

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 822 562**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01) **A61P 25/16** (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2015 PCT/AU2015/050591**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16049700**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2015 E 15848100 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2020 EP 3200828**

(54) Título: **Composiciones intranasales para el tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos y degenerativos**

(30) Prioridad:

03.10.2014 AU 2014903944

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.05.2021

(73) Titular/es:

**LACHESIS BIOSCIENCES LIMITED (100.0%)
24 Mickle Cres
Warrnambool, VIC 3280, AU**

(72) Inventor/es:

MORGAN, TIMOTHY MATTHIAS

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 822 562 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

Composiciones intranasales para el tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos y degenerativos

5 Campo técnico

La presente invención se refiere en general a composiciones farmacéuticas intranasales. En particular, la presente invención se refiere a la entrega potenciada y sostenida de agentes farmacéuticos a través de la mucosa nasal para la entrega sistémica de fármacos. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición intranasal que comprende rivastigmina para el tratamiento de enfermedades neurológicas y neurodegenerativas. La presente patente se refiere a una formulación intranasal acuosa de liberación sostenida que comprende rivastigmina de acuerdo con las presentes reivindicaciones.

Antecedentes

15 Las enfermedades y trastornos neurológicos y neurodegenerativos representan afecciones potencialmente debilitantes y pueden afectar a personas de todas las edades. Las enfermedades y trastornos neurológicos y neurodegenerativos pueden ser afecciones adquiridas, congénitas, hereditarias o esporádicas. Normalmente se asocian a grados ampliamente variables de dificultad que puede tener consecuencias significativas mentales, emocionales, físicas y económicas para los individuos.

20 Las enfermedades y trastornos neurodegenerativos se caracterizan normalmente por una disfunción progresiva del sistema nervioso y pueden asociarse a la atrofia de las estructuras centrales o periféricas afectadas del sistema nervioso. Los ejemplos de enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero sin limitación, demencia, incluyendo la Enfermedad de Alzheimer, enfermedades nerviosas degenerativas, encefalitis, epilepsia, hidrocefalia, ictus, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, cáncer de cerebro, síndrome de disfunción cognitiva, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Huntington.

25 30 El término "demencia" se usa con frecuencia para referirse a una amplia categoría de enfermedades del cerebro caracterizadas por una disminución progresiva de la cognición y la capacidad mental en donde la memoria, el pensamiento y el juicio pueden deteriorarse. Este tipo de enfermedad neurodegenerativa normalmente afecta a los mayores de 60 años, sin embargo, también se conocen formas inicio precoz de la enfermedad. Se estima que aproximadamente 24 millones de personas en todo el mundo padecen demencia y se estima que aproximadamente en el 50 al 70 % de estas personas se debe a la enfermedad de Alzheimer.

35 40 La enfermedad de Alzheimer es una afección altamente variable que se presenta y se desarrolla de manera diferente en cada individuo. Aunque la causa y la progresión de la enfermedad no se comprenden bien, existen muchos síntomas comunes. En las etapas iniciales, los pacientes con frecuencia presentan pérdida de memoria a corto plazo. A medida que la enfermedad progresá, los síntomas pueden incluir confusión, irritabilidad, agresión, cambios de humor, problemas con el lenguaje y pérdida de memoria a largo plazo. Las últimas etapas se caracterizan con frecuencia por la pérdida de las funciones corporales, lo que en última instancia da como resultado la muerte.

45 50 El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer por lo general se basa en una evaluación del comportamiento y la cognición, sin embargo, se requieren escáneres cerebrales y un examen del tejido cerebral para un diagnóstico definitivo. Otras enfermedades neurológicas y neurodegenerativas también se asocian a síntomas similares a la demencia. Por ejemplo, habitualmente se desarrolla demencia en las etapas avanzadas de la enfermedad de Parkinson. Asimismo, se ha reconocido que el síndrome de disfunción cognitiva tiene similitudes con la enfermedad de Alzheimer.

55 60 Hasta ahora, no se conoce ninguna cura para la demencia o la enfermedad de Alzheimer. Los tratamientos actuales incluyen tratamientos farmacéuticos y psicosociales, sin embargo, no se conoce ningún medicamento o tratamiento que alivie o revierta los síntomas primarios de la enfermedad de Alzheimer ofreciendo los tratamientos actuales normalmente un beneficio sintomático relativamente pequeño.

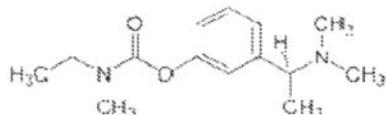
65 Una reducción de la actividad de las neuronas colinérgicas se asocia a la enfermedad de Alzheimer. Puede usarse la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa, por tanto, para aumentar la concentración de acetilcolina en el cerebro y contrarrestar la pérdida de acetilcolina provocada por la muerte de neuronas colinérgicas. Los tratamientos farmacéuticos actuales para los síntomas cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer incluyen, por tanto, inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas del receptor de NMDA.

Los documentos de patente US 2003/0225031 y US 2006/0003989 se refieren a inhibidores de la acetilcolinesterasa para la prevención y el tratamiento de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central, incluyendo la demencia y la enfermedad de Alzheimer, a través de entrega intranasal.

65 La rivastigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, se usa actualmente para el tratamiento de pacientes que padecen afecciones neurológicas, tales como la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad

de Parkinson (Birks *et al.* 2009; Birks *et al.* 2015; Maidment *et al.* 2006). Asimismo, se ha demostrado que el uso de inhibidores de la colinesterasa ayuda a mejorar la función colinérgica asociada a otros trastornos, incluyendo el síndrome de disfunción cognitiva (González-Martínez A. *et al.* 2013; Araujo JA. *et al.* 2011).

- 5 La rivastigmina tiene la siguiente estructura, y también puede proporcionarse en forma de sal o hidrato farmacéuticamente aceptable:



- 10 En la actualidad, la rivastigmina está disponible en forma de cápsula o solución para administración oral y en forma de parche transdérmico. Sin embargo, las formas disponibles por vía oral de rivastigmina se asocian a efectos secundarios significativos, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y astenia (Feldman y Lane 2007; Winblad *et al.* 2007). Adicionalmente, la rivastigmina oral tiene una biodisponibilidad oral absoluta baja de aproximadamente el 35 % a una dosis de 3 mg, y a dosis orales más altas de 6 mg y superiores presenta una farmacocinética oral no lineal (Hossain 15 *et al.*, 2002). El tratamiento eficaz de la enfermedad de Alzheimer requiere, idealmente, la inhibición de la colinesterasa central con el fin de mejorar la señalización colinérgica en el cerebro (Cutler *et al.*, 1998; Gobburu *et al.* 2001). Sin embargo, también puede producirse una mayor inhibición de la colinesterasa periférica cuando se administran dosis más altas de un fármaco dado para contrarrestar la biodisponibilidad baja, como es el caso de la rivastigmina oral. A su vez, esto puede dar como resultado un mayor riesgo de acontecimientos adversos y efectos secundarios no deseados asociados.

20 Aunque el parche transdérmico de rivastigmina aborda algunas de estas deficiencias, se sabe que provoca irritación de la piel en una proporción significativa de pacientes y también puede alterar los ritmos circadianos, dando como resultado patrones de sueño perturbados (Larner 2010; Grossberg *et al.* 2010; Kurz *et al.* 2009). Por consiguiente, se descubrió que la tasa de interrupción del tratamiento para el parche transdérmico era más alta que la de la cápsula oral (Winblad *et al.*, 2007).

25 En consecuencia, existe la necesidad constante de desarrollar métodos nuevos de tratamiento de enfermedades y trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer.

30 Sumario

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que la administración intranasal de inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como la rivastigmina, puede ofrecer un tratamiento mejorado para enfermedades y trastornos del desarrollo 35 neurológico, tales como la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. En particular, la entrega intranasal puede proporcionar ventajosamente una entrega potenciada de inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como la rivastigmina.

40 Las formulaciones de la presente invención pueden permitir que un agente activo se absorba de manera sostenida proporcionando una biodisponibilidad mejorada a dosis bajas o reducidas y/o una mayor duración de la acción. Ventajosamente, las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una incidencia reducida de efectos secundarios en comparación con otros métodos de entrega de fármacos.

45 En consecuencia, en un aspecto, la presente invención proporciona una formulación intranasal acuosa de liberación sostenida que comprende rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente modificador del pH y un agente espesante, en donde el pH de la formulación está en el intervalo de 3 a 6.

50 La entrega intranasal de fármacos ofrece muchas ventajas, incluyendo la absorción rápida debido a la abundancia de vasos capilares, un inicio rápido de la acción, evitar el metabolismo de primer paso hepático y utilidad para la medicación crónica. Adicionalmente, las formulaciones intranasales acuosas también proporcionan facilidad de administración, especialmente en la administración en forma de una pulverización intranasal.

55 Las formulaciones intranasales acuosas que comprenden rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente modificador del pH y un agente espesante de acuerdo con la invención pueden proporcionar ventajosamente un equilibrio entre la facilidad de administración mediante entrega intranasal y la adherencia de la formulación a la mucosa nasal. En particular, las formulaciones acuosas que comprenden rivastigmina, un agente modificador del pH y un agente espesante de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma de una pulverización intranasal estable pero que proporciona suficiente tiempo de residencia en la mucosa nasal para permitir la absorción transnasal del agente activo. Además, las formulaciones intranasales acuosas de acuerdo con la presente 60 invención pueden permitir adicionalmente la administración de una dosis baja o reducida de un agente activo, la liberación sostenida del agente activo, una duración más larga de la acción y/o una incidencia reducida de efectos secundarios en comparación con otros métodos de entrega de fármacos.

En particular, el agente modificador del pH de las formulaciones intranasales de la presente invención puede proporcionar o ajustar el pH de la formulación a un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a 6. Sorprendentemente se ha descubierto que cuando las formulaciones intranasales de la presente invención se formulan con un intervalo de pH de aproximadamente 3 a 6, la formulación, en particular el agente activo, puede presentar una estabilidad farmacéutica aumentada. Asimismo, también se ha descubierto que un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a 6 ayuda a solubilizar el agente activo en solución.

Adicionalmente, el agente espesante de las formulaciones intranasales de la presente invención puede modificar la viscosidad de la formulación para proporcionar una adherencia mejorada de la formulación a la mucosa nasal sin afectar negativamente a la facilidad de administración, en particular la administración en forma de una pulverización intranasal. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, el agente espesante puede aumentar adicionalmente el tiempo de residencia de la formulación en la mucosa nasal, reducir la pérdida de la formulación a través del aclaramiento mucociliar de las fosas nasales y/o mejorar la absorción transnasal. El agente espesante comprende del 0,25 % al 2 % en peso de la composición total.

En otro aspecto, las formulaciones intranasales acuosas de acuerdo con la invención pueden comprender adicionalmente un agente sensorial. El agente sensorial de acuerdo con la presente invención puede proporcionar ventajosamente al paciente retroalimentación sensorial tras el uso, por ejemplo, que la formulación intranasal de la presente invención se ha entregado en el lugar correcto dentro de la fosa nasal. Asimismo, el agente sensorial también puede ajustar la viscosidad en combinación con el agente espesante, para equilibrar adicionalmente la facilidad de administración de la formulación, en particular en forma de una pulverización intranasal, con la posterior adhesión de la formulación a la mucosa nasal.

En otro aspecto más, las formulaciones intranasales acuosas de acuerdo con la invención pueden proporcionar ventajosamente una biodisponibilidad absoluta equivalente al menos al 60 % del agente activo, por ejemplo, en forma de base libre de rivastigmina, donde la biodisponibilidad se refiere a la fracción de la dosis administrada del agente activo que alcanza la circulación sistémica (torrente sanguíneo).

En un aspecto adicional, las formulaciones intranasales acuosas de acuerdo con la invención pueden comprender adicionalmente un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agonista del receptor sigma-1, un antagonista de NMDA, un agonista de receptores nicotínicos de acetilcolina y combinaciones de los mismos. Cuando las formulaciones intranasales acuosas de la presente invención que comprenden rivastigmina se administran en combinación con un agente terapéutico adicional, una formulación de este tipo puede reducir o aliviar adicionalmente uno o más de los síntomas primarios de un trastorno neurodegenerativo dado, tal como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

En otros aspectos más, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero, que comprende administrar una formulación intranasal que comprende rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente modificador del pH y un agente espesante, en donde la formulación tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a 6.

En una o más realizaciones, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo puede ser demencia provocada por enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

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

La referencia a cualquier técnica anterior en la presente memoria descriptiva no es, y no debería tomarse como, un reconocimiento o cualquier forma de sugerencia de que esta técnica anterior forma parte del conocimiento general común.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1 a 5 representan diversos perfiles de difusión para formulaciones nasales aplicadas a mucosa nasal de bovino adulto recién extirpada, contenida en el interior de células de difusión de flujo continuo *in vitro*. Los perfiles de difusión representan la Cantidad Acumulativa de Rivastigmina en forma del equivalente de base libre (Q Riv) a lo largo del tiempo (h).

Fig. 1: Q Riv a través de mucosa nasal bovina (de 0 a 6 h) para Formulación 1 (● símbolos redondos, n = 8) y Formulación de Control 4 (■ símbolos cuadrados, n = 8) después de una dosis finita (5 ml/cm²) a 0 h.

Fig. 2: Q Riv a través de mucosa nasal bovina (de 0 a 12 h) para Formulación 1 (● símbolos redondos, n = 4) y Formulación de Control 4 (■ símbolos cuadrados, n = 8) después de una dosis finita (5 ml/cm²) a 0 h.

Fig. 3: Q Riv a través de mucosa nasal bovina (de 0 a 18 h) para Formulación 1 (● símbolos redondos, n = 4) y Formulación 2 (■ símbolos cuadrados, n = 4) después de dosis finitas (5 ml/cm^2) repetidas a 0 h y 6 h.

5 **Fig. 4:** Q Riv a través de mucosa nasal bovina (de 0 a 24 h) para Formulación 3 (● símbolos redondos, n = 4) después de una dosis finita (20 ml/cm^2) a 0 h.

10 **Fig. 5:** Diagrama de una célula de difusión de flujo continuo; que incluye membrana de mucosa nasal (1); formulación sobre superficie de la membrana (2); entrada de la solución receptora (3); cámara de la solución receptora (4); salida de la solución receptora (5); ventana de visión transparente (6).

15 **Fig. 6:** Perfiles de concentración plasmática media ($\pm \text{DT}$)-tiempo de rivastigmina después de la administración de i) rivastigmina 1 mg en forma de una infusión intravenosa constante (○); o ii) 3,126 mg de pulverización intranasal (●) en individuos ancianos sanos (n = 8).

20 **Fig. 7:** Perfiles de concentración plasmática media ($\pm \text{DT}$)-tiempo de NAP226-90 después de la administración de i) 1 mg de rivastigmina 1 mg en forma de una infusión intravenosa constante (○); o ii) 3,126 mg de pulverización intranasal (●) en individuos ancianos sanos (n = 8).

Descripción detallada

25 La presente invención se refiere a composiciones intranasales para el tratamiento de enfermedades o trastornos neurodegenerativos tales como la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer. En particular, la presente invención se refiere a composiciones intranasales que comprenden rivastigmina para tratar enfermedades o trastornos neurodegenerativos.

30 La presente invención también se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades o trastornos neurodegenerativos que comprenden administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de una composición intranasal como se describe en el presente documento.

35 Las composiciones y métodos de la presente invención se formulan para la entrega intranasal. En particular, la entrega de fármacos nasal de agentes activos de acuerdo con la presente invención ofrece una serie de ventajas, incluyendo, pero sin limitación, una absorción rápida, un inicio rápido de la acción, evitar el metabolismo de primer paso hepático y facilidad de administración.

40 Más particularmente, las composiciones y métodos de la presente invención pueden reducir o aliviar ventajosamente uno o más de los síntomas primarios de un trastorno neurodegenerativo dado, por ejemplo, los síntomas de la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson. En algunos aspectos, las composiciones y métodos de la presente invención pueden permitir ventajosamente que un agente activo se absorba de manera sostenida proporcionando una biodisponibilidad mejorada a dosis más bajas y/o una duración más larga de la acción. Por ejemplo, en una o más realizaciones, la presente invención puede proporcionar una entrega sostenida y potenciada de inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como la rivastigmina. En determinadas realizaciones, la presente invención puede proporcionar una incidencia reducida de efectos secundarios, en comparación con los tratamientos y/o métodos de entrega actuales.

45 Preferentemente, la persona necesita dicho tratamiento, aunque el compuesto puede administrarse en un sentido profiláctico.

50 Las referencias a una "afección neurodegenerativa", un "trastorno neurodegenerativo" o una "enfermedad neurodegenerativa", se usan indistintamente y deben comprenderse como una referencia a una afección caracterizada por alteraciones cognitivas, emocionales y conductuales de base neurológica.

55 Las afecciones neurodegenerativas pueden afectar a la función del cerebro o de los nervios periféricos. Son resultado del deterioro de las neuronas y se caracterizan por una disfunción nerviosa central o periférica progresiva. Se dividen en dos grupos: afecciones que provocan problemas de movimiento o de sensibilidad y afecciones que afectan a la memoria o relacionadas con la demencia. En una o más realizaciones, la afección neurodegenerativa es una afección que se asocia a la modulación de la acetilcolinesterasa. Por ejemplo, las afecciones neurodegenerativas de acuerdo con la invención pueden incluir la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia, telangiectasia, enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, tabes dorsal, síndrome de Guillain-Barré y neuropatías periféricas tales como neuropatías traumáticas (corte o aplastamiento de nervios), isquémicas, metabólicas (diabetes, uremia), infecciosas, alcohólicas, yatrogénicas y genéticas.

