



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 205 177**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

86 Número de solicitud europea: **97905398 .0**

86 Fecha de presentación : **26.02.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **0943326**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.1999**

54 Título: **Composición en polvo para administración nasal.**

30 Prioridad: **27.02.1996 JP 8-39553**  
**28.02.1996 JP 8-41079**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.05.2004**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **01.08.2007**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **01.08.2007**

73 Titular/es: **TEIJIN LIMITED**  
**6-7, Minamihommachi 1-chome**  
**Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JP**

72 Inventor/es: **Dohi, Masahiko;**  
**Nishibe, Yoshihisa;**  
**Makino, Yuji y**  
**Fujii, Takao**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 205 177 T5

**DESCRIPCIÓN**

Composición en polvo para administración nasal.

**5 Campo técnico**

La presente invención trata de una composición en polvo para administración nasal, en la que se mejora la absorción de un fármaco a través de la mucosa nasal. Más específicamente, la presente invención proporciona una composición en polvo para administración nasal que puede mostrar un elevado máximo de concentración en sangre combinando un par de materiales base de tipos específicos y con una composición específica para concretar el estado de existencia del fármaco en los materiales base.

**Antecedentes de la técnica**

Por ejemplo, en un fármaco no peptídico/no proteínico como un esteroide antiinflamatorio, se desea el desarrollo de una preparación farmacéutica para administración nasal debido al hecho de que (1) la mucosa tópica nasal puede ser un lugar de acción objetivo, (2) puede esperarse una acción rápida en la preparación farmacéutica para administración nasal, (3) por otro lado, la absorción a través de la administración oral es baja en algunos fármacos, y otros.

Además, muchos fármacos peptídicos/proteínicos no se absorben con facilidad en el cuerpo principalmente debido a que son fácilmente descompuestos por las enzimas proteolíticas en el tracto gastrointestinal cuando se administran oralmente. Por lo tanto, se obliga a menudo a administrar dicho fármaco mediante inyección si se quiere usar para terapia. Desafortunadamente, la inyección impone cargas tales como dolor, asistencia al hospital, etc., para el paciente. Consecuentemente, se desea desarrollar una preparación farmacéutica para su administración no traumática tal como la administración nasal que pueda sustituir a la inyección.

La administración nasal, mediante la cual un fármaco es transferido a la sangre circulante a través de la mucosa nasal, está siendo activamente estudiada como un procedimiento para la administración no inyectable, junto con la administración transdérmica, la administración transocular, la administración transrectal, la administración transpulmonar, etc.. Entre estos procedimientos de administración no inyectables, la administración nasal es fácil para administrar un fármaco. Más aún, la administración nasal está considerada como superior en la absorción de un fármaco entre los procedimientos de administración no inyectables, dado que el sistema de vasos sanguíneos en la membrana de la mucosa nasal está más desarrollado comparado con la piel, la membrana de la mucosa ocular, la membrana de la mucosa rectal, etc.. Por lo tanto, se ha llevado a la práctica una formulación farmacéutica para administración nasal con algunos fármacos. Además, la transferencia de un fármaco a la sangre en una administración nasal es más rápida que la de la administración oral, y puede esperarse que la administración nasal tenga un efecto inmediato similar a la inyección. Por otro lado, la absorción de un fármaco a través de la mucosa nasal depende de propiedades físicas del fármaco tales como lipofilia, y también del peso molecular, etc.. Es de destacar que un fármaco con alta solubilidad en agua, un fármaco con alta lipofilia, un fármaco peptídico/proteínico de elevado peso molecular, etc. presenta generalmente una baja absorción a través de la mucosa nasal. En estas circunstancias se han propuesto algunas ideas para mejorar la absorción de dicho fármaco a través de la mucosa nasal.

Por ejemplo, Suzuki y col. [publicación de patente japonesa (examinada) 60 (1985)-34925] describieron una preparación farmacéutica de acción prolongada para la cavidad nasal que comprende un éter de celulosa y un fármaco.

La preparación farmacéutica de acción prolongada para la cavidad nasal de la publicación de la patente tiene por objeto permitir que el fármaco se adhiera sobre la mucosa nasal y libere lentamente el fármaco durante un largo periodo de tiempo. Algunos de los objetos, es decir, que el fármaco se absorba a través de la mucosa nasal y que la cantidad efectiva de fármaco sea liberada en un estado sostenido, se han conseguido. Sin embargo, el principal objeto de una preparación farmacéutica de acción prolongada de dicha patente es activar la liberación lenta del fármaco, y dado el aumento de la absorción del fármaco, parece no ser siempre suficiente. Los fármacos citados en concreto como ejemplos preferibles en dicha patente incluyen un esteroide antiinflamatorio, un agente analgésico antiinflamatorio, un agente antihistamínico, un fármaco con efecto antialérgico, etc., para los cuales es más importante mantener la concentración tópica que la absorción sistémica.

En una preparación farmacéutica de acción prolongada para la cavidad nasal de dicha publicación de patente, se asume que es difícil conseguir una tasa de absorción pernasal alta para un fármaco con una elevada solubilidad en agua, un fármaco con una elevada lipofilia o un fármaco peptídico/proteínico de elevado peso molecular. En estas circunstancias se desea encarecidamente el desarrollo de una preparación farmacéutica para administrar dicho fármaco en la mucosa nasal que pueda utilizarlo efectivamente en términos de efecto curativo y eficacia curativa.

