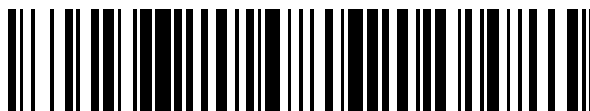


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 042**

51 Int. Cl.:

A61K 31/166 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2012 PCT/US2012/052096**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2013 WO13028882**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2012 E 12825447 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2747561**

54 Título: **Tratamiento de síntomas asociados a la gastroparesia en mujeres**

30 Prioridad:

25.08.2011 US 201161527563 P
05.01.2012 US 201261583447 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2018

73 Titular/es:

EVOKE PHARMA, INC. (100.0%)
420 Stevens Avenue, Suite 370
Solana Beach, CA 92075, US

72 Inventor/es:

D'ONOFRIO, MATTHEW J.;
GONYER, DAVID A. y
CARLSON, MARILYN R.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

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

ES 2 683 042 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

Tratamiento de síntomas asociados a la gastroparesia en mujeres

Antecedentes de la invención

5 La metoclopramida está aprobada en Estados Unidos en las formas de disolución para administración oral, comprimido para administración oral, comprimido de disolución oral y disolución inyectable. Wenig ha sugerido el uso de metoclopramida administrada por vía nasal para el tratamiento de los vómitos o náuseas. (Véase la patente de los Estados Unidos n.º 4.624.965, otorgada el 25 de noviembre de 1986.) Psilogenis ha sugerido la administración nasal de la metoclopramida para el tratamiento de los vómitos de aparición tardía. (Véase la patente de los Estados Unidos n.º 5.760.086, otorgada el 2 de junio de 1998.) Lehman et al. han propuesto administrar formulaciones nasales de metoclopramida para el tratamiento de la gastroparesia. (Véase la patente de los Estados Unidos n.º 6.770.262, otorgada el 3 de agosto de 2004.) El documento WO 2010/075444 describe un resumen de un estudio clínico de una formulación nasal de metoclopramida, pero no se proporcionan los resultados. El documento WO 01/74350 (y su documento relacionado US 2002/065321) describe un informe clínico sin control por placebo que examina la eficacia clínica de la metoclopramida por vía nasal para el tratamiento de los síntomas de la gastroparesia, pero las mujeres no se identifican como un subgrupo de pacientes. El documento US 2005/137265 describe formas de dosificación oral de metoclopramida para el tratamiento de los síntomas de gastroparesia.

Compendio de la invención

20 A pedido de los inventores, se llevó a cabo un estudio clínico de la eficacia de la metoclopramida intranasal en pacientes mujeres y hombres con gastroparesia. Como resultado del estudio clínico, los inventores hallaron que, a pesar de las similitudes en la farmacocinética entre mujeres y hombres que recibieron metoclopramida nasal, hubo una respuesta positiva a la metoclopramida nasal en mujeres con gastroparesia en comparación con el placebo, mientras que no la hubo en hombres con gastroparesia. Ningún estudio previo ha indicado ninguna diferencia en la respuesta con metoclopramida en comparación con el placebo entre pacientes mujeres y hombres con gastroparesia. Incluso tomando en cuenta las diferencias entre mujeres y hombres, tales como las diferencias de peso corporal medio y frecuencia de aparición de gastroparesia en ambos sexos, la diferencia en la respuesta a la metoclopramida nasal fue estadísticamente significativa. Por lo tanto, los inventores han hallado que, al menos en las dosis administradas en el estudio, la administración nasal de metoclopramida es eficaz en el tratamiento de los síntomas asociados a la gastroparesia en mujeres, pero no en el tratamiento de los síntomas asociados a la gastroparesia en hombres.

30 Por lo tanto, algunas realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a una formulación de metoclopramida según se define en las reivindicaciones para administración intranasal a un ser humano de sexo femenino diabético, para su uso en el tratamiento de uno o más síntomas asociados a la gastroparesia diabética en seres humanos de sexo femenino. En algunas realizaciones, la metoclopramida se administra a una dosis diaria de 20 mg a 100 mg (*p. ej.*, 40 mg a 80 mg) de metoclopramida base por día. La dosis diaria de metoclopramida se administra como 3-8 alícuotas intranasales de 5 mg a 25 mg (*p. ej.*, 10 mg a 20 mg) de metoclopramida base por alícuota. En algunas realizaciones, la dosis diaria de metoclopramida se administra como 3-8 alícuotas intranasales de 10 mg de metoclopramida base por alícuota. En algunas realizaciones específicas, las alícuotas intranasales son aproximadamente iguales. En algunas realizaciones, cada alícuota intranasal tiene un volumen de 25 µL a 150 µL. En algunas realizaciones, cada alícuota intranasal tiene un volumen de 50 µL. En algunas realizaciones, la dosis diaria de metoclopramida se administra como 3-8 alícuotas de aproximadamente 14 mg de metoclopramida base por alícuota. En algunas realizaciones, cada alícuota tiene un volumen de 25 µL a 150 µL. En algunas realizaciones, cada alícuota tiene un volumen de 70 µL. En algunas realizaciones, la dosis diaria de metoclopramida se administra como 3 o 4 alícuotas intranasales de 20 mg de metoclopramida base por alícuota. En algunas realizaciones específicas, las alícuotas intranasales son aproximadamente iguales. En algunas realizaciones, cada alícuota intranasal tiene un volumen de 50 µL a 150 µL. En algunas realizaciones, el tratamiento de los síntomas asociados a la gastroparesia en mujeres incluye el tratamiento de los síntomas asociados a la gastroparesia diabética en mujeres.

50 Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento del dolor abdominal en la porción alta asociado a la gastroparesia diabética en un ser humano de sexo femenino. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de náuseas asociadas a la gastroparesia diabética en un ser humano de sexo femenino. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento del meteorismo asociado a la gastroparesia diabética en un ser humano de sexo femenino. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de la saciedad temprana asociada a la gastroparesia diabética en un ser humano de sexo femenino. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de los vómitos asociados a la gastroparesia diabética en un ser humano de sexo femenino. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de las

arcadas asociadas a la gastroparesia diabética en un ser humano de sexo femenino. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de la sensación de estar lleno/a (incapacidad de terminar una comida) asociada a la gastroparesia diabética en un ser humano de sexo femenino. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de la inapetencia asociada a la gastroparesia diabética en un ser humano de sexo femenino. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación para su uso en el tratamiento de la plenitud estomacal asociada a la gastroparesia diabética en un ser humano de sexo femenino. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento del estómago visiblemente agrandado asociado a la gastroparesia diabética en un ser humano de sexo femenino. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de las molestias abdominales en la porción alta asociadas a la gastroparesia diabética en un sujeto de sexo femenino. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de dos, tres, cuatro, cinco, seis o más síntomas asociados a la gastroparesia diabética seleccionados de dolor abdominal en la porción alta, náuseas, meteorismo, saciedad temprana, vómitos, arcadas, sensación de estar lleno/a (incapacidad de terminar una comida), inapetencia, plenitud estomacal, estómago visiblemente agrandado y molestia abdominal. La administración de metoclopramida es administración intranasal de metoclopramida a un ser humano de sexo femenino, según se define en las reivindicaciones. Algunas realizaciones proporcionan el uso de una composición descrita en la presente memoria para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la gastroparesia diabética en mujeres.

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

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra datos farmacocinéticos de media aritmética y media geométrica, individuales, posdosis (concentración plasmática en ng/mL) en las visitas 3 y 7 durante un estudio clínico para todos los pacientes que reciben metoclopramida intranasal (IN) a 10 mg por dosis y 14 mg por dosis.

La Figura 2 es un gráfico que muestra datos farmacocinéticos de media aritmética y media geométrica, individuales, posdosis (concentración plasmática en ng/mL) en las visitas 3 y 7 durante un estudio clínico para todos los pacientes de sexo masculino y femenino que reciben metoclopramida intranasal (IN) a 10 mg por dosis y 14 mg por dosis. No se observó una diferencia estadística entre hombres y mujeres en los datos farmacocinéticos (PK).

La Figura 3 es un gráfico que muestra las puntuaciones totales medias de mGCSI-DD en el inicio y el cambio desde el inicio hasta la semana 4 en sujetos de sexo femenino.

La Figura 4 es un gráfico que muestra las puntuaciones totales medias de mGCSI-DD en el inicio y el cambio desde el inicio hasta la semana 4 en sujetos de sexo masculino.

Descripción detallada de la invención

Los inventores han hallado que, a pesar de las similitudes en la farmacocinética y los datos demográficos entre hombres y mujeres que recibieron metoclopramida nasal, la administración intranasal de metoclopramida alivió los síntomas asociados a la gastroparesia en mujeres, pero no los síntomas asociados a la gastroparesia en hombres. Incluso tomando en cuenta las diferencias entre mujeres y hombres, tales como las diferencias de peso corporal medio y frecuencia de aparición de gastroparesia en ambos sexos, la diferencia en la respuesta a la metoclopramida nasal fue estadísticamente significativa. Por lo tanto, los inventores han hallado que, al menos en las dosis administradas en el estudio clínico, la administración nasal de metoclopramida es eficaz en el tratamiento de los síntomas asociados a la gastroparesia en mujeres, pero no en el tratamiento de los síntomas asociados a la gastroparesia en hombres. Además, los inventores creen que, dada la farmacocinética similar demostrada por seres humanos de sexo femenino y masculino en los estudios de administración intranasal, estos resultados pueden generalizarse al tratamiento de la gastroparesia y, en particular, la gastroparesia diabética.

