



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 619**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07818492 .6**
96 Fecha de presentación : **27.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2068825**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Sistema de administración de liberación controlada para aplicación nasal de neurotransmisores.**

30 Prioridad: **04.10.2006 US 828109 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.05.2011

73 Titular/es: **M & P PATENT AKTIENGESELLSCHAFT**
C/O Fundationsanstalt Heiligenkreuz 6
9490 Vaduz, LI

72 Inventor/es: **Mattern, Claudia**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 619 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

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere, en general, a una formulación para la liberación controlada de neurotransmisores a la circulación sistémica y/o al cerebro después de aplicación nasal. Más específicamente, la invención se refiere al suministro de dopamina al cerebro mediante administración nasal.

ANTECEDENTES

10 Una colección creciente de evidencias sugiere un papel modulador de los compuestos que actúan en el cerebro, tales como neuroesteroides (por ejemplo, andrógenos, progestinas) o neurotransmisores (por ejemplo, dopamina, 3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA)), en la regulación de trastornos influidos por receptores en el cerebro, tales como depresión, enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, o incluso pérdida de libido.

15 Los neuroesteroides actúan como moduladores de diversos neurotransmisores, ya sea como estimuladores o como inhibidores. Los neurotransmisores son compuestos químicos que regulan, amplifican y modulan las señales eléctricas entre una neurona y otra célula. Algunos neurotransmisores son excitativos, otros son fundamentalmente inhibidores. En muchos casos, tal como con la dopamina, es el receptor el que determina si el transmisor es excitativo o inhibidor.

20 El cerebro flota en aproximadamente 150 ml de Fluido cerebroespinal (CSF), el cual circula lentamente en forma descendente a través de cuatro ventrículos, y en forma ascendente a través de el espacio subaracnoide y sale dentro de las venas cerebrales a través del vello aracnoide. Puesto que el cerebro no tiene sistema linfático, el CSF sirve como un sustituto parcial. Mientras el cerebro y el CSF estén separados por la relativamente permeable piamadre, la barrera sangre-fluido cerebroespinal y la barrera hemoencefálica (BBB) representan una protección substancial contra sustancias de la sangre no deseables.

25 La BBB crea un ambiente químico protegido para el cerebro, en el cual ciertas moléculas pueden llevar a cabo funciones independientemente de las funciones que dichas moléculas lleven a cabo en el resto del cuerpo. Esto es particularmente importante, por ejemplo, para el neurotransmisor dopamina, el cual, aplicado como una infusión, está indicado en los ataques al corazón o fallo renal, pero no es adecuado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ya que, administrado por esta vía (u oralmente), no es capaz de atravesar la BBB.

30 Para desarrollar medicinas eficaces para trastornos del sistema nervioso central (CNS), se ha explorado el suministro nasal. El que, después de aplicación nasal, una ingesta de moléculas se realice a través de la barrera hemoencefálica o mediante transporte directo entre la cavidad nasal y el CSF, o mediante ambos medios, está aún bajo debate. En el primer caso, la molécula debe atravesar la BBB desde la circulación sistémica después de absorción desde la mucosa nasal. Puesto que existe igualmente un eflujo de moléculas desde el cerebro, la molécula podría aparecer en el cerebro y en la sangre en diferentes tiempos, con diferentes cinéticas o metabolizada por diferentes vías.

35 El suministro de fármaco nasal ofrece muchas ventajas, las cuales incluyen el posible acceso directo al cerebro, la rápida adsorción debida a la abundante presencia de vasos capilares en la nariz, el rápido inicio de la acción, la evitación del metabolismo de primer paso hepático, la utilidad para medicación crónica, y la facilidad de administración. Es sabido igualmente que, en contraste con las moléculas grandes y/o ionizadas, los compuestos farmacéuticos lipófilos que tienen un peso molecular suficientemente bajo, son generalmente fácilmente absorbidos por la membrana mucosa de la nariz.

40 Puesto que la difusión de fármacos dentro del cerebro parece depender fundamentalmente de sus propiedades fisicoquímicas, para la mayor parte de los fármacos estudiados hasta la fecha, la cantidad total detectada en el tejido cerebral es usualmente de únicamente 2-3% de la dosis administrada nasalmente. En consecuencia, ha sido una necesidad largamente sentida la de investigar la influencia de las formulaciones sobre esta ingesta con el fin de identificar formulaciones que puedan incrementar la disponibilidad en el cerebro.