Nolte y col. (Hormone Metabolic Research, Vol. 22, 170-174, 1991) y Bruice y col. (Diabetic Medicine, Vol. 8, 366-370, 1991) informaron sobre preparaciones de insulina para administración nasal que contenían glicolato sódico o taurofusidato sódico como promotores de la absorción. Sin embargo, estos promotores de la absorción tienen problemas de irritación en la mucosa nasal, y las preparaciones aún no se han llevado a la práctica.

Por otro lado, Suzuki y col. [publicación de patente japonesa (examinada) 62(1987)-42888] describieron una composición en polvo para administración nasal excelente en la absorción a través de la mucosa nasal, que comprendía

un polipéptido y un material base absorbente de agua e insoluble en agua. Informaron de que se había conseguido la absorción nasal del polipéptido sin usar un promotor de la absorción en la composición.

5 Sin embargo, incluso en la composición de la publicación de la patente anterior, ninguna de las tasas de absorción de polipéptidos [el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) tras la administración nasal] superaba el 10-20% del ABC en inyección. Por ejemplo, en el Ejemplo 4 de la publicación de la patente, el máximo de concentración en sangre de la insulina era inferior a 200  $\mu$ U/ml cuando se habían administrado 10 unidades de insulina a un conejo, y era de aproximadamente el 20% del máximo de concentración en sangre obtenido en inyección con la misma cantidad de insulina. La tasa de absorción de la preparación nasal, determinada a partir del ABC, se estima que es inferior al 10% de la tasa de absorción de la inyección.

15 La publicación de la patente describe el uso combinado de un material base absorbente de agua e insoluble en agua con un material base absorbente de agua y soluble en agua en una cantidad del 0,1-60% en peso basado en el material base absorbente de agua e insoluble en agua, especialmente preferiblemente 1-50% en peso.

Sin embargo, en lo que respecta a los objetos y los efectos del uso combinado, sólo se describe el efecto de liberación lenta (liberabilidad lenta o sostenibilidad), comparado con el uso individual de un material base absorbente de agua e insoluble en agua.

20 Dohi *et al.*, Proceed. Intern Symp. Control Rel. Bioct: Mates. Controlled Releas Society, Inc. describe la absorción nasal mejorada de péptido usando preparaciones en polvo que un excipiente hidroabsorbente e insoluble y un excipiente hidroabsorbente y formador de gel.

25 Además, no hay ninguna descripción sobre el uso de un fármaco no peptídico/no proteínico en lugar de un polipéptido.

30 Adicionalmente, a pesar de que la publicación de la patente cita una cantidad de materiales base absorbentes de agua e insolubles en agua, incluyendo celulosa cristalina y una cantidad de materiales base absorbentes de agua y solubles en agua, incluyendo hidroxipropil celulosa, no menciona nunca que una combinación de materiales base de tipos específicos, composiciones específicas y tamaños de partícula específicos entre estos materiales pueden proporcionar una composición en polvo para administración nasal que puede mostrar un máximo de concentración en sangre excelente para un fármaco peptídico/proteínico o un fármaco no peptídico/no proteínico.

35 Generalmente, un fármaco peptídico/proteínico es caro, y además, cuando la tasa de absorción es baja, su concentración en sangre tiende a variar ampliamente, y no se obtiene de forma estable el efecto curativo esperado en muchos casos. Por lo tanto, se desea proporcionar una composición de un fármaco peptídico/proteínico para administración nasal capaz de proporcionar una tasa de absorción mayor. Además, se desea encarecidamente proporcionar una composición para administración nasal que sea al mismo tiempo segura y capaz de proporcionar una tasa de absorción mayor. Adicionalmente, se desea proporcionar una composición para administración nasal que sea capaz de dar un máximo de concentración en sangre mayor. Las situaciones son las mismas para un fármaco no peptídico/no proteínico.

45 Uno de los objetos de la presente invención es proporcionar una composición para administración nasal excelente en la absorción de un fármaco.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición para administración nasal capaz de mostrar una alta absorción de un fármaco, especialmente un máximo de concentración en sangre mayor.

50 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición para administración nasal capaz de mostrar una alta absorción, especialmente un máximo de concentración en sangre mayor, incluso para un fármaco con una elevada solubilidad en agua, un fármaco con una elevada lipofilia o un fármaco peptídico/proteínico de elevado peso molecular.

55 Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición para administración nasal capaz de mostrar una absorción más excelente, especialmente capaz de mostrar un máximo de concentración en sangre mayor, también para un fármaco que puede mostrar una excelente absorción nasal por naturaleza, esto es, un fármaco que no tiene una elevada solubilidad en agua, ni una elevada lipofilia, un fármaco que es un fármaco no peptídico/no proteínico, etc..

60 Otro objeto más de la presente invención es proporcionar una composición para administración nasal que está descrita en los objetos anteriores, y al mismo tiempo es excelente en seguridad.

65 Los inventores de la presente invención han realizado estudios cuidadosos para conseguir las tareas mencionadas anteriormente, y han culminado la presente invención encontrando que se puede proporcionar una nueva composición en polvo para administración nasal excelente en absorción a través de la mucosa nasal usando un par de materiales base de tipos específicos y con una composición específica y concretando el estado de existencia de un fármaco principal en los materiales base, incluso para el fármaco con una baja absorción a través de la mucosa nasal o un fármaco no peptídico/no proteínico.

**Breve descripción del dibujo**

La Fig. 1 muestra las concentraciones (ng/ml) de FITC-dextrano (FD4) cuando se administraron a conejos una composición en polvo para administración nasal con una absorción mejorada de la presente invención (Ejemplo 66: - ○ -) y composiciones en polvo para administración nasal de los Ejemplos Comparativos (Ejemplos Comparativos 58, 59 y 60: - □ -, - Δ - y - × -, respectivamente).

