

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 885**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/166** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/14** (2006.01)  
**A61P 1/08** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09835796 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2376075**

54 Título: **Formulaciones nasales de metoclopramida**

30 Prioridad:

**22.12.2008 US 140034 P**

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

**29.05.2015**

73 Titular/es:

**EVOKE PHARMA, INC. (100.0%)  
505 Lomas Santa Fe Drive, Suite 270  
Solana Beach, CA 92075, US**

72 Inventor/es:

**D'ONOFRIO, MATTHEW J.;  
GONYER, DAVID A.;  
SHAH, SHIRISH A. y  
MADDEN, STUART J.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 536 885 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**

Formulaciones nasales de metoclopramida

Esta solicitud reivindica prioridad de la Patente Provisional de Estados Unidos Número 60/140.034, presentada el 22/12/2008.

**5 Antecedentes de la invención**

La metoclopramida está aprobada en los Estados Unidos en las formas de solución oral, comprimido oral y solución inyectable. Wenig ha propuesto el uso de la metoclopramida administrada de manera nasal para el tratamiento de la emesis o náuseas. (Véase la Patente de Estados Unidos N° 4.624.965, expedida el 25 de noviembre de 1986). Psilogenis ha propuesto la administración nasal de metoclopramida para el tratamiento de la emesis de inicio retardado. (Véase la Patente de Estados Unidos N° 5.760.086, expedida el 2 de junio de 1998). Lehman et al. ha propuesto administrar formulaciones nasales de metoclopramida para el tratamiento de la gastroparesia. (Véase la Patente de Estados Unidos N° 6.770.262, expedida el 3 de agosto de 2004).

**Compendio de la invención**

Los inventores han descubierto que, aunque las soluciones nasales de metoclopramida descritas previamente no tienen sustancialmente color o son incoloras cuando se formulan inicialmente, tienden a cambiar de color al almacenarse. En particular, los inventores han determinado que en condiciones de estabilidad aceleradas, que están diseñadas para simular las condiciones de almacenamiento a largo plazo típicas para las soluciones nasales, las soluciones nasales de metoclopramida descritas previamente tienden a adquirir un color de amarillo a marrón. Por lo tanto, los inventores han determinado que existe la necesidad de una solución nasal de metoclopramida que sea estable a lo largo del tiempo. Los inventores también han determinado que existe la necesidad de una solución nasal de metoclopramida que no tenga sustancialmente color cuando se formula, y que permanezca sustancialmente sin color a lo largo del tiempo. Por lo tanto, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas para administración nasal que son estables tras el almacenamiento a largo plazo, que permanecen sustancialmente sin color, y/o que permanecen sustancialmente claras tras el almacenamiento a largo plazo. Las características, usos y ventajas adicionales de la invención serán evidentes para la persona experta en la técnica tras la consideración de la siguiente descripción.

Ciertas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y cloruro de benzalconio; en la que la composición es una solución nasal; en la que la composición es estable; y en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos 10 milimolar.

Ciertas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y cloruro de benzalconio; en la que la composición es una solución nasal; en la que la composición no tiene sustancialmente color; y en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos 10 milimolar.

Ciertas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y cloruro de benzalconio; en la que la composición es una solución nasal; en la que la composición es sustancialmente clara; y en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos 10 milimolar.

También se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón, y cloruro de benzalconio; en la que la composición es estable; y en la que la composición tiene un pH superior a alrededor de 4,5.

También se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y cloruro de benzalconio; en la que la composición no tiene sustancialmente color; y en la que la composición tiene un pH superior a alrededor de 4,5.

También se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y cloruro de benzalconio; en la que la composición es sustancialmente clara; y en la que la composición tiene un pH superior a alrededor de 4,5.

También se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y opcionalmente menos de alrededor de un 1%p/v de alcohol bencílico; en la que la composición es estable; y en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos alrededor de 10 milimolar. En ciertas realizaciones, la composición comprende alrededor de un 0,75%p/v de alcohol bencílico o menos, o

alrededor de un 0,5%p/v de alcohol bencílico o menos.

5 También se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y opcionalmente menos de alrededor de un 1%p/v de alcohol bencílico; en la que la composición no tiene color; y en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos alrededor de 10 milimolar. En ciertas realizaciones, la composición comprende alrededor de un 0,75%p/v de alcohol bencílico o menos, o alrededor de un 0,5%p/v de alcohol bencílico o menos.

10 También se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y opcionalmente menos de alrededor de un 1%p/v de alcohol bencílico; en la que la composición es sustancialmente clara; y en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos alrededor de 10 milimolar. En ciertas realizaciones, la composición comprende alrededor de un 0,75%p/v de alcohol bencílico o menos, o alrededor de un 0,5%p/v de alcohol bencílico o menos.

15 Ciertas realizaciones descritas en la presente memoria prevén el uso de una disolución de metoclopramida, como se define en las reivindicaciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno como se define en las reivindicaciones, que es tratable con metoclopramida.

Ciertas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan un producto manufacturado que comprende una composición farmacéutica de metoclopramida como se define en las reivindicaciones, y un medio para la administración nasal de dicha composición a un paciente.

20 Las realizaciones, características y ventajas adicionales serán evidentes tras la consideración de la siguiente descripción detallada de la invención.

#### Descripción detallada de la invención

25 La invención se dirige a disoluciones administrables de manera nasal como se definen en las reivindicaciones que comprenden metoclopramida, que son estables tras el almacenamiento, especialmente tras el almacenamiento a largo plazo. La invención se dirige además a disoluciones de metoclopramida administrables de manera nasal como se definen en las reivindicaciones, que son claras y/o incoloras. La invención se dirige además a disoluciones de metoclopramida administrables de manera nasal como se definen en las reivindicaciones, que son claras y/o incoloras cuando se formulan (componen) inicialmente, en especial después de rellenarlas en recipientes de vidrio de dispositivos farmacéuticos, y que permanecen sustancialmente claras y/o incoloras tras el almacenamiento, p.ej. tras el almacenamiento a largo plazo. La claridad y ausencia de color sustanciales se pueden determinar mediante uno de los métodos descritos en la presente memoria.

35 Se cree que los inventores son los primeros en proporcionar una solución práctica al problema del cambio de color final de las composiciones nasales de metoclopramida descritas previamente. Las soluciones nasales de metoclopramida descritas previamente tienden a cambiar de color tras el almacenamiento, incluso cuando son claras al formularlas inicialmente. Esta tendencia es especialmente pronunciada cuando las soluciones nasales de metoclopramida descritas previamente se someten a condiciones aceleradas de alrededor de 25 °C a 40 °C o más, p.ej. a 40 °C/75% de H.R. ("H.R." es la humedad relativa). Aunque en este momento no se sabe qué provoca que las formulaciones nasales de metoclopramida conocidas previamente cambien de color tras el almacenamiento, especialmente en condiciones aceleradas, se considera indeseable que una disolución que es clara e incolora cuando se formula en un principio cambie de color tras el almacenamiento. Dado el examen detallado aplicado a las composiciones farmacéuticas por parte de los organismos reguladores de la industria farmacéutica, se considera necesario reducir o eliminar el cambio de color de las composiciones farmacéuticas si es posible, al menos a lo largo del periodo de tiempo durante el cual, y en las condiciones en las que, probablemente se van a almacenar. Para incrementar la aceptación de los pacientes de las disoluciones de metoclopramida, los presentes inventores incrementaron el pH de las disoluciones de metoclopramida previas más cerca del pH neutro, solamente para descubrir que el incremento del pH condujo a un cambio de color incrementado de las disoluciones de metoclopramida. Además de identificar el problema del cambio de color incrementado tras el almacenamiento de las formulaciones de pH superior de las disoluciones descritas previamente de metoclopramida, los inventores también son los primeros que han proporcionado una solución para el problema del cambio de color. Los factores que pueden afectar a la estabilidad de las disoluciones acuosas de metoclopramida incluyen el tampón concreto, el pH de la disolución tamponada, y la presencia o ausencia de alcohol bencílico y/o cloruro de benzalconio. Un factor adicional en el cambio de color de las disoluciones de metoclopramida es la exposición de la disolución a la luz, especialmente durante el almacenamiento a largo plazo.

55 Se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), tampón citrato y cloruro de benzalconio que tiene un pH de al menos alrededor de 5.

Ciertas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y cloruro de benzalconio; en la que la composición es una solución nasal; en la que la composición es estable; y en la que la composición

5 tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos 10 milimolar. Otras realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y cloruro de benzalconio; en la que la composición no tiene sustancialmente color; y en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos 10 milimolar. Otras realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y cloruro de benzalconio; en la que la composición es una solución nasal; en la que la composición es sustancialmente clara; y en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos 10 milimolar. La composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos 10 milimolar, tal como al menos alrededor de 15 milimolar, al menos alrededor de 20 milimolar, alrededor de 10-100 milimolar, alrededor de 10-50 milimolar, alrededor de 10-25 milimolar, alrededor de 10-20 milimolar, alrededor de 10-15 milimolar, alrededor de 15-100 milimolar, alrededor de 15-50 milimolar, alrededor de 15-25 milimolar o alrededor de 15-20 milimolar. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene un pH inicial de al menos alrededor de 4,5, al menos alrededor de 4,6, al menos alrededor de 4,7, al menos alrededor de 4,8, al menos alrededor de 4,9, al menos alrededor de 5,0, al menos alrededor de 5,1 o al menos alrededor de 5,2, en un intervalo de alrededor de 4,5-6,0, en un intervalo de alrededor de 4,6-5,9, en un intervalo de alrededor de 4,7-5,8, en un intervalo de alrededor de 4,8-5,7, alrededor de 4,5, alrededor de 4,6, alrededor de 4,7, alrededor de 4,8, alrededor de 4,9, alrededor de 5,0, alrededor de 5,1, alrededor de 5,2, alrededor de 5,3, alrededor de 5,4, alrededor de 5,5, alrededor de 5,6, alrededor de 5,7, alrededor de 5,8, alrededor de 5,9 o alrededor de 6,0. En ciertas realizaciones, la composición no tiene sustancialmente ningún antioxidante adicional. En ciertas realizaciones, la composición comprende además al menos un miembro del grupo que consiste en una sal, EDTA, sorbitol, un carbohidrato (que incluye un carbohidrato reducido, tal como sorbitol) o un agente aromatizante. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una concentración de metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de alrededor del 20,0 % (p/v) a alrededor del 30,0 % (p/v). En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una concentración de cloruro de benzalconio de alrededor del 0,005% (p/v) a alrededor del 0,05% (p/v). En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una osmolalidad de alrededor de 500 mOsm/kg a alrededor de 1400 mOsm/kg. En ciertas realizaciones, la osmolalidad es de alrededor de 500 mOsm/kg a alrededor de 1000 mOsm/kg. En ciertas realizaciones, la osmolalidad es de alrededor de 1000 mOsm/kg a alrededor de 1400 mOsm/kg. En ciertas realizaciones, la composición permanece estable tras el almacenamiento a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses. En ciertas realizaciones, la composición permanece sustancialmente sin color tras el almacenamiento a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses. En ciertas realizaciones, la composición permanece sustancialmente clara tras el almacenamiento a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses.

45 Se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón, y cloruro de benzalconio; en la que la composición es estable; y en la que la composición tiene un pH superior a alrededor de 4,5. Se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y cloruro de benzalconio; en la que la composición no tiene sustancialmente color; y en la que la composición tiene un pH superior a alrededor de 4,5. Se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y cloruro de benzalconio; en la que la composición es sustancialmente clara; y en la que la composición tiene un pH superior a alrededor de 4,5. Se describe una composición farmacéutica que tiene un pH inicial de al menos alrededor de 4,6, al menos alrededor de 4,7, al menos alrededor de 4,8, al menos alrededor de 4,9, al menos alrededor de 5,0, al menos alrededor de 5,1 o al menos alrededor de 5,2, en un intervalo de alrededor de 4,5-6,0, en un intervalo de alrededor de 4,6-5,9, en un intervalo de alrededor de 4,7-5,8, en un intervalo de alrededor de 4,8-5,7, alrededor de 4,5, alrededor de 4,6, alrededor de 4,7, alrededor de 4,8, alrededor de 4,9, alrededor de 5,0, alrededor de 5,1, alrededor de 5,2, alrededor de 5,3, alrededor de 5,4, alrededor de 5,5, alrededor de 5,6, alrededor de 5,7, alrededor de 5,8, alrededor de 5,9 o alrededor de 6,0. Se describen composiciones que permanecen estables tras el almacenamiento a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses. Se describen composiciones que permanecen sustancialmente sin color tras el almacenamiento a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses. Se describen composiciones que permanecen

5 sustancialmente claras tras el almacenamiento a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses. El tampón se puede seleccionar del grupo que consiste en tampón de ácido cítrico/fosfato, acetato, barbital, borato, Britton-Robinson, cacodilato, citrato, colidina, formiato, maleato, McIlvaine, fosfato, Prideaux-Ward, succinato, citrato-fosfato-borato (Teorell-Stanhagen), veronal-acetato, MES (ácido 2-(N-morfolino)etano-sulfónico), BIS-TRIS (bis(2-hidroxietil)iminotris(hidroximetil)metano), ADA (ácido N-(2-acetamido)-2-iminodiacético), ACES (ácido N-(carbamoilmetil)-2-aminoetanosulfónico), PIPES (piperazina-N,N'-bis(ácido 2-etanosulfónico)), MOPSO (ácido 3-(N-morfolino)-2-hidroxi-propanosulfónico), BIS-TRIS PROPANO (1,3-bis(tris(hidroximetil)metilamino)propano), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propano-sulfónico), TES (ácido N-tris(hidroximetil)metil-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(2-etanosulfónico), DIPSO (ácido 3-(N,N-bis(2-hidroxietil)amino)-2-hidroxi-propanosulfónico), MOBS (ácido 4-(N-morfolino)butanosulfónico), TAPSO (ácido 3-(N-tris(hidroximetil)metilamino)-2-hidroxi-propanosulfónico), tris(hidroximetilamino-metano), HEPPSO (ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(2-hidroxi-propanosulfónico), POPSO (piperazina-N,N'-bis(ácido 2-hidroxi-propanosulfónico)), TEA (trietanolamina), EPPS (ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(3-propano-sulfónico), TRICINA (N-tris(hidroximetil)metilglicina), GLY-GLY (glicilglicina), BICINA (N,N-bis(2-hidroxietil)glicina), HEPBS (N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(ácido 4-butanosulfónico)), TAPS (ácido N-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanosulfónico), o AMPD (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol).