45 Sin embargo, el constante mantenimiento *in vivo* de concentraciones de fármaco terapéuticas, durante un periodo de tiempo prolongado, ha sido problemático. El rápido aclaramiento mucociliar de un agente terapéutico desde el sitio en que se deposita y la presencia de enzimas en la cavidad nasal (que pueden causar la degradación del agente terapéutico) da como resultado un corto lapso de tiempo disponible para la adsorción. Además, los mecanismos y requisitos previos que rigen el suministro directo de moléculas al cerebro son únicamente pobremente conocidas.

50 Se han realizado muchos esfuerzos en la técnica en un intento de superar estas limitaciones. La Patente Inglesa GB 1987000012176 describe el uso de microesferas bioadhesivas para aumentar el tiempo de residencia en la cavidad nasal. Igualmente, se ha encontrado que el uso de potenciadores mejora la permeabilidad de la

membrana nasal y los estabilizadores previenen la degradación del fármaco. La Patente PCT/GB 98/01147 (Patente de EE.UU. No. 6.432.440) describe el uso de formulaciones de pectina gelificante *in situ*.

5 Bayne, en la emisión de la Patente de EE.UU. No. RE29.892, divulga un procedimiento para incrementar la concentración de dopamina en el tejido cerebral mediante la administración de una composición que comprende dopamina y un compuesto de hidracina. El procedimiento divulgado permite la administración de la composición tópicamente, rectalmente, oralmente, o parenteralmente. Las composiciones preferidas incluyen compuestos de hidracina tal como ácido L- α -hidracino- α -alquilo inferior-3,4-dihidroxifenil propiónico y L-dopa y sus sales aceptadas farmacéuticamente.

10 Haffner y otros, en la Patente de EE.UU. No. 4.826.852 divulga procedimientos de administración de compuestos ergolinilos para incrementar las concentraciones de dopamina en un tejido cerebral de mamífero. El asunto específico de Haffner es el tratamiento de psicosis tales como la esquizofrenia.

15 Además, Wenzel y otros, en la Patente de EE.UU. No. 5.624.960, divulgan el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la administración oral de una composición que contiene levodopa y carbidopa. Mandel y otros, en la Patente de EE.UU. No. 6.319.905, divulgan la producción estrechamente modulada de L-DOPA en el cerebro de mamíferos mediante terapia de genes. Se usan moduladores tales como tetrahydropterina (PH₄) para controlar la generación de dopamina.

La Patente EP 0 160 501 A2 divulga una formulación intranasal de liberación sostenida que comprende una catecolamina, un agente emulsificante, un medio de dispersión, y un agente de liberación sostenida.

20 La Patente de EE.UU. No. 6.310.089 B1 divulga una composición para administración intranasal de un agonista D1 parcial o total del receptor de dopamina, en la que, en una etapa intermedia para la preparación de micropartículas, se usa una emulsión de aceite en agua.

25 Existe una necesidad de identificar una formulación que incremente la disponibilidad del cerebro a los neurotransmisores, en particular a la dopamina. Los neurotransmisores pueden modular o controlar la regulación de trastornos emocionales y psiquiátricos asociados, tal como la depresión. La identificación de una formulación que pudiera incrementar la biodisponibilidad de la dopamina abriría posibilidades para el tratamiento de enfermedades asociadas con una deficiencia de dopamina en el cerebro, tal como depresión, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), o adición a fármacos o alcohol, entre otras.

SUMARIO DE LA INVENCION

30 De manera sorprendente, el inventor ha encontrado que la incorporación de diversos agentes neurotransmisores dentro de un sistema lipófilo o parcialmente lipófilo especial conduce a una mayor biodisponibilidad causada, en general, por niveles de suero sostenido en plasma y CSF.

La invención comprende una formulación para aplicación nasal de acuerdo con la reivindicación 1.

35 En un aspecto de la invención, el ingrediente activo es un agente neurotransmisor. Preferiblemente, el neurotransmisor es dopamina. Se prefiere que la dopamina esté comprendida dentro de la formulación en una cantidad de desde 0,2 hasta 6% en peso, preferiblemente 0,2 a 4% en peso, más preferiblemente 0,2 a 2% en peso, y lo más preferiblemente alrededor del 2% en peso.