**Descripción de la invención**

La presente invención es una composición en polvo para administración nasal, que se caracteriza porque

(1) la composición contiene (i) un fármaco, (ii) un material base absorbente de agua y formador de gel de un tipo o más elegido del grupo que comprende hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, hidroxietil celulosa y carboximetil celulosa sódica, y (iii) un material base absorbente de agua e insoluble en agua de un tipo o más elegido del grupo que comprende celulosa cristalina,  $\alpha$ -celulosa, carboximetil celulosa sódica entrecruzada, almidón entrecruzado, gelatina, caseína, goma de tragacanto, polivinilpirrolidona, chitin y chitosan,

(2) el contenido de material base soluble en agua y formador de gel es de aproximadamente 5-40% en peso basado en el total de material base absorbente de agua e insoluble en agua y el material base absorbente de agua y formador de gel, y

(3) el fármaco está desigualmente dispersado más en el material base absorbente de agua e insoluble en agua que en el material base absorbente de agua y formador de gel en la que (i) los diámetros medios de partícula del material base absorbente de agua y formador de gel y del material base absorbente de agua e insoluble en agua en al menos el 90% en peso basado en las partículas están en el intervalo de 10-350  $\mu\text{m}$ , y (ii) el estado en el que el fármaco está desigualmente dispersado más en el material base absorbente de agua e insoluble en agua que en el material base absorbente de agua y formador de gel es un estado en el que el fármaco se adhiere al material absorbente de agua e insoluble en agua en una cantidad mayor que en un estado en el cual el fármaco se adhiere a ambos materiales de base según sus proporciones de mezclas.

**Mejor modo de llevar a cabo la invención**

Los ejemplos preferibles de un fármaco de la presente invención incluyen fármacos no peptídicos/no proteínicos y fármacos peptídicos/proteínicos.

Son utilizables una variedad de fármacos no peptídicos/no proteínicos como los fármacos no peptídicos/no proteínicos de la presente invención. Los ejemplos concretos de fármacos no peptídicos/no proteínicos incluyen fármacos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, agentes antiinflamatorios analgésicos, sedantes, agentes para el tratamiento de la depresión, expectorantes antitusivos, agentes antihistamínicos, fármacos antialérgicos, fármacos antieméticos, hipnóticos, preparaciones vitamínicas, hormonas esteroideas sexuales, fármacos antineoplásicos, fármacos antiaritmicos, fármacos antihipertensivos, fármacos ansiolíticos, fármacos psicotropos, fármacos antiulcerosos, cardiotónicos, analgésicos, broncodilatadores, agentes para el tratamiento de la obesidad, fármacos antitrombóticos, fármacos antidiabéticos, relajantes musculares, antiirreumáticos, etc.. Puede usarse un tipo o más elegido del grupo que comprende los fármacos anteriores como el fármaco no peptídico/no proteínico. Entre ellos son preferibles un tipo o más elegido del grupo que comprende los fármacos antieméticos, hipnóticos, preparaciones vitamínicas, hormonas esteroideas sexuales y analgésicos.

Precisamente, algunos ejemplos de fármacos no peptídicos/no proteínicos incluyen un tipo o más elegido del grupo que comprende los siguientes: fármacos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos tales como hidrocortisona, prednisona, triamcinolona, dexametasona, betametasona, beclometasona, fluticasona, mometasona, fluocortina, budesonida, salbutamol y salmeterol; agentes analgésicos antiinflamatorios tales como paracetamol, fenacetina, ácido acetilsalicílico, aminofenazona, metamizol, fenilbutazona, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ibufenaco, ibuprofeno, alclofenaco, diclofenaco e indometacina; sedantes tales como la escopolamina; agentes para el tratamiento de la depresión tales como imipramina; expectorantes antitusivos tales como cromoglicato sódico, fosfato de codeína y clorhidruo de isotroterol; agentes antihistamínicos tales como difenhidramina, triprolidina, isotiopendilo y clorfeniramina; fármacos antialérgicos tales como amlexanox, acelastina, ozagrel, tranilast y ketotifeno; fármacos antieméticos tales como ondansetrona, granisetrona, metoclopramida, cisaprida y domperidona; hipnóticos tales como brotizolam y melatonina; preparaciones vitamínicas tales como cianocobalamina y mecobalamina; hormonas esteroideas sexuales tales como estradiol, estriol, progesterona y testosterona; fármacos antineoplásicos tales como tamoxifeno y tegafur; fármacos antiaritmicos tales como propranolol y atenolol; fármacos antihipertensivos tales como nicardipino; fármacos ansiolíticos tales como diacepam; fármacos psicotropos tales como nitracepam; fármacos antiulcerosos tales como cimetidina y ranitidina; cardiotónicos tales como dopamina; analgésicos tales como morfina y buprenorfina; broncodilatadores tales como oxitropio y ozagrel; agentes para el tratamiento de la obesidad tales como mazindol; fármacos antitrombóticos tales como beraprost y carbaciclina; fármacos antidiabéticos tales como acarbose y sorbinilo; relajantes musculares tales como pimaverio e inaperisona; antiirreumáticos tales como actarit y platonina; etc..

