma, neoplasias y enfermedades caracterizadas por trastornos de la motilidad intestinal, por ejemplo, síndrome del intestino irritable (SII), artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y otras enfermedades autoinmunitarias, corea de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica (ELA), mediante la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos y/o composiciones que se describen en el presente documento.

En algunos casos, la administración intranasal, pulmonar o lingual de un inhibidor de PDE puede aumentar los niveles celulares, tisulares u orgánicos de AMPc o GMPc. En algunos casos, el aumento en los niveles de AMPc o GMPc es al menos del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 % o 1000 % sobre el estado sin tratar. En otros casos, los niveles de AMPc o GMPc aumentan al menos al 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 125 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 % o 500 % de los niveles observados en los controles, por ejemplo, individuos normales. En algunos casos de la divulgación, se proporciona un método para aumentar los niveles de AMPc o GMPc de la mucosidad nasal o la saliva, en el que se administra una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE por vía intranasal a un paciente dando como resultado un aumento en los niveles de AMPc o GMPc de al menos el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 % o 1000 % sobre el nivel sin tratar. En otros casos, los niveles de AMPc o GMPc de la mucosidad nasal o la saliva aumentan al menos al 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 125 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 % o 500 % de los niveles observados en individuos normales.

En algunos casos, la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE por administración intranasal, lingual o pulmonar no produce un nivel en sangre detectable del inhibidor de PDE. Los inhibidores de PDE pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía de gas-líquido, cromatografía de líquidos de alto rendimiento, inmunoensayo o inmunoensayo enzimático. Los niveles de inhibidor de PDE pueden medirse usando kits de ensayo disponibles en el mercado. En algunos casos, la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE por administración intranasal, lingual o pulmonar produce una concentración sanguínea del inhibidor de PDE que es

inferior a 5 mg/dl, 2 mg/dl, 1 mg/dl, 500 µg/dl, 250 µg/dl, 100 µg/dl, 50 µg/dl, 25 µg/dl, 10 µg/dl, 5 µg/dl o 1 µg/dl.

En algunos casos, la administración intranasal o lingual de una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE aumenta la agudeza gustativa u olfativa. En algunos casos, el aumento de la agudeza gustativa u olfativa es de al menos el 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 % o 100 % en comparación con el estado sin tratar. En otros casos, la agudeza gustativa u olfativa aumenta al menos al 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 % o 100 % de la agudeza de los individuos normales. En algunos casos, la agudeza gustativa u olfativa se mide objetivamente, mientras que en otros casos la agudeza gustativa u olfativa se mide subjetivamente.

10 Cuando se administran *in vivo*, los compuestos y composiciones de la presente divulgación pueden administrarse en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables y en las dosificaciones que se desvelan en el presente documento. Los compuestos y composiciones de la presente divulgación pueden formularse como formas neutras (base libre) o de sal farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, las formadas con grupos amino libres tales como los derivados de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhidrato, fosfórico, sulfúrico, acético, cítrico, benzoico, fumárico, glutámico, láctico, málico, maleico, succínico, tartárico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, ácido glucónico y similares, y las formadas con grupos carboxilo libres, tales como los derivados de sodio, potasio, amonio, calcio, hidróxidos férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína y similares.

20 La "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un inhibidor de PDE con o sin agentes adicionales que es eficaz para conseguir su propósito previsto. Si bien las necesidades individuales de cada paciente pueden variar, la determinación de intervalos óptimos para cantidades eficaces de cada uno de los compuestos y composiciones está dentro de la habilidad de un profesional habitual en la técnica. En general, la dosis requerida para proporcionar una cantidad eficaz de la composición y que puede ser ajustada por un experto en la materia, variará, dependiendo de la edad, salud, condición física, sexo, peso, extensión de la disfunción del receptor, frecuencia del tratamiento y la naturaleza y alcance de la disfunción. Para las unidades de dosificación intranasales, la cantidad terapéuticamente eficaz puede indicar la cantidad que se ha de entregar en cada fosa nasal o la cantidad total que se ha de entregar.

30 La cantidad de un inhibidor de PDE dado que será eficaz en la prevención o el tratamiento de una disfunción o afección particular dependerá de la naturaleza de la disfunción o afección, y puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales, incluyendo la referencia a Goodman y Gilman, citado anteriormente; *The Physician's Desk Reference*, citado anteriormente; Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J., 1995; y Drug Facts and Comparisons, Inc., St. Louis, Mo., 1993. La dosis precisa que se usará en la formulación también dependerá de la vía de administración y la gravedad de la disfunción o trastorno, y debe decidirse por el médico y según las circunstancias del paciente.

40 Los inhibidores de PDE administrados por vía nasal y/o pulmonar pueden usarse en intervalos de dosis y en el transcurso de una pauta de dosis que sean iguales o sustancialmente equivalentes a los utilizados para la administración oral. Los inhibidores de PDE administrados por vía nasal y/o pulmonar también pueden usarse en dosis más bajas y en pautas de tratamiento menos extensas. La cantidad de principio activo que puede combinarse con uno o más vehículos para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración.

45 Las dosificaciones intranasales, linguales o pulmonares diarias representativas pueden ser, por ejemplo, de aproximadamente 1,0 µg y 2000 mg por día, de aproximadamente 1,0 µg y 500,0 mg por día, de aproximadamente 10 µg y 100,0 mg por día, de aproximadamente 10 µg y aproximadamente 10 mg por día, de aproximadamente 10 µg y 1,0 mg por día, de aproximadamente 10 µg y 500 µg por día o de aproximadamente 1 µg y 50 µg por día del principio activo que comprende un compuesto preferido. Estos intervalos de cantidades de dosificación representan las cantidades de dosificación totales del principio activo por día para un paciente dado. En algunos casos, la dosis diaria administrada es inferior a 2000 mg por día, 1000 mg por día, 500 mg por día, 100 mg por día, 10 mg por día, 1,0 mg por día, 500 µg por día, 300 µg por día, 200 µg por día, 100 µg por día o 50 µg por día. En otros casos, la dosis diaria administrada es de al menos 2000 mg por día, 1000 mg por día, 500 mg por día, 100 mg por día, 10 mg por día, 1,0 mg por día, 500 µg por día, 300 µg por día, 200 µg por día, 100 µg por día o 50 µg por día. En algunos casos, por kilo, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos serán de aproximadamente 0,001 µg/kg y aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal por día, de aproximadamente 0,5 µg/kg y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día, de aproximadamente 1,0 µg/kg y aproximadamente 100 µg/kg de peso corporal por día y de aproximadamente 2,0 µg/kg y aproximadamente 50 µg/kg de peso corporal por día del principio activo. En otros casos, el nivel de dosificación adecuado por kilo es inferior a 10,0 mg/kg de peso corporal por día, 1 mg/kg de peso corporal por día, 500 µg/kg de peso corporal por día, 100 µg/kg de peso corporal por día, 10 µg/kg de peso corporal por día del principio activo o 1,0 µg/kg de peso corporal por día de principio activo. En casos adicionales, el nivel de dosificación adecuado por kilo es de al menos 10,0 mg/kg de peso corporal por día, 1 mg/kg de peso corporal por día, 500 µg/kg de peso corporal por día, 100 µg/kg de peso corporal por día, 10 µg/kg de peso corporal por día del principio activo o 1,0 µg/kg de peso corporal por día de principio activo.

65 En algunos casos, la dosis intranasal, lingual y/o pulmonar individual o única de un inhibidor de PDE es inferior a 10 mg, inferior a 2 mg, inferior a 1 mg, inferior a 500 µg, inferior a 200 µg, inferior a 100 µg o inferior a 50 µg por unidad

de dosificación o aplicación. En otros casos, la dosis intranasal, lingual y/o pulmonar individual o única de los inhibidores de PDE es de al menos 10 mg, 1 mg, 500 µg, 200 µg, 100 µg, 50 µg por unidad de dosificación o aplicación. En casos adicionales, la dosis intranasal, lingual y/o pulmonar individual o única del inhibidor de PDE varía de 1 µg a 10 mg, 10 µg a 1 mg, 10 µg a 500 µg, 10 µg a 250 µg, 10 µg a 200 µg, 10 µg a 100 µg, 10 µg a 50 µg, 25 µg a 100 µg, 25 µg a 250 µg, 50 µg a 500 µg o 100 µg a 1,0 mg.

El número de veces al día que se administra una dosis dependerá de factores farmacológicos y farmacocinéticos como la vida media del principio activo, que reflejan su tasa de catabolismo y eliminación, así como el nivel de plasma sanguíneo u otros niveles en fluidos corporales mínimos y óptimos de dicho principio activo alcanzados en el paciente que son necesarios para la eficacia terapéutica. Normalmente, los inhibidores de PDE se administran una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día. Los inhibidores de PDE también pueden administrarse con menos frecuencia, tal como cada dos días, cada tres, cuatro, cinco, seis o siete días.

También pueden considerarse otros factores al decidir el número de dosis por día y la cantidad de principio activo por dosis que se ha de administrar. El menos importante de estos otros factores no es la respuesta individual del paciente que se está tratando. Por tanto, por ejemplo, cuando el principio activo se usa para tratar o prevenir el asma y se administra localmente a través de la inhalación de aerosol en los pulmones, de una a cuatro dosis que consisten en el accionamiento de un dispositivo dosificador, *por ejemplo*, "pulsaciones" de un inhalador, pueden administrarse cada día, conteniendo cada dosis de aproximadamente 10,0 µg a aproximadamente 10,0 mg de principio activo.

Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de las curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos en animales y están en los mismos intervalos o menos que los descritos para los compuestos disponibles en el mercado en el *Physician's Desk Reference*, citado anteriormente.

Formulaciones de inhibidores de fosfodiesterasa

En el presente documento se desvelan unidades de dosificación farmacéuticas para la administración intranasal que comprenden una cantidad de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa eficaces para tratar un trastorno gustativo y/u olfativo en un ser humano que lo necesite en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable que tiene un pH que es superior a 7,0; y en las que la unidad de dosificación no comprende teofilina. El trastorno gustativo y/u olfativo puede ser anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia o disgeusia.

El uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en una unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en inhibidores no selectivos de fosfodiesterasa que no son teofilina, inhibidores de fosfodiesterasa 1, inhibidores de fosfodiesterasa 2, inhibidores de fosfodiesterasa 3, inhibidores de fosfodiesterasa 4, inhibidores de fosfodiesterasa 5 e inhibidores de fosfodiesterasa 10.

El uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en una unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal pueden ser cafeína, aminofilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, oxifilina, cinpocetina, EHNA, inamrinona, anagrelida, cilostazol, mesembrina, rolipram, ibudilast, piclamilast, luteolina, drotaverina, roflumilast, sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil, avanafil, dipiridamol, papaverina o una combinación de los mismos.

La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, inferior a 500 µg, inferior a 250 µg o inferior a 100 µg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz de un inhibidor de fosfodiesterasa en una unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 500 µg del inhibidor de fosfodiesterasa.

La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 200 µg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 20 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 100 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 20-100 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 10-100 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 30-150 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 2-40 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 1-10 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 2-10 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 5-150 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 1-100 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 1-150 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 10-200 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa.

En algunos casos, la cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal, individualmente, se enumera en la Tabla XIV.

La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, inferior a aproximadamente 16,7 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, inferior a aproximadamente 8,3 µg/kg, inferior a aproximadamente 4,2 µg/kg o inferior a aproximadamente 1,7 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, de aproximadamente 0,33 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, aproximadamente 0,33 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, aproximadamente 1,7 µg/kg.

La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-3,3 µg/kg. La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,33-1,7 µg/kg. La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,17-1,7 µg/kg. La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,50-2,5 µg/kg. La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,03-0,67 µg/kg. La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-0,33 µg/kg. La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,03-0,33 µg/kg. La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,08-2,5 µg/kg. La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-1,7 µg/kg. La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-2,5 µg/kg. La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,17-3,3 µg/kg.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden cafeína y la cantidad eficaz de cafeína es de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 100 µg. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden cafeína y la cantidad eficaz de cafeína es de aproximadamente 0,33 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden aminofilina y la cantidad eficaz de aminofilina es de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 100 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden aminofilina y la cantidad eficaz de aminofilina es de aproximadamente 0,33 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden paraxantina y la cantidad eficaz de paraxantina es de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden paraxantina y la cantidad eficaz de paraxantina es de aproximadamente 0,17 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden pentoxifilina y la cantidad eficaz de pentoxifilina es de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 100 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden pentoxifilina y la cantidad eficaz de pentoxifilina es de aproximadamente 0,33 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden teobromina y la cantidad eficaz de teobromina es de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden teobromina y la cantidad eficaz de teobromina es de aproximadamente 0,5 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden oxifilina y la cantidad eficaz de oxifilina es de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 100 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden oxifilina y la cantidad eficaz de oxifilina es de aproximadamente 0,17 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden inamrinona y la cantidad eficaz de inamrinona es de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 40 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden inamrinona y la cantidad eficaz de inamrinona es de aproximadamente 0,03 µg/kg a aproximadamente 0,67 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden anagrelida y la cantidad eficaz de

anagrelida es de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 40 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden anagrelida y la cantidad eficaz de anagrelida es de aproximadamente 0,03 µg/kg a aproximadamente 0,67 µg/kg por fosa nasal.

- 5 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden cilostazol y la cantidad eficaz de cilostazol es de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 40 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden cilostazol y la cantidad eficaz de cilostazol es de aproximadamente 0,03 µg/kg a aproximadamente 0,67 µg/kg por fosa nasal.
- 10 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden mesembrina y la cantidad eficaz de mesembrina es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden mesembrina y la cantidad eficaz de mesembrina es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 15 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden rolipram y la cantidad eficaz de rolipram es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden rolipram y la cantidad eficaz de rolipram es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 20 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden ibudilast y la cantidad eficaz de ibudilast es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden ibudilast y la cantidad eficaz de ibudilast es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 25 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden piclamilast y la cantidad eficaz de piclamilast es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden piclamilast y la cantidad eficaz de piclamilast es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 30 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden luteolina y la cantidad eficaz de luteolina es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden luteolina y la cantidad eficaz de luteolina es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 35 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden drotaverina y la cantidad eficaz de drotaverina es de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden drotaverina y la cantidad eficaz de drotaverina es de aproximadamente 0,03 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 40 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden roflumilast y la cantidad eficaz de roflumilast es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden roflumilast y la cantidad eficaz de roflumilast es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 45 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden sildenafil y la cantidad eficaz de sildenafil es de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden sildenafil y la cantidad eficaz de sildenafil es de aproximadamente 0,08 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.
- 50 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden tadalafil y la cantidad eficaz de tadalafil es de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden tadalafil y la cantidad eficaz de tadalafil es de aproximadamente 0,08 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.
- 55 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden vardenafil y la cantidad eficaz de vardenafil es de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden vardenafil y la cantidad eficaz de vardenafil es de aproximadamente 0,08 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.
- 60 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden udenafil y la cantidad eficaz de udenafil es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden udenafil y la cantidad eficaz de udenafil es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg por fosa nasal.
- 65 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden avanafil y la cantidad eficaz de avanafil es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores

de fosfodiesterasa comprenden avanafil y la cantidad eficaz de avanafil es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.

5 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden dipiridamol y la cantidad eficaz de dipiridamol es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden dipiridamol y la cantidad eficaz de dipiridamol es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.

10 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden papaverina y la cantidad eficaz de papaverina es de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 200 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden avanafil y la cantidad eficaz de papaverina es de aproximadamente 0,17 µg/kg a aproximadamente 3,3 µg/kg por fosa nasal.

15 En algunos casos, el pH del vehículo líquido farmacéuticamente aceptable es de 7,1 a 8,5. En algunos casos, el pH es de 7,1 a 7,4. En algunos casos, el pH es de 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5. En algunos casos, el pH es de al menos 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5.

20 En algunos casos, el pH de la unidad de dosificación es de 7,1 a 8,5. En algunos casos, el pH es de 7,1 a 7,4. En algunos casos, el pH es de 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5. En algunos casos, el pH es de al menos 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5.

25 En algunos casos, un volumen de la unidad de dosificación es de aproximadamente 50 µl a aproximadamente 750 µl. En algunos casos, un volumen de la unidad de dosificación es de aproximadamente 100 µl a aproximadamente 400 µl. En algunos casos, un volumen de la unidad de dosificación es de aproximadamente: 50 µl, 75 µl, 100 µl, 125 µl, 150 µl, 175 µl, 200 µl, 225 µl, 250 µl, 275 µl, 300 µl, 325 µl, 350 µl, 375 µl, 400 µl, 425 µl, 450 µl, 475 µl, 500 µl, 525 µl, 550 µl, 575 µl, 600 µl, 625 µl, 650 µl, 675 µl, 700 µl, 725 µl o 750 µl.

30 Las formulaciones de fosfodiesterasa y las unidades de dosificación proporcionadas en el presente documento pueden usarse en una pulverización nasal y administrarse en un penacho. El penacho puede caracterizarse de acuerdo con uno o más parámetros, tales como el volumen total, la distribución del tamaño de gotita, el patrón de pulverización y la geometría del penacho. La distribución del tamaño de gotita puede caracterizarse de acuerdo con el porcentaje de gotitas que tienen un tamaño de menos de 10 µm, un D₁₀, un D₅₀, un D₉₀, una extensión o una combinación de los mismos. En un penacho, el 10 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₁₀, el 50 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₅₀ y el 90 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₉₀. El intervalo puede calcularse a partir de estos
35 números de acuerdo con la siguiente fórmula: expansión = (D₉₀ - D₁₀)/D₅₀. El patrón de pulverización mide la ovalidad de la pulverización, que puede calcularse a partir de la relación entre el diámetro máximo y mínimo de las secciones transversales del penacho a una distancia del dispositivo de pulverización. La geometría del penacho mide el ángulo del penacho en el origen del penacho. La geometría del penacho puede medirse a dos distancias del origen del penacho, por ejemplo, en dos vistas laterales a 90 ° una respecto de la otra. La geometría del penacho también puede
40 calcularse a partir del patrón de pulverización.

El volumen del penacho, la distribución del tamaño de gotita, el patrón de pulverización y la geometría del penacho pueden afectar a la eficacia del tratamiento de los principios activos entregados por pulverización nasal. Las formulaciones que se desvelan en el presente documento pueden optimizarse para formar un penacho en el dispositivo
45 apropiado que aumente la eficacia del tratamiento en comparación con la administración oral o la administración intranasal con una jeringuilla.

Los tamaños óptimos de gotita para un penacho pueden ser aquellos que garanticen que se aplique la cantidad máxima de principio activo al epitelio nasal. Minimizar la cantidad de gotitas muy pequeñas en el penacho puede
50 reducir la cantidad de penacho que entra en el esófago o los pulmones. Esto puede reducir o eliminar los efectos secundarios y garantizar la entrega máxima al sitio de acción previsto. Minimizar la cantidad de gotitas más grandes puede evitar la pérdida del principio activo debido al goteo fuera de la nariz. Las gotitas más grandes también pueden dar como resultado que la formulación gotee en la parte posterior de la garganta, lo que puede provocar irritación y la entrega de principio activo a regiones no deseadas.

55 En algunos casos, la unidad de dosificación está en un penacho que tiene una distribución de tamaño de gotita caracterizada por uno o más de los siguientes: (a) menos del 5 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de 10 µm, (b) un D₁₀ de más de aproximadamente 12,5 µm, en el que aproximadamente el 10 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D₁₀, (c) un D₅₀ de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 µm, en el que aproximadamente el 50 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D₅₀, (d) un D₉₀ de menos de aproximadamente 200 µm, en el que aproximadamente el 90 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D₉₀, y (e) una expansión de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, en el que la expansión se calcula de acuerdo con: (D₉₀ - D₁₀)/D₅₀.
60

65 En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 4 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de

aproximadamente el 3 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 2 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm.

5 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es superior a aproximadamente 15 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es superior a aproximadamente 17,5 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es de aproximadamente 12,5 µm a aproximadamente 30 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 25 µm.

10 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 40 µm a aproximadamente 60 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 60 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 50 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 40 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente: 30 µm, 32,5 µm, 35 µm, 37,5 µm, 40 µm, 42,5 µm, 45 µm, 50 µm, 55 µm, 60 µm, 65 µm o 70 µm.

En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 175 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 150 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 125 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 100 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 90 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 199 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 175 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 150 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 125 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 100 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente: 75 µm, 80 µm, 85 µm, 90 µm, 100 µm, 110 µm, 120 µm, 130 µm, 140 µm, 150 µm, 160 µm, 170 µm, 180 µm o 190 µm.

30 En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el intervalo que es de aproximadamente: 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,7, 2,9, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,5, 5, 5,5 o 6.

El patrón de pulverización y la geometría del penacho pueden afectar a la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, una forma irregular puede dar como resultado un recubrimiento desigual del epitelio nasal y una reducción resultante en la eficacia terapéutica. En otro ejemplo, un penacho demasiado estrecho puede reducir el área del epitelio nasal que está recubierta por el penacho. Por el contrario, un penacho demasiado ancho puede dirigir el penacho hacia objetivos no deseados, tales como la parte posterior de la garganta.

En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 1.

En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente 30 ° a aproximadamente 90 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente 45 ° a aproximadamente 75 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente: 30 °, 35 °, 40 °, 45 °, 50 °, 55 °, 60 °, 65 °, 70 °, 75 °, 80 °, 85 ° o 90 °.

En algunos casos, la unidad de dosificación se proporciona como una pulverización nasal o aerosol. En algunos casos, aproximadamente el 50 % de las gotitas en la pulverización nasal o aerosol tienen un tamaño de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 150 µm, de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 100 µm o de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 70 µm. En algunos casos, menos del 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % de gotitas en la pulverización nasal o aerosol tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm. En algunos casos, al menos aproximadamente el 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de gotitas en la pulverización nasal o aerosol tienen un tamaño de menos de aproximadamente 200 µm. En algunos casos, al menos aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de las gotitas en la pulverización nasal o aerosol tienen un tamaño de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 200 µm.

El vehículo y los excipientes farmacéuticamente aceptables en una formulación de pulverización nasal pueden afectar a las propiedades del líquido, tales como la viscosidad y la osmolaridad. Esto puede afectar a la distribución del tamaño de gotita del penacho, la geometría y la forma del penacho y, en última instancia, a la biodisponibilidad del principio o

los principios activos.

- 5 En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende ácido aminoborónico y sus derivados, amastatina, tensioactivos, sales biliares, insulina gelificada, microesferas bioadhesivas, fosfolípidos, nanopartículas de quitosano, alquil glicéridos o una combinación de los mismos.
- 10 En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende agua, un agente tamponante, un agente aromatizante, un humectante, un potenciador de la penetración, un agente de ajuste del pH, un conservante, un disolvente o codisolvente, un tensioactivo, una agente de ajuste de la tonicidad, un agente de ajuste de la viscosidad o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende agua. El agua puede ser agua filtrada, agua desionizada, agua destilada, agua blanda, agua dura, agua de ciudad.
- 15 Algunos casos comprenden el agente tamponante que es fosfato de potasio, acetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio, citrato trisódico o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0006 % p/p de citrato trisódico.
- 20 Algunos casos comprenden o comprenden adicionalmente el agente aromatizante que es mentol, sacarina sódica, sorbitol o una combinación de los mismos.
- 25 Algunos casos comprenden o comprenden adicionalmente el humectante que es glicerina, propilenglicol, hexilenglicol, butilenglicol, triacetato de glicerilo, alcohol vinílico, neoagarobiosa, glicerol, sorbitol, xilitol, maltitol, polidextrosa, quilaya, ácido láctico, urea o aloe vera. Algunos casos comprenden o comprenden adicionalmente el humectante que es propilenglicol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,233 % p/p de glicerina. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de glicerol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % p/p de sorbitol.
- 30 Algunos casos comprenden el potenciador de la penetración que es ácido oleico. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,132 % p/p de ácido oleico.
- 35 Algunos casos comprenden el agente de ajuste del pH que es ácido acético, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido sulfúrico o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido acético. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido cítrico. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,4 % p/p de ácido sulfúrico.
- 40 Algunos casos comprenden el conservante que es cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, clorobutanol, edetato disódico, metilparabeno, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, propileno parabeno, propilparabeno, timerosal o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el conservante que es metilparabeno, propilparabeno o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,119 % p/p de cloruro de benzalconio. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,0366 % p/p de alcohol bencílico. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,254 % p/p de hidroxitolueno butilado. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0002 % p/p de hidroxianisol butilado. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de clorobutanol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de edetato disódico. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,254 % p/p de alcohol feniletílico. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,1 % p/p de propileno parabeno. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno.
- 60 Algunos casos comprenden el disolvente o codisolvente que es etanol, glicerol, dioleato de glicerilo, glicina, polietilenglicol (PEG), PEG 400, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. Algunos casos
- 65

comprenden el disolvente o codisolvente que es propilenglicol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de etanol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de glicerol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % p/p de dioleato de glicerilo. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de PEG 400. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p polietilenglicol (PEG). En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de triglicéridos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol.

Algunos casos comprenden el tensioactivo que es monooleato de glicerilo, lecitina, PEG 3500, PEG 400, estearato de polioxilo 400, polisorbato 20, polisorbato 80, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % p/p de monooleato de glicerilo. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de lecitina. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,5 % p/p de PEG 3500. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de PEG 400. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 15 % p/p de estearato de polioxil 400. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2,5 % p/p de polisorbato 20. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de polisorbato 80. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol.

Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es dextrosa, cloruro de potasio, cloruro de sodio o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es cloruro de sodio. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de dextrosa. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de potasio. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio.

Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la viscosidad que es carboximetil celulosa (CMC), Me-OH-Pr celulosa, celulosa microcristalina (MCC), carboximetil celulosa de sodio (Na CMC) o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de carboximetilcelulosa. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de Me-OH-Pr celulosa. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de celulosa microcristalina. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de carboximetilcelulosa de sodio (Na CMC).

En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol y de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio.

La osmolaridad de una unidad de dosificación intranasal puede afectar a la velocidad a la que un principio activo (por ejemplo, un único inhibidor de la fosfodiesterasa) es absorbido por el epitelio nasal. Por ejemplo, puede observarse una mayor permeabilidad del principio activo en pulverizaciones nasales hipotónicas. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad de 10 mOsm/l a 1,2 Osm/l. Por ejemplo, la unidad de dosificación puede tener una osmolaridad de 10-1200 mOsm/l, 10-750 mOsm/l, 10-500 mOsm/l, 10-300 mOsm/l, 10-250 mOsm/l, 10-150 mOsm/l,

10-100 mOsm/l, 10-50 mOsm/l, 50-1200 mOsm/l, 50-750 mOsm/l, 50-500 mOsm/l, 50-300 mOsm/l, 50-250 mOsm/l, 50-150 mOsm/l, 50-100 mOsm/l, 100-1200 mOsm/l, 100-750 mOsm/l, 100-500 mOsm/l, 100-300 mOsm/l, 100-250 mOsm/l, 100-150 mOsm/l, 150-1200 mOsm/l, 150-750 mOsm/l, 150-500 mOsm/l, 150-300 mOsm/l, 150-250 mOsm/l, 250-1200 mOsm/l, 250-750 mOsm/l, 250-500 mOsm/l, 250-300 mOsm/l, 300-1200 mOsm/l, 300-750 mOsm/l, 300-500 mOsm/l, 500-1200 mOsm/l, 500-750 mOsm/l o 750-1200 mOsm/l.

En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad de 10 mOsm/l a 295 mOsm/l. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad de 295 mOsm/l a 1,2 mOsm/l. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad de 200 mOsm/l a 400 mOsm/l.

En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad superior a 10 mOsm/l, 25 mOsm/l, 50 mOsm/l, 75 mOsm/l, 100 mOsm/l, 125 mOsm/l, 150 mOsm/l, 175 mOsm/l, 200 mOsm/l, 225 mOsm/l, 250 mOsm/l, 300 mOsm/l, 400 mOsm/l, 500 mOsm/l, 750 mOsm/l o 1000 mOsm/l.

En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad de menos de 1200 mOsm/l, 1000 mOsm/l, 750 mOsm/l, 500 mOsm/l, 300 mOsm/l, 275 mOsm/l, 250 mOsm/l, 225 mOsm/l, 200 mOsm/l, 175 mOsm/l, 150 mOsm/l, 125 mOsm/l, 100 mOsm/l, 75 mOsm/l, 50 mOsm/l o 25 mOsm/l.

La viscosidad de una unidad de dosificación intranasal puede afectar al tiempo de residencia en la cavidad nasal. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una viscosidad cinemática más alta que la del agua a la misma temperatura. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una viscosidad cinemática de 0,5 cSt a 2 cSt a 20 °C. Por ejemplo, la unidad de dosificación puede tener una viscosidad cinemática de 0,5-2 cSt, 0,5-1,5 cSt, 0,5-1,25 cSt, 0,5-1,1 cSt, 0,5-1 cSt, 0,5-0,9 cSt, 0,5-0,75 cSt, 0,75-2 cSt, 0,75-1,5 cSt, 0,75-1,25 cSt, 0,75-1,1 cSt, 0,75-1 cSt, 0,75-0,9 cSt, 0,9-2 cSt, 0,9-1,5 cSt, 0,9-1,25 cSt, 0,9-1,1 cSt, 0,9-1 cSt, 1-2 cSt, 1-1,5 cSt, 1-1,25 cSt, 1-1,1 cSt, 1,1-2 cSt, 1,1-1,5 cSt, 1,1-1,25 cSt, 1,25-2 cSt, 1,25-1,5 cSt o 1,5-2 cSt a 20 °C. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una viscosidad cinemática de 0,9-1,25 cSt a 20 °C. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una viscosidad cinemática más alta que la del agua a la misma temperatura.

Las unidades de dosificación que se desvelan en el presente documento pueden ser estables durante 1 mes a 5 años o más a temperatura ambiente.

También se desvelan métodos de tratamiento de trastornos gustativos u olfativos (por ejemplo, anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia o disgeusia) en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar al sujeto que lo necesite cualquiera de las unidades de dosificación farmacéuticas que se desvelan en el presente documento. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra una vez al día en una fosa nasal. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra dos veces al día en una fosa nasal. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra una vez al día en cada fosa nasal. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra dos veces al día en cada fosa nasal.

En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante al menos 7 días. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 7 días hasta al menos aproximadamente 365 días. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 6 meses. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 4 meses. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses.

En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa.

En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora objetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora objetiva puede ser una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H). La mejora objetiva puede medirse, por ejemplo, con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes y/o saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto.

En algunos casos, la administración es durante la vida natural de un sujeto. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una vez al día en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una o más veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una vez por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse dos veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse tres veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse cuatro veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse cada uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días en una o más fosas nasales.

En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

5 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora objetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora objetiva puede ser una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H). La mejora objetiva puede medirse, por ejemplo, con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes y/o saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto.

15 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo. Por ejemplo, la administración puede ser durante el tiempo que sea necesario para mantener un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal del sujeto.

20 En algunos casos, el sujeto experimenta una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

25 En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto. En algunos casos, el uno o más odorizantes comprenden piridina, nitrobenzono, tiofeno, acetato de amilo o una combinación de los mismos.

30 En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección de sabor (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más compuestos de ensayo saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto. En algunos casos, el uno o más saborizantes comprenden cloruro de sodio (NaCl), sacarosa, cloruro de hidrógeno (HCl), urea o una combinación de los mismos.

40 En algunos casos, el sujeto experimenta un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. Por ejemplo, el sujeto puede experimentar un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal tomada del sujeto.

También se desvelan kits que comprenden: (a) un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis que entrega cualquiera de las unidades de dosificación farmacéuticas que se desvelan en el presente documento; y (b) uno o más de entre: (i) instrucciones de uso y (ii) un recipiente.

45

Tabla XIV. Cantidades eficaces de inhibidores de PDE.