Preferiblemente, el vehículo lipófilo comprende aceite. Más preferiblemente, el aceite es un aceite vegetal. Lo más preferiblemente, el aceite es aceite de ricino.

40 Una realización preferida de la invención incluye aceite en una cantidad de entre 30% y 98% en peso, preferiblemente entre 60 y 98% en peso, más preferiblemente entre 75% y 95% en peso, incluso más preferiblemente entre 85% y 95% en peso, y lo más preferiblemente alrededor de 90% en peso de la formulación.

45 Una realización adicional se caracteriza porque el al menos un tensoactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en lecitina, éster de ácido graso de alcoholes polivalentes, de sorbitanos, de polioxietilosorbitanos, de polioxietileno, de sacarosa, de poliglicerol y/o al menos un humectante seleccionado entre el grupo que consiste en sorbitol, glicerina, polietileno glicol, y éster de ácido graso de macrogol glicerol, o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el componente (c) comprende un macrogolglícrido de oleoilo o una mezcla de macrogolglícridos de oleoilo.

50 El componente (c) está comprendido dentro de la formulación en una cantidad de desde 1 hasta 20% en peso, preferiblemente 1 a 10% en peso, más preferiblemente 1 a 5% en peso, y lo más preferiblemente alrededor de 4% en peso.

5 Igualmente, la formulación de la presente invención comprende un agente de regulación de la viscosidad. Preferiblemente, el agente de regulación de la viscosidad comprende un agente espesante o gelificante seleccionado entre el grupo que consiste en celulosa y derivados de celulosa, polisacáridos, carbómeros, alcohol polivinílico, povidona, dióxido de silicio coloidal, alcoholes cetílicos, ácido esteárico, cera de abejas, pretolato, triglicéridos y lanolina, o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el agente que incrementa la viscosidad es dióxido de silicio coloidal.

10 El agente de regulación de la viscosidad está comprendido dentro de la formulación en una cantidad de desde 0,5 hasta 10% en peso, preferiblemente 0,5 a 5% en peso, más preferiblemente 1 a 3% en peso, y lo más preferiblemente alrededor de 3% en peso.

15 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se estima que la administración nasal de la formulación galénica de la invención puede ser capaz de reponer acciones selectivas de una molécula, la cual, a su vez, puede proporcionar nuevas aplicaciones clínicas. Se estima que este efecto es debido al acceso al cerebro, lo cual se hace posible mediante la formulación del gel galénico de la invención. La aplicación de la formulación del gel galénico de la invención a la nariz da como resultado una acción sorprendente y diferente de los compuestos al cerebro, en comparación con lo observado con formulaciones convencionales.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el efecto del gel de dopamina nasal sobre la inmovilidad y el trepado de ratas deprimidas.

20 La Figura 2 muestra la concentración de dopamina y de metabolitos en el núcleo auditivo y el neostriado después de administración nasal de dopamina.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

25 La formulación del gel galénico de la invención es químicamente y físicamente estable y puede presentarse en la forma de una suspensión o una solución de la substancia activa farmacológicamente. Preferiblemente, con la formulación del gel galénico de la invención se llena un dispositivo libre de conservante capaz de suministrar de manera exacta dosis de la formulación anterior, incluso a las viscosidades más altas.

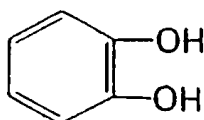
Después de la aplicación nasal de la formulación del gel galénico de la invención, el ingrediente activo o las partículas del ingrediente activo son atrapadas de manera eficaz en el sitio en que se depositan y son absorbidas a una velocidad predecible a través de la membrana mucosa del paciente, limitando, de esta forma, la posible desactivación por enzimas metabolizantes y/o unión de proteínas.

30 Igualmente, se entiende que los términos y expresiones usados en la presente invención tienen el significado ordinario tal como está acordado para dichos términos y expresiones con respecto a sus áreas respectivas correspondientes de investigación y estudio, excepto en los casos en los que se hayan establecido significados específicos en la presente invención.