Además, un fármaco peptídico/proteínico de la presente invención tiene preferiblemente un peso molecular inferior a 30.000. Un ejemplo del fármaco peptídico/proteínico con un peso molecular inferior a 30.000 es el siguiente: hormo-

nas liberadoras de hormona luteinizante, factores liberadores de hormona del crecimiento, derivados de somatostatina, vasopresinas, oxitocinas, derivados de hirudina, encefalinas, derivados de la hormona adrenocorticotropa, derivados de bradicidinas, calcitoninas, insulinas, derivados de glucagón, hormonas del crecimiento, hormonas liberadoras de hormona del crecimiento, hormonas luteinizantes, factores de crecimiento insulinoides, péptidos relacionados con el gen de la calcitonina, derivados del polipéptido natriurético atrial, interferones, interleucinas, eritropoyetina, factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos, factor estimulante de la formación de macrófagos, hormonas paratiroides, hormona liberadora de la hormona paratiroidea, prolactina, hormona liberadora de la hormona estimulante del tiroides y angiotensinas. Como el fármaco peptídico/proteínico de la presente invención puede usarse un tipo o más elegido del grupo que comprende las sustancias enumeradas anteriormente como ejemplos concretos.

Un material base absorbente de agua y formador de gel de la presente invención es un material base de un tipo o más elegidos del grupo que comprende hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, hidroxietil celulosa y carboximetil celulosa sódica.

Entre estos materiales base, como material base absorbente de agua y formador de gel de la presente invención, es especialmente preferible un tipo o más elegidos del grupo que comprende hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa y carboximetil celulosa sódica, y es especialmente preferible la hidroxipropil celulosa.

Además, como la hidroxipropil celulosa, es preferible una hidroxipropil celulosa con una viscosidad en disolución acuosa al 2% en el intervalo de 0,150-4 Pa·s. La viscosidad significa una viscosidad cinética, y puede determinarse mediante un viscosímetro tal como el viscosímetro Cannon-Fenske o el viscosímetro del tipo de flujo invertido Cannon-Fenske, el viscosímetro Ubbelohde o el viscosímetro de Ostwald. Entre ellos, es preferible un viscosímetro de Ubbelohde, dado que tiene un alta precisión de medida. Los valores de viscosidad descritos en la presente invención se determinaron a 37°C usando un viscosímetro Ubbelohde fabricado por Shibata Kagaku Kikai Kougako Co.. Aunque hay disponible una hidroxipropil celulosa con una viscosidad menor, cuando se usa una hidroxipropil celulosa con una viscosidad menor de 0,150 Pa·s, el efecto de aumento sobre el máximo de concentración en sangre de la presente invención no puede obtenerse siempre de forma suficiente.

Un material base absorbente de agua e insoluble en agua de la presente invención es un tipo o más elegido del grupo que comprende celulosa cristalina,  $\alpha$ -celulosa, carboximetil celulosa sódica entrecruzada, almidón entrecruzado, gelatina, caseína, goma de tragacanto, polivinilpirrolidona, chitin y chitosan.

Entre ellos, como el material base absorbente de agua e insoluble en agua de la presente invención es preferible un tipo o más elegido del grupo que comprende celulosa cristalina,  $\alpha$ -celulosa, carboximetil celulosa sódica entrecruzada, almidón entrecruzado, gelatina, caseína, goma de tragacanto, polivinilpirrolidona, chitin y chitosan, y es especialmente preferible la celulosa cristalina.

Algunos ejemplos de una combinación preferible de un material base absorbente de agua y formador de gel y un material base absorbente de agua e insoluble en agua incluyen una combinación entre algunos de los dos tipos de materiales base citados anteriormente como ejemplos preferibles. Es especialmente preferible la combinación de hidroxipropil celulosa como el material base absorbente de agua y formador de gel y de celulosa cristalina como el material base absorbente de agua e insoluble en agua.

Un material base absorbente de agua y formador de gel de la presente invención de la presente invención se usa en una cantidad de aproximadamente 5-40% en peso basado en el total de material base absorbente de agua e insoluble en agua y material base absorbente de agua y formador de gel.

La cantidad de material base absorbente de agua y formador de gel también depende del tipo de fármaco de la presente invención. En los casos en los que el fármaco es un fármaco no peptídico/no proteínico, la cantidad es preferiblemente aproximadamente del 20-40% en peso, dado que en este intervalo se observa un destacado efecto de aumento en el máximo de concentración en sangre.

En los casos en los que el fármaco de la presente invención sea un fármaco peptídico/proteínico, el intervalo de la cantidad preferible de material base absorbente de agua y formador de gel está subdividido según el peso molecular del fármaco. En los casos en los que el peso molecular del fármaco peptídico/proteínico no sea menor de 500 y sea menor de 1.500, se observa un destacado efecto de aumento en el máximo de concentración en sangre cuando la cantidad de material base absorbente de agua y formador de gel está en el intervalo de aproximadamente 5-30% en peso, y se observa un efecto especialmente destacado en el intervalo de 20-30% en peso. Además, en los casos en los que el peso molecular del fármaco peptídico/proteínico no sea inferior a 1.500 ni superior a 30.000, se observa un destacado efecto de aumento en el máximo de concentración en sangre cuando la cantidad de material base absorbente de agua y formador de gel están en el intervalo de aproximadamente 5-20% en peso, y se observa un efecto especialmente destacado en el intervalo de 10-20% en peso.