El término "demencia", como se usa en el presente documento estaría claro para los expertos en la materia e incluye afecciones caracterizadas por un deterioro cognitivo, emocional y conductual de base neurológica, en particular el *Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales IV* esboza y caracteriza la demencia por la presencia de:

- 5 • *Deficiencias cognitivas múltiples*, incluyendo el deterioro de la memoria y al menos uno de los siguientes: afasia, apraxia, agnosia o alteración del funcionamiento ejecutivo; y
 - *Deterioro de la función social u ocupacional*
- 10 La referencia a "síntomas característicos de la demencia" y a "síntomas característicos de la enfermedad de Alzheimer" debe comprenderse como una referencia a uno cualquiera o más síntomas que pueden aparecer en un individuo que padece demencia, en particular la demencia asociada a enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson. Estos síntomas pueden ser evidentes en todo el curso de la enfermedad o pueden ser evidentes solo transitoria o periódicamente. Por ejemplo, un individuo puede presentar un deterioro grave de la memoria y una función social deteriorada en respuesta a señales ambientales o a factores estresantes específicos.
- 15 También debe comprenderse que no todos los individuos que padecen demencia o enfermedad de Alzheimer presentan los síntomas objeto. Por ejemplo, algunos individuos pueden padecer deficiencias cognitivas sin un deterioro evidente de la función social. Sin embargo, para los fines de la presente invención, esta definición abarca cualquier síntoma de este tipo, independientemente de si muchos o pocos pacientes presentan alguna vez realmente el síntoma dado. Sin limitar la presente invención a una sola teoría o modo de acción, los síntomas que se asocian más habitualmente a la enfermedad de Alzheimer incluyen deficiencias cognitivas y función social u ocupacional deteriorada.

Los ejemplos de deficiencias cognitivas y función social u ocupacional deteriorada incluyen, pero sin limitación:

- 25 • Olvido, especialmente de los nombres de miembros de la familia y de objetos cotidianos, citas o acontecimientos;
 - No saber dónde se han puesto artículos o posesiones;
 - Desorientación y malinterpretación de las relaciones espaciales;
 - Deterioro del habla y la escritura;
 - Dificultad para pensar, concentrarse o razonar;
 - 30 • -Dificultad para hacer juicios y tomar decisiones corrientes;
 - Dificultad para planificar y realizar tareas familiares; y
 - Cambios en la personalidad y la conducta; incluyendo depresión, ansiedad, aislamiento social, cambios de humor, desconfianza, irritabilidad y agresividad, cambios en los hábitos de sueño, divagación, pérdida de inhibiciones y delirios.
- 35 Además del hecho de que puede haber una variación significativa entre los pacientes con demencia y/o Alzheimer en cuanto a los síntomas que presentan, también debe comprenderse que existen otras afecciones y trastornos que también se caracterizan por uno o más de estos síntomas. Por ejemplo, síntomas de demencia similares, también se observan habitualmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. En consecuencia, la referencia a una afección
- 40 caracterizada por uno o más síntomas característicos de la demencia y/o la enfermedad de Alzheimer debe comprenderse como una referencia a cualquier afección neurodegenerativa que se caracterice por la presencia de uno o más de estos síntomas.

- 45 En una realización, dicha afección es una afección caracterizada por uno o más síntomas de demencia.
- 45 En otra realización, dicha afección es la enfermedad de Alzheimer.

El término "mamífero" como se usa en el presente documento incluye seres humanos, primates, animales de granja (por ejemplo, caballos, vacas, ovejas, cerdos, burros), animales de ensayos de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, cobayas), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos) y animales salvajes en cautiverio (por ejemplo, canguros, ciervos, zorros). Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

55 Para algunas de las afecciones mencionadas anteriormente queda claro que los métodos de la invención pueden usarse profilácticamente así como para el alivio de síntomas agudos. Las referencias del presente documento a "tratamiento" o similares pueden, por tanto, incluir dicho tratamiento profiláctico, así como el tratamiento terapéutico de afecciones o síntomas agudos. En consecuencia, En una o más realizaciones, la presente invención proporciona composiciones intranasales para el tratamiento terapéutico de enfermedades o trastornos neurodegenerativos. En otras realizaciones, la presente invención proporciona composiciones intranasales para el tratamiento profiláctico de enfermedades o trastornos neurodegenerativos.

- 60 Un experto en la materia estará familiarizado con las dificultades en la administración de medicamentos tradicionales, incluyendo las fases de retardo antes de que se observen los efectos y/o los picos y valles de concentración de dosis sistémica después de la administración.
- 65 La presente invención se refiere a una composición intranasal que comprende un inhibidor de la acetilcolinesterasa que puede proporcionar una entrega sostenida y potenciada del agente activo a través de la mucosa nasal durante un

período de tiempo prolongado. En particular, la entrega intranasal a través de la mucosa nasal de acuerdo con la invención puede proporcionar ventajosamente una entrega sistémica sostenida y potenciada de rivastigmina y su metabolito primario, 3-[(1S)-1-(dimetilamino)ethyl]fenol, también denominado NAP 226-90 (en lo sucesivo en el presente documento "NAP 226-90" o "el metabolito primario de la rivastigmina").

- 5 En consecuencia, en un aspecto la presente invención se proporciona una composición para la entrega intranasal que comprende un inhibidor de la acetilcolinesterasa. En particular, la composición de acuerdo con la presente invención puede administrarse para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos neurodegenerativos, tales como la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer. Específicamente, en una o más realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la entrega intranasal.
- 10

15 Se estima que la potencia de NAP 226-90 es 10 veces inferior a la de la rivastigmina (Gobburu *et al.* 2001). Kurz *et al.* (2009) indicaron que la administración oral de rivastigmina puede dar como resultado una relación plasmática de NAP 226-90 frente a rivastigmina superior a uno. Asimismo, en el caso de la administración oral de rivastigmina, relaciones plasmáticas de NAP 226-90 frente a rivastigmina superiores se han relacionado con niveles mayores e indeseables de inhibición periférica de la anticolinesterasa. Como se ha descrito anteriormente, la inhibición de la colinesterasa periférica se ha asociado a una incidencia aumentada de acontecimientos adversos y/o efectos secundarios no deseados, tales como náuseas, vómitos y diarrea. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, el metabolismo presistémico debido a la exposición directa de la rivastigmina a la pared intestinal o por el metabolismo de primer paso hepático de la rivastigmina puede ser responsable de las relaciones plasmáticas mayores del metabolito NAP 226-90 frente a la rivastigmina en caso de la administración oral. En consecuencia, son deseables, por tanto, relaciones plasmáticas menores del metabolito NAP 226-90 frente a la rivastigmina.

20

25 La administración intranasal de una solución acuosa que comprende rivastigmina de acuerdo con la invención puede proporcionar una relación plasmática menor del metabolito NAP 226-90 frente a la rivastigmina en comparación con la dosificación oral de rivastigmina. En una o más realizaciones, la administración intranasal de acuerdo con la presente invención puede proporcionar ventajosamente una relación plasmática de NAP 226-90 frente a rivastigmina de menos de aproximadamente 1,4:1, preferentemente menos de aproximadamente 1,2:1, más preferentemente menos de aproximadamente 1:1, incluso más preferentemente menos de aproximadamente 0,8:1, mucho más preferentemente menos de aproximadamente 0,6:1.

30

35 Se comprende que los agentes activos de acuerdo con la presente invención pueden proporcionarse en forma de la forma de base libre o en forma de una sal o derivado farmacéuticamente aceptable. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Los derivados farmacéuticamente aceptables de rivastigmina podrían proporcionarse en forma de un profármaco que, tras su administración a un sujeto, pueda ser capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo o resto del mismo.

40

40 En una o más realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención pueden incluir sales de adición de ácido y las sales de piridinios y aminas cuaternarias. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos proporcionados serán sales farmacéuticamente aceptables, pero se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también pertenecen al ámbito de la presente invención, puesto que son útiles como intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Una sal farmacéuticamente aceptable implica la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato, un ion tartrato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga en el compuesto parental. Asimismo, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Cuando hay presentes múltiples átomos cargados en el fármaco parental, sus sales farmacéuticamente aceptables tendrán múltiples contraiones y éstas pueden ser varios casos del mismo contraión o diferentes contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados en el compuesto parental y/o uno o más contraiones.

45

55 Las sales de adición de ácido se forman a partir de un compuesto de la invención y un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable incluyendo, pero sin limitación, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, acético, propiónico, ascórbico, cítrico, malónico, fumárico, maleico, láctico, salícilico, sulfámico o tartárico. El contraión de aminas cuaternarias y piridinios incluye cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, citrato, acetato, malonato, fumarato, sulfamato y tartrato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como el sulfato de dimetil y dietilo; y otros. La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe con más detalle en Berg *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977: 66: 1-19.

60

65 En algunas realizaciones, las sales de los agentes activos de acuerdo con la invención pueden prepararse a partir de la forma libre del compuesto en una etapa de síntesis separada antes de su incorporación en las composiciones de la presente invención. En otras realizaciones más, las sales de los agentes activos de acuerdo con la invención pueden

prepararse *in situ* durante la preparación de la composición para la administración. Por ejemplo, la composición para la administración puede comprender adicionalmente un ácido apropiado que, tras entrar en contacto con la forma libre del agente activo, forma una sal farmacéutica deseada *in situ* para la administración.

- 5 En una o más realizaciones, las composiciones para la administración intranasal comprenden un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como la rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Cuando la rivastigmina se proporciona en forma de sal farmacéuticamente aceptable, puede proporcionarse en forma de una sal de adición de ácido. Las sales de adición de ácido de rivastigmina de acuerdo con la invención incluyen sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, acético, propiónico, 10 ascórbico, cítrico, malónico, fumárico, maleico, láctico, salicílico, sulfámico o tartárico. En particular, la rivastigmina de acuerdo con la invención puede proporcionarse en forma de sal de tartrato. En algunas realizaciones, una sal de rivastigmina puede prepararse a partir de la forma libre del compuesto antes de su incorporación en las composiciones de la presente invención. En otras realizaciones más, la sal de rivastigmina deseada puede formarse mediante la adición de un ácido apropiado a la forma libre del compuesto *in situ* antes de su administración.

15 Como se ha descrito anteriormente, la presente invención abarca composiciones intranasales que comprenden un agente activo deseado en forma de la forma de base libre o en forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se mencionan en el presente documento dosis o concentraciones específicas de, por ejemplo, rivastigmina, se entiende que la dosis o concentración específica se refiere a la concentración de o equivalente a la base libre de rivastigmina. En consecuencia, cuando se usa una sal farmacéuticamente aceptable de un agente activo, por ejemplo, tartrato de rivastigmina, un experto en la materia comprendería fácilmente que las concentraciones o dosis con respecto a la sal, se refiere a la concentración o dosis equivalente de la forma de base libre de rivastigmina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica intranasal comprende una formulación acuosa de rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable en donde la rivastigmina está en una cantidad de aproximadamente el 0,05 a 20 0,15 a aproximadamente el 20 % p/v, de aproximadamente el 0,10 a aproximadamente el 15 % p/v, de aproximadamente el 0,15 a aproximadamente el 6 % p/v, de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 5 % p/v, de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 3 % p/v, de aproximadamente el 0,6 a aproximadamente el 2,5 % p/v, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 2 % p/v; de aproximadamente el 1,25 a aproximadamente el 1,75 % p/v. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica intranasal comprende una formulación acuosa de 25 rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable en donde la rivastigmina está en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 15 % en peso.

30 Sorprendentemente, se ha descubierto que la combinación específica de rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente modificador del pH y un agente espesante de acuerdo con la invención puede 35 equilibrar ventajosamente la facilidad de administración mediante entrega intranasal con la posterior adherencia a la mucosa nasal. En particular, las formulaciones acuosas que comprenden rivastigmina, un agente modificador del pH y un agente espesante de acuerdo con la invención pueden ofrecer un equilibrio mejorado entre viscosidad, capacidad de pulverización, absorción, liberación sostenida y/o biodisponibilidad potenciada para la administración intranasal eficaz de agentes activos. En particular, la combinación específica de agentes puede ofrecer una absorción transnasal 40 mejorada y un tiempo de residencia aumentado en la mucosa nasal para, en última instancia, proporcionar una biodisponibilidad potenciada y/o una liberación sostenida del agente activo deseado sin afectar negativamente a la facilidad de administración, en particular en forma de una pulverización intranasal. Asimismo, la selección acertada de agentes y componentes puede permitir que se administren dosis bajas o reducidas de un principio activo, una duración más larga de la acción y/o una incidencia reducida de efectos secundarios en comparación con otros métodos de 45 entrega de fármacos. Por ejemplo, la combinación específica de agentes de las formulaciones que comprenden rivastigmina de acuerdo con la invención puede proporcionar ventajosamente una formulación que equilibra viscosidad, capacidad de pulverización y absorción de manera que se puedan administrar por vía intranasal. Asimismo, la combinación específica de agentes de acuerdo con la presente invención, que proporciona una formulación que 50 puede administrarse por vía intranasal, también puede proporcionar ventajosamente métodos mejorados de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero, tales como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

55 El agente modificador del pH utilizado en la formulación intranasal de la presente invención puede ser cualquier agente modificador del pH farmacéuticamente aceptable que proporcione o ajuste el pH de la formulación a un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a 6. Cuando las formulaciones intranasales de la presente invención se formulan con un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a 6, la formulación, en particular el agente activo, puede presentar ventajosamente una estabilidad farmacéutica y/o un período de caducidad aumentados. Por ejemplo, se ha descubierto sorprendentemente que el tartrato de rivastigmina formulado en una solución de pulverización intranasal acuosa con un intervalo de pH de aproximadamente 3 a 6 de acuerdo con la invención, es farmacéuticamente estable 60 durante un período de tiempo prolongado, tal como al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, más preferentemente al menos 1 año, incluso más preferentemente al menos 2 años. Asimismo, la formulación de formulaciones intranasales con un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a 6 de acuerdo con la invención puede ayudar ventajosamente a la solubilización del agente activo en solución. En consecuencia, el agente modificador del pH puede ser cualquier agente adecuado para su uso y administración en una formulación intranasal que proporcione o ajuste el pH de la formulación a un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a 6. En una o más realizaciones, el 65 agente modificador del pH de acuerdo con la invención puede ser un tampón. En una o más de otras realizaciones, el

agente modificador del pH puede ser cualquier agente acidificante o alcalinizante farmacéuticamente aceptable que sea compatible con los demás componentes de las composiciones y que ajuste el pH de la formulación a un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a 6. Los agentes modificadores del pH adecuados de acuerdo con la invención incluyen, pero sin limitación, ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, ácidos minerales, fosfatos de metales alcalinos, carbonatos, boratos, hidróxidos, base y mezclas de los mismos. En una o más realizaciones, el agente modificador del pH se selecciona entre ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido nítrico y sus correspondientes sales, metafosfato de sodio o potasio, fosfato de sodio o potasio, acetato de sodio o potasio, amoníaco, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o potasio, fosfato de sodio dibásico, borato de sodio y mezclas de los mismos. En una o más de otras realizaciones, el agente modificador del pH puede ser un tampón. En particular, un tampón de acuerdo con la invención puede comprender un ácido y una sal, tal como la sal correspondiente del ácido. Los tampones adecuados incluyen, pero sin limitación, tampones de citrato, fosfato, acetato y glicinato, en donde el tampón ajusta o mantiene el pH de la formulación a un pH en el intervalo de 3 a 6.

Como se ha descrito anteriormente, el agente modificador del pH de acuerdo con la invención puede ser cualquier agente que proporcione o ajuste el pH de la formulación a un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 6, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 3 a 5, más preferentemente aproximadamente 3 a 4. En otras realizaciones, el agente modificador del pH de acuerdo con la invención es un agente que proporciona o ajusta el pH de la formulación a un pH de aproximadamente 3, aproximadamente 3,4, aproximadamente 3,5, aproximadamente 3,6, aproximadamente 3,7, aproximadamente 3,8, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5 o aproximadamente 6. En una o más realizaciones, el agente modificador del pH es un tampón de citrato. En algunas realizaciones, la solución tampón de citrato puede comprender ácido cítrico y una sal citrato, tal como citrato de sodio. En particular, el tampón puede comprender de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 1 % en peso de la composición total. En otras realizaciones más, el agente modificador del pH es un ácido orgánico solo, tal como ácido cítrico.

Las formulaciones intranasales de la presente invención comprenden un agente espesante. El uso de un agente espesante puede proporcionar una adherencia mejorada de la formulación a la mucosa nasal sin afectar negativamente a la facilidad de administración, en particular la administración en forma de una pulverización intranasal. Asimismo, el agente espesante puede mejorar ventajosamente la absorción transnasal del agente activo, aumentar el tiempo de residencia de la formulación en la mucosa nasal y/o reducir la pérdida de la formulación a través del aclaramiento mucociliar de las fosas nasales. Como tal, el uso de un agente espesante puede proporcionar ventajosamente una biodisponibilidad potenciada y/o una liberación sostenida del agente activo deseado.

En una o más realizaciones, el agente espesante de acuerdo con la invención puede ser cualquier excipiente tolerante a la mucosa nasal y farmacéuticamente aceptable conocido por los expertos en la materia. El agente espesante de acuerdo con la invención puede contribuir ventajosamente a la liberación controlada del principio activo en las membranas mucosas. Los agentes espesantes adecuados de acuerdo con la invención incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; polímeros de ácido poliacrílico, poli metilacrilato de hidroxietilo; óxido de polietileno; polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico, tragacanto, alginato de sodio, goma araya, goma guar, goma de xantano, lectina, almidón soluble, gelatina, pectina y quitosano. En particular, el agente espesante puede ser polivinilpirrolidona, también denominada PVP o povidona USP.

Las formulaciones de la presente invención comprenden una cantidad de un agente espesante que mejora la adherencia de la formulación a la mucosa nasal sin afectar adversamente a la administración de la formulación en forma de una pulverización intranasal. Específicamente, en una o más realizaciones el agente espesante comprende del 0,25 % al 2 % en peso de la composición total.

En una o más realizaciones, las composiciones intranasales de acuerdo con la invención pueden comprender adicionalmente un agente sensorial. La inclusión de un agente sensorial puede proporcionar al paciente una retroalimentación sensorial tras el uso, lo que permite al paciente reconocer que se ha producido la administración y puede ayudar al paciente a recordar la administración. Por ejemplo, un agente sensorial puede proporcionar una retroalimentación directa al paciente de que la dosis se ha entregado en el lugar correcto dentro de las fosas nasales. En particular, en algunos aspectos el agente sensorial puede proporcionar sensación mucosa, aroma (olor) agradable y un sabor atractivo. Por ejemplo, cuando se entrega un agente sensorial en una formulación intranasal, puede retirarse una pequeña cantidad de formulación residual mediante aclaramiento mucociliar de las fosas nasales hacia la nasofaringe y, en última instancia, puede tragarse para proporcionar un sabor agradable. La inclusión de un agente sensorial también puede proporcionar ventajosamente un cumplimiento mejorado del paciente y/o un efecto psicológico positivo. Asimismo, en vista del hecho de que el agente sensorial puede proporcionar una retroalimentación directa al paciente de que la dosis se ha entregado, elimina ventajosamente la necesidad de un "clic audible" dentro del dispositivo de pulverización nasal de dosis medida como medio de indicar al paciente que se ha entregado una dosis. Por ejemplo, una pulverización intranasal de fentanilo comercializada para el tratamiento del dolor intercurrente se basa en un dispositivo de clic audible para proporcionar retroalimentación a los pacientes. La simplificación del dispositivo de pulverización nasal de dosis medida, por ejemplo, mediante la eliminación de la necesidad de un "clic audible", también tiene el beneficio de reducir el coste de fabricación de la pulverización nasal de la presente invención ya que pueden usarse si se desea la boquilla, el accionador y el frasco de una pulverización nasal de dosis medida

convencional.