20 Se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y ácido cítrico como estabilizante, en la que la composición es estable. Se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y ácido cítrico como estabilizante, en la que la composición no tiene sustancialmente color. Se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y ácido cítrico como estabilizante, en la que la composición es sustancialmente clara. La composición puede tener una concentración de ácido cítrico de al menos alrededor de 5 milimolar, al menos alrededor de 10 milimolar, al menos alrededor de 15 milimolar, al menos alrededor de 20 milimolar, alrededor de 5-100 milimolar, alrededor de 5-50 milimolar, alrededor de 5-25 milimolar, alrededor de 5-20 milimolar, alrededor de 5-15 milimolar, alrededor de 5-10 milimolar, alrededor de 10-100 milimolar, alrededor de 10-50 milimolar, alrededor de 10-25 milimolar, alrededor de 10-20 milimolar, alrededor de 10-15 milimolar, alrededor de 15-100 milimolar, alrededor de 15-50 milimolar, alrededor de 15-25 milimolar o alrededor de 15-20 milimolar. La composición puede no tener ningún antioxidante adicional. La composición puede comprender además al menos un miembro del grupo que consiste en una sal, EDTA, sorbitol, un carbohidrato (que incluye un carbohidrato reducido, tal como sorbitol) o un agente aromatizante. La composición farmacéutica puede tener una concentración de metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de alrededor del 20,0 % (p/v) a alrededor del 30,0 % (p/v). La composición puede contener además cloruro de benzalconio a una concentración de alrededor del 0,005% (p/v) a alrededor del 0,05% (p/v). La composición farmacéutica puede tener una osmolalidad de alrededor de 500 mOsm/kg a alrededor de 1400 mOsm/kg. La osmolalidad puede ser de alrededor de 500 mOsm/kg a alrededor de 1000 mOsm/kg. La osmolalidad puede ser de alrededor de 1000 mOsm/kg a alrededor de 1400 mOsm/kg. La composición puede permanecer estable tras el almacenamiento a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses. La composición puede permanecer sustancialmente sin color tras el almacenamiento a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses. La composición puede permanecer sustancialmente clara tras el almacenamiento a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses.

55 Se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y opcionalmente menos de alrededor de un 1%p/v de alcohol bencílico; en la que la composición es estable; y en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos alrededor de 10 milimolar. Se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y opcionalmente menos de alrededor de un 1%p/v de alcohol bencílico; en la que la composición no tiene sustancialmente color; y en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos alrededor de 10 milimolar. Se describe una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y opcionalmente menos de alrededor de un 1%p/v de alcohol bencílico; en la que la composición es sustancialmente clara; y en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos alrededor de 10 milimolar. La concentración de alcohol bencílico puede ser de alrededor del 0,01 a alrededor del 0,8 %p/v, alrededor del 0,01 a alrededor del 0,5 %p/v, alrededor del 0,01 a alrededor del 0,25 %p/v, alrededor del 0,01 a alrededor del

0,1 %p/v, alrededor del 0,01 a alrededor del 0,05 %p/v. La composición farmacéutica puede permanecer estable cuando se almacena en un envase en el que la composición no está en contacto con el oxígeno. La composición farmacéutica puede no cambiar de color cuando se almacena en un envase en el que la composición no está en contacto con el oxígeno. La composición farmacéutica puede permanecer clara cuando se almacena en un envase en el que la composición no está en contacto con el oxígeno. La composición puede permanecer estable a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses. La composición puede permanecer sin color a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses. La composición puede permanecer clara a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas o al menos alrededor de 6 meses. La composición descrita puede tener una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos alrededor de 10 milimolar, al menos alrededor de 15 milimolar, al menos alrededor de 20 milimolar, alrededor de 10-100 milimolar, alrededor de 10-50 milimolar, alrededor de 10-25 milimolar, alrededor de 10-20 milimolar, alrededor de 10-15 milimolar, alrededor de 15-100 milimolar, alrededor de 15-50 milimolar, alrededor de 15-25 milimolar o alrededor de 15-20 milimolar. La composición farmacéutica puede tener un pH inicial de al menos alrededor de 4,5, al menos alrededor de 4,6, al menos alrededor de 4,7, al menos alrededor de 4,8, al menos alrededor de 4,9, al menos alrededor de 5,0, al menos alrededor de 5,1 o al menos alrededor de 5,2, en un intervalo de alrededor de 4,5-6,0, en un intervalo de alrededor de 4,6-5,9, en un intervalo de alrededor de 4,7-5,8, en un intervalo de alrededor de 4,8-5,7, alrededor de 4,5, alrededor de 4,6, alrededor de 4,7, alrededor de 4,8, alrededor de 4,9, alrededor de 5,0, alrededor de 5,1, alrededor de 5,2, alrededor de 5,3, alrededor de 5,4, alrededor de 5,5, alrededor de 5,6, alrededor de 5,7, alrededor de 5,8, alrededor de 5,9 o alrededor de 6,0. La composición puede no tener ningún antioxidante adicional. La composición puede comprender además al menos un miembro del grupo que consiste en una sal, EDTA, sorbitol, un carbohidrato (que incluye un carbohidrato reducido, tal como sorbitol) o un agente aromatizante. La composición farmacéutica puede tener una concentración de metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de alrededor del 20,0 % (p/v) a alrededor del 30,0 % (p/v). La composición farmacéutica puede tener una concentración de cloruro de benzalconio de alrededor del 0,005% (p/v) a alrededor del 0,05% (p/v). La composición farmacéutica puede tener una osmolalidad de alrededor de 500 mOsm/kg a alrededor de 1400 mOsm/kg. La osmolalidad puede ser de alrededor de 500 mOsm/kg a alrededor de 1000 mOsm/kg. La osmolalidad puede ser de alrededor de 1000 mOsm/kg a alrededor de 1400 mOsm/kg.

Ciertas realizaciones proporcionan una composición para el uso en un método para tratar a un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una composición como se define en las reivindicaciones. El paciente tiene un trastorno como se define en las reivindicaciones que es tratable con metoclopramida.

El trastorno que es tratable con metoclopramida es al menos un miembro del grupo que consiste en gastroparesia, emesis, emesis retardada y náuseas. En ciertas realizaciones, el trastorno es gastroparesia. En ciertas realizaciones, el trastorno es emesis o emesis retardada. En ciertas realizaciones, el trastorno es náuseas. En ciertas realizaciones, la composición se administra en forma de una pulverización en un orificio nasal por día. En ciertas realizaciones, cada pulverización contiene alrededor de 10 mg a alrededor de 20 mg de metoclopramida. En ciertas realizaciones, cada pulverización contiene alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg o alrededor de 20 mg de metoclopramida. En ciertas realizaciones, la composición se administra en forma de dos pulverizaciones, una en cada orificio nasal, por día. En ciertas realizaciones, cada pulverización contiene alrededor de 5 mg a alrededor de 10 mg de metoclopramida. En ciertas realizaciones, cada pulverización contiene alrededor de 5 mg, alrededor de 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg o alrededor de 10 mg de metoclopramida.

Ciertas realizaciones descritas en la presente memoria prevén el uso de una disolución de metoclopramida, como se define en las reivindicaciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno como se define en las reivindicaciones, que es tratable con metoclopramida. El trastorno que es tratable con metoclopramida es al menos un miembro del grupo que consiste en gastroparesia, emesis, emesis retardada y náuseas. En ciertas realizaciones, el trastorno es gastroparesia. En ciertas realizaciones, el trastorno es emesis o emesis retardada. En ciertas realizaciones, el trastorno es náuseas. En ciertas realizaciones, el medicamento está contenido en un dispositivo de administración nasal. En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración nasal está adaptado o es adaptable para administrar una dosis predefinida de metoclopramida por pulverización. En ciertas realizaciones, la dosis predefinida de metoclopramida es alrededor de 1 mg a alrededor de 25 mg por pulverización. En ciertas realizaciones, la dosis predefinida de metoclopramida es alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg o alrededor de 20 mg de metoclopramida por pulverización. En ciertas realizaciones, la dosis predefinida de metoclopramida es alrededor de 5 mg, alrededor de 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg o alrededor de 20 mg de metoclopramida por pulverización.

Ciertas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan un producto manufacturado que comprende

una composición farmacéutica de metoclopramida como se define en las reivindicaciones, y un medio para la administración nasal de dicha composición a un paciente. En ciertas realizaciones, el medio para la administración nasal comprende un depósito que contiene la composición, una bomba en comunicación fluida con la composición del depósito y una boquilla en comunicación fluida con la bomba, en el que la activación de la bomba extrae una cantidad predeterminada de dicha composición del depósito y provoca que dicha cantidad predeterminada de dicha composición se expulse desde dicha boquilla. En ciertas realizaciones, la cantidad predeterminada de composición es alrededor de 10  $\mu\text{L}$  a alrededor de 500  $\mu\text{L}$ , alrededor de 50  $\mu\text{L}$  a alrededor de 250  $\mu\text{L}$ , alrededor de 50  $\mu\text{L}$ , alrededor de 75  $\mu\text{L}$ , alrededor de 100  $\mu\text{L}$ , alrededor de 125  $\mu\text{L}$ , alrededor de 150  $\mu\text{L}$ , alrededor de 175  $\mu\text{L}$ , alrededor de 200  $\mu\text{L}$ , alrededor de 225  $\mu\text{L}$  o alrededor de 250  $\mu\text{L}$  por activación ("pulverización"). Para combatir el efecto perjudicial de la luz sobre metoclopramida, la fabricación puede incluir de manera conveniente un recipiente, en especial un recipiente opaco, es decir, un recipiente que es al menos parcialmente o completamente impermeable a la luz. En ciertas realizaciones, un recipiente opaco adecuado será marrón o ámbar, en especial vidrio marrón o ámbar. En otras realizaciones, el recipiente opaco será un recipiente polimérico opaco, tal como se usa habitualmente en la técnica farmacéutica.

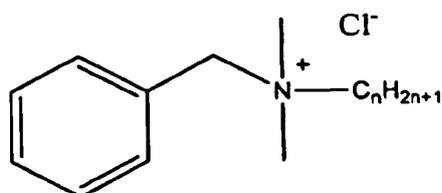
## 15 Definiciones

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "pH inicial" es el pH de una disolución en un momento antes de, o poco después de (< 1 d), dispensar la disolución en un vial u otra forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración nasal.

El ácido cítrico (nombre IUPAC ácido 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico) es un ácido orgánico que tiene tres grupos de ácido carboxílico. En agua, el ácido cítrico se disocia parcialmente para formar ión dihidrógeno citrato, ión hidrógeno citrato e ión citrato. Las proporciones de ácido cítrico y sus aniones conjugados en disolución influyen en el pH de la disolución, que se define como  $-\log_{10} [\text{H}_3\text{O}^+]$ .

Tal como se usa en la presente memoria, el término "citrato" se refiere al anión de ácido cítrico en todas sus formas, es decir, las formas completamente protonadas (ácido cítrico), parcialmente disociadas (ión dihidrógeno citrato:  $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}(\text{COO})_3^-$ , ión hidrógeno citrato:  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}(\text{COO})_3^{2-}$ ) y completamente disociadas (ión citrato:  $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3^{3-}$ ). Cuando se haga referencia a un ión particular de ácido cítrico, se especificará así, de lo contrario el término "citrato" por sí solo se refiere a la suma de todas las formas protonadas e iónicas de citrato. Así,  $[\text{citrato}] = [\text{C}_3\text{H}_8\text{O}(\text{COO})_3] + [\text{C}_3\text{H}_7\text{O}(\text{COO})_3] + [\text{C}_3\text{H}_6\text{O}(\text{COO})_3^{2-}] + [\text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3^{3-}] = [\text{ácido cítrico}] + [\text{ión dihidrógeno citrato}] + [\text{ión hidrógeno citrato}] + [\text{ión citrato}]$ .

El cloruro de benzalconio (también conocido como "cloruro de alquildimetilbencilamonio", "ADBAC" o simplemente "CBA") es una mezcla de cloruros de alquibencilidimetilamonio de cadenas alquilo de diversas longitudes de número par. CBA, tal como se usa en la presente memoria, tiene la fórmula:



en la que n es 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, etc.; en ciertas realizaciones preferidas, n es 8 a 18. El cloruro de benzalconio USP NF se usa en general en forma de una disolución del 50% p/v de CBA en agua. Así, en ciertas realizaciones, los valores enumerados de cloruro de benzalconio (CBA) usados en la presente memoria se refieren a una disolución del 50% p/v de CBA en agua. Sin embargo, los valores enumerados en las reivindicaciones representan la concentración (%p/v) de CBA en la disolución final.