Algunos ejemplos de fármaco peptídico/proteínico con un peso molecular no inferior a 500 e inferior a 1.500 incluyen vasopresinas, hormonas liberadoras de hormona luteinizante, hormonas liberadoras de hormona del crecimiento, derivados de somatostatina, oxitocina, derivados de hirudina, encefalinas, derivados de hormona adrenocorticotropa, derivados de bradicidina, etc.. Además, ejemplos de fármaco peptídico/proteínico con un peso molecular no inferior a 1.500 e inferior a 30.000 incluyen calcitoninas, insulinas, derivados de glucagón, hormonas del crecimiento, hormo-

## ES 2 205 177 T5

nas liberadoras de hormona del crecimiento, hormonas luteinizantes, factores de crecimiento insulinoideos, péptidos relacionados con el gen de la calcitonina, derivados del polipéptido natriurético atrial, interferones, eritropoyetina, factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos, factor estimulante de la formación de macrófagos, hormonas paratiroides, hormona liberadora de la hormona paratiroidea, prolactina, hormona liberadora de la hormona estimulante del tiroides, angiotensinas, etc..

Una composición en polvo para administración nasal de la presente invención se caracteriza porque un fármaco está más desigualmente dispersado en un material base absorbente de agua e insoluble en agua que en un material base absorbente de agua y formador de gel.

En un estado en el que el fármaco se adhiere a ambos materiales base según su proporción de componentes. Es preferible un estado en el que el 60% en peso o más basado en el fármaco se adhiere al material base absorbente de agua e insoluble en agua. Es especialmente preferible un estado en el que el 70% en peso o más, especialmente el 80% en peso o más, basado en el fármaco, se adhiere al material base absorbente de agua e insoluble en agua. En estos estados, el 30% en peso restante o menos del 20% en peso basado en el fármaco está homogéneamente dispersado en la composición en forma libre y/o adherido al material base absorbente de agua y formador de gel.

La adherencia de un fármaco a un material base en la presente invención indica un estado en el que el fármaco sale totalmente en la superficie del material base en un estado adherido, una parte del fármaco sale en el material base y la otra parte existe en la superficie del material base, o el fármaco existe totalmente en el material base.

Puede elaborarse una composición de la presente invención en la que un fármaco principal está dispersado en un estado específicamente desigual mediante el siguiente procedimiento de elaboración 1 ó 2.

El procedimiento 1: un fármaco se mezcla mecánicamente con un material base absorbente de agua e insoluble en agua, en el que al menos el 90% en peso basado en las partículas tiene un diámetro medio de partícula en el intervalo de 10-350  $\mu\text{m}$ . Posteriormente se añade a la mezcla resultante un material base absorbente de agua y formador de gel, en el que al menos el 90% en peso basado en las partículas tiene un diámetro medio de partícula en el intervalo de 10-350  $\mu\text{m}$ , y se mezclan mecánicamente.

El procedimiento 2: se deja que un fármaco se adhiera a un material base absorbente de agua e insoluble en agua mediante criodesecación, para obtener un material base con el fármaco adherido. Para la criodesecación, el fármaco y el material base absorbente de agua e insoluble en agua se disuelve o dispersa en una disolución acuosa, y la disolución o dispersión resultante puede someterse a un proceso de criodesecación. Posteriormente, el material base criodesecado es pulverizado y tamizado de forma que al menos el 90% en peso basado en las partículas resultantes tiene un diámetro medio de partícula en el intervalo de 10-350  $\mu\text{m}$ . Se añade a la fracción en polvo obtenida, polvo de un material base absorbente de agua y formador de gel, en el que al menos el 90% en peso basado en las partículas tienen un diámetro medio de partícula en el intervalo de 10-350  $\mu\text{m}$ , y se mezclan mecánicamente.

Estos procedimientos de elaboración son deseables porque puede obtenerse fácilmente una composición en un estado en el que el fármaco está más dispersado en el material base absorbente de agua e insoluble en agua que en el material base absorbente de agua y formador de gel. Por ejemplo, en el primer procedimiento de elaboración el fármaco puede mezclarse vigorosamente con el material base absorbente de agua e insoluble en agua, y posteriormente el cuerpo pulverulento obtenido puede mezclarse débilmente con el material base absorbente de agua y formador de gel. En el segundo procedimiento de elaboración, la mezcla mecánica del cuerpo pulverulento con el material base absorbente de agua y formador de gel puede realizarse vigorosa o débilmente.

En el primer procedimiento de elaboración, el 60% en peso o más basado en el fármaco en la composición obtenida se dispersa en un estado adherido al material base absorbente de agua e insoluble en agua. En el segundo procedimiento de elaboración, el 80% en peso o más basado en el fármaco se dispersa en un estado adherido al material base absorbente de agua e insoluble en agua. El material base absorbente de agua y formador de gel está dispersado homogéneamente en la totalidad de las composiciones.

Como otro procedimiento para elaborar una composición de la presente invención en la que el fármaco está desigualmente dispersado más en un material base absorbente de agua e insoluble en agua, puede aplicarse el siguiente procedimiento. Esto es, cuando un fármaco es lipófilo, el fármaco y el material base absorbente de agua e insoluble en agua se disuelven o dispersan en un disolvente orgánico como etanol, y posteriormente la disolución o dispersión resultante se evapora. El polvo obtenido está graduado para tener un diámetro medio de partícula de 10-350  $\mu\text{m}$ , y se añade un material base absorbente de agua y formador de gel al polvo resultante, y se mezclan mecánicamente vigorosamente o débilmente.

Además, en el primer y el tercer procedimiento de elaboración, es preferible ajustar de antemano también los diámetros de partícula del fármaco a 10-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

En la presente invención, el estado de existencia desigual de un fármaco puede identificarse mediante los siguientes procedimientos.

## ES 2 205 177 T5

Esto es, el fármaco, el material base absorbente de agua e insoluble en agua y el material base absorbente de agua y formador de gel se colorean de forma diferente con pigmentos de aditivos alimentarios o sustancias fluorescentes tales como fluoresceína, respectivamente.