Por lo tanto, algunas realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a una formulación de metoclopramida según se define en las reivindicaciones para administración intranasal para su uso en el tratamiento de síntomas asociados a la gastroparesia diabética en mujeres, según se define adicionalmente en las reivindicaciones.

Por lo tanto, algunas realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a una formulación según se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de al menos uno, preferiblemente dos o más, síntomas asociados a la gastroparesia diabética en mujeres, según se define adicionalmente en las reivindicaciones. La administración de metoclopramida es intranasal. Algunas realizaciones proporcionadas en la presente memoria se refieren a una formulación, según se define en las reivindicaciones, para su uso en el tratamiento de al menos uno, preferiblemente dos o más, síntomas de la gastroparesia diabética en mujeres seleccionados del grupo que consiste en: náuseas (sentirse indisposto/a del estómago, como si fuera a vomitar); arcadas (movimientos como si fuera a

vomitarse, pero sin que nada salga); vómitos; plenitud estomacal; no ser capaz de terminar una porción de comida normal; sentirse excesivamente lleno/a tras las comidas; inapetencia; meteorismo; estómago o abdomen visiblemente agrandado; y dolor abdominal en la porción alta (arriba del ombligo); molestia abdominal en la porción alta (arriba del ombligo). Algunas realizaciones se refieren a una formulación, según se define en las reivindicaciones, para su uso en el tratamiento de dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once síntomas seleccionados del grupo que consiste en: náuseas (sentirse indispuerto/a del estómago, como si fuera a vomitar); arcadas (movimientos como si fuera a vomitar, pero sin que nada salga); vómitos; plenitud estomacal; no ser capaz de terminar una porción de comida normal; sentirse excesivamente lleno/a tras las comidas; inapetencia; meteorismo; estómago o abdomen visiblemente agrandado; dolor abdominal en la porción alta (arriba del ombligo); y molestia abdominal en la porción alta (arriba del ombligo). La gastroparesia en mujeres es gastroparesia diabética en mujeres.

Según se usa en la presente memoria, el término "gastroparesia en mujeres" se refiere a síntomas asociados a la gastroparesia que padecen seres humanos de sexo femenino.

Según se usa en la presente memoria, "metoclopramida", se refiere a metoclopramida en una formulación en disolución, incluida una sal de metoclopramida. Para cuantificar la masa de la metoclopramida en la presente memoria, a menos que se especifique de otra forma, todas las masas de metoclopramida se refieren a la masa de la base libre, que tiene un peso molecular de 299,80. Un método para producir metoclopramida se describe en el documento US 3.177.252.

Una "cantidad eficaz" de metoclopramida (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta) es una cantidad de metoclopramida que es eficaz para proporcionar alivio estadísticamente significativo de uno o más síntomas de gastroparesia en una cohorte de seres humanos de sexo femenino. Una "cantidad eficaz" se determina en comparación con la administración de placebo. En algunas realizaciones, la eficacia se juzga tomando como referencia el Índice de síntomas cardinales de gastroparesia — Registro diario (GCSI-DD, por sus siglas en inglés) y en algunas realizaciones, la eficacia se juzga tomando como referencia el GCSI-DD modificado (mGCSI-DD, por sus siglas en inglés), que se describe en más detalle en la presente memoria. Un instrumento de medición de síntomas adicional es la Evaluación de síntomas de gastroparesia (GSA, por sus siglas en inglés) que puede usarse para medir la eficacia. Aunque no se midió específicamente en el estudio mencionado, la GSA deriva y tiene resultados estadísticos similares a los del mGCSI-DD. Véase el Ejemplo 1.

Según se indica en la presente memoria, una cantidad eficaz de metoclopramida para su uso en el tratamiento de síntomas asociados a la gastroparesia diabética en mujeres es ineficaz para tratar los síntomas asociados a la gastroparesia en hombres. En algunas realizaciones, la metoclopramida se administra a una dosis diaria de 20 mg a 60 mg de metoclopramida base por día. En algunas realizaciones, la dosis diaria de metoclopramida se administra como 1 a 6 alícuotas intranasales (p. ej., pulverizaciones). En algunas realizaciones, la dosis diaria de metoclopramida se administra como 4 alícuotas intranasales (p. ej., pulverizaciones). En algunas realizaciones, la dosis diaria de metoclopramida se administra como 4 alícuotas intranasales de 5 mg a 15 mg de metoclopramida base por alícuota. En algunas realizaciones, la dosis diaria de metoclopramida se administra como 4 alícuotas intranasales de 10 mg de metoclopramida base por alícuota. En algunas realizaciones específicas, las alícuotas intranasales son aproximadamente iguales. En algunas realizaciones, cada alícuota intranasal tiene un volumen de 25 μ L a 150 μ L. En algunas realizaciones, cada alícuota intranasal tiene un volumen de 50 μ L. En algunas realizaciones, la dosis diaria de metoclopramida se administra como 4 alícuotas de 14 mg de metoclopramida base por alícuota. En algunas realizaciones, cada alícuota tiene un volumen de 25 μ L a 150 μ L. En algunas realizaciones, cada alícuota tiene un volumen de 70 μ L.

La metoclopramida nasal para el tratamiento de la gastroparesia en mujeres puede ser estable tras el almacenamiento, especialmente almacenamiento a largo plazo. Las disoluciones nasales de metoclopramida son, en algunas realizaciones, transparentes e/o incoloras. Algunas realizaciones en la presente memoria proporcionan el uso de formulaciones nasales de metoclopramida, según se definen en las reivindicaciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síntomas asociados a la gastroparesia diabética en mujeres.

Se proporciona una formulación nasal de metoclopramida y su uso en el tratamiento de síntomas asociados a la gastroparesia diabética en mujeres, que comprende metoclopramida (o una sal farmacéutica de esta), tampón de citrato y cloruro de benzalconio que tiene un pH de al menos aproximadamente 5. En algunas realizaciones, la formulación nasal de metoclopramida es una descrita en la solicitud de patente de los Estados Unidos también pendiente 12/645.108, presentada el 22 de diciembre de 2009 (publicada como US 2010/0163032 el 1° de julio de 2010).

También se describe en la presente memoria una fabricación que comprende una composición farmacéutica de metoclopramida, p. ej., según se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos también pendiente 12/645.108, presentada el 22 de diciembre de 2009 (publicada como US 2010/0163032 el 1° de julio de 2010). En algunas realizaciones, los medios para la administración nasal comprenden un depósito que contiene la composición, una bomba en comunicación continua con la composición en el depósito y una boquilla en comunicación continua con la bomba, en donde 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 algunas realizaciones, la cantidad predeterminada de composición es aproximadamente 10 µL a aproximadamente 200 µL, aproximadamente 10 µL a aproximadamente 150 µL, aproximadamente 50 µL a aproximadamente 150 µL, aproximadamente 50 µL, aproximadamente 55 µL, aproximadamente 60 µL, aproximadamente 75 µL, aproximadamente 70 µL, aproximadamente 75 µL, aproximadamente 80 µL, aproximadamente 85 µL, aproximadamente 90 µL, aproximadamente 95 µL, aproximadamente 100 µL, aproximadamente 110 µL, aproximadamente 120 µL, aproximadamente 125 µL, aproximadamente 150 µL, aproximadamente 175 µL o aproximadamente 200 µL por activación (“pulverización” o “alícuota”). A efectos de combatir los efectos nocivos de la luz sobre la metoclopramida, la fabricación puede incluir, de manera conveniente, un contenedor, especialmente un contenedor opaco, es decir, un contenedor que es al menos parcialmente o completamente impermeable a la luz. En algunas realizaciones, un contenedor opaco adecuado será marrón o ámbar, especialmente, vidrio marrón o ámbar. En otras realizaciones, el contenedor opaco será un contenedor polimérico opaco, tal como se usa comúnmente en la técnica farmacéutica.

Según se usan en la presente memoria, los artículos indefinidos “un” y “una” significan “al menos uno/a” a menos que se indique lo contrario. Asimismo, el artículo definido “el/la”, a menos que se indique lo contrario, significa “al menos el/la” donde el contexto permite o exige que sea abierto.

Según 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 algunas 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 desde el depósito, dispensar la cantidad predeterminada de la disolución de metoclopramida a través de una boquilla atomización y hacia dentro de al menos una narina de un paciente. Los dispositivos de administración nasal adecuados se encuentran disponibles en el mercado.

Según 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 una sola narina de una paciente. De esta manera, una “pulverización”, según se usa en la presente memoria, es un tipo de “alícuota”, donde la última es un término genérico para hacer referencia a una cantidad de líquido pulverizado, instilado o introducido de otra forma en una narina de un sujeto, tal como un paciente.

Según se usa en la presente memoria, “metoclopramida” significa metoclopramida (-amino-5-cloro-N-(2-(dietilamino)etil)-2-metoxibenzamida) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como la sal de clorhidrato. Cuando se hace referencia a una masa específica de metoclopramida, la masa indicada es la de la base libre de metoclopramida, a menos que se especifique lo contrario.

Según se usa en la presente memoria, “oral” significa una forma de dosificación tomada por la boca, tal como un comprimido, polvo, cápsula de gel blanda, cápsula de gel dura, comprimido o película delgada que se disuelve oralmente o líquido.

Otros términos utilizados en la presente memoria tienen sus significados reconocidos en la técnica, a menos que se definan o describan de otra forma.