35 Por el término "mayor disponibilidad" debe entenderse que, después de la aplicación de un neurotransmisor, se mantienen concentraciones de fármaco terapéuticas *in vivo* significativas y constantes, especialmente en el cerebro, durante un periodo de tiempo prolongado.

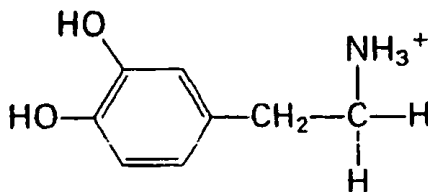
A. Neurotransmisores

40 La composición de la invención comprende un neurotransmisor. Por definición, un neurotransmisor ocasiona una respuesta rápida, de corta vida, y dramática. Los neurotransmisores tienden a degradarse rápidamente, dando como resultado la restauración del potencial de membrana en reposo. Muchos neurotransmisores tienen en común un resto catecol.



Los neurotransmisores tales como las epinefrinas y la dopamina contienen el resto catecol típicamente sintetizado a partir del aminoácido tirosina.

Un neurotransmisor comúnmente asociado con cualquier respuesta es la dopamina o 4-(2-aminoetil)-1,2-bencenodiol. Comúnmente, a la dopamina se la considera como una catecolamina endógena con una actividad β -andrenérgica.



5 Comúnmente, la dopamina o L-DOPA se sintetiza a partir de aminotiramina. Otros neurotransmisores están definidos, generalmente, mediante vesículas sinápticas en terminales de la neurona presináptica y contienen el agente, liberándolo en el momento apropiado en respuesta a la estimulación, en cantidad suficiente como para inducir respuesta en la célula post sináptica; la iontoforesis del agente dentro de una hendidura sináptica induce la misma respuesta; y la sustancia se degrada rápidamente dando como resultado la restauración del potencial.

10 Otras catecolaminas conocidas por tener diversas utilidades incluyen epinefrina, norepinefrina, serotonina.

El fármaco neurotransmisor está comprendido dentro de la formulación en una cantidad de desde 0,2 hasta 6% en peso, preferiblemente 0,2 a 4% en peso, más preferiblemente 0,2 a 2% en peso, y lo más preferiblemente alrededor de 2% en peso.

B. Vehículo lipófilo

15 El vehículo de la invención funciona como emulsificador y, por otra parte, como soporte de los diversos constituyentes de la invención. A tal fin, el vehículo tiene una naturaleza o carácter lipófilo. Las familias adecuadas de aceites incluyen ácidos grasos y aceites tales como aceites minerales y vegetales. En particular, son especialmente útiles los ácidos grasos y aceites obtenidos de fuentes vegetales. Son útiles los aceites y ácidos tanto de cadena lineal como ramificada, incluyendo aquellos aceites y ácidos con diversos índices de saturación y sustitución. Los tamaños de cadena que incluyen fórmico, acético, propiónico, butírico, valérico, caprónico, emántico, caprílico, pelargónico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico y esteárico, entre otros, representan, todos ellos, restos de aceite y ácidos útiles.

25 El término "vehículo lipófilo" debe comprender, sin limitación, aceite vegetal tal como aceite de ricino, aceite de soja, aceite de sésamo, o aceite de cacahuete, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo y oleilo, miristato de isopropilo, triglicéridos de cadena media, ésteres de glicerol de ácidos grasos, o polietileno glicol, fosfolípidos, parafina blanda blanca, o aceite de ricino hidrogenado, o una mezcla de los mismos. En un aspecto, el ingrediente activo puede, igualmente, incorporarse dentro de una mezcla de aceite. En un aspecto preferible, el aceite vegetal es aceite de ricino.

30 La cantidad particular de vehículo lipófilo que constituye una cantidad eficaz depende del agente de regulación de la viscosidad particular usado en la formulación. En consecuencia, no es práctico enumerar cantidades específicas para uso con formulaciones específicas de la invención. Sin embargo, generalmente, el vehículo lipófilo está presente en la formulación en una cantidad de entre 30% y 98% en peso, preferiblemente entre 60 y 98% en peso, más preferiblemente entre 75% y 95% en peso, incluso más preferiblemente entre 85% y 95% en peso, y lo más preferiblemente alrededor de 90% en peso de la formulación.