Inhibidores de PDE para formulaciones de combinación	Dosis intranasal de ejemplo en µg	Dosis intranasal de ejemplo (µg/kg)
Inhibidores de PDE no selectivos		
Xantinas metiladas y derivados:		
Cafeína	20-100	0,33-1,7
Aminofilina	20-100	0,33-1,7
Paraxantina	10-100	0,17-1,7
Pentoxifilina	20-100	0,33-1,7
Teobromina	30-150	0,50-2,5
Teofilina	20-100	0,33-1,7
Oxofilina	10-100	0,17-1,7
PDE1 - Vinpocetina	---	
PDE2 -EHNA	---	
PDE3		
Inamrinona	2-40	0,03-0,67

Anagrelida	2-40	0,03-0,67
Cilostazol	2-40	0,03-0,67
PDE4		
Mesembrina	1-10	0,02-0,33
Rolipram	1-10	0,02-0,33
Ibudilast	1-10	0,02-0,33
Piclamilast	1-10	0,02-0,33
Luteolina	1-10	0,02-0,33
Drotaverina	2-10	0,03-0,33
Roflumilast	1-10	0,02-0,33
PDE5		
Sildenafil	5-150	0,08-2,5
Tadalafil	5-150	0,08-2,5
Vardenafil	5-150	0,08-2,5
Udenafil	1-100	0,02-1,7
Avanafil	1-150	0,02-2,5
Dipiridamol	1-150	0,02-2,5
PDE10		
Papaverina	10-200	0,17-3,3

Pulverizaciones nasales y dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis

- 5 Cualquiera de las composiciones o unidades de dosificación que comprenden uno o más inhibidores de fosfodiesterasa, como se desvelan en el presente documento, puede administrarse en una pulverización nasal para tratar disfunciones gustativas u olfativas. Las ventajas de la administración por pulverización nasal incluyen la capacidad de usar cantidades inferiores del inhibidor de fosfodiesterasa que las necesarias para la administración oral, lo que puede reducir o eliminar los efectos secundarios asociados al inhibidor de fosfodiesterasa. La administración por pulverización nasal del inhibidor de fosfodiesterasa también puede acelerar el efecto terapéutico del inhibidor de fosfodiesterasa en comparación con la administración oral.

En consecuencia, en el presente documento se proporcionan dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis que entregan una unidad de dosificación que comprende uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en un penacho cuando se accionan, en los que la unidad de dosificación no comprende teofilina.

15 El penacho puede caracterizarse de acuerdo con uno o más parámetros, tales como el volumen total, la distribución del tamaño de gotita, el patrón de pulverización y la geometría del penacho. La distribución del tamaño de gotita puede caracterizarse de acuerdo con el porcentaje de gotitas que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm, un D₁₀, un D₅₀, un D₉₀, una extensión o una combinación de los mismos. En un penacho, aproximadamente el 10 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₁₀, aproximadamente el 50 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₅₀ y aproximadamente el 90 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₉₀. El intervalo puede calcularse a partir de estos números de acuerdo con la siguiente fórmula: expansión = (D₉₀ - D₁₀)/D₅₀. El patrón de pulverización mide la ovalidad de la pulverización, que puede calcularse a partir de la relación entre el diámetro máximo y mínimo de las secciones transversales del penacho a una distancia del dispositivo de pulverización. La geometría del penacho mide el ángulo del penacho en el origen del penacho. La geometría del penacho puede medirse a dos distancias del origen del penacho, por ejemplo, en dos vistas laterales a 90 ° una respecto de la otra. La geometría del penacho también puede calcularse a partir del patrón de pulverización. El volumen del penacho, la distribución del tamaño de gotita, el patrón de pulverización y la geometría del penacho pueden afectar a la eficacia del tratamiento de los principios activos entregados por pulverización nasal. Los dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis y los penachos que se desvelan en el presente documento pueden optimizar la eficacia del tratamiento controlando la entrega del principio activo al sitio objetivo correcto.

En consecuencia, en el presente documento se desvelan dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa al epitelio nasal de un ser humano (incluyendo el epitelio olfativo) que entrega una unidad de dosificación en un penacho tras el accionamiento, en los que la unidad de dosificación comprende una cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para tratar un trastorno gustativo y/u olfativo en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más excipientes; en los que la unidad de dosificación no comprende teofilina; y en los que el penacho tiene una distribución de tamaño de gotita caracterizada por uno o más de los siguientes: (a) menos de aproximadamente el 5 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm, (b) un D₁₀ de más de aproximadamente 12,5 µm, en los que aproximadamente el 10 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D₁₀, (c) un D₅₀ de

aproximadamente 30 a aproximadamente 70 µm, en los que aproximadamente el 50 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D₅₀, (d) un D₉₀ de menos de aproximadamente 200 µm, en los que aproximadamente el 90 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D₉₀ o (e) una expansión de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, en los que la expansión se calcula de acuerdo con: $(D_{90} - D_{10})/D_{50}$.

El uno o más inhibidores de fosfodiesterasa pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en inhibidores no selectivos de fosfodiesterasa que no son teofilina, inhibidores de fosfodiesterasa 1, inhibidores de fosfodiesterasa 2, inhibidores de fosfodiesterasa 3, inhibidores de fosfodiesterasa 4, inhibidores de fosfodiesterasa 5 e inhibidores de fosfodiesterasa 10.

El uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser cafeína, aminofilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, oxifilina, cinpocetina, EHNA, inamrinona, anagrelida, cilostazol, mesembrina, rolipram, ibudilast, piclamilast, luteolina, drotaverina, roflumilast, sildenafil, tadalafilo, vardenafilo, udenafilo, avanafilo, dipiridamol, papaverina o una combinación de los mismos.

La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, inferior a 500 µg, inferior a 250 µg o inferior a 100 µg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 500 µg.

La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 200 µg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser de aproximadamente 20 µg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 100 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 20-100 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 10-100 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 30-150 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 2-40 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 1-10 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 2-10 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 5-150 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 1-100 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 1-150 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 10-200 µg/kg del inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa.

La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, una cantidad enumerada en la Tabla XIV.

La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, inferior a aproximadamente 16,7 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, inferior a aproximadamente 8,3 µg/kg, inferior a aproximadamente 4,2 µg/kg o inferior a aproximadamente 1,7 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, de aproximadamente 0,33 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, aproximadamente 0,33 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, aproximadamente 1,7 µg/kg.

La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-3,3 µg/kg. La cantidad eficaz del uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,33-1,7 µg/kg. La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, aproximadamente 0,17-1,7 µg/kg. La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, aproximadamente 0,50-2,5 µg/kg. La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, aproximadamente 0,03-0,67 µg/kg. La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-0,33 µg/kg. La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, aproximadamente 0,03-0,33 µg/kg. La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, aproximadamente 0,08-2,5 µg/kg. La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-1,7 µg/kg. La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-2,5 µg/kg. La cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa puede ser, individualmente, aproximadamente 0,17-3,3 µg/kg.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden cafeína y la cantidad eficaz de cafeína es de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 100 µg. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden cafeína y la cantidad eficaz de cafeína es de aproximadamente 0,33 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden aminofilina y la cantidad eficaz de aminofilina es de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 100 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más

inhibidores de fosfodiesterasa comprenden aminofilina y la cantidad eficaz de aminofilina es de aproximadamente 0,33 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg por fosa nasal.

- 5 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden paraxantina y la cantidad eficaz de paraxantina es de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden paraxantina y la cantidad eficaz de paraxantina es de aproximadamente 0,17 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg por fosa nasal.
- 10 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden pentoxifilina y la cantidad eficaz de pentoxifilina es de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 100 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden pentoxifilina y la cantidad eficaz de pentoxifilina es de aproximadamente 0,33 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg por fosa nasal.
- 15 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden teobromina y la cantidad eficaz de teobromina es de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden teobromina y la cantidad eficaz de teobromina es de aproximadamente 0,5 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.
- 20 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden oxifilina y la cantidad eficaz de oxifilina es de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 100 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden oxifilina y la cantidad eficaz de oxifilina es de aproximadamente 0,17 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg por fosa nasal.
- 25 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden inamrinona y la cantidad eficaz de inamrinona es de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 40 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden inamrinona y la cantidad eficaz de inamrinona es de aproximadamente 0,03 µg/kg a aproximadamente 0,67 µg/kg por fosa nasal.
- 30 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden anagrelida y la cantidad eficaz de anagrelida es de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 40 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden anagrelida y la cantidad eficaz de anagrelida es de aproximadamente 0,03 µg/kg a aproximadamente 0,67 µg/kg por fosa nasal.
- 35 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden cilostazol y la cantidad eficaz de cilostazol es de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 40 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden cilostazol y la cantidad eficaz de cilostazol es de aproximadamente 0,03 µg/kg a aproximadamente 0,67 µg/kg por fosa nasal.
- 40 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden mesembrina y la cantidad eficaz de mesembrina es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden mesembrina y la cantidad eficaz de mesembrina es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 45 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden rolipram y la cantidad eficaz de rolipram es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden rolipram y la cantidad eficaz de rolipram es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 50 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden ibudilast y la cantidad eficaz de ibudilast es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden ibudilast y la cantidad eficaz de ibudilast es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 55 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden piclamilast y la cantidad eficaz de piclamilast es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden piclamilast y la cantidad eficaz de piclamilast es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 60 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden luteolina y la cantidad eficaz de luteolina es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden luteolina y la cantidad eficaz de luteolina es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.
- 65 En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden drotaverina y la cantidad eficaz de drotaverina es de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden drotaverina y la cantidad eficaz de drotaverina es de aproximadamente

0,03 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden roflumilast y la cantidad eficaz de roflumilast es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden roflumilast y la cantidad eficaz de roflumilast es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 0,33 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden sildenafil y la cantidad eficaz de sildenafil es de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden sildenafil y la cantidad eficaz de sildenafil es de aproximadamente 0,08 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden tadalafil y la cantidad eficaz de tadalafil es de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden tadalafil y la cantidad eficaz de tadalafil es de aproximadamente 0,08 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden vardenafil y la cantidad eficaz de vardenafil es de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden vardenafil y la cantidad eficaz de vardenafil es de aproximadamente 0,08 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden udenafil y la cantidad eficaz de udenafil es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden udenafil y la cantidad eficaz de udenafil es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden avanafil y la cantidad eficaz de avanafil es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden avanafil y la cantidad eficaz de avanafil es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden dipiridamol y la cantidad eficaz de dipiridamol es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 150 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden dipiridamol y la cantidad eficaz de dipiridamol es de aproximadamente 0,02 µg/kg a aproximadamente 2,5 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden papaverina y la cantidad eficaz de papaverina es de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 200 µg por fosa nasal. En algunos casos, el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa comprenden avanafil y la cantidad eficaz de papaverina es de aproximadamente 0,17 µg/kg a aproximadamente 3,3 µg/kg por fosa nasal.

En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es superior a 7,0. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de 7,1 a 8,5. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de 7,1 a 7,4. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de aproximadamente: 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable tiene un pH que es de al menos 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5.

En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es superior a 7,0. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 8,5. En algunos casos, el vehículo de la unidad de dosificación tiene un pH que es de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,4. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es de aproximadamente: 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene un pH que es de al menos 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4 u 8,5.

El volumen total de un penacho puede ser importante. Si el volumen es demasiado grande el principio activo puede perderse debido al goteo fuera de la nariz o hacia abajo en la garganta. Un volumen demasiado pequeño puede dar como resultado que el penacho recubra una cantidad insuficiente del epitelio nasal. Esto puede dar lugar a resultados terapéuticos subóptimos para el paciente.

Los dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis que se desvelan en el presente documento pueden entregar una unidad de dosificación en un penacho que tiene un volumen total de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 µl. "Volumen total", cuando se usa en relación con un penacho, es el volumen total de líquido de todas las gotitas en el penacho. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 50 µl a aproximadamente 150 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total

- del penacho que es de aproximadamente 75 µl a aproximadamente 125 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 90 µl a aproximadamente 110 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente: 25 µl, 30 µl, 35 µl, 40 µl, 45 µl, 50 µl, 55 µl, 60 µl, 65 µl, 70 µl, 75 µl, 80 µl, 85 µl, 90 µl, 100 µl, 110 µl, 120 µl, 130 µl, 140 µl, 150 µl, 160 µl, 170 µl, 180 µl, 190 µl o 200 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 50 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 100 µl. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el volumen total del penacho que es de aproximadamente 140 µl.
- 10 Los tamaños óptimos de gotita para un penacho pueden ser aquellos que garanticen que se aplique la cantidad máxima de principio activo al epitelio nasal. Minimizar la cantidad de gotitas muy pequeñas en el penacho puede reducir la cantidad de penacho que entra en el esófago o los pulmones. Esto puede reducir o eliminar los efectos secundarios y garantizar la entrega máxima al sitio de acción previsto. Minimizar la cantidad de gotitas más grandes puede evitar la pérdida del principio activo debido al goteo fuera de la nariz. Las gotitas más grandes también pueden dar como resultado que la formulación gotee en la parte posterior de la garganta, lo que puede provocar irritación y la entrega de principio activo a regiones no deseadas.
- 15 En consecuencia, en algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 4 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 3 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 2 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 µm.
- 20 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es superior a aproximadamente 15 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es superior a aproximadamente 17,5 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es de aproximadamente 12,5 µm a aproximadamente 30 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₁₀ que es de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 25 µm.
- 25 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 40 µm a aproximadamente 60 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 60 µm.
- 30 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 50 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 40 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₅₀ que es de aproximadamente: 30 µm, 32,5 µm, 35 µm, 37,5 µm, 40 µm, 42,5 µm, 45 µm, 50 µm, 55 µm, 60 µm, 65 µm o 70 µm.
- 35 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 175 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 150 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 125 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 100 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es inferior a aproximadamente 90 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 199 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 175 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 150 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 125 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 100 µm. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D₉₀ que es de aproximadamente: 75 µm, 80 µm, 85 µm, 90 µm, 100 µm, 110 µm, 120 µm, 130 µm, 140 µm, 150 µm, 160 µm, 170 µm, 180 µm o 190 µm.
- 40 En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3.
- 45 En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el intervalo que es de aproximadamente: 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,7, 2,9, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,5, 5, 5,5 o 6.
- 50 El patrón de pulverización y la geometría del penacho pueden afectar a la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, una forma irregular puede dar como resultado un recubrimiento desigual del epitelio nasal y una reducción resultante en la eficacia terapéutica. En otro ejemplo, un penacho demasiado estrecho puede reducir el área del epitelio nasal que está recubierta por el penacho. Por el contrario, un penacho demasiado ancho puede dirigir el penacho hacia objetivos no deseados, tales como la parte posterior de la garganta.
- 55 En consecuencia, en algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 1.
- 60 En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente 30 ° a
- 65

aproximadamente 90 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente 45 ° a aproximadamente 75 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente: 30 °, 35 °, 40 °, 45 °, 50 °, 55 °, 60 °, 65 °, 70 °, 75 °, 80 °, 85 ° o 90 °.

- 5 El vehículo y los excipientes farmacéuticamente aceptables en una formulación de pulverización nasal pueden afectar a las propiedades del líquido, tales como la viscosidad y la osmolaridad. Esto puede afectar a la distribución del tamaño de gotita del penacho, su geometría y su forma y, en última instancia, a la biodisponibilidad del principio activo.

- 10 En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende agua, ácido aminoborónico y sus derivados, amastatina, tensioactivos, sales biliares, insulina gelificada, microesferas bioadhesivas, fosfolípidos, nanopartículas de quitosano, alquil glicéridos o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende agua.

- 15 En algunos casos, uno o más excipientes comprenden un agente tamponante, un agente aromatizante, un humectante, un potenciador de la penetración, un agente de ajuste del pH, un conservante, un disolvente o codisolvente, un tensioactivo, una agente de ajuste de la tonicidad, un agente de ajuste de la viscosidad o una combinación de los mismos.

- 20 Algunos casos comprenden el agente tamponante que es fosfato de potasio, acetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio, citrato trisódico o una combinación de los mismos. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0006 % p/p de citrato trisódico.

- 25 Algunos casos comprenden o comprenden adicionalmente el agente aromatizante que es mentol, sacarina sódica, sorbitol o una combinación de los mismos.

- 30 Algunos casos comprenden o comprenden adicionalmente el humectante que es glicerina, propilenglicol, hexilenglicol, butilenglicol, triacetato de glicerilo, alcohol vinílico, neoagarobiosa, glicerol, sorbitol, xilitol, maltitol, polidextrosa, quilaia, ácido láctico, urea o aloe vera. Algunos casos comprenden o comprenden adicionalmente el humectante que es propilenglicol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,233 % p/p de glicerina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de glicerol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % p/p de sorbitol.

- 35 Algunos casos comprenden el potenciador de la penetración que es ácido oleico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,132 % p/p de ácido oleico.

- 40 Algunos casos comprenden el agente de ajuste del pH que es ácido acético, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido sulfúrico o una combinación de los mismos. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido acético. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido cítrico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,4 % p/p de ácido sulfúrico.

- 50 Algunos casos comprenden el conservante que es cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, clorobutanol, edetato disódico, metilparabeno, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, propileno parabeno, propilparabeno, timerosal o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el conservante que es metilparabeno, propilparabeno o una combinación de los mismos. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,119 % p/p de cloruro de benzalconio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,0366 % p/p de alcohol bencílico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,01 % p/p de hidroxitolueno butilado. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0002 % p/p de hidroxianisol butilado. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de clorobutanol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de edetato disódico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,254 % p/p de alcohol feniletílico. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,1 % p/p de propileno parabeno. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno.

- Algunos casos comprenden el disolvente o codisolvente que es etanol, glicerol, dioleato de glicerilo, glicina, polietilenglicol (PEG), PEG 400, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el disolvente o codisolvente que es propilenglicol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de etanol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de glicerol. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % p/p de dioleato de glicerilo. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de PEG 400. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de polietilenglicol (PEG). En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de triglicéridos. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol.
- Algunos casos comprenden el tensioactivo que es monoleato de glicerilo, lecitina, PEG 3500, PEG 400, estearato de polioxilo 400, polisorbato 20, polisorbato 80, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % p/p de monoleato de glicerilo. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de lecitina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,5 % p/p de PEG 3500. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de PEG 400. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 15 % p/p de estearato de polioxilo 400. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2,5 % p/p de polisorbato 20. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de polisorbato 80. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol.
- Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es dextrosa, cloruro de potasio, cloruro de sodio o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es cloruro de sodio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de dextrosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de potasio. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio.
- Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la viscosidad que es carboximetil celulosa (CMC), Me-OH-Pr celulosa, celulosa microcristalina (MCC), carboximetil celulosa de sodio (Na CMC) o una combinación de los mismos. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de carboximetilcelulosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de Me-OH-Pr celulosa. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de celulosa microcristalina. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de carboximetilcelulosa de sodio (Na CMC).
- En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio o una combinación de los mismos. En algunos casos, el uno o más excipientes comprenden o comprenden adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol y de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio.
- También se desvelan métodos de tratamiento de trastornos gustativos u olfativos (por ejemplo, anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia o disgeusia) en un sujeto que lo necesite que comprenden la administración intranasal de un inhibidor de fosfodiesterasa con cualquiera de los dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis que se desvelan en el presente documento. En algunos casos, el un solo inhibidor de fosfodiesterasa se administra una vez al día en cada fosa nasal. En algunos casos, el un solo inhibidor de fosfodiesterasa se administra dos veces al día en cada fosa nasal.
- En algunos casos, el un solo inhibidor de fosfodiesterasa se administra cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 365 días. En algunos casos, el un solo inhibidor de fosfodiesterasa se administra cada día durante

de aproximadamente 7 días a aproximadamente 6 meses. En algunos casos, el un solo inhibidor de fosfodiesterasa se administra cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 4 meses. En algunos casos, el un solo inhibidor de fosfodiesterasa se administra cada día durante de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses.

5 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

10 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora objetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora objetiva puede ser una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H). La mejora objetiva puede medirse, por ejemplo, con una
15 técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes y/o saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto.

En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo. Por ejemplo, la administración puede ser durante el tiempo que
20 sea necesario para mantener un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal del sujeto.

En algunos casos, el sujeto experimenta una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

25 En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres
30 estímulos, usando uno o más odorizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto. En algunos casos, el uno o más odorizantes comprenden piridina, nitrobenzono, tiofeno, acetato de amilo o una combinación de los mismos.

En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección de sabor (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más compuestos de ensayo saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto. En algunos casos, el uno o más saborizantes comprenden cloruro de sodio (NaCl), sacarosa, cloruro de hidrógeno (HCl), urea o una combinación de los mismos.

En algunos casos, el sujeto experimenta un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa. Por ejemplo, el sujeto puede experimentar un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal tomada del sujeto.

45 En algunos casos, el sujeto experimenta una mejora clínicamente detectable en la función gustativa u olfativa a las 1-4 semanas de comenzar el tratamiento.

También se desvelan kits para el tratamiento de trastornos gustativos u olfativos (por ejemplo, anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia o disgeusia) que comprenden: (a) cualquiera de los dispositivos de pulverización nasal de múltiples dosis para la entrega de un inhibidor de fosfodiesterasa al epitelio nasal de un ser humano que se desvela en el presente documento; e instrucciones de uso.

Unidades de dosificación y pulverizaciones nasales con otros principios activos

55 También pueden usarse activadores de adenilil ciclasa, activadores de guanilil ciclasa, análogos de AMPc y análogos de GMPc en el tratamiento de trastornos gustativos y/u olfativos. En consecuencia, cualquiera de las unidades de dosificación y pulverizaciones nasales puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un activador de adenilil ciclasa, un activador de guanilil ciclasa, un análogo de AMPc, un análogo de GMPc o una combinación de los
60 mismos, con o sin uno o más inhibidores de fosfodiesterasa. Los activadores de adenilil ciclasa pueden ser forskolina; 1,9-didesoxiforskolina; 6-[3-(dimetilamino)propionil]forskolina; toxina de adenilil ciclasa; NB001; NKH 477; polipéptido activador hipofisario de adenilato ciclasa 38; polipéptido activador hipofisario de adenilato ciclasa 27; o una combinación de los mismos. El activador de guanilil ciclasa puede ser clorhidrato de A-50619; atriopeptina II; 6β-hidroxi-8,13-epoxi-labd-14-en-11-ona; 9α-hidroxi-8,13-epoxi-labd-14-en-11-ona; isoliquiritigenina; protoporfirina IX; YC-1; BAY41-2272; CMF-1571; A-350619; BAY 41-8543; BAY 63-2521; BAY58-2667; HMR1766; S3448; o una
65 combinación de los mismos.

En consecuencia, en el presente documento se desvelan unidades de dosificación farmacéuticas para la administración intranasal que comprenden una cantidad eficaz de uno o más activadores de adenilil ciclasa, uno o más activadores de guanilil ciclasa, uno o más análogos de AMPc, uno o más análogos de GMPc o una combinación, para tratar un trastorno gustativo u olfativo en un ser humano que lo necesite en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. El trastorno gustativo y/u olfativo puede ser anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia o disgeusia.

La cantidad eficaz puede ser, individualmente, inferior a 500 µg, inferior a 250 µg o inferior a 100 µg del uno o más activadores de adenilil ciclasa, el uno o más activadores de guanilil ciclasa, el uno o más análogos de AMPc o el uno o más análogos de GMPc. La cantidad eficaz en una unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 500 µg.

La cantidad eficaz del uno o más activadores de adenilil ciclasa, el uno o más activadores de guanilil ciclasa, el uno o más análogos de AMPc o el uno o más análogos de GMPc en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 200 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 20 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 100 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 20-100 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 10-100 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 30-150 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 2-40 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 1-10 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 2-10 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 5-150 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 1-100 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 1-150 µg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, de aproximadamente 10-200 µg.

La cantidad eficaz del uno o más activadores de adenilil ciclasa, el uno o más activadores de guanilil ciclasa, el uno o más análogos de AMPc o el uno o más análogos de GMPc en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, inferior a aproximadamente 16,7 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, inferior a aproximadamente 8,3 µg/kg, inferior a aproximadamente 4,2 µg/kg o inferior a aproximadamente 1,7 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, de aproximadamente 0,33 µg/kg a aproximadamente 1,7 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, aproximadamente 0,33 µg/kg. En algunos casos, la cantidad eficaz es, individualmente, aproximadamente 1,7 µg/kg.

La cantidad eficaz del uno o más activadores de adenilil ciclasa, el uno o más activadores de guanilil ciclasa, el uno o más análogos de AMPc o el uno o más análogos de GMPc en la unidad de dosificación farmacéutica para la administración intranasal puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-3,3 µg/kg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 0,33-1,7 µg/kg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 0,17-1,7 µg/kg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 0,50-2,5 µg/kg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 0,03-0,67 µg/kg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-0,33 µg/kg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 0,03-0,33 µg/kg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 0,08-2,5 µg/kg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-1,7 µg/kg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 0,02-2,5 µg/kg. La cantidad eficaz puede ser, individualmente, aproximadamente 0,17-3,3 µg/kg.

En algunos casos, un volumen de la unidad de dosificación es de aproximadamente 50 µl a aproximadamente 750 µl. En algunos casos, un volumen de la unidad de dosificación es de aproximadamente 100 µl a aproximadamente 400 µl. En algunos casos, un volumen de la unidad de dosificación es de aproximadamente: 50 µl, 75 µl, 100 µl, 125 µl, 150 µl, 175 µl, 200 µl, 225 µl, 250 µl, 275 µl, 300 µl, 325 µl, 350 µl, 375 µl, 400 µl, 425 µl, 450 µl, 475 µl, 500 µl, 525 µl, 550 µl, 575 µl, 600 µl, 625 µl, 650 µl, 675 µl, 700 µl, 725 µl o 750 µl.

Las formulaciones y las unidades de dosificación que se proporcionan en el presente documento pueden usarse en una pulverización nasal y entregarse en un penacho. El penacho puede caracterizarse de acuerdo con uno o más parámetros, tales como el volumen total, la distribución del tamaño de gotita, el patrón de pulverización y la geometría del penacho. La distribución del tamaño de gotita puede caracterizarse de acuerdo con el porcentaje de gotitas que tienen un tamaño de menos de 10 µm, un D₁₀, un D₅₀, un D₉₀, una extensión o una combinación de los mismos. En un penacho, el 10 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₁₀, el 50 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₅₀ y el 90 % de las gotitas tienen un tamaño inferior al D₉₀. El intervalo puede calcularse a partir de estos números de acuerdo con la siguiente fórmula: expansión = (D₉₀ - D₁₀)/D₅₀. El patrón de pulverización mide la ovalidad de la pulverización, que puede calcularse a partir de la relación entre el diámetro máximo y mínimo de las secciones transversales del penacho a una distancia del dispositivo de pulverización. La geometría del penacho mide el ángulo del penacho en el origen del penacho. La geometría del penacho puede medirse a dos distancias del origen del penacho, por ejemplo, en dos vistas laterales a 90 ° una respecto de la otra. La geometría del penacho también puede calcularse a partir del patrón de pulverización.

El volumen del penacho, la distribución del tamaño de gotita, el patrón de pulverización y la geometría del penacho pueden afectar a la eficacia del tratamiento de los principios activos entregados por pulverización nasal. Las

formulaciones que se desvelan en el presente documento pueden optimizarse para formar un penacho en el dispositivo apropiado que aumente la eficacia del tratamiento en comparación con la administración oral o la administración intranasal con una jeringuilla.

- 5 Los tamaños óptimos de gotita para un penacho pueden ser aquellos que garanticen que se aplique la cantidad máxima de principio activo al epitelio nasal. Minimizar la cantidad de gotitas muy pequeñas en el penacho puede reducir la cantidad de penacho que entra en el esófago o los pulmones. Esto puede reducir o eliminar los efectos secundarios y garantizar la entrega máxima al sitio de acción previsto. Minimizar la cantidad de gotitas más grandes puede evitar la pérdida del principio activo debido al goteo fuera de la nariz. Las gotitas más grandes también pueden dar como resultado que la formulación gotee en la parte posterior de la garganta, lo que puede provocar irritación y la entrega de principio activo a regiones no deseadas.

- 15 En algunos casos, la unidad de dosificación está en un penacho que tiene una distribución de tamaño de gotita caracterizada por uno o más de los siguientes: (a) menos del 5 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de 10 μm , (b) un D_{10} de más de aproximadamente 12,5 μm , en los que aproximadamente el 10 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D_{10} , (c) un D_{50} de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 μm , en los que aproximadamente el 50 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D_{50} , (d) un D_{90} de menos de aproximadamente 200 μm , en el que aproximadamente el 90 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D_{90} , y (e) una expansión de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, en los que la expansión se calcula de acuerdo con: $(D_{90} - D_{10})/D_{50}$.

- 25 En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 4 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 3 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por menos de aproximadamente el 2 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 μm .

- 30 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es superior a aproximadamente 15 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es superior a aproximadamente 17,5 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es de aproximadamente 12,5 μm a aproximadamente 30 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{10} que es de aproximadamente 15 μm a aproximadamente 25 μm .

- 35 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 40 μm a aproximadamente 60 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 30 μm a aproximadamente 60 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 30 μm a aproximadamente 50 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente 30 μm a aproximadamente 40 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{50} que es de aproximadamente: 30 μm , 32,5 μm , 35 μm , 37,5 μm , 40 μm , 42,5 μm , 45 μm , 50 μm , 55 μm , 60 μm , 65 μm o 70 μm .

- 40 En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 175 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 150 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 125 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 100 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es inferior a aproximadamente 90 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 199 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 175 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 150 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 125 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 100 μm . En algunos casos, el penacho se caracteriza por el D_{90} que es de aproximadamente: 75 μm , 80 μm , 85 μm , 90 μm , 100 μm , 110 μm , 120 μm , 130 μm , 140 μm , 150 μm , 160 μm , 170 μm , 180 μm o 190 μm .

- 55 En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. En algunos casos, el penacho se caracteriza por la expansión que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. En algunos casos, el penacho se caracteriza por el intervalo que es de aproximadamente: 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,7, 2,9, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,5, 5, 5,5 o 6.

- 60 El patrón de pulverización y la geometría del penacho pueden afectar a la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, una forma irregular puede dar como resultado un recubrimiento desigual del epitelio nasal y una reducción resultante en la eficacia terapéutica. En otro ejemplo, un penacho demasiado estrecho puede reducir el área del epitelio nasal que está recubierta por el penacho. Por el contrario, un penacho demasiado ancho puede dirigir el penacho hacia objetivos no deseados, tales como la parte posterior de la garganta.

- 65 En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,7 a

aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una ovalidad de aproximadamente 1.

5 En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente 30 ° a aproximadamente 90 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente 45 ° a aproximadamente 75 °. En algunos casos, el penacho se caracteriza adicionalmente por tener una geometría de aproximadamente: 30 °, 35 °, 40 °, 45 °, 50 °, 55 °, 60 °, 65 °, 70 °, 75 °, 80 °, 85 ° o 90 °.

10 El vehículo y los excipientes farmacéuticamente aceptables en una formulación de pulverización nasal pueden afectar a las propiedades del líquido, tales como la viscosidad y la osmolaridad. Esto puede afectar a la distribución del tamaño de gotita del penacho, la geometría y la forma del penacho y, en última instancia, a la biodisponibilidad del principio o los principios activos.

15 En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende ácido aminoborónico y sus derivados, amastatina, tensioactivos, sales biliares, insulina gelificada, microesferas bioadhesivas, fosfolípidos, nanopartículas de quitosano, alquil glicéridos o una combinación de los mismos.

20 En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende agua, un agente tamponante, un agente aromatizante, un humectante, un potenciador de la penetración, un agente de ajuste del pH, un conservante, un disolvente o codisolvente, un tensioactivo, un agente de ajuste de la tonicidad, un agente de ajuste de la viscosidad o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende agua. El agua puede ser agua filtrada, agua desionizada, agua destilada, agua blanda, agua dura, agua de ciudad.

25 Algunos casos comprenden el agente tamponante que es fosfato de potasio, acetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio, citrato trisódico o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0006 % p/p de citrato trisódico.

30 Algunos casos comprenden o comprenden adicionalmente el agente aromatizante que es mentol, sacarina sódica, sorbitol o una combinación de los mismos.