Formulación de composiciones nasales de metoclopramida (uso para la producción de un medicamento)

Las composiciones nasales de metoclopramida pueden fabricarse para administración como un medicamento para su administración a un paciente para una de las indicaciones descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, la formulación nasal de metoclopramida es una descrita en la solicitud de patente de los Estados Unidos también pendiente 12/645.108, presentada el 22 de diciembre de 2009 (publicada como US 2010/0163032 el 1° de julio de 2010). En resumen, la metoclopramida, el tampón, el cloruro de benzalconio y opcionalmente otros ingredientes (tales como cloruro de sodio u otro agente regulador de osmolaridad, sorbitol u otro edulcorante, agente saborizante, etc.) pueden componerse hasta algún volumen inferior al volumen final diana de la disolución. A continuación, los ingredientes pueden mezclarse hasta que todos los ingredientes se disuelvan. Luego, se puede ajustar el pH, si es necesario, mediante la adición de un ácido o base adecuado, tal como HCl, NaOH, o el ácido o base complementario del tampón. Tras obtener el pH deseado, la disolución puede llevarse, a continuación, hasta el volumen total con agua. Luego, la disolución resultante se puede envasar en un contenedor adecuado para el envío y la distribución. En algunas realizaciones, el contenedor adecuado incluye una bomba nasal, según se describe en más detalle más adelante. En otras realizaciones, el contenedor adecuado puede ser un vial, tal como un vial de vidrio ámbar, que puede ser una ampolla de vidrio, un frasco de vidrio tapado con una membrana de goma inerte y tapa de rosca.

Fabricación de formulaciones nasales

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan, como fabricación, una combinación de una disolución estable, transparente e/o incolora de metoclopramida y un medio para la administración intranasal de la disolución de metoclopramida. En algunas realizaciones, la fabricación comprende una de las disoluciones de metoclopramida descritas en la presente memoria y un dispositivo de suministro intranasal que comprende un

- depósito, en el que está contenida la disolución de metoclopramida, una bomba en comunicación continua con el depósito y una boquilla en comunicación continua con la bomba. Durante el uso, la bomba se acciona y extrae una cantidad de la disolución de metoclopramida del depósito y expulsa la disolución hacia fuera de la boquilla como una pulverización por aerosol. Los dispositivos de administración nasal adecuados se encuentran disponibles en el mercado. Entre los proveedores de dispositivos de administración nasal que se pueden combinar con una disolución de metoclopramida estable, sustancialmente transparente y/o sustancialmente incolora según la presente invención, se puede mencionar a Aptar (Valois of America, Congers, Nueva York y Pfeiffer of America, Princeton, N.J.) En algunas realizaciones, el dispositivo de suministro intranasal es parcialmente o completamente opaco, a efectos de proteger el contenido del dispositivo contra la exposición a la luz del ambiente.
- 5
- 10 Usos terapéuticos de la metoclopramida administrada por vía nasal
- Las formulaciones nasales de metoclopramida descritas en la presente memoria se pueden usar para el tratamiento de síntomas asociados a la gastroparesia diabética en mujeres, según se define adicionalmente en las reivindicaciones.
- 15 En algunas realizaciones proporcionadas en la presente memoria, el alivio de los síntomas asociados a la gastroparesia en mujeres se trata mediante instilación intranasal de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una disolución intranasal de metoclopramida, según se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la metoclopramida nasal se administra a seres humanos de sexo femenino a quienes se les ha diagnosticado gastroparesia diabética. En algunas realizaciones, una dosis eficaz de metoclopramida nasal se administra a un paciente femenino durante aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a 8 semanas, aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 5 a aproximadamente 8 semanas, o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más semanas.
- 20
- 25 En algunas realizaciones, la dosis diaria eficaz de metoclopramida es 20 mg/día a 100 mg/día, que se pueden administrar en 1 a 8, 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 alícuotas (*p. ej.*, "pulverizaciones"). En algunas realizaciones, la dosis diaria de metoclopramida es 40 mg/día a 80 mg/día. En algunas realizaciones, en las que el paciente presenta disfunción renal o se coadministra con un fármaco conocido por alterar el metabolismo o la depuración de la metoclopramida, la dosis puede disminuirse un 25-75 %, *p. ej.*, hasta una dosis diaria de 20 mg, que se puede administrar en, *p. ej.*, 4 alícuotas de 5 mg cada una o 2 alícuotas de 10 mg cada una. En algunas realizaciones, la dosis diaria administrada a mujeres es eficaz en la gastroparesia en mujeres, pero no en la gastroparesia en hombres. En algunas realizaciones, la dosis diaria de metoclopramida nasal es aproximadamente 30 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, administrada en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 alícuotas. En algunas realizaciones, la dosis diaria es 20, 22, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 34, 35, 36, 38, 40, 42, 44, 45, 46, 48, 50, 52, 54, 55, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 u 80 mg/día administrada en 1, 2, 3, 4, 5 o 6 alícuotas. En algunas realizaciones, las alícuotas son sustancialmente equivalentes en volumen. En algunas realizaciones, los volúmenes de las alícuotas (*p. ej.*, "pulverizaciones") son 25 µL a 150 µL, *p. ej.*, 25 µL a 100 µL, 30 µL a 80 µL, 40 µL a 75 µL. En algunas realizaciones, los volúmenes de las alícuotas son 25-60 µL, 30-70 µL, 40-60 µL, 50-90 µL o 60-80 µL. En algunas realizaciones, los volúmenes de las alícuotas son 20 µL, 22 µL, 24 µL, 25 µL, 26 µL, 28 µL, 30 µL, 32 µL, 34 µL, 35 µL, 36 µL, 38 µL, 40 µL, 42 µL, 44 µL, 45 µL, 46 µL, 48 µL, 50 µL, 55 µL, 54 µL, 55 µL, 56 µL, 58 µL, 60 µL, 62 µL, 64 µL, 65 µL, 66 µL, 68 µL, 70 µL, 72 µL, 74 µL, 75 µL, 76 µL, 78 µL, 80 µL, 82 µL, 84 µL, 85 µL, 86 µL, 88 µL, 90 µL, 92 µL, 94 µL, 95 µL, 96 µL, 98 µL o 100 µL. En algunas realizaciones, la dosis diaria eficaz total es 40 mg/día de metoclopramida base o 56 mg/día de metoclopramida base administrados en cuatro alícuotas (4x50 µL o 4x70 µL) a lo largo del día. En algunas realizaciones, la dosis diaria eficaz total es 80 mg/día de metoclopramida base administrados en 8 alícuotas (una en cada narina, cuatro veces en el transcurso del día).
- 30
- 35
- 40
- En algunas realizaciones, el uso terapéutico comprende el tratamiento de los síntomas asociados a la gastroparesia en mujeres asociada o causada por la diabetes (incluidas de tipo 1 y tipo 2).
- 45 En algunas realizaciones, la gastroparesia es de origen diabético, incluida la diabetes tipo 1 y tipo 2, y el tratamiento comprende la administración intranasal de una composición nasal de metoclopramida, según se describe en la presente memoria en una forma de dosificación de pulverización nasal durante aproximadamente 1 a aproximadamente 8 semanas, durante aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 8 semanas o durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas.
- 50 La administración se puede prescribir 30 minutos antes de las comidas, tomando como supuesto 3 comidas por día y antes de la hora de ir a dormir. En algunas realizaciones, las dosis se administran antes del desayuno y la cena. En algunas realizaciones, cada dosis se administra como una única alícuota intranasal (*p. ej.*, pulverización); en algunas realizaciones, cada dosis se administra como 2 alícuotas (*p. ej.*, una pulverización por narina).
- 55 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de los síntomas asociados a la gastroparesia diabética en mujeres, según se describe en la presente memoria, consiste en: metoclopramida (*p. ej.*, como HCl de metoclopramida), ácido cítrico (*p. ej.*, como el monohidrato), citrato de sodio (*p. ej.*, como el dihidrato), cloruro de benzalconio (*p. ej.*, como una disolución al 50 %, N.F.), sorbitol (*p. ej.*, como una disolución, tal como una disolución al 70 % USP), edetato disódico, cloruro de sodio y agua purificada. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de la gastroparesia en mujeres consiste en:

metoclopramida (p. ej., como HCl de metoclopramida), ácido cítrico (p. ej., como el monohidrato), citrato de sodio (p. ej., como el dihidrato), cloruro de benzalconio (p. ej., como una disolución al 50 %, N.F.), edetato disódico, cloruro de sodio y agua purificada. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de la gastroparesia diabética en mujeres consiste en: metoclopramida (p. ej., como HCl de metoclopramida), ácido cítrico (p. ej., como el monohidrato), citrato de sodio (p. ej., como el dihidrato), cloruro de benzalconio (p. ej., como una disolución al 50 %, N.F.), cloruro de sodio y agua purificada.

Las composiciones nasales de metoclopramida descritas en la presente memoria se pueden administrar una paciente femenina como 1 pulverización en una única narina, cuatro veces al día (1 pulverización QID (siglas en inglés para "cuatro veces al día") durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas), o 1 pulverización por narina en ambas narinas cuatro veces al día (2 pulverizaciones QID durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas).