La inclusión de un agente sensorial también puede potenciar el efecto profiláctico o terapéutico de composiciones de la presente invención. Por ejemplo, la inclusión de un agente sensorial puede mejorar la entrega de rivastigmina a

5 través de la mucosa nasal, ayudar a la división en la capa de moco y la mucosa nasal para ayudar a la absorción y/o ayudar a la separación del penacho de pulverización tras accionar una boquilla de pulverización nasal de dosis medida, es decir, aumentando y/o manteniendo el ángulo del penacho de pulverización deseado tras el accionamiento. Asimismo, el agente sensorial también puede ajustar la viscosidad en combinación con el agente espesante, para equilibrar adicionalmente la facilidad de administración de la formulación, en particular en forma de una pulverización

10 intranasal, con la posterior adhesión de la formulación a la mucosa nasal.

En una o más realizaciones, el agente sensorial de acuerdo con la invención puede ser cualquier excipiente tolerante a la mucosa nasal y farmacéuticamente aceptable conocido por los expertos en la materia. En algunas realizaciones,

15 el agente sensorial puede seleccionarse entre agentes refrescantes, agentes salvadores y agentes calentadores. Los agentes sensoriales adecuados incluyen, pero sin limitación, un alcohol C2 a C4, tal como etanol o isopropanol, mentoles, terpenos, timol, alcanfor, pimiento, fenol, carveol, glucurónido de mentol, aceite de eucalipto, alcohol bencílico, alcohol salicílico, aceite de clavo de olor, menta, hierbabuena, menta piperita, eucalipto, lavanda, cítrico, limón, lima, hexilresorcinol, cetales, dioles y mezclas de los mismos. Otros terpenos adecuados tolerantes a la mucosa se describen en Williams y Barry (2001), incorporado en el presente documento por referencia.

20 En una o más realizaciones, las formulaciones intranasales acuosas de acuerdo con la invención pueden proporcionar ventajosamente una biodisponibilidad absoluta equivalente al menos al 60 % del agente activo, por ejemplo, base libre de rivastigmina. Los términos "biodisponibilidad" o "bodisponible", como se usan en el presente documento, se refieren generalmente a la velocidad y el grado de absorción de un agente activo dado en la circulación sistémica y, más

25 específicamente, la velocidad o las mediciones destinadas a reflejar la velocidad y el grado a los que un agente activo dado pasa a estar disponible en el sitio de acción o se absorbe a partir de un medicamento y pasa a estar disponible en el sitio de acción. Por ejemplo, el grado y la velocidad de absorción de un agente activo dado a partir de una composición para la administración nasal de la presente invención pueden reflejarse mediante una curva de tiempo-concentración de dicho agente activo en la circulación sistémica. A efectos de medición y cálculo, biodisponibilidad

30 significa la fracción de la dosis administrada del agente activo que alcanza la circulación sistémica (es decir, el torrente sanguíneo). Puede variar del 0 % (nada de agente activo) al 100 % (todo el agente activo administrado). La biodisponibilidad absoluta es la cantidad de agente activo de una formulación que alcanza la circulación sistémica con respecto a una dosis intravenosa (IV). Se supone que la dosis intravenosa es 100 % biodisponible, puesto que el agente activo se inyecta directamente en la circulación sistémica. La biodisponibilidad absoluta (F) puede calcularse

35 dividiendo el $AUC_{0-\infty}$ nasal por el $AUC_{0-\infty}$ IV, donde $AUC_{0-\infty}$ es el área bajo la curva del perfil de concentración en plasma sanguíneo-tiempo del agente activo de cero a infinitas horas para una dosis nasal e IV equivalente, respectivamente. En consecuencia, en una o más realizaciones, las formulaciones intranasales acuosas de acuerdo con la invención pueden proporcionar ventajosamente una biodisponibilidad absoluta equivalente al menos al 60 % del agente activo, preferentemente una biodisponibilidad absoluta equivalente al menos al 65 % del agente activo,

40 más preferentemente una biodisponibilidad absoluta equivalente al menos al 70 % del agente activo, incluso más preferentemente una biodisponibilidad absoluta equivalente al menos al 75 % del agente activo, incluso más preferentemente una biodisponibilidad absoluta equivalente al menos al 80 % del agente activo, mucho más preferentemente una biodisponibilidad absoluta equivalente al menos al 85 % del agente activo. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, un experto en la materia reconocería que puede existir un grado de variabilidad en la

45 biodisponibilidad absoluta de un fármaco dado cuando se administra en forma de una formulación intranasal acuosa de acuerdo con la invención entre pacientes individuales dependiendo de factores que incluyen, por ejemplo, el estado de salud general, las velocidades de aclaramiento intrínseco de fármaco y la naturaleza del fármaco administrado. En consecuencia, en algunas realizaciones, las formulaciones intranasales de acuerdo con la invención pueden proporcionar ventajosamente un ajuste mejorado de la dosis individual dentro, por debajo y por encima de un intervalo

50 de dosificación eficaz, particularmente cuando se observa o se requiere un grado de variabilidad en la biodisponibilidad. Por ejemplo, se reconoce que el aclaramiento intrínseco (CL) de la rivastigmina varía hasta 4 veces en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Hossain *et al.* 2002). En consecuencia, las formulaciones intranasales que se describen en el presente documento permiten ventajosamente un ajuste flexible de la dosis individual según sea necesario.

55 Asimismo, en una o más realizaciones las formulaciones intranasales acuosas de acuerdo con la invención pueden proporcionar ventajosamente una respuesta a la dosis mejorada, es decir, por ejemplo, con respecto al grado de absorción, la velocidad de absorción y/o la duración de la acción o la eficacia. Se entiende que bioequivalencia, como se usa en el presente documento, significa que un agente activo en dos o más formas farmacéuticas alternativas

60 alcanza la circulación general a la misma velocidad relativa y en el mismo grado relativo, es decir, el perfil de nivel plasmático o sérico de un principio activo dado obtenido mediante la administración de las dos formas farmacéuticas alternativas son sustancialmente similares. Asimismo, un experto en la materia reconocería que la velocidad y el grado relativos de absorción de un principio activo dado pueden caracterizarse mediante una gama de medidas, incluyendo, por ejemplo, la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$), el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$), la concentración plasmática terapéutica (C_{ter}), la concentración plasmática promedio (C_{prom}) y/o la duración del tiempo

65 que se mantiene la concentración plasmática terapéutica (T_{mant}) después de la administración de una dosis dada.

En una o más realizaciones, las formulaciones intranasales acuosas de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar una concentración plasmática terapéutica máxima de rivastigmina ($C_{\text{máx}}$) de al menos aproximadamente 3000 pg/ml, preferentemente aproximadamente 4000 pg/ml, más preferentemente aproximadamente 5000 pg/ml.

5 Adicionalmente, en una o más realizaciones adicionales, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima de rivastigmina ($T_{\text{máx}}$) es inferior a 3 horas, más preferentemente inferior a 2 horas, incluso más preferentemente inferior a 1,5 horas, incluso más preferentemente inferior a 1,25 horas después de la administración de una dosis inicial en el momento equivalente a cero horas. Asimismo, en una o más de otras realizaciones, las formulaciones intranasales acuosas de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar una concentración plasmática terapéutica de rivastigmina (C_{ter}) en el intervalo de aproximadamente 2000 pg/ml a aproximadamente 20.000 pg/ml, preferentemente de aproximadamente 2500 pg/ml a aproximadamente 15.000 pg/ml, más preferentemente de aproximadamente 3500 pg/ml a aproximadamente 10.000 pg/ml, incluso más preferentemente de aproximadamente 4000 pg/ml a aproximadamente 8.000 pg/ml. En una o más de otras realizaciones, las formulaciones intranasales acuosas de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar una concentración plasmática promedio (C_{prom}) en el intervalo de aproximadamente 500 pg/ml a aproximadamente 20.000 pg/ml, donde C_{prom} se calcula a partir del AUC sobre un intervalo de tiempo dado (AUC_{0-6h}) dividida por el intervalo de dosis previsto. Adicionalmente, en una o más realizaciones adicionales, la concentración plasmática terapéutica de rivastigmina (C_{ter}) en el intervalo de aproximadamente 2000 pg/ml a aproximadamente 20.000 pg/ml puede mantenerse (T_{mant}) durante un período de al menos 4 horas, preferentemente al menos 4,5 horas, más preferentemente al menos 5 horas, incluso más preferentemente al menos 5,5 horas, incluso más preferentemente 6 horas después de la administración de una dosis inicial en el momento equivalente a cero horas. Un experto en la materia comprendería que la concentración plasmática terapéutica de rivastigmina (C_{ter}) podría mantenerse (T_{mant}) durante un período de tiempo incluso más largo, por ejemplo, al menos 8 horas, preferentemente al menos 10 horas, más preferentemente al menos 12 horas cuando una dosis repetida se administra posteriormente. Por ejemplo, una concentración plasmática terapéutica de rivastigmina (C_{ter}) podría mantenerse (T_{mant}) durante un período de 12 horas cuando se administra una dosis repetida al menos 4 horas, preferentemente al menos 4,5 horas, más preferentemente al menos 5 horas, incluso más preferentemente al menos 5,5 horas, incluso más preferentemente 6 horas después de que se administra la primera dosis. En más realizaciones adicionales, la concentración plasmática terapéutica de rivastigmina (C_{ter}) en el intervalo de aproximadamente 2000 pg/ml a aproximadamente 20.000 pg/ml puede mantenerse (T_{mant}) durante las horas de vigilia.

10 30 Ventajosamente, una formulación intranasal que tiene una $C_{\text{máx}}$, una C_{prom} , una C_{ter} , un $T_{\text{máx}}$ y/o un T_{mant} como se describe puede aliviar o tratar uno o más de los síntomas asociados a un trastorno neurodegenerativo dado, tal como la enfermedad de Alzheimer. En otras realizaciones más, una $C_{\text{máx}}$, una C_{prom} , una C_{ter} , un $T_{\text{máx}}$ y/o un T_{mant} como se describe puede proporcionar un tratamiento de liberación sostenida para un trastorno neurodegenerativo dado, tal como la enfermedad de Alzheimer. En una o más realizaciones, la biodisponibilidad absoluta (F) y el T_{mant} pueden maximizarse ventajosamente minimizando al mismo tiempo la relación $C_{\text{máx}}$ con respecto a C_{ter} .

35

En algunas realizaciones, las composiciones intranasales de acuerdo con la presente invención pueden comprender adicionalmente un antioxidante, tensioactivo, cosolvente, adhesivo, estabilizante, agente de ajuste de la osmolaridad, conservante, potenciador de la penetración, agente quelante, agente edulcorante, agente aromatizante, agente de enmascaramiento del sabor o colorante. Asimismo, algunos agentes o componentes de las formulaciones intranasales de acuerdo con la invención pueden actuar simultáneamente, por ejemplo, como un agente modificador del pH y un agente de ajuste de la osmolaridad o como un agente sensorial y un cosolvente. Por ejemplo, cuando se usa etanol como agente sensorial de acuerdo con la invención, puede actuar adicionalmente como un potenciador de la penetración y/o un cosolvente. Cuando un agente o componente dado de una formulación intranasal se describe en el presente documento con respecto a una función particular, no se considera de ninguna manera que se limite a una sola función. Un experto en la materia comprendería que los agentes o componentes pueden desempeñar adicionalmente funciones alternativas o múltiples.

50 Cuando las composiciones intranasales de acuerdo con la invención comprenden un cosolvente, el cosolvente puede ser cualquier cosolvente farmacéuticamente aceptable. Los cosolventes de acuerdo con la presente invención pueden incluir, pero sin limitación, alcoholes, alcoholes polivinílicos, propilenglicol, polietilenglicoles y derivados de los mismos, glicerol, sorbitol, polisorbatos, etanol y mezclas de los mismos. En particular, el cosolvente de acuerdo con la presente invención se selecciona entre glicerol, propilenglicol y mezclas de los mismos. En otras realizaciones más, el cosolvente puede comprender de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 60 % en volumen de la composición total, preferentemente de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 50 %, más preferentemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 40 %, incluso más preferentemente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 35 % en volumen de la composición total. En algunas realizaciones, el agente sensorial de acuerdo con la invención, por ejemplo, puede actuar adicionalmente como un cosolvente o un potenciador de la penetración.

55

60 Cuando las composiciones intranasales de acuerdo con la invención comprenden un conservante, el conservante puede seleccionarse entre cualquier conservante farmacéuticamente aceptable. En una o más realizaciones, el conservante puede seleccionarse entre cloruro de benzalconio, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, alcohol bencílico, benzoato de sodio, alcohol feniletilílico y bencetonio. Más particularmente, el conservante puede incluir alcohol bencílico o benzoato de sodio. En una o más realizaciones, el conservante puede comprender de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición total,

65

preferentemente de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 3 % en peso, más preferentemente de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1 % en peso de la composición total. En otras realizaciones más, las composiciones intranasales de acuerdo con la invención no contienen un conservante.

- 5 En determinadas realizaciones, se prevé que las composiciones intranasales que comprenden rivastigmina que se describen en el presente documento puedan administrarse a una persona que lo necesite como sustituto o reemplazo de otro medicamento tradicional. En otras realizaciones, se prevé que las composiciones intranasales que comprenden rivastigmina de acuerdo con la invención puedan administrarse a un sujeto que lo necesite como suplemento o complemento de medicamentos tradicionales. En otras realizaciones más, se prevé que las composiciones intranasales que comprenden rivastigmina de acuerdo con la invención puedan administrarse a una persona que lo necesite en ausencia de una terapia complementaria. En otras realizaciones más, se prevé que las composiciones intranasales que comprenden rivastigmina de acuerdo con la invención puedan administrarse a una persona que lo necesite junto con, o como complemento de, terapias conductuales o cognitivas.
 - 10 15 El reemplazo de los medicamentos tradicionales con una composición intranasal que comprenda rivastigmina de acuerdo con la invención puede ser ventajoso, particularmente cuando el medicamento tradicional se asocia a uno o más efectos adversos (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Los expertos en la materia conocerían ejemplos de medicamentos, que incluyen, pero sin limitación, medicamentos sistémicos disponibles por vía oral que comprenden rivastigmina y parches transdérmicos que comprenden rivastigmina.
 - 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 En otras realizaciones, las composiciones intranasales que comprenden rivastigmina de acuerdo con la invención pueden administrarse a un sujeto que lo necesite, junto con otros medicamentos durante un período de tiempo aislado, para abordar síntomas específicos. En otras realizaciones más, la persona que lo necesite podrá ser tratada con una composición intranasal que comprenda rivastigmina y uno o más medicamentos adicionales (administrados secuencialmente o en combinación) durante el período de tratamiento. Dicha terapia de combinación puede ser particularmente útil, por ejemplo, cuando se desea un efecto terapéutico aditivo o sinérgico.
- "Tratar", "tratando" o "tratamiento" con respecto a un trastorno o enfermedad se refiere a aliviar o anular la causa y/o los efectos del trastorno o enfermedad. Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la reducción o mejora de la progresión, la gravedad y/o la duración de la afección, o la mejora de uno o más síntomas (por ejemplo, uno o más síntomas discernibles) de dicha afección (es decir, "controlar" sin "curar" la afección), como resultado de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto o composición de la invención). En realizaciones específicas, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la mejora de al menos un parámetro físico medible de una afección que se describe en el presente documento. En otras realizaciones los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la inhibición de la progresión de una afección que se describe en el presente documento, ya sea físicamente, por ejemplo, mediante la estabilización de un síntoma discernible, o fisiológicamente, por ejemplo, mediante la estabilización de un parámetro físico, o ambas.
- Los términos "prevención" y "profilaxis" como se usan en el presente documento se refieren a la administración previa de un medicamento para evitar o prevenir la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno. El experto habitual en la técnica médica reconoce que el término "prevenir" no es un término absoluto. En la técnica médica se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una afección, o el síntoma de la afección, y éste es el sentido que se prevé en la presente divulgación. Como se usa en un texto convencional en el campo, *The Physician's Desk Reference*, los términos "prevenir", "previene" y "prevención" con respecto a un trastorno o enfermedad, se refieren a evitar la causa, los efectos, los síntomas o la progresión de una enfermedad o trastorno antes de que la enfermedad o el trastorno se manifiesten plenamente.
- Las expresiones "equivalencia terapéutica" o "equivalente terapéutico" como se usan en el presente documento se refieren a composiciones para la administración nasal que producirán el mismo efecto clínico y perfil de seguridad y/o son equivalentes farmacéuticos a otros tratamientos sistémicos tales como composiciones disponibles por vía oral. Por ejemplo, una composición intranasal equivalente terapéutica que comprende rivastigmina puede proporcionar sustancialmente la misma eficacia y toxicidad a una concentración de dosis inferior con respecto a otros tratamientos sistémicos tales como composiciones disponibles por vía oral.
- Las composiciones intranasales de la presente invención se administran a la persona que lo necesite en una cantidad eficaz de tratamiento. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de tratamiento es una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa que una cantidad de un compuesto activo, tal como un inhibidor de la acetilcolinesterasa incluyendo la rivastigmina, o un agente farmacéutico suficiente para tratar o aliviar los síntomas asociados a un trastorno neurodegenerativo dado, tal como la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que ha de administrarse se regirá por dichas consideraciones y es una dosis máxima tolerada creciente, o la cantidad mínima, necesario para mejorar, curar o tratar la enfermedad o trastorno o uno o más de sus síntomas. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para prevenir o reducir sustancialmente las posibilidades de contraer una enfermedad o trastorno, o para reducir la

gravedad de la enfermedad o trastorno antes de contraerla, o reducir la gravedad de uno o más de sus síntomas antes de que los síntomas se desarrollen. De forma aproximada, las medidas profilácticas se dividen entre la profilaxis primaria (para prevenir el desarrollo de una enfermedad o síntoma) y la profilaxis secundaria (por la que la enfermedad o síntoma ya se han desarrollado y el paciente está protegido contra el empeoramiento de este proceso).