Una solución nasal no tiene sustancialmente color cuando es adecuada para la administración farmacéutica, especialmente después del almacenamiento, y en particular después del almacenamiento en condiciones aceleradas (p.ej. 40 °C/75% de H.R.) durante hasta alrededor de 8 semanas, 6 meses, o más. Cuando se desee un grado particular de claridad, se indicará específicamente. La Farmacopea de Estados Unidos (USP) proporciona las metodologías ejemplares para la determinación del color de disoluciones, p.ej. en 32 USP, NF 27, que se incorpora en la presente memoria como referencia. El color se puede determinar de manera cualitativa comparando una solución nasal con uno o más patrones de referencia de colores. Los patrones de referencia adecuados se pueden producir como se muestra en 32 USP <631>. Un ejemplo de un patrón de referencia adecuado es el patrón de referencia "E" descrito en 32 USP <631>. Otro ejemplo de un patrón de referencia adecuado es una dilución 50:50 del patrón de referencia "E" con agua. Otros ejemplos de patrones de referencia incluyen los patrones de referencia A, B o C descritos en 32 USP <631>. En ciertos casos, el color se puede medir de manera cuantitativa frente a un patrón de referencia amarillento, tal como yodo 0,0005 M en agua a 450 nm. Se ha determinado que la absorbancia del yodo en estas condiciones es  $0,2440 \pm 0,0017$  unidades de absorbancia. El porcentaje de densidad óptica (% de D.O.) está relacionado con la absorbancia de la disolución de yodo (Patrón) como se discute más adelante en la presente memoria. En general, una disolución de 200 mg/mL de hidrocloreto de metoclopramida que no tiene

sustancialmente color después del almacenamiento a 40 °C/75% de H.R. durante 8 semanas tiene un % de D.O. de menos de alrededor del 25%, p.ej. menos de alrededor del 23%, a 450 nm en comparación con yodo 0,0005 M en disolución acuosa. En ciertas realizaciones, una disolución de 200 mg/mL de hidrocloreto de metoclopramida que no tiene sustancialmente color después del almacenamiento durante 8 semanas en condiciones de 40 °C/75% de H.R., tiene una absorbancia a 450 nm de menos de 0,07 unidades de absorbancia, y especialmente menos de alrededor de 0,06 unidades de absorbancia.

$$\% \text{ de D.O.} = \frac{\text{Absorbancia de la Muestra} \times 100\%}{\text{Absorbancia del Patrón}}$$

en la que:

la Absorbancia del Patrón es la absorbancia a 450 nm de yodo 0,0005 M en agua; y

la Absorbancia de la Muestra es la absorbancia a 450 nm de una muestra de hidrocloreto de metoclopramida como se describe en la presente memoria, p.ej. en uno o más de los párrafos [0020]-[0023].

En ciertas realizaciones, una disolución de metoclopramida "sustancialmente sin color", "sustancialmente clara" o "estable" es una disolución que tiene un color claro a amarillo pálido en comparación con un patrón preparado según el patrón "E" siguiente, que se explica en 32 USP <631>. La disolución patrón correspondiente se prepara combinando 4,0 mL de disolución colorimétrica de cloruro cobaltoso (DC de USP), 12,0 mL de disolución colorimétrica de cloruro férrico (DC de USP), y 3,0 mL de disolución de sulfato cúprico (DC de USP) en un matraz aforado de 50 mL, y llevando el matraz hasta 50 mL con agua desionizada. La determinación del color se lleva a cabo pipeteando 5,0 mL de la disolución patrón correspondiente en un vial de centelleo de 20 mL (alrededor de 15 mm de altura), pipeteando 5,0 mL de la disolución de muestra en un vial de centelleo de 20 mL diferente (alrededor de 15 mm de altura) y comparando el color de las dos disoluciones a la luz ambiental difusa frente a un fondo blanco vertical. En ciertas realizaciones, una muestra cuyo color es claro, más claro que el patrón o del mismo color que el patrón se considera que es "sustancialmente sin color", "sustancialmente clara" o "estable", tal como se describe en la presente memoria. La objetividad se puede asegurar determinando el color de una disolución de ensayo frente a la disolución patrón por parte de más de una persona.

En ciertas realizaciones, una disolución de metoclopramida "sustancialmente sin color", "sustancialmente clara" o "estable" es una disolución que tiene un color claro a amarillo pálido en comparación con un patrón preparado según el patrón "C" siguiente, que se explica en 32 USP <631>. La disolución patrón correspondiente se prepara combinando 1,0 mL de disolución colorimétrica de cloruro cobaltoso (DC de USP), 4,0 mL de disolución colorimétrica de cloruro férrico (DC de USP), y 1,0 mL de disolución de sulfato cúprico (DC de USP) en un matraz aforado de 50 mL y llevando el matraz hasta 50 mL con agua desionizada. La determinación del color se lleva a cabo pipeteando 5,0 mL de la disolución patrón correspondiente en un vial de centelleo de 20 mL (alrededor de 15 mm de altura), pipeteando 5,0 mL de la disolución de muestra en un vial de centelleo de 20 mL diferente (alrededor de 15 mm de altura) y comparando el color de las dos disoluciones a la luz ambiental difusa frente a un fondo blanco vertical. En ciertas realizaciones, una muestra cuyo color es claro, más claro que el patrón o del mismo color que el patrón se considera que es "sustancialmente sin color", "sustancialmente clara" o "estable", tal como se describe en la presente memoria. La objetividad se puede asegurar determinando el color de una disolución de ensayo frente a la disolución patrón por parte de más de una persona.

En ciertas realizaciones de la presente memoria, una disolución de metoclopramida estable es una disolución en la que la disolución es farmacéuticamente aceptable, p.ej. en la que el ingrediente farmacéutico activo cumple las especificaciones de un organismo regulador gubernamental sobre pureza y eficacia farmacéuticas, tal como la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos. En las realizaciones particulares, una disolución estable de metoclopramida es una disolución de metoclopramida que, después del almacenamiento a 40 °C/75% de H.R. durante 8 semanas, tiene un porcentaje de densidad óptica (% de D.O.) a 450 nm, respecto de yodo 0,0005 M en disolución acuosa, de menos de alrededor del 24 % de D.O. por 200 mg/mL de metoclopramida. La estabilidad se puede medir en condiciones aceleradas, tal como a una temperatura elevada y/o humedad elevada. En ciertas realizaciones, una disolución estable de metoclopramida es una disolución de metoclopramida que, cuando se almacena a 40 °C/75% de H.R., muestra un cambio medio del porcentaje de densidad óptica (% de D.O.) a 450 nm, respecto de yodo 0,0005 M en disolución acuosa, de menos de alrededor del 2 % de D.O. por semana por 200 mg/mL de metoclopramida. En ciertas realizaciones, el cambio de % de D.O. se mide entre las semanas 1 y 8 del almacenamiento a 40 °C/75% de H.R. En ciertas realizaciones, una disolución estable de metoclopramida es una disolución de metoclopramida que, cuando se almacena a 40 °C/75% de H.R., muestra un cambio medio del porcentaje de densidad óptica (% de D.O.) a 450 nm, respecto de yodo 0,0005 M en disolución acuosa, de menos de alrededor del 1,8 % de D.O. por semana por 200 mg/mL de metoclopramida. En ciertas realizaciones, el cambio de % de D.O. se mide entre las semanas 1 y 8 del almacenamiento a 40 °C/75% de H.R. En ciertas realizaciones, el cambio de absorbancia a 450 nm para una disolución estable de metoclopramida de 200 mg/mL, medida entre las semanas 1 y 8 del almacenamiento a 40 °C/75% de H.R., es menor de alrededor de 0,004 unidades de absorbancia por semana.

Tal como se usa en la presente memoria, "sustancialmente sin ningún antioxidante adicional" significa que la disolución no contiene antioxidantes adicionales distintos de los que se enumeran concretamente. Según la

invención, la solución nasal contiene citrato, como se define en la presente memoria, y no tiene sustancialmente ningún antioxidante adicional.

Tal como se usa en la presente memoria, "como antioxidante", especialmente en referencia al ácido cítrico, significa que el ingrediente se añade para conferir su valor antioxidante a la disolución, y no se añade ninguna sal conjugada del ingrediente (p.ej. ácido cítrico) u otro agente de ajuste del pH (p.ej. hidróxido sódico) para llevar la disolución hasta un pH particular. Así, el uso de un ingrediente "como antioxidante" se distingue del uso del mismo ingrediente como tampón, cuando se alcanza un pH particular o intervalo de pH añadiendo cantidades específicas del ácido y la sal o base conjugada. Esto refleja el descubrimiento de los inventores de que, en ciertas realizaciones, la adición de un ingrediente ácido, tal como ácido cítrico, a una disolución da como resultado la estabilización de metoclopramida y la protección de la disolución contra el cambio de color, y que en ciertas realizaciones no es necesario contrarrestar la acidez de dicho ingrediente ácido con una sal conjugada, o formar la sal conjugada *in situ* con la adición de una base, para conseguir esta estabilidad y tendencia a no cambiar de color.

Tal como se usan en la presente memoria, los artículos indefinidos "un" y "uno/una" significan "al menos uno/una", a menos que se indique de otra manera. De forma similar, el artículo definido "el/la", a menos que se indique de otra manera, significa "al menos el/la" donde el contexto permita o exija que no sea definido.

Tal como se usa en la presente memoria, un "dispositivo de administración nasal" es un dispositivo capaz de administrar una dosis de una composición que comprende metoclopramida en la nariz de un paciente. En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración nasal es un atomizador, que comprende un depósito adaptado para contener la disolución de metoclopramida y una bomba adaptada para extraer una cantidad predeterminada de la disolución de metoclopramida del depósito, dispensar la cantidad predeterminada de disolución de metoclopramida a través de una boquilla de atomización y en al menos un orificio nasal de un paciente. Los dispositivos de administración nasal adecuados están disponibles comercialmente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "pulverización" indica un volumen atomizado de líquido expulsado desde una boquilla de un dispositivo de administración nasal tras una única activación del dispositivo de administración nasal. En general, cada pulverización se administra en un único orificio nasal de un paciente.

Tal como se usa en la presente memoria, "metoclopramida" significa metoclopramida (-amino-5-cloro-N-(2-(dietilamino)etil)-2-metoxibenzamida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Cuando se hace referencia a una masa particular de metoclopramida, la masa mencionada es la de la base libre de metoclopramida, a menos que se especifique de otra manera.

### 30 Tampones

En ciertas realizaciones, las formulaciones nasales de metoclopramida deben tener un pH de al menos alrededor de 4,5, al menos alrededor de 4,6, al menos alrededor de 4,7, al menos alrededor de 4,8, al menos alrededor de 4,9, al menos alrededor de 5, al menos alrededor de 5,1 o al menos alrededor de 5,2. Para alcanzar y mantener un pH adecuado, se considera necesario usar un tampón. En general, un tampón comprende una combinación de un ácido (a veces abreviado HA) y una base complementaria (A<sup>-</sup>). Se puede hacer referencia a un tampón detallando el ácido o la base que forma la mitad del par ácido-base (HA-A) complementario. Por ejemplo, el ácido acético tiene la fórmula: CH<sub>3</sub>C(O)OH, y forma un tampón con su base complementaria, el ión acetato, CH<sub>3</sub>C(O)O<sup>-</sup> en disolución acuosa. Se puede hacer referencia al tampón así formulado como un tampón acetato o como un tampón de ácido acético. La persona de experiencia en la técnica reconocerá que cuando el término tampón se usa con el ácido o su base complementaria, se refiere a una mezcla del ácido y la base libre en disolución. Así, un tampón citrato (o tampón de ácido cítrico) se refiere a una mezcla de ácido cítrico e ión citrato. Debido a que el ácido cítrico tiene tres grupos titulables, un tampón citrato (o tampón de ácido cítrico) puede hacer referencia a una mezcla de ácido cítrico y una o más de las bases complementarias resultantes de la eliminación de uno, dos o tres de los protones.

En ciertas realizaciones descritas en la presente memoria, es deseable combinar ácido cítrico monohidrato y citrato sódico dihidrato en la preparación nasal en proporciones adecuadas para proporcionar un pH estable (+/- 0,2 unidades de pH) de alrededor de 4,5 y superior, alrededor de 4,6 o superior, alrededor de 4,7 o superior, alrededor de 4,8 o superior, alrededor de 4,9 o superior, alrededor de 5 o superior, alrededor de 5,1 o superior, alrededor de 5,2 o superior, alrededor de 5,3 o superior, alrededor de 4,5 a alrededor de 6,0, alrededor de 4,6 a alrededor de 5,8, alrededor de 4,7 a alrededor de 5,6, alrededor de 4,5 a alrededor de 5,5, alrededor de 4,6 a alrededor de 5,7, alrededor de 4,7 a alrededor de 5,8, alrededor de 5 a alrededor de 5,7, alrededor de 5,1 a alrededor de 5,6. Se debe entender que el pH de la disolución puede variar ligeramente tras el almacenamiento, p.ej. en condiciones aceleradas o ambientales. Se puede observar una variación de ± 0,05 a ± 0,4 unidades de pH, ± 0,1 a ± 0,3 unidades de pH o ± 0,05 a ± 0,25 unidades de pH tras el almacenamiento.

En ciertas realizaciones proporcionadas en la presente memoria, es deseable combinar ácido acético glacial y acetato sódico trihidrato en la preparación nasal en proporciones adecuadas para proporcionar un pH estable (+/- 0,2 unidades de pH) de alrededor de 4,5 y superior, alrededor de 4,6 o superior, alrededor de 4,7 o superior, alrededor de 4,8 o superior, alrededor de 4,9 o superior, alrededor de 5 o superior, alrededor de 5,1 o superior, alrededor de 5,2 o superior, alrededor de 5,3 o superior, alrededor de 4,5 a alrededor de 6,0, alrededor de 4,6 a

alrededor de 5,8, alrededor de 4,7 a alrededor de 5,6, alrededor de 4,5 a alrededor de 5,5, alrededor de 4,6 a alrededor de 5,7, alrededor de 4,7 a alrededor de 5,8, alrededor de 5 a alrededor de 5,7, alrededor de 5,1 a alrededor de 5,6. Se puede observar una variación de  $\pm 0,05$  a  $\pm 0,4$  unidades de pH,  $\pm 0,1$  a  $\pm 0,3$  unidades de pH o  $\pm 0,05$  a  $\pm 0,25$  unidades de pH tras el almacenamiento.