35 Algunos casos comprenden o comprenden adicionalmente el humectante que es glicerina, propilenglicol, hexilenglicol, butilenglicol, triacetato de glicerilo, alcohol vinílico, neoagarobiosa, glicerol, sorbitol, xilitol, maltitol, polidextrosa, quilaia, ácido láctico, urea o aloe vera. Algunos casos comprenden o comprenden adicionalmente el humectante que es propilenglicol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,233 % p/p de glicerina. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de glicerol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % p/p de sorbitol.

40 Algunos casos comprenden el potenciador de la penetración que es ácido oleico. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,132 % p/p de ácido oleico.

45 Algunos casos comprenden el agente de ajuste del pH que es ácido acético, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido sulfúrico o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido acético. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de ácido cítrico. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,4 % p/p de ácido sulfúrico.

55 Algunos casos comprenden el conservante que es cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, clorobutanol, edetato disódico, metilparabeno, alcohol feniletílico, acetato fenilmercurio, propileno parabeno, propilparabeno, timerosal o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el conservante que es metilparabeno, propilparabeno o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,119 % p/p de cloruro de benzalconio. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,0366 % p/p de alcohol bencílico. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,01 % p/p de hidroxitolueno butilado. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 0,0002 % p/p de hidroxianisol butilado. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende

o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de clorobutanol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de edetato disódico. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,254 % p/p de alcohol fenilético. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,1 % p/p de propileno parabeno. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno.

Algunos casos comprenden el disolvente o codisolvente que es etanol, glicerol, dioleato de glicerilo, glicina, polietilenglicol (PEG), PEG 400, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el disolvente o codisolvente que es propilenglicol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de etanol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de glicerol. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % p/p de dioleato de glicerilo. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de PEG 400. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p polietilenglicol (PEG). En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de triglicéridos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol.

Algunos casos comprenden el tensioactivo que es monooleato de glicerilo, lecitina, PEG 3500, PEG 400, estearato de polioxilo 400, polisorbato 20, polisorbato 80, propilenglicol, triglicéridos o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % p/p de monooleato de glicerilo. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de lecitina. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,5 % p/p de PEG 3500. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de PEG 400. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 15 % p/p de estearato de polioxil 400. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2,5 % p/p de polisorbato 20. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/p de polisorbato 80. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol.

Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es dextrosa, cloruro de potasio, cloruro de sodio o una combinación de los mismos. Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la tonicidad que es cloruro de sodio. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % p/p de dextrosa. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de potasio. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio.

Algunos casos comprenden el agente de ajuste de la viscosidad que es carboximetil celulosa (CMC), Me-OH-Pr celulosa, celulosa microcristalina (MCC), carboximetil celulosa de sodio (Na CMC) o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de carboximetilcelulosa. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de Me-OH-Pr celulosa. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/p de celulosa microcristalina. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de carboximetilcelulosa de sodio (Na CMC).

En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno, de aproximadamente el 0,01 % a

aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio o una combinación de los mismos. En algunos casos, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende o comprende adicionalmente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,7 % p/p de metilparabeno, de

5 aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % p/p de propilparabeno, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % p/p de propilenglicol y de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,9 % p/p de cloruro de sodio.

La osmolaridad de una unidad de dosificación intranasal puede afectar a la velocidad a la que un principio activo (por ejemplo, un único inhibidor de la fosfodiesterasa) es absorbido por el epitelio nasal. Por ejemplo, puede observarse una mayor permeabilidad del principio activo en pulverizaciones nasales hipotónicas. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad de 10 mOsm/l a 1,2 Osm/l. Por ejemplo, la unidad de dosificación puede tener una osmolaridad de 10-1200 mOsm/l, 10-750 mOsm/l, 10-500 mOsm/l, 10-300 mOsm/l, 10-250 mOsm/l, 10-150 mOsm/l, 10-100 mOsm/l, 10-50 mOsm/l, 50-1200 mOsm/l, 50-750 mOsm/l, 50-500 mOsm/l, 50-300 mOsm/l, 50-250 mOsm/l, 50-150 mOsm/l, 50-100 mOsm/l, 100-1200 mOsm/l, 100-750 mOsm/l, 100-500 mOsm/l, 100-300 mOsm/l, 100-250 mOsm/l, 100-150 mOsm/l, 150-1200 mOsm/l, 150-750 mOsm/l, 150-500 mOsm/l, 150-300 mOsm/l, 150-250 mOsm/l, 250-1200 mOsm/l, 250-750 mOsm/l, 250-500 mOsm/l, 250-300 mOsm/l, 300-1200 mOsm/l, 300-750 mOsm/l, 300-500 mOsm/l, 500-1200 mOsm/l, 500-750 mOsm/l o 750-1200 mOsm/l.

20 En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad de 10 mOsm/l a 295 mOsm/l. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad de 295 mOsm/l a 1,2 mOsm/l. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad de 200 mOsm/l a 400 mOsm/l.

25 En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad superior a 10 mOsm/l, 25 mOsm/l, 50 mOsm/l, 75 mOsm/l, 100 mOsm/l, 125 mOsm/l, 150 mOsm/l, 175 mOsm/l, 200 mOsm/l, 225 mOsm/l, 250 mOsm/l, 300 mOsm/l, 400 mOsm/l, 500 mOsm/l, 750 mOsm/l o 1000 mOsm/l.

30 En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una osmolaridad de menos de 1200 mOsm/l, 1000 mOsm/l, 750 mOsm/l, 500 mOsm/l, 300 mOsm/l, 275 mOsm/l, 250 mOsm/l, 225 mOsm/l, 200 mOsm/l, 175 mOsm/l, 150 mOsm/l, 125 mOsm/l, 100 mOsm/l, 75 mOsm/l, 50 mOsm/l o 25 mOsm/l.

La viscosidad de una unidad de dosificación intranasal puede afectar al tiempo de residencia en la cavidad nasal. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una viscosidad cinemática más alta que la del agua a la misma temperatura. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una viscosidad cinemática de 0,5 cSt a 2 cSt a 20 °C. Por ejemplo, la unidad de dosificación puede tener una viscosidad cinemática de 0,5-2 cSt, 0,5-1,5 cSt, 0,5-1,25 cSt, 0,5-1,1 cSt, 0,5-1 cSt, 0,5-0,9 cSt, 0,5-0,75 cSt, 0,75-2 cSt, 0,75-1,5 cSt, 0,75-1,25 cSt, 0,75-1,1 cSt, 0,75-1 cSt, 0,75-0,9 cSt, 0,9-2 cSt, 0,9-1,5 cSt, 0,9-1,25 cSt, 0,9-1,1 cSt, 0,9-1 cSt, 1-2 cSt, 1-1,5 cSt, 1-1,25 cSt, 1-1,1 cSt, 1,1-2 cSt, 1,1-1,5 cSt, 1,1-1,25 cSt, 1,25-2 cSt, 1,25-1,5 cSt o 1,5-2 cSt a 20 °C. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una viscosidad cinemática de 0,9-1,25 cSt a 20 °C. En algunos casos, la unidad de dosificación tiene una viscosidad cinemática más alta que la del agua a la misma temperatura.

Las unidades de dosificación que se desvelan en el presente documento pueden ser estables durante 1 mes a 5 años o más a temperatura ambiente.

45 También se desvelan métodos de tratamiento de trastornos gustativos u olfativos (por ejemplo, anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia o disgeusia) en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar al sujeto que lo necesite cualquiera de las unidades de dosificación farmacéuticas que se desvelan en el presente documento. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra una vez al día en una fosa nasal. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra dos veces al día en una fosa nasal. En algunos casos, la

50 unidad de dosificación farmacéutica se administra una vez al día en cada fosa nasal. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra dos veces al día en cada fosa nasal.

En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante al menos 7 días. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 7 días hasta al menos aproximadamente 365 días. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 6 meses. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 7 días a aproximadamente 4 meses. En algunos casos, la unidad de dosificación farmacéutica se administra cada día durante de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses.

60 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa.

65 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora objetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora objetiva puede ser una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés

recognition threshold), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H). La mejora objetiva puede medirse, por ejemplo, con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes y/o saborizantes después de administrar el inhibidor o los inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto.

5 En algunos casos, la administración es durante la vida natural de un sujeto. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una vez al día en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una o más veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse una vez por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede
10 administrarse dos veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse tres veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse cuatro veces por semana en una o más fosas nasales. La unidad de dosificación farmacéutica puede administrarse cada uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días en una o más fosas nasales.

15 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

20 En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener una mejora objetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora objetiva puede ser una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H). La mejora objetiva puede medirse, por ejemplo, con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes y/o saborizantes
25 después de administrar la unidad de dosificación farmacéutica al sujeto.

En algunos casos, la administración es durante el tiempo que sea necesario para mantener un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo. Por ejemplo, la administración puede ser durante el tiempo que sea necesario para mantener un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal del
30 sujeto.

En algunos casos, el sujeto experimenta una mejora subjetiva en la función gustativa y/u olfativa. La mejora subjetiva puede basarse en autoinformes del sujeto con respecto a la función gustativa y/u olfativa del sujeto.

35 En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más odorizantes después de administrar la unidad de dosificación farmacéutica al sujeto. En
40 algunos casos, el uno o más odorizantes comprenden piridina, nitrobenzeno, tiofeno, acetato de amilo o una combinación de los mismos.

En algunos casos, el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección de sabor (DT, del inglés *detection threshold*), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) y/o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más compuestos de ensayo de saborizantes después de administrar la
45 unidad de dosificación farmacéutica al sujeto. En algunos casos, el uno o más saborizantes comprenden cloruro de sodio (NaCl), sacarosa, cloruro de hidrógeno (HCl), urea o una combinación de los mismos.

50 En algunos casos, el sujeto experimenta un cambio positivo en un biomarcador para un trastorno gustativo y/u olfativo después de administrar la unidad de dosificación farmacéutica. Por ejemplo, el sujeto puede experimentar un aumento en un nivel de nucleótidos cíclicos en una muestra de mucosidad nasal tomada del sujeto.

55 También se desvelan kits que comprenden: (a) un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis que entrega cualquiera de las unidades de dosificación farmacéuticas que se desvelan en el presente documento; y (b) uno o más de entre: (i) instrucciones de uso y (ii) un recipiente.

Aerosoles

60 Por "aerosol" se entiende cualquier composición de un inhibidor de PDE administrado como una formulación en aerosol, incluyendo, por ejemplo, una pulverización de inhalación, solución de inhalación, suspensión de inhalación, una solución nebulizada o pulverización nasal. Las formulaciones en aerosol pueden entregar altas concentraciones de un inhibidor de PDE directamente a las vías respiratorias con absorción sistémica baja. Las soluciones para
65 aerosolización normalmente contienen al menos un inhibidor de PDE terapéuticamente activo disuelto o suspendido en una solución acuosa que puede incluir adicionalmente uno o más excipientes (por ejemplo, conservantes,

modificadores de la viscosidad, emulsionantes o agentes tamponantes). La solución actúa como un vehículo para el inhibidor de PDE. En algunos casos, el conservante es metilparabeno o propilparabeno. Estas formulaciones tienen por objeto la entrega a las vías respiratorias por inspiración.

- 5 Una limitación importante de la entrega pulmonar es la dificultad de alcanzar el pulmón profundo. Para conseguir altas concentraciones de una solución de inhibidor de PDE en las vías respiratorias superiores e inferiores, la solución de inhibidor de PDE se nebuliza preferentemente en nebulizadores de chorro, un nebulizador ultrasónico o un nebulizador electrónico, en particular aquellos modificados con la adición de válvulas de flujo unidireccionales, tales como, por ejemplo, el nebulizador Pari LC Plus™, disponible en el mercado en Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.,
10 que entrega hasta un 20 % más de fármaco que otros nebulizadores no modificados.

Gotas y geles

- 15 En algunos casos, el inhibidor de PDE se aplica directamente al epitelio nasal o lingual en forma de líquido, crema, loción, pomada o gel. Estos fluidos o semifluidos contienen al menos un inhibidor de PDE terapéuticamente activo y pueden incluir adicionalmente al menos un excipiente (por ejemplo, conservantes, modificadores de la viscosidad, emulsionantes o agentes tamponantes) formulados para la administración en forma de gotas nasales o aplicados con un aplicador en el interior de las fosas nasales. En algunos casos, el conservante es metilparabeno o propilparabeno. El pH de la formulación se mantiene preferentemente entre 4,5 y 7,0, más preferentemente entre 5,0 y 7,0 y mucho
20 más preferentemente entre 5,5 y 6,5. La osmolaridad de la formulación también puede ajustarse a osmolaridades de aproximadamente 250 a 350 mosm/l.

Formulación de polvo seco

- 25 Como una terapia alternativa a la entrega de aerosol, líquido o gel, el inhibidor de PDE puede administrarse en una formulación de polvo seco para un entrega eficaz en la cavidad nasal y/o el espacio endobronquial. La formulación de polvo seco es conveniente porque no requiere manipulación adicional por parte de un médico, farmacéutico o paciente, tal como diluir o reconstituir el agente como se requiere con frecuencia con los nebulizadores. Además, los dispositivos de entrega de polvo seco son suficientemente pequeños y totalmente portátiles. Las formulaciones de polvo seco
30 también pueden aplicarse directamente sobre el epitelio lingual.

- Para formulaciones de polvo seco, se procesa un inhibidor y/o vehículo de PDE hasta la mediana del diámetro que varía de 0,001-250 µm, normalmente mediante técnicas de molienda de medios, molienda de chorro, secado por pulverización, energía de fluido supercrítico o precipitación de partículas. Las partículas de un intervalo de tamaño deseado también pueden obtenerse mediante el uso de tamices. Con frecuencia, las partículas molidas se hacen
35 pasan a través de uno o más tamices para aislar un intervalo de tamaño deseado. En algunos casos destinados a la administración pulmonar, el inhibidor de PDE y/o vehículo tiene una mediana de diámetro que varía de 0,01-25 µm, 0,1-10 µm, 1-10 µm, 1-5 µm o 2-5 µm. En casos adicionales destinados a la administración pulmonar, el inhibidor de PDE y/o vehículo tiene una mediana de diámetro que varía de menos de 20 µm, 10 µm, 5 µm, 4 µm, 3 µm, 2 µm o
40 1 µm. En algunos casos destinados a la administración nasal, el inhibidor de PDE y/o vehículo tiene una mediana de diámetro que varía de 1-250 µm, 5-200 µm, 10-150 µm, 10-100 µm, 10-50 µm, 15-100 µm, 15-50 µm o 20-60 µm. En casos adicionales destinados a la administración nasal, el inhibidor de PDE y/o vehículo tiene una mediana de diámetro de menos de 250 µm, 200 µm, 150 µm, 100 µm, 75 µm, 60 µm, 50 µm, 40 µm o 30 µm. En otros casos destinados a la administración nasal, el inhibidor de PDE y/o vehículo tiene una mediana de diámetro de al menos 20 µm, 30 µm,
45 40 µm, 50 µm, 60 µm, 75 µm, 100 µm, 150 µm o 200 µm.

- En algunos casos, un vehículo farmacéuticamente aceptable para las presentes composiciones y formulaciones incluye, pero sin limitación, aminoácidos, péptidos, proteínas, polímeros no biológicos, polímeros biológicos, azúcares simples, hidratos de carbono, gomas, sales inorgánicas y compuestos metálicos que pueden estar presentes
50 individualmente o en combinación. En algunos casos, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende formas nativas, derivatizadas, modificadas o combinaciones de las mismas.

- En algunos casos, las proteínas útiles incluyen, pero sin limitación, gelatina o albúmina. En algunos casos, los azúcares útiles que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, fructosa,
55 galactosa, glucosa, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, melecitosa, mioinositol, palatinita, rafinosa, estaquiosa, sacarosa, trehalosa, xilitol, hidratos de los mismos y combinaciones de los mismos.

- En algunos casos, los hidratos de carbono útiles que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, amilosa, amilopectina, pectina, hidroxipropil almidón, carboximetil almidón y almidón reticulado. En otros casos, los hidratos de carbono útiles que
60 pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, celulosa, celulosa cristalina, celulosa microcristalina, α-celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y acetato de celulosa.

- 65 En algunos casos, la composición o formulación incluye un excipiente. Los excipientes útiles incluyen, pero sin limitación, fluidificantes, lubricantes, agentes de adhesión, tensioactivos, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes,

agentes para ajustar el pH, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes antiestáticos, agentes tamponantes, agentes quelantes, humectantes, agentes formadores de gel o agentes humectantes. Los excipientes también incluyen agentes colorantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes y otros agentes de enmascaramiento. Las composiciones y formulaciones de la presente divulgación pueden incluir un agente terapéutico con un excipiente individual o con múltiples excipientes en cualquier combinación adecuada, con o sin un vehículo.

Las formulaciones de polvo seco de la presente divulgación pueden usarse directamente en dosis dosificadas o inhaladores de polvo seco. Con los inhaladores de polvo seco, el flujo inspiratorio del paciente acelera el polvo fuera del dispositivo y hacia la cavidad nasal y/u oral. Como alternativa, los inhaladores de polvo seco pueden emplear una fuente de aire, una fuente de gas o electrostática para entregar el agente terapéutico. Las formulaciones de polvo seco son estables a la temperatura y tienen un pH fisiológicamente aceptable de 4,0-7,5, preferentemente de 6,5 a 7,0.

Kits/Artículos de fabricación

Para el uso de las composiciones terapéuticas que se describen en el presente documento, también se describen kits y artículos de fabricación. En algunos casos, dichos kits incluyen un vehículo, envase o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más envases de tipo blíster, frascos, tubos, cápsulas y similares. En casos determinados, las composiciones farmacéuticas se presentan en un envase o dispositivo dosificador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. En otros casos, el envase contiene papel de aluminio o plástico, tal como un envase de tipo blíster. En algunos casos, el envase contiene cápsulas, viales o tubos. En otros casos, el envase o dispositivo dosificador va acompañado de instrucciones para la administración. En algunos casos, el dosificador es desechable o de un solo uso, aunque en otros casos, el dosificador es reutilizable. En casos determinados, las formulaciones farmacéuticas están precargadas en el dispositivo.

En otros casos más, el envase o dosificador también va acompañado de un aviso según lo requiera una agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos. Este aviso indica que el fármaco está aprobado por la agencia para la administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. para fármacos con receta médica o el prospecto aprobado. Las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un vehículo farmacéutico compatible también se preparan, se colocan en un recipiente apropiado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento también pueden contener un dispositivo de administración o dispensación. Los ejemplos de dispositivos de administración incluyen inhaladores pulmonares y aplicadores intranasales. Pueden proporcionarse bombas con los inhaladores y dispositivos intranasales o las bombas pueden estar integradas en los dispositivos. Como alternativa, puede incluirse un propulsor o puede almacenarse dentro de los dispositivos.

Dichos kits comprenden opcionalmente una descripción o etiqueta de identificación para los recipientes. En casos adicionales, la etiqueta es sobre un recipiente con letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta y se adjunta, moldea o graba en el propio recipiente; una etiqueta se asocia a un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o transportador que también contiene el recipiente, por ejemplo, como un prospecto. En algunos casos, se usa una etiqueta para indicar que el contenido se ha de usar para una aplicación terapéutica específica. En otros casos más, la etiqueta también indica instrucciones para el uso del contenido, tal como en los métodos que se describen en el presente documento. En algunos casos, también puede incluirse un conjunto de instrucciones, generalmente en forma de un prospecto. El material informativo puede contener instrucciones sobre cómo dispensar la composición farmacéutica, incluyendo la descripción del tipo de pacientes que pueden tratarse, la pauta (por ejemplo, dosis y frecuencia) y similares.

La divulgación también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en envases separados de kits que se ensamblan frecuentemente para el envío o para comodidad del paciente, tal como un suministro semanal, quincenal o mensual de un medicamento.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Aunque se han mostrado y descrito algunos ejemplos ilustrativos en el presente documento, dichos casos se proporcionan solamente a modo de ejemplo. Ninguno de los ejemplos se refiere al dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis reivindicado con ninguno de los inhibidores de PDE reivindicados. Por tanto, los ejemplos son solo para referencia.

Ejemplo 1

Los pacientes con pérdida de olfato (hiposmia) reflejan un grupo clínicamente diverso de pacientes (1-10). Si bien existe un consenso común de que muchos pacientes presentan este problema clínico, no existe consenso con respecto a su tratamiento. De hecho, la mayoría de los grupos que evalúan estos pacientes consideran que hay pocos

tratamientos médicamente pertinentes para ellos, si es que hay alguno.

En un intento por dilucidar la patología bioquímica de la hiposmia, se realizó un fraccionamiento total de proteínas en saliva (14, 15) y mucosidad nasal (16), puesto que estos fluidos bañan tanto las papilas gustativas como los tejidos epiteliales olfativos, respectivamente, y contienen sustancias que son críticas para mantener estos órganos sensoriales (14-16). Se descubrió que algunos pacientes con pérdida de olfato tenían niveles disminuidos en saliva (17) y mucosidad nasal (18) de la anhidrasa carbónica de proteína de la saliva y la mucosa nasal (CA) VI, un supuesto factor de crecimiento de células madre; el tratamiento de estos pacientes con cinc exógeno aumenta la CA VI (19) salival y de la mucosidad nasal, lo que conduce a un aumento de la agudeza olfativa (19). Estos pacientes con deficiencia de CAVI, sin embargo, representan solo una fracción del grupo total de pacientes (1, 2).

Investigaciones adicionales revelaron que muchos de los pacientes sin deficiencia de CAVI presentaron niveles inferiores a lo normal tanto de AMPc como de GMPc en su saliva (31) y mucosidad nasal (32). Cuando los niveles de AMPc y GMPc en la saliva y en la mucosidad nasal de estos pacientes se compararon frente a la gravedad de su pérdida de olfato, se observó que a medida que la gravedad de la pérdida de olfato aumentaba (empeoraba) los niveles de estos nucleótidos cíclicos en la saliva (34) y la mucosidad nasal (35) disminuían. Puesto que estos nucleótidos cíclicos actúan como factores de crecimiento para varios tejidos neuronales (36-38), incluyendo los tejidos olfativos (39-45), se razonó que niveles inferiores a lo normal de nucleótidos cíclicos pueden desempeñar un papel en la generación de su hiposmia. Para someter a ensayo esta hipótesis, los pacientes se trataron con el inhibidor de PDE teofilina en un esfuerzo por aumentar los niveles en la saliva y la mucosidad nasal de estos nucleótidos cíclicos. Se descubrió que la hiposmia se corrigió en muchos de ellos, como se demostró mediante la mejora de las mediciones psicofísicas de la hiposmia, (1, 2, 49), mediante el aumento de la activación cerebral frente a varios estímulos olfativos a través de mediciones de resonancia magnética funcional (IRMf) (48) y la asociación a cambios en la teofilina sérica (44).

Con el fin de confirmar estos estudios iniciales, se administró teofilina a 312 pacientes en un ensayo de diseño fijo, controlado y abierto durante un período de siete años. Estos pacientes presentaron niveles de AMPc o GMPc de la saliva (32) y la mucosidad nasal (33) de AMPc y GMPc por debajo de la media normal. Los estudios fueron aprobados por una Junta de Revisión Institucional y todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Los pacientes tenían edades comprendidas entre 18 y 86 años (55 ± 1 año, media $\pm$ ETM) y consistían en 178 mujeres, de 18 a 85 años (55 ± 2 años) y 134 hombres, de 23 a 86 años (54 ± 3 años). Los pacientes notificaron un historial de pérdida del olfato que se prolongó de 2 meses a 40 años ($6,5 \pm 1,0$ año). La etiología de la pérdida del olfato variaba; las principales causas de hiposmia fueron la hiposmia de tipo posterior a la gripe [97 pacientes, 31,1 % del total (50)] y la rinitis alérgica [97 pacientes, 31,1 % del total (51)] seguidas de una lesión en la cabeza [42 pacientes, 13,5 % (52)] y varias otras causas, como se ha descrito anteriormente [76 pacientes, 24,4 % (1, 2)]. Los niveles de CA VI en su saliva y mucosidad nasal estaban dentro de los niveles normales.

Los pacientes notificaron inicialmente su disfunción sensorial como pérdida de la función gustativa (por ejemplo, aroma) y/u olfativa. Esta respuesta subjetiva se documentó mediante mediciones psicofísicas objetivas de la función olfativa administradas a cada paciente mediante el uso de una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, en un diseño fijo y controlado (1, 53). La eficacia de esta técnica y los resultados de los ensayos se documentaron anteriormente en un ensayo clínico doble ciego (53). Se usaron cuatro olores; fueron piridina (olor a pescado muerto), nitrobenzeno (olor a almendra amarga), tiofeno (olor similar a petróleo) y acetato de amilo (olor a aceite de plátano). Se determinaron los valores de umbrales de detección (DT), de umbrales de reconocimiento (RT) y de estimación de magnitud (ME) para cada olor como se ha descrito anteriormente (1, 53). Los umbrales se convirtieron en unidades de frasco (BU, del inglés *bottle units*) como se ha descrito anteriormente (53) y los resultados se publicaron como $M \pm$ ETM de respuestas correctas para cada olor en cada grupo de tratamiento; Se publicó ME en % y los resultados se calcularon para obtener $M \pm$ ETM para cada grupo de tratamiento para todas las respuestas correctas usando datos de las cuatro concentraciones de olor más altas presentadas (a partir de 10^{-2} M, una concentración de olor absoluto).

Además, cada paciente calificó el valor hedónico (H) de cada olor presentado para estas mismas concentraciones de olor (a partir de 10^{-2} M, una concentración de olor absoluto usando una escala -100 - 0 - +100). Si consideraban agradable el olor presentado ("deseaban volver a oler el olor") calificaban el olor como +1 - +100 con respecto a su agrado; si consideraban que el olor era desagradable ("no deseaban oler el olor nuevamente") lo calificaban como -1 - -100 con respecto a su desagrado; si no consideraban el olor agradable o desagradable, calificaban el olor como neutro o 0. Los resultados se obtuvieron calculando la suma aritmética de cada respuesta de reconocimiento correcta para cada olor con respecto a su agrado, desagrado o neutralidad. Se obtuvieron $M \pm$ ETM aritméticos para cada grupo de tratamiento para cada olor presentado.

Independientemente, a los pacientes también se les pidió que calificaran su capacidad para oler a diario en una escala de 0-100, reflejando el 0 ninguna función olfativa general durante un período de 24 horas, reflejando el 100 la función olfativa general normal durante este período y reflejando los números del 0 al 100 su estimación de su capacidad general para oler olores durante este período.

Basándose en los valores de los ensayos de DT, RT y ME, los pacientes se clasificaron con respecto a la gravedad de la pérdida del olfato en los cuatro tipos [(1, 2) (Tabla I)]. La anosmia es la pérdida completa del olfato. Los pacientes con anosmia tienen valores de ensayo de DT, RT y ME de cero, puesto que no pueden detectar, reconocer ni calificar la intensidad de ningún olor, incluyendo una concentración absoluta de cualquier olor (Tabla I). No hubo presente ningún paciente con anosmia en el estudio debido a la relativa rareza de esta afección (1). Los pacientes con hiposmia de tipo I (96 pacientes) pudieron detectar algunos olores pero no pudieron reconocer ningún olor correctamente; por tanto, había presentes DT para algunos olores, pero los RT y los ME para todos los olores fueron cero, puesto que no pudieron reconocer correctamente ni clasificar correctamente la intensidad de ningún olor (Tabla I). Los pacientes con hiposmia de tipo II (208 pacientes) pudieron detectar y reconocer algunos olores, pero a niveles superiores a lo normal; por tanto, había presentes DT y RT, pero elevados por encima de lo normal y había presentes ME, pero a niveles inferiores a lo normal (Tabla I). Los pacientes con hiposmia de tipo III (8 pacientes) pudieron detectar y reconocer todos los olores a niveles normales (por ejemplo, DT y RT normales), pero los valores de ME para uno o más olores disminuyeron significativamente por debajo de lo normal (Tabla I). La gravedad de la pérdida del olfato clasificada como pérdida del olfato más grave a menos grave se tipificó como anosmia > hiposmia de tipo I > tipo II > tipo III y se verificó demostrando que a medida que aumentaba la gravedad de la pérdida del olfato los niveles de AMPc y GMPc en la mucosa nasal disminuyeron (32, 34).

TABLA I: CLASIFICACIÓN DE LA PÉRDIDA DE OLFATO

	UMBRAL DE DETECCIÓN DT en M/I	UMBRAL DE RECONOCIMIENTO RT en M/I	MEDIA DE ESTIMACIÓN DE MAGNITUD ME en %
NORMALES	+	+	≥ 48
PACIENTES			
ANOSMIA[∞]	0	0	0
HIPOSMIA			
TIPO I	±	0	0
TIPO II	±	±*	<48

+ Normal ($\leq 10^{-5} M$ para todos los odorizantes)
 +* Normal ($\leq 10^{-2} M$ para todos los odorizantes)
 0 Respuesta ausente (∞)
 ± Presente pero < normal ($>10^{-5} M < \infty$ para todos los odorizantes)
 ±* Presente pero < normal ($>10^{-2} M < \infty$ para todos los odorizantes)
 ∞ Incapacidad para detectar, reconocer o juzgar la intensidad de una concentración absoluta de odorizante

Después de la determinación de la hiposmia, los pacientes se trataron en un ensayo abierto sin enmascaramiento, de diseño fijo y controlado. Los pacientes recibieron una teofilina oral de liberación prolongada en dosis diarias divididas tomadas en medio del desayuno y el almuerzo. Todos los pacientes recibieron inicialmente 200 mg de teofilina; Los cambios en esta dosis se realizaron basándose en respuestas subjetivas a la terapia. Si en una visita de regreso posterior los pacientes notificaron una mejora subjetiva del $\geq 5\%$ en la función olfativa general, continuaron con esta misma dosis de teofilina y se reevaluaron después de cuatro a seis meses de tratamiento continuado. Los resultados de cualquier regreso posterior de estos pacientes que mejoraron no se incluyeron en ningún informe de datos posterior. Todas las comparaciones posteriores entre pacientes tratados y sin tratar se hicieron solo entre aquellos pacientes que continuaron en el estudio en comparación con sus propias mediciones obtenidas en el estado sin tratar. Si los pacientes notificaron una mejora subjetiva $<5\%$, su dosis de teofilina se aumentó en 200 mg al día y se programó para volver a realizar ensayos en el sitio del estudio después de dos a cuatro meses con esta nueva dosificación. Para los pacientes que notificaron una mejora $<5\%$, esta secuencia continuó hasta que los pacientes alcanzaron 800 mg de teofilina, momento en el que el estudio se consideró completado.

Los pacientes se dividieron inicialmente en dos grupos basándose en la proximidad al sitio del estudio. Un grupo, formado por pacientes locales (212 pacientes), regresó para su reevaluación después de dos a cuatro meses de tratamiento. El otro grupo, formado por pacientes distantes (100 pacientes), llamó al sitio del estudio a intervalos de dos a cuatro meses y visitó el sitio del estudio después de seis a 10 meses de tratamiento. Algunos de los pacientes distantes regresaron después del tratamiento con 200 mg, 400 mg, 600 mg de teofilina y estos resultados se incluyeron con los de los pacientes locales en cada nivel de dosis (véase la Fig. 1 para detalles de los pacientes).

Pacientes locales - Primer regreso (200 mg de teofilina)

Los pacientes regresaron para una reevaluación después de dos a cuatro meses de tratamiento. Las mediciones de teofilina en suero sanguíneo se midieron mediante un ensayo de polarización de fluorescencia (Abbott, Chicago, IL). En este momento, los cambios subjetivos en la función olfativa se midieron independientemente (en comparación con la memoria del paciente de la función olfativa normal anterior controlada mediante el uso de las mediciones diarias de los pacientes) usando la escala de -100 - 0 - + 100 descrita anteriormente. Después de registrar independientemente sus respuestas subjetivas, se midió la función olfativa para los cuatro olores con DT, RT, ME y H determinados sin recurrir a mediciones anteriores.