En algunas realizaciones, la metoclopramida nasal se administra en ausencia de otros medicamentos para la gastroparesia. En algunas realizaciones, se puede administrar un medicamento adicional si es necesario. En algunas realizaciones, los usos terapéuticos proporcionados en la presente memoria pueden incluir también la coadministración de uno o más agentes terapéuticos adicionales junto con las formulaciones nasales de metoclopramida descritas en la presente memoria. Los agentes terapéuticos adicionales se administran de manera simultánea con la metoclopramida o en intervalos de tiempo separados. En algunas realizaciones, uno o más fármacos distintos pueden incorporarse en la formulación nasal de metoclopramida. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir analgésicos, insulina y otros fármacos útiles en la gestión de la diabetes, esteroides, especialmente esteroides que previenen la irritación nasal, y antidepresivos.

Se pueden usar diversas técnicas para evaluar la gravedad de la gastroparesia y el vaciado gástrico y serán conocidas para los expertos en la técnica. Dichas técnicas incluyen preguntar al paciente sobre los síntomas de la gastroparesia mediante un instrumento de medición de síntomas como los Resultados percibidos por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés). Se pueden emplear técnicas como la prueba de aliento octanoico, endoscopia por cápsula inalámbrica, radioscintigrafía, ultrasonografía y rayos X con el empleo de marcadores radiopacos como bario.

En algunas realizaciones, un médico prescribirá una dosificación más baja de metoclopramida debido a una afección médica subyacente u otra consideración clínica. Por ejemplo, en el caso de disfunción renal, el médico prescribirá una dosis que es adecuada para el grado de disfunción renal u otros motivos para un metabolismo o depuración más lento de la metoclopramida, p. ej., una dosis que es 25 % a 75 % más baja, en algunas realizaciones, 50 % más baja, que la dosis prescrita para un paciente sin disfunción renal.

En algunas de estas realizaciones, la dosis diaria será de 20 mg administrados como dos dosis intranasales, p. ej., una dosis antes del desayuno y una antes de la cena. En algunas realizaciones, cada dosis se administra como una única alícuota intranasal (p. ej., pulverización). En algunas realizaciones, cada dosis se administra como dos alícuotas intranasales (p. ej., 2 pulverizaciones).

Las dosificaciones mencionadas anteriormente para el tratamiento y control de la gastroparesia pueden administrarse antes de las comidas y/o antes de la hora de ir a dormir. En algunas realizaciones, cada dosis se administra como una única alícuota intranasal (p. ej., 1 pulverización en una narina); en algunas realizaciones, cada dosis se puede dividir en 2 o más alícuotas intranasales (p. ej., 2 pulverizaciones, una en cada narina).

Ejemplos

Ejemplo 1: Un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado por placebo, con grupos paralelos, con escalamiento de dosis para evaluar la eficacia y la seguridad de la disolución para pulverización nasal de metoclopramida en sujetos diabéticos con gastroparesia

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la seguridad y la eficacia de dos dosis de disolución para pulverización nasal de metoclopramida, 10 mg y 14 mg, en comparación con placebo para reducir los síntomas de la gastroparesia diabética y evaluar las concentraciones plasmáticas de dos dosis de pulverización nasal de metoclopramida en sujetos con gastroparesia diabética tras una única dosis y en estado estacionario. Las dosificaciones mencionadas anteriormente para el tratamiento y control de la gastroparesia se administraron antes de las comidas y/o antes de la hora de ir a dormir. Los sujetos que cumplieron los criterios de ingreso tras el período de reposo farmacológico (Día -7 a Día -1) se aleatorizaron usando un IVRS, para recibir pulverización nasal de metoclopramida en 10 mg, 14 mg, o placebo, en cantidades casi iguales (aproximadamente 1:1:1) usando un esquema de aleatorización predeterminado empleando bloques permutados. La aleatorización se llevó a cabo centralmente.

La disolución de pulverización nasal de metoclopramida, 200 mg/mL base (como monohidrato de monoclóhidrato) es una disolución acuosa transparente incolora a amarilla pálida fabricada por Evoke Pharma. La pulverización nasal de metoclopramida estaba envasada en un vial de vidrio ámbar de 10 mL montado con una bomba de pulverización nasal dosificadora. El vial de dosis dosificador suministraba una pulverización de 50 µL o 70 µL (10 mg o 14 mg de metoclopramida base, respectivamente) con cada accionamiento. Un vial de 10 mL contenía suficiente pulverización

nasal de metoclopramida para suministrar 120 dosis de 10 mg o 14 mg.

Un vehículo testigo se usó como el placebo para la disolución de pulverización nasal de metoclopramida. La pulverización de placebo estaba envasada en un vial de vidrio ámbar de 10 mL montado con una bomba de pulverización nasal dosificadora. El vial de dosis dosificador suministraba una pulverización de 50 µL con cada accionamiento. Un vial de 10 mL contenía suficiente placebo para suministrar 120 dosis. El suministro de 50 µL o 70 µL de pulverización no es distinguible para el sujeto o personal del estudio.

Un período de reposo farmacológico de 7 días precedió a la aleatorización. Durante este tiempo y durante todo el estudio, se les pidió a los sujetos que suspendieran el uso de todos los medicamentos que se conocen para mejorar o agravar los síntomas asociados a la gastroparesia diabética. Se capacitó a los sujetos para usar un sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS, por sus siglas en inglés) para registrar la intensidad de nueve síntomas de gastroparesia del GCSI-DD y síntomas adicionales tales como: intensidad del dolor abdominal y la molestia abdominal, cantidad de horas con náuseas, cantidad de episodios de vómito e intensidad general de los síntomas de gastroparesia en un registro diario. El IVRS se usó durante el período de tratamiento para las evaluaciones autoinformadas. Los sujetos completaron estas evaluaciones diarias a través del IVRS cada tarde.

Después del período de reposo farmacológico, los sujetos que cumplían todos los criterios de ingreso y tenían una puntuación diaria media de ≥ 2 a ≤ 4 durante el período de reposo farmacológico de 7 días en el GCSI-DD de nueve síntomas se aleatorizaron el día 0 para integrar uno de tres grupos de tratamiento para recibir la pulverización nasal de metoclopramida de 10 mg o 14 mg o el placebo, una pulverización en cualquier narina, cuatro veces al día, 30 minutos antes de las comidas y antes de la hora de ir a dormir. Se excluyó del estudio a los sujetos con una puntuación total media del GCSI-DD de $< 2,0$ o $> 4,0$ durante el período de reposo farmacológico de 7 días.

En la visita de aleatorización (día 0), se aplicaron el cuestionario de evaluación del paciente de los síntomas de trastornos gastrointestinales en la porción alta (PAGI-SYM, por sus siglas en inglés) y cuestionarios de discapacidad al sujeto, y el investigador y el sujeto evaluaron la intensidad de los síntomas de gastroparesia en general (OGS, por sus siglas en inglés) antes de la administración del fármaco del estudio. Los sujetos comenzaron con la administración del fármaco del estudio en el sitio clínico con una única dosis el día 0. Los sujetos volvieron a la clínica para evaluaciones de seguridad y eficacia en las visitas 4, 5, 6 y 7 (días 7, 14, 21 y 28).

En cada visita del estudio programada al sitio del estudio clínico, se verificó el cumplimiento del registro diario en el IVRS. Además, en la visita 5 (día 14), se aplicó el cuestionario PAGI-SYM al sujeto, y el investigador y el sujeto evaluaron la intensidad de los OGS. En la visita final (Día 28) los sujetos procedieron a la administración de su última dosis del fármaco del estudio en el sitio clínico y devolvieron su vial de fármaco del estudio no usado/restante. El sujeto completó los cuestionarios PAGI-SYM y de discapacidad. El investigador y el sujeto evaluaron los OGS y el efecto general del tratamiento (OTE, por sus siglas en inglés).

El fármaco del estudio se administró por vía intranasal (una pulverización en la narina derecha o izquierda) cuatro veces al día, 30 minutos antes de las comidas y de la hora de ir a dormir. Se instruyó a los sujetos sobre el uso correcto del pulverizador nasal, se les recordó no exceder un total de cuatro pulverizaciones al día y recibieron su primera y última dosis del fármaco del estudio en la clínica el día 0 y el día 28.

Se obtuvieron muestras de sangre de farmacocinética (PK) para la determinación de la concentración de metoclopramida de todos los sujetos en la visita 3, el día 0 (antes de la dosis y 30 minutos después de la dosificación [dosis única]) y en la visita final (día 28) 30 minutos después de la dosis (estado estacionario).

El criterio de valoración de la eficacia primario para este estudio fue el cambio en la puntuación media total del índice de síntomas cardinales de la gastroparesia — Registro diario (mGCSI-DD) modificado desde los 7 días del inicio (día -7 a día -1) hasta los últimos 7 días (día 21 a día 28 para sujetos que completaron 28 días de tratamiento) del período de tratamiento entre cada uno de los dos grupos de tratamiento activo y el grupo con placebo. El mGCSI-DD, una evaluación informada por el sujeto de la intensidad de los síntomas de gastroparesia, será el instrumento usado durante el período de reposo farmacológico (Inicio) y la fase de dosificación del estudio para registrar los síntomas diarios. Las puntuaciones del registro diario se registraron usando un sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS) a la misma hora cada tarde.

El mGCSI-DD se eligió para este estudio porque el instrumento se desarrolló específicamente para abordar los síntomas de gastroparesia y se ha evaluado en sujetos con gastroparesia diabética. El intervalo de las puntuaciones de GCSI-DD medias seleccionado para la inclusión en el estudio se basó en la intensidad de los síntomas de gastroparesia. Se consideró que los sujetos con una puntuación de GCSI-DD media de $< 2,0$ tenían síntomas muy leves, mientras que se consideró que los sujetos con una puntuación de GCSI-DD media de $> 4,0$ tenían síntomas intensos a muy intensos más adecuados para tratamiento con metoclopramida por vía parenteral.