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de compuesto que, cuando se administra de acuerdo con una pauta de dosificación deseada, proporciona la actividad terapéutica deseada. Las dosis adecuadas se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal y 100 g por kg de peso corporal por dosis. La dosis puede encontrarse en el intervalo de 1 mg a 10 g por kg de peso corporal por dosis, tal como en el intervalo de 1 mg a 1000 mg por kg de peso corporal por dosis. En una realización, la dosis puede encontrarse en el intervalo de 1 mg a 500 mg por kg de peso corporal por dosis. En otra realización, la dosis puede encontrarse en el intervalo de 1 mg a 250 mg por kg de peso corporal por dosis. En otra realización más, la dosis puede encontrarse en el intervalo de 1 mg a 200 mg por kg de peso corporal por dosis, tal como hasta 50 mg por kg de peso corporal por dosis.

10 15 La dosificación puede producirse en intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años o de manera continua a lo largo de cualquiera de estos períodos. Los intervalos de dosis adecuados incluyen 24 horas, 12 horas, 8 horas, 6 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos o 15 minutos. En particular, las composiciones intranasales de acuerdo con la presente invención pueden administrarse a un intervalo de 12 horas, 8 horas, 6 horas o 4 horas. En otras realizaciones más, la dosificación puede producirse durante las horas de vigilia o durante las horas de sueño solamente. Cuando la dosificación se produce en horas de vigilia, por ejemplo, la cantidad administrada puede ser una cantidad suficiente para tratar o aliviar los síntomas asociados a un trastorno neurodegenerativo dado, tal como la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer. Cuando el agente activo se asocia a uno o más efectos secundarios, la dosificación puede producirse a intervalos suficientes para tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o trastorno dado y, al mismo tiempo, minimizar o reducir los efectos secundarios asociados. En una o más realizaciones, cuando el agente activo que ha de administrarse es rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento de la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer, la dosificación puede producirse ventajosamente durante las horas de vigilia solamente para reducir los efectos secundarios tales como los patrones de sueño perturbados. Los patrones de sueño perturbados se han asociado a la administración de parches transdérmicos de rivastigmina existentes durante un período continuo de 24 horas que incluye necesariamente las horas de sueño. En una o más realizaciones, las formulaciones intranasales de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar una dosificación ajustable e individualizada, en particular una dosificación durante las horas de vigilia, que puede minimizar ventajosamente la carga colinérgica no deseable y las alteraciones del sueño proporcionando al mismo tiempo una dosis eficaz para el tratamiento de la demencia asociada a las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

20 25 30 35 Los términos "administrar", "administrando" o "administración" en referencia a un compuesto, composición o formulación de la invención significa introducir agente activo en el sistema del animal que necesita tratamiento. Cuando el agente activo de acuerdo con la invención se proporciona en combinación con uno o más agentes activos, se entiende que "administración" y sus variantes incluyen cada una la introducción simultánea y/o secuencial del compuesto y los otros agentes activos.

40 45 50 En determinadas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto para la administración una o más veces al día a un ser humano adulto de 70 kg puede comprender de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 4000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de un extracto o compuesto por forma farmacéutica unitaria.

55 En determinadas realizaciones, las composiciones intranasales de la invención pueden estar a niveles de dosis suficientes para entregar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg y de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

60 65 El médico adjunto puede determinar las cantidades de dosis y las pautas posológicas adecuadas y pueden depender de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección así como la edad general, la salud y el peso del sujeto. Se apreciará que los intervalos de dosis como se describen en el presente documento proporcionan una guía para la administración de composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. Un médico o un experto en la materia puede determinar la cantidad que ha de administrarse.

Las composiciones intranasales de la presente invención pueden usarse en una terapia de combinación con uno o

más agentes terapéuticos adicionales. Para el tratamiento de combinación con más de un agente activo, cuando los agentes activos están en formulaciones de dosis separadas, los agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del otro agente.

- 5 Cuando se coadministra con otro agente, una "cantidad eficaz" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco utilizado. Las dosis adecuadas son conocidas para agentes aprobados y pueden ser ajustadas por un experto en la materia de acuerdo con la afección del sujeto, el tipo de afección o afecciones que se estén tratando y la cantidad de un compuesto, extracto o composición que se esté usando. En los casos en los que no se indique expresamente 10 ninguna cantidad, debe asumirse una cantidad eficaz. Por ejemplo, pueden administrarse compuestos que se describen en el presente documento a un sujeto en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10.000 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5000 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3000 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a 15 aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a 20 aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día.

La frase "terapia de combinación" como se usa en el presente documento, se entiende que se refiere a la administración de una cantidad eficaz, usando una primera cantidad de, por ejemplo, rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se describe en el presente documento, y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional adecuado.

En determinadas realizaciones, la rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el agente terapéutico adicional, se administran cada uno en una cantidad eficaz (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente eficaz si se administrara solo). En otras realizaciones, la rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el agente terapéutico adicional se administran cada uno en una cantidad que por sí sola no proporciona un efecto terapéutico (una dosis subterapéutica). En otras realizaciones más, la rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse en una cantidad eficaz, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una dosis subterapéutica. En otras realizaciones más, la rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse en una dosis subterapéutica, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una cantidad eficaz.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "en combinación" o "coadministración" pueden usarse indistintamente para referirse al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso de los términos no restringe el orden en el que se administran las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) a una persona que lo necesite.

La coadministración abarca la administración de las cantidades primera y segunda de compuestos terapéuticos de manera esencialmente simultánea, tal como en una composición farmacéutica única, por ejemplo, una pulverización intranasal que tiene una relación fija de las cantidades primera y segunda. Además, dicha coadministración también abarca el uso de cada compuesto de manera secuencial en cualquier orden. Cuando la coadministración implica la administración por separado de la primera cantidad de rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, se administran lo suficientemente cerca en el tiempo para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el período de tiempo entre cada administración que puede dar como resultado el efecto terapéutico deseado, puede variar de minutos a horas y puede determinarse teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto tal como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida plasmática y perfil cinético. Por ejemplo, la rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el segundo agente terapéutico puede administrarse en cualquier orden con aproximadamente 24 horas de diferencia entre sí, con aproximadamente 16 horas de diferencia entre sí, con aproximadamente 8 horas de diferencia entre sí, 50 con aproximadamente 4 horas de diferencia entre sí, con aproximadamente 1 hora de diferencia entre sí, con aproximadamente 30 minutos de diferencia entre sí, con aproximadamente 15 minutos de diferencia entre sí, con aproximadamente 10 minutos de diferencia entre sí o con aproximadamente 5 minutos de diferencia entre sí.

En una o más realizaciones en las que la rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administran con un agente terapéutico adicional, el agente puede ser cualquier agente terapéutico que proporcione un resultado de tratamiento deseado. En particular, el agente terapéutico adicional puede seleccionarse entre un agonista del receptor sigma-1, un antagonista de NMDA, un agonista de receptores nicotínicos de acetilcolina y combinaciones de los mismos. En particular, los agonistas del receptor sigma-1 de acuerdo con la presente invención pueden incluir dextrometorfano o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo bromhidrato de dextrometorfano; los antagonistas de NMDA de acuerdo con la presente invención pueden incluir memantina, ifenprodil o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo clorhidrato de memantina y tartrato de ifenprodil; los agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina de acuerdo con la presente invención pueden incluir enceniclina o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo clorhidrato de enceniclina.

65 Se ha reconocido que los agonistas del receptor sigma-1 alivian deficiencias cognitivas y reducen el daño neuronal y por tanto se consideran agentes útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La Patente de los EE.UU. N.º

- 4.806.543 describe el uso de dextrometorfano como agente neuroprotector en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos, sin embargo, su uso práctico como forma farmacéutica oral se ha visto limitado por su intenso metabolismo de primer paso a dextrofuran que puede tener efectos psicoactivos adversos (Moghadamnia AA., et al. 2003, Zawertailo LA., et al. 2010; Miller SC., 2011). Asimismo, a dosis altas, el dextrometorfano oral presenta un riesgo de predisposición al abuso (Miller SC. 2005). Aunque se sabe que la adición de quinidina oral con dextrometorfano oral reduce el metabolismo de primer paso a dextrofuran, tiene la desventaja adicional de aumentar el riesgo de acontecimientos adversos cardíacos (Zawertailo LA., et al. 2010, Zawertailo LA. 2011). En consecuencia, en algunos aspectos la presente invención proporciona una composición y uso de dextrometorfano en combinación con rivastigmina, a través de la administración intranasal simultánea, secuencial o separada. La entrega sistemática de dextrometorfano en combinación con rivastigmina a través de administración intranasal puede reducir o aliviar ventajosamente uno o más de los síntomas primarios de un trastorno neurodegenerativo dado, por ejemplo, los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.
- Los antagonistas de NMDA son una clase de compuestos que inhiben la acción sobre el receptor de *N*-Metil-D-aspartato. Se reconoce que el receptor de *N*-Metil-D-aspartato desempeña una función en el sistema glutamatérgico a través de la subunidad NR2B y, como diana, se cree que ofrece un enfoque alterativo para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de Alzheimer o Parkinson. Los antagonistas de NMDA normalmente inducen un estado denominado anestesia disociativa. Los antagonistas de NMDA adecuados de acuerdo con la presente invención pueden incluir memantina, ifenprodil o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como clorhidrato de memantina y tartrato de ifenprodil. Se ha reconocido que la memantina alivia los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave y también se cree que tiene actividad como antagonista no competitivo en los receptores de acetilcolina (*n*AChR). Se ha demostrado que el ifenprodil presenta actividad en la subunidad NR2B del receptor de NMDA (Schepmann D., et al. 2010) y, por tanto, puede aliviar los síntomas asociados a enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer. La patente de los EE.UU. 5.543.421 describe el uso de ifenprodil para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas centrales en un paciente con una dosis tan baja como de 1 mg al día. Se han descrito sales de ifenprodil adecuadas, incluyendo el tartrato neutro y el tartrato ácido, originariamente en la patente de los EE.UU. N.º 3.509.164. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se considera que las preocupaciones relativas a la falta de selectividad con respecto a los antagonistas de NMDA, tal como el ifenprodil, pueden evitarse con una terapia sistemática de dosis baja, tal como la entrega intranasal (Mony L., et al. 2009). En consecuencia, en algunos aspectos la presente invención proporciona una composición y uso de un antagonista de NMDA en combinación con rivastigmina, a través de la administración intranasal simultánea, secuencial o separada. La entrega sistemática de antagonistas de NMDA, incluyendo memantina, ifenprodil o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como clorhidrato de memantina y tartrato de ifenprodil, en combinación con rivastigmina a través de administración intranasal puede reducir o aliviar ventajosamente uno o más de los síntomas primarios de un trastorno neurodegenerativo dado, por ejemplo, los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.
- Los agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina son una clase de compuestos que se unen a receptores nicotínicos de acetilcolina en el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, los músculos esqueléticos y combinaciones de los mismos. Los agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina se consideran candidatos adecuados para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el trastorno de hiperactividad por déficit de atención. Específicamente, se considera que el uso de agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina, en particular los agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina alfa-7, mejora la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Posadas I., et al. 2013). Los agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina de acuerdo con la presente invención incluyen enceniclina o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo clorhidrato de enceniclina. La entrega intranasal de agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina se ha descrito en la patente de los EE.UU. N.º 8.710.227, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia. En consecuencia, en algunos aspectos la presente invención proporciona una composición y uso de un agonista de receptores nicotínicos de acetilcolina en combinación con rivastigmina, a través de la administración intranasal simultánea, secuencial o separada. La entrega sistemática de agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina, incluyendo la enceniclina o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma, tales como el clorhidrato de enceniclina, en combinación con rivastigmina a través de administración intranasal puede reducir o aliviar ventajosamente uno o más de los síntomas primarios de un trastorno neurodegenerativo dado, por ejemplo, los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.
- Cuando la rivastigmina se administra en combinación con un agente terapéutico adicional, el segundo agente puede administrarse en cualquier "cantidad eficaz" que proporcione la actividad terapéutica deseada, como se ha descrito anteriormente. El médico adjunto puede determinar las cantidades de dosis y las pautas posológicas adecuadas del agente terapéutico adicional y pueden depender de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección así como la edad general, la salud y el peso del sujeto. Se apreciará que los intervalos de dosis como se describen en el presente documento proporcionan una guía para la administración de composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. Un médico o un experto en la materia puede determinar la cantidad que ha de administrarse.

Por ejemplo, se puede llegar a dosis sistémicas adecuadas de dextrometorfano que ha de usarse en combinación con rivastigmina basándose en la potencia del dextrometorfano como agonista del receptor sigma uno. Específicamente, se reconoce que el dextrometorfano tiene una constante de disociación (K_d) de 20 nM en estudios de unión con cerebro de rata (Klein y Musacchio 1992), equivalente a aproximadamente 5,4 ng/ml de dextrometorfano. Adicionalmente, las propiedades fisicoquímicas del dextrometorfano le permiten ventajosamente cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica. Suponiendo una concentración plasmática objetivo promedio de aproximadamente 5,4 ng/ml y un aclaramiento sistémico de aproximadamente 23 ml/min/kg, por ejemplo, (Kukanich y Papich 2004; Davies y Morris 1993), una dosis sistémica eficaz de dextrometorfano en forma de la base libre puede encontrarse en el intervalo de

- 5 propiedades fisicoquímicas del dextrometorfano le permiten ventajosamente cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica. Suponiendo una concentración plasmática objetivo promedio de aproximadamente 5,4 ng/ml y un aclaramiento sistémico de aproximadamente 23 ml/min/kg, por ejemplo, (Kukanich y Papich 2004; Davies y Morris 1993), una dosis sistémica eficaz de dextrometorfano en forma de la base libre puede encontrarse en el intervalo de
- 10 aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg por día, preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 mg por día, más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 18 mg por día, en particular de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg por día, por ejemplo, aproximadamente 12 mg por día.

En consecuencia, en una o más realizaciones, la presente invención proporciona una composición intranasal que comprende rivastigmina y dextrometorfano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo bromhidrato de dextrometorfano, en donde el dextrometorfano se encuentra en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 % en peso de la composición total, más preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 7 % en peso de la composición total, en particular de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 5 % en peso de la composición total.

- 20 En una o más de otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición intranasal que comprende rivastigmina y enceniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, incluyendo clorhidrato de enceniclina, en donde la enceniclina se encuentra en una cantidad de aproximadamente el 0,25 a aproximadamente el 7 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 4 % en peso de la composición total, más preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 3 % en peso de la composición total.

Con respecto al ifenprodil, su uso como formulación de dosificación oral de dosis baja está limitado por su intenso metabolismo de primer paso y el efecto vasodilatador asociado a dosis más altas tales como, de 40 a 60 mg por vía oral a diario, o 15 mg i.v. a diario, cuando se trata una enfermedad vascular periférica (Falck E. et al. 2014; Saitoh K. et al. 1987, Martindale 35^a Ed. p1179.2). La entrega intranasal de ifenprodil puede abordar ventajosamente una o más de estas deficiencias. En consecuencia, en una o más realizaciones adicionales, la presente invención proporciona una composición intranasal que comprende rivastigmina e ifenprodil, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo tartrato de ifenprodil, en donde el ifenprodil se encuentra en una cantidad de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 5 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 2 % en peso de la composición total, más preferentemente de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 1 % en peso de la composición total, en particular de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 0,5 % en peso de la composición total.

- 40 Además, la entrega intranasal de dextrometorfano en combinación con rivastigmina, puede proporcionar una biodisponibilidad mejorada en comparación con la entrega oral de dextrometorfano solo (Moghadamnia AA., et al. 2003).

Las composiciones intranasales de la presente invención pueden administrarse en una dosis única o en una serie de dosis. Aunque es posible que la composición se administre sola, en algunas realizaciones puede ser preferible presentarla en forma de una formulación farmacéutica.

En una o más realizaciones, las composiciones intranasales de acuerdo con la presente invención pueden prepararse en forma de emulsiones, microemulsiones, soluciones o suspensiones farmacéuticamente aceptables. En particular, las composiciones de la presente invención pueden prepararse en forma de soluciones o suspensiones acuosas. En una o más realizaciones, la presente invención proporciona una solución acuosa que comprende rivastigmina para la administración intranasal. Cuando las formulaciones de la presente invención son soluciones o suspensiones acuosas, las formulaciones pueden comprender agua en una cantidad superior al 50 % en peso de la composición total, preferentemente superior a aproximadamente el 60 % en peso de la composición total, más preferentemente superior a aproximadamente el 70 % en peso de la composición total, incluso más preferentemente superior a aproximadamente el 80 % en peso de la composición total. En otras realizaciones más, cuando las formulaciones de la presente invención son soluciones o suspensiones acuosas, las formulaciones pueden comprender agua en el intervalo de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 99 % en peso de la composición total, más preferentemente de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 98 % en peso de la composición total.

- 60 Además de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden comprender diluyentes inertes utilizados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceites de semillas de algodón, de cacahuate, de maíz, de germe, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones intranasales pueden

incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes. Se reconoce que los diluyentes inertes adicionales también pueden actuar como, por ejemplo, potenciadores de la penetración, agentes espesantes o cosolventes dentro del ámbito de la presente invención, como se ha descrito anteriormente.