35 C. Agente tensioactivo

El agente tensioactivo o tensioactivo de la invención funciona disminuyendo la tensión superficial en la composición de la invención. Generalmente, los tensioactivos se consideran como aquellas composiciones que tienen carácter tanto hidrófilo como lipófilo. El carácter lipófilo del tensioactivo tiende a adoptar la forma de un resto colgante que tiene poca o ninguna carga. A su vez, el carácter hidrófilo del tensioactivo tiende a ser cargado y además dicta la clase dentro de la cual se identifica al tensioactivo. Por ejemplo, los tensioactivos útiles en la invención incluyen tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos anfóteros, y tensioactivos catiónicos.

45 El componente (c), un compuesto o una mezcla de compuestos que tienen actividad que disminuye la tensión superficial, comprende al menos un tensioactivo, tal como, pero sin limitarse a ellos, lecitina, éster de ácido graso de alcoholes polivalentes, éster de ácido graso de sorbitanos, éster de ácido graso de polioxietilosorbitanos, éster de ácido graso de polioxietileno, éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de poliglicerol y/o al menos un humectante tal como sorbitol, glicerina, polietileno glicol, o éster de ácido graso de macrogol glicerol. Sin

embargo, los particularmente útiles son los macroglicéridos de oleoil (tal como LABRAFIL® M 1944 CS, disponible de Gattefossé (Saint-Priest, Francia)).

5 En otro aspecto, el ingrediente activo puede incorporarse dentro de una mezcla tensioactiva. La cantidad particular de tensioactivo que constituye una cantidad eficaz depende del aceite o mezcla de aceite particular usada en la formulación. Por ello, no es práctico el enumerar cantidades específicas para uso con formulaciones específicas de la invención. No obstante, generalmente, el tensioactivo está presente en una formulación en una cantidad de desde 1 hasta 20% en peso, preferiblemente 1 a 10% en peso, más preferiblemente 1 a 5% en peso, lo más preferiblemente alrededor de 4% en peso.

D. Agente de regulación de la viscosidad

10 La expresión “agente de regulación de la viscosidad” debe entenderse como un agente espesante o gelificante. Ejemplos de ellos son, pero sin limitarse a los mismos, celulosa y derivados de la misma, polisacáridos, carbómeros, alcohol polivinílico, povidona, dióxido de silicio coloidal, alcoholes cetílicos, ácido esteárico, cera de abejas, petrolato, triglicéridos, lanolina, o similares. Un agente de regulación de la viscosidad preferido es dióxido de silicio coloidal (tal como ACROSIL 200®, disponible de Degussa).

15 La incorporación del ingrediente activo es igualmente posible dentro de una mezcla de agentes espesantes o gelificantes. La cantidad particular de agente espesante/gelificante que constituye una cantidad eficaz depende del aceite o mezcla de aceite particular usada en la formulación. Por ello, no es práctico el enumerar cantidades específicas para uso con formulaciones específicas de la invención. No obstante, generalmente, el agente(s) espesante/gelificante está presente en una formulación en una cantidad de desde 0,5 hasta 10% en peso, preferiblemente 0,5 a 5% en peso, más preferiblemente 1 a 3% en peso, lo más preferiblemente alrededor de 3% en peso.

TABLA

% en peso			
	<u>Util</u>	<u>Preferido</u>	<u>Más preferido</u>
<u>Neurotransmisor</u>	0,5 a 6	2 a 4	0,5 a 2
<u>Vehículo lipófilo</u>	30 a 98	60 a 98	85 a 95
<u>Tensioactivo</u>	1 a 20	1 a 10	1 a 5
<u>Agente de regulación de la viscosidad</u>	0,5 a 10	0,5 a 5	1 a 3

Formulación

25 Generalmente, la formulación galénica de la invención puede prepararse muy fácilmente mediante el procedimiento convencional siguiente:

30 El vehículo lipófilo y el emulsificador se introducen en un recipiente agitador y se mezcla con ellos aproximadamente el 75% del agente de regulación de la viscosidad. Bajo agitación, se agrega el ingrediente activo para obtener una dispersión homogénea del ingrediente activo. A continuación, la formulación se ajusta a la viscosidad necesaria con el resto del agente de regulación de la viscosidad.

Preferiblemente, la formulación se usa para llenar un envase libre de conservante.