El estudio consistió en un período de selección de hasta 23 días, un período de reposo farmacológico de 7 días (día -7 a día -1) y posteriormente cuatro semanas de tratamiento con el fármaco del estudio. La duración total de la participación de cada sujeto fue de aproximadamente 8 semanas. Se inscribieron 287 sujetos en el estudio y se aleatorizaron en los siguientes grupos: Placebo (n=95), 10 mg por vía intranasal (n=96) y 14 mg por vía intranasal (n=96). Entre los sujetos inscritos, un total de 259 completaron el estudio (~90 %). No hubo toxicidad de limitación de

dosis y no se informaron casos de discinesia tardía. De los sujetos del estudio que no completaron, 4 pertenecían al grupo con placebo, 3 al grupo con 10 mg IN y 8 al grupo con 14 mg IN.

Registro diario de síntomas

5 Se hicieron varias preguntas a diario a los sujetos de la prueba sobre sus síntomas de gastroparesia. El registro diario se completó cada tarde. Para cada síntoma, se instruyó a los sujetos a que eligieran el número (0 - 5) que mejor describía cuán intenso había sido el síntoma durante las 24 horas previas. Se instruyó a los sujetos a que respondieran cada pregunta. Se usaron las siguientes puntuaciones de síntomas: 0=Ausente; 1=Muy leve; 2=Leve; 3=Moderado; 4=Intenso; 5=Muy intenso. El IVRS preguntaba a cada sujeto sobre los siguientes síntomas: 1. Náuseas (sentirse indispuerto/a del estómago, como si fuera a vomitar); 2. Arcadas (movimientos como si fuera a vomitar, pero sin que nada salga); 3. Vómitos; 4. Plenitud estomacal; 5. No ser capaz de terminar una porción normal de comida; 6. Sentirse excesivamente lleno después de las comidas; 7. Inapetencia; 8. Meteorismo; 9. Estómago o vientre visiblemente agrandado; 10. Dolor abdominal en la porción alta (arriba del ombligo); 11. Molestia abdominal en la porción alta (arriba del ombligo). Se hicieron las siguientes preguntas a los sujetos de la prueba: “¿Cuál fue la intensidad general de sus síntomas de gastroparesia hoy (durante las últimas 24 horas)?” “Durante las últimas 24 horas, ¿cuántos episodios de vómito tuvo?” y “En las últimas 24 horas, ¿durante cuántas horas tuvo náuseas?”

Cuestionario de evaluación del paciente de los síntomas de trastornos gastrointestinales de la porción alta (PAGI-SYM)

20 En este cuestionario se preguntaba a los sujetos sobre la intensidad de los síntomas relacionados con sus problemas gastrointestinales. Para cada síntoma, se instruyó a los sujetos a que seleccionaran el número que mejor describía cuán intenso había sido el síntoma durante las 2 semanas previas. Si el sujeto no padecía el síntoma, debía seleccionar 0. Si el síntoma era leve, se instruyó al sujeto a que seleccionara 1. Si era moderado, se instruyó al sujeto a que seleccionara 3. Si era intenso, se instruyó al sujeto a que seleccionara 4. Si era muy intenso, se instruyó al sujeto a que seleccionara 5. Se instruyó a los sujetos a que respondieran cada pregunta de la manera más precisa posible y a que respondieran todas las preguntas. Los síntomas que los sujetos puntuaron fueron: 1. Náuseas (sentirse indispuerto/a del estómago, como si fuera a vomitar); 2. Arcadas (movimientos como si fuera a vomitar, pero sin que nada salga); 3. Vómitos; 4. Plenitud estomacal; 5. No ser capaz de terminar una porción normal de comida; 6. Sentirse excesivamente lleno después de las comidas; 7. Inapetencia; 8. Meteorismo (sensación de que debe aflojar su vestimenta); 9. Estómago o vientre visiblemente agrandado; 10. Dolor abdominal en la porción alta (arriba del ombligo); 11. Molestia abdominal en la porción alta (debajo del ombligo); 12. Dolor abdominal en la porción baja (debajo del ombligo); 13. Molestia abdominal en la porción baja (debajo del ombligo); 14. Acidez estomacal durante el día (ardor que aumenta en el pecho o garganta); 15. Acidez estomacal mientras está tendido/a (ardor que aumenta en el pecho o garganta); 16. Sensación de molestia dentro del pecho durante el día; 17. Sensación de molestia dentro del pecho durante la noche (mientras duerme); 18. Regurgitación o reflujo durante el día (fluido o líquido del estómago que sube por la garganta); 19. Regurgitación o reflujo cuando está tendido/a (fluido o líquido del estómago que sube por la garganta); 20. Sabor amargo, ácido o agrio en la boca.

40 Criterio de valoración de eficacia primario — ITT: Cambio desde el inicio hasta la semana 4 en el mGCSI-DD medio. La siguiente tabla resume las puntuaciones de mGCSI-DD para todos los sujetos (es decir, sin diferenciación de sexo) para los grupos de sujetos con Placebo, 10 mg IN y 14 mg IN (brazos de tratamiento). Como puede observarse a partir de los valores p en pares, ningún brazo de tratamiento presentó una mejora estadísticamente significativa en la puntuación de mGCSI-DD con respecto al placebo.

Punto de tiempo	Placebo	10 mg IN	14 mg IN
Inicio	2,8	2,9	2,9
Semana 4	1,8	1,6	1,7
Cambio medido desde el inicio hasta la semana 4	-1,0	-1,2	-1,2
Valor p en pares con respecto a placebo	N/A	0,1504	0,3005
Valor p en pares con respecto a 10 mg	N/A	N/A	0,6830

5 Criterio de valoración de eficacia primario — ITT — Por sexo: Cambios desde el inicio hasta la semana 4 en el mGCSI-DD medio para Mujeres (Hombres). Cuando los sujetos se clasificaron por sexo (como se preespecificó en el plan de análisis estadístico), hubo una clara diferencia en las puntuaciones de mGCSI-DD entre mujeres y hombres. Como puede observarse en los valores *p* en la siguiente tabla, las mujeres en ambos grupos con 10 mg IN y 14 mg IN (brazos de tratamiento) presentaron una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones de mGCSI-DD con respecto al placebo, mientras que los hombres en ambos brazos de tratamiento no.

Punto de tiempo	Placebo	10 mg IN	14 mg IN
Inicio	2,7 (2,9)	2,9 (2,8)	2,9 (2,5)
Semana 4	1,9 (1,4)	1,6 (1,6)	1,7 (1,7)
Cambio medido desde el inicio hasta la semana 4	-0,8 (-1,4)	-1,2 (-1,2)	-1,3 (-0,9)
Valor <i>p</i> en pares con respecto a placebo	N/A	0,0247 (0,4497)	0,0215 (0,2174)
Valor <i>p</i> en pares con respecto a 10 mg	N/A	N/A	0,69864 (0,5805)

10 Criterios de valoración primarios y secundarios por sexo en la semana 4. La siguiente tabla resume los resultados (A = favorece al principio activo, P = favorece al placebo) para el criterio de valoración primario (puntuación de mGCSI-DD) y los criterios de valoración secundarios del estudio. Como puede observarse en la tabla, en las mujeres en ambos brazos de tratamiento (10 mg and 14 mg), los resultados de la puntuación de mGCSI-DD y los diversos criterios de valoración secundarios favorecen al principio activo (metoclopramida intranasal). En cambio, en los hombres en ambos brazos de tratamiento, las puntuaciones de mGCSI-DD favorecieron al placebo, al igual que todos los criterios de valoración secundarios, excepto los vómitos.

	Mujeres		Hombres	
	10 mg	14 mg	10 mg	14 mg
Criterios de valoración primarios				
mGCSI-DD	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Criterios de valoración secundarios				
Náuseas	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Arcadas	A	A	P	P
Vómitos	A	A	A	A
Plenitud estomacal	A	A	P	P
Saciedad temprana	A	A	P	P (p<0,05)
Sentirse lleno/a	A (p<0,05)	A	P	P
Inapetencia	A	A	P	P (p<0,05)
Meteorismo	A	A	P	P

	Mujeres		Hombres	
Estómago agrandado	A	A (p<0,05)	P	P (p<0,05)
Dolor abdominal en la porción alta	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Molestia abdominal en la porción alta	A	A	P	P

5 Criterios de valoración de exploración por sexo en la semana 4. En el estudio también se hizo un seguimiento de diversos criterios de valoración de exploración. La siguiente tabla resume los resultados (A = favorece al principio activo, P = favorece al placebo) para el criterio de valoración primario (puntuación de mGCSI-DD) y los criterios de valoración de exploración del estudio. Como puede observarse en la tabla, en las mujeres en ambos brazos de tratamiento (10 mg y 14 mg) se favorece al principio activo (metoclopramida intranasal) según la puntuación de GCSI-DD. Asimismo, en las mujeres favorecieron al principio activo en la mayoría de los criterios de valoración de exploración. En cambio, en los hombres en ambos brazos de tratamiento, las puntuaciones de GCSI-DD favorecieron al placebo, al igual que la mayoría de los criterios de valoración de exploración.