- 5 Cuando se usa un vehículo, el vehículo debe ser farmacéuticamente "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial para el sujeto.
- 10 Pueden encontrarse consideraciones generales sobre la formulación y/o fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas intranasales, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) y en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a Edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).
- 15 Pueden prepararse composiciones farmacéuticas para la administración intranasal de acuerdo con la invención mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacología. En general, dichos métodos de preparación incluyen las etapas de asociar el compuesto de la presente invención (el "principio activo") con un vehículo y/o uno o más ingredientes auxiliares adicionales, y a continuación, si es necesario y/o deseable, conformar y/o acondicionar el producto en una unidad de dosis individual o múltiple.
- 20 Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad pequeña de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del principio activo. La cantidad del principio activo es generalmente igual a la dosificación del principio activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosificación tal como, por ejemplo, una mitad o un tercio de una dosificación de este tipo.
- 25 Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden administrarse a una persona que lo necesite mediante cualquier método de entrega intranasal adecuado. Los métodos adecuados para la administración intranasal serían bien conocidos por un experto en la materia. Las composiciones intranasales que se desvelan en el presente documento pueden administrarse en forma de una pulverización o gota. En consecuencia, los acondicionamientos comerciales adecuados que contienen la formulación intranasal pueden ser cualquier recipiente de pulverización conocido en la técnica. En una o más realizaciones, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden administrarse a través de un dispositivo o recipiente de pulverización. Los dispositivos de pulverización de acuerdo con la invención pueden ser sistemas de dosis unitaria única o sistemas de dosis múltiples, por ejemplo, que comprenden un frasco, una bomba y/o un accionador. Dichos dispositivos de pulverización están disponibles en el mercado. Los dispositivos de pulverización comerciales adecuados incluyen los disponibles en Nemera, Aptar, Bespak y Becton-Dickinson. En otras realizaciones más, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden administrarse a través de un dispositivo de pulverización electrostático, tal como se describe en la Pat. de los EE.UU. N.º 5.655.517. Otros medios adecuados para administrar formulaciones por vía intranasal de acuerdo con la invención incluyen a través de un gotero, una jeringuilla, un frasco exprimible y cualquier otro medio conocido en la técnica para aplicar líquidos a la mucosa nasal de una forma precisa y repetible.
- 40 40 Los dispositivos de pulverización utilizados para administrar la composición pueden variar entre dispositivos de pulverización de dosis medida de un solo uso, dispositivos de pulverización nasal de dosis medida de usos múltiples y no se limitan a pulverizar las soluciones en cada narina sino que pueden administrarse en forma de un corriente de líquido suave desde un émbolo, jeringuilla o similar, o en forma de gotas desde un frasco exprimible de dosis unitaria o de dosis múltiples, u otros medios conocidos en la técnica para aplicar líquidos a la mucosa nasal de forma precisa y repetible.
- 45 En una o más realizaciones, un dispositivo de pulverización de acuerdo con la invención puede normalmente entregar un volumen de líquido en un solo accionamiento de pulverización en el intervalo de 0,01 a 0,15 ml. Una pauta posológica típica para un producto de pulverización nasal puede encontrarse en el intervalo de una pulverización en un solo orificio nasal (narina) a dos pulverizaciones en cada orificio nasal (narina). También se puede realizar la repetición de la dosificación del mismo orificio nasal (narina). Se reconoce que el esquema posológico, incluyendo un esquema de dosis repetidas, puede modificarse para obtener un perfil farmacocinético deseado. En una o más realizaciones, la repetición de la dosificación puede producirse cada 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas o 24 horas. En particular, la repetición de la dosificación puede producirse durante las horas de vigilia. Más preferentemente, la repetición de la dosificación de acuerdo con la invención puede producirse cada 2, 4, 6 u 8 horas durante las horas de vigilia.
- 50 55 60 65 La cantidad de rivastigmina administrada por dosis o el volumen total de la composición administrada dependerá de factores tales como la naturaleza y la gravedad de los síntomas, la edad, el peso y el estado de salud general del paciente. En otras realizaciones más, la repetición de la dosificación puede producirse cuando un paciente no responde adecuadamente a una dosis inicial, por ejemplo, mediante el alivio de uno o más síntomas de demencia. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica intranasal puede entregar una dosis unitaria de rivastigmina seleccionada entre de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 6 mg, de aproximadamente 0,2 a

aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 2,5 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg; de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 1,75 mg.

5 Se reconoce que las cantidades relativas de excipientes, disolventes, diluyentes, sales, agentes espesantes, agentes sensoriales, tampones y/o cualesquier ingredientes adicionales en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño y/o el estado del sujeto tratado.

10 En determinadas realizaciones, las composiciones de dosis unitarias son las que contienen una dosis o unidad diaria, una subdosis diaria, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.

15 Las formulaciones intranasales de acuerdo con la presente invención pueden estar contenidas en un kit. El kit puede incluir, por ejemplo, rivastigmina y un agente adicional, cada uno envasado o formulado individualmente para la administración intranasal, o envasado o formulado en combinación. Por tanto, la rivastigmina puede estar presente en el primer recipiente, y el kit puede incluir opcionalmente uno o más agentes en un segundo recipiente. El recipiente o los recipientes se colocan dentro de un acondicionamiento, y el acondicionamiento puede incluir opcionalmente instrucciones de administración o de dosificación. Un kit puede incluir componentes adicionales tales como jeringuillas u otros medios para administrar los agentes, así como diluyentes u otros medios para la formulación. Por tanto, los 20 kits pueden comprender: a) una composición farmacéutica que comprende rivastigmina que se describe en el presente documento y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) un recipiente o acondicionamiento. Los kits pueden incluir opcionalmente instrucciones que describan un método de uso de las composiciones farmacéuticas en uno o más de los métodos que se describen en el presente documento (por ejemplo, la prevención o el tratamiento de una o más de las enfermedades y trastornos que se describen en el presente documento). El kit 25 puede comprender opcionalmente una segunda composición farmacéutica que comprenda uno o más agentes adicionales que se describen en el presente documento para su uso en terapia conjunta, un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica que comprende rivastigmina y la segunda composición farmacéutica contenida en el kit puede combinarse opcionalmente en la misma composición farmacéutica.

30 Puede ser deseable proporcionar recordatorio escrito que contenga información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto con respecto a cuándo debe tomarse el medicamento. Un ejemplo de recordatorio de este tipo es un contador mecánico que indique el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de un recordatorio de este tipo es un recordatorio de microchip alimentado con pilas acoplado a una pantalla de cristal líquido, o una señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lea la fecha en que se tomó la última dosis diaria y/o le recuerda a uno cuándo se ha de tomar la siguiente dosis.

35 En algunos aspectos, la rivastigmina podría proporcionarse en forma de un profármaco. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca los derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. 40 Dichos derivados se les ocurrirían fácilmente a los expertos en la materia.

45 Asimismo, se reconoce que la rivastigmina puede encontrarse en forma cristalina como el compuesto libre o como un solvato (por ejemplo, hidratos) y se pretende que ambas formas estén dentro del ámbito de la presente invención. En la técnica se conocen generalmente métodos de solvatación.

50 Los expertos en la materia serán conscientes de que la invención que se describe en el presente documento está sujetas a variaciones y modificaciones distintas de las descritas específicamente. Ha de comprenderse que la invención que se describe en el presente documento incluye todas estas variaciones y modificaciones. La invención también incluye todas las etapas, características, métodos, composiciones y compuestos a los que se hace referencia o se han indicado en la presente memoria descriptiva, individualmente o colectivamente, y cualquiera y todas las combinaciones de dos o más de dichas etapas o características.

55 A lo largo de la presente memoria descriptiva y de las reivindicaciones que la siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, el término "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicados, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

60 Determinadas realizaciones de la invención se describirán ahora con referencia a los siguientes ejemplos destinados a fines ilustrativos solamente y no destinados a limitar el alcance de la generalidad descrita anteriormente en el presente documento.

Ejemplos

Ejemplo 1: Estudios de difusión con mucosa nasal bovina durante 6 horas

65 Se colocó mucosa nasal de bovino adulto recién extirpada, de espesor completo, en células de difusión de flujo

continuo horizontal con un área de difusión de 1,0 cm² (Permegear, EE.UU.). El espesor medio de la mucosa nasal extirpada utilizada en los experimentos de difusión para las Formulaciones 1 a 4 fue de 760 ± 40 mm (media ± ET, n = 32). Después de la extirpación, la mucosa nasal bovina se hizo flotar en PBS a temperatura ambiente mientras se esperaba su colocación en la célula de difusión. Después de la colocación en la célula de difusión, la superficie de la mucosa nasal se secó suavemente con una toallita absorbible de calidad fina para retirar cualquier exceso de PBS de la superficie de la mucosa nasal. Los experimentos de difusión se realizaron en períodos de tiempo de 12 a 24 h. La solución receptora consistía en PBS, que se desgasificó en el vacío antes del experimento de difusión. Se mantuvieron ocho células de difusión a un caudal de 1,3 ml/h mediante una bomba peristáltica de microcasetes que funcionaba con un tubo de d.i. de 0,38 mm (Watson Marlow 205S con tubo colector de O/G Marprene, Reino Unido), lo que garantizó que se mantuvieran las condiciones de hundimiento. Las células se mantuvieron a 31 °C con una barra calentadora (Permegear, EE.UU.) conectada a un calentador de agua circulante (Thermoline TU1, Australia). Las muestras se recogieron en viales de PP de 6,5 ml (Simport snaptwist, EE.UU.) alojados en un recolector de fracciones automatizado (Teledyne Isco Retriever 500, EE.UU.). Antes del análisis mediante RP-HPLC cada vial se pesó en una balanza analítica (Shimadzu AUW220D) conectada a un ordenador personal y después el volumen se calculó en cada vial a partir de la densidad de la solución receptora que era de aproximadamente 1,0 g/cm³. Las soluciones de pulverización nasal se aplicaron a la mucosa nasal de cada célula de difusión con una pipeta ajustable de 0,5 a 10 ml (Mettler Toledo L-10XLS) a un volumen de dosis de 5 ml por cm², a menos que se indique lo contrario.

Las composiciones de las Formulaciones 1 a 4 se detallan en la Tabla 1. Se usó como control la Formulación 4, que comprendía una solución acuosa de rivastigmina en tampón de citrato con un pH de 3,65. La cantidad acumulada media de rivastigmina (Q Riv) que difundió después de 6 horas a través de la mucosa nasal bovina *in vitro* para cada una de las Formulaciones 1 a 4 se detalla en la Tabla 2.

Tabla 1: Composición de las Formulaciones 1 a 4 La Formulación 3 y la Formulación de control 4 no son de acuerdo con las reivindicaciones.

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación de Control 4
Tartrato de rivastigmina	2,5 % p/v	2,5 % p/v	2,5 % p/v	2,5 % p/v
Monohidratado de ácido cítrico	0,05 % p/v	0,05 % p/v	0,05 % p/v	0,05 % p/v
Citrato de sodio	0,25 % p/v a un pH de tampón acuoso medido de 3,65	0,25 % p/v a un pH de tampón acuoso medido de 3,65	0,25 % p/v a un pH de tampón acuoso medido de 3,65	0,25 % p/v a un pH de tampón acuoso medido de 3,65
Carveol	0,05 % v/v	-	0,05 % v/v	-
Etanol	10 % v/v	-	10 % v/v	-
Alcohol bencílico	0,65 % v/v	-	0,65 % v/v	-
Povidona USP	1,0 % p/v	1,0 % p/v	-	-
Agua purificada	hasta volumen (100 ml)			

Tabla 2: Cantidad acumulada media de rivastigmina (Q Riv) después de 6 horas a través de mucosa nasal bovina *in vitro*

N.º de Formulación	Q Riv 6h (mg/cm ² ± ET, n = 8)	% de Dosis Aplicada
1	49 ± 3*	63*
2	42 ± 7	54
3	44 ± 5	56
4 (control)	38 ± 4	49

*Estadísticamente significativamente diferente de 4 (control), p < 0,01

Tabla 3: Cantidad acumulada media de rivastigmina (Q Riv) después de 12, 18 y 24 horas a través de mucosa nasal bovina *in vitro*

N.º de Formulación	Dosis aplicada (ml/cm ²)	Tiempo (h) hasta el agotamiento de la dosis finita	Q Riv (mg/cm ² ± ET, n = 4) en el agotamiento	% de Dosis Aplicada	Proporcionalidad de la dosis
1	5	12	60 ± 9	77	1
1	10	18	142 ± 3	91	2,4
3	5	12	57 ± 7	73	1
3	10	16	121 ± 6	78	2,1
3	20	24	307 ± 9	98	5,4

Proporcionalidad de la dosis, relación de Q Riv dividida por Q Riv para la dosis más baja (es decir, 5 ml)

La cantidad media acumulada de rivastigmina (Q Riv) que había difundido a través de la mucosa nasal bovina *in vitro* y se midió después de 6 horas fue significativamente mayor ($p < 0,01$) para la Formulación 1 (símbolos redondos) en comparación con la Formulación 4 de control (símbolos cuadrados) durante el mismo período de tiempo (véase la

5 Figura 1, Tablas 1 y 2). 6 horas después de la dosis, el porcentaje medio de la dosis aplicada que penetró fue del 63 % y del 49 % para la Formulación 1 y la Formulación 4 de control, respectivamente ($p < 0,01$). La Formulación 1 proporcionó un aumento estadísticamente significativo del 30 % en la Q Riv después de 6 horas ($p < 0,01$).

10 La Formulación 2, que comprendía una solución acuosa de rivastigmina en tampón de citrato a pH 3,65 y el agente espesante povidona también se comparó con la Formulación 4 de control (Véanse las Tablas 1 y 2). La adición del agente espesante (Formulación 2) mejoró la difusión de la rivastigmina a través de la mucosa nasal en comparación con la formulación de control que contenía fármaco y un modificador del pH de ácido cítrico solo (Formulación 4).

15 La Formulación 3, que comprendía una solución acuosa de rivastigmina en tampón de citrato a pH 3,65, agentes sensoriales (etanol y carveol) y un conservante (alcohol bencílico) también se comparó con la Formulación 4 de control (Véanse las Tablas 1 y 2). La adición de los agentes sensoriales y el conservante (Formulación 3) también mejoró la difusión de la rivastigmina a través de la mucosa nasal en comparación con la formulación de control que contenía fármaco y un modificador del pH de ácido cítrico solo (Formulación 4).

20 **Ejemplo 2: Estudios de difusión con mucosa nasal bovina durante 12 horas**

La cantidad media acumulada de rivastigmina (Q Riv) que había difundido a través de la mucosa nasal bovina *in vitro* también se evaluó después de 12 horas para la Formulación 1 (símbolos redondos) en comparación con la Formulación 4 de control (símbolos cuadrados); Véase la Figura 2). Se observó un agotamiento de la dosis finita del perfil de difusión después de 12 horas, con una Q Riv a las 12 horas para la Formulación 1 ($60 \pm 9 \text{ mg/cm}^2$, $n = 4$) significativamente mayor ($p < 0,04$) en comparación con la Formulación 4 de control ($52 \pm 6 \text{ mg/cm}^2$, $n = 8$). 12 horas después de la dosis, la formulación de la Formulación 1 proporcionó un aumento estadísticamente significativo del 16 % en la Q Riv ($p < 0,04$), el porcentaje medio de la dosis aplicada que penetró fue de aproximadamente el 77 % y el 66 % para la Formulación 1 y la Formulación 4 de control, respectivamente ($p < 0,04$).

30 **Ejemplo 3: Estudios de difusión de repetición de la dosificación con mucosa nasal bovina a las 0 y 6 horas**

La repetición de la dosificación de Formulación 1 a las 0 y 6 horas (dosis de 5 ml a cada uno de $t = 0$ y 6 horas) dio como resultado perfiles de difusión que eran de orden cero en su naturaleza (Véase la Figura 3). Los perfiles de difusión individuales ($n = 4$) produjeron cada uno regresiones lineales estadísticamente significativas (intervalo $r^2 = 0,962$ a $0,987$; intervalo $F = 178$ a 539 ; todos los valores $p < 0,001$) cuando se trazaron de cero a 12 horas. El flujo medio para la Formulación 1 durante 12 horas con repetición de la dosificación fue de $11 \pm 1 \text{ mg/cm}^2 \cdot \text{h}$ (media \pm ET, $n = 4$). La Figura 3 detalla los resultados de Q Riv para la Formulación 1 (símbolos redondos, $n = 4$) y la Formulación 2 (símbolos cuadrados, $n = 4$) con un esquema de repetición de la dosificación. El porcentaje medio de la dosis aplicada que penetró fue de aproximadamente el 91 % y el 82 %, respectivamente, para la Formulación 1 y la Formulación 2, respectivamente ($p < 0,04$).

Ejemplo 4: Estudios de difusión con mucosa nasal bovina durante 24 horas

45 Después de una dosis única de 20 ml/cm^2 de Formulación 3 a cada célula de difusión (símbolos redondos), el agotamiento de la dosis finita del perfil de difusión se observó después de 24 horas (Véase la Figura 4). La Q Riv a las 6 horas, 12 horas y 24 horas para la Formulación 3 fue de 222 ± 22 , 286 ± 14 y $307 \pm 9 \text{ mg/cm}^2$ ($n = 4$), respectivamente, o del 71 %, 91 % y 98 % de la dosis aplicada, respectivamente. La mucosa nasal bovina recién extirpada es un modelo *in vitro* aceptado para estudiar la permeabilidad al fármaco del epitelio nasal (Schmidt *et al.* 2000) y puede usarse para estimar la biodisponibilidad sistémica en seres humanos de compuestos administrados por vía intranasal (Chemuturi *et al.* 2005). En la Figura 5 se muestra un dibujo de la célula de difusión de flujo continuo. La fiabilidad de la proporcionalidad de la dosis del modelo *in vitro* en mucosa nasal bovina se muestra en la Tabla 3, donde la duplicación de la dosis aplicada para cada una de las Formulaciones 1 y 3 condujo a aumentos proporcionales similares en la Q Riv. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, los perfiles de difusión obtenidos para los ejemplos anteriores fueron coherentes con la segunda ley de Fick después de una dosis finita en la superficie apical de una membrana nasal.

55 Solo los ejemplos que comprenden un sistema espesante son de acuerdo con las reivindicaciones. Los siguientes ejemplos 5 a 10 no comprenden agentes espesantes y, por tanto, son ejemplos que no son de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 5: Pulverización intranasal de combinación que comprende rivastigmina y dextrometorfano

60 En la Tabla 4 se detalla un ejemplo de una formulación intranasal que comprende tartrato de rivastigmina y bromhidrato de dextrometorfano dentro de la misma composición de pulverización intranasal.

Tabla 4

Componente	% de la composición
Tartrato de rivastigmina	2,0 % p/v
Bromhidrato de dextrometorfano	3,0 % p/v
Monohidratado de ácido cítrico	0,05 % p/v
Citrato de sodio	0,25 % p/v a un pH de tampón acuoso medido de 3,65
Carveol	0,05 % v/v
Etanol	10 % v/v
Glicerol	30 % v/v
Alcohol bencílico	0,65 % v/v
Agua purificada	hasta volumen (100 ml)

Ejemplo 6: Pulverización intranasal que comprende dextrometorfano para la coadministración

- 5 En la Tabla 5 se detalla un ejemplo de una formulación intranasal que comprende bromhidrato de dextrometorfano que puede coadministrarse en combinación con una composición de pulverización intranasal de rivastigmina, como la que se describe en la Formulación 1.