35 Dado que los neurotransmisores tienen bajos índices de solubilidad en agua, la liberación a partir de la formulación es la etapa que limita la velocidad de adsorción. De manera sorprendente, se ha encontrado que la incorporación del agente activo en una formulación aceitosa que contiene un tensioactivo adecuado de acuerdo con la invención conduce a niveles en suero fisiológicos y a una acción sostenida, uniforme, de la hormona a lo largo del tiempo.

La liberación del agente neurotransmisor se sostiene debido a su solubilidad en el vehículo aceitoso y debido a que la formulación se mantiene sobre la membrana mucosa durante una duración de tiempo prolongado debido a su viscosidad.

40 Tras el contacto de la formulación con la humedad de la membrana mucosa, la precipitación del ingrediente activo está impedida debido a la capacidad del tensioactivo para formar gotas de aceite que contienen el ingrediente activo. De acuerdo con ello, mediante la adición de un tensioactivo adecuado a la formulación, el patrón de

disolución del ingrediente activo se vuelve más favorable y eficaz dado que no existe una gran variabilidad en la disolución, lo cual asegura la bioequivalencia.

El ingrediente activo de la presente invención puede introducirse en la formulación también en una forma transformada, tal como microesferas, liposomas, entre otras.

- 5 La formulación de acuerdo con la presente invención puede igualmente transformarse en forma de polvo, tal como mediante liofilización o secado por pulverización.

Tabla 1. Formulación la más preferida

Compuesto	Cantidad por envase	Suministro por pulverización
Dopamina	2%	≈ 2,8 mg
Dióxido de silicio coloidal	3%	≈ 4,2 mg
Macrogol-glicéridos de oleoil	4%	≈ 5,6 mg
Aceite de ricino	91%	≈ 127,4 mg

EJEMPLOS

- 10 Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar adicionalmente realizaciones, y no a limitarlas, de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1: Administración nasal de dopamina a ratas

- 15 Un gel de dopamina (DA) de la formulación de la invención se administró nasalmente a ratas usadas en el "ensayo de natación forzado" validado. Tal como se muestra en la FIG. 1, la administración de dopamina dio como resultado efectos de tipo anti-depresivos. Tal como se muestra en la FIG. 2, se observa actividad dopaminérgica fuerte en el neostriado y el striatum ventral (núcleo auditivo) después de aplicación nasal de dopamina con la formulación de la invención.

- 20 Generalmente, los antidepresores deben de administrarse durante un tiempo más largo antes de que se observen efectos antidepresivos. De manera sorprendente, después de aplicación nasal de la formulación del gel de dopamina a ratas, se produjeron efectos antidepresivos dentro de un intervalo de horas y sin ningún efecto secundario, tales como los efectos secundarios conocidos que se producen con desipramina (apatía) o fluoxetina (pérdida de peso).

- 25 Después de la aplicación nasal de dopamina en la formulación del gel de la invención a ratas, se encontró, de manera sorprendente que, la concentración de dopamina a nivel del núcleo auditivo y del neostriado se incrementa muy rápidamente en más del 1000 por ciento. Estos resultados son diferentes de los previamente descritos. Después de aplicación nasal de una solución de dopamina acuosa a ratones, Bjorn Jansson, en Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy, pág. 305, (2004), encontró dopamina en el bulbo olfatorio, pero el compuesto alcanzó un pico después de cuatro horas. Después de aplicación nasal de solución de dopamina acuosa a ratas, Maria Dahlin, en Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy, pág. 240, (2000), encontró dopamina en el fluido cerebroespinal (CSF) después de un corto espacio de tiempo pero el incremento del compuesto a partir de la línea basal es mucho menor que con el gel nasal de la invención. Ikeda y otros, en Chem. Pharm. Bull., vol. 40, (no. 8), págs. 2155-2158, (1992), incrementaron la biodisponibilidad de dopamina administrada nasalmente en algún grado usando los excipientes hidroxipropil celulosa (HPC) y Azone (1-dodecilazacilo-heptan-2-ona), respectivamente. De Souza Silva y otros, en Synapse, vol. 27, págs. 294-302, (1997), mostraron que mediante la aplicación nasal de una solución de éster metílico de L-DOPA acuosa a ratas (50 mg/kg), el nivel de dopamina en el neostriado podría incrementarse en aproximadamente 130%. Los metabolitos ácido 3,4-dihidroxi-fenil acético (DOPAC) y ácido homovanílico (HVA) se incrementaron ligeramente en contraste con lo observado después de aplicación i.p. de éster metílico de L-DOPA en De Souza Silva y otros, J. Neurochem., vol. 68, (no. 1), págs. 233-239, (1997).
- 30
- 35