Criterios de valoración de exploración	Mujeres		Hombres	
	10 mg	14 mg	10 mg	14 mg
GCSI-DD	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Días sin vómitos o arcadas y sin uso de medicamento de rescate	A	A	A	A
Análisis de náuseas de quien responde	A	A (p<0,05)	P	P
Intensidad general de los síntomas de gastroparesia – Sujeto	A (p<0,05)	A	A	A
Cuestionario PAGI-SYM	A	A	P	P
Escalas de discapacidad de Sheehan	A	A	A	A
Evaluación de la gravedad de la gastroparesia en general por el investigador	A	A	P	P
Evaluación de la gravedad de la gastroparesia en general por el sujeto	A	A	P	P
Evaluación del efecto de tratamiento en general por el investigador	P	A	A	P
Evaluación del efecto del tratamiento en general por el sujeto	A	A	A	P
Días sin vómitos	A	A	P	P
Días sin náuseas	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Días sin vómitos ni náuseas	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Días sin dolor abdominal en la porción alta o molestia abdominal en la porción alta	A	P	P	P (p<0,05)

ES 2 683 042 T3

	Mujeres		Hombres	
Respuesta a náuseas por umbral de respuesta	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P

Datos demográficos de los sujetos — ITT: La siguiente tabla muestra que los grupos de dosis son comparables en múltiples características, incluido la GCSI-DD y mGCSI-DD media en el inicio

METO-IN-002: Datos demográficos y características en el inicio (población ITT)

	Placebo (N = 95)	Metoclopramida 10 mg IN (N = 96)	Metoclopramida 14 mg IN (N = 96)
Edad (años)			
Media (DT)	52,4 (10,03)	51,6 (12,08)	50,4 (12,40)
Sexo			
Masculino	27 (28,4 %)	31 (32,3 %)	26 (27,1 %)
Femenino	68 (71,6 %)	65 (67,7 %)	70 (72,9 %)
Etnicidad			
Hispano o latino	19 (20,0 %)	7 (7,3 %)	13 (13,5 %)
No hispano ni latino	76 (80,0 %)	89 (92,7 %)	83 (86,5 %)
Raza			
Asiático	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Negro o afroamericano	23 (24,2 %)	28 (29,2 %)	31 (32,3 %)
Blanco	67 (70,5 %)	62 (64,6 %)	65 (67,7 %)
Otro	3 (3,2 %)	2 (2,1 %)	0 (0,0 %)
Múltiples razas verificadas	2 (2,1 %)	3 (3,1 %)	0 (0,0 %)
IMC (kg/m ²)			
Media (DT)	34,6 (7,96)	33,5 (8,01)	32,9 (7,89)
GCSI-DD			
Media (DT)	2,7 (0,49)	2,7 (0,49)	2,7 (0,47)
mGCSI-DD			
Media (DT)	2,8 (0,57)	2,9 (0,60)	2,8 (0,62)
Tipo de diabetes mellitus			
Tipo 1	15 (15,8 %)	17 (17,7 %)	19 (19,8 %)
Tipo 2	80 (84,2 %)	79 (82,3 %)	77 (80,2 %)

5

Datos demográficos de los sujetos - ITT por sexo (M/F): La siguiente tabla muestra que no hay diferencias en función del sexo en los datos demográficos ni las puntuaciones de los síntomas en el inicio.

METO-IN-002: Datos demográficos clave y características en el inicio por sexo (población ITT)

Parámetro	Placebo		Metoclopramida 10 mg IN		Metoclopramida 14 mg IN	
	Masculino (N=27)	Femenino (N=68)	Masculino (N=31)	Femenino (N=65)	Masculino (N=26)	Femenino (N=70)
Edad (años)						
Media	51,2	52,9	51,3	51,8	55,0	48,7
IMC (kg/m ²)						
Media	34,7	34,6	32,3	34,0	31,4	33,5
GCSI-DD						
Media	2,8	2,7	2,7	2,7	2,6	2,8
mGCSI-DD						
Media	2,9	2,7	2,8	2,9	2,5	2,9
Tipo de diabetes mellitus						
Tipo 1	6 (22 %)	9 (13 %)	4 (13 %)	13 (20 %)	4 (15 %)	15 (21 %)
Tipo 2	21 (78 %)	59 (87 %)	27 (87 %)	52 (80 %)	22 (85 %)	55 (79 %)

5 El análisis estadístico de la prueba de interacción de datos de línea superior demostró la interacción entre el tratamiento, el sexo y el criterio de valoración primario — el cambio en mGCSI-DD desde el inicio hasta la semana 4 es significativamente diferente entre hombres en comparación con mujeres ($p = 0,0381$). Como puede observarse en la siguiente tabla, los efectos del tratamiento parecen opuestos en hombres y mujeres.

Punto de tiempo	Placebo (N=95)	Metoclopramida 10 mg IN (N=96)	Metoclopramida 14 mg IN (N=96)
TODOS LOS SUJETOS			
Inicio ^[1]			
N	95	96	96
Media (DT)	2,8 (0,57)	2,9 (0,60)	2,8 (0,62)
Semana 4			
N	95	96	96
Media (DT)	1,8 (1,00)	1,6 (1,06)	1,7 (0,90)

ES 2 683 042 T3

Punto de tiempo	Placebo (N=95)	Metoclopramida 10 mg IN (N=96)	Metoclopramida 14 mg IN (N=96)
Cambio desde el inicio hasta la semana 4			
N	95	96	96
Media (DT)	-1,0 (0,89)	-1,2 (1,18)	-1,2 (0,94)
Diferencia de medias de mínimos cuadrados (IC 95 %)		-0,20 (-0,47, 0,07)	-0,14 (-0,42, 0,13)
Valor p en pares con respecto a placebo ^[2]		0,1504	0,3005
Diferencia de medias de mínimos cuadrados (IC 95 %)			0,06 (-0,22, 0,33)
Valor p en pares con respecto a metoclopramida 10 mg ^[2]			0,6830
Valor p para tratamiento por interacción entre sexos ^[3]	0,0381		
MUJERES			
Inicio ^[1]			
N	68	65	70
Media (DT)	2,7 (0,54)	2,9 (0,62)	2,9 (0,62)
Semana 4			
N	68	65	70
Media (DT)	1,9 (1,02)	1,6 (1,08)	1,7 (0,94)
Cambio desde el inicio hasta la semana 4			
N	68	65	70
Media (DT)	-0,8 (0,79)	-1,2 (1,18)	-1,3 (0,98)
Diferencia de medias de mínimos cuadrados (IC 95 %)		-0,38 (-0,71, -0,05)	-0,38 (-0,71, -0,06)
Valor p en pares con respecto a placebo ^[2]		0,0247	0,0215
Diferencia de medias de mínimos cuadrados (IC 95 %)			-0,00 (-0,33, 0,32)
Valor p en pares con respecto a metoclopramida 10 mg ^[2]			0,9864
HOMBRES			
Inicio ^[1]			
N	27	31	26
Media (DT)	2,9 (0,63)	2,8 (0,54)	2,5 (0,56)

Punto de tiempo	Placebo (N=95)	Metoclopramida 10 mg IN (N=96)	Metoclopramida 14 mg IN (N=96)
Semana 4			
N	27	31	26
Media (DT)	1,4 (0,84)	1,6 (1,05)	1,7 (0,79)
Cambio desde el inicio hasta la semana 4			
N	27	31	26
Media (DT)	-1,4 (0,98)	-1,2 (1,21)	-0,9 (0,78)
Diferencia de medias de mínimos cuadrados (IC 95 %)		0,18 (-0,30, 0,66)	0,32 (-0,19, 0,83)
Valor p en pares con respecto a placebo ^[2]		0,4497	0,2174
Diferencia de medias de mínimos cuadrados (IC 95 %)			0,14 (-0,35, 0,63)
Valor p en pares con respecto a metoclopramida 10 mg ^[2]			0,5805

^[1] El inicio se define como la puntuación total media de mGCSI-DD durante el período de reposo farmacológico

^[2] Los valores p para comparaciones en pares se obtuvieron a partir de un modelo ANCOVA con efectos para grupo de tratamiento y el valor de inicio como covariable

5 ^[3] Los valores p para sexo mediante la prueba de interacción de tratamiento se obtuvieron a partir de un modelo ANCOVA con efectos para grupo de tratamiento, sexo, tratamiento mediante interacción de sexo y el valor de inicio como covariable

Resultados para los síntomas de mGCSI-DD clave: Náuseas, meteorismo, saciedad temprana y dolor abdominal

Criterios de valoración	Mujeres		Hombres	
	10 mg	14 mg	10 mg	14 mg
mGCSI-DD	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Náuseas	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Meteorismo	A	A	P	P
Saciedad temprana	A	A	P	P
Dolor abdominal en la porción alta	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
GCSI-DD	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Sentirse lleno/a	A (p<0,05)	A	P	P
Estómago agrandado	A	A (p<0,05)	P	P (p<0,05)
Cuestionario PAGI-SYM	A	A	P	P
Náuseas/vómitos	A	A (p<0,05)	P	P
Meteorismo	A	A	P	P (p<0,05)

Criterios de valoración	Mujeres		Hombres	
	10 mg	14 mg	10 mg	14 mg
Dolor/molestia abdominal en la porción alta	A	A	P	P
Saciedad temprana	A	A	P	P (p<0,05)
Días sin náuseas	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Análisis de náuseas de quien responde	A	A (p<0,05)	P	P
Respuesta a náuseas por umbral de respuesta	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Días sin vómitos ni náuseas	A (p<0,05)	A (p<0,05)	P	P
Días sin dolor abdominal en la porción alta o molestia abdominal en la porción alta	A	P	P	A (p<0,05)

5 Farmacocinética: La farmacocinética (PK) del fármaco del estudio se evaluó en todos los sujetos. La Figura 1 resume los datos de PK (concentración plasmática de metoclopramida en ng/mL) para ambos brazos de tratamiento (10 mg y 14 mg, intranasal) en la visita 3 y la visita 7. Los datos individuales se representan mediante círculos y la media aritmética y la media geométrica de cada grupo se representan mediante líneas. (En cada caso, la línea superior representa la media aritmética y la línea inferior representa la media geométrica.) En la Figura 2, los datos de PK se analizan por sexo. Como en la Figura 1, los círculos representan datos individuales, mientras que las líneas representan las medias (línea superior = media aritmética; línea inferior = media geométrica.) Como puede observarse en la Figura 2, los datos de PK para hombres y mujeres fueron similares, cuando se compararon con dosificaciones similares en los mismos días. El análisis estadístico reveló que cualesquiera diferencias aparentes en los valores medios entre mujeres y hombres no fueron estadísticamente significativas.