- 5 En ciertas realizaciones, un tampón adecuado tendrá al menos un pKa en un intervalo de alrededor de 4,2 a alrededor de 5,5, alrededor de 4,3 a alrededor de 5,3, alrededor de 4,4 a alrededor de 5,2, alrededor de 4,5 a alrededor de 5,1 o alrededor de 4,6 a alrededor de 5,0. En ciertas realizaciones, el tampón especialmente deseable tendrá un pKa en el intervalo de alrededor de 4,7 a 4,8. A este respecto, se indica que se ha informado que el ácido acético tiene un pKa de 4,75 y el ácido cítrico tiene tres grupos titulables con valores de pKa de 3,13, 4,76 y 6,40, de los cuales 4,76 está dentro de un intervalo considerado deseable para preparar las composiciones según la presente invención. En ciertas realizaciones, se pueden usar otros tampones si tienen el pKa y la capacidad de tamponamiento adecuada.

- 15 Un tampón usado en las formulaciones según la presente invención debería poseer una capacidad de tamponamiento suficiente para mantener el pH de la disolución dentro de los límites predeterminados durante el almacenamiento. La capacidad de tamponamiento de un sistema tampón ácido/base se puede ver influida por diversos factores, y entre ellos está la concentración total del tampón, que es la concentración total de la forma protonada (ácido) del tampón y cada base complementaria. En el caso de un tampón citrato, la concentración total del tampón debería ser al menos alrededor de 30 mM, o al menos alrededor de 45 mM o al menos alrededor de 55 mM. En el caso de un tampón acetato, la concentración total de ácido acético e ión acetato libre debería ser mayor de alrededor de 70 mM, mayor de alrededor de 80 mM o mayor de alrededor de 90 mM. En ciertas realizaciones, la capacidad de tamponamiento del tampón seleccionado debería ser suficiente para mantener el pH en el intervalo de alrededor de  $\pm 0,1$ , 0,2 ó 0,3 unidades de pH tras el almacenamiento a 25 °C a alrededor de 45 °C durante un periodo de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 o más semanas.

- 25 Ciertos sistemas tampón que se pueden usar en ciertas realizaciones de las disoluciones de metoclopramida descritas en la presente memoria incluyen el tampón ácido cítrico/fosfato, acetato, barbital, borato, Britton-Robinson, cacodilato, citrato, colidina, formiato, maleato, McIlvaine, fosfato, Prideaux-Ward, succinato, citrato-fosfato-borato (Teorell-Stanhagen), veronal-acetato, MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), BIS-TRIS (bis(2-hidroxi-etil)iminotris(hidroxi-metil)metano), ADA (ácido N-(2-acetamido)-2-iminodiacético), ACES (ácido N-(carbamoilmetil)-2-aminoetanosulfónico), PIPES (piperazina-N,N'-bis(ácido 2-etanosulfónico)), MOPSO (ácido 3-(N-morfolino)-2-hidroxi-propanosulfónico), BIS-TRIS PROPANO (1,3-bis(tris(hidroxi-metil)metil-amino)propano), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxi-etil)-2-aminoetanosulfónico), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), TES (ácido N-tris(hidroxi-metil)metil-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazina-N'-(2-etanosulfónico), DIPSO (ácido 3-(N,N-bis(2-hidroxi-etil)amino)-2-hidroxi-propanosulfónico), MOBS (ácido 4-(N-morfolino)butanosulfónico), TAPSO (ácido 3-(N-tris(hidroxi-metil)metil-amino)-2-hidroxi-propanosulfónico), tris(hidroxi-metilaminometano), HEPPSO (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazina-N'-(2-hidroxi-propanosulfónico), POPSO (piperazina-N,N'-bis(ácido 2-hidroxi-propanosulfónico)), TEA (trietanolamina), EPPS (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazina-N'-(3-propano-sulfónico), TRICINA (N-tris(hidroxi-metil)metilglicina), GLY-GLY (glicilglicina), BICINA (N,N-bis(2-hidroxi-etil)glicina), HEPBS (N-(2-hidroxi-etil)piperazina-N'-(ácido 4-butanosulfónico)), TAPS (ácido N-tris(hidroxi-metil)metil-3-aminopropanosulfónico), o AMPD (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol). En ciertas realizaciones, se pueden usar otros tampones farmacéuticamente aceptables.

#### Antioxidantes

- En ciertas realizaciones, las composiciones nasales de metoclopramida pueden incluir uno o más antioxidantes adecuados para la administración en la nariz o la cavidad nasal. En ciertas realizaciones, tales antioxidantes pueden incluir hidroxianisol butilado, ácido cítrico, ácido cítrico monohidrato, citrato sódico dihidrato, o las combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones particulares, los antioxidantes pueden incluir ácido cítrico y/o citrato sódico.

#### Excipientes Particulares

- Las composiciones nasales de metoclopramida según la invención incluyen excipientes particulares adecuados para la administración en la nariz o la cavidad nasal. Tales excipientes incluyen el tampón citrato, y cloruro de benzalconio, y opcionalmente sorbitol, y/o EDTA. En ciertas realizaciones particulares, los excipientes pueden incluir ácido cítrico y/o citrato sódico. Los excipientes incluyen cloruro de benzalconio o una combinación de cloruro de benzalconio y ácido cítrico y/o citrato sódico. En ciertas realizaciones, los excipientes pueden incluir una combinación de cloruro de benzalconio y sorbitol, opcionalmente con la adición de uno o ambos de ácido cítrico y citrato sódico.

- 55 **Formulación de Composiciones Nasales de Metoclopramida (Uso para la Producción de un Medicamento)**

Las composiciones nasales de metoclopramida se pueden fabricar para la administración como medicamento para la administración a un paciente para una de las indicaciones descritas en la presente memoria. Brevemente, se puede mezclar metoclopramida, tampón citrato, cloruro de benzalconio y opcionalmente otros ingredientes (tales como

cloruro sódico u otro agente regulador de la osmolaridad, sorbitol u otro edulcorante, agente aromatizante, etc.) hasta cierto volumen menor del volumen final deseado de la disolución. Los ingredientes se pueden mezclar después hasta que se disuelven todos los ingredientes. El pH se puede ajustar después, si es necesario, mediante la adición de un ácido o base adecuada, tal como HCl, NaOH, o el ácido o base complementaria del tampón. Una vez que se ha obtenido el pH deseado, la disolución se puede llevar después hasta el volumen completo con agua. La disolución resultante se puede envasar después en un recipiente adecuado para el transporte y la distribución. En ciertas realizaciones, el recipiente adecuado incluye una bomba nasal como se describe con más detalle más adelante. En otras realizaciones, el recipiente adecuado puede ser un vial, tal como un vial de vidrio ámbar, que puede ser una ampolla de vidrio, una botella de vidrio tapada con un tapón de caucho inerte y una cubierta de cierre a presión, u otro vial farmacéutico adecuado.

#### Producto Manufacturado

Ciertas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan, como producto manufacturado, una combinación de una disolución estable, clara y/o incolora de metoclopramida como se define en las reivindicaciones y un medio para la administración intranasal de la disolución de metoclopramida. En ciertas realizaciones, El producto manufacturado comprende una de las disoluciones de metoclopramida como se define en las reivindicaciones y un dispositivo de administración intranasal que comprende un depósito, en el que está contenida la disolución de metoclopramida, una bomba en comunicación fluida con el depósito y una boquilla en comunicación fluida con la bomba. Al usarlo, se acciona la bomba, lo que extrae una cantidad de la disolución de metoclopramida del depósito y expulsa la disolución fuera de la boquilla en forma de una pulverización en aerosol. Los dispositivos de administración nasal adecuados están disponibles comercialmente. Entre los proveedores de dispositivos de administración nasal que se pueden combinar con una disolución de metoclopramida estable, sustancialmente clara y/o sustancialmente incolora según la presente invención, se pueden mencionar Valois of America, Congers, Nueva York, y Pfeiffer of America, Princeton, N.J. En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración intranasal es parcialmente o completamente opaco, para proteger el contenido del dispositivo de la exposición a la luz ambiental.

#### Estabilidad de las Composiciones Nasales de Metoclopramida

Las composiciones descritas en la presente memoria comprenden metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una composición estable. En ciertas realizaciones descritas en la presente memoria, las disoluciones de metoclopramida estables son disoluciones que contienen metoclopramida caracterizadas por la estabilidad del color o la claridad de la disolución. En ciertas realizaciones, la estabilidad del color se refiere a la tendencia de una disolución formulada a mantener el mismo color, o la ausencia de color, tras el almacenamiento durante un periodo predeterminado de tiempo tal como lo tenía cuando se formuló en un principio. En ciertas realizaciones, la estabilidad se refiere a la tendencia de una disolución formulada a mantener la misma claridad tras el almacenamiento durante un periodo predeterminado de tiempo tal como lo tenía cuando se formuló en un principio. En ciertas realizaciones, la estabilidad se refiere a la tendencia de una disolución formulada a resistir la degradación de uno o más ingredientes, y en particular metoclopramida, durante el almacenamiento. En ciertas realizaciones, tales composiciones son estables durante un periodo de al menos alrededor de 1 mes, al menos alrededor de 2 meses, al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 4 meses, al menos alrededor de 5 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 12 meses, al menos alrededor de 15 meses, al menos alrededor de 18 meses, al menos alrededor de 21 meses o al menos alrededor de 24 meses a temperaturas en el intervalo de alrededor de 5 °C a alrededor de 25 °C. En ciertas realizaciones, el almacenamiento a largo plazo a 5-25 °C se puede simular en condiciones aceleradas, p.ej. a una temperatura en el intervalo de alrededor de 35 °C a alrededor de 60 °C, especialmente en un intervalo de alrededor de 35 °C a alrededor de 45 °C, p.ej. alrededor de 40 °C. Así, en ciertas realizaciones, las composiciones nasales de metoclopramida proporcionadas en la presente memoria son estables tras el almacenamiento en condiciones aceleradas, p.ej. de alrededor de 25 °C a alrededor de 60°, especialmente de alrededor de 30 °C a alrededor de 50 °C, alrededor de 35 °C a alrededor de 45 °C o alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 1 semana, al menos alrededor de 2 semanas, al menos alrededor de 3 semanas, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 5 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 9 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 15 semanas, al menos alrededor de 18 semanas, al menos alrededor de 21 semanas o al menos alrededor de 24 semanas.

La estabilidad se puede determinar mediante métodos conocidos en la técnica, tales como los dictados por la Farmacopea de Estados Unidos (USP). En particular, USP 26, páginas 500-502, y 2138-2140 (incorporado en la presente memoria como referencia) proporciona procedimientos generales para preparar disoluciones patrón coloreadas para la determinación del color y para determinar el color o la acromía de una disolución. Así, la persona experta en la técnica sabrá cómo preparar disoluciones patrón y cómo comparar el color de una composición de la invención respecto de las disoluciones patrón. 32 USP <631>, páginas 238-239 (incorporado en la presente memoria como referencia) proporciona métodos estandarizados para medir la estabilidad de metoclopramida en soluciones inyectables y orales de metoclopramida. La persona experta en la técnica sabría así cómo ensayar la estabilidad de las composiciones de metoclopramida. Los patrones de color pueden incluir también los patrones A, B, C, D y/o E descritos en 32 USP <631>. En ciertas realizaciones, otro patrón de color que puede ser útil para determinar la estabilidad de las soluciones nasales de metoclopramida es una dilución 50:50 de patrón C con agua destilada, en la que C es como se describió en 32 USP <631>. La dilución 50:50 de C con agua destilada se menciona también en la

presente memoria como 0,5C, y se puede preparar combinando 1 mL de DC de Cloruro Cobaltoso, 6 mL de DC de Cloruro Férrico, 1 mL de DC de Sulfato Cúprico, y c.s. hasta 50 mL con agua destilada para producir el patrón C y después diluyendo C hasta 0,5C combinando 1 parte de C con 1 parte de agua destilada. Una disolución que sea más clara que 0,5C se considera que es sustancialmente clara, tal como se usa el término en la presente memoria.

5 La DC de Cloruro Cobaltoso, DC de Cloruro Férrico y DC de Sulfato Cúprico son disoluciones colorimétricas que están disponibles comercialmente; también se pueden preparar según 32 USP en *Disoluciones Colorimétricas (DC)* en la sección *Reactivos, Indicadores, y Disoluciones*, que se incorpora como referencia en la presente memoria en su totalidad. En otras realizaciones preferidas, el patrón de referencia de color es "E" de 32 USP <631>. La disolución patrón correspondiente "E" se prepara combinando 4,0 mL de disolución colorimétrica de cloruro cobaltoso (DC de USP), 12,0 mL de disolución colorimétrica de cloruro férrico (DC de USP), y 3,0 mL de disolución de sulfato cúprico (DC de USP) en un matraz aforado de 50 mL y llevando el matraz hasta 50 mL con agua desionizada. La determinación del color se lleva a cabo pipeteando 5,0 mL de la disolución patrón correspondiente en un vial de centelleo de 20 mL (alrededor de 15 mm de altura), pipeteando 5,0 mL de la disolución de muestra en un vial de centelleo de 20 mL diferente (alrededor de 15 mm de altura) y comparando el color de las dos disoluciones a la luz ambiental difusa frente a un fondo blanco vertical. En ciertas realizaciones, una muestra cuyo color es claro, más claro que el patrón o del mismo color que el patrón se considera que es "sustancialmente sin color", "sustancialmente clara" o "estable", tal como se describe en la presente memoria. La objetividad se puede asegurar determinando el color de una disolución de ensayo frente a la disolución patrón por parte de más de una persona.