5 Además, el metabolismo de dopamina parece ser completamente diferente del previamente descrito. De manera muy inesperada, tal como se muestra en la FIG. 2, la dopamina en el fluido cerebroespinal (CSF) no se metaboliza a ácido 3,4-dihidroxifenil acético (DOPAC) o a ácido homovanílico (HVA), tal como usualmente se observa. Estos resultados demuestran que la aplicación nasal de dopamina en la formulación de gel de la invención puede, de esta forma, ser útil para el tratamiento causal de enfermedades asociadas con la deficiencia de dopamina en el cerebro, tal como la enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), o adición a fármacos y/o alcohol.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación para aplicación nasal que comprende a) al menos un neurotransmisor; b) al menos un vehículo lipófilo; y c) al menos un tensioactivo, en una cantidad eficaz para la generación *in situ* de una emulsión tras el contacto de la formulación con agua, comprendiendo la formulación además un agente de regulación de la viscosidad.
2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el vehículo lipófilo comprende un aceite.
3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el aceite es un aceite vegetal.
4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el aceite vegetal es aceite de ricino.
- 10 5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de componente (b) comprende entre 30% y 98% en peso de la formulación, preferiblemente entre 60 y 98% en peso, más preferiblemente entre 75% y 95% en peso, incluso más preferiblemente entre 85% y 95% en peso, y lo más preferiblemente alrededor de 90% en peso de la formulación.
- 15 6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos un tensioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en lecitina, éster de ácido graso de alcoholes polivalentes, de sorbitanos, de polioxietilensorbitanos, de polioxietileno, de sacarosa, de poliglicerol y/o al menos un humectante seleccionado entre el grupo que consiste en sorbitol, glicerina, polietileno glicol, y éster de ácido graso de macrogol glicerol, o una mezcla de los mismos.
7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el componente (c) comprende un macroglicérido de oleoilo o una mezcla de macroglicéridos de oleoilo.
- 20 8. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (c) está comprendido dentro de la formulación en una cantidad de desde 1 hasta 20% en peso, preferiblemente 1 a 10% en peso, más preferiblemente 1 a 5% en peso, y lo más preferiblemente alrededor de 4% en peso.
- 25 9. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agente de regulación de la viscosidad comprende un agente espesante o gelificante seleccionado entre el grupo que consiste en celulosa y derivados de celulosa, polisacáridos, carbómeros, alcohol polivinílico, povidona, dióxido de silicio coloidal, alcoholes cetílicos, ácido esteárico, cera de abejas, petrolato, triglicéridos y lanolina, o una mezcla de los mismos.
- 30 10. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho agente de regulación de la viscosidad es dióxido de silicio coloidal.
11. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agente de regulación de la viscosidad está comprendido dentro de la formulación en una cantidad de desde 0,5 hasta 10% en peso, preferiblemente 0,5 a 5% en peso, más preferiblemente 1 a 3% en peso, y lo más preferiblemente alrededor de 3% en peso.
- 35 12. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el neurotransmisor es dopamina.
13. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el neurotransmisor está comprendido dentro de la formulación en una cantidad de desde 0,2 hasta 6% en peso, preferiblemente 0,2 a 4% en peso, más preferiblemente 0,2 a 2% en peso, y lo más preferiblemente alrededor de 2% en peso.