Pacientes locales - Segundo regreso (400 mg de teofilina)

Los pacientes regresaron después de cuatro a ocho meses de tratamiento y consistieron en pacientes que notificaron anteriormente una mejora $<5\%$ con 200 mg de teofilina, pero también algunos pacientes distantes que regresaron con esta dosis. La teofilina en sangre se midió como anteriormente. Todos los pacientes notificaron independientemente cambios generales subjetivos en la función olfativa como se hizo anteriormente. En esta visita, la función olfativa se midió como antes para determinar DT, RT, ME y H para los cuatro olores sin recurrir a mediciones anteriores.

Pacientes locales - Tercer regreso (600 mg de teofilina)

Los pacientes regresaron después de cuatro a 10 meses de tratamiento y se incluyeron pacientes que notificaron una mejora $<5\%$ con 400 mg de teofilina y también algunos del grupo de pacientes distantes. Se obtuvo la teofilina en sangre como antes. Los pacientes notificaron independientemente los cambios subjetivos en la función olfativa general y las mediciones de DT, RT, ME y H se obtuvieron como antes para los cuatro olores sin recurrir a mediciones anteriores.

Pacientes locales - Cuarto regreso (800 mg de teofilina)

Los pacientes regresaron después de cuatro a ocho meses de tratamiento y se incluyeron pacientes que notificaron una mejora $<5\%$ con 600 mg de teofilina y también algunos del grupo de pacientes distantes. Se obtuvo la teofilina en sangre como antes. Los pacientes notificaron independientemente los cambios subjetivos en la función olfativa general y las mediciones de DT, RT, ME y H se obtuvieron como antes para los cuatro olores sin recurrir a mediciones anteriores.

Pacientes distantes - Primera cita (200 mg de teofilina)

Se notificaron cambios generales subjetivos en la agudeza olfativa por teléfono y por fax o correo electrónico a intervalos de dos a cuatro meses después del inicio del tratamiento usando la forma normalizada en la que midieron los cambios diarios en la agudeza olfativa usando la escala -100 - 0 - +100 como se ha indicado anteriormente. Usando los mismos criterios señalados anteriormente, si en su cita inicial de dos a cuatro meses notificaron una mejora en la agudeza olfativa de $>5\%$, continuaron con 200 mg y regresaron al sitio del estudio a los cuatro a seis meses con esta dosis de tratamiento. Si notificaron una mejora en la agudeza olfativa de $<5\%$, su dosis de teofilina se aumentó a 400 mg durante dos a cuatro meses adicionales y después llamaron al sitio del estudio al final de este período.

Pacientes distantes - Segunda cita (400 mg de teofilina)

En este momento, si los pacientes notificaron una mejora $>5\%$ con 400 mg, continuaron con esta dosis y regresaron al sitio del estudio después de cuatro a seis meses con esta dosis de tratamiento. Si notificaron una mejora $<5\%$ en la función olfativa, su dosis de teofilina se aumentó a 600 mg y después llamaron al sitio del estudio después de cuatro a seis meses con esta dosis de tratamiento.

Pacientes distantes - Tercera cita (600 mg de teofilina)

En este momento, si los pacientes notificaron una mejora $\geq 5\%$, continuaron con esta dosis de tratamiento y se les pidió que regresaran al sitio del estudio en cuatro a seis meses. Si notificaron una mejora $<5\%$ en la función olfativa, se les pidió que regresaran al sitio del estudio lo antes posible para reevaluar su función olfativa. A este regreso, se midieron los niveles de teofilina en sangre. La función olfativa se midió usando las técnicas subjetivas y psicofísicas (DT, RT, ME, H) descritas anteriormente.

Pacientes distantes - Cuarta cita (800 mg de teofilina)

En este momento, si los pacientes notificaron una mejora $\geq 5\%$ o una mejora $<5\%$, se les pidió que regresaran al sitio del estudio lo antes posible para reevaluar su función olfativa. A este regreso, se midieron los niveles de teofilina en sangre y se midió la función olfativa usando técnicas subjetivas y psicofísicas con resultados como se muestran en la Tabla VII y como se han analizado anteriormente.

Puesto que los datos para todas las mediciones de cada grupo de pacientes (local o distante) en cada nivel de dosis se combinaron, la media y el ETM para cada medición (DT, RT, ME, H) de la función olfativa para cada grupo de tratamiento se calcularon basándose en esto. Se calcularon las diferencias en las mediciones entre antes del tratamiento y cada nivel de tratamiento y se estimó la significancia de las diferencias usando los ensayos t de Student (valores $p < 0,05$ se consideraron significativos). Algunas respuestas de los pacientes también se analizaron mediante el uso de estadísticas no paramétricas (ensayo de signos) y la técnica de correlación de intervalo de Spearman; $r < 0,05$ se consideró significativo en relación con el tipo de pérdida del olfato y la respuesta al tratamiento. Puesto que cada paciente sirvió como su propio control con respecto a antes y después del tratamiento, también se calcularon los ensayos de t apareados; Los valores de $t < 0,05$ se consideraron significativos. Estos valores no se incluyeron en los resultados presentados.

Los resultados se obtuvieron anteriormente en 150 sujetos normales para cada una de estas mediciones (1,53-55) y se publican en el presente documento para su comparación.

RESULTADOS

5

Comparación de la función olfativa en sujetos normales y en pacientes sin tratar con hiposmia

Los resultados de cada medición (DT, RT, ME y H) en pacientes sin tratar indicaron una alteración significativa de la función olfativa en comparación con los sujetos normales (Tabla II, Fig. 2). Para DT y RT, las respuestas de los

10 pacientes fueron significativamente más altas (menos sensibles) que en los pacientes normales (Tabla II), las respuestas de ME fueron significativamente más bajas (menos sensibles) que en los pacientes normales (Fig. 2). Las respuestas H fueron significativamente más bajas (menos agradables) para acetato de amilo y nitrobenzeno (los olores por lo general se consideran agradables) y significativamente más altas para piridina y tiofeno (menos desagradables, más cercanas a cero para los olores por lo general considerados desagradables) (Fig. 2). El análisis de los datos de

15 H indica que para los sujetos normales los valores de H para piridina y tiofeno (respuestas desagradables) son similares o ligeramente superiores a los valores de ME, mientras que los valores de H para nitrobenzeno y acetato de amilo (respuestas agradables) son similares o ligeramente inferiores. Las relaciones de H:ME en pacientes normales para piridina y tiofeno son de 1,09 y 1,05 mientras que para nitrobenzeno y acetato de amilo son de 0,94 y 0,96. Para los pacientes sin tratar (pacientes con hiposmia de tipo II y III solamente) estas relaciones son bastante diferentes.

20 Para piridina y tiofeno, estas relaciones son de 0,87 y 0,81 mientras que para nitrobenzeno y acetato de amilo son de 0,81 y 0,10. En parte, las disminuciones de H para nitrobenzeno y acetato de amilo se relacionan con la agudeza del paciente disminuida; sin embargo, la principal discrepancia es que aproximadamente el 50 % de los pacientes con hiposmia también presentan disosmia (1, 2) en la que los olores que generalmente se consideran agradables se consideran desagradables (por ejemplo, el olor a aceite de plátano puede considerarse pútrido) e incluso los olores

25 desagradables pueden considerarse agradables (por ejemplo, la piridina puede considerarse floral). Estas distorsiones en los pacientes comprenden una respuesta bimodal para los valores de H (algunos pacientes notifican una respuesta hedónica normal relacionada con el agrado y desagrado apropiados del olor percibido, mientras que otros notifican una distorsión) que reduce la media aritmética global obtenida para H para cada olor.

TABLA II: DIFERENCIAS EN LA FUNCIÓN OLFATIVA ENTRE PACIENTES DE ESTUDIO ANTES DEL TRATAMIENTO Y CONTROLES NORMALES

FUNCIÓN OLFATIVA/OLOR	PACIENTES (312)				NORMALES (155)			
	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA
DT	8,5 ± 0,2 ^a	9,0 ± 0,2 ^a	8,5 ± 0,2 ^a	8,9 ± 0,2 ^a	4,2 ± 0,1	3,9 ± 0,1	3,6 ± 0,1	3,7 ± 0,1
RT	10,2 ± 0,1 ^a	10,5 ± 0,2 ^a	10,2 ± 0,2 ^a	10,7 ± 0,01 ^a	7,2 ± 0,1	5,7 ± 0,1	7,1 ± 0,1	6,8 ± 0,1
ME	23 ± 2 ^a	12 ± 1 ^a	16 ± 2 ^a	10 ± 1 ^a	64 ± 3	51 ± 4	66 ± 4	51 ± 4
H	-20 ± 2 ^a	4 ± 1 ^a	-13 ± 2 ^a	1 ± 1 ^a	-74 ± 3	48 ± 5	-80 ± 2	54 ± 5

TABLA II: DIFERENCIAS EN LA FUNCIÓN OLFATIVA ENTRE PACIENTES DE ESTUDIO ANTES DEL TRATAMIENTO Y CONTROLES NORMALES

() Número de paciente * Media $\pm$ ETM

DT, umbral de detección, en unidades de frasco [BU ()]

5 RT, umbral de reconocimiento, en unidades de frasco [BU ()]

ME, estimación de magnitud, en % ()

H, estimación hedónica, en % (+, agradable, -, desagradable, 0, neutro)

PYRD, piridina; NO₂B, nitrobenzono; THIO, tiofeno; AA, acetato de amilo

Con respecto a normales

10

a $p < 0,001$

Comparación de la función olfativa en pacientes clasificados por grado de pérdida del olfato

15 Categorizados por tipo de pérdida del olfato, los resultados de cada medición indican que antes del tratamiento, los pacientes presentaban un patrón uniforme de anormalidad asociado a su tipo de pérdida de manera que la hiposmia de tipo I > tipo II > tipo III (Tabla III). Las relaciones H:ME fueron más cercanas a las normales en pacientes con hiposmia de Tipo III en comparación con aquellos con hiposmia de Tipo II, como era de esperar debido al menor grado de anormalidad en los pacientes anteriores (Tabla III).

20

TABLA III: COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN OLFATIVA ENTRE PACIENTES SIN TRATAR CON HIPOSMIA DE TIPOS I, II Y III

	I (96)				II (208)				III (8)			
	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA
DT	9,8 ± 0,1*	11,2 ± 0,2	10,9 ± 0,2	11,7 ± 0,2	8,8 ± 0,2	8,3 ± 0,2 ^a	8,0 ± 0,2 ^a	8,2 ± 0,2 ^a	4,0 ± 0,5	3,4 ± 0,6 ^{a,at}	3,3 ± 0,8 ^{a,at}	2,5 ± 0,5 ^{a,at}
RT	11,7 ± 0,1	11,8 ± 0,1	11,8 ± 0,1	11,8 ± 0,1	9,7 ± 0,1 ^a	10,1 ± 0,2 ^a	9,7 ± 0,2 ^a	10,4 ± 0,2 ^a	5,6 ± 0,8	4,0 ± 0,9 ^{a,at}	3,9 ± 0,8 ^{a,at}	5,3 ± 1,0
ME	0	0	0	0	29 ± 2 ^a	16 ± 1 ^a	21 ± 2 ^a	13 ± 1 ^a	42 ± 4 ^{a,at}	34 ± 4 ^{a,at}	34 ± 10 ^a	40 ± 2 ^{a,at}
H	0	0	0	0	-25 ± 2 ^a	5 ± 1 ^a	-16 ± 2 ^a	1 ± 1	-27 ± 1 4 ^a	12 ± 7 ^a	-46 ± 13 ^a	34 ± 6 ^{a,at}

() Número de paciente

* Media $\pm$ ETM

DT, umbral de detección, en BU

RT, umbral de reconocimiento, en BU

5 ME, estimación de magnitud, en %

H, estimación hedónica, en %

PYRD, piridina; NO₂B, nitrobenzeno; THIO, tiofeno; AA, acetato de amilo

Con respecto al Tipo I

Con respecto al Tipo II

a p< 0,001

a1 p<0,001

10 Cambios en la función olfativa en todos los pacientes tratados con teofilina, 200 mg a diario

Se muestran cambios en la función olfativa en 199 pacientes con hiposmia después del tratamiento con 200 mg a diario de teofilina durante dos a seis meses en la Tabla IV y en la Fig. 3. Estos pacientes constituían principalmente pacientes locales menos 15 de los 312 originales que no regresaron después del inicio del tratamiento. De los 15

15 pacientes que no regresaron, siete notificaron una mejora >5 % (46,7 %) y uno (14,3 %) notificó un regreso a la normalidad; ocho notificaron una mejora de <5 %. Con los pacientes que regresaron, 34 pacientes (17,1 %) mejoraron $\geq$ 5 % (y no se incluyeron en estudios posteriores). Entre este grupo, nueve (26,5 %) consideraron que su función olfativa había vuelto a la normalidad. Doscientos sesenta y tres pacientes mejoraron <5 % (160 pacientes locales y 103 pacientes distantes); entre este grupo 36 pacientes no continuaron en el estudio.

20 Entre los 199 pacientes (que mejoraron y que no mejoraron) que regresaron con 200 mg, DT y RT para todos los olores disminuyeron (mejoraron) significativamente (Tabla IV). La ME para piridina y acetato de amilo también aumentó (mejoró) significativamente (Fig. 3). Los valores de H para piridina y tiofeno disminuyeron significativamente [por ejemplo, los olores piridina y tiofeno se reconocieron como más desagradables (Fig. 3)] y los valores de H para

25 nitrobenzeno aumentaron significativamente [por ejemplo, el olor del nitrobenzeno se reconoció como más agradable (Fig. 3)]. Si bien no es estadísticamente significativo, los valores de H para el acetato de amilo aumentaron un 50 % (percibido como más agradable con un reconocimiento del olor mejorado). Con el tratamiento, las relaciones H:ME no cambiaron significativamente puesto que los valores tanto de ME como de H cambiaron en grados similares. No se observaron diferencias evidentes en los resultados con respecto a la edad o el sexo de estos pacientes. En visitas

30 posteriores durante los siguientes seis a 36 meses con tratamiento continuado con esta dosis, los 34 pacientes con una función olfativa inicialmente mejorada mantuvieron su agudeza aumentada o mejoraron aún más. La teofilina sérica media en este tratamiento fue de $4,0 \pm 0,2$ mg/dl.

TABLA IV: CAMBIOS EN LA FUNCIÓN OLFATIVA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON TEOFILINA ORAL, 200MG A DIARIO

FUNCIÓN OLFATIVA\OLOR	Antes del tratamiento (199)				Después del tratamiento (199)			
	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA
DT	8,5 ± 0,2*	9,0 ± 0,2	8,5 ± 0,2	8,9 ± 0,2	7,6 ± 0,2 ^a	7,8 ± 0,2 ^d	7,5 ± 0,2 ^c	7,9 ± 2 ^c
RT	10,2 ± 0,1	10,5 ± 0,2	10,2 ± 0,2	10,7 ± 0,1	9,0 ± 0,2 ^a	9,5 ± 0,2 ^a	9,1 ± 0,2 ^c	9,9 ± 0,2 ^c
ME	23 ± 2	12 ± 1	16 ± 2	10 ± 1	28 ± 2 ^a	17 ± 2	21 ± 2	15 ± 2 ^d
H	-20 ± 2	4 ± 1	-13 ± 2	1 ± 1	-22 ± 2 ^a	6 ± 2 ^a	-15 ± 2 ^d	3 ± 1

() Número de paciente * Media $\pm$ ETM

DT, umbral de detección, en BU

RT, umbral de reconocimiento, en BU

ME, estimación de magnitud, en %

5 H, estimación hedónica, en %

PYRD, piridina; NO₂B, nitrobenzeno; THIO, tiofeno; AA, acetato de amilo

Con respecto al tratamiento anterior

a $p < 0,001$

10 b $p < 0,005$

c $p < 0,01$

d $p < 0,05$

TABLA V: CAMBIOS EN LA FUNCIÓN OLFATIVA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON TEofilina ORAL, 400MG A DIARIO

FUNCIÓN OLFATIVA\OLOR	Antes del tratamiento (120)				Después del tratamiento (120)			
	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA
DT	8,4 ± 0,2*	9,0 ± 0,3	8,6 ± 0,3	8,9 ± 0,3	7,0 ± 0,3 ^c	7,2 ± 0,3 ^c	6,8 ± 0,4 ^c	7,1 ± 0,3 ^b
RT	10,3 ± 0,2	10,5 ± 0,2	10,5 ± 0,2	10,6 ± 0,2	8,5 ± 0,3 ^a	8,9 ± 0,3 ^b	8,4 ± 0,3 ^a	9,3 ± 0,3 ^b
ME	21 ± 2	12 ± 2	14 ± 2	10 ± 1	33 ± 3 ^a	23 ± 2 ^a	26 ± 2 ^a	18 ± 2 ^c
H	-19 ± 2	4 ± 1	-12 ± 2	2 ± 1	-26 ± 3 ^b	8 ± 3 ^a	-19 ± 2 d	3 ± 2

() Número de paciente

* Media $\pm$ ETM

DT, umbral de detección, en BU

RT, umbral de reconocimiento, en BU

5 ME, estimación de magnitud, en %

H, estimación hedónica, en %

PYRD, piridina; NO₂B, nitrobenzeno; THIO, tiofeno; AA, acetato de amilo

Con respecto al tratamiento anterior

10 a $p < 0,001$

b $p < 0,005$

c $p < 0,01$

d $p < 0,05$

15 **Cambios en la función olfativa en pacientes con hiposmia tratados con teofilina 400 mg a diario**

Se reevaluaron ciento veinte pacientes (97 de los 165 que regresaron con $< 5\%$ con 200 mg y 23 que regresaron por primera vez con 400 mg) después de tomar 400 mg de teofilina durante dos a seis meses (Tabla IV). Con esta dosis de tratamiento, 35 pacientes (29,2 %) mejoraron $\geq 5\%$ (y no se incluyeron en estudios posteriores). Entre este grupo, tres (8,6 %) consideraron que su función olfativa había vuelto a la normalidad. Ciento noventa y dos pacientes mejoraron $< 5\%$ (96 pacientes locales y 96 distantes). Veinticinco pacientes de estos 192 no continuaron en el estudio. Con esta dosis, DT y RT para todos los olores disminuyeron (mejoraron) significativamente y ME para todos los olores aumentó (mejoró) significativamente (Tabla V) (incluyendo los pacientes que mejoraron y los que no mejoraron). Los valores hedónicos también aumentaron significativamente para piridina y tiofeno [por ejemplo, los olores de piridina y tiofeno se reconocieron como más desagradables (Fig. 2)]. Si bien no es estadísticamente significativo, los valores de H para nitrobenzeno aumentaron un 50 % (percibido como más agradable); Los valores de H para tiofeno disminuyeron un 40 % (percibido como más desagradable). En general, las relaciones H:ME no cambiaron significativamente con el tratamiento. No se observaron diferencias evidentes en los resultados con respecto a la edad o el sexo de estos pacientes. Entre los pacientes que mostraron mejora a esta dosis, en visitas posteriores durante seis a 36 meses, su mejora persistió. La teofilina sérica media con esta dosis de tratamiento fue de $7,4 \pm 0,4$ mg/dl.

Cambio en la función olfativa en pacientes con hiposmia tratados con teofilina, 600 mg a diario

Se muestran cambios en la función olfativa en 160 pacientes después del tratamiento con 600 mg a diario durante dos a 12 meses en la Tabla VI. Este número de pacientes incluye 77 pacientes distantes que regresaron con esta dosis de teofilina, así como 83 pacientes locales que mejoraron $< 5\%$ con 400 mg. Entre este grupo, 66 (41,2 %) mejoraron $\geq 5\%$ y 17 (10,6 %) consideraron que su función olfativa había vuelto a la normalidad. En visitas posteriores, durante los próximos seis a 36 meses, la mejora con esta dosis persistió o mejoró aún más. Ciento treinta y siete pacientes mejoraron $< 5\%$ y 73 no continuaron. Con esta dosis, DT y la RT para todos los olores disminuyeron (mejoraron) significativamente y ME para todos los olores aumentó (mejoró) significativamente (Tabla VI) (incluyendo los pacientes que mejoraron y los que no mejoraron). Los valores de H no cambiaron significativamente para ningún olor, aunque la piridina y el tiofeno se reconocieron como más desagradables (Fig. 3) y el nitrobenzeno y el acetato de amilo se reconocieron como más agradables (Fig. 3). En general, las relaciones H:ME no cambiaron significativamente. Nuevamente, como se señaló en las dosis de teofilina anteriores, no se observaron diferencias evidentes en los resultados con respecto a la edad o el sexo de estos pacientes. La teofilina sérica media con esta dosis fue de $9,4 \pm 0,38$ mg/dl.

TABLA VI: CAMBIOS EN LA FUNCIÓN OLFATIVA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON TEOFILINA ORAL, 600MG A DIARIO

FUNCIÓN OLFATIVA\OLOR	Antes del tratamiento (160)				Después del tratamiento (160)			
	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA
DT	8,4 ± 0,2*	9,2 ± 0,2	8,8 ± 0,2	9,3 ± 0,2	7,4 ± 0,2 ^c	7,8 ± 0,3 ^a	7,1 ± 0,3 ^a	7,8 ± 0,3 ^a
RT	10,3 ± 0,2	10,5 ± 0,2	10,3 ± 0,2	10,8 ± 0,2	9,4 ± 0,2 ^c	9,1 ± 0,2 ^c	9,0 ± 0,3 ^c	9,6 ± 0,2 ^a
ME	19 ± 2	11 ± 1	13 ± 2	8 ± 1	26 ± 2 ^d	18 ± 2 ^d	21 ± 2 ^d	15 ± 2 ^a
H	-16 ± 2	3 ± 1	-9 ± 2	2 ± 1	-19 ± 2	8 ± 2 ^d	-14 ± 2	4 ± 1

() Número de paciente

* Media $\pm$ ETM

DT, umbral de detección, en BU

RT, umbral de reconocimiento, en BU

5 ME, estimación de magnitud, en %

H, estimación hedónica, en %

PYRD, piridina; NO₂B, nitrobenceno; THIO, tiofeno; AA, acetato de amilo

Con respecto al tratamiento anterior

10 a $p < 0,001$

b $p < 0,005$

c $p < 0,01$

d $p < 0,05$

15 **Cambio en la función olfativa en pacientes con hiposmia tratados con teofilina, 800 mg a diario**

Se muestran cambios en la función olfativa en 28 pacientes después del tratamiento con 800 mg a diario durante dos a 12 meses en la Tabla VII. Entre este grupo, 15 (53,6 %) mejoraron ≥ 5 % y tres (33 %) consideraron que su función olfativa había vuelto a la normalidad. En visitas posteriores durante los siguientes dos a seis meses, la mejora con esta dosis persistió o mejoró aún más. Trece pacientes mejoraron < 5 %. A esta dosis, el estudio terminó. DT y RT para todos los olores aumentaron con el tratamiento, pero fueron estadísticamente significativos solo para DT para nitrobenceno, RT para nitrobenceno y acetato de amilo. ME para todos los olores aumentó, pero fue significativa solo para acetato de amilo. H para piridina y tiofeno disminuyó un 55 % y un 37 %, respectivamente (se volvió más desagradable) y H para nitrobenceno y acetato de amilo aumentó aproximadamente un 50 % (se volvió más agradable). Cuando se analizó mediante el ensayo de t apareado (datos no mostrados) DT, RT y ME para todos los olores aumentaron significativamente, H para piridina y tiofeno disminuyó significativamente y H para nitrobenceno y acetato de amilo aumentó significativamente. La teofilina sérica media con esta dosis fue de $11,2 \pm 0,8$ mg/dl.

TABLA VII: CAMBIOS EN LA FUNCIÓN OLFATIVA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON TEOFILINA ORAL, 800MG A DIARIO

FUNCIÓN OLFATIVA\OLOR	Antes del tratamiento (28)				Después del tratamiento (28)			
	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA
DT	7,9 ± 0,6*	9,3 ± 0,7	8,9 ± 0,6	8,8 ± 0,7	6,9 ± 0,6	7,0 ± 0,8 ^d	7,2 ± 0,7	7,2 ± 0,8
RT	10,6 ± 0,3	10,1 ± 0,6	10,2 ± 0,5	10,9 ± 0,3	8,5 ± 0,6 ^c	7,8 ± 0,8 ^d	9,6 ± 0,6	9,0 ± 0,5 ^b
ME	18 ± 4	11 ± 4	14 + +4	10 ± 4	29 ± 5	25 ± 6	20 ± 4	24 ± 2 ^a
H	-12 ± 4	6 ± 2	-9 ± 4	4 + +4	-22 ± 6	13 ± 7	-15 ± 4	8 ± 5

() Número de paciente

* Media $\pm$ ETM DT, umbral de detección, en BU

RT, umbral de reconocimiento, en BU

ME, estimación de magnitud, en %

5 H, estimación hedónica, en %

PYRD, piridina; NO₂B, nitrobenzeno; THIO, tiofeno; AA, acetato de amilo

Con respecto al tratamiento anterior

a $p < 0,001$

10 b $p < 0,005$

c $p < 0,01$

d $p < 0,05$

15 A medida que las dosis del fármaco aumentaron, DT y RT medios para la mayoría de los olores disminuyeron (la agudeza aumentó) mientras que ME media para la mayoría de los olores aumentó de 200 mg a 400 mg y después se mantuvo relativamente constante. H también disminuyó de 200 mg a 400 mg (aumento del desagrado) para piridina y tiofeno y después permaneció relativamente constante a medida que aumentaron las dosis; H para nitrobenzeno y acetato de amilo (aumento del agrado) aumentó de manera similar.

20 **Cambios en la función olfativa y después del tratamiento con teofilina en pacientes clasificados por tipo de hiposmia**

25 Tratamiento de la Hiposmia de tipo I. Después del tratamiento con 200 mg, 400 mg, 600 mg u 800 mg, hubo disminuciones significativas en DT y RT, aumentos en ME y cambios en H para olores específicos coherentes con la mejora en la función olfativa (Tabla VIII). De los 96 pacientes con hiposmia de tipo I en el estudio, 32 (33,3 %) notificaron una mejora > 5 % y 5 (5,2 %) notificaron que su función olfativa había vuelto a la normalidad.

TABLA VIII: CAMBIOS EN LA FUNCIÓN OLFATIVA EN PACIENTES CON HIPOSMIA DE TIPO I DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

FUNCIÓN OLFATIVA\OLOR	PYRD	Antes del tratamiento (96)no2b thio	AA	PYRD	Después del tratamiento 200 mg (57) no2b THIO	AA
DT	9,8 ± 0,1*	11,2 ± 0,2	10,9 ± 0,2	11,2 ± 0,2	10,3 ± 0,3 ^a	10,1 ± 0,3 ^d
RT	11,7 ± 0,1	11,8 ± 0,1	11,8 ± 0,1	11,0 ± 0,2 ^a	11,2 ± 0,2 ^d	11,4 ± 0,2
ME	0	0	0	11 ± 2 ^a	5 ± 2 ^a	6 ± 2 ^a
H	0	0	0	-8 ± 2 ^a	4 ± 2 ^a	-3 ± 2 ^a
Después del tratamiento 400 mg (33)						
DT				8,8 ± 0,5	9,8 ± 0,5 ^a	10,1 ± 0,5 ^a
RT				10,6 ± 0,4	10,9 ± 0,4 ^e	10,8 ± 0,4 ^d
ME				12 ± 3 ^a	8 ± 3 ^a	7 ± 2 ^a
H				-7 ± 3 ^a	3 ± 3 ^a	-5 ± 2 ^a
Tratamiento con 600 mg (51)						
DT				8,9 ± 0,3 ^b	9,9 ± 0,4 ^c	9,4 ± 0,4 ^a
RT				10,9 ± 0,3	10,8 ± 0,3 ^e	10,9 ± 0,3 ^b
ME				11 ± 3 ^a	6 ± 2 ^a	7 ± 2 ^a
H				-8 ± 2 ^a	2 ± 2	-3 ± 2 ^a
Después del tratamiento 800 mg (12)						
DT				9,6 ± 0,8	10,1 ± 0,8	10,0 ± 0,7
RT				10,3 ± 1,0	11,3 ± 0,7	11,6 ± 0,2
ME				10 ± 4 ^a	4 ± 3 ^a	4 ± 2 ^a
H				-11 ± 5 ^a	2 ± 2 ^a	-4 ± 2 ^a
						-1 + +4

() Número de paciente; * Media $\pm$ ETM

DT, umbral de detección, en BU

RT, umbral de reconocimiento, en BU

ME, estimación de magnitud, en %

H, valor hedónico, en %

PYRD, piridina; NO₂B, nitrobenzeno; THIO, tiofeno; AA, acetato de amilo

Comparado con antes del tratamiento

a p<0,001

b p<0,005

c p<0,01

d p<0,05

Tratamiento de la Hiposmia de tipo II. Después del tratamiento con 200 mg, 400 mg, 600 mg u 800 mg, hubo disminuciones significativas en DT y RT, aumentos en ME y cambios en H para un olor específico coherentes con la mejora en la función olfativa (Tabla IX). De los 208 pacientes con hiposmia de tipo II en el estudio, 129 (62 %) notificaron una mejora >5 % y 26 (20,2 %) notificaron que su función olfativa había vuelto a la normalidad.

TABLA IX: CAMBIOS EN LA FUNCIÓN OLFATIVA EN PACIENTES CON HIPOSMIA DE TIPO II DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

FUNCIÓN OLFATIVA\OLOR	Antes del tratamiento (208)				Después del tratamiento 200 mg (138)			
	PYR D	NO ₂ B	THIO	AA	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA
DT	8,8 $\pm$ 0,2	8,3 $\pm$ 0,2	8,0 $\pm$ 0,2	8,2 $\pm$ 0,2	6,9 $\pm$ 0,2	6,9 $\pm$ 0,3 ^a	6,5 $\pm$ 0,3	7,0 $\pm$ 0,3
RT	9,7 $\pm$ 0,1	10,1 $\pm$ 0,2	9,7 $\pm$ 0,2	10,4 $\pm$ 0,2	8,2 $\pm$ 0,2 ^a	8,8 $\pm$ 0,3	8,2 $\pm$ 0,3 ^a	9,3 $\pm$ 0,2
ME	29 $\pm$ 2	16 $\pm$ 1	21 $\pm$ 2	13 $\pm$ 1	35 $\pm$ 2	22 $\pm$ 2	27 $\pm$ 2	19 $\pm$ 2
H	-25 $\pm$ 2	5 $\pm$ 1	-16 $\pm$ 2	1 $\pm$ 1	-28 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	-19 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2
Después del tratamiento 400 mg (85)								
DT					6,3 $\pm$ 0,3 ^a	6,3 $\pm$ 0,4 ^a	5,7 $\pm$ 0,4	6,1 $\pm$ 0,4 ^a
RT					7,7 $\pm$ 0,3 ^a	8,2 $\pm$ 0,4 ^a	7,6 $\pm$ 0,4 ^a	8,8 $\pm$ 0,4 ^a
ME					41 $\pm$ 3 ^a	27 $\pm$ 3 ^a	31 $\pm$ 3	21 $\pm$ 3
H					-34 $\pm$ 3	11 $\pm$ 3	-23 $\pm$ 3	0,3 $\pm$ 2,8
Después del tratamiento 600 mg (105)								
DT					6,7 $\pm$ 0,3 ^a	6,8 $\pm$ 0,3 ^a	6,1 $\pm$ 0,3 ^a	6,8 $\pm$ 0,3 ^a
RT					8,9 $\pm$ 0,3	8,4 $\pm$ 0,3	8,1 $\pm$ 0,3 ^a	8,9 $\pm$ 0,3 ^a
ME					33 $\pm$ 2	24 $\pm$ 2	27 $\pm$ 2	19 $\pm$ 2
H					-25 $\pm$ 3	11 $\pm$ 2	-20 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2
Después del tratamiento 800 mg (16)								
DT					4,7 $\pm$ 0,7 ^a	4,6 $\pm$ 0,9 ^a	4,9 $\pm$ 0,7 ^a	4,6 $\pm$ 0,7 ^a
RT					7,1 $\pm$ 0,7 ^a	5,1 $\pm$ 0,9 ^a	8,0 $\pm$ 1,0	7,1 $\pm$ 0,6 ^a
ME					43 $\pm$ 5 ^e	42 $\pm$ 8 ^b	33 $\pm$ 6	38 $\pm$ 6 ^e
H					-31 $\pm$ 9	22 $\pm$ 11	-24 $\pm$ 8	13 $\pm$ 9

() Número de paciente

DT, umbral de detección, en BU

RT, umbral de reconocimiento, en BU

ME, estimación de magnitud, en %

H, valor hedónico, en %

Comparado con antes del tratamiento

a <0,001

b p<0,005

c p<0,02

PYRD, piridina; NO₂B, nitrobenzeno; THIO, tiofeno; AA, acetato de amilo

Tratamiento de la Hiposmia de tipo III. Después del tratamiento con 200 mg, 400 mg o 600 mg, no hubo cambios significativos en DT o RT, puesto que estos valores no fueron significativamente diferentes de lo normal antes del tratamiento. Después del tratamiento, hubo cambios en ME y H, pero los valores fueron variables debido al pequeño número de pacientes en cada serie de tratamiento (Tabla X). De los ocho pacientes con hiposmia de tipo III en el

estudio, 5 (62,5 %) notificaron una mejora >5 % y 3 (60 %) notificaron que su función olfativa había vuelto a la normalidad (véase Tabla X).