20 En ciertas realizaciones, las composiciones de metoclopramida descritas en la presente memoria son incoloras cuando se formulan y permanecen incoloras durante un periodo de al menos alrededor de 2 semanas, alrededor de 1 mes, al menos alrededor de 2 meses, al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 4 meses, al menos alrededor de 5 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 12 meses, al menos alrededor de 15 meses, al menos alrededor de 18 meses, al menos alrededor de 21 meses o al menos alrededor de 24 meses a temperaturas en el intervalo de alrededor de 5 °C a alrededor de 25 °C. En ciertas realizaciones, el almacenamiento a largo plazo a 5-25 °C se puede simular en condiciones aceleradas, p.ej. a una temperatura en el intervalo de alrededor de 35 °C a alrededor de 60 °C, especialmente en un intervalo de alrededor de 35 °C a alrededor de 45 °C, p.ej. alrededor de 40 °C. Así, en ciertas realizaciones, las composiciones nasales de metoclopramida proporcionadas en la presente memoria son incoloras cuando se formulan y permanecen incoloras tras el almacenamiento en condiciones aceleradas, p.ej. de alrededor de 25 °C a alrededor de 60°, especialmente de alrededor de 30 °C a alrededor de 50 °C, alrededor de 35 °C a alrededor de 45 °C o alrededor de 40 °C durante al menos alrededor de 1 semana, al menos alrededor de 2 semanas, al menos alrededor de 3 semanas, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 5 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 9 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 15 semanas, al menos alrededor de 18 semanas, al menos alrededor de 21 semanas o al menos alrededor de 24 semanas.

### 35 Métodos de Tratamiento con Metoclopramida Administrada de Manera Nasal

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden emplear en métodos para el tratamiento de uno o más estados patológicos tratables con metoclopramida. Las composiciones farmacéuticas definidas en las reivindicaciones se pueden usar para tratar a un paciente de gastroparesia, emesis, emesis retardada o náuseas, o cualquier combinación de dos o más de estas indicaciones.

40 En ciertas realizaciones proporcionadas en la presente memoria, la gastroparesia se trata mediante la instilación intranasal de una cantidad farmacéuticamente activa de una disolución de metoclopramida como se define en las reivindicaciones. La forma farmacéutica nasal de metoclopramida a un nivel de dosis terapéutica es de alrededor de 20 mg/día a alrededor de 160 mg/día durante alrededor de 1 a alrededor de 8 semanas, alrededor de 5 semanas a alrededor de 8 semanas, o alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas.

45 Un método para tratar la gastroparesia comprende administrar de manera intranasal una composición nasal de metoclopramida como se describe en la presente memoria a una dosis de metoclopramida de alrededor de 40 mg/día a alrededor de 160 mg/día en 3 a 4 dosis más pequeñas a intervalos espaciados por igual dentro de 24 horas durante alrededor de 1 a alrededor de 8 semanas, alrededor de 2 a 6 semanas o alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas. La dosis diaria se puede variar según las características particulares de los diversos pacientes. Un médico o farmacéutico podrá modificar la dosis administrada y el régimen de dosis para tratar al paciente particular. En ciertas realizaciones, se pueden administrar de 1 a alrededor de 8, de 1 a 4 ó 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más dosis en un día, dependiendo de las necesidades y de la tolerancia del paciente. En ciertas realizaciones, un nivel de dosis terapéutica de metoclopramida será de alrededor de 20 mg/día a alrededor de 160 mg/día, alrededor de 30 mg/día, alrededor de 35 mg/día, alrededor de 40 mg/día, alrededor de 45 mg/día, alrededor de 55 mg/día, alrededor de 60 mg/día, alrededor de 65 mg/día, alrededor de 70 mg/día, alrededor de 75 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de 85 mg/día, alrededor de 90 mg/día, alrededor de 95 mg/día, alrededor de 100 mg/día, alrededor de 105 mg/día, alrededor de 110 mg/día, alrededor de 115 mg/día, alrededor de 120 mg/día, alrededor de 125 mg/día, alrededor de 130 mg/día, alrededor de 135 mg/día, alrededor de 140 mg/día, alrededor de 145 mg/día, alrededor de 150 mg/día, alrededor de 155 mg/día, alrededor de 160 mg/día. Estas dosis diarias se pueden dividir en dosis más pequeñas, que se pueden distribuir a lo largo de las diferentes partes del día. Las dosis más pequeñas pueden ser de alrededor de 5 a alrededor de 30 mg, p.ej. alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg o alrededor de 30 mg. Se contempla la administración de alrededor de 3-4 dosis más pequeñas

a intervalos espaciados por igual dentro de un periodo de 24 horas o alrededor de 1-8 semanas. La administración se puede prescribir antes de las comidas, suponiendo 2 a 4 comidas por día, y antes de la hora de acostarse.

El método comprende el tratamiento de la gastroparesia de etiología variable, que incluye la gastroparesia que surge de, asociada a o provocada por diabetes (que incluye el tipo 1 y tipo 2), síndromes postvirales, anorexia nerviosa, cirugía en el estómago o el nervio vago, medicaciones, tales como las medicaciones anticolinérgicas y narcóticas, que tienden a inhibir las contracciones intestinales y gastroesofágicas, enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos del músculo liso (p.ej. amiloidosis y esclerodermia), enfermedades del sistema nervioso (que incluyen migraña abdominal y enfermedad de Parkinson), y/o trastornos metabólicos (que incluyen hipotiroidismo).

La gastroparesia puede ser de origen diabético, que incluye la diabetes tipo 1 y tipo 2, y el tratamiento comprende administrar de manera intranasal una composición nasal de metoclopramida como se describe en la presente memoria en una forma farmacéutica de pulverización nasal y a un nivel de dosis terapéutica de alrededor de 40 mg/día a alrededor de 160 mg/día en 3 a 4 dosis más pequeñas a intervalos espaciados por igual dentro de 24 horas durante alrededor de 1 a alrededor de 8 semanas, durante alrededor de 2 semanas a alrededor de 8 semanas o durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas.

El tratamiento comprende administrar de manera intranasal una composición nasal de metoclopramida como se define en las reivindicaciones del presente documento a un nivel de dosis terapéutica de alrededor de 40 mg/día a alrededor de 80 mg/día en 3 a 4 dosis más pequeñas a intervalos espaciados por igual dentro de 24 horas durante alrededor de 1 a alrededor de 8 semanas, durante alrededor de 2 semanas a alrededor de 8 semanas o durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas.

La emesis, emesis retardada o náuseas se pueden tratar mediante la instilación intranasal de una cantidad farmacéuticamente activa de una disolución de metoclopramida como se define en las reivindicaciones. La forma farmacéutica nasal de metoclopramida a un nivel de dosis terapéutica es de alrededor de 20 mg/día a alrededor de 160 mg/día durante alrededor de 1 a alrededor de 8 semanas, alrededor de 5 semanas a alrededor de 8 semanas, o alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas.

Un método para tratar la emesis, emesis retardada o náuseas comprende administrar de manera intranasal una composición nasal de metoclopramida como se define en las reivindicaciones a una dosis de metoclopramida de alrededor de 40 mg/día a alrededor de 160 mg/día en 3 a 4 dosis más pequeñas a intervalos espaciados por igual dentro de 24 horas durante alrededor de 1 a alrededor de 8 semanas, alrededor de 2 a 6 semanas o alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas. La dosis diaria se puede variar según las características particulares de los diversos pacientes. Un médico o farmacéutico podrá modificar la dosis administrada y el régimen de dosis para tratar al paciente particular. Se pueden administrar de 1 a alrededor de 8, de 1 a 4 ó 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más dosis en un día, dependiendo de las necesidades y de la tolerancia del paciente. Un nivel de dosis terapéutica de metoclopramida será de alrededor de 20 mg/día a alrededor de 160 mg/día, alrededor de 30 mg/día, alrededor de 35 mg/día, alrededor de 40 mg/día, alrededor de 45 mg/día, alrededor de 55 mg/día, alrededor de 60 mg/día, alrededor de 65 mg/día, alrededor de 70 mg/día, alrededor de 75 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de 85 mg/día, alrededor de 90 mg/día, alrededor de 95 mg/día, alrededor de 100 mg/día, alrededor de 105 mg/día, alrededor de 110 mg/día, alrededor de 115 mg/día, alrededor de 120 mg/día, alrededor de 125 mg/día, alrededor de 130 mg/día, alrededor de 135 mg/día, alrededor de 140 mg/día, alrededor de 145 mg/día, alrededor de 150 mg/día, alrededor de 155 mg/día, alrededor de 160 mg/día. Estas dosis diarias se pueden dividir en dosis más pequeñas, que se pueden distribuir a lo largo de las diferentes partes del día. Las dosis más pequeñas pueden ser de alrededor de 5 a alrededor de 30 mg, p.ej. alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg o alrededor de 30 mg. Se contempla la administración de alrededor de 3-4 dosis más pequeñas a intervalos espaciados por igual dentro de un periodo de 24 horas o alrededor de 1-8 semanas. La administración se puede prescribir antes de las comidas, suponiendo 2 a 4 comidas por día, y antes de la hora de acostarse.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas como se define en las reivindicaciones consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl), ácido cítrico (p.ej. en forma del monohidrato), citrato sódico (p.ej. en forma del dihidrato), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F.), sorbitol (p.ej. en forma de una disolución, tal como una disolución del 70% USP), edetato disódico, cloruro sódico y agua purificada. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica, como se define en las reivindicaciones, administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas descritas en la presente memoria, consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl), ácido cítrico (p.ej. en forma del monohidrato), citrato sódico (p.ej. en forma del dihidrato), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F.), edetato disódico, cloruro sódico y agua purificada. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica, como se define en las reivindicaciones, administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas descritas en la presente memoria, consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl), ácido cítrico (p.ej. en forma del monohidrato), citrato sódico (p.ej. en forma del dihidrato), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F.), cloruro sódico y agua purificada.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas, como se define en las reivindicaciones, consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl, 15-30 %p/v, 20-25 %p/v o 22-24 %p/v), ácido cítrico (p.ej. en forma del monohidrato, 0,2-0,5 %p/v, 0,25-0,4

5 %p/v o 0,3-0,35 %p/v), citrato sódico (p.ej. en forma del dihidrato, 1,0-1,8 %p/v, 1,2-1,6 %p/v o alrededor del 1,3-1,5 %p/v), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F., alrededor del 0,01-0,05 %p/v, alrededor del 0,02-0,04 %p/v o alrededor del 0,02-0,03 %p/v), sorbitol (p.ej. en forma de una disolución, tal como una disolución del 70% USP, alrededor del 1-5 %p/v, alrededor del 2-4 %p/v o alrededor del 2,5-3,5 %p/v), edetato disódico, cloruro sódico y agua purificada. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas, como se define en las reivindicaciones, consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl, 15-30 %p/v, 20-25 %p/v o 22-24 %p/v), ácido cítrico (p.ej. en forma del monohidrato, 0,2-0,5 %p/v, 0,25-0,4 %p/v o 0,3-0,35 %p/v), citrato sódico (p.ej. en forma del dihidrato, 1,0-1,8 %p/v, 1,2-1,6 %p/v o alrededor del 1,3-1,5 %p/v), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F., alrededor del 0,01-0,05 %p/v, alrededor del 0,02-0,04 %p/v o alrededor del 0,02-0,03 %p/v), edetato disódico, cloruro sódico y agua purificada. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas, como se define en las reivindicaciones, consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl, 15-30 %p/v, 20-25 %p/v o 22-24 %p/v), ácido cítrico (p.ej. en forma del monohidrato, 0,2-0,5 %p/v, 0,25-0,4 %p/v o 0,3-0,35 %p/v), citrato sódico (p.ej. en forma del dihidrato, 1,0-1,8 %p/v, 1,2-1,6 %p/v o alrededor del 1,3-1,5 %p/v), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F., alrededor del 0,01-0,05 %p/v, alrededor del 0,02-0,04 %p/v o alrededor del 0,02-0,03 %p/v), cloruro sódico y agua purificada. La cantidad de edetato disódico, si está presente, puede ser de entre alrededor del 0,01 y 0,2 %p/v, p.ej. alrededor del 0,05-0,15 %p/v o alrededor del 0,1 %p/v. La cantidad de cloruro sódico se puede ajustar para conseguir una osmolalidad deseable para la disolución. Las concentraciones adecuadas de cloruro sódico incluyen alrededor del 0,1-2,0 %p/v, 0,2-1,5 %p/v y 0,5-1,0 %p/v. Se puede añadir un ácido o base adecuada para conseguir el pH deseado. Tales ácidos y bases incluyen HCl y NaOH. Un pH adecuado puede estar en el intervalo de alrededor de pH 4,5-6,0, p.ej. alrededor de 4,7-5,7 o alrededor de 4,8-5,6, alrededor de 4,7, alrededor de 4,8, alrededor de 4,9, alrededor de 5,0, alrededor de 5,1, alrededor de 5,2, alrededor de 5,3, alrededor de 5,4, alrededor de 5,5, alrededor de 5,6 o alrededor de 5,7.

25 Una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas, como se describe en la presente memoria, consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl), ácido acético (p.ej. en forma de ácido acético glacial), acetato sódico (p.ej. en forma del trihidrato), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F.), sorbitol (p.ej. en forma de una disolución, tal como una disolución del 70% USP), edetato disódico, cloruro sódico y agua purificada. Una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas descritas en la presente memoria consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl), ácido acético (p.ej. en forma de ácido acético glacial), acetato sódico (p.ej. en forma del trihidrato), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F.), edetato disódico, cloruro sódico y agua purificada. Una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas descritas en la presente memoria consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl), ácido acético (p.ej. en forma de ácido acético glacial), acetato sódico (p.ej. en forma del trihidrato), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F.), cloruro sódico y agua purificada.