Tabla 5

Componente	% de la composición
Bromhidrato de dextrometorfano	2,0 % p/v
Monohidratado de ácido cítrico	0,05 % p/v
Citrato de sodio	0,25 % p/v a un pH de tampón acuoso medido de 3,65
Carveol	0,05 % v/v
Etanol	10 % v/v
Glicerol	10 % v/v
Alcohol bencílico	0,65 % v/v
Agua purificada	hasta volumen (100 ml)

10

Ejemplo 7: Pulverización intranasal de combinación que comprende rivastigmina e ifenprodil

En la Tabla 6 se detalla un ejemplo de una formulación intranasal que comprende tartrato de rivastigmina, bromhidrato de dextrometorfano y clorhidrato de ifenprodil dentro de la misma composición de pulverización intranasal.

15

Tabla 6

Componente	% de la composición
Tartrato de rivastigmina	2,0 % p/v
Bromhidrato de dextrometorfano	3,0 % p/v
Clorhidrato de Ifenprodil	0,25 % p/v
Monohidratado de ácido cítrico	0,05 % p/v
Citrato de sodio	0,25 % p/v a un pH de tampón acuoso medido de 3,65
Carveol	0,05 % v/v
Etanol	10 % v/v
Glicerol	30 % v/v
Alcohol bencílico	0,65 % v/v
Agua purificada	hasta volumen (100 ml)

Ejemplo 8: Pulverización intranasal que comprende ifenprodil para la coadministración

- 20 En la Tabla 7 se detalla un ejemplo de una formulación intranasal que comprende clorhidrato de ifenprodil que puede coadministrarse en combinación con una composición de pulverización intranasal de rivastigmina, como la que se describe en la Formulación 1.

Tabla 7

Componente	% de la composición
Clorhidrato de Ifenprodil	0,25 % p/v
Monohidratado de ácido cítrico	0,05 % p/v
Citrato de sodio	0,25 % p/v a un pH de tampón acuoso medido de 3,65
Carveol	0,05 % v/v

25

(continuación)

Componente	% de la composición
Etanol	10 % v/v
Glicerol	10 % v/v
Alcohol bencílico	0,65 % v/v
Agua purificada	hasta volumen (100 ml)

Ejemplo 9: Pulverización intranasal de combinación que comprende rivastigmina y enceniclina

En la Tabla 8 se detalla un ejemplo de una formulación intranasal que comprende tartrato de rivastigmina y clorhidrato de enceniclina dentro de la misma composición de pulverización intranasal.

Tabla 8

Componente	% de la composición
Tartrato de rivastigmina	2,0 % p/v
Clorhidrato de enceniclina	1,5 % p/v
Monohidratado de ácido cítrico	0,05 % p/v
Citrato de sodio	0,25 % p/v a un pH de tampón acuoso medido de 3,65
Carveol	0,05 % v/v
Etanol	10 % v/v
Glicerol	10 % v/v
Alcohol bencílico	0,65 % v/v
Agua purificada	hasta volumen (100 ml)

Ejemplo 10: Pulverización intranasal que comprende enceniclina para la coadministración

En la Tabla 9 se detalla un ejemplo de una formulación intranasal que comprende clorhidrato de enceniclina que puede coadministrarse en combinación con una composición de pulverización intranasal de rivastigmina, como la que se describe en la Formulación 1.

15

Tabla 9

Componente	% de la composición
Clorhidrato de enceniclina	2,0 % p/v
Monohidratado de ácido cítrico	0,05 % p/v
Citrato de sodio	0,25 % p/v a un pH de tampón acuoso medido de 3,65
Carveol	0,05 % v/v
Etanol	10 % v/v
Alcohol bencílico	0,65 % v/v
Agua purificada	hasta volumen (100 ml)

Ejemplo 11: Pulverización intranasal que comprende rivastigmina

En la Tabla 10 se detalla un ejemplo de una formulación intranasal que comprende tartrato de rivastigmina a una concentración más alta.

Tabla 10

Componente	% de la composición
Tartrato de rivastigmina	5,0 % p/v
Monohidratado de ácido cítrico	0,055 % p/v
Carveol	0,05 % v/v
Etanol	10 % v/v
Alcohol bencílico	0,65 % v/v
Polivinilpirrolidona	1,0 % p/v
Agua purificada	hasta volumen (100 ml)

25 **Ejemplo 12: Estudio de biodisponibilidad y seguridad absolutas de una pulverización intranasal de rivastigmina en individuos ancianos sanos**

Métodos

La seguridad y la biodisponibilidad absolutas de una formulación intranasal de acuerdo con la invención se examinó mediante un ensayo clínico. El estudio fue aprobado por El Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos del

5 Hospital Alfred, Melbourne, Australia y se registró prospectivamente en el Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ANZCTR), Identificación de ensayo ACTRN12614001313628. El estudio se realizó en la unidad de ensayos clínicos de Nucleus Network Limited (Melbourne, Australia) y se controló independientemente por Commercial Eyes Pty Ltd (Melbourne, Australia), de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (GCP, por sus siglas en inglés) y los principios de la Declaración de Helsinki.

10

Diseño

El estudio fue de un diseño abierto, secuencial, cruzado en ocho voluntarios caucásicos ancianos y sanos, hombres y mujeres, que dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. El día 1, se administró a

15 cada participante rivastigmina intravenosa (1 mg) en forma de infusión intravenosa constante durante 30 minutos, seguido de un período de reposo farmacológico de dos días (días 2 y 3). El día 4, se administró a cada participante una pulverización intranasal de rivastigmina (3,126 mg) en una sola dosis que comprendía una pulverización en cada orificio nasal.

20 Los principales criterios de inclusión para la participación en el estudio incluyeron:

- Hombres y mujeres caucásicos sanos de entre 55 y 85 años (inclusive) de edad;
- Ningún antecedente conocido de enfermedades neurológicas, renales, cardiovasculares, respiratorias (asma), endocrinológicas, gastrointestinales, hematopoyéticas de importancia clínica, neoplasia o cualquier otro trastorno médico clínicamente significativo, que a criterio del Investigador Principal contraindicase la administración de las intervenciones del estudio;
- IMC 18-32 (inclusive) calculado como Peso (kg) / Altura (m^2)
- No fumar (por declaración) durante un período de al menos 6 meses.

30 Los principales criterios de exclusión incluyeron:

- Hipersensibilidad conocida al fármaco, los componentes (alcohol bencílico, benzoatos) u otros carbamatos;
- Rinitis alérgica sintomática en la actualidad;
- Antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o activas en la actualidad, excluyendo el asma infantil;
- Antecedentes de arritmias cardíacas tales como bradicardia y síndrome del seno enfermo, o activas en la actualidad;
- Antecedentes de obstrucción del tracto urinario;
- Antecedentes de enfermedades GI, o activas en la actualidad, tales como úlcera péptica, ERGE, sangrado o antecedentes de cualquier cirugía GI distinta de apendicectomía o herniotomía, o con cualquier trastorno gastrointestinal que posiblemente influya en la absorción del fármaco, o con cualquier antecedente de anorexia, náuseas o emesis frecuentes, sin importar la etiología;
- Uso de cualquier fármaco de prescripción de clase beta-bloqueante, fármacos colinomiméticos y anticolinérgicos, incluyendo atropina, antidepresivos tricíclicos y antihistamínicos.

Clínica

En la Tabla 11 se detalla la formulación de pulverización intranasal de acuerdo con la invención administrada durante el ensayo clínico:

Tabla 11

Componente	% de la composición
Tartrato de rivastigmina	2,5 % p/v
Monohidratado de ácido cítrico	0,055 % p/v
Carveol	0,05 % v/v
Etanol	10 % v/v
Alcohol bencílico	0,65 % v/v
Polivinilpirrolidona	1,0 % p/v
Agua destilada	hasta volumen

La formulación mencionada anteriormente se cargó en frascos de polietileno de alta densidad de 20 ml y se selló con válvulas de bomba de dosis medida VP7 de 100 ml con accionadores y capuchones de pulverización nasal (Aptar, Le Vaudreuil, FR) y tenía un pH final de

- 5 3,6. El personal del estudio administró una pulverización de 100 ml (2,5 mg de tartrato de rivastigmina equivalente a 1,563 mg de base libre de rivastigmina) en cada orificio nasal para una dosis única total de 3,126 mg de rivastigmina. El peso de la dosis entregada a cada participante se determinó pesando el dispositivo de pulverización intranasal antes y después de cada dosificación de cada participante. La cantidad de rivastigmina entregada a cada participante 10 se determinó a partir del peso, la densidad y la concentración de la dosis de la formulación de pulverización intranasal.

En la Tabla 12 se detalla la solución de rivastigmina administrada por vía intravenosa como control en el ensayo clínico:

Tabla 12

Componente	% de la composición
Tartrato de rivastigmina	0,032 % p/v
Monohidratado de ácido cítrico	0,022 % p/v
Agua destilada	Para proporcionar 1 mg de rivastigmina por 5 ml

- 15 La solución mencionada anteriormente se esterilizó mediante filtración y después se cargó asépticamente en viales de vidrio sellados de tipo 1. Para la administración intravenosa (i.v.), se diluyeron 6 ml de la solución i.v. hasta 30 ml con glucosa al 5 % para inyección y se administraron 25 ml (1 mg de rivastigmina) en forma de infusión constante durante 30 min usando un sistema de infusión subcutánea continua volumétricamente controlado. La línea de infusión 20 se preparó antes de comenzar la infusión.

- 25 Se tomaron muestras de sangre del brazo no dominante de cada participante i) para el tratamiento i.v. en el punto temporal 0 (antes de la administración), 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min; 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h y 24 h después de la administración, y ii) para el tratamiento intranasal en el punto temporal 0 (antes de la administración), 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min; 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h y 24 h después de la administración.

- 30 La sangre se recogió en tubos de EDTA K₂ e inmediatamente se transfirió a un tubo de centrífuga de polipropileno preenfriado, que contenía fluoruro de sodio (110 ml de una solución de fluoruro de sodio 1M por 1 ml de sangre) para inhibir cualquier descomposición enzimática ex vivo del compuesto parental y su metabolito. La muestra de sangre entera se centrifugó a 3000 rpm (aproximadamente 1900 g), de 3 °C a 5 °C, durante 10 min, y el plasma recogido se transfirió a un crio-tubo de polipropileno y se almacenó congelado a -20 °C hasta su análisis.

- 35 El examen visual de la mucosa nasal se realizó durante el cribado, el registro, en el día 4 (antes de la dosis nasal) y en el día 5 (24 horas después de la dosis nasal). Se controlaron los acontecimientos adversos y los signos vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal oral) desde el Día 1 hasta el Día 5 (24 horas después de la dosis nasal) y en la visita de seguimiento (Día 9 +/- 1). Para la obtención de posibles efectos adversos relacionados con la irritación de la mucosa nasal, se planteó una serie de preguntas pertinentes sobre la tolerancia (sensaciones de escozor, picor, ardor en la nariz o la garganta, dolor de la nariz y lagrimeo) a los 40 participantes con una escala Likert de 5 puntos para las respuestas usando un cuestionario sobre la irritación nasal percibida. Esta evaluación se completó 20 y 75 minutos después de la dosis administrada por vía intranasal. Los participantes calificaron la irritación nasal percibida de acuerdo con los siguientes criterios: 1. Escozor en la nariz; 2. Picor en la nariz; 3. Ardor en la nariz; 4. Rinorrea; 5. Escozor en la garganta; 6. Picor en la garganta; 7. Ardor en la garganta; y 8. Ojos llorosos. Los participantes calificaron cada criterio de acuerdo con la siguiente escala: i) Nada en 45 absoluto; ii) Ligeramente; iii) Moderadamente; iv) De manera algo notable; o v) Muy notablemente.

Se realizó un examen de salud antes y después del estudio para todos los participantes. El examen de salud incluyó:

- Examen físico, incluyendo signos vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura) y ECG;
- Análisis de orina para determinar la salud general (pH, sangre, proteína, cetonas, leucocito elastasa, nitratos, glucosa, gravedad específica, urobilinógeno y bilirrubina en orina) y cualquier droga de abuso*. Se recogió sangre para el análisis de laboratorio clínico (analítica química sérica y hematología) y análisis para determinar VIH*, hepatitis B* y hepatitis C*. Los intervalos normales para los parámetros de laboratorio clínico serán los que se establecen en las definiciones del laboratorio local (*antes del estudio).

Ensayo bioanalítico

- 60 El análisis de la rivastigmina y su metabolito primario, 3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]fenol (en lo sucesivo en el presente documento "NAP 226-90") fue realizado por la división bioanalítica de Anapharm Europe (Barcelona, SP). La rivastigmina, NAP 226-90 y los patrones internos se extrajeron de una alícuota de plasma EDTA humano usando un

procedimiento de extracción líquido-líquido con acetato de etilo y después se inyectaron en un cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de espectrometría de masas en tandem (CL/EM/EM). Las separaciones se realizaron en una columna de fase inversa (Zorbax SB- C18, 4,6 x 50 mm, 5 mm, de Agilent Technologies). La fase móvil A era acetato de amonio 10 mM a pH 5 preparado en agua y la fase móvil B era acetato de amonio 10 mM preparado en metanol. La separación cromatográfica se realizó en gradiente a temperatura ambiente a un caudal de 1,00 a 1,10 ml/min. El intervalo de calibración utilizado para este ensayo fue de 0,05 a 20 ng/ml para la rivastigmina y de 0,05 a 10 ng/ml para NAP 226-90. El ensayo superó la linealidad para la rivastigmina ($r > 0,997$) y NAP226-90 ($r > 0,997$) en cada uno de los intervalos de calibración sometidos a ensayo. La exactitud y la precisión en el LIDC (0,05 ng/ml) para la rivastigmina fueron del 5,65 % y $\pm 2,72$ %, respectivamente. La exactitud y la precisión en el LIDC (0,05 ng/ml) para NAP226-90 fueron del 5,79 % y $\pm 2,72$ %, respectivamente. La precisión y exactitud de todas las concentraciones restantes en cada intervalo de calibración también estuvieron dentro de sus límites de aceptación.

Análisis farmacocinético no compartimental

El área bajo la curva (AUC) se tomó del perfil de concentración en plasma sanguíneo-tiempo. AUC hasta la última concentración medida (AUC_{0-1}), AUC en un intervalo de tiempo (AUC_{0-6h}) y AUC de cero a infinito ($AUC_{0-\infty}$) se calcularon mediante la regla trapezoidal lineal usando SigmaPlot (versión 12.5; Systat Software, Inc. San José, EE.UU.). La concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) se determinaron mediante la inspección visual de los datos. La biodisponibilidad absoluta (F) se calculó como el $AUC_{0-\infty}$ de la dosis nasal dividida por el $AUC_{0-\infty}$ de la dosis i.v. $t_{1/2}$ se definió como $0,693/\lambda$, donde λ es la constante de la velocidad de eliminación terminal (calculada a partir de la pendiente de la línea de regresión de la fase terminal del logaritmo natural de la concentración frente al tiempo). La concentración plasmática promedio (C_{prom}) se calculó a partir del AUC durante un intervalo de tiempo (AUC_{0-6h}) dividida por el intervalo de dosis prospectiva (6h). Índice de fluctuación (IF) igualado ($C_{\text{máx}} - C_{\text{mín}}$) dividido por $C_{\text{prom}0-1}$. $C_{\text{prom}0-1}$ se calculó como el AUC_{0-1} dividida por el tiempo para la última concentración medida. La relación de metabolito (NAP226-90) con respecto a compuesto parental se calculó dividiendo el $AUC_{0-\infty}$ de NAP-226-90 por el $AUC_{0-\infty}$ de rivastigmina. El aclaramiento sistémico ($CL = \text{dosis IV}/AUC_{0-\infty} \text{ i.v.}$) y el volumen de distribución ($V_z = \text{dosis i.v.}/\lambda \cdot AUC_{0-\infty} \text{ i.v.}$) se calcularon para la dosis i.v.

Análisis estadístico

Para satisfacer la hipótesis primaria de que la biodisponibilidad absoluta (F) es > 0 , un ensayo t de Student de una sola muestra usando una media (DT) F = 0,5 (0,25) y n = 4, proporciona una Potencia de 0,908 cuando se realiza como un ensayo de una sola cola con alfa = 0,050 usando el análisis SigmaPlot (versión 12.5; Systat Software, Inc. San José, CA, EE.UU.). Esta estimación conservadora (media y variación) para F, se basó en los datos existentes de difusión *in vitro* para la formulación de pulverización intranasal de rivastigmina y considerando el alcance y la variabilidad de la absorción nasal en seres humanos para otros fármacos con propiedades fisicoquímicas comparables. La significación estadística se determinó mediante un ensayo de T de Student de una muestra, o un ensayo de Wilcoxon para datos emparejados no paramétrico de una muestra, si, por ejemplo, los datos de F en bruto no se distribuyen normalmente. Los parámetros farmacocinéticos se tabularon como valores medios con su desviación típica y su porcentaje de coeficiente de variación (% de CV).

La Tabla 13 detalla los parámetros farmacocinéticos no compartimentales de la rivastigmina después de la administración de 1 mg de rivastigmina en forma de infusión intravenosa constante o de 3,126 mg en pulverización intranasal en individuos ancianos sanos (n = 8).