5 Por ejemplo, cuando el fármaco es un polvo blanco, el material base absorbente de agua e insoluble en agua se colorea con un pigmento tal como Azul nº 1, mientras que el material base absorbente de agua y formador de gel se colorea con un pigmento diferente al pigmento usado para colorear el material base absorbente de agua e insoluble en agua. Esto es, cuando el material base absorbente de agua e insoluble en agua se colorea con Azul nº 1, el material base absorbente de agua y formador de gel se colorea con Rojo nº 3 o Amarillo nº 4, y estas coloraciones permiten la  
10 diferenciación del fármaco principal y los materiales base mediante observación visual de cada uno. Para la coloración pueden aplicarse los siguientes procedimientos. El material base absorbente de agua e insoluble en agua se sumerge en una disolución acuosa de un pigmento, la mezcla se agita y se deja reposar, y después la mezcla resultante se filtra o el disolvente de la mezcla se evapora a sequedad para obtener el material base coloreado. Para el material base absorbente de agua y formador de gel, se disuelve un pigmento en un disolvente orgánico tal como etanol, el material  
15 base se añade a la disolución resultante y el disolvente se evapora a sequedad para obtener el material base coloreado. El material base obtenido con forma laminar se pulveriza a los tamaños de partícula adecuados.

Concretamente, el material base absorbente de agua e insoluble en agua se colorea con Azul nº 1, y el material base absorbente de agua y formador de gel se colorea con Rojo nº 3. Usando un fármaco principal en forma de polvo blanco  
20 y los materiales base coloreados, se prepara una composición de la presente invención según un procedimiento de elaboración descrito anteriormente. Una pequeña cantidad de la composición obtenida se coloca sobre un portaobjetos de vidrio, y la muestra se observa bajo un microscopio con una lente de aumento de 100-1.000 veces, por ejemplo, 500 veces. Así, se identifica que prácticamente la totalidad del fármaco blanco principal está adherido al material base absorbente de agua e insoluble en agua coloreado de azul, y escasamente adherido al material base absorbente de agua  
25 y formador de gel coloreado de rojo, es decir, el fármaco principal está desigualmente más adherido al material base absorbente de agua e insoluble en agua.

Además, mediante la criodesecación del segundo procedimiento de elaboración se puede obtener una composición en la que un fármaco está incluido en el (los) material(es) base.

30 Cuando se elabora una composición de la presente invención mediante un procedimiento distinto a la criodesecación de un fármaco y unos materiales base, es preferible tratar previamente el fármaco de forma que al menos el 90% en peso basado en las partículas tengan diámetros de partícula en el intervalo de 10-350  $\mu\text{m}$ .

35 En la presente invención, puede realizarse una mezcla mecánica en la elaboración de una composición de la presente invención, por ejemplo, mediante un mezclador de tipo recipiente rotatorio, tal como un mezclador de cubiertas gemelas, un mezclador rotatorio en cruz o un mezclador de doble grano, un mezclador de tipo recipiente fijo tal como un mezclador universal, un mezclador de cinta, un mortero automático o un molino de bolas, u otro tipo de mezclador tal como un mezclador de alta velocidad o un mezclador automático potente. La mezcla mecánica en la presente  
40 invención también incluye la mezcla por compresión manual usando un mortero.

En la mezcla anterior, una mezcla fuerte representa una mezcla manual usando un mortero, una mezcla mecánica usando un mezclador de tipo recipiente fijo tal como un mezclador universal, un mezclador de cinta, un mortero automático o un molino de bolas, o una mezcla mecánica usando un mezclador de alta velocidad, un mezclador  
45 automático potente, etc.. Mediante estos tipos de mezcla el fármaco se adhiere principalmente a los materiales base, y se mezcla homogéneamente en el estado adherido. Por otro lado, una mezcla débil representa una mezcla usando un mezclador de tipo recipiente rotatorio tal como un mezclador de cubiertas gemelas, un mezclador rotatorio en cruz, un mezclador de doble grano o un mezclador de bolas con bolas libres, y la mayor parte del fármaco está homogéneamente dispersado y mezclado sin estar adherido a los materiales base en la mezcla débil.

50 Además, aparte de los procedimientos de elaboración anteriormente mencionados, puede prepararse una composición en polvo para administración nasal de la presente invención concretando los diámetros de partícula de los materiales base. Por ejemplo, puede prepararse (i) ajustando los diámetros de partícula de al menos el 90% en peso basado en las partículas de un material base absorbente de agua e insoluble en agua a 10-350  $\mu\text{m}$ , (ii) ajustando los diámetros  
55 de partícula de al menos el 90% en peso basado en las partículas de un material base absorbente de agua y formador de gel a 10-105  $\mu\text{m}$ , y (iii) haciendo que el diámetro medio de partícula del material base absorbente de agua e insoluble en agua sea mayor que el diámetro medio de partícula del material base absorbente de agua y formador de gel.