30 Una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas, como se describe en la presente memoria, consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl, 15-30 %p/v, 20-25 %p/v o 22-24 %p/v), ácido acético (p.ej. en forma de ácido acético glacial, 0,02-0,10 %p/v, 0,03-0,08 %p/v o 0,04-0,07 %p/v), acetato sódico (p.ej. en forma del trihidrato, 0,4-1,0 %p/v, 0,5-0,9 %p/v o 0,4-0,8 %p/v), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F., alrededor del 0,01-0,05 %p/v, alrededor del 0,02-0,04 %p/v o alrededor del 0,02-0,03 %p/v), sorbitol (p.ej. en forma de una disolución, tal como una disolución del 70% USP, alrededor del 2-10 %p/v, alrededor del 4-8 %p/v o alrededor del 5-7 %p/v), edetato disódico, cloruro sódico y agua purificada. Una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas descritas en la presente memoria consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl, 15-30 %p/v, 20-25 %p/v o 22-24 %p/v), ácido acético (p.ej. en forma de ácido acético glacial, 0,02-0,10 %p/v, 0,03-0,08 %p/v o 0,04-0,07 %p/v), acetato sódico (p.ej. en forma del trihidrato, 0,4-1,0 %p/v, 0,5-0,9 %p/v o 0,4-0,8 %p/v), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F., alrededor del 0,01-0,05 %p/v, alrededor del 0,02-0,04 %p/v o alrededor del 0,02-0,03 %p/v), edetato disódico, cloruro sódico y agua purificada. Una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de una o más indicaciones clínicas descritas en la presente memoria consiste en: metoclopramida (p.ej. en forma de metoclopramida HCl, 15-30 %p/v, 20-25 %p/v o 22-24 %p/v), ácido acético (p.ej. en forma de ácido acético glacial, 0,02-0,10 %p/v, 0,03-0,08 %p/v o 0,04-0,07 %p/v), acetato sódico (p.ej. en forma del trihidrato, 0,4-1,0 %p/v, 0,5-0,9 %p/v o 0,4-0,8 %p/v), cloruro de benzalconio (p.ej. en forma de una disolución del 50%, N.F., alrededor del 0,01-0,05 %p/v, alrededor del 0,02-0,04 %p/v o alrededor del 0,02-0,03 %p/v), cloruro sódico y agua purificada. La cantidad de edetato disódico, si está presente, puede ser de entre alrededor del 0,01 y 0,2 %p/v, p.ej. alrededor del 0,05-0,15 %p/v o alrededor del 0,1 %p/v. La cantidad de cloruro sódico se puede ajustar para conseguir una osmolalidad deseable para la disolución. Las concentraciones adecuadas de cloruro sódico incluyen alrededor del 0,1-2,0 %p/v, 0,2-1,5 %p/v y 0,5-1,0 %p/v. Se puede añadir un ácido o base adecuada para conseguir el pH deseado. Tales ácidos y bases incluyen HCl y NaOH. Un pH adecuado puede estar en el intervalo de alrededor de pH 4,5-6,0, p.ej. alrededor de 4,7-5,7 o alrededor de 4,8-5,6, alrededor de 4,7, alrededor de 4,8, alrededor de 4,9, alrededor de 5,0, alrededor de 5,1, alrededor de 5,2, alrededor de 5,3, alrededor de 5,4, alrededor de 5,5, alrededor de 5,6 o alrededor de 5,7.

Las composiciones nasales de metoclopramida descritas en la presente memoria se pueden administrar a un

- paciente en forma de 1 pulverización en un único orificio nasal, cuatro veces al día (1 pulverización cuatro veces al día durante alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 semanas), o 1 pulverización por orificio nasal en ambos orificios nasales cuatro veces al día (2 pulverizaciones QID durante alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 semanas). Los expertos en la técnica (p.ej. médicos y farmacéuticos) reconocerán que una cantidad sistémica, terapéuticamente eficaz de metoclopramida para tratar la gastroparesia, emesis, emesis retardada, náuseas o una combinación de dos o más de las mismas, variará con la edad, el tamaño, el peso y el estado físico general del paciente, así como con la gravedad de la enfermedad. La frecuencia de administración variará de forma similar con la formulación de metoclopramida nasal (es decir, la concentración de metoclopramida, si está en forma de liberación sostenida, etc.), y se puede ajustar de manera que se pueda usar cualquier número adecuado de dosis al día.
- Los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria pueden incluir también la co-administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales junto con las formulaciones nasales de metoclopramida tal como se definen en las reivindicaciones. Los agentes terapéuticos adicionales se administran de manera concurrente con metoclopramida o en intervalos de tiempo distintos. En ciertas realizaciones, se puede incorporar uno o más fármacos en la formulación nasal de metoclopramida. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir analgésicos, insulina y otros fármacos útiles en el tratamiento de la diabetes, esteroides, en especial esteroides que previenen la irritación nasal, y antidepresivos.

Se pueden usar diversas técnicas para determinar la gravedad de la gastroparesia y el vaciado gástrico, y los expertos en la técnica las conocerán bien. Tales técnicas incluyen interrogar al paciente con respecto a los síntomas de gastroparesia. Se pueden emplear técnicas como la radioescintigrafía, ultrasonografía, y rayos X empleando marcadores radiopacos tales como bario.

Debido a que el peso del paciente puede afectar a la dosis a administrar, la persona experta en la técnica sabrá variar o titular la dosis para obtener un efecto óptimo con respecto a la dosis tolerada por el paciente. Por ejemplo, se puede administrar una dosis de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 2,5 mg/kg a un paciente que tiene gastroparesia. Las dosis ejemplares pueden ser alrededor de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,7 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,1 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,3 mg/kg, 1,4 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,6 mg/kg, 1,7 mg/kg, 1,8 mg/kg, 1,9 mg/kg, 2,0 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,2 mg/kg, 2,3 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,5 mg/kg. En ciertas realizaciones, una dosis nasal es de alrededor de 0,06 a alrededor de 1,2 mg/kg de peso corporal. En ciertas realizaciones, las dosis nasales son alrededor de 0,06 mg/kg, 0,08 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,2 mg/kg y 1,4 mg/kg.

Las dosis anteriormente mencionadas para el tratamiento y el control de la gastroparesia se pueden administrar antes de las comidas y/o antes de la hora de acostarse.

### Ejemplos

#### *Ejemplo Comparativo 1: Cambio de Color de Disoluciones de Metoclopramida*

Para estudiar la estabilidad de las disoluciones de metoclopramida, se preparan diversas composiciones que comprenden metoclopramida según la Tabla CX1-1 siguiente. Estas composiciones se disponen para la estabilidad en condiciones aceleradas (40 °C/75% de H.R.) durante 1, 2, 4, o 8 semanas.

Tabla CX1-1

Muestra	CX 1, CX 2	CX 3	CX 4	CX 5	CX 6	CX 7	CX 8	CX 9	CX 10
Metoclopramida	400 mg/mL y 200 mg/mL	200 mg/mL	200 mg/mL	200 mg/mL	100 mg/mL	100 mg/mL	100 mg/mL	100 mg/mL	200 mg/mL
Ácido Acético (mg/mL)	3,20	-	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20
Ácido Acético (mmol/mL)	0,0533	-	0,0533	0,0533	0,0533	0,0533	0,0533	0,0533	0,0533
Acetato Sódico (mg/mL)	0,77	-	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77
Acetato Sódico (mmol/mL)	0,0094	-	0,0094	0,0094	0,0094	0,0094	0,0094	0,0094	0,0094
Ácido Cítrico (mg/mL)	-	0,16	-	-	-	-	-	-	-
Ácido Cítrico (mmol/mL)	-	0,0020	-	-	-	-	-	-	-
Citrato Sódico (mg/mL)	-	0,50	-	-	-	-	-	-	-

Muestra	CX 1, CX 2	CX 3	CX 4	CX 5	CX 6	CX 7	CX 8	CX 9	CX 10
Citrato Sódico (mmol/mL)	-	0,0026	-	-	-	-	-	-	-
NaCl	8,00	-	8,00	8,00	-	-	-	-	-
Sorbitol	64,3	-	64,2	64,2	-	-	-	-	-
EDTA	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-
CBA	-	0,40	-	-	-	-	-	-	-
Bencil-OH	15,0	-	15,0	15,0	-	-	-	-	-
pH Calc.	4,00	4,89	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Tampón Total (mmol/mL)	0,063	0,005	0,063	0,063	0,063	0,063	0,063	0,063	0,063
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
pH Calc.	4,00	4,89	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Tampón Total (mmol/mL)	0,063	0,005	0,063	0,063	0,063	0,063	0,063	0,063	0,063

Cada una de las disoluciones cambia de color sustancialmente tras el almacenamiento en las condiciones resumidas anteriormente, y el cambio de color tiende a ser de un amarillo muy claro a un amarillo-marrón más oscuro.

*Ejemplo 1: Formulación de Composiciones de Metoclopramida Administrables de Manera Nasal*

- 5 Se prepararon varias disoluciones de metoclopramida para estudiar la estabilidad, claridad y/o tendencia a adquirir color en el almacenamiento de las diversas formulaciones. La composición de estas disoluciones se muestra en la Tabla 1-1 siguiente, en la que las composiciones están numeradas 1-10. Estas composiciones se introdujeron en dos muestras diferentes de bombas (Valois) unidas a viales de vidrio ámbar, y se almacenaron a 40 °C/75% de H.R. y se observaron al final de 2, 4 y 8 semanas. Los resultados de estos estudios se muestran en la Tabla 1-1. Las composiciones que no son según la invención están marcadas como "\*\*".
- 10

Tabla 1-1: Composición de las formulaciones 1-10

Ingrediente	Formulación Número									
	1*	2	3	4	5*	6*	7*	8*	9*	10*
Metoclopramida HCL USP mg/mL	23,64	23,64	23,64	23,64	23,64	23,64	23,64	23,64	23,64	23,64
Ácido Acético (mg/mL)	0,57	-	-	-	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	-
Ácido Acético (mmol/mL)	0,0095	-	-	-	0,0095	0,0095	0,0095	0,0095	0,0095	-
Acetato Sódico (mg/mL)	7,28	-	-	-	7,28	7,28	7,28	7,28	7,28	-
Acetato Sódico (mmol/mL)	0,0535	-	-	-	0,0535	0,0535	0,0535	0,0535	0,0535	-
Ácido Cítrico (mg/mL)	-	1,00	1,00	1,00	-	-	-	-	-	1,00
Ácido Cítrico (mmol/mL)	-	0,0048	0,0048	0,0048	-	-	-	-	-	0,0048
Citrato Sódico (mg/mL)	-	4,40	4,40	4,40	-	-	-	-	-	4,40
Citrato Sódico (mmol/mL)	-	0,0150	0,0150	0,0150	-	-	-	-	-	0,0150

ES 2 536 885 T3

Ingrediente	Formulación Número									
	1*	2	3	4	5*	6*	7*	8*	9*	10*
NaCl	8,00	8,00	-	-	-	-	-	-	-	
Sorbitol	3,0	3,0	-	-	-	3,0		3,0		
EDTA	1,0	1,0	1,0	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
CBA	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	-	-	0,25	0,25	-
Mentol	0,80	-	-	-	0,80	-	-	-	-	-
Bencil-OH	-	-	-	-	-	7,5	7,5	-	-	7,5
Metocel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
mOsm	1233	1286	693	693	820	1067	787	1042	759	755
pH Inicial	5,36	5,34	5,41	5,40	5,37	5,62	5,64	5,58	5,62	5,42
pH Semana 2	5,20	5,16	5,24	5,14	5,22	5,40	5,58	5,38	5,44	5,12
$\Delta$ pH	-0,16	-0,18	-0,17	-0,26	-0,15	-0,22	-0,06	-0,20	-0,18	-0,30
% $\Delta$ pH	-2,99	-3,37	-3,14	-4,81	-2,79	-3,91	-1,06	-3,58	-3,20	-5,54
Tampón Total (mmol/mL)	0,063	0,020	0,020	0,020	0,063	0,063	0,063	0,063	0,063	0,020

Las Tablas 1-2A y 1-2B muestran los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo en bombas Pfeiffer a 40 °C/75% de H.R. a las 4 y 8 semanas. La Tabla 1-2A contiene los datos para la Muestra 1 (primer grupo de bombas), y la Tabla 1-2B contiene los datos para la Muestra 2 (segundo grupo de bombas) de este estudio.

5 Tabla 1-2A (Muestra 1)

Composición	Color: Semana 4	Color: Semana 8
1	ND	ND
2	ND	ND
3	ND	ND
4	ND	ND
5	ND	DMMC
6	DMMC	DMC
7	DMMC	DMC
8	ND	ND
9	ND	ND
10	DMMC	DMMC

Tabla 1-2B (Muestra 2)

Formulación	Color: Semana 4	Color: Semana 8
1	ND	ND
2	ND	ND
3	ND	ND
4	ND	ND
5	ND	ND

## ES 2 536 885 T3

Formulación	Color: Semana 4	Color: Semana 8
6	DMMC	DMMC
7	DMMC	DMMC
8	ND	ND
9	ND	ND
10	DMMC	DMMC

Clave para las Tablas 1-2A, 1-2B:

ND = Sustancialmente Sin Color

DM = Disolución Marrón

5 DMC = Disolución Marrón Clara

DMMC = Disolución Marrón Muy Clara

Las Tablas 1-3A y 1-3B muestran los resultados de un estudio de estabilidad llevado a cabo en bombas Valois a 40 °C/75% de H.R., con observaciones tomadas a las 2, 4 y 8 semanas. La Tabla 1-3A contiene los datos para la Muestra 1 y la Tabla 1-3B contiene los datos para la Muestra 2 de este estudio.