10 Resumen de fase 2: Como puede verse en las tablas anteriores, para los sujetos de sexo femenino, 11 de los 11 síntomas para los cuales se recogieron datos tuvieron separación estadística o tendencias mejoradas en comparación con placebo (p = 0,001). En cambio, los sujetos de sexo masculino tuvieron solo 1 de 11 síntomas que exhibió una tendencia positiva (p = 0,0118). Estas diferencias no se pueden justificar en función de las diferencias en la farmacocinética entre mujeres y hombres, dado que no se observaron diferencias estadísticas en los valores de PK entre mujeres y hombres en ningún brazo de tratamiento (10 mg, 14 mg) en ninguno de los días (visita 3, visita 7) evaluados. La similitud en los datos de PK entre los dos grupos de sexo sugiere que es improbable que la diferencia en la eficacia pudiera explicarse como una diferencia en la dosificación relativa. Por lo tanto, no queda claro a partir de estos resultados que aumentar la dosis en hombres potenciaría la eficacia en dicho grupo. No hubo diferencias demográficas aparentes entre mujeres y hombres que explicarían la diferencia en la eficacia entre los dos grupos. A partir de estos resultados, es razonable inferir que la metoclopramida intranasal es eficaz en el tratamiento de la gastroparesia en mujeres, pero no en la gastroparesia en hombres. Al menos, es razonable concluir que en las dosis estudiadas –10 mg y 14 mg–, la metoclopramida intranasal es eficaz en el tratamiento de los síntomas asociados a la gastroparesia en mujeres, pero no en el tratamiento de los síntomas asociados a la gastroparesia en hombres.

25 Las Figuras 3 y 4 representan de manera gráfica las puntuaciones totales medias de mGCSI-DD en el inicio y el cambio desde el inicio hasta la semana 4 en sujetos de sexo femenino y masculino, respectivamente. Como puede observarse en estas gráficas, los sujetos de sexo femenino presentaron una mejora estadísticamente significativa en mGCSI-DD desde el inicio con dosis de 10 mg y 14 mg (correspondientes a las dosis diarias de 40 mg y 56 mg, respectivamente), mientras que los sujetos de sexo masculino no presentaron una mejora significativa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de metoclopramida para administración intranasal que comprende metoclopramida, tampón de citrato y cloruro de benzalconio, en donde la formulación tiene un pH de al menos 5 y en donde la composición comprende 5 mg a 25 mg de metoclopramida por alícuota, para su uso en el tratamiento de uno o más síntomas asociados a la gastroparesia diabética en seres humanos de sexo femenino, y su administración es para seres humanos de sexo femenino en una dosis diaria de 3-8 alícuotas intranasales.
2. La composición para uso de una cualquiera de la reivindicación 1, en donde la composición de metoclopramida es para administración a una dosis diaria de 20 mg a 100 mg de metoclopramida base por día.
- 10 3. La composición para uso de una cualquiera de la reivindicación 2, en donde la composición de metoclopramida es para administración a una dosis diaria de 40 mg a 80 mg de metoclopramida base por día.
4. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la dosis diaria de la composición de metoclopramida es para administración como alícuotas que tienen un volumen de 25 μ L a 150 μ L.
5. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la metoclopramida, o sal farmacéuticamente aceptable de esta, se administra en una alícuota de 50 microlitros, cuatro veces por día.
- 15 6. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la metoclopramida, o sal farmacéuticamente aceptable de esta, se administra en una alícuota de 70 microlitros, cuatro veces por día.
7. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el uno o más síntomas de gastroparesia diabética en seres humanos de sexo femenino incluye uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en náuseas, arcadas, vómitos, plenitud estomacal, inapetencia, meteorismo, dolor abdominal en la porción alta y molestia abdominal en la porción alta.
- 20 8. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para el tratamiento de dos o más síntomas de gastroparesia diabética en seres humanos de sexo femenino.
9. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde los dos o más síntomas de gastroparesia diabética en seres humanos de sexo femenino incluyen dolor abdominal en la porción alta, molestia abdominal en la porción alta, vómitos y náuseas.
- 25

FIG. 1

Resultados de datos farmacocinéticos; Primera dosis (visita 3) y última dosis (visita 7)