TABLA X: CAMBIOS EN LA FUNCIÓN OLFATIVA EN PACIENTES CON HIPOSMIA DE TIPO III DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

FUNCIÓN OLFATIVA\OLOR		Antes del tratamiento (8)				Después del tratamiento 200 mg (4)			
		PYRD	NO ₂ B	THIO	AA	PYRD	NO ₂ B	THIO	AA
DT		4,0 ± 0,5	3,4 ± 0,6	3,3 ± 0,8	2,5 ± 0,5	4,0 ± 0,6	3,8 ± 0,7	3,2 ± 0,8	2,8 ± 0,5
RT		5,6 ± 0,8	4,0 ± 0,9	3,9 ± 0,8	5,3 ± 1,0	5,2 ± 0,5	5,0 ± 0,6	3,8 ± 0,6	5,2 ± 1,6
ME		42 ± 4	34 ± 4	34 ± 10	40 ± 2	45 ± 11	33 ± 8	47 ± 15	32 ± 10
H		-27 ± 14	12 ± 7	-46 ± 13	34 ± 8	-40 ± 13	13 ± 12	-40 ± 18	14 ± 13
Después del tratamiento 400 mg (2)									
DT						5,0	2,5	1	2
RT						5,0	4,0	1	3
ME						45	79	99	75
H						-40	-62	-99	75
Después del tratamiento 600 mg (4)									
DT						3,8 ± 0,9	3,8 ± 0,9	2,0 ± 1,0	2,5 ± 1,0
RT						5,5 ± 0,9	4,5 ± 1,3	3,8 ± 0,9	4,8 ± 1,7
ME						41 ± 15	33 ± 13	42 ± 20	31 ± 17
H						-26 ± 22	12 ± 16	-35 ± 24	28 ± 19

() Número de paciente

5 DT, umbral de detección, en BU

RT, umbral de reconocimiento, en BU

ME, estimación de magnitud, en %

H, valor hedónico, en %

PYRD, piridina; NO₂B, nitrobenzeno; THIO, tiofeno; AA, acetato de amilo

10

ANÁLISIS

Estos resultados indican que 157 de los 312 pacientes en el estudio (50,3 %) respondieron subjetivamente al tratamiento con teofilina. De estos, 34 (21,7 %) consideraron que su función olfativa volvió a los niveles normales. En general, el 10,9 % de todos los pacientes en el estudio consideraron que su función olfativa había vuelto a la normalidad. La mejora en la función olfativa, una vez producida, persistió y a veces continuó mejorando siempre que continuase el tratamiento. Estos resultados también indican que un número significativo de pacientes demostró aumentos significativos en la sensibilidad a la detección y el reconocimiento de olores y una capacidad aumentada para determinar la intensidad del olor. También demostraron una mejora significativa en las respuestas hedónicas, de manera que los olores desagradables fueron significativamente más desagradables y los olores agradables fueron significativamente más agradables. Además, los olores agradables que inicialmente se reconocieron como desagradables se reconocieron como agradables después del tratamiento.

Los estudios iniciales se realizaron a intervalos de dos a seis meses después del inicio del fármaco. Las respuestas subjetivas indicaron que el regreso de la función estaba relacionado tanto con el tiempo como con la dosis; los pacientes notificaron poca o ninguna mejora antes de las cuatro a seis semanas de tratamiento y notificaron una mejora mayor a medida que las dosis aumentaron a 400 mg y especialmente a 600 mg y 800 mg.

Los pacientes con pérdida del olfato mostraron grados variables de pérdida antes del tratamiento, sin embargo, se observó una mejora en los pacientes independientemente del grado de pérdida. Los pacientes con menor grado de pérdida del olfato (hiposmia de tipo II y III) mostraron una mejora, notificando más pacientes un regreso a la función olfativa normal con el tratamiento con respecto a aquellos con un grado de pérdida más grave (hiposmia de tipo I). De hecho, en términos de porcentaje de pacientes que notificaron un regreso a la función normal, el doble de pacientes con hiposmia de tipo II y III en comparación con los de tipo I notificaron un regreso a la función normal. Estos resultados son útiles puesto que el grado de pérdida de olfato se relaciona con la gravedad de los cambios bioquímicos (35) responsables de la pérdida. Este resultado otorga credibilidad a la clasificación de pérdida del olfato anteriormente elaborada (1, 2, 56) y alerta a los médicos que tratan a estos pacientes de que los pacientes con un mayor grado de pérdida del olfato requieren mayor cuidado y diligencia con respecto a las respuestas satisfactorias al tratamiento. Entre los pacientes que no mejoraron (los que respondieron con una mejora <5 %), el aumento de la dosis de teofilina adicionalmente a 800 mg mejoró aún más la función olfativa. En otro grupo de pacientes que mejoraron <5 %, la adición de otro inhibidor de PDE (por ejemplo, cilostazol) a su dosis de 600 mg u 800 mg de teofilina mejoró la función olfativa en un 15 % adicional de pacientes.

Cuando se analizaron con respecto a los cambios en las mediciones psicofísicas objetivas de la función olfativa, los valores medios para DT y RT mejoraron significativamente para todos los olores para cada dosis de teofilina,

independientemente de si se produjo o no una mejora subjetiva (Tablas IV, V, VI). Estos resultados indican que el tratamiento con teofilina mejoró las mediciones de umbral normalizadas de función sensorial, aunque no lo suficiente como para que los pacientes lo percibieran como significativo. Aunque DT y RT medios para todos los olores mejoraron con el tratamiento, ninguna de estas medias alcanzó el nivel de mejora que presentaron los sujetos normales (por ejemplo, Tablas III, IV, V, VI).

Cuando se analizaron con respecto a ME en 200 mg de teofilina (Tabla IV), solo las respuestas a la piridina fueron significativamente superiores a antes del tratamiento. La ME para cada olor, sin embargo, aumentó con el aumento medio total (5,1 %) coherente con la mejora subjetiva general notificada entre los pacientes tratados satisfactoriamente. Con 400 mg de teofilina (Tabla V), la ME para cada olor aumentó significativamente con un aumento medio total del 10,4 %. Con 600 mg de teofilina (Tabla VI), la ME para cada olor también aumentó significativamente con un aumento medio total del 6,9 %. Estos resultados son probablemente más coherentes con los cambios subjetivos del paciente, puesto que la mayoría de los pacientes están menos centrados en si pueden detectar o reconocer concentraciones débiles (umbral) de olores. Más bien, están más preocupados por la intensidad a la que se perciben los olores. Estos resultados son coherentes con las respuestas subjetivas de los pacientes.

En general, como se señaló anteriormente, los valores de ME y H en sujetos normales son similares, puesto que los sujetos por lo general igualan el agrado o desagrado de cualquier olor con su intensidad, ya sea agradable o desagradable (Tabla V). Por ejemplo, el olor a piridina de una intensidad del 50 % generalmente se considera como desagradable al 50 %, mientras que el olor a acetato de amilo de una intensidad del 50 % generalmente se considera agradable al 50 %. Los pacientes con hiposmia, sin embargo, pueden no solo manifestar disminución de la agudeza sensorial, sino también distorsiones sensoriales. Este fenómeno se observó tras comparar los valores de ME y H entre pacientes sin tratar y normales (Tabla II). Las relaciones dispares de H:ME reflejadas entre los pacientes no solo manifiestan disminución de la agudeza (ME más baja) sino también la distribución bimodal de los valores de H (tal como se discutió anteriormente). Esta distribución bimodal se hace más evidente para los valores de H a medida que los pacientes recuperan su agudeza sensorial (manifestada por un aumento de DT, RT y ME) ya que hubo una divergencia aún superior a placer-desagrado entre todos los olores presentados que en los pacientes normales. Por tanto, los valores de H entre algunos pacientes en los que aumentó la agudeza sensorial, los olores agradables (por ejemplo, nitrobenzono - almendra amarga o similar a mazapán o acetato de amilo - similar a plátano) se consideraron pútridos porque el aspecto distorsionado de estos olores también aumentó. Este tipo de cambio puede no ser tan evidente con respecto a los cambios en los olores más desagradables (por ejemplo, piridina, tiofeno), pero también puede ocurrir con estos olores desagradables considerados dulces o afrutados como parte de la distorsión.

Con 200 mg de teofilina, los valores de ME para piridina y tiofeno aumentaron 6 % y 5 %, respectivamente, mientras que los valores de H disminuyeron (se volvieron menos desagradables) un 2 %, respectivamente; los valores de ME para nitrobenzono y acetato de amilo aumentaron un 5 %, respectivamente, mientras que los valores de H aumentaron (se volvieron más agradables) solo en un 2 % (Tabla IV). Este efecto se aprecia mejor en 400 mg de teofilina con aumentos de ME para piridina y tiofeno del 12 %, respectivamente, mientras que los aumentos en los valores de H fueron del 9 % y el 7 %, respectivamente; ME para nitrobenzono y acetato de amilo aumentó un 11 % y un 8 %, respectivamente, mientras que los valores de H disminuyeron (se volvieron más agradables) solo un 4 % y un 1 %, respectivamente (Tabla V). Resultados similares son válidos para 600 mg de teofilina también (Tabla VI).

Las diferencias con respecto a las respuestas subjetivas y los cambios medidos en DT y RT antes y después del tratamiento pueden reflejar diferencias en cómo los pacientes consideraron su mejora general con el tratamiento. Se eligió una respuesta del ≥ 5 % para indicar una mejora en la función olfativa con el tratamiento. Este número de respuesta aparentemente pequeño puede ser en realidad una estimación conservadora del regreso de la función olfativa puesto que este número es un compuesto de todos los olores que el paciente consideró mejorados con el tratamiento. Por tanto, pueden haberse considerado mejoradas en gran medida respuestas a algunos olores fuertes (por ejemplo, gasolina, lejía, amoníaco, etc.), pero estas respuestas pueden haberse visto atenuadas por las respuestas de los pacientes a olores más débiles (por ejemplo, flores, perfume, champú, etc.) en los que no se haya producido ninguna mejora. Por tanto, el compuesto general que el paciente debía considerar, incluía una mejora general en los olores tanto fuertes como débiles.

Por lo general, a la mayoría de los pacientes no les preocupa si pueden detectar o reconocer o no concentraciones débiles de olores (DT o RT), pero les preocupa la intensidad (ME) a la que se perciben los olores. Después del tratamiento con 200 mg de teofilina, la mejora promedio en ME para todos los olores fue del 5,1 % coherente con los resultados notificados con respecto a las respuestas subjetivas al tratamiento (Tabla IV). Después del tratamiento con 400 mg, la ME media aumentó un 10,4 % coherente con una respuesta aumentada a esta dosis (Tabla V) y después del tratamiento con 600 mg, la ME media aumentó un 6,9 % (Tabla VI). Estos resultados son más coherentes con las respuestas subjetivas de los pacientes, aunque los datos para DT y RT aumentaron significativamente.

Los efectos secundarios de la teofilina entre los pacientes fueron generalmente mínimos. Se pidió que los pacientes tomaran el fármaco en dosis divididas en medio de las comidas (desayuno y almuerzo). Si bien esta técnica retrasó la absorción del fármaco, no inhibió la absorción. Por tanto, se obviaron los efectos secundarios más comunes y habituales: nerviosismo, agitación y dificultad para conciliar el sueño. Se notificaron ocasionalmente molestias gastrointestinales leves, taquicardia, náuseas, diarrea, dolor de cabeza e insomnio, pero por lo general se obviaron

disminuyendo temporalmente la ingesta de fármaco durante un período corto y después aumentando la dosis del fármaco a la cantidad necesaria.

El tratamiento con teofilina mejoró la función olfativa probablemente actuando a través de su efecto como inhibidor de PDE en los niveles de AMPc y GMPc en la saliva (31) y la mucosidad nasal (34, 35). A medida que aumentó la dosis del fármaco, presumiblemente con el aumento de la inhibición de PDE, las respuestas de los pacientes también aumentaron. Los aumentos posteriores en los nucleótidos cíclicos pueden haber aumentado la activación del crecimiento y la maduración de las células madre del receptor olfativo, como se describió anteriormente (20, 21).

Este extenso estudio se realizó durante un período prolongado en un esfuerzo por evaluar el tratamiento de la pérdida del olfato sobre la base de una anomalía molecular bioquímica como la patología básica de la pérdida. Aunque sin cegamiento, la mayoría de los pacientes expresaron una mejora subjetiva en su función sensorial con el tratamiento que se confirmó mediante ensayos objetivos.

REFERENCIAS

1. Henkin, R.I. *Evaluation and treatment of human olfactory dysfunction, in Otolaryngology* (Inglés, G.M. Ed.), Lippincott, Filadelfia, 1993, Vol.2, págs. 1-86.

2. Henkin, R.I. *Taste and smell disorders, human. Encyclopedia of Neuroscience*, 3ª ed., (Adelman, G., Smith, B.H., Eds.), Birkhauser, Boston, 2004.

3. Deems, D.A., Doty, R.L., Settle, R.G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A.F., Kimmelman, C.P., Brightman, V. J., Snow, J.B. Jr. *Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1991; 177: 519-528.

4. Wysocki, C.J., Gilbert, A.N. *National Geographic Smell Survey: Effects of age are heterogeneous. Ann. NY Acad. Sci.* 1989; 561: 12-28.

5. Temmel, A.F.P., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., Hummel, T. *Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 128: 635-641.

6. Cullen, M., Leopold, D. *Disorders of smell and taste. Med. Clin. North Amer.* 1999; 83: 57-74.

7. Bromley, S.M. *Smell and taste disorders: a primary care approach. Amer. Fam. Physician.* 2000; 61: 427-436.

8. Seiden, A.M., Duncan, H.J., Smith, D.V. *Office management of taste and smell disorders. Otolaryngol. Clin. North Amer.* 1992; 25: 817-835.

9. Davidson, T.M., Murphy, C., Jallowayski, A.A. *Smell impairment: can it be reversed? Postgrad. Med.* 1995; 98: 107-109, 112-118.

10. Harris, R., Davidson, T.M., Murphy, C., Gilbert, P.E., Chem, M. *Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: one thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego. Amer. J. Rhinol.* 2006; 20: 101-108.

11. Henkin, R.I. *Effects of ACTH, adrenocorticosteroids and thyroid hormone on sensory function*, en *Anatomical Neuroendocrinology*, (Stumpf, W.E., Grant, L.D., Eds.), Karger, A.G., Basilea, 1975, págs. 298-316.

12. Henkin, R.I. *The role of adrenal corticosteroids in sensory processes*, en *Adrenal Gland*, (Blaschko, H., Sayers, G., Smith, A.D., Eds.), *Handbook of Physiology. Endocrinology*, Washington, DC. Amer. Physiol. Soc., Sect. 7, Vol. VI, 1975, págs. 209-230.

13. Henkin, R.I. *Zinc, saliva and taste: Interrelationships of gustin, nerve growth factor, saliva and zinc*, en *Zinc and Copper in Clinical Medicine*, (Hambidge, K.M., Nichols, B.L., Eds.), Spectrum Publ. Inc., Jamaica, NY, 1978, págs. 35-48.

14. Henkin, R.I., Lippoldt, R.E., Bilstad, J., Edelhoach, H. *A zinc protein isolated from human parotid saliva. Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1975; 72: 488-492.

15. Henkin, R.I., Lippoldt, R.E., Bilstad, J., Wolf, R.O., Lum, C.K.L., Edelhoach, H. *Fractionation of human parotid saliva. J. Biol. Chem.* 1978; 253: 7556-7565.

16. Henkin, R.I., Doherty, A.E., Martin, B.M. *Nasal seroproteins: a new frontier in the exploration of physiology and pathology of nasal and sinus disease. New Frontiers in Immunobiology en Otolaryngology* (Veldman, J.E., Passali, D., Lim, D.J., Eds.), Kugler, La Haya, 2000, págs.127-152.

17. Henkin, R.I., Martin, B.M., Agarwal, R.P. *Decreased parotid saliva gustin/carbonic anhydrase VI secretion: an enzyme disorder manifested by gustatory and olfactory dysfunction.* *Amer. J. Med. Sci.* 1999; 318: 380-391.
- 5 18. Doerty, A.E., Martin, B.M., Dai, W.L., Henkin, R.I. *Carbonic anhydrase (CA) activity in nasal mucus appears to be a marker for loss of smell (hyposmia) in humans.* *J. Invest. Med.* 1997; 45: 237A.
19. Henkin, R.I., Martin, B.M., Agarwal, R.P. *Efficacy of exogenous zinc in treatment of patients with carbonic anhydrase VI deficiency.* *Amer. J. Med. Sci.* 1999; 318: 392-404.
- 10 20. Henkin, R.I., Velicu, I. *Age related changes in cyclic nucleotides in saliva and nasal mucus - possible feedback mechanism in development of gustatory and olfactory receptor function.* *FASEB J.* 2005; 19: A1368.
21. Papathanassiou, A., Henkin, R.I. *cAMP is present in human nasal mucus and may act as a growth factor in cells of the olfactory epithelium.* *FASEB J.* 2002; 16: A1153.
- 15 22. Asakura, K., Kataura, A. *cAMP and cGMP in the human parotid saliva.* *Arch. Otorhinolaryngol.* 1980; 226: 1529-30.
23. Schaeffer, L.D., Sproles, A., Krakowski, A. *Detection of cAMP in parotid saliva of normal individuals.* *J. Dent. Res.* 1973; 52: 629.
- 20 24. Glenert, U., Geisler, A. *A single assay for cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in human saliva.* *J. Cyclic Nucleotide Protein Phosphor. Res.* 1985; 10: 451-461.
- 25 25. Hanamori, T., Nagotsu, T., Matsumoto, S. *Origin of cyclic adenosine monophosphate in saliva.* *J. Dent. Res.* 1975; 54: 535-539.
26. Rosenzweig, S., Yan, W., Sasso, M., et al. *Possible novel mechanism for bitter taste mediated through cGMP.* *J. Neurophysiol.* 1999; 81: 1661-5.
- 30 27. Pace, U., Hanski, E., Salomon, Y, et al. *Odorant-sensitive adenylate cyclase may mediate olfactory reception.* *Nature.* 1985; 316: 255-8.
- 35 28. Anholt, R.R.H. *Molecular neurobiology of olfaction.* *Crit. Rev. Neurobiol.* 1993; 7: 1-22.
29. Firestein, S., Zufall, F., Sheperd, G.M. *Single odor-sensitive channels in olfactory receptor neurons are also gated by cyclic nucleotides.* *J. Neurosci.* 1991; 11: 3565-72.
- 40 30. Moon, C., Simpson, P.J., Cho, H., et al. *Regulation of intracellular cyclic GMP levels in olfactory sensory neurons.* *J. Neurochem.* 2005; 95: 200-9.
31. Henkin R.I., Velicu I., Papathanasiu A. *cAMP and cGMP in human parotid saliva: relationships to taste and smell dysfunction, gender and age.* *Amer. J. Med. Sci.* 2007; 334: 431-440.
- 45 32. Henkin, R.I., Velicu, I. *cAMP and cGMP in nasal mucus: relationships to taste and smell dysfunction, gender and age.* *Clinical Invest. Med.* 2008; 31: E71-E77.
33. Henkin, R.I. *The definition of primary and accessory areas of olfaction as the basis for a classification of decreased olfactory acuity*, en *Olfaction and Taste II*, (Hayashi, T. Ed.), Pergamon Press, Londres, 1967, págs. 235-252.
- 50 34. Henkin, R.I., Velicu, I. *Decreased parotid salivary cyclic nucleotides related to smell loss severity in patients with taste and smell dysfunction.* *Metabolism.* 2009; en prensa.
- 55 35. Henkin, R.I., Velicu, I. *cAMP and cGMP in nasal mucus related to severity of smell loss in patients with smell dysfunction.* *Clinical Invest. Med.* 2008; 31: E78-E84.
36. Cai, D., Qiu, J., Cao, Z., McAtee, M., Bregman, B.S., Filben, M.T. *Neuronal cyclic AMP controls the developmental loss in ability of axons to regenerate.* *J. Neurosci.* 2001; 21: 4731-4739.
- 60 37. Neumann, S., Bradke, F., Tessier-Lavigne, M., Basbaum, A.I. *Regeneration of sensory axons within the injured spinal cord induced by intraganglionic cAMP elevation.* *Neuron.* 2002; 34: 885-893.
- 65 38. Cai, D., Shen, Y., DeBellard, M., Tang, S., Filben, M.T. *Prior exposure to neurotrophins blocks inhibition of axonal regeneration by MAG and myelin via a cAMP dependent mechanism.* *Neuron.* 1999; 22: 89-101.

39. Kurihara, K., Koyama, N. *High activity of adenylyl cyclase in olfactory and gustatory organs. Biochem. Biophys. Rev. Comm.* 1972; 48: 30-34.

40. Pace, U., Hanski, E., Salomon, Y., Lancet, D. *Odorant-sensitive adenylyl cyclase may mediate olfactory reception. Nature.* 1985; 316: 255-258.

41. Moon, C., Simpson, P.J., Cho, H., Ronnett, G.Y. *Regulation of intracellular cyclic GMP levels in olfactory sensory neurons. J. Neurochem.* 2005; 95: 205-209.

42. Shepherd, G.M. *Sensory transduction entering the mainstream of membrane signaling. Cell.* 1991; 67: 845-851.

43. Thompson, W.J. *Cyclic nucleotide phosphodiesterase: pharmacology, biochemistry and function. Pharmacol. Ther.* 1991; 51: 13-33.

44. Firestein, B.I., Bredt, D.S. *Regulación de la proliferación de precursores neuronales sensoriales por la proteína quinasa cíclica dependiente de GMP. J. Neurochem.* 1998; 71: 1846-1853.

45. Anholt, R.R.H. *Molecular neurobiology of olfaction. Crit. Rev. Neurobiol.* 1993; 7: 1-22.

46. Henkin, R.I., Velicu, I., Papathanasiu, A. *Dichotomous changes in cAMP and cGMP in human parotid saliva after oral theophylline. FASEB J.* 2003; 17: A1028.

47. Velicu, I., Henkin, R.I. *On the antiapoptotic mechanism of action of theophylline in restoring smell function in patients with hyposmia. J. Invest. Med.* 2005; 53 (Supl. 2): S402.

48. Levy, L.M., Henkin, R.I., Hutter, A., Lin, C.S., Schellinger, D. *Increased brain activation in response to odors in patients with hyposmia after theophylline treatment demonstrated by fMRI. J. Comp. Asst. Tomog* 1998; 22: 760-770.

49. Henkin, R.I., Velicu, I., Schmidt, L. *Effective treatment of smell loss with theophylline. Exper. Biol.* 2008; 22: B976.2.

50. Henkin, R.I., Larson, A.L., Powell R.D. *Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia and dysosmia following influenza-like infection. Ann. Otol. Rhin Laryngol.* 1975; 84: 672-682.

51. Church, J.A., Bauer, H., Bellanti, J.A., Satterly, R.A., Henkin, R.I. *Hyposmia associated with atopy. Ann. Aller.* 1978; 40: 105-109.

52. Schechter, P.J., Henkin, R.I. *Abnormalities of taste and smell following head trauma. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1974; 37: 802-810.

53. Henkin, R.I., Schechter, P.J., Friedewald, W.T., DeMets, D.L., Raff, M.S. *A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. Amer. J. Med. Sci.* 1976; 272: 285-299.

54. Henkin, R.I., Schechter, P.J., Hoyer, R.C., Mattern, C.F.T. *Idiopathic hypogeusia with dysgeusia, hyposmia and dysosmia: a new syndrome. J. Amer. Med. Assoc.* 1971; 217: 434-440.

55. Schechter, P.J., Friedewald, W.T., Bronzert, D.A., Raff, M.S., Henkin, R.I. *Idiopathic hypogeusia: a description of the syndrome and a single blind study with zinc sulfate, en Internat. Rev. Neurobiol. Supl. 1., (Pfeiffer, C., Ed.), Academic Press, NY, 1972, págs. 125-133.*

56. Henkin, R.I. *The definition of primary and accessory areas of olfaction as the basis for a classification of decreased olfactory acuity, en Olfaction and Taste II, (Hayashi, T. Ed.), Pergamon Press, Londres, 1967, págs. 235-252.*

57. Henkin, R.I., Levy, L.M., Fordyce, A. *Taste and smell function in chronic disease: a review of clinical and biochemical evaluation of taste and smell dysfunction in over 5000 patients at the Taste and Smell Clinic in Washington, DC. Amer. J Otolaryngology.* 2013, 34: 477-489.

58. Henkin, R.I., Potolicchio, S.J., Levy, L.M. *Olfactory hallucinations without clinical motor activity: a comparison of unirhinal with birhinal phantosmia. Brain Sci.* 2013; 3: 1483-1553.

Ejemplo 2

El tratamiento con teofilina restableció la función olfativa en más del 50 % de los pacientes con hiposmia en el Ejemplo 1. Este estudio, sin embargo, fue un ensayo clínico sin enmascaramiento y no todos los pacientes respondieron al fármaco. Estos resultados plantean preguntas sobre el carácter del estudio y la eficacia del fármaco para corregir la pérdida del olfato.

En un esfuerzo por comprender mejor estos resultados, se estudiaron los niveles de AMPc y GMPc en la saliva antes y después del tratamiento con teofilina en pacientes que participaron en el estudio clínico del Ejemplo 1. Los niveles de nucleótidos cíclicos no se sometieron a ensayo hasta que no se completó el análisis completo de los resultados del ensayo clínico.

MÉTODOS

Se estudiaron treinta y un pacientes, de 29-85 años (56 ± 3 años, media $\pm$ ETM) de los 312 pacientes que participaron en el ensayo clínico de diseño fijo y sin enmascaramiento tratados con teofilina del Ejemplo 1. Había 13 hombres, de 54 ± 3 años y 18 mujeres, de 58 ± 4 años. Todos los pacientes presentaban hiposmia. Seis tenían hiposmia de tipo I, 25 tenían hiposmia de tipo II. Los pacientes tenían una diversidad de etiologías para su hiposmia; seis tenían PVIL e hipogeusia, trece tenían rinitis alérgica, nueve tenían una lesión en la cabeza y tres tenían una diversidad de etiologías que contribuían a su pérdida, incluyendo una reacción a fármaco, una causa idiopática y post quimioterapia.

Las mediciones de la función olfativa se obtuvieron para cada paciente mediante el uso de una técnica convencional de elección forzada de tres estímulos usando cuatro olores (piridina, nitrobenzeno, tiofeno y acetato de amilo como se describe en el Ejemplo 1. También se obtuvieron mediciones subjetivas de la función olfativa para cada paciente mediante el uso de la técnica convencional en la que la agudeza olfativa se calificó en una escala de 0 a 100, donde 0 indica la ausencia de una función olfativa general y 100 indica la función olfativa normal como se describe en el Ejemplo 1.

Se recogió saliva parotídea de cada paciente mediante la aplicación de una cubeta Lashley sobre el conducto de Stensen con estimulación lingual mediante la colocación de zumo concentrado de limón. La saliva se recogió en tubos de plástico y se almacenó a -20°C hasta que se sometió a ensayo. El AMPc y el GMPc se midieron en la saliva mediante un ensayo espectrofotométrico sensible de 96 placas (R&D Systems, Mineápolis, MN).

Todos los pacientes se ubicaron en un ensayo clínico sin enmascaramiento de diseño fijo con tratamiento con teofilina oral. El tratamiento consistió en períodos de tratamiento fijos de dos a ocho meses con dosis secuenciales del fármaco a 200 mg, 400 mg y 600 mg. Al finalizar cada uno de estos intervalos, los pacientes regresaron al sitio del estudio para su reevaluación. Al final de cada intervalo, las respuestas subjetivas al tratamiento se midieron con una modificación de la escala 0-100 utilizada anteriormente. Las respuestas subjetivas al tratamiento se clasificaron en una escala móvil de -100 - 0 - +100 con pacientes que registraron mejora ($+0$ - $+100$), ninguna mejora (0) o empeoramiento (0 - -100) de su función olfativa general. Si la función olfativa general mejoró $\geq 5\%$, se consideró que mejoraron clínicamente (1). Si la función olfativa mejoró $<5\%$, se consideró que no mejoraron (1). Al final de cada intervalo se obtuvieron mediciones subjetivas de la función olfativa, mediciones de DT, RT, ME y H y mediciones de saliva parotídea para determinar los niveles de AMPc y GMPc. Además, se obtuvo plasma sanguíneo por punción venosa, se colocó en hielo en tubos sin cinc que contenían 100 mg de heparina sin cinc, se centrifugó a 3000 rpm durante 10-20 min, el plasma se transfirió a tubos de plástico de PCR y se almacenó a -20°C hasta que se sometió a ensayo. La teofilina se analizó mediante un ensayo de polarización de fluorescencia (Abbott, Chicago, IL), como se ha descrito anteriormente.

En cada visita de regreso, si los pacientes notaron una mejora en su función olfativa general (véase el Ejemplo 1) continuaron con esta misma dosis de fármaco y no se incluyeron en ningún dato adicional. Si la función olfativa no mejoró con 200 mg de teofilina, su dosis se aumentó a 400 mg y regresaron al sitio del estudio después de dos a cuatro meses adicionales de tratamiento. Estos mismos procesos de medición ocurrieron después del tratamiento con 400 mg y 600 mg de teofilina.

Los datos para los nucleótidos cíclicos de estos 31 pacientes no se analizaron hasta que todo el estudio de los 312 pacientes en el Ejemplo 1 se reunió y analizó en su totalidad. Después de completar estos análisis, se reunieron todos los datos para AMPc y GMPc de saliva parotídea de todos los pacientes en los que se obtuvieron AMPc y GMPc de saliva. Los niveles de nucleótidos cíclicos salivales variaron ampliamente. Inicialmente, sin criterios externos, no había forma de entender estos datos dispares. Para ayudar a comprender estos datos, cada punto de datos se identificó independientemente con respecto a qué paciente del que se obtuvo y se clasificó en cuanto a si ese paciente mostró o no mejora, tanto en la función olfativa subjetiva como en mediciones objetivas de la función olfativa (DT, RT, ME, H) con tratamiento con teofilina. Basándose en esto, se identificaron 20 pacientes con mejora de la función olfativa y 11 no mejoraron. De una manera similar, se categorizaron las mediciones del nivel de teofilina en plasma de cada paciente en cada dosificación de teofilina (a 200 mg, 400 mg, 600 mg de teofilina). Los dos grupos de pacientes también se analizaron a posteriori con respecto al tipo de pérdida del olfato y a la etiología de la pérdida del olfato.