Tabla 13

Rivastigmina Parámetro	Pulverización intranasal			Solución intravenosa		
	Media ± DT	% de CV	Intervalo	Media ± DT	% de CV	Intervalo
C_{máx} (Ng/ml)	6,9 ± 2,0	29	4,6 - 9,8	8,5 ± 1,8	22	5,8 - 11,2
T_{máx} (h)	1,1 ± 0,5	46	0,5 - 2,0	0,5 ^a	0,5 - 0,5 ^b	0,2 - 0,5
AUC₀₋₁ (ng.h/ml)	21,9 ± 6,3	29	13,2 - 31,9	11,5 ± 1,4	12	8,7 - 13,7
AUC_{0-∞} (ng.h/ml)	22,6 ± 6,2	28	13,5 - 32,7	11,6 ± 1,4	12	8,9 - 13,9
t_{1/2} (h)	2,6 ^a	2,2 - 5,0 ^b	2,0 - 13,3	1,3 ± 0,1	8	1,2 - 1,4
% de F	62 ± 15	25	45 - 85	Ref		
AUC_{0-6h} (ng-h/ml)	19,4 ± 5,7	30	11,8 - 27,5			
C_{prom0-6h} (ng/ml)	3,2 ± 1,0	32	2,0 - 4,6			
IF	3,7 ^a	3,1 - 4,5 ^b	2,8 - 10,0			
CL (l/h)				86,6 ± 11,9	14	71,8 - 112,2
V_z(L)				163,8 ± 25,6	16	131,5 - 210,8

^a Mediana; ^b I.C. del 95 %; Ref, Referencia

La Tabla 14 detalla los parámetros farmacocinéticos no compartimentales de NAP226-90 después de la administración de 1 mg de rivastigmina en forma de infusión intravenosa constante o de 3,126 mg en pulverización intranasal en

individuos ancianos sanos (n = 8)

Tabla 14

NAP226-90 Parámetro	Pulverización intranasal			Solución intravenosa		
	Media ± DT	% de CV	Intervalo	Media ± DT	% de CV	Intervalo
C _{máx} (ng/ml)	2,5 ± 0,6	24	2,0 - 3,4	1,2 ± 0,2	17	1,0 - 1,6
T _{máx} (h)	2,1 ± 0,8	39	1,0 - 3,0	1,9 ± 0,6	32	1,3 - 3,0
AUC ₀₋₁ (ng.h/ml)	16,1 ± 2,2	14	12,8 - 19,1	6,7 ± 0,9	14	5,8 - 8,1
AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	16,9 ± 2,3	14	13,8 - 20,5	7,2 ± 1,0	14	6,1 - 8,8
t _{1/2} (h)	3,9 ± 0,8	21	2,9 - 4,6	2,8 ± 0,3	11	2,5 - 3,2
IF	2,8 ± 0,6	21	2,0 - 3,6			
Relación de AUC _{0-∞} de NAP226-90 con respecto a AUC _{0-∞} de Rivastigmina	0,78 ± 0,19	25	0,66 - 1,15	0,63 ± 0,11	18	0,46 - 0,79

- 5 El estudio cumplió el criterio de valoración primario porque la biodisponibilidad absoluta media (F) para la pulverización intranasal de rivastigmina fue del 62 %, que representa un resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$) cuando se sometió a ensayo frente a $F > 0$. En este ensayo inicial, la variabilidad observada en la absorción nasal y la dosificación medida fue de aproximadamente el 16 %, mientras que el porcentaje de coeficiente de variación no ajustado a la dosis (% de CV) para el AUC_{0-∞} de la rivastigmina fue del 28 % y del 12 % para las dosis intranasal e intravenosa, respectivamente. La pulverización intranasal de acuerdo con la invención presentó una biodisponibilidad absoluta significativamente más alta ($p < 0,001$) ($62 \pm 15\%$), n = 8) en comparación con la cápsula oral ($36 \pm 13\%$, n = 12) y el parche transdérmico ($45 \pm 10\%$, n = 30; medida a partir de los restos de fármaco después del uso) en voluntarios ancianos sanos (Polinsky 1998, SFN de la FDA de los EE.UU. N.º 20-823, Lefevre *et al.* 2008a, SFN de la FDA de los EE.UU. N.º 22-083). El aclaramiento medio ($86,6 \text{ l/h}$) y el volumen de distribución ($163,8 \text{ l}$) para la dosis de 1 mg i.v. en este estudio se encontraban dentro de los intervalos observados anteriormente para los pacientes con enfermedad de Alzheimer a los que se administró una dosis de 2 mg i.v. (CL $21,6 - 82,8 \text{ l/h}$ y Vz $53,2 - 227 \text{ l}$) (Hossain *et al.* 2002).
- 10 El ensayo clínico inicial confirmó que la rivastigmina, cuando se administra en forma de una formulación intranasal de acuerdo con la invención, se absorbió rápidamente a través de la mucosa nasal con una T_{máx} media ($\pm DT$) de $1,1 \pm 0,5 \text{ h}$ y una C_{máx} media de $6,9 \pm 2,0 \text{ ng/ml}$. El grado de absorción de la rivastigmina fue clínicamente significativo. Asimismo, los resultados de este ensayo indican que podría esperarse razonablemente que la C_{prom} durante las primeras 6 h después de la administración de la formulación intranasal tenga un efecto inhibitorio apreciable sobre los niveles de acetilcolinesterasa central en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Cutler *et al.* 1998 y Gobburu *et al.* 2001).
- 15 La relación de NAP226-90 con respecto a la rivastigmina para el AUC_{0-∞} fue de $0,78 \pm 0,19$ y $0,63 \pm 0,11$, para los tratamientos intranasales e i.v., respectivamente. Esta relación es comparable a la medida anteriormente para el parche transdérmico (0,67), y es ventajosamente cuatro veces más baja que la de la cápsula oral (3,49) (Lefevre *et al.* 2008a). Se reconoce generalmente que un alto grado de metabolismo de primer paso en el hígado y el intestino después de la administración oral de rivastigmina da como resultado una exposición periférica mucho mayor al metabolito (NAP226-90) (Polinsky 1998). La F alta y la relación baja de AUC NAP226-90:rivastigmina observada para las pulverizaciones intranasales de acuerdo con la invención son indicativas de que la absorción nasal es la vía de absorción dominante, y además sugiere que la absorción oral debida al aclaramiento mucociliar nasal (Merkus *et al.* 1998) es limitada.
- 20 El examen inicial de la seguridad de una dosis única para las pulverizaciones intranasales de rivastigmina de acuerdo con la presente invención indica que las soluciones son seguras para administrar con efectos secundarios limitados o sin ellos. Solo se registraron dos acontecimientos adversos menores relacionados con la pulverización intranasal de rivastigmina, i) un individuo tuvo una congestión nasal leve y ii) un segundo individuo tuvo un sarpullido leve en el estómago con picor y rojez. Ambos participantes se recuperaron en 12 horas sin tratamiento. Cualquier irritación nasal o de garganta menor se percibió por los participantes como leve y transitoria, y se había resuelto 20 minutos después de la dosis nasal.
- 25 Ventajosamente, no se observaron náuseas, vómitos ni diarrea (NVD) con la administración intranasal de rivastigmina, a pesar de que la dosis sistémica fuera equivalente a una dosis oral única de 5,6 mg (es decir, $2,0 \text{ mg/F}_{\text{oral}} 0,355$). Los acontecimientos gastrointestinales adversos (náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso y anorexia) se han correlacionado significativamente con la exposición al metabolito NAP226-90 (tanto C_{máx} como AUC) resultado del metabolismo de primer paso en el hígado y el intestino después de la administración oral de rivastigmina. No se asocia ninguna correlación de este tipo a la exposición a la propia rivastigmina en ausencia del metabolito (SFN de la FDA de los EE.UU. N.º 20-823, Spencer y Noble 1998). La reducción o eliminación observada de efectos secundarios

- gastrointestinales adversos con la administración intranasal de rivastigmina representa una ventaja significativa. Se ha sugerido que el índice de fluctuación (IF) bajo de la rivastigmina puede reducir los acontecimientos gastrointestinales adversos relacionados con la vía oral mediante la administración de rivastigmina a través de un parche transdérmico (mediana del IF, 0,7; Kurzetal. 2009; Lefevre *et al.* 2008b). Sin embargo, ventajosamente, no se observaron acontecimientos adversos NVD, aunque la mediana del IF de la rivastigmina (3,7) después de la administración intranasal fue similar a la mediana del IF de la rivastigmina (4,2) después de la administración oral (Lefevre *et al.* 2008b).
- La pulverización intranasal de dosis medida tiene la capacidad inherente de proporcionar un mejor ajuste de la dosis individual dentro de, por debajo y por encima de un intervalo de dosificación eficaz. Esto puede ser beneficioso porque el aclaramiento intrínseco (CL) de la rivastigmina varía hasta 4 veces en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Hossain *et al.* 2002). Por ejemplo, se observó variabilidad en el aclaramiento intrínseco en pacientes del presente estudio que presentaron un aclaramiento intrínseco i.v. medio un 38 % mayor que el observado habitualmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) (Hossain *et al.* 2002), lo que es coherente con otras observaciones (29 %, SFN de la FDA de los EE.UU. N.º 20-823). En dichas circunstancias, se reconoce que una pulverización intranasal de dosis medida de acuerdo con la invención puede proporcionar ventajosamente un ajuste mejorado de la dosis individual.
- En el presente ensayo clínico, una dosis intranasal de dos pulverizaciones (es decir, una pulverización de 100 ml en cada orificio nasal) entregó una dosis de rivastigmina sistémica media de 2 mg. Para la rivastigmina, unas pocas horas de exposición farmacocinética correcta en un paciente con enfermedad de Alzheimer pueden proporcionar hasta medio día de inhibición central de AChE (Cutler *et al.*, 1998, y Gobburu *et al.*, 2001). Como se indica en el presente ensayo clínico, el uso de una pulverización intranasal de rivastigmina de acuerdo con la invención a una dosis, por ejemplo, de 2 a 3 pulverizaciones dos veces al día pueden entregar una exposición a la rivastigmina y una eficacia comparables a una dosis oral de 6 a 9,7 mg/día y un parche transdérmico de 10 cm², respectivamente (por ejemplo, 9,7 mg por vía oral $\times F_{oral}$ 0,602 = 5,84 mg \approx 5,84 / 2,0 = 2,92 pulverizaciones dos veces al día) (Winblad *et al.* 2007, Hossain *et al.* 2002). Asimismo, una dosis estimada de una pulverización intranasal de acuerdo con la invención comparable al parche transdérmico de 10 cm², puede reducir la exposición a la carga colinérgica en un 55 % basándose en la media geométrica AUC de las exposiciones para la rivastigmina y NAP226-90 (es decir, ((21,9 \times 3/99,5)-1) + ((16,7 \times 3/63,8)-1) = -55 %) (Lefevre *et al.* 2008a). Se considera que retirar la carga colinérgica no deseada mediante el uso de una dosificación de inicio rápido con una pulverización intranasal de acuerdo con la presente invención durante las horas de vigilia tiene el potencial de permitir que un paciente se mueva más arriba en la curva de dosis-respuesta (Imbimbo 2001).
- Como se indica a partir de los resultados de los ensayos clínicos mencionados anteriormente, una pulverización intranasal de rivastigmina de acuerdo con la invención puede proporcionar ventajosamente una biodisponibilidad absoluta mejorada, un inicio rápido de acción, una relación baja de exposición de NAP226-90 con respecto a la rivastigmina, un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable y/o un ajuste flexible de la dosis.
- Ejemplo 13: Viscosidad de la composición de pulverización intranasal**
- La viscosidad de la composición de pulverización intranasal de rivastigmina que se describe en el Ejemplo 12 se determinó usando un viscosímetro de tipo de caída de bola con bola de vidrio (Gilmont, Thermo Scientific, USA). Para calcular la viscosidad, la constante del Viscosímetro (K) = Viscosidad en centipoise (cP) dividida por [(Densidad de la bola de vidrio; 2,53 g/cm³ - Densidad del líquido que se está sometiendo a ensayo; 0,9991 g/cm³ para el agua o 0,9932 g/cm³ para la composición del Ej. 11) se multiplica por el Tiempo de descenso en minutos]. El experimento de viscosidad se realizó a temperatura ambiente (15 °C) y se usó agua ultrapura para verificar la constante del viscosímetro (K) usando la viscosidad conocida del agua de 1,1375 cP a 15 °C (IAPWS 2008). Basándose en dos mediciones concordantes de Tiempo de descenso, la viscosidad media de la composición intranasal de rivastigmina del Ejemplo 11 era de 1,5 cP a 15 °C (o una estimación de 1,2 cP a 25 °C).
- REFERENCIAS**
- Araujo JA, Greig NH, Ingram DK, Sandin J, de Rivera C, Milgram NW. *Cholinesterase inhibitors improve both memory and complex learning in aged beagle dogs*. *J Alzheimers Dis.* 2011; 26 (1): 143-55.
- Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. *Rivastigmine for Alzheimer's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 De abril de 2009; (2): CD001191.
- Birks JS, Grimley Evans J. *Rivastigmine for Alzheimer's disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4: CD001191.
- Chemuturi NV, Hayden P, Klausner M, Donovan MD. *Comparison of human tracheal/bronchial epithelial cell culture and bovine nasal respiratory explants for nasal drug transport studies*. *J Pharm Sci.* septiembre de 2005; 94 (9): 1976-85.
- Cutler NR, Polinsky RJ, Sramek JJ, Enz A, Jhee SS, Mancione L, Hourani J, Zolnouni P. *Dose-dependent CSF*

- acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 244-50.
- Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res*. Julio de 1993; 10 (7): 1093-5.
- Falck E, Begrow F, Verspohl E, Wunsch B. Metabolism studies of ifenprodil, a potent GluN2B receptor antagonist. *J Pharm Biomed Anal*. Enero de 2014; 88: 96-105.
- Feldman HH, Lane R; Grupo de Estudio 304. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Octubre de 2007; 78 (10): 1056-63.
- Gobburu JV, Tammaro V, Lesko L, Jhee SS, Sramek JJ, Cutler NR, Yuan R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of rivastigmine, a cholinesterase inhibitor, in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Pharmacol*. Oct de 2001; 41 (10): 1082-90.
- Gonzalez-Martínez A, Rosado B, Pesini P, Garcia-Belenguer S, Palacio J, Villegas A, Suarez ML, Santamarina G, Sarasa M. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on two simple tasks in pet dogs. *Vet J*. Octubre de 2013; 198 (1): 176-81.
- Grossberg GT, Sadowsky C, Olin JT. Rivastigmine transdermal system for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*. Abril de 2010; 64 (5): 651-60.
- Hossain M, Jhee SS, Shiovitz T, McDonald C, Sedek G, Pommier F, Cutler NR. Estimation of the absolute bioavailability of rivastigmine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41 (3): 225-34.
- Imbimbo BP. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2001; 15: 375-90.
- Klein M, Musacchio JM. High-affinity dextromethorphan and (+)-3-(3-hydroxyphenyl)-N-(1-propyl)piperidine binding sites in rat brain. Allosteric effects of ropizine. *J Pharmacol Exp Ther*. Marzo de 1992; 260 (3): 990-9.
- Kukanich B, Papich MG. Plasma profile and pharmacokinetics of dextromethorphan after intravenous and oral administration in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. Octubre de 2004; 27 (5): 337-41.
- Kurz A, Farlow M, Lefevre G. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *Int J Clin Pract*. Mayo de 2009; 63 (5): 799-805.
- Lamer AJ. Transdermal rivastigmine for Alzheimer's disease: skin deep or scratching the surface? *Int J Clin Pract*. Abril de 2010; 64 (5): 534-6.
- Lefevre G, Pommier F, Sedek G, Allison M, Huang HL, Kiese B, Ho YY, Appel-Dingemanse S. Pharmacokinetics and bioavailability of the novel rivastigmine transdermal patch versus rivastigmine oral solution in healthy elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 2008a; 48: 246-52.
- Lefevre G, Sedek G, Jhee SS, Leibowitz MT, Huang HL, Enz A, Maton S, Ereshefsky L, Pommier F, Schmidli H, Appel-Dingemanse S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008b; 83: 106-14.
- Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004747.
- Merkus FW, Verhoef JC, Schipper NG, Marttin E. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1998 29: 13-38.
- Miller SC. Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. *Addict Biol*. Deciembre de 2005; 10 (4): 325-7.
- Miller SC. Dextromethorphan to dextrorphan: a pathway towards abuse liability. *Hum Psychopharmacol*. Enero de 2011; 26 (1): 89-90.
- Moghadamnia AA, Rostami-Hodjegan A, Abdul-Manap R, Wright CE, Morice AH, Tucker GT. Physiologically based modelling of inhibition of metabolism and assessment of the relative potency of drug and metabolite: dextromethorphan vs. dextrorphan using quinidine inhibition. *Br J Clin Pharmacol*. Julio de 2003; 56 (1): 57-67.

- Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ, Paoletti P. *Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: molecular mechanisms and therapeutic potential.* Br J Pharmacol. Agosto de 2009; 157 (8): 1301-17.
- 5 Polinsky RJ. *Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease.* Clin Ther 1998; 20: 634-47.
- Posadas I, Lopez-Hernandez B, Cena V. *Nicotinic receptors in neurodegeneration.* Curr Neuropharmacol. Mayo de 2013; 11 (3): 298-314.
- 10 Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980
Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- 15 Saitoh K, Manabe T, Honda H, Irino O. *Effects of ifenprodil glucuronide derivative on platelet aggregation and vasoconstriction.* Jpn J Pharmacol. Julio de 1987; 44 (3): 355-7.
- 20 Schepmann D, Frehland B, Lehmkohl K, Tewes B, Wunsch B. *Development of a selective competitive receptor binding assay for the determination of the affinity to NR2B containing NMDA receptors.* Pharm Biomed Anal. 2 De noviembre de 2010; 53 (3): 603-8.
- Spencer CM, Noble S. *Rivastigmine. A review of its use in Alzheimer's disease.* Drugs Aging 1998; 13: 391-411.
- 25 Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, sitio web: www.fda.gov. Solicitud SFN de la FDA de los EE.UU. N.º 20-823. *Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). Rivastigmine tartrate capsules, p.vii, p.xi., p.xiv.* Archivo al que se accedió en Drugs@FDA el 14 de septiembre de 2015.
- 30 Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, sitio web: www.fda.gov. Solicitud SFN de la FDA de los EE.UU. N.º 22-083. *Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). Part 1. Rivastigmine transdermal patch,* pág. 87. Archivo al que se accedió en Drugs@FDA el 14 de septiembre de 2015.
- Williams AC, Barry BW. *Terpenes and the lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement.* Pharm Res. Enero de 1991; 8 (1): 17-24.
- 35 Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofri M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. *A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease-rivastigmine patch versus capsule.* Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22: 456-67.
- Zawertailo LA, Tyndale RF, Busto U, Sellers EM. *Effect of metabolic blockade on the psychoactive effects of dextromethorphan.* Hum Psychopharmacol. Enero de 2010; 25 (1): 71-9.
- 40 Zawertailo LA. Respuesta del autor a Miller SC: *Dextromethorphan to dextrorphan: a pathway towards abuse liability.* Hum Psychopharmacol. Enero de 2011; 26 (1): 91.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación intranasal acuosa de liberación sostenida que comprende rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente modificador del pH y un agente espesante, en donde:
- 5 la rivastigmina comprende del 0,5 % al 15 % en peso de la formulación total;
 el agente espesante comprende del 0,25 % al 2 % en peso de la formulación total; y
 el pH de la formulación está en el intervalo de 3 a 6.
- 10 2. Una formulación acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la rivastigmina es base libre de rivastigmina o tartrato de rivastigmina.
- 15 3. Una formulación acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el agente modificador del pH se selecciona entre tampón de citrato y ácido cítrico, en una cantidad del 0,01 % al 2 % en peso de la formulación total.
- 20 4. Una formulación acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente espesante se selecciona entre metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; polímeros de ácido poliacrílico, poli metilacrilato de hidroxietilo; óxido de polietileno; polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico, tragacanto, alginato de sodio, goma guar, goma de xantano, lectina, almidón soluble, gelatina, pectina y quitosano.
- 25 5. Una formulación acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde, después de la administración intranasal de una cantidad eficaz a un mamífero, la formulación proporciona una biodisponibilidad absoluta (F) de rivastigmina equivalente a al menos el 60 %.
- 30 6. Una formulación acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un agente sensorial seleccionado entre un alcohol C₂ a C₄, mentoles, terpenos, timol, alcanfor, pimiento, fenol, carveol, glucurónido de mentol, aceite de eucalipto, alcohol bencílico, alcohol salicílico, etanol, isopropanol, aceite de clavo de olor, menta, hierbabuena, menta piperita, eucalipto, lavanda, cítrico, limón, lima, hexilresorcinol, cetales, dioles y mezclas de los mismos.
- 35 7. Una formulación acuosa de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente sensorial está en una cantidad del 1 % al 15 % en peso de la formulación total.
- 40 8. Una formulación acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agonista de receptor sigma-1, un antagonista de NMDA, un agonista de receptores nicotínicos de acetilcolina y combinaciones de los mismos.
- 45 9. Una formulación intranasal acuosa de liberación sostenida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero que lo necesite, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y síndrome de disfunción cognitiva.
- 50 10. Una formulación intranasal acuosa de liberación sostenida para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde, después de la administración intranasal de una cantidad eficaz a un mamífero, la biodisponibilidad absoluta (F) de rivastigmina es equivalente a al menos el 60 %.
- 55 11. Una formulación intranasal acuosa de liberación sostenida para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde, después de la administración intranasal de una cantidad eficaz a un mamífero, la concentración plasmática de rivastigmina (C_{máx}) del mamífero es de al menos 5000 pg/ml.
- 60 12. Una formulación intranasal acuosa de liberación sostenida para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde, después de la administración intranasal de una cantidad eficaz a un mamífero, la concentración plasmática terapéutica de rivastigmina (C_{ter}) del mamífero está en el intervalo de 2000 pg/ml a 20.000 pg/ml.
- 65 13. Una formulación intranasal acuosa de liberación sostenida para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde, después de la administración intranasal de una cantidad eficaz a un mamífero, la concentración plasmática terapéutica de rivastigmina se mantiene durante al menos 4 horas (T_{mant}).
- 70 14. Una formulación intranasal acuosa de liberación sostenida para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde la administración intranasal se asocia a una incidencia reducida de efectos secundarios.

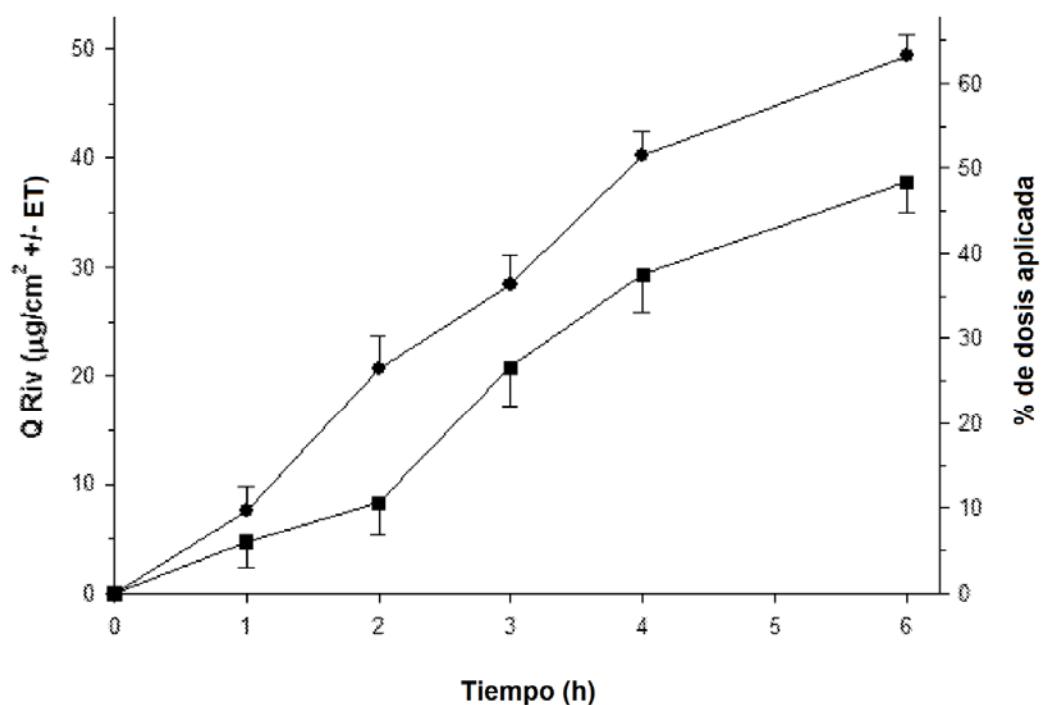


Fig. 1

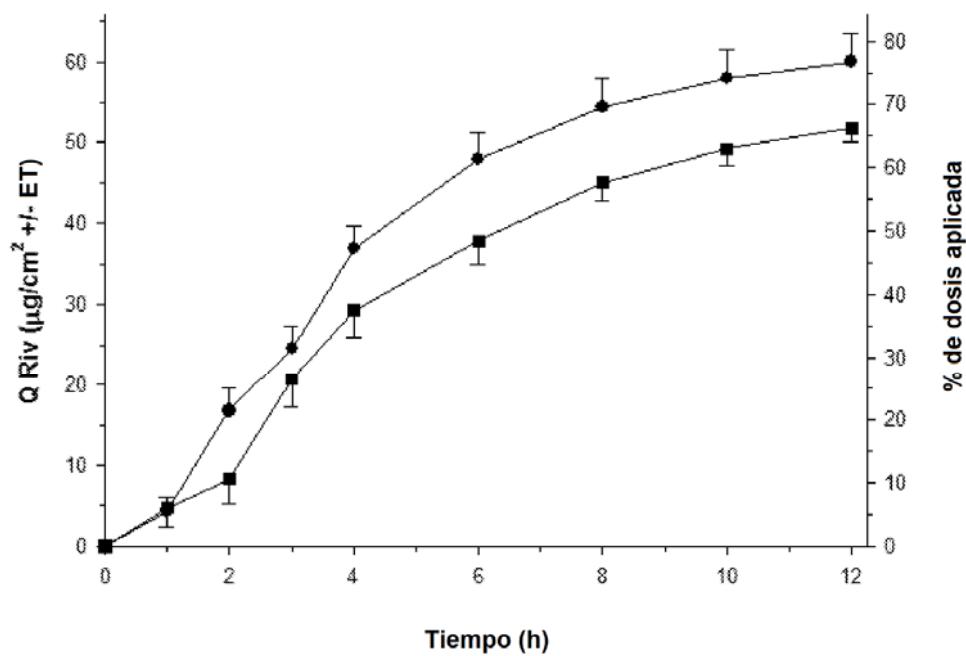


Fig. 2

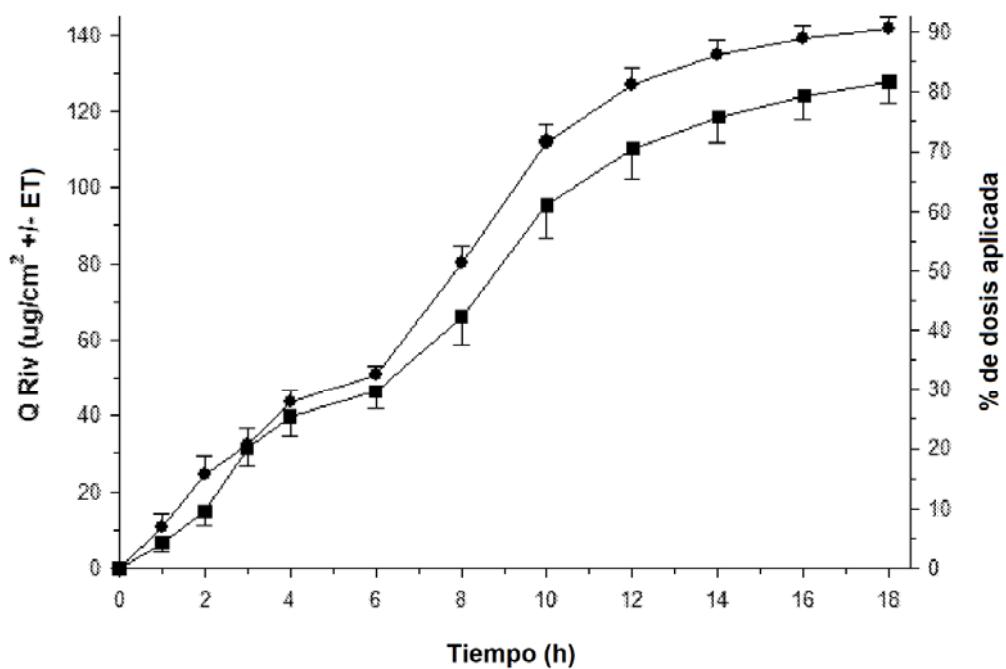


Fig. 3

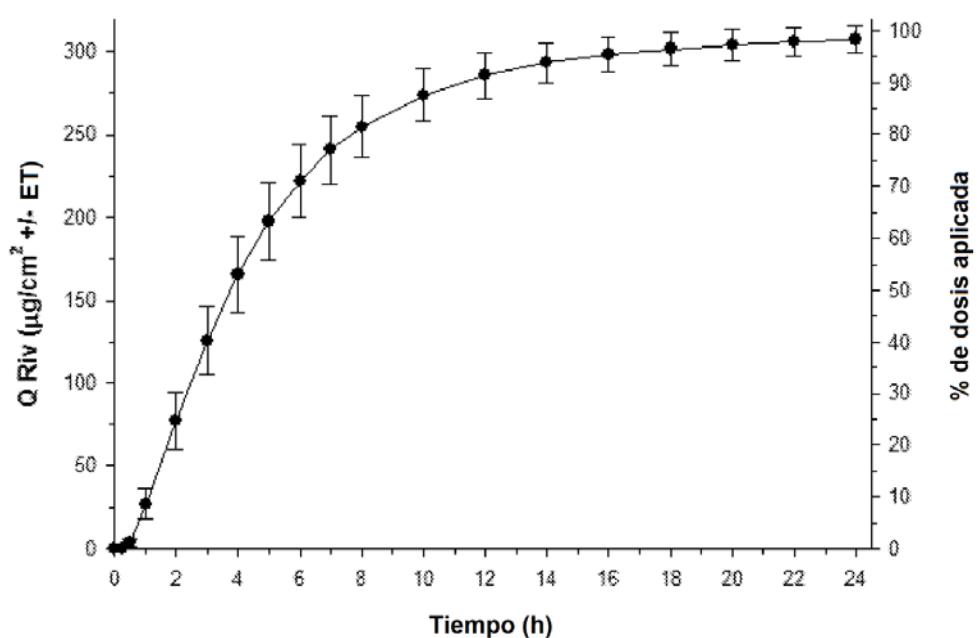


Fig. 4

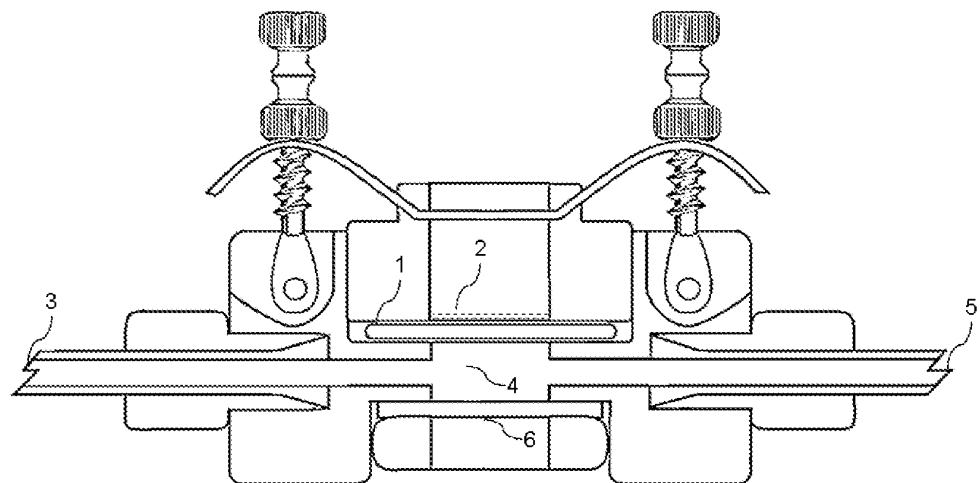


Fig. 5

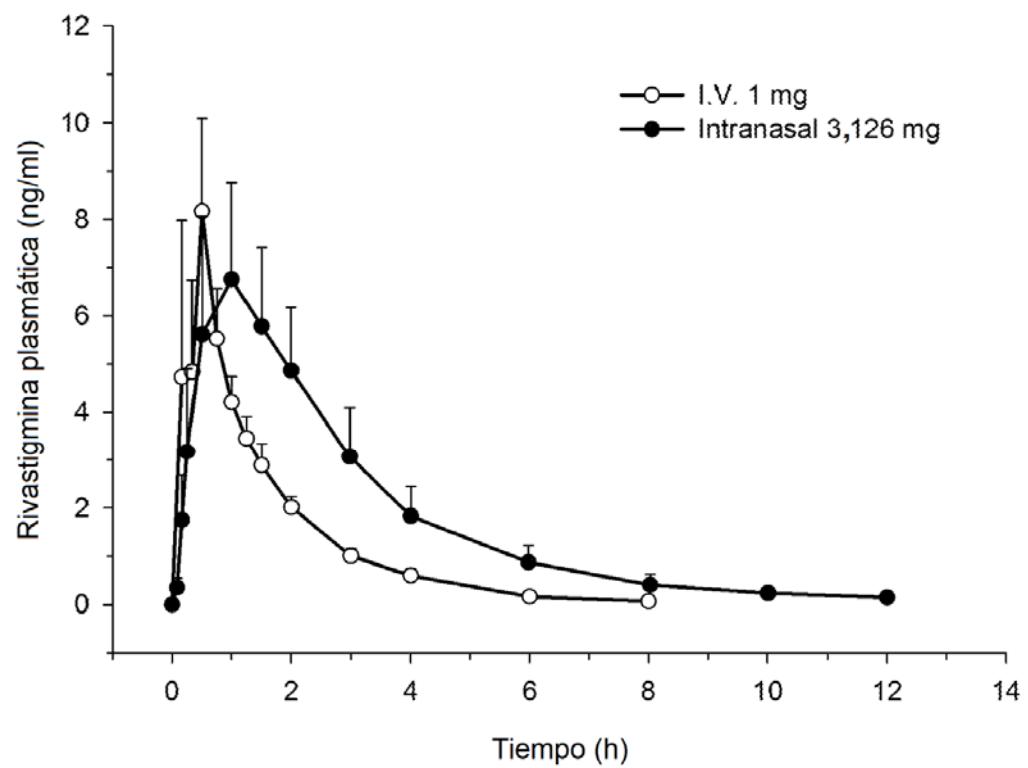


Fig.6

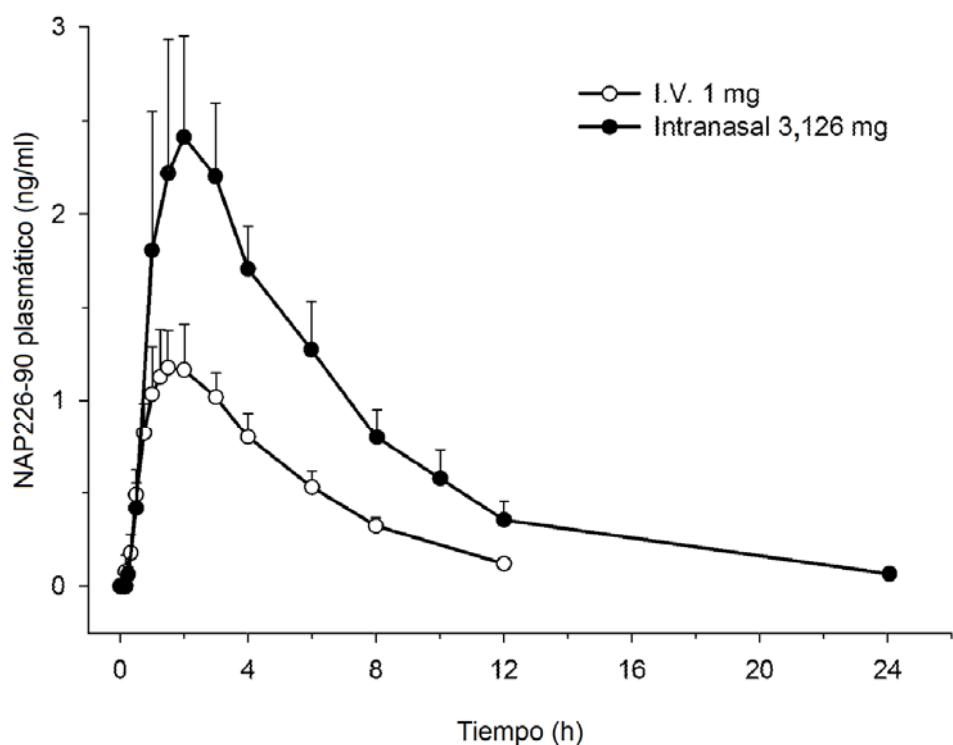


Fig.7