10 Tabla 1-3A

Composición	Color: Semana 2	Color: Semana 4	Color: Semana 8
1	ND	ND	No
2	ND	ND	ND
3	ND	ND	ND
4	ND	ND	ND
5	ND	ND	ND
6	DMMC	DMMC	DMMC
7	DMMC	DMMC	DMMC
8	ND	ND	ND
9	ND	ND	ND
10	DMMC	DMMC	DMMC

Tabla 1-3B

Formulación	Semana 2	Semana 4	Semana 8
1	ND	ND	ND
2	ND	ND	ND
3	ND	ND	ND
4	ND	ND	ND
5	ND	ND	ND
6	DMMC	DMMC	DMMC
7	DMMC	DMMC	DMMC
8	ND	ND	ND
9	ND	ND	ND
10	DMMC	DMMC	DMMC

Clave para las Tablas 1-3A, 1-3B

ND = Sustancialmente Sin Color

DM = Disolución Marrón

5 DMC = Disolución Marrón Clara

DMMC = Disolución Marrón Muy Clara

10 Como se puede observar en las Tablas 1-2A, 1-2B, 1-3A y 1-3B, las composiciones 1-5 y 8-9 permanecieron sustancialmente sin color las 8 semanas en condiciones aceleradas de 40 °C y 75% de humedad relativa. En contraste, las composiciones 6, 7 y 10 cambiaron de color en cierta medida; y tal cambio de color fue observable después de solamente dos semanas en las condiciones aceleradas.

*Ejemplo 2: Estudios de Estabilidad de Composiciones Nasales de Metoclopramida*

Introducción y Antecedentes

15 Se desarrolló un método de ensayo analítico para cuantificar el cambio de color de cinco disoluciones de pulverización nasal de hidrocloreto de metoclopramida mediante el empleo de las directrices de la Farmacopea de Estados Unidos (USP). Véase, 32 USP <631>, <1061> y <851>.

Preparación de las Muestras de Ensayo

20 Se prepararon muestras de ensayo que tenían las formulaciones expuestas en la Tabla 2-1, a continuación, según el procedimiento siguiente. El agua se purgó con gas nitrógeno durante alrededor de 20 minutos, y se mantuvo una inyección suave de nitrógeno durante la preparación de la disolución. Se cargó alrededor de un 50-60% de la cantidad necesaria de agua purificada en un vaso de precipitados de vidrio que contenía una barra agitadora de Teflon® y se envolvió con papel de aluminio. Después se añadió alcohol bencílico y cloruro de benzalconio al agua y se mezcló. (En las formulaciones F-1 y F-22, primero se añadió mentol al alcohol bencílico y se mezcló hasta que se disolvió visualmente; después se añadió la disolución de alcohol bencílico y mentol al agua). Se añadió edetato disódico a la disolución y se mezcló hasta que se disolvió. Se añadieron los ingredientes de tamponamiento (ácido acético/acetato sódico o ácido cítrico/citrato sódico) de manera secuencial y se mezclaron hasta que se disolvieron. Después se añadió lentamente hidrocloreto de metoclopramida a la disolución y se mezcló hasta que se disolvió. Después se añadió sorbitol y se mezcló hasta que se disolvió. Después se midió el pH y se registró. Se ajustó el pH, si fue necesario, y se registró la cantidad añadida de agente de tamponamiento. La disolución del tanque de mezcla se llevó después hasta su volumen final añadiendo agua purificada purgada previamente. La disolución resultante se filtró después a través de un filtro de cartucho de 10 µm. La disolución filtrada se dispensó después en viales de vidrio claro, que se envolvieron con papel de aluminio. Se ensayó la potencia (concentración de metoclopramida) en las muestras representativas mediante un método de cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) que se había desarrollado y validado previamente. Las composiciones que no son según la invención están marcadas como "\*\*".

35 Tabla 2-1: Composición de Cinco Formulaciones de Metoclopramida

Ingrediente	Formulación (%p/v)				
	F-1*	F-22*	F-43*	F-60*	F-P
Metoclopramida HCl, USP	23,64*	23,64*	23,64*	23,64*	23,64*
Ácido Acético Glacial, USP	0,32	0,057	0,057	-	-
Acetato Sódico trihidrato, USP	0,128	0,728	0,728	-	-
Ácido Cítrico monohidrato, USP	-	-	-	0,10	0,10
Citrato Sódico dihidrato, USP	-	-	-	0,44	0,44
Alcohol Bencílico, NF	1,5	1,5	-	0,75	-
Disolución de Cloruro de Benzalconio 50%, NF	-	-	0,025	-	0,025
Cloruro Sódico, USP	0,8	0,8	-	-	-
Edetato Disódico, dihidrato, USP	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Disolución de Sorbitol (70%), USP	6,424	6,424	3,00	-	3,00
Cristales de Mentol, USP	0,08	0,08	-	-	-

Ingrediente	Formulación (%p/v)				
	F-1*	F-22*	F-43*	F-60*	F-P
Agua Purificada, USP	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
pH	3,90	5,5 ± 0,2	5,5 ± 0,2	5,5 ± 0,2	5,5 ± 0,2

Método Analítico

La densidad óptica (D.O.) se calculó según la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de D.O.} = \frac{\text{Absorbancia de la Muestra} \times 100\%}{\text{Absorbancia del Patrón}}$$

5 en la que:

la Absorbancia del Patrón es la absorbancia a 450 nm de yodo 0,0005 M en agua; y

la Absorbancia de la Muestra es la absorbancia a 450 nm de una muestra de metoclopramida como se describe en la presente memoria.

10 La D.O. se midió a 450 nm el primer día y después de 1, 2, 4, y 8 semanas de almacenamiento en condiciones normales (25 °C/60% de H.R.) y en condiciones aceleradas (40 °C/75% de H.R.).

15 La potencia del fármaco y la densidad óptica se ensayaron en cinco formulaciones que contenían alrededor de 200 mg/mL de metoclopramida en forma de base libre. Estos datos se presentan en la Tabla 2-2. Cada formulación recién preparada mostró un color marronáceo pálido, claro. Se determinó que la densidad óptica inicial de cada formulación fue de alrededor del 5-6%, tal como se calibró con respecto a una disolución 0,0005 M de yodo a 450 nm.

Tabla 2-2: Ensayos de potencias y densidades ópticas a 450 nm de disoluciones de pulverización nasal en bruto de hidroclopramida

Formulación N°	% Declarado en la Ficha Técnica	Pureza Cromatográfica (% del Área del Pico)	% de D.O.
1	97,3	99,9	4,9
22	95,7	99,9	5,7
43	97,1	100,0	5,6
60	97,7	100,0	5,1
Producción	96,5	100,0	5,2

20 Las estabildades del color y de la claridad en las condiciones de almacenamiento en condiciones normales (25 °C/60% de H.R.) y en condiciones aceleradas (40 °C/75% de H.R.) se presentan en forma del % de densidades ópticas en las Tablas 2-3a y 2-3b, respectivamente.

Tabla 2-3a: Estabildades del color y de la claridad de cinco disoluciones de pulverización nasal de metoclopramida a 25 °C/60% de H.R.

Formulación N°	% de D.O.				
	T(0)	T(1 sem.)	T(2 sem.)	T(4 sem.)	T(8 sem.)
F-1	4,9	8,8	11,1	12,7	6,4
F-22	5,7	10,4	15,8	11,5	9,5
F-43	5,6	10,1	13,9	10,4	8,9
F-60	5,1	10,3	13,6	11,8	9,5
F-P	5,2	10,8	13,2	12,2	11,5

Formulación N°	Absorbancia				
	T(0)	T(1 sem.)	T(2 sem.)	T(4 sem.)	T(8 sem.)
F-1	0,01196	0,02147	0,02708	0,03099	0,01562
F-22	0,01391	0,02538	0,03855	0,02806	0,02318
F-43	0,01366	0,02464	0,03392	0,02538	0,02172
F-60	0,01244	0,02513	0,03318	0,02879	0,02318
F-P	0,01269	0,02635	0,03221	0,02977	0,02806

Tabla 2-3b: Estabilidades del color y de la claridad de cinco disoluciones de pulverización nasal de metoclopramida a 40 °C/75% de H.R.

Formulación N°	% de D.O.				
	T(0)	T(1 sem.)	T(2 sem.)	T(4 sem.)	T(8 sem.)
F-1	4,9	12,0	14,9	16,9	22,3
F-22	5,7	14,9	18,6	23,5	33,1
F-43	5,6	13,1	15,0	17,3	21,9
F-60	5,1	13,3	14,0	13,6	17,4
F-P	5,2	13,5	16,3	18,8	22,7

Formulación N°	% de D.O.				
	T(0)	T(1 sem.)	T(2 sem.)	T(4 sem.)	T(8 sem.)
F-1	0,01196	0,02928	0,03636	0,04124	0,05441
F-22	0,01391	0,03636	0,04538	0,05734	0,08076
F-43	0,01366	0,03196	0,0366	0,04221	0,05344
F-60	0,01244	0,03245	0,03416	0,03318	0,04246
F-P	0,01269	0,03294	0,03977	0,04587	0,05539

5 No se observó ningún cambio significativo de la densidad óptica de cada formulación en las condiciones de almacenamiento a 25 °C/60% de H.R. durante 8 semanas. Sin embargo, se observaron incrementos de la densidad óptica en todas las disoluciones ensayadas a 40 °C/75% de H.R. durante 8 semanas. La formulación F-22 mostró el mayor incremento lineal de densidad óptica de todas las formulaciones - alrededor del 2,5% por semana entre las semanas 1 y 8.

10 Estabilidad del pH

También se determinó el pH de cada formulación después de 8 semanas en ambas condiciones de almacenamiento (25 °C/60% de H.R. y 40 °C/75% de H.R.), y se comparó con su pH inicial, como se muestra en la Tabla 2-4. Todos los pHs en ambas condiciones de almacenamiento estuvieron dentro de ± 0,2 unidades de pH del pH inicial.

15 Tabla 2-4: Estabilidades del pH de cinco disoluciones de pulverización nasal de metoclopramida después del almacenamiento durante 8 semanas a 25 °C/60% de H.R. y 40 °C/75% de H.R.

Formulación N°	PH objetivo	pH a T(0)	pH a T(8 sem.)	
			25 °C/60% de H.R.	40 °C/75% de H.R.
F-1	3,9±0,2	3,80	3,76	3,67
F-22	5,5±0,2	5,20	5,43	5,30
F-43	5,5±0,2	5,52	5,48	5,37

Formulación N°	PH objetivo	pH a T(0)	pH a T(8 sem.)	
			25 °C/60% de H.R.	40 °C/75% de H.R.
F-60	5,5±0,2	5,40	5,26	5,24
F-P	5,5±0,2	5,41	5,23	5,22

A partir de lo anterior, se puede observar que la formulación F-22 fue la más afectada de todas las muestras ensayadas.

*Ejemplo 3: Estudios de Estabilidad de Composiciones Nasales de Metoclopramida*

5 Introducción y Antecedentes

Se desarrolló un método de ensayo analítico para cuantificar el cambio de color de cinco disoluciones de pulverización nasal de hidrocloreto de metoclopramida mediante el empleo de las directrices de la Farmacopea de Estados Unidos (USP). Véase, 32 USP <631>, <1061> y <851>.

Preparación de las Muestras de Ensayo

10 Se preparó un segundo grupo de muestras (grupo de muestras n° 2) que tuvieron las formulaciones mostradas en la Tabla 2-1 anterior, según el procedimiento resumido en el Ejemplo 2, excepto porque las muestras se expusieron al aire ambiental perforando los tapones de los recipientes con agujas, que se dejaron colocadas durante el ensayo.

La D.O. se midió a 450 nm el primer día (T(0)) y después de 4 (T(4 sem.)) y 8 (T(8 sem.)) semanas de almacenamiento en condiciones normales (25 °C/60% de H.R.) y en condiciones aceleradas (40 °C/75% de H.R.).

15 Se ensayaron cinco formulaciones (F-1, F-22, F-43, F-60 y F-P) que contenían alrededor de 200 mg/mL de metoclopramida en forma de base libre para determinar la densidad óptica. Estos datos se presentan en la Tabla 3-1. Cada formulación recién preparada mostró un color marrónáceo pálido, claro. Se determinó que la densidad óptica inicial de cada formulación fue de alrededor del 5-6%, tal como se calibró con respecto a una disolución 0,0005 M de yodo a 450 nm.

20 Tabla 3-1: Estabilidades del color y de la claridad de cinco disoluciones de pulverización nasal de metoclopramida a 40 °C/75% de H.R.

Formulación N°	T(0)	T(4 sem.)	T(8 sem.)
	F-1	6,1	11,9
F-22	7,9	17,8	26,5
F-43	7,6	10,9	13,0
F-60	7,0	13,9	10,4
F-P	7,1	15,7	15,9

Se observaron incrementos de la densidad óptica en todas las disoluciones ensayadas a 40 °C/75% de H.R. durante 8 semanas. La formulación F-22 mostró el mayor incremento lineal de densidad óptica de todas las formulaciones.

25 Se almacenó una única formulación, preparada según la descripción de F-P (200 mg/mL de base libre de metoclopramida), 7,5 mL por vial, en viales de vidrio ámbar durante 0 a 6 meses en las condiciones indicadas en la Tabla 3-2 siguiente. El patrón de color mencionado en la Tabla 3-2 es el patrón "E" según 32 USP <631>, tal como se mencionó anteriormente en la presente memoria.

Tabla 3-2: Estabilidad de una disolución de 200 mg/mL de Metoclopramida (F-P) a los 1, 3 y 6 meses.

T0	T-1 mes 40 °C/ 75% de H.R.	T-3 meses 25 °C/ 60% de H.R.	T-3 meses 40 °C/ 75% de H.R.	T-6 meses 25 °C/ 60% de H.R.	T-6 meses 40 °C/ 75% de H.R.
Disolución amarilla pálida	Disolución amarilla pálida	Disolución amarilla pálida	Disolución amarilla pálida con un color más oscuro que la disolución patrón	Disolución amarilla pálida	Disolución amarilla pálida con un color más oscuro que la disolución patrón

- 5 Como se puede observar en la Tabla 3-2, en condiciones normales (25 °C/60% de Humedad Relativa), la disolución fue incolora a amarilla pálida (igual o más clara que el patrón de color "E" de 32 USP <631>) hasta los 6 meses. Además, en condiciones aceleradas (40 °C/75% de H.R.), la disolución fue incolora a amarilla pálida (igual o más clara que el patrón de color "E" de 32 USP <631>) al mes, pero más oscura que la disolución patrón a los 3 y 6 meses.