Se analizaron las diferencias en las características entre estos dos grupos de pacientes con respecto a cada medición obtenida (media $\pm$ ETM). Se analizaron las diferencias entre la media $\pm$ ETM usando ensayo t de Student y X²; las

diferencias de $p \leq 5\%$ se consideraron significativas.

RESULTADOS

- 5 El análisis a posteriori demostró que los valores iniciales de la función olfativa subjetiva y las mediciones de la función olfativa (DT, RT, ME, H) de estos dos grupos de pacientes antes del tratamiento con teofilina no diferían. Al inicio del estudio, tampoco hubo diferencias significativas en AMPc y GMPc de saliva entre pacientes que mejoraron y que no mejoraron (Tabla XI). Los niveles de AMPc de saliva antes del tratamiento fueron coherentes con los valores medios obtenidos para AMPc de saliva en los 312 pacientes incluidos en el estudio original. Después del tratamiento con
- 10 200 mg de teofilina, los niveles de AMPc en los pacientes que mejoraron aumentaron un 10 % por encima del valor basal, aunque no significativamente; esencialmente no hubo cambios entre los pacientes que no mejoraron (Tabla I). Después del tratamiento con 400 mg de teofilina, sin embargo, aunque los valores no fueron estadísticamente significativos en comparación con antes del tratamiento, los niveles de AMPc aumentaron un 40 % sobre el valor basal en el grupo que mejoró, mientras que esencialmente no hubo cambios entre los pacientes que no mejoraron. Después
- 15 del tratamiento con 600 mg, los niveles de AMPc aumentaron significativamente un 67 % por encima de los valores iniciales de AMPc en los pacientes que mejoraron, pero esencialmente no hubo cambios entre los pacientes que no mejoraron. Después del tratamiento con 600 mg, los niveles de AMPc en los pacientes que mejoraron todavía estaban por debajo de la media de AMPc de saliva notificada en sujetos normales.

TABLA XI: RESULTADOS PARA PACIENTES CON FUNCIÓN OLFATIVA MEJORADA

ANTES DEL TRATAMIENTO	TRATAMIENTO CON TEOFILINA AMPc (pmol/ml)		ANTES DEL TRATAMIENTO	TRATAMIENTO CON TEOFILINA GMPc (pmol/ml)	
(pmol/ml)	200 mg	400 mg	(pmol/ml)	200 mg	600 mg
$0,87 \pm 0,14^*$ (20)	$0,96 \pm 0,13$ (16)	$1,22 \pm 0,33$ (12)	$0,08 \pm 0,016$ (20)	$0,22^a \pm 0,07$ (12)	$0,27^a \pm 0,09$ (10)
	TEOFILINA PLASMÁTICA (mg/dl)				
	$3,5 \pm 0,4$ (13)	$6,4 \pm 1,2$ (12)			
		$12,4^a \pm 1,8$ (9)			

* Media $\pm$ ETM

() Número de paciente

Con respecto a ninguna mejora en la función olfativa

- 5 a $p < 0,05$
 b $p < 0,025$

- 10 Al inicio del estudio, no hubo diferencias significativas entre los niveles de GMPc para los dos grupos de pacientes (Tabla XII). Los valores medios obtenidos en cada grupo de pacientes fueron coherentes con los valores obtenidos en el grupo total de 312 pacientes antes del inicio del tratamiento (véase el Ejemplo 1). Después del tratamiento con 200 mg de teofilina, hubo poca diferencia en los niveles de GMPc de saliva entre pacientes que mejoraron y que no mejoraron o en comparación con los valores de pretratamiento. Después del tratamiento con 400 mg de teofilina, los niveles de GMPc de saliva en los pacientes que mejoraron aumentaron significativamente al 275 % sobre los valores iniciales, mientras que hubo pocos cambios entre los pacientes que no mejoraron. Después del tratamiento con 600 mg de teofilina, los niveles de GMPc mejoraron significativamente al 338 % sobre los valores iniciales, mientras que no hubo ningún aumento entre los pacientes que no mejoraron. Después del tratamiento con 400 mg o 600 mg de teofilina, los niveles medios de GMPc en los pacientes que mejoraron fueron similares a los obtenidos en sujetos normales.

TABLA XII: RESULTADOS PARA PACIENTES CON FUNCIÓN OLFATIVA NO MEJORADA

ANTES DEL TRATAMIENTO (pmol/ml)	TRATAMIENTO CON TEOFILINA AMPc (pmol/ml)			ANTES DEL TRATAMIENTO (pmol/ml)	TRATAMIENTO CON TEOFILINA GMPc (pmol/ml)		
	200 mg	400 mg	600 mg		200 mg	400 mg	600 mg
1,03 ± 0,24* (11)	0,78 ± 0,26 (9)	0,95 ± 0,26 (5)	0,56 ± 0,21 (9)	0,08 ± 0,016 (11)	0,07 ± 0,018 (9)	0,05 ± 0,014 (4)	0,04 ± 0,07 (5)
	TEOFILINA PLASMÁTICA (mg/dl)						
	3,7 ± 1,0 (9)	8,6 ± 1,4 (5)	8,7 ± 0,6 (9)				
⁴ Media ± ETM () Número de paciente							

La comparación de la teofilina en plasma sanguíneo entre los dos grupos indicó que no hubo diferencias en los valores medios después del tratamiento con 200 mg o 400 mg de teofilina (Tabla XI). Sin embargo, después del tratamiento con 600 mg, aunque la teofilina plasmática aumentó en ambos grupos, en comparación con los niveles plasmáticos observados después del tratamiento con 200 mg o 400 mg de teofilina, la teofilina media se elevó significativamente en el grupo que mejoró en comparación con el grupo que no mejoró. (Tablas XI y XII).

Clasificados por tipo de pérdida del olfato, hubo diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla XIII). Entre los pacientes que mejoraron, el 95 % de los pacientes presentaron hiposmia de tipo II, mientras que solo un paciente tenía hiposmia de tipo I. Entre los pacientes que no mejoraron, el 57 % de los pacientes presentaron hiposmia de tipo I, lo que indica que significativamente más pacientes que no mejoraron (con niveles sin cambios de AMPc y GMPc) tenían hiposmia de tipo I, el tipo más grave de pérdida del olfato (Tabla XII).

TABLA XIII: COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ENTRE PACIENTES QUE MEJORARON Y PACIENTES QUE NO MEJORARON

PACIENTES QUE NO MEJORARON									
TIPO DE PÉRDIDA DEL OLFATO NÚMERO DE PACIENTE		MEJORARON *				NO MEJORARON			
		I		II		I		II	
		1		19 ^a		4		7	
ETIOLOGÍA DE LA PÉRDIDA NÚMERO DE PACIENTE		MEJORARON *				NO MEJORARON			
		AR	PIHH	HI	OTRAS	AR	PIHH	HI	OTRAS
		8	6	3	3	8	0	3	0

* Las concentraciones de AMPc y GMPc de saliva parotídea después de 600 mg de teofilina fueron significativamente mayores en pacientes que mejoraron que en pacientes que no mejoraron (véanse las Tablas I, II)

Pacientes que mejoraron frente a pacientes que no mejoraron por tipo de pérdida del olfato

a $X^2 = 5,2$ ($p < 0,05$)

AR, rinitis alérgica

PIHH, hipogeusia e hiposmia de tipo posterior a la gripe

HI, lesión en la cabeza

Otros (reacción farmacológica, idiopática, post quimioterapia)

Clasificada por diagnóstico, la distribución de la etiología de la pérdida del olfato entre los pacientes que mejoraron fue similar a la que se notificó anteriormente en varias publicaciones. Entre los pacientes que no mejoraron, sin embargo, no hubo pacientes que tuviesen PIHH u "otras" causas de pérdida del olfato. De hecho, solo dos etiologías comprendieron la etiología de la pérdida del olfato entre pacientes que no mejoraron, ya sea rinitis alérgica o lesión en la cabeza (Tabla XII).

ANÁLISIS

Los resultados observados fueron inesperados. Estos resultados, sin embargo, sugieren que los cambios en GMPc pueden ser más pertinentes para los cambios en la función olfativa que la medición de AMPc puesto que, entre los pacientes que mejoraron, los niveles de GMPc aumentaron al intervalo normal, mientras que para AMPc aumentaron, pero no al intervalo normal.

Estos resultados también sugieren que la administración de teofilina a la misma dosis da como resultado diferencias en la mejora del olfato, en los niveles de AMPc o GMPc de saliva y en los niveles de teofilina en suero en este grupo de pacientes. No hay estudios previos que sugieran efectos diferenciales de la respuesta al fármaco o cambios bioquímicos relacionados con la ingesta de teofilina. Este tipo de cambio, sin embargo, se ha observado anteriormente con muchos fármacos y es bien conocido en varias patologías. De hecho, la resistencia a los fármacos ha sido importante para comprender los efectos diferenciales de los fármacos y su influencia en procesos metabólicos. Aunque el número de pacientes en este estudio es relativamente pequeño, aparentemente este es el primer informe de resistencia a fármacos para la administración oral de teofilina.

Los pacientes con resistencia a la teofilina parecen tener características clínicas específicas por las que pueden identificarse antes del tratamiento y el desarrollo de esta resistencia. Se descubrió que los pacientes que no mejoraron tenían lesiones en la cabeza y rinitis alérgica. Además, estos pacientes presentan una preponderancia de un tipo grave de pérdida del olfato (hiposmia de tipo I), uno en el que no pueden reconocer el carácter de ningún olor.

Los datos obtenidos también sugieren que esta resistencia está presente independientemente de la dosis del fármaco, aunque es más obvio a dosis más altas del fármaco. Además, los efectos de resistencia a fármacos parecen ser más robustos con respecto a los niveles de GMPc de saliva en lugar de AMPc. Los niveles de GMPc salival entre los pacientes que mejoraron volvieron a los niveles observados anteriormente en sujetos normales. Los niveles de AMPc de saliva aumentaron, significativamente a la dosis más alta de teofilina administrada, pero no aumentaron a los niveles

medidos en sujetos normales.

Mientras que los niveles de teofilina en sangre aumentaron en ambos grupos de pacientes a medida que aumentaba la dosis de teofilina (200 mg, 400 mg, 600 mg), los niveles de teofilina en sangre fueron significativamente más altos en el grupo que mejoró en comparación con el grupo que no mejoró después de 600 mg del fármaco. El nivel de teofilina en sangre en el grupo que mejoró fue de 12,4 mg/dl, mientras que fue de 8,7 mg en el grupo que no mejoró (Tablas XI y XII). Mientras que el nivel de teofilina en los pacientes que mejoraron está en el intervalo normal para los efectos terapéuticos del fármaco (10-20 mg/dl), el nivel en el grupo que no mejoró no lo está. Los datos anteriores sugieren que los pacientes que mejoran con teofilina presentan niveles plasmáticos de 2-14 mg/dl, por lo que no sería razonable implicar que estas diferencias entre estos dos grupos sean atribuibles solo a las diferencias obtenidas en la teofilina sérica. Si bien este es sin duda un factor relacionado con la resistencia a fármacos, como es bien sabido por muchos otros estudios, esta diferencia puede no explicar todas las diferencias entre estos dos grupos.

El ensayo sin enmascaramiento de teofilina en el Ejemplo 1 demuestra la utilidad de la teofilina para restaurar el sentido del olfato en pacientes con pérdida del olfato. Los estudios actuales indican que múltiples factores influyen en el tratamiento satisfactorio de los pacientes con hipoxia y que se requiere un tratamiento exhaustivo para que el tratamiento sea satisfactorio. Estos factores incluyen ensayos en cuanto al tipo y el grado de pérdida del olfato, el descubrimiento de la etiología de la pérdida del olfato del paciente, el análisis de los niveles plasmáticos de teofilina y el análisis de la secreción de la glándula parótida de AMPc y GMPc. En particular, el nivel de GMPc de saliva parotídea destaca como predictivo de la respuesta clínica dado el hallazgo inesperado de que los niveles de GMPc se correlacionan con la recuperación del sentido del olfato. Esta observación permite el desarrollo de una pauta de ensayo para seleccionar la terapia adecuada. A un paciente se le puede administrar una dosis convencional de estímulo de teofilina u otro inhibidor de PDE y después se determina el nivel de GMPc de saliva parotídea. A los pacientes que consiguen un nivel umbral de GMPc después del estímulo, se les puede recetar la dosis adecuada que conseguirá el nivel plasmático objetivo en estado estacionario del inhibidor de PDE. A los pacientes cuyos niveles de GMPc de saliva parotídea no logran conseguir el nivel umbral pueden estimularse con una dosis más alta del inhibidor de PDE, se les añade otro inhibidor de PDE u otro agente activo a la dosificación del inhibidor de PDE original o se cambian a otro inhibidor de PDE como se garantiza clínicamente. De esta manera, un médico puede determinar la dosis óptima de inhibidor de PDE para un paciente sin realizar la titulación de aumento de dosis larga utilizada en el estudio original detallado en el Ejemplo 1.

En algunos casos, se proporciona un método para seleccionar pacientes para la terapia con inhibidor de PDE para la anosmia o la hiposmia que comprende: administrar a un paciente una dosis de estímulo de un inhibidor de PDE; determinar el nivel salival de GMPc; y comparar el nivel de GMPc salival del paciente con un valor umbral, en el que los pacientes que tienen un nivel salival de GMPc igual o superior al valor umbral son candidatos para la terapia con inhibidor de PDE para tratar la anosmia o la hiposmia. En algunos casos, la dosis de estímulo es de 200 mg, 400 mg, 600 mg u 800 mg de teofilina. En algunos casos, el valor umbral es de al menos 0,08, 0,10, 0,12, 0,14, 0,16, 0,18, 0,20, 0,22, 0,24, 0,26 o 0,28 pmol/ml.

En algunos casos, el valor umbral es igual o sustancialmente similar al valor medio de GMPc visto en individuos normales después de la misma dosis de estímulo. En otros casos, el valor umbral no es inferior al 10 %, 20 %, 30 %, 40 % o 50 % del valor medio de GMPc salival observado en individuos normales después de la misma dosis de estímulo.

Ejemplo 3

Se inscribieron pacientes con hiposmia para quienes la etiología de la pérdida del olfato no se asocia a lesiones en la cabeza o rinitis alérgica en un ensayo sin enmascaramiento de teofilina inhalable. Los pacientes comienzan con una dosis inicial de no más de 500 µg formulada como una pulverización líquida o polvo seco que se ha de entregar como una dosis dosificada. Inicialmente, solo se inscriben pacientes locales para conseguir una titulación de dosis más rápida. Comienzan grupos de 5 pacientes con no más de 500 µg de teofilina y continúan durante 1 mes.

Los pacientes se someten a ensayo para mejorar la agudeza olfativa usando la técnica de elección forzada convencional usando cuatro olores como se describe en el Ejemplo 1. Adicionalmente, se obtienen mediciones subjetivas de la función olfativa usando una escala de 0-100 como se describe en el Ejemplo 1. También se extraen muestras de sangre para determinar el nivel de teofilina en sangre para medir su relación con la recuperación esperada del olfato.

La administración nasal de teofilina proporciona concentraciones iniciales altas de teofilina que se depositan sobre el epitelio olfativo, exponiendo de este modo las neuronas olfativas y sus cilios sensoriales a concentraciones más altas de teofilina que las que se consiguen mediante la administración oral evitando el metabolismo de primer paso. La administración nasal proporciona al menos una recuperación equivalente de la agudeza olfativa comparable a la conseguida con la teofilina administrada por vía oral al tiempo que evita o al menos reduce los efectos secundarios provocados por los niveles plasmáticos de teofilina más altos observados con la administración oral.

Ejemplo 4

Los pacientes con hiposmia para quienes la etiología de la pérdida del olfato no se asocia a lesiones en la cabeza o rinitis alérgica se inscriben en un ensayo sin enmascaramiento de un inhibidor de PDE1 inhalable. Más preferentemente, un inhibidor de PDE1C2 tal como éster etílico del ácido eburnamenina-14-carboxílico (vinpocetina), 8-metoximetil-1-metil-3-(2-metilpropil) xantina (8MM-IBMX), zaprinast (M&B 22948), 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidinona (rolipram), 4-(3-butoxi-4-metoxibencil)-2-imidazolidinona (RO20-1724), 1,6-dihidro-2-metil-6-oxo-(3,4'-bipiridina)-5-carbonitrilo (milrinona), trequinsina (HL725) y/o combinaciones de los mismos debido al alto nivel de expresión de PDE1C2 en el epitelio olfativo. Los pacientes comienzan con una dosis inicial de 500 µg formulada como una pulverización líquida o polvo seco entregada como una dosis dosificada. Inicialmente, solo se inscriben pacientes locales para conseguir una titulación de dosis más rápida. Grupos de 5 pacientes comienzan con 500 µg del inhibidor de PDE1 o el inhibidor de PDE1C2 y continúan durante 1 mes.

Los pacientes se someten a ensayo para mejorar la agudeza olfativa usando la técnica de elección forzada convencional usando cuatro olores como se describe en el Ejemplo 1. Adicionalmente, se obtienen mediciones subjetivas de la función olfativa usando una escala de 0-100 como se describe en el Ejemplo 1. También se extraen muestras de sangre para determinar los niveles en sangre del inhibidor de PDE1 o del inhibidor de PDE1C2 y su relación con la respuesta observada del paciente.

La administración nasal del inhibidor de PDE1 o el inhibidor de PDE1C2 proporciona una exposición más alta del inhibidor de PDE1 o del inhibidor de PDE1C2 a las neuronas olfativas nasales que la que puede conseguirse a través de la administración oral. Esto proporciona al menos una recuperación equivalente de la agudeza olfativa comparable a la conseguida con el inhibidor de PDE1 o el inhibidor PDE1C2 administrados por vía oral, evitando o reduciendo los efectos secundarios provocados por los niveles plasmáticos más altos del inhibidor PDE1 o inhibidor PDE1C2 observados con la administración oral.

Ejemplo 5

Diez pacientes con hiposmia se seleccionaron entre 400 pacientes con hiposmia para participar en un estudio piloto para determinar la seguridad y la eficacia de la teofilina intranasal para el tratamiento de la hiposmia. Estos pacientes se trataron anteriormente con teofilina oral o se cambiaron de teofilina oral a teofilina intranasal al comienzo del estudio. La selección para su inclusión en el estudio intranasal se basó en varios criterios. 1) no respuesta a la teofilina oral; 2) efectos secundarios graves con la teofilina oral que impidieron alcanzar una dosis de fuerza suficiente para restaurar la función olfativa; y/o 3) preferencia por la medicación intranasal sobre la medicación oral.

A través de una evaluación cuidadosa de los niveles de teofilina en plasma, saliva y mucosidad nasal en pacientes con hiposmia que toman teofilina a dosis de 200-800 mg a diario, se determinó que una dosis de 20 µg de teofilina administrada por vía intranasal en cada fosa nasal (o 40 µg en total) era suficiente para producir efectos localizados similares a los conseguidos con teofilina oral de 200-400 mg a diario. Adicionalmente, la administración regional de una dosis tan baja evitaría producir los efectos secundarios observados con la administración oral.

Preparación intranasal

Se preparó un lote de teofilina para la administración intranasal a una dosis de 20 µg/0,4 ml disolviendo 250 mg de polvo de metilparabeno y 250 mg de polvo de propilparabeno en 5 ml de propilenglicol. A continuación se disolvieron 50 mg de teofilina, polvo anhidro, en una pequeña cantidad de cloruro de sodio al 0,9 %. Los parabenos disueltos se añadieron a la solución de teofilina y se mezclaron bien. Se añadió suficiente cloruro de sodio al 0,9 % a la mezcla para llevar el volumen total a 1000 ml. La solución se esterilizó por filtración a través de un filtro estéril de 0,2 µm. Se cargaron jeringuillas de 1 ml con 0,4 ml de la solución estéril y después se taparon con una tapa a prueba de manipulaciones. Se enviaron muestras representativas a un laboratorio de ensayos independiente para ensayos de pH, endotoxina, esterilidad y contaminación fúngica, además de la determinación de la concentración de teofilina. Los resultados del ensayo demostraron que la preparación tenía 20,716 µg de teofilina por 0,4 ml con un pH de 5,9. Adicionalmente, la endotoxina estaba por debajo de 1,0 UE/ml y la preparación era estéril y no tenía contaminación por hongos.

Diseño del estudio

El médico supervisor del estudio explicó a cada paciente el propósito, el riesgo y los beneficios de participar en el estudio. Antes de la inscripción en el estudio, cada paciente leyó y firmó un formulario de consentimiento informado. A continuación, se instruyó a cada paciente sobre la técnica adecuada de administración intranasal.

Los pacientes interrumpieron su uso de teofilina oral al momento de ingresar al estudio (ocho pacientes) o cuatro meses antes de ingresar al estudio (dos pacientes).

Los cambios en la función olfativa se determinaron en cuatro períodos específicos:

Tiempo 0 - al comienzo del estudio.

Tiempo 1 - una semana después de comenzar la teofilina intranasal

Tiempo 2 - dos semanas después de comenzar la teofilina intranasal

Tiempo 4 - cuatro semanas después de comenzar la teofilina intranasal

Después de alcanzar el Tiempo 4, el estudio se suspendió y los pacientes regresaron a su uso de teofilina oral si estaba indicado.

Mediciones del estudio

En cada uno de los cuatro períodos de tiempo del estudio se realizó la siguiente batería de ensayos y se obtuvieron muestras.

Mediciones de ensayo objetivo

Ensayos de la función gustativa

La función gustativa se midió por umbral de detección (DT), umbral de reconocimiento (RT), estimación de magnitud (ME) y hedónica (H) para cuatro saborizantes (NaCl, sacarosa, HCl, urea) mediante el uso de una técnica de gota escalonada convencional de elección forzada y de tres estímulos descrita en el Ejemplo 1 y la referencia 53.

Ensayos de la función olfativa

La función olfativa se midió para DT, RT, ME y H para cuatro odorizantes (piridina, nitrobenzeno, tiofeno, acetato de amilo) mediante el uso de la técnica de olfateo escalonada convencional de elección forzada y de tres estímulos descrita en el Ejemplo 1 y en la referencia 53.

Fluidos corporales

Se obtuvo sangre por punción venosa para recoger plasma y glóbulos rojos utilizados para medir metales traza (Cu, Zn, Mg), diversas enzimas, teofilina y otros restos químicos.

La saliva se recogió con una cubeta Lashley modificada como se describe en el Ejemplo 2 y se usó para medir metales traza (Cu, Zn, Mg), diversas enzimas (AMPc, GMPc, CA VI, etc.), teofilina y otros restos químicos.

Se recogió mucosidad nasal mediante el uso de una técnica convencional y se usó para medir metales traza (Cu, Zn, Mg), diversas enzimas (AMPc, GMPc, CA VI, etc.), teofilina y otros restos químicos. Los metales traza se midieron por espectrofotometría de absorción atómica (como se ha descrito anteriormente) usando un espectrofotómetro de absorción atómica Thermo-Jarrel Ash de haz doble. La CA VI se midió mediante análisis enzimático de la actividad de la enzima mediante la modificación de los presentes inventores del método de Richli, et al. Los nucleótidos cíclicos se midieron mediante un ensayo ELISA sensible espectrofotométrico de 96 placas sensible proporcionado por Applied Biosystems, Mineápolis, MN.

Mediciones de ensayo subjetivas

Las respuestas subjetivas al tratamiento se obtuvieron independientemente de cualquier interacción con el personal clínico mediante el uso de una escala de 0-100 para medir la respuesta de la función gustativa y la función olfativa al tratamiento indicando 0 que no hay respuesta, indicando 100 el regreso a la función normal e indicando los números intermedios una respuesta intermedia.

Técnica de tratamiento

Los pacientes insertaron una jeringuilla de plástico que contenía 0,4 ml de líquido (20 µg de teofilina) en cada fosa nasal una vez al día. La investigación previa de la técnica de inyección con jeringuillas para la administración intranasal de fármacos indicó que un volumen de 0,4 ml entregado en cada fosa nasal era suficiente para entregar la dosis del fármaco sin que el líquido saliera de las fosas nasales o directamente en la faringe. La dosis del fármaco se entregó a través de una boquilla de plástico que se ajustaba perfectamente a la jeringuilla cargada que estaba fijada directamente a la boquilla. Se suministró una boquilla por cada conjunto de dos jeringuillas en cada kit de aplicación. El paciente fijó la boquilla en una jeringuilla, colocó la boquilla de forma segura en la fosa nasal inferior e inyectó el contenido de la jeringuilla directamente en la bóveda inferior de una fosa nasal acompañado de una inhalación moderada. Esta técnica se usó después para la segunda jeringuilla utilizada para la otra fosa nasal. Se instruyó a los pacientes para que administraran el fármaco sentados o de pie con la cabeza en una posición vertical y erecta.

Los pacientes recibieron 15 dosis en cada una de las dos ocasiones devolviendo todas las jeringuillas utilizadas a la clínica después del uso para garantizar un uso correcto y completo.

RESULTADOS

Diez pacientes con hiposmia se inscribieron en el estudio; ocho pacientes han completado las cuatro fases del estudio con los dos pacientes restantes aún en proceso. No se observaron efectos secundarios del uso intranasal, incluyendo, ninguna congestión nasal, prurito nasal, molestias nasales, tos o sabor inusual o amargo. Ningún paciente presentó una mayor pérdida del olfato durante el estudio. Esto demuestra que los pacientes que interrumpieron su medicación oral en el momento del inicio del estudio, que oscilaba entre 400 y 800 mg de teofilina oral al día, recibieron al menos una dosis localizada equivalente de teofilina en el epitelio olfativo nasal como se consiguió con su dosis oral total.

De los ocho pacientes que completaron el estudio, seis notificaron una mejora subjetiva en la función gustativa y olfativa (>10-20 % sobre los resultados anteriores con teofilina oral). Los niveles plasmáticos de teofilina para los ocho pacientes fueron cero, lo que indica que, se absorbió, como máximo, una fracción indetectable de teofilina intranasal por vía sistémica. Además, estos datos demuestran que a un nivel de dosificación de 20 µg por fosa nasal, se entrega más teofilina localmente al epitelio olfativo nasal que la que se entrega por 200-800 mg de teofilina oral porque los seis pacientes que experimentaron un aumento de la agudeza olfativa con la teofilina intranasal notificaron que su agudeza disminuyó con la reanudación de su dosis oral anterior de teofilina.

En general, de los primeros ocho pacientes, seis (75 %) presentaron una mejora subjetiva en la función olfativa en el estudio notificando los otros dos pacientes el mantenimiento de la mejora en la agudeza olfativa conseguida anteriormente con teofilina oral.

ANÁLISIS

Los resultados preliminares de este ensayo de teofilina intranasal indican que los pacientes pueden administrar el fármaco sin dificultad. Adicionalmente, no se observaron efectos secundarios con la administración intranasal de teofilina. Adicionalmente, todos los pacientes prefirieron la administración intranasal a la administración oral, notando seis de los ocho pacientes evaluables estudiados una mejora significativa en la función gustativa y olfativa después del uso de intranasal sobre la conseguida con la teofilina oral. Ninguno de los diez pacientes notificó disminución de su función olfativa mediante la administración intranasal, lo que demuestra que están recibiendo al menos una dosis equivalente de teofilina por administración intranasal. Como los dos últimos pacientes aún no han completado el estudio, el número de pacientes que responden a la terapia intranasal puede aumentar aún más. Además, la agudeza gustativa y olfativa fue estable o mejoró sin producir niveles medibles de teofilina en sangre.

Uno de los pacientes que consiguió un sentido del olfato mejorado no deseaba devolver la porción no utilizada de la teofilina intranasal, puesto que la metodología también potenció satisfactoriamente su respiración nasal, la homeostasis nasal y la capacidad de dormir más profundamente por la noche debido a la mejora de la función nasal.

Ejemplo 6

Objetivo: Determinar si la teofilina metilpropil parabeno intranasal puede corregir la hiposmia e hipogeusia.

Diseño: Los inventores realizaron un estudio piloto abierto en pacientes con hiposmia e hipogeusia con las siguientes 3 condiciones: (1) antes del tratamiento, (2) después del tratamiento oral con teofilina y (3) después del tratamiento intranasal con teofilina. Con cada condición, los inventores realizaron evaluaciones subjetivas de las funciones gustativa y olfativa, mediciones cuantitativas del gusto (gustometría) y el olfato (olfatometría) y mediciones del nivel de teofilina en suero y del peso corporal.

Lugar: La Clínica del Gusto y el Olfato en Washington, DC.

Pacientes: Se seleccionaron diez pacientes con hiposmia e hipogeusia clínicamente relacionados con los efectos de una enfermedad vírica, rinitis alérgica, traumatismo craneoencefálico, hiposmia congénita y otros procesos de enfermedades crónicas.

Intervenciones: Se administró teofilina metilpropil parabeno oral, de 200 a 800 mg/día durante 2 a 12 meses, a cada paciente. Este tratamiento se suspendió durante 3 semanas a 4 meses cuando se administró teofilina metilpropil parabeno intranasal, 20 µg/día en cada fosa nasal, durante 4 semanas.

Principales mediciones de resultado: Al término de cada condición, la función gustativa y olfativa se determinó subjetivamente, por medio de gustometría y olfatometría, con medición de los niveles de teofilina en suero y del peso corporal.

Resultados: El tratamiento con teofilina oral mejoró la agudeza gustativa y olfativa en 6 pacientes después de 2 a 12 meses de tratamiento. El tratamiento con teofilina intranasal mejoró la agudeza gustativa y olfativa en 8 pacientes después de 4 semanas, con una mejora superior con respecto a después de la administración oral. Ningún efecto adverso acompañó el uso de fármaco intranasal. El peso corporal aumentó con cada tratamiento, pero fue superior después de la administración intranasal que después de la administración oral.

Conclusiones: El tratamiento con teofilina intranasal es más seguro y eficaz para mejorar la hiposmia e hipogeusia que el tratamiento con teofilina oral.

La pérdida del olfato (hiposmia) y el gusto (hipogeusia) son síntomas comunes que afectan a miles de pacientes en los Estados Unidos, según lo publicado por varios investigadores. El tratamiento eficaz de estos síntomas se ha demostrado recientemente y no se ha establecido formalmente.

Antes de que se pueda establecer un tratamiento eficaz para corregir la pérdida de olfato y gusto, es necesaria una

base bioquímica para la causa de estos síntomas. Para lograr esto, los inventores determinaron que estos síntomas son provocados habitualmente por la disminución de la secreción de varios factores de crecimiento en la saliva y la mucosidad nasal. Los factores de crecimiento actúan sobre las células madre en las papilas gustativas y las células epiteliales olfativas para generar el elegante repertorio de componentes celulares en estos órganos sensoriales. Se cree que la estimulación del factor de crecimiento de estos órganos sensoriales mantiene la función normal gustativa y olfativa. Si estos factores de crecimiento disminuyeron por cualquiera de varias enfermedades y afecciones patológicas, entonces se producen hiposmia e hipogeusia. Estas afecciones y enfermedades incluyen deficiencias de trazas de metales; deficiencias de vitaminas; enfermedad hepática; diabetes mellitus; otros trastornos metabólicos, otorrinolaringológicos y neurodegenerativos, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer; y otros trastornos neurológicos. Por tanto, es necesario un tratamiento eficaz para aumentar la secreción de estos factores de crecimiento para mejorar la hipogeusia y la hiposmia y devolver la función gustativa y olfativa a la normalidad, como demuestran varios estudios anteriores.

Para comprender más acerca de estos procesos, un estudio exhaustivo de muchos pacientes con pérdida del olfato y el gusto determinó que los niveles de los factores de crecimiento de la mucosa salival y nasal adenosina monofosfato cíclica (AMPc) y guanosina monofosfato cíclica (GMPc) fueron más bajos que en sujetos sanos y fueron responsables de la aparición de hiposmia e hipogeusia en muchos de estos pacientes. De hecho, a medida que la hiposmia aumentó en gravedad, los niveles de estos factores de crecimiento de la saliva y la mucosidad nasal disminuyeron de manera coherente.