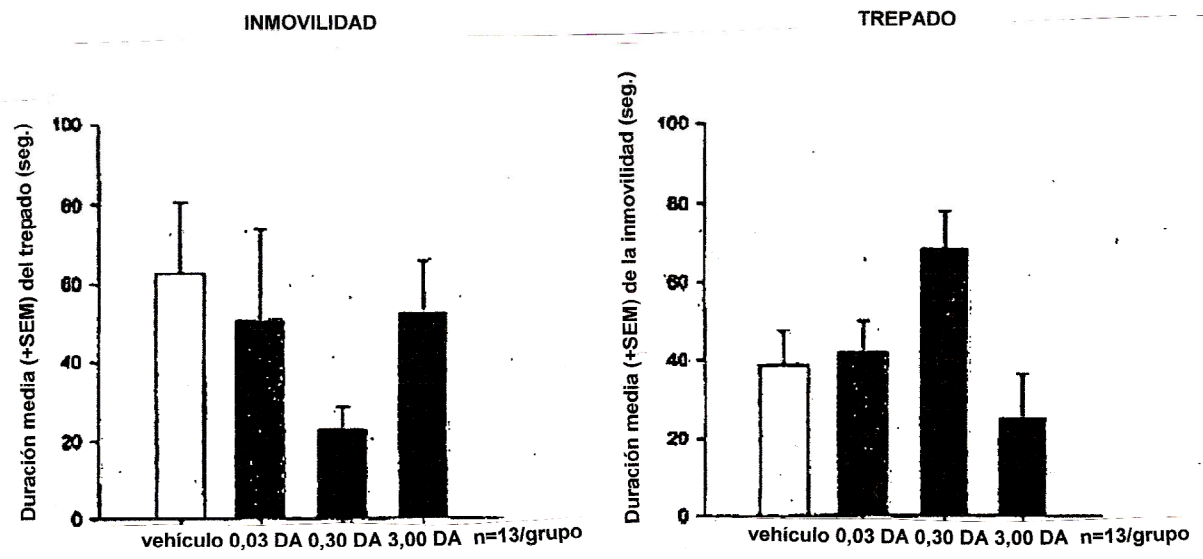


FIG. 1

DA intranasal (3 mg/kg)

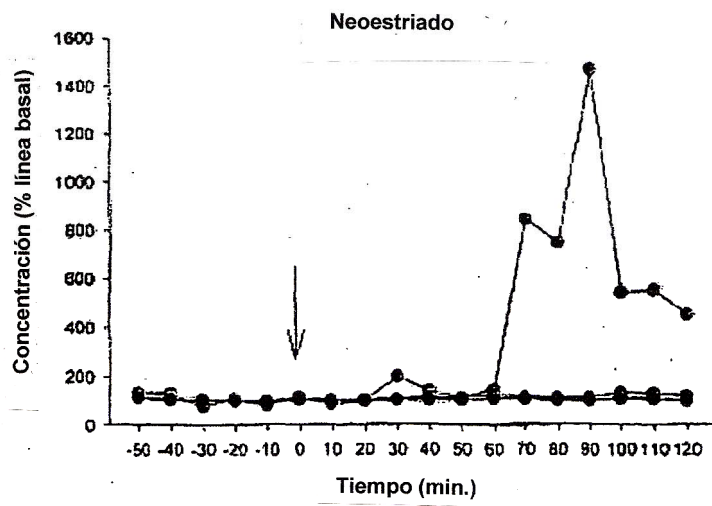
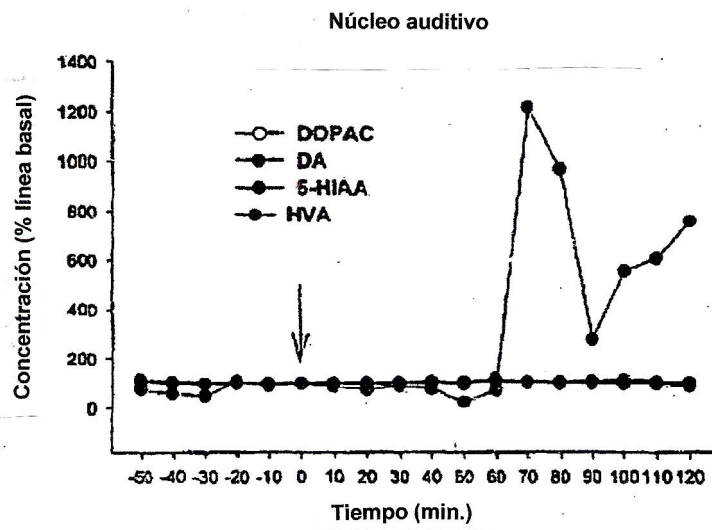


FIG. 2