Especialmente, es preferible un estado en el que el diámetro medio de partícula de al menos el 90% en peso basado  
60 en las partículas de un material base absorbente de agua e insoluble en agua sea de 10-250  $\mu\text{m}$ , y el diámetro medio de partícula de al menos el 90% en peso basado en las partículas de un material base absorbente de agua y formador de gel sea de 10-105  $\mu\text{m}$ , dado que una composición del estado permite aumentar el máximo de concentración en sangre. Es especialmente preferible un estado en el que el diámetro medio de partícula de al menos el 90% en peso basado en las partículas de un material base absorbente de agua e insoluble en agua es de 10-250  $\mu\text{m}$ , y el diámetro medio de  
65 partícula de al menos el 90% en peso basado en las partículas de material base absorbente de agua y formador de gel es de 10-65  $\mu\text{m}$ , dado que una composición del estado permite aumentar mas el máximo de concentración en sangre. En ambos casos, los diámetros medios de partícula del material base absorbente de agua e insoluble en agua son mayores que los diámetros medios de partícula del material base absorbente de agua y formador de gel.

## ES 2 205 177 T5

En la presente invención, puede identificarse un estado en el que el diámetro medio de partícula de al menos el 90% en peso basado en las partículas de un material base es 10-250  $\mu\text{m}$  mediante la clasificación de las partículas usando tamices de ensayo y proporcionando vibraciones manual o mecánicamente. Esto es, al menos el 90% en peso basado en las partículas pasa a través del tamiz con una luz de 250  $\mu\text{m}$  y permanecen en un tamiz con una luz de 10  $\mu\text{m}$ . Mientras vibran los tamices se mide el peso del polvo de cada tamiz en un intervalo adecuado, y cuando la variación de peso llega al 0,1% o menos, se habrá completado la clasificación de las partículas.

Además, un estado en el que el diámetro medio de partícula del material base absorbente de agua e insoluble en agua es mayor que el diámetro medio de partícula del material base absorbente de agua y formador de gel, es un estado en el que los diámetros medios de partícula de ambos materiales base están en los intervalos mencionados anteriormente, y al mismo tiempo el diámetro medio de partícula del material base absorbente de agua e insoluble en agua es mayor que el diámetro medio de partícula del material base absorbente de agua y formador de gel.

Puede prepararse una composición en polvo para administración nasal de la presente invención en la que el diámetro medio de partícula de un material base absorbente de agua e insoluble en agua es mayor que el de un material base absorbente de agua y formador de gel mediante un procedimiento de elaboración habitual en la materia para una composición en polvo, por ejemplo, se mezclan mecánicamente el fármaco principal, el material base absorbente de agua e insoluble en agua y el material base absorbente de agua y formador de gel.

Sin embargo, es preferible la producción de composiciones en polvo de la presente invención mediante los procedimientos mencionados anteriormente, dado que las composiciones en polvo producidas mediante éstos pueden conseguir efectos extremadamente altos.

Como un material base absorbente de agua e insoluble en agua y un material base absorbente de agua y formador de gel de la presente invención, siempre que no contradigan el objeto de la presente invención, se pueden usar microesferas con las propiedades específicas mencionadas anteriormente y que comprendan un tipo específico de material base, por ejemplo, almidón o celulosa cristalina, que es conocido como un material base útil para una composición en polvo para administración nasal. En la presente invención es preferible usar microesferas con diámetros de partícula en el intervalo de tamaños anteriormente mencionado.

La cantidad de un fármaco a usar en la presente invención, una dosis terapéutica efectiva, depende del tipo de fármaco, del tipo y severidad de la enfermedad, de la edad y el peso corporal del paciente, etc.. Generalmente varía desde una cantidad igual hasta 20 veces la cantidad de fármaco a usar para inyección, más preferiblemente desde una cantidad igual hasta 10 veces.

Además, la proporción entre la cantidad de fármaco y la de materiales base (el total de un material base absorbente de agua e insoluble en agua y material base absorbente de agua y formador de gel) no puede definirse indiscriminadamente, dado que la cantidad aplicable en la cavidad nasal está limitada y la cantidad de fármaco depende de la dosis terapéutica. Sin embargo, la cantidad de material base es preferiblemente de 1 parte en peso o más, especialmente preferiblemente 5 partes en peso o más, y más especialmente preferiblemente 10 partes en peso o más, cada una basada en 1 parte en peso del fármaco.

Con objeto de mejorar las propiedades, aspecto u olor de una composición de la presente invención, puede contener opcionalmente un lubricante, un ligante, un diluyente, un agente colorante, un conservante, un antiséptico, un corrector, etc. conocido *per se*. Como ejemplos de estos aditivos se citan los siguientes: talco, ácido esteárico, su sal, una cera, etc., como el lubricante; un almidón, una dextrina, etc. como el ligante; un almidón, lactosa, etc. como el diluyente; Rojo nº 2, etc. como el agente colorante; ácido ascórbico, etc. como el conservante; un éster de p-hidroxibenzoato, etc. como el antiséptico; y mentol, etc. como el corrector.

Con objeto de administrar una composición de la presente invención, está formulada en un forma de dosificación adecuada. Como la forma de administración, hay una cápsula en la que se introduce cada administración de dosis. La composición en la cápsula se pulveriza en las cavidades nasales mediante un dispositivo de administración adecuado. También, se coloca en un recipiente adecuado una composición de la presente invención en una cantidad de una o varias dosis, y la composición en una cantidad de una dosis puede administrarse mediante dosis únicas o divididas.

### **Campo industrial de aplicación**

Así, la presente invención proporciona una composición en polvo para administración nasal excelente en absorción desde la cavidad nasal y capaz de mostrar un aumento extremo en el máximo de concentración en sangre comparada con una composición para administración nasal convencional, incluso para un fármaco con una elevada solubilidad en agua, un fármaco con una elevada lipofilia o un fármaco peptídico/proteínico de elevado peso molecular.