Para aumentar los niveles de AMPc y GMPc de la saliva y la mucosidad nasal y, por tanto, corregir la hipogeusia y la hiposmia, los inventores plantean la hipótesis de que el tratamiento con un inhibidor de la fosfodiesterasa sería útil. Para someter a ensayo esta hipótesis, un estudio previo de su institución administró teofilina oral a 312 pacientes con hiposmia e hipogeusia en un ensayo clínico controlado sin enmascaramiento. Los resultados de este estudio demostraron que el tratamiento con teofilina oral corrigió satisfactoriamente la hiposmia en más del 50 % de estos pacientes. Investigadores posteriores han utilizado otros inhibidores de fosfodiesterasa orales para corregir la hiposmia. Un estudio sin enmascaramiento también demostró que, a medida que aumentaban los niveles de AMPc y de GMPc en la mucosidad nasal, se corregía la hiposmia, mientras que en los pacientes en los que estos restos no aumentaron, no se corrigió la hiposmia. Estos resultados sugieren que algunos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento con teofilina oral.

Sin embargo, el tratamiento satisfactorio con teofilina oral que aumentó los niveles en la mucosidad nasal de AMPc y GMPc requirió mayores dosis de teofilina, a veces una duración prolongada del tratamiento y resistencia a los efectos adversos, incluyendo inquietud, malestar del tracto gastrointestinal, dificultades para dormir, taquicardia y otros síntomas no deseados. El tratamiento con teofilina también requirió determinaciones periódicas de los niveles de teofilina en sangre para garantizar una absorción adecuada del fármaco y la falta de efectos tóxicos. Estos esfuerzos limitaron el uso de este fármaco administrado por vía oral.

Debido a estos efectos adversos, los inventores quisieron aprender más sobre la farmacología de la administración de teofilina. Después del tratamiento con teofilina oral, el fármaco se encontró en la sangre, la mucosidad nasal y la saliva de una manera dependiente de la dosis. Estos resultados fueron coherentes con la mejora en la función olfativa como se demostró en pacientes con hiposmia en el ensayo clínico anterior. Los resultados de estos estudios y los esfuerzos para mejorar la eficacia terapéutica y reducir los efectos adversos de la administración oral de teofilina hicieron lógico administrar el fármaco por vía intranasal. De esta manera, el fármaco podría afectar a los receptores olfativos más directamente sin provocar los efectos adversos sistémicos asociados a la terapia oral.

Para lograr esto, con la asistencia de una compañía de dispositivos médicos establecida, se desarrolló un dispositivo de administración intranasal. Con la asistencia de una compañía farmacéutica establecida, el fármaco se envasó para la entrega intranasal estéril. Usando este dispositivo, se realizó un estudio piloto, controlado y sin enmascaramiento, de fuente única en 10 pacientes con hiposmia e hipogeusia y con niveles en saliva parotídea y mucosidad nasal de AMPc y GMPc por debajo del intervalo de referencia para determinar la seguridad y comparar las respuestas olfativas y gustativas después del tratamiento intranasal con teofilina, con respuestas del paciente antes de cualquier tratamiento y después del tratamiento con teofilina oral.

MÉTODOS

Pacientes

Los inventores seleccionaron 10 pacientes con hiposmia e hipogeusia de los 312 pacientes que participaron en el ensayo clínico controlado sin enmascaramiento previo en La Clínica del Gusto y el Olfato para este estudio piloto. Cada paciente se había sometido a una evaluación previa antes de cualquier tratamiento farmacológico, seguida de un tratamiento con teofilina oral. Estos pacientes tenían hiposmia e hipogeusia y presentaron niveles de AMPc y GMPc más bajos que sus respectivos intervalos de referencia en la saliva y la mucosidad nasal antes del tratamiento con teofilina. Estos 10 pacientes se seleccionaron entre el grupo sometido a evaluación y tratamiento previos para el ensayo intranasal porque (1) su respuesta a la teofilina oral fue subjetivamente submáxima; (2) desarrollaron efectos adversos después de intentar aumentar la dosis del fármaco para obtener una respuesta clínica más cercana a la

máxima, limitando de este modo la dosis administrada del fármaco; y (3) residían en un área cercana a La Clínica, lo que hacía que sus frecuentes visitas de regreso a La Clínica fueran más prácticas para cualquier ensayo clínico adicional.

- 5 Estos 10 pacientes incluyeron 7 hombres, de 37 a 77 (edad media [ETM], 64 [6]) años y 3 mujeres, de 47 a 77 años (62 [1 1]) años. Los pacientes tenían 1 de las siguientes 5 causas clínicas diferentes de disfunción sensorial: rinitis alérgica (n = 3), hiposmia e hipogeusia de tipo posterior a la gripe (n = 3), lesión en la cabeza (n = 2), hiposmia congénita 49 (n = 1) y otros trastornos (n = 1). Los pacientes sirvieron como su propio control a lo largo de cada condición de este estudio. Las condiciones incluyeron ningún tratamiento (antes del ingreso al estudio de teofilina oral),
10 tratamiento con teofilina oral y tratamiento con teofilina intranasal.

Procedimientos

- 15 Los cambios subjetivos en la función olfativa y gustativa en cada condición de estudio se midieron mediante un cuestionario antes de las mediciones de la función olfativa o gustativa. Las respuestas se clasificaron en una escala de 0 a 100, reflejando 0 ninguna respuesta subjetiva en la función sensorial general; 100, regreso a la función sensorial normal; y, valores entre 0 y 100, respuestas intermedias. La función sensorial general se definió como la capacidad de oler todos los olores e identificar todos saborizantes, aunque la intensidad de respuesta varió.

- 20 Las funciones olfativas y gustativas en cada condición de estudio se midieron mediante técnicas normalizadas de ensayos sensoriales psicofísicos. Las mediciones incluyeron la determinación de umbrales de detección (DT), umbrales de reconocimiento (RT), estimación de magnitud (ME) y respuesta hedónica (HR) para 4 olores (por ejemplo, piridina [pez muerto], nitrobenzeno [almendra amarga], tiofeno [petróleo] y acetato de amilo [aceite de plátano]) (olfatometría) y para 4 saborizantes (por ejemplo, cloruro de sodio [sal], sacarosa [dulce], clorhidrato [ácido] y urea [amargo]) (gustometría). Estas técnicas se han descrito anteriormente con olfatometría confirmada en un ensayo
25 clínico doble ciego controlado previo. Cada medición se realizó independientemente de cualquier conocimiento previo de respuesta.

- 30 Los niveles séricos de teofilina se midieron por polarización de fluorescencia en cada condición de tratamiento. El peso corporal se midió con una escala clínica calibrada durante cada condición de estudio y se notificó en la medición final en cada condición de estudio.

Protocolo de estudio

- 35 Los pacientes se sometieron a una evaluación clínica inicial en La Clínica para establecer la causa, el grado y el carácter de la hiposmia y la hipogeusia presentadas. Las mediciones en sangre, orina, eritrocitos, saliva y mucosidad nasal determinadas antes de su ingreso en el ensayo sin enmascaramiento de teofilina oral establecieron que la causa bioquímica de su hiposmia e hipogeusia estaba relacionada con que sus niveles en saliva y mucosidad nasal de AMPc y GMPc fueran inferiores al intervalo de referencia. Estos 10 pacientes se seleccionaron para este estudio basándose
40 en los criterios clínicos y de laboratorio señalados anteriormente.

- Los 10 pacientes en este estudio piloto intranasal ingresaron al estudio de teofilina oral anterior de acuerdo con un protocolo aprobado por la junta de revisión institucional del Centro Médico de la Universidad de Georgetown. En este ensayo previo, la teofilina oral se administró a diario en 2 dosis divididas (en el desayuno y el almuerzo) de 200, 400,
45 600 u 800 mg durante de 2 a 12 meses de tratamiento. El tratamiento se dividió en períodos de 2 a 4 meses, momento en el cual los pacientes regresaron a La Clínica para medir las respuestas sensoriales subjetivas, olfatometría, gustometría, nivel de teofilina en suero y peso corporal. Si el tratamiento con teofilina oral no pudo corregir la hiposmia a una dosis dada, la dosis de teofilina se aumentó en 200 mg y el paciente se reevaluó en intervalos de 2 a 4 meses a una dosis de 800 mg. Como se ha indicado anteriormente, los pacientes del estudio no obtuvieron ninguna respuesta clínica máxima a la teofilina oral o, mientras tomaban teofilina oral a una dosis dada, mostraron cierta mejora clínica pero experimentaron efectos adversos significativos que limitaron el aumento de la dosis oral según fuera necesario para conseguir el beneficio clínico máximo. En los 10 pacientes seleccionados para el estudio piloto intranasal, el tratamiento con teofilina oral se interrumpió de 3 semanas a 4 meses antes del inicio del ensayo de fármaco intranasal. En ese momento, el nivel medio de teofilina sérica (ETM) fue indetectable en cualquier paciente (0 [0] mg/l).
50

- Después se inició un estudio piloto de tratamiento con teofilina intranasal entre estos 10 pacientes. Este ensayo fue un estudio iniciado por el investigador de fase 1, sin enmascaramiento, de fuente única, controlado. La terapia farmacológica intranasal reflejó un ensayo compasivo de un método terapéutico potencialmente más útil para mejorar la hiposmia (e hipogeusia) que la teofilina oral. Antes del ensayo intranasal, se explicaron los riesgos y beneficios y los pacientes firmaron un consentimiento informado.
60

- El dispositivo de administración intranasal era una jeringuilla calibrada de 1 ml equipada con una boquilla que se ajustaba cómodamente en la fosa nasal anterior (Wolfe Tory Medical, Inc) y cargada en condiciones estériles con 20 µg de teofilina metilpropil parabeno en 0,4 ml de solución salina (Foundation Care). Se instruyó a los pacientes para que dirigieran la pulverización de forma superior en la cavidad nasal pero no posteriormente en la nasofaringe. Esta técnica se puso en práctica antes del inicio del estudio con solución salina estéril. Cada paciente usó la técnica
65

fácilmente y como se demostró antes de la administración del fármaco.

Cada paciente administró la dosis de teofilina en cada fosa nasal una vez al día durante todo el estudio. Los pacientes se evaluaron 1, 2 y 4 semanas durante el uso del fármaco con las mismas medidas utilizadas para el estudio oral.

Los valores para el ensayo oral se tomaron de las últimas mediciones realizadas antes de la interrupción del tratamiento con fármaco oral y antes del inicio del ensayo intranasal. Este período varió de 2 a 12 meses después del inicio del tratamiento oral y reflejó la mejora máxima en la función sensorial que cada paciente experimentó. Los valores para el estudio piloto intranasal se tomaron de mediciones obtenidas después de completar 4 semanas de tratamiento intranasal.

Se compararon la media y el error típico de la media para todos los valores obtenidos en cada condición de estudio. Las diferencias se consideraron significativas si $P < 0,05$ mediante el ensayo de t no apareado. Los ensayos de comparación apareados también se usaron con diferencias consideradas significativas si $P < 0,05$ por el ensayo de t .

RESULTADOS

Con la administración oral de teofilina, la hipogeusia mejoró después de 2 a 12 meses de tratamiento, pero la hipogeusia mejoró aún más a las 1 a 4 semanas de tratamiento intranasal (Figura 4). Los resultados de la gustometría después de la teofilina oral e intranasal se muestran en la Figura 4. Antes del tratamiento, los DT para sacarosa, clorhidrato y urea (menos sensibles) y los RT para todos los saborizantes eran elevados (menos sensibles) por encima de los niveles de referencia. Las estimaciones de magnitud para todos los saborizantes eran inferiores (menos sensibles) al nivel de referencia. Las respuestas hedónicas para cloruro de sodio, clorhidrato y urea eran inferiores (menos desagradables) a los niveles de referencia. Después del tratamiento oral con teofilina, los DT para sacarosa y clorhidrato y los RT para cloruro de sodio, clorhidrato y urea disminuyeron (más sensibles). Las estimaciones de magnitud para todos los saborizantes aumentaron (más sensibles) y HC para clorhidrato y urea aumentó (más desagradable) como se notificó anteriormente. Después del tratamiento con teofilina intranasal, los DT y RT para todos los saborizantes fueron más bajos (más sensibles) que antes del tratamiento o después del tratamiento con teofilina oral. Las estimaciones de magnitud para todos los saborizantes después del tratamiento con teofilina intranasal fueron más altas (más intensas) que antes de cualquier tratamiento o después del tratamiento con teofilina oral. Las respuestas hedónicas para cloruro de sodio, clorhidrato y urea fueron más negativas (más desagradables), mientras que los HR para la sacarosa fueron más positivos (más agradables) que antes de cualquier tratamiento o después del tratamiento con teofilina oral.

Después del tratamiento oral con teofilina, la hiposmia mejoró con 2 a 12 meses de tratamiento, pero mejoró más con teofilina intranasal después de 1 a 4 semanas de tratamiento (Figura 5). Las comparaciones por olfatometría del tratamiento con teofilina oral e intranasal se muestran en la Figura 5. Antes del tratamiento, en comparación con los niveles de referencia, los DT y RT para todos los odorizantes se elevaron (menos sensibles); las ME para todos los odorizantes disminuyeron (menos sensibles); los HR para piridina y tiofeno disminuyeron (menos desagradable); y los HR para nitrobenceno y acetato de amilo disminuyeron (menos agradable). Después del tratamiento oral con teofilina, los DT y RT para todos los odorizantes disminuyeron (más sensibles), las ME para todos los odorizantes aumentaron (más sensibles) y las HR para todos los odorizantes aumentaron (para piridina y tiofeno, más desagradables; para nitrobenceno y acetato de amilo, más agradables) como se ha notificado anteriormente. Después del tratamiento con teofilina intranasal, los DT y RT para cada olor fueron más bajos (más sensibles) que antes del tratamiento o después del tratamiento con teofilina oral. Las estimaciones de magnitud para cada olor fueron más altas (más intensas) que antes del tratamiento o después del tratamiento con teofilina oral. Las respuestas hedónicas al tiofeno fueron más negativas (más desagradables) y al nitrobenceno fueron más positivas (más agradables) que antes del tratamiento o después del tratamiento oral con teofilina.

Se notificó que la agudeza olfativa y gustativa mejoró subjetivamente con el tratamiento con teofilina oral, pero se notificó una mejora superior después de 4 semanas de tratamiento con teofilina intranasal. Después del tratamiento oral con teofilina, 6 pacientes notificaron un aumento general de la función gustativa y olfativa, mientras que 4 no notificaron mejora. Después del tratamiento con teofilina intranasal, 8 de los 10 pacientes notificaron una mejora general en las funciones gustativa y olfativa, mientras que 2 no notificaron mejora. Esta frecuencia de respuesta es más alta que la notificada anteriormente entre pacientes con hiposmia y tratados con teofilina oral, en la que un poco más del 50 % notificó mejora.

La agudeza gustativa y olfativa se midió como subjetivamente mejorada después del tratamiento con teofilina oral, pero esta mejora se midió como aumentada después de 4 semanas de tratamiento con teofilina intranasal (Figura 6). Después del tratamiento con teofilina intranasal, se midió una mejora de 2 veces para las funciones gustativa y olfativa en comparación con el tratamiento oral. Los resultados del ensayo de t apareado mostraron que las respuestas después de la teofilina intranasal fueron significativamente superiores a después del tratamiento con teofilina oral (sabor, $P < 0,05$; olor, $P < 0,025$).

El peso corporal aumentó desde los niveles de pretratamiento después del tratamiento con teofilina oral, pero el peso aumentó más después del tratamiento con teofilina intranasal. Después del tratamiento oral con teofilina, el peso medio

(ETM) aumentó en 1,5 (0,4) kg desde los valores de pretratamiento, mientras que después del tratamiento con teofilina intranasal, el peso aumentó en 2,5 (0,5) kg desde los valores de pretratamiento. Los pacientes relacionaron este cambio con el aumento del sabor de los alimentos obtenido por la función olfativa mejorada después del tratamiento con teofilina intranasal, que aumentó el apetito y el disfrute de los alimentos, lo que dio como resultado un aumento de peso posterior. Estos cambios se midieron en cada grupo de pacientes a pesar de que no hubo mejora sensorial en 4 pacientes después del tratamiento con teofilina oral y ninguna en 2 después del tratamiento con teofilina intranasal.

Durante el tratamiento con teofilina oral, el nivel medio (ETM) de teofilina sérica en el momento de la mejora máxima para estos 10 pacientes fue de 6,4 (2,0) mg/l (para convertir en micromoles por litro, multiplicar por 5,55). Durante el tratamiento intranasal con teofilina, el nivel medio de teofilina en suero fue de 0,0 (0,0). La interrupción del tratamiento intranasal con teofilina dio como resultado la pérdida de la función olfativa y gustativa en 1 semana en 2 pacientes y después de 6 semanas en 2. Cuatro pacientes notificaron cierta persistencia de la mejora después de 10 semanas.

COMENTARIO

Los resultados de este ensayo piloto sin enmascaramiento, de fuente única, controlado, demuestran que la teofilina oral mejoró eficazmente la hiposmia, como se ha notificado anteriormente. Lo más pronto que se midió esta mejora fue después de 2 meses de tratamiento, pero la mejora máxima varió de 4 a 12 meses. Estos resultados también demuestran que la teofilina oral fue eficaz para mejorar la hipogeusia en el mismo período de tiempo que la mejora en la agudeza olfativa.

Además, se demostró que la teofilina intranasal es segura y más eficaz que la teofilina oral para corregir la hiposmia e hipogeusia. Esta mejora se midió tan pronto como 1 semana después de comenzar el tratamiento, pero la mejora máxima varió de 1 a 4 semanas.

Los mecanismos por los cuales la teofilina intranasal fue más eficaz que la teofilina oral no están claramente definidos. La administración intranasal de fármacos evita el efecto hepático de primer paso de un fármaco oral, evitando el metabolismo inicial por el citocromo P450 y disminuyendo el metabolismo del fármaco administrado por vía oral, lo que permite que dosis más bajas de fármaco administradas por vía intranasal sean clínicamente eficaces. Esta reducción de la dosis del fármaco de un intervalo de 200 a 800 mg por vía oral a 40 µg por vía intranasal fue suficiente y lo suficientemente específica como para evitar también la producción de efectos adversos sistémicos. Este mecanismo de administración también puede evitar el desarrollo de resistencia a fármacos que ha ocurrido con la teofilina oral. Además, dado que presumiblemente más fármaco entra en contacto con el epitelio olfativo con la teofilina intranasal que con la teofilina oral, la administración nasal directa puede activar más receptores olfativos que la administración oral.

Sin embargo, acciones adicionales de la teofilina intranasal podrían potenciar su eficacia terapéutica. Se ha demostrado que la teofilina inhibe los síntomas de la rinitis alérgica, que afectó a 3 pacientes en el ensayo intranasal. Muchas de las enfermedades y afecciones que provocaron hiposmia e hipogeusia tienen un componente inflamatorio asociado que puede ser suprimido por los efectos antiinflamatorios de un inhibidor de fosfodiesterasa. Además, los fármacos introducidos por vía intranasal pueden entregarse en el cerebro (1) directamente por absorción a través de la placa cribiforme a lo largo del bulbo olfativo, (2) indirectamente por absorción a través de los receptores de la barrera hematoencefálica o (3) a través de combinaciones de ambos métodos. Aunque no se han realizado estudios de absorción de teofilina desde la mucosidad nasal en el cerebro, los estudios de insulina, factor de crecimiento nervioso, varios neurotransmisores y otros restos indican la captación de estos restos introducidos por vía intranasal en el cerebro.

Cualquiera que sea su mecanismo de acción, la teofilina intranasal en este estudio piloto corrigió la hiposmia e hipogeusia relativamente rápido en 8 de 10 pacientes con varios diagnósticos clínicos. Los 2 pacientes que no experimentaron mejora fueron hombres, uno con rinitis alérgica y el otro con los efectos de la enfermedad vírica.

Estos resultados son coherentes con estudios anteriores en los que varios fármacos intranasales fueron más eficaces que los fármacos orales. Los adrenocorticoesteroides inhalados fueron más eficaces con menos efectos adversos para el tratamiento del asma que los adrenocorticoesteroides orales y los adrenocorticoesteroides inhalados fueron más eficaces en el tratamiento del asma que el acetato de prednisolona oral. El zolmitriptán intranasal consiguió un control más rápido de las migrañas con menos efectos que el fármaco administrado por vía oral. La administración nasal de colágeno de pollo de tipo II suprimió la artritis adyuvante en ratas más eficazmente que la administración oral.

Sin embargo, también se ha notificado que los fármacos administrados por vía intranasal son tan eficaces como estos mismos fármacos administrados por vía oral. El valerato de estradiol intranasal fue tan eficaz como la administración oral para aliviar los síntomas postmenopáusicos, pero produjo mastalgia y sangrado uterino menos frecuentes. El acetato de desmopresina intranasal fue tan eficaz para la enuresis nocturna como el fármaco oral, pero a una dosis de una décima parte del fármaco oral. La desmopresina intranasal es la vía preferida para el tratamiento de la diabetes insípida central.

Actualmente, no existe un método de tratamiento generalmente aceptado clínicamente para la hiposmia e hipogeusia. Este estudio piloto sugiere un método simple, directo y seguro para mejorar la hiposmia e hipogeusia en un grupo variado de pacientes con ambas disfunciones. En conclusión, el tratamiento con teofilina intranasal fue seguro y eficaz para mejorar la hiposmia e hipogeusia y fue más eficaz que el tratamiento con teofilina oral.

5

Ejemplo 7

En este ejemplo, a uno o más sujetos con un trastorno gustativo y/u olfativo se les administran unidades de dosificación intranasales que contienen una cantidad eficaz de papaverina. A los sujetos se les administran las unidades de dosificación en forma de penacho usando un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis una vez al día en cada fosa nasal y experimentan una mejora en la función gustativa y/u olfativa. Las mejoras en la función gustativa y/u olfativa se evidencian por una disminución en el umbral de detección de al menos un odorizante y/o saborizante, una disminución en el umbral de reconocimiento de al menos un odorizante y/o saborizante, y/o un aumento en una estimación de magnitud de al menos un odorizante y/o saborizante. Los beneficios de la formulación intranasal se obtienen más rápidamente que para las combinaciones administradas por vía oral. Los beneficios de la formulación intranasal también se obtienen más rápidamente que para la administración intranasal con una jeringuilla.

10

15

Ejemplo 8

En este ejemplo, a uno o más sujetos con un trastorno gustativo y/u olfativo se les administran unidades de dosificación intranasales que contienen una cantidad eficaz de roflumilast. A los sujetos se les administran las unidades de dosificación en forma de penacho usando un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis una vez al día en cada fosa nasal y experimentan una mejora en la función gustativa y/u olfativa. Las mejoras en la función gustativa y/u olfativa se evidencian por una disminución en el umbral de detección de al menos un odorizante y/o saborizante, una disminución en el umbral de reconocimiento de al menos un odorizante y/o saborizante, y/o un aumento en una estimación de magnitud de al menos un odorizante y/o saborizante. Los beneficios de la formulación intranasal se obtienen más rápidamente que para las combinaciones administradas por vía oral. Los beneficios de la formulación intranasal también se obtienen más rápidamente que para la administración intranasal con una jeringuilla.

25

Ejemplo 9

En este ejemplo, a uno o más sujetos con un trastorno gustativo y/u olfativo se les administran unidades de dosificación intranasales que contienen una cantidad eficaz de cilostazol. A los sujetos se les administran las unidades de dosificación en forma de penacho usando un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis una vez al día en cada fosa nasal y experimentan una mejora en la función gustativa y/u olfativa. Las mejoras en la función gustativa y/u olfativa se evidencian por una disminución en el umbral de detección de al menos un odorizante y/o saborizante, una disminución en el umbral de reconocimiento de al menos un odorizante y/o saborizante, y/o un aumento en una estimación de magnitud de al menos un odorizante y/o saborizante. Los beneficios de la formulación intranasal se obtienen más rápidamente que para las combinaciones administradas por vía oral. Los beneficios de la formulación intranasal también se obtienen más rápidamente que para la administración intranasal con una jeringuilla.

35

40

Ejemplo 10

En este ejemplo, a uno o más sujetos con un trastorno gustativo y/u olfativo se les administran unidades de dosificación intranasales que contienen una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa seleccionados entre el grupo que consiste en inhibidores no selectivos de fosfodiesterasa que no son teofilina, inhibidores de fosfodiesterasa 1, inhibidores de fosfodiesterasa 2, inhibidores de fosfodiesterasa 3, inhibidores de fosfodiesterasa 4, inhibidores de fosfodiesterasa 5, inhibidores de fosfodiesterasa 10, y una combinación de los mismos. A los sujetos se les administran las unidades de dosificación en forma de penacho usando un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis una vez al día en cada fosa nasal y experimentan una mejora en la función gustativa y/u olfativa. Las mejoras en la función gustativa y/u olfativa se evidencian por una disminución en el umbral de detección de al menos un odorizante y/o saborizante, una disminución en el umbral de reconocimiento de al menos un odorizante y/o saborizante, y/o un aumento en una estimación de magnitud de al menos un odorizante y/o saborizante. Los beneficios de la formulación intranasal se obtienen más rápidamente que para las combinaciones administradas por vía oral. Los beneficios de la formulación intranasal también se obtienen más rápidamente que para la administración intranasal con una jeringuilla.

45

50

55

Ejemplo 11

En este ejemplo, a uno o más sujetos con un trastorno gustativo y/u olfativo se les administran unidades de dosificación intranasales que contienen una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa que son cafeína, aminofilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, oxifilina, cinpocetina, EHNA, inamrinona, anagrelida, cilostazol, mesembrina, rolipram, ibudilast, piclamilast, luteolina, drotaverina, roflumilast, sildenafil, tadalafilo, vardenafilo, avanafilo, dipiridamol, papaverina o una combinación de los mismos. A los sujetos se les administran las unidades de dosificación en forma de penacho usando un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis una vez al día en cada fosa nasal y experimentan una mejora en la función gustativa y/u olfativa. Las mejoras en la función gustativa y/u olfativa se evidencian por una disminución en el umbral de detección de al menos un odorizante y/o

60

65

saborizante, una disminución en el umbral de reconocimiento de al menos un odorizante y/o saborizante, y/o un aumento en una estimación de magnitud de al menos un odorizante y/o saborizante. Los beneficios de la formulación intranasal se obtienen más rápidamente que para las combinaciones administradas por vía oral. Los beneficios de la formulación intranasal también se obtienen más rápidamente que para la administración intranasal con una jeringuilla.

5

Ejemplo 12

En este ejemplo, a uno o más sujetos con un trastorno gustativo y/u olfativo se les administran unidades de dosificación intranasales que contienen una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa que no son teofilina. A los sujetos se les administran las unidades de dosificación en forma de penacho usando un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis una vez al día en cada fosa nasal y experimentan una mejora en la función gustativa y/u olfativa. Las mejoras en la función gustativa y/u olfativa se evidencian por una disminución en el umbral de detección de al menos un odorizante y/o saborizante, una disminución en el umbral de reconocimiento de al menos un odorizante y/o saborizante, y/o un aumento en una estimación de magnitud de al menos un odorizante y/o saborizante. Los beneficios de la formulación intranasal se obtienen más rápidamente que para las combinaciones administradas por vía oral. Los beneficios de la formulación intranasal también se obtienen más rápidamente que para la administración intranasal con una jeringuilla.

10

15

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de pulverización nasal de múltiples dosis para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en el epitelio nasal de un sujeto para su uso en el tratamiento de un trastorno gustativo u olfativo en un sujeto, que entrega una unidad de dosificación en un penacho tras el accionamiento, en el que la unidad de dosificación comprende el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más excipientes; en el que la unidad de dosificación no comprende teofilina; y en el que el penacho tiene un volumen total de 25 μ l a 200 μ l y una distribución del tamaño de gotita caracterizada por:
 - (a) menos de aproximadamente el 5 % de las gotitas en el penacho que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 10 μ m,
 - (b) un D_{10} de más de 12,5 μ m, en el que aproximadamente el 10 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D_{10} ,
 - (c) un D_{50} de 30 a aproximadamente 70 μ m, en el que aproximadamente el 50 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D_{50} ,
 - (d) un D_{90} de menos de 200 μ m, en el que aproximadamente el 90 % de las gotitas en el penacho tienen un tamaño inferior al D_{90} , y
 - (e) una expansión de 1 a aproximadamente 6, en el que la expansión se calcula de acuerdo con: $(D_{90} - D_{10})/D_{50}$.
2. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa se seleccionan entre el grupo que consiste en inhibidores selectivos de fosfodiesterasa 1, inhibidores selectivos de fosfodiesterasa 2, inhibidores selectivos de fosfodiesterasa 3, inhibidores selectivos de fosfodiesterasa 4, inhibidores selectivos de fosfodiesterasa 5, inhibidores selectivos de fosfodiesterasa 10, y combinaciones de los mismos.
3. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa se seleccionan entre el grupo que consiste en vinpocetina, EHNA, inamrinona, anagrelida, cilostazol, mesembrina, rolipram, ibudilast, piclamilast, luteolina, drotaverina, roflumilast, sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil, avanafil, dipiridamol, papaverina, y combinaciones de los mismos.
4. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la cantidad eficaz de uno de los uno o más inhibidores de fosfodiesterasa es, individualmente, de 1 μ g a 200 μ g.
5. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, en el que la distribución del tamaño de gotita **se caracteriza** por el D_{10} que es de 15 μ m a 25 μ m.
6. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la distribución del tamaño de gotita **se caracteriza por** el D_{50} que es de 30 μ m a 40 μ m.
7. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la distribución del tamaño de gotita **se caracteriza por** el D_{90} que es de 75 μ m a 100 μ m.
8. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la distribución del tamaño de gotita **se caracteriza por** la extensión que es de 1 a 2.
9. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el penacho adicionalmente **se caracteriza por** tener una ovalidad de 1.
10. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el penacho adicionalmente **se caracteriza por** tener una geometría de 45 ° a 75 °.
11. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento del trastorno olfativo que es anosmia, hiposmia o disosmia.
12. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento del trastorno gustativo que es ageusia, hipogeusia o disgeusia.

13. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el uno o más inhibidores de fosfodiesterasa se administran una o dos veces al día en cada fosa nasal.
- 5 14. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el sujeto experimenta una mejora clínicamente detectable en la función gustativa u olfativa a las 1-4 semanas de comenzar el tratamiento.
- 10 15. El dispositivo para la entrega de uno o más inhibidores de fosfodiesterasa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el sujeto experimenta una disminución en una puntuación de umbral de detección (DT), una disminución en una puntuación de umbral de reconocimiento (RT, del inglés *recognition threshold*), un aumento en una puntuación de estimación de magnitud (ME, del inglés *magnitude estimation*) o un cambio en una puntuación hedónica (H) medidos con una técnica escalonada gradual de elección forzada, de tres estímulos, usando uno o más compuestos de ensayo odorizantes o saborizantes después de administrar el uno o más
- 15 inhibidores de fosfodiesterasa al sujeto.