*Ejemplo 4: Estudio Clínico de una Composición de Metoclopramida Administrable de Manera Nasal*

Diseño y Plan del Estudio Global

- 10 Se llevó a cabo un estudio diseñado en paralelo, abierto, aleatorizado, controlado, multicéntrico, con pacientes de gastroparesia diabética. Los pacientes elegibles se distribuyen aleatoriamente para recibir 10 mg de pulverización nasal de metoclopramida, 20 mg de pulverización nasal de metoclopramida o comprimidos orales de 10 mg de metoclopramida en una proporción 2:2:1 cuatro veces al día antes de las comidas y a la hora de acostarse durante seis semanas.

Tratamientos a Administrar

- 15 Medicación Intranasal: La disolución de 200 mg/ml de metoclopramida se envasa con una bomba que administra 0,05 ml por pulverización para la dosis de 10 mg, o con una bomba que administra 0,1 ml por pulverización para la dosis de 20 mg. Los pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir 10 mg o 20 mg de pulverización nasal de metoclopramida recibieron una pulverización por dosis. La formulación es una de las formulaciones expuestas en el Ejemplo 1 anterior.

- 20 Tratamiento Aleatorizado o Fase de Cruce de Grupos

Los pacientes que se determina que son elegibles para la inclusión en el estudio después de la visita de cribado se distribuyen aleatoriamente por bloques en cada centro en una proporción 2:2:1 (10 mg de pulverización nasal de metoclopramida, 20 mg de pulverización nasal de metoclopramida y 10 mg de metoclopramida oral, respectivamente) con un tamaño de bloque de 5.

- 25 Selección y Ritmo de Dosis para Cada Paciente

Se instruye a todos los pacientes distribuidos aleatoriamente para la pulverización nasal para que hagan lo siguiente: accionar el dispositivo de pulverización nasal una vez en un orificio nasal, cuatro veces al día, antes de las comidas y a la hora de acostarse; alternar los orificios nasales en cada aplicación.

- 30 Se instruye a los pacientes distribuidos al azar para los comprimidos orales de metoclopramida para que tomen un comprimido cuatro veces al día, 30 minutos antes de las comidas y a la hora de acostarse.

- 35 Si el paciente se salta una comida, se le instruye para que aún así tome la medicación tal como está programado. Si el paciente toma más de tres comidas en un día, se le instruye para no tomar más medicación. Si se olvida una dosis de medicación, se le aconseja tomarla tan pronto como lo recuerde. Se omiten las dosis con más de 2 horas de retraso. Se instruye a los pacientes para que no tomen una dosis doble de la medicación en el siguiente momento programado si se saltan una dosis.

Los pacientes comenzarán a tomar la medicación en el Día 1 de estudio, y completarán el estudio en el Día 42.

Evaluación de Síntomas

- 40 Se usa una herramienta para la evaluación de los síntomas, modificada a partir de la herramienta descrita por Perkel y colegas (M. S. Perkel, T. Hersh, C. Moore, E. D. Davidson, "Metoclopramide Therapy in Fifty-five Patients With Delayed Gastric Emptying"; Am J Gastroenterol 1980; 74:231-236, que se incorpora en la presente memoria en su totalidad), para evaluar los síntomas y la eficacia terapéutica antes, durante, y en el momento de la finalización del tratamiento. Las modificaciones de la escala de Perkel incluyen la retirada de apartados que son redundantes o que no se consideran síntomas distintivos de la gastroparesia. También se incluyen cambios sencillos del lenguaje (terminología médica a profana) y especificaciones de respuestas más precisas para incrementar la coherencia entre sitios, y se auto-informan en el Cuestionario de Evaluación de Síntomas ("CES"). Se pidió a los pacientes que puntuasen la frecuencia de cada uno de los seis síntomas de interés durante la semana anterior a la evaluación. Los síntomas de interés son náuseas, vómitos, anorexia, hinchazón, saciedad temprana y tolerancia a la comida. Los pacientes asignan a cada síntoma una puntuación de frecuencia ordinal predefinida de cero a cuatro.

- 50 También se incluye una evaluación de la gravedad en la evaluación de los síntomas de gastroparesia diabética (W. S. Longo, A. M. Vernava; "Prokinetic Agents for Lower Gastrointestinal Motility Disorders", Dis Colon Rectum 1993; 36:696-708, incorporado como referencia en su totalidad). Se incluye un Cuestionario de Evaluación del Investigador ("CEI") para evaluar la gravedad de los síntomas y la eficacia terapéutica antes, durante y al final del tratamiento después de hablar con el paciente.

Se calcula una puntuación de síntomas total como la suma de las puntuaciones del CES y CEI.

Los criterios de entrada para el estudio incluyen una puntuación total de entre 8 y 20 en cada uno de los CES y CEI, basada en una graduación moderada o mayor de al menos dos síntomas y graduación variable de otros síntomas. Se excluyen los pacientes con una puntuación mayor de 40. En cada una de las escalas (CES y CEI), se deben haber considerado moderados (2) o más altos dos de los seis síntomas.

5

#### Parámetros de Eficacia

Las mediciones de la eficacia incluyen las puntuaciones CES y CEI del paciente. Ambos cuestionarios se completan al inicio y una vez a la semana durante el periodo de tratamiento de 6 semanas: Días 7, 14, 21, 28, 35 y 42, respectivamente.

10 El CES y CEI tienen cada uno 6 apartados de síntomas, que incluyen náuseas, vómitos, pérdida del apetito, sensación de hinchazón, sensación de saciedad después de comer una pequeña cantidad de comida, y saciedad persistente después de comer. El CES evalúa la frecuencia de los síntomas, mientras que el CEI examina la gravedad. El CES se completa primero, ya que el médico necesita discutir los síntomas con el paciente antes de completar el CEI.

15 Parámetro de Eficacia Principal

El criterio de valoración principal de la eficacia es el cambio desde el inicio hasta el final del estudio en la puntuación de síntomas total. La puntuación de síntomas total es la suma de los seis apartados de frecuencia evaluados por los pacientes más la suma de los seis apartados de gravedad evaluados por los investigadores. Si un paciente interrumpe de manera prematura el estudio, se usa la última puntuación de evaluación de síntomas total disponible.

20 Parámetro de Eficacia Secundario

El criterio de evaluación de la eficacia secundario implicó tanto los cambios desde el inicio en las puntuaciones de síntomas totales semanales como la puntuación de la gravedad y frecuencia combinadas (puntuación de gravedad más puntuación de frecuencia) para cada síntoma individual. Cada apartado combinado tiene una puntuación posible de 0 a 8.

25 Resultados

#### Análisis de la Eficacia

El criterio de evaluación principal de la eficacia para el estudio es el cambio de la puntuación de síntomas total entre el inicio y la semana 6. El análisis principal de la eficacia fue un análisis por intención de tratar en el que están incluidos todos los pacientes que se distribuyen aleatoriamente a uno de los tres tratamientos y que tienen al menos una evaluación después de la distribución aleatoria (que incluye CES y CEI).

30

El análisis secundario de la eficacia es un análisis "por protocolo" que incluye todos los pacientes que completaron el estudio por protocolo. Este análisis por protocolo se lleva a cabo solamente para el criterio de evaluación principal de la eficacia, es decir, el cambio desde el inicio hasta el final del estudio en la puntuación de síntomas total. Se excluyen los pacientes que no cumplen los criterios de puntuación CES/CEI al inicio. Los CES y CEI tomados durante el intervalo de tiempo en el que se toman terapias simultáneas prohibidas también se excluyen del análisis por protocolo.

35

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tampón citrato, y cloruro de benzalconio; y en la que la composición es una solución nasal y tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos alrededor de 10 milimolar.
2. La composición farmacéutica de
- 10 b(i) la reivindicación 1, en la que la composición tiene una concentración de citrato ([citrato] = [ácido cítrico] + [ión dihidrógeno citrato] + [ión hidrógeno citrato] + [ión citrato]) de al menos alrededor de 15 milimolar, al menos alrededor de 20 milimolar, alrededor de 10-100 milimolar, alrededor de 10-50 milimolar, alrededor de 10-25 milimolar, alrededor de 10-20 milimolar, alrededor de 10-15 milimolar, alrededor de 15-100 milimolar, alrededor de 15-50 milimolar, alrededor de 15-25 milimolar o alrededor de 15-20 milimolar,
- 15 b(ii) la reivindicación 1 que tiene un pH inicial de al menos alrededor de 4,5, al menos alrededor de 4,6, al menos alrededor de 4,7, al menos alrededor de 4,8, al menos alrededor de 4,9, al menos alrededor de 5,0, al menos alrededor de 5,1 o al menos alrededor de 5,2, en un intervalo de alrededor de 4,5-6,0, en un intervalo de alrededor de 4,6-5,9, en un intervalo de alrededor de 4,7-5,8, en un intervalo de alrededor de 4,8-5,7, alrededor de 4,5, alrededor de 4,6, alrededor de 4,7, alrededor de 4,8, alrededor de 4,9, alrededor de 5,0, alrededor de 5,1, alrededor de 5,2, alrededor de 5,3, alrededor de 5,4, alrededor de 5,5, alrededor de 5,6, alrededor de 5,7, alrededor de 5,8, alrededor de 5,9 o alrededor de 6,0,
- 20 b(iii) la reivindicación 1 en la que la composición no tiene sustancialmente ningún antioxidante adicional,
- b(iv) la reivindicación 1 en la que la composición comprende además al menos un miembro del grupo que consiste en una sal, EDTA, sorbitol, un carbohidrato (que incluye un carbohidrato reducido, tal como sorbitol) o un agente aromatizante,
- 25 b(v) la reivindicación 1 que tiene una concentración de metoclopramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de alrededor del 20,0 % (p/v) a alrededor del 30,0 % (p/v),
- b(vi) la reivindicación 1a que tiene una concentración de cloruro de benzalconio de alrededor del 0,005% (p/v) a alrededor del 0,05% (p/v), o
- 30 b(vii) la reivindicación 1 que tiene una osmolalidad de alrededor de 500 mOsm/kg a alrededor de 1400 mOsm/kg, preferiblemente de alrededor de 500 mOsm/kg a alrededor de 1000 mOsm/kg, más preferiblemente de alrededor de 1000 mOsm/kg a alrededor de 1400 mOsm/kg.
3. Una cantidad eficaz de una composición de una de las reivindicaciones 1 y 2 para el uso como medicamento.
4. La composición de la reivindicación 3 para el uso en el tratamiento de un trastorno que es al menos un miembro del grupo que consiste en gastroparesia, emesis, emesis retardada y náuseas.
- 35 5. La composición de la reivindicación 3, en la que la composición se administra en forma de una pulverización en un orificio nasal por día, preferiblemente en la que cada pulverización contiene alrededor de 10 mg a alrededor de 20 mg de metoclopramida, y más preferiblemente cada pulverización contiene alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg o alrededor de 20 mg de metoclopramida.
- 40 6. La composición de la reivindicación 3, en la que la composición se administra en forma de dos pulverizaciones, una en cada orificio nasal, por día, preferiblemente en la que cada pulverización contiene alrededor de 5 mg a alrededor de 10 mg de metoclopramida, y más preferiblemente cada pulverización contiene alrededor de 5 mg, alrededor de 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg o alrededor de 10 mg de metoclopramida.
- 45 7. La composición de la reivindicación 4, en la que el medicamento está contenido en un dispositivo de administración nasal, preferiblemente el dispositivo de administración nasal está adaptado o es adaptable para administrar una dosis predefinida de metoclopramida por pulverización, más preferiblemente la dosis predefinida de metoclopramida es de alrededor de 1 mg a alrededor de 25 mg por pulverización, aún más preferiblemente la dosis predefinida de metoclopramida es de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg o alrededor de 20 mg de metoclopramida por pulverización, más preferiblemente la dosis predefinida de metoclopramida es de
- 50 alrededor de 5 mg, alrededor de 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg o alrededor de 20 mg de metoclopramida por pulverización.
8. Un producto manufacturado que comprende una composición de una de las reivindicaciones 1 y 2 y un medio para la administración nasal de dicha composición a un paciente.

- 5 9. El producto manufacturado de la reivindicación 8, en el que el medio para la administración nasal comprende un depósito que contiene la composición, una bomba en comunicación fluida con la composición del depósito y una boquilla en comunicación fluida con la bomba, en el que la activación de la bomba extrae una cantidad predeterminada de dicha composición del depósito y provoca que dicha cantidad predeterminada de dicha composición se expulse desde dicha boquilla.
10. El producto manufacturado de la reivindicación 8, en el que dicha cantidad predeterminada de composición es alrededor de 10  $\mu\text{L}$  a alrededor de 500  $\mu\text{L}$ , alrededor de 50  $\mu\text{L}$  a alrededor de 250  $\mu\text{L}$ , alrededor de 50  $\mu\text{L}$ , alrededor de 75  $\mu\text{L}$ , alrededor de 100  $\mu\text{L}$ , alrededor de 125  $\mu\text{L}$ , alrededor de 150  $\mu\text{L}$ , alrededor de 175  $\mu\text{L}$ , alrededor de 200  $\mu\text{L}$ , alrededor de 225  $\mu\text{L}$  o alrededor de 250  $\mu\text{L}$  por activación ("pulverización").
- 10 11. El producto manufacturado de la reivindicación 8, en el que la composición está dentro de un recipiente opaco, y preferiblemente el recipiente opaco es un recipiente de vidrio marrón, un recipiente de vidrio ámbar, o un recipiente polimérico opaco.