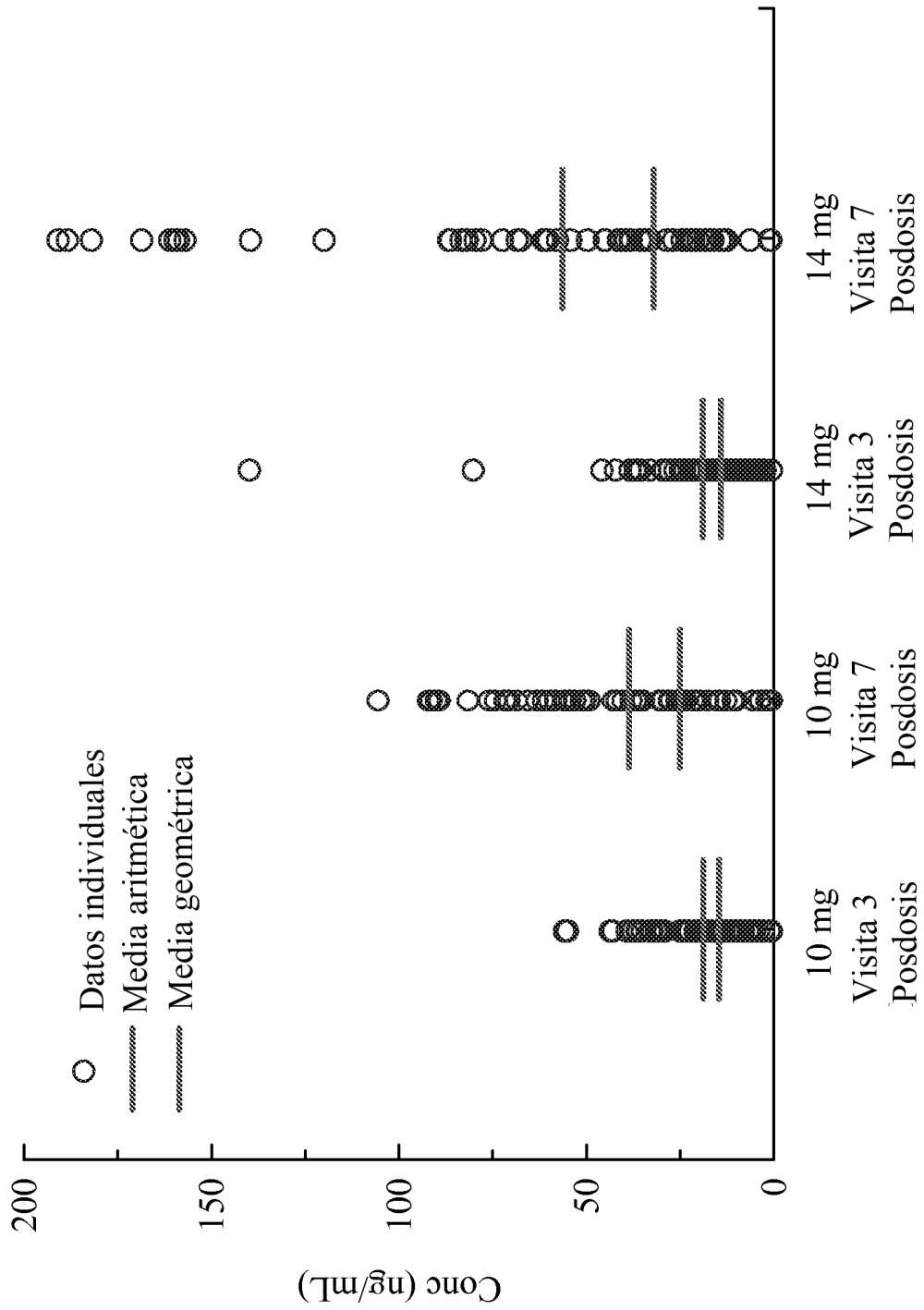


FIG. 2

Resultados de farmacocinética en fase 2 por sexo

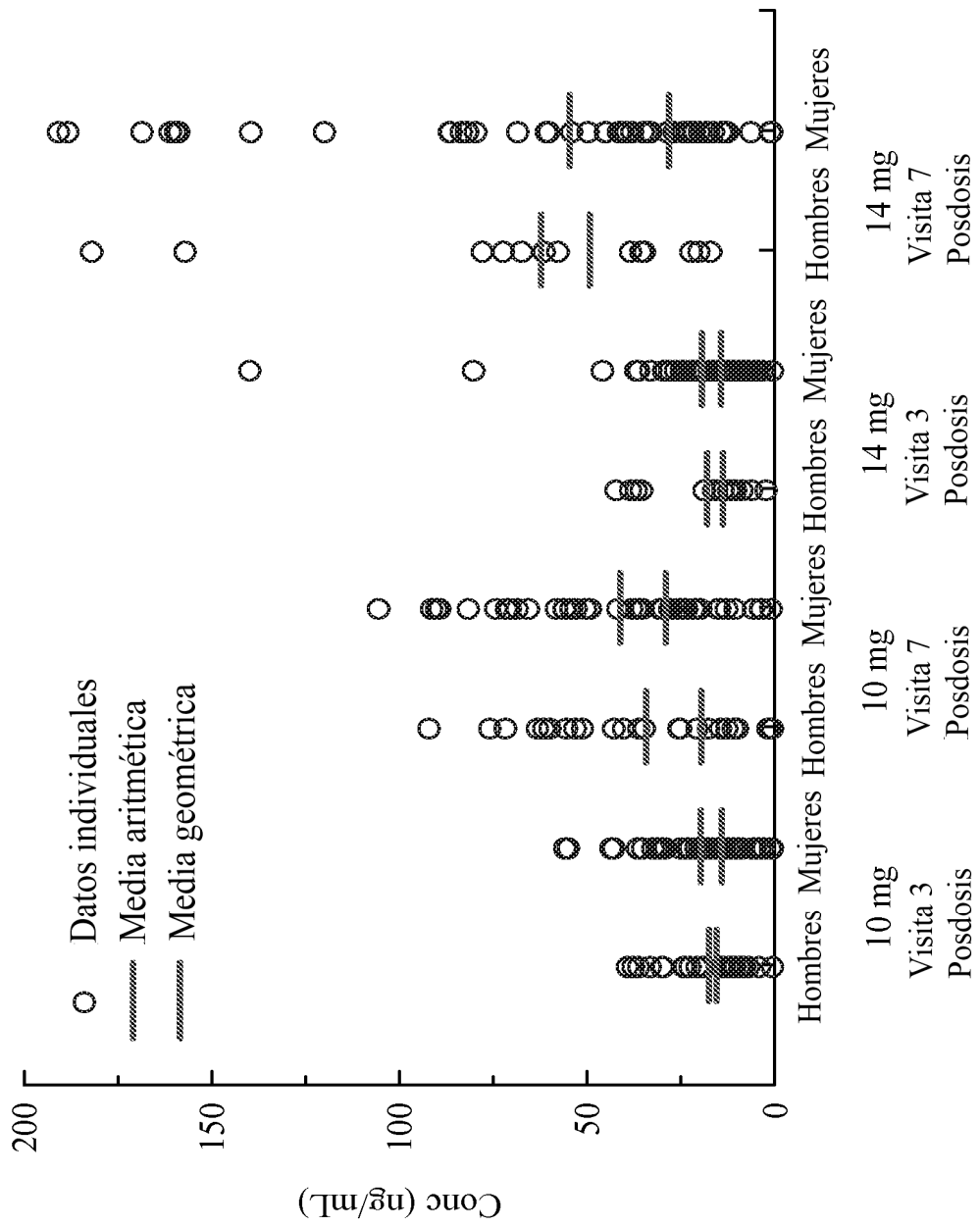
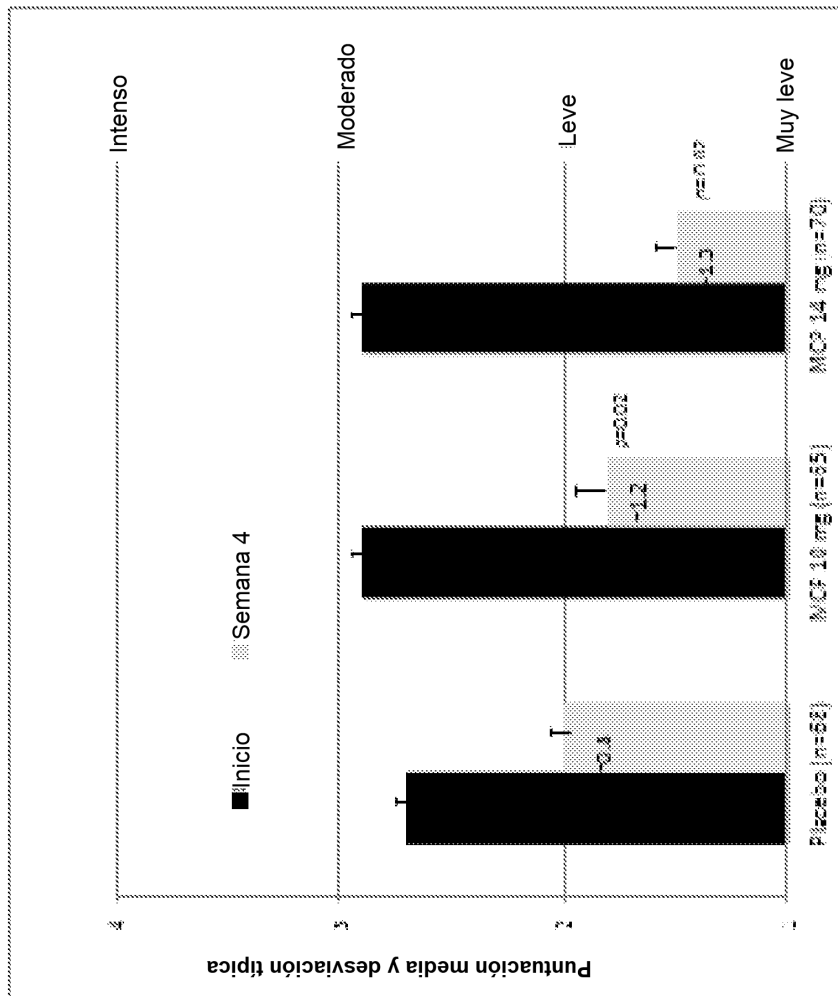


FIG. 3

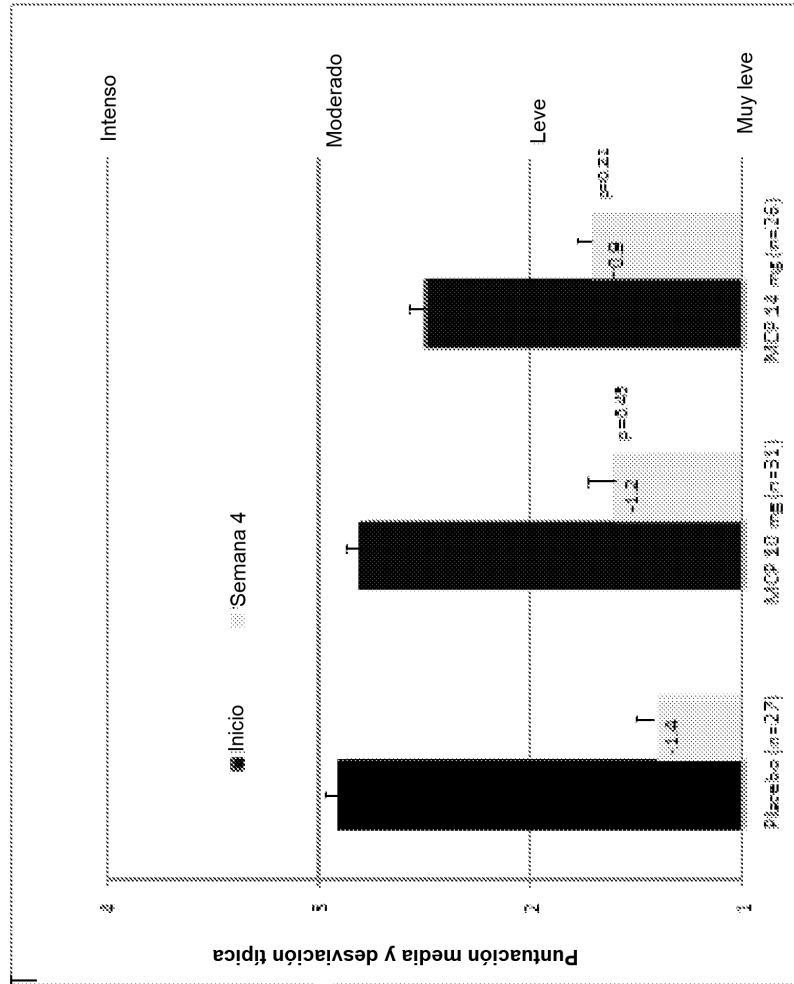
METO-IN-002: Puntuaciones totales medias de mGCSI-DD en el inicio y cambio desde el inicio hasta la semana 4 - Sujetos de sexo femenino



MCP= Pulverización nasal de metoclopramida; Diferencia notada en la semana 4= cambio desde el inicio hasta la semana 4

FIG. 4

METO-IN-002: Puntuaciones totales medias de mGCSI-DD en el inicio y cambio desde el inicio hasta la semana 4 - Sujetos de sexo masculino



MCP= Pulverización nasal de metoclopramida; Diferencia notada en la semana 4= cambio desde el inicio hasta la semana 4