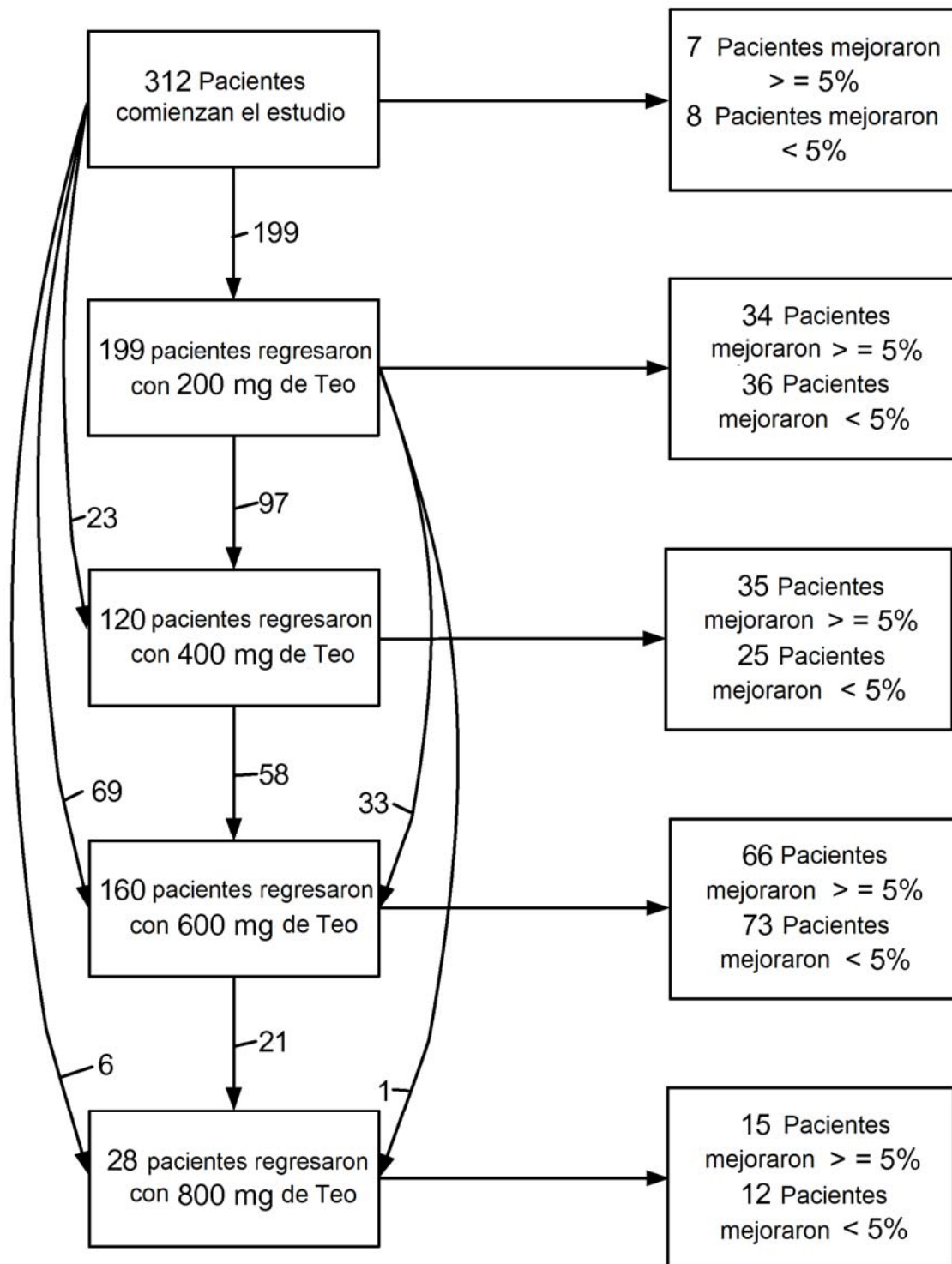
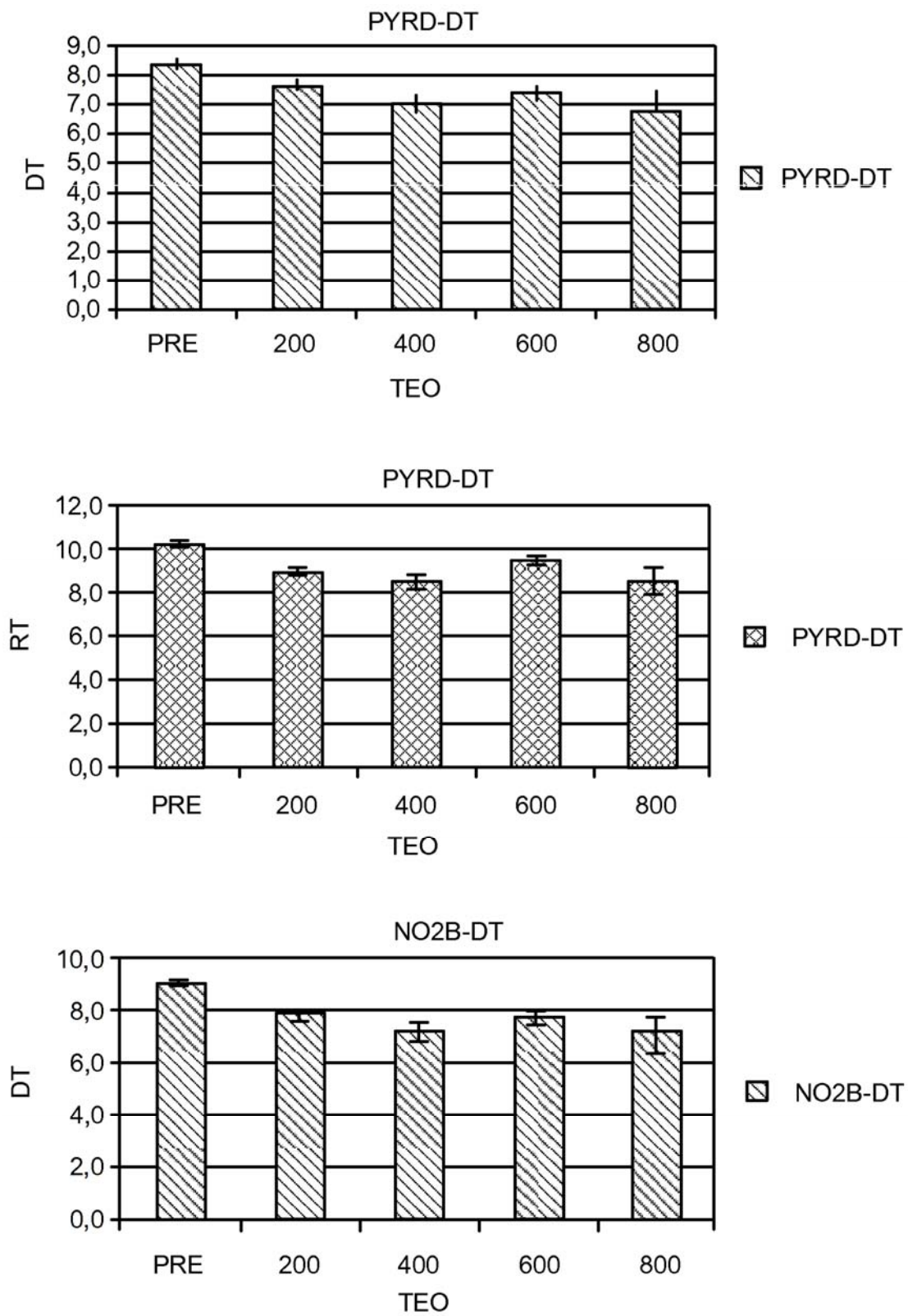


FIG. 1

**FIG. 2**

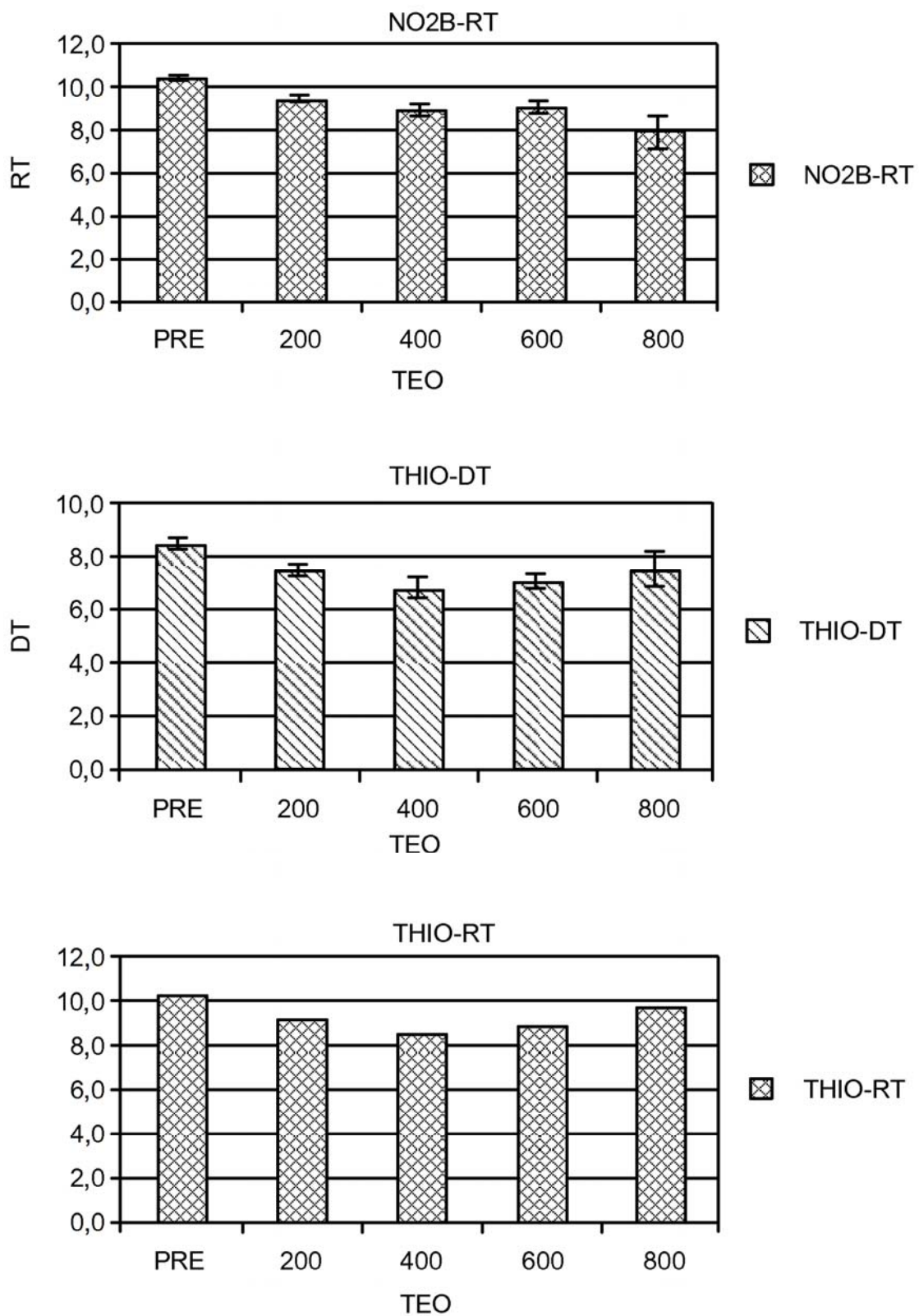


FIG. 2
(Continuación)

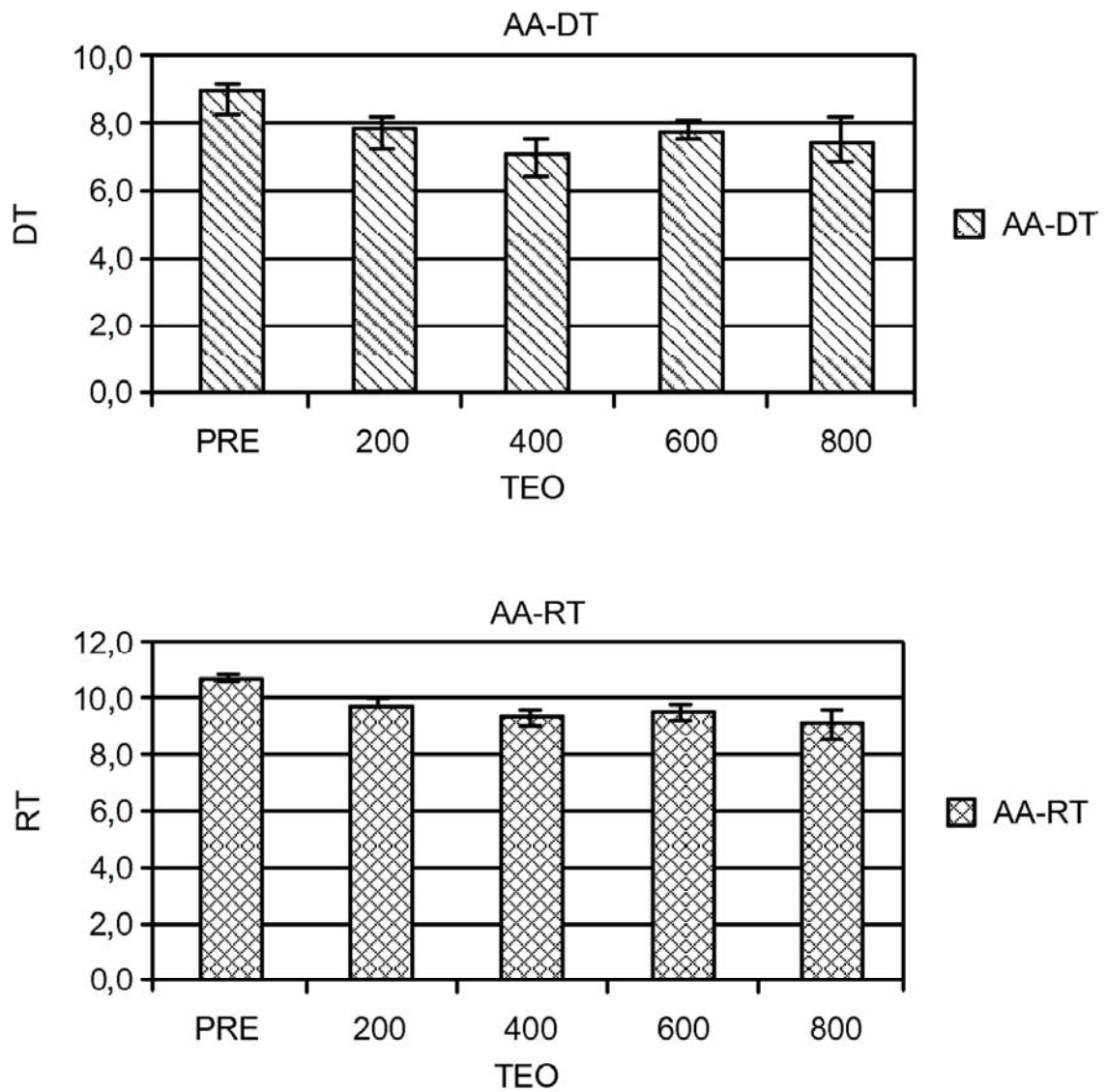
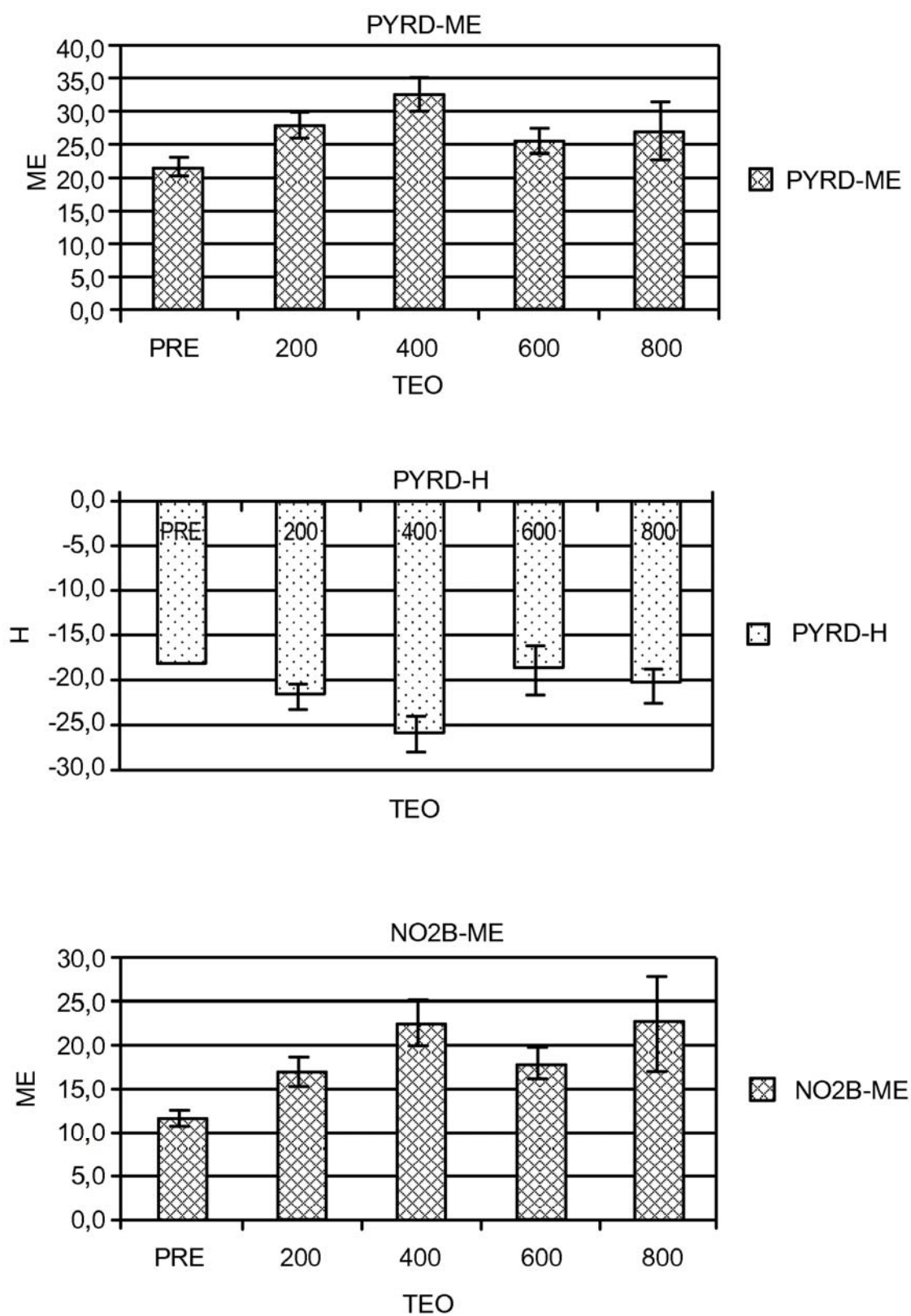


FIG. 2
(Continuación)

**FIG. 3**

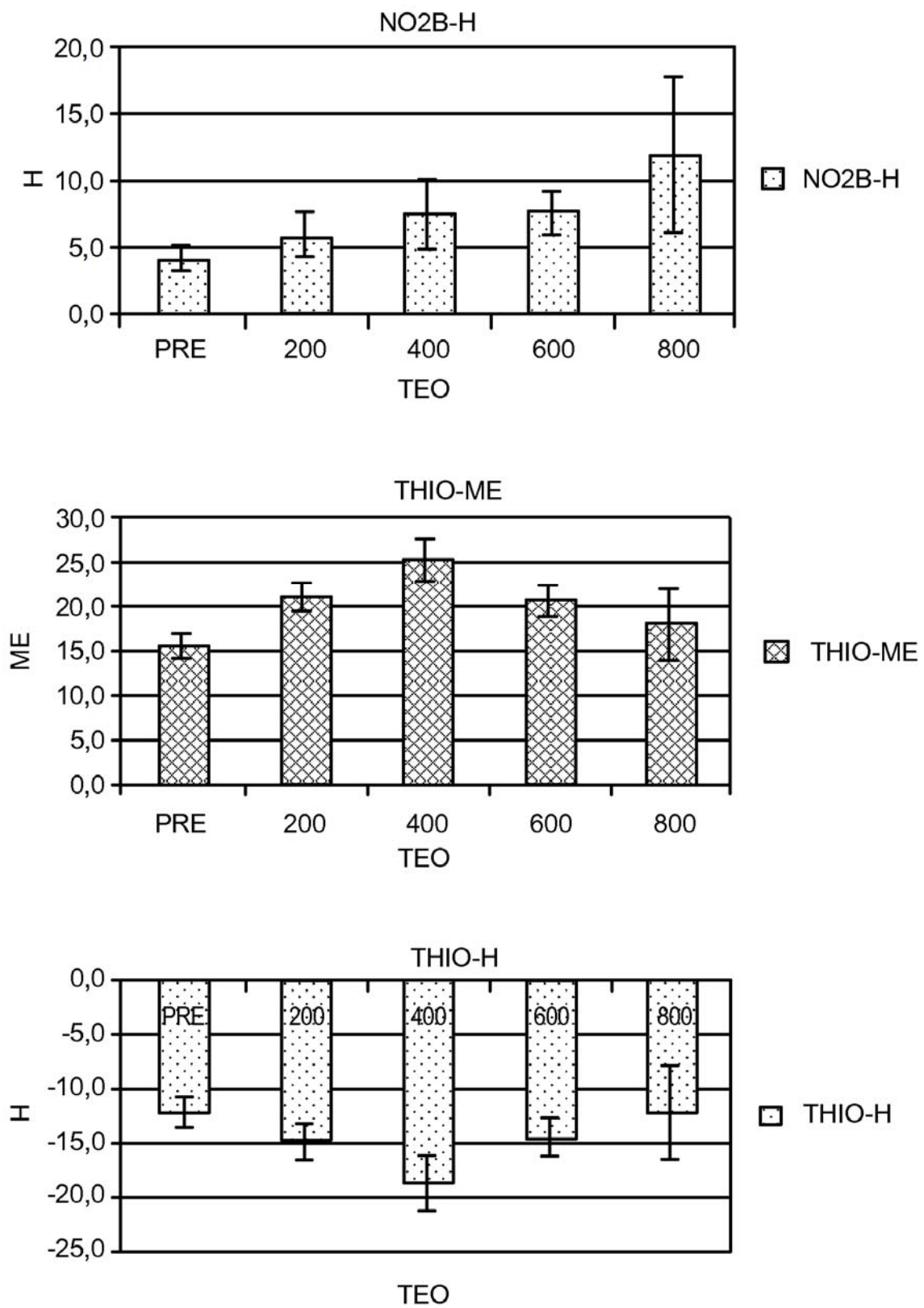


FIG. 3
(Continuación)

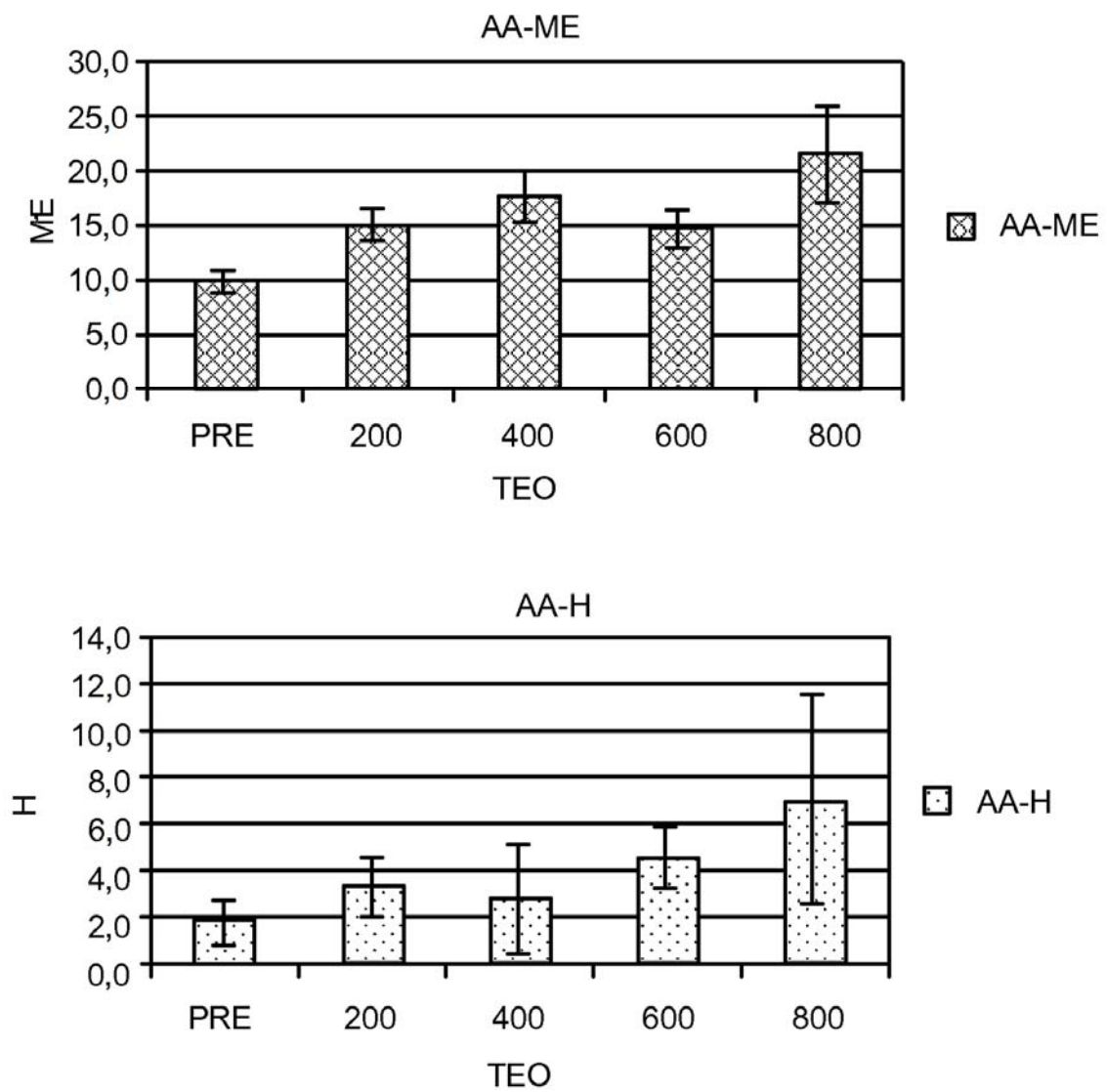


FIG. 3
(Continuación)

Condición	Gustometría, media (ETM)															
	Cloruro de sodio				Sacarosa				Clorhidrato				Urea			
	BU, mmol/l		%		BU, mmol/l		%		BU, mmol/l		%		BU, mmol/l		%	
	DT	RT	ME	HR	DT	RT	ME	HR	DT	RT	ME	HR	DT	RT	ME	HR
Antes del tratamiento	3,3 (0,2)	3,6 (0,3)	46 (12)	-38 (10)	3,6 (0,3)	3,8 (0,3)	38 (10)	28 (10)	4,2 (0,4)	5,2 (0,7)	38 (9) a	-28 (7)	5,1 (0,3) b	5,4 (0,5)	32 (8) c	-27 (8) c
Después del tratamiento con teofilina anhidra oral ^d	3,3 (0,2)	3,3 (0,2)	48 (9)	-35 (10)	3,5 (0,2)	4,0 (1,0)	40 (10)	28 (9)	3,5 (0,2)	3,5 (0,2) e	44 (10)	-32 (9)	4,3 (0,2) e	4,6 (0,4)	34 (11) c	-33 (11) a
Después del tratamiento con teofilina metilpropil parabeno intranasal ^f	2,6 (0,4)	3,2 (0,3)	57 (11)	-48 (11)	2,2 (0,3) g, h	2,4 (0,3) g	50 (12)	34 (12)	2,1 (0,4) h, i, j	2,6 (0,4) g, h	52 (10)	-37 (10)	3,2 (0,5) i, k	3,7 (0,6) g	42 (9) j	-37 (10) a
Nivel de referencia	3,3 (0,3)	3,4 (0,2)	68 (4)	-51 (4)	3,3 (0,2)	3,4 (0,2)	60 (4)	26 (3)	3,4 (0,4)	3,5 (0,4)	66 (4)	-59 (3)	3,6 (0,4)	3,7 (0,4)	68 (4)	-66 (3)

Abreviaturas: BU, unidades de frasco; DT, umbral de detección; HR, media aritmética de la respuesta hedónica; ME, respuesta de estimación de magnitud media; RT, umbral de reconocimiento.

- a P < 0,01 en comparación con los niveles de referencia.
- b P < 0,005 en comparación con los niveles de referencia.
- c P < 0,001 en comparación con los niveles de referencia.
- d Indica una mejora máxima después del tratamiento con teofilina oral.
- e P < 0,05 en comparación con antes del tratamiento.
- f Indica mejora después de 4 semanas de tratamiento con teofilina intranasal.
- g P < 0,005 en comparación con antes del tratamiento,
- h P < 0,01 en comparación con el tratamiento con teofilina oral,
- i P < 0,001 en comparación con antes del tratamiento,
- j P < 0,05 en comparación con los niveles de referencia.
- k P < 0,05 en comparación con los niveles de referencia.

FIG. 4

Condición	Olfatometría, media (ETM)															
	Piridina				Nitrobenzeno				Tiofeno				Acetato de amilo			
	BU, mmol/l	RT	ME	HR	BU, mmol/l	RT	ME	HR	BU, mmol/l	RT	ME	HR	BU, mmol/l	RT	ME	HR
Antes del tratamiento	8,9 (0,7) a	9,3 (0,8) b	16 (6) a	-14 (5)	9,1 (0,7) a	10,1 (0,6) c	6 (2) a	3 (2)	9,4 (0,7) a	10,2 (0,4) a	10 (2) a	-3 (2) b	9,5 (0,7) a	11,0 (0,5) a	0,6 (0,3) a	0 (0)
Después del tratamiento con teofilina anhidra oral ^d	6,3 (0,6) a, e	6,3 (0,6) f	25 (8) a	-24 (9)	5,9 (1,0) g	6,5 (0,9) e	23 (9) c	20 (10)	6,0 (0,8) c, f	6,3 (1,1) f, h	20 (9) a	-17 (8)	5,4 (0,9) i, j	6,1 (0,9) h, k	21 (8) b, g	20 (9) e
Después del tratamiento con teofilina metilpropil parabeno intranasal ^f	5,9 (0,8) a, e	6,2 (0,9) g	27 (7) a	-22 (7)	4,2 (1,0) i	5,1 (1,1) k	24 (7) c, g	21 (7) g, j	4,7 (1,2) i	5,8 (1,1) i, j	23 (7) a	-18 (9)	3,3 (0,9) k	3,3 (0,9) k, m	22 (7) b, i	12 (8)
Nivel de referencia	3,7 (0,3)	6,0 (0,7)	64 (3)	-20 (2)	3,6 (0,4)	6,0 (0,6)	51 (4)	4 (1)	3,2 (0,6)	3,3 (0,5)	66 (4)	-13 (2)	3,1 (0,5)	3,3 (0,6)	51 (4)	1 (1)

Abreviaturas: BU, unidades de frasco; DT, umbral de detección; HR, media aritmética de la respuesta hedónica; ME, respuesta de estimación de magnitud media; RT, umbral de reconocimiento.

- a $P < 0,001$ en comparación con los niveles de referencia.
- b $P < 0,005$ en comparación con los niveles de referencia.
- c $P < 0,01$ en comparación con los niveles de referencia.
- d Indica una mejora máxima después del tratamiento con teofilina oral.
- e $P < 0,05$ en comparación con antes del tratamiento.
- f $P < 0,01$ en comparación con antes del tratamiento.
- g $P < 0,02$ en comparación con antes del tratamiento.
- h $P < 0,02$ en comparación con el nivel de referencia.
- i $P < 0,005$ en comparación con antes del tratamiento.
- j $P < 0,05$ en comparación con el nivel de referencia.
- k $P < 0,001$ en comparación con antes del tratamiento.
- l Indica una mejora después de 4 semanas de tratamiento con teofilina intranasal.
- m $P < 0,05$ en comparación con el tratamiento con teofilina oral.

FIG. 5

Condición	Cambio, %			
	Gusto		Olfato	
	Media (ETM)	Intervalo	Media (ETM)	Intervalo
Tratamiento con teofilina anhidra oral ^a	+ 10,5 (5,6)	0-50	14,0 (6,3)	0-60
Tratamiento con teofilina metilpropilparaben intranasal ^b	+ 22,0 (7,8) ^c	0-80	+ 28,0 (8,6) ^d	0-90

a Indica una mejora máxima después del tratamiento con teofilina oral.

b Indica una mejora después de 4 semanas de tratamiento con teofilina intranasal.

c $P < 0,05$ en comparación con la respuesta a la teofilina oral.

d $P < 0,025$ en comparación con la respuesta a la teofilina oral.

FIG. 6