No solo para un fármaco peptídico/proteínico caro, sino también para un fármaco no peptídico/no proteínico, una composición en polvo para administración nasal de la presente invención da un máximo de concentración en sangre extremadamente alto incluso a la misma dosis que una composición convencional, y por tanto puede reducirse el uso del fármaco. La composición también puede reducir las fluctuaciones de la concentración en sangre y obtener de forma estable el efecto farmacológico objetivo.

## ES 2 205 177 T5

Además, una composición en polvo para administración nasal de la presente invención es excelente en la absorción y duración de la concentración en sangre, de forma similar a una composición en polvo para administración nasal convencional. Sin embargo, al contrario que la composición convencional, la composición de la presente invención no necesita un estimulante de la absorción que produzca irritación, y es segura, y se espera que consiga de forma estable el efecto terapéutico deseado.

Por lo tanto, la presente invención tiene un significado extremadamente profundo para la terapia medicinal que se lleva a cabo mediante la administración de un fármaco de tipo no inyectable.

### 10 Ejemplos

Los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos ilustran la presente invención más específicamente.

En los siguiente ejemplos, etc., la celulosa cristalina se denomina a veces celulosa microcristalina, y de forma abreviada, CC, y la hidroxipropil celulosa se abrevia como HPC.

Ejemplos 1 a 4 y Ejemplos Comparativos 1 a 5

A 10 mg de dipropionato de beclometasona (producida por SICOR Co.), un antiinflamatorio esteroideo, se añadieron 150 mg de componente de material base (CC+HPC) con una composición mostrada en la Tabla 1, en un mortero y se mezclaron, y después se añadieron a la mezcla 0,16 mg de estearato magnésico como lubricante, para preparar una composición en polvo (Ejemplos 1 a 4 y Ejemplos Comparativos 1 a 5).

La celulosa microcristalina usada aquí (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) tenía un diámetro medio de partícula de 100-250  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas. La hidroxipropil celulosa usada aquí (HPC-H, producida por Nipón Soda Co.) tenía un diámetro medio de partícula de 10-100  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

Cada una de las composiciones preparadas anteriormente se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5-3,0 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer<sup>®</sup>, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 2 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de dipropionato de beclometasona en sangre mediante RIA, y los resultados se muestran en la Tabla 1.

Cuando la proporción entre la hidroxipropil celulosa y el total de los materiales base estaba en el intervalo del 5-40% en peso, la composición mostró un máximo de concentración en sangre mayor que la composición que no tenía hidroxipropil celulosa (Ejemplo Comparativo 1), y cuando la proporción estaba en el intervalo del 30-40% en peso, la composición (Ejemplo 3 ó 4) mostró concentraciones en sangre especialmente elevadas. Estos resultados muestran que las composiciones de la presente invención muestran una mejora extrema de la absorción y grandes aumentos en los máximos de concentración en sangre.

TABLA 1

*Evolución temporal del nivel de dipropionato de beclometasona en sangre tras la administración de cada composición (pg/ml)*

	CC*	HPC*	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Ejemplo 1	95	5	100	140	120	90	40
Ejemplo 2	80	20	100	160	140	100	50
Ejemplo 3	70	30	105	160	180	120	60
Ejemplo 4	60	40	105	160	200	140	80
Ej. Comp. 1	100	0	95	130	100	60	20
Ej. Comp. 2	50	50	80	100	120	80	40
Ej. Comp. 3	40	60	70	90	90	70	40
Ej. Comp. 4	20	80	35	40	30	15	10
Ej. Comp. 5	0	100	20	25	25	20	15

\* Los números en las columnas de CC y HPC expresan las proporciones en peso. (Siempre que no está especificado, se aplica lo mismo en las siguientes tablas).

## ES 2 205 177 T5

En las composiciones obtenidas en los Ejemplos 1 a 4 el fármaco estaba desigualmente dispersado en la CC según la proporción de los materiales base.

Ejemplos 5 a 8 y Ejemplos Comparativos 6-10

5

A 100 mg de metoclopramida (producida por SIGMA Co.), un fármaco antiemético, se añadieron 200 mg de cada uno de los diferentes componentes de materiales base (CC+HPC) mostrados en la Tabla 2, en un molino de bolas, y se mezclaron, y después se añadieron a la mezcla 0,30 mg de estearato magnésico como lubricante para preparar una composición en polvo (Ejemplos 5 a 8 y Ejemplos Comparativos 6 a 10). La celulosa microcristalina usada aquí (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) tenía un diámetro medio de partícula de 50-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas. La hidroxipropil celulosa usada aquí (HPC-H, producida por Nipón Soda Co.) tenía un diámetro medio de partícula de 10-100  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

10

Cada una de las composiciones preparadas anteriormente se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5-3,0 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer®, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 3 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de metoclopramida en sangre (ng/ml) mediante HPLC, y los resultados se muestran en la Tabla 2. Cuando la proporción entre la hidroxipropil celulosa y el total de los materiales base estaba en el intervalo del 5-40% en peso, una composición de la presente invención mostró un máximo de concentración en sangre mayor que la composición que no tenía hidroxipropil celulosa (Ejemplo Comparativo 6), y cuando la proporción estaba en el intervalo del 30-40% en peso, una composición (Ejemplo 7 u 8) mostró concentraciones en sangre especialmente elevadas. Estos resultados muestran que las composiciones de la presente invención muestran una mejora extrema de la absorción y grandes aumentos en los máximos de concentración en sangre.

15

TABLA 2

*Evolución temporal del nivel de metoclopramida en sangre tras la administración de cada composición (ng/ml)*

25

	CC	HPC	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
Ejemplo 5	95	5	15	35	40	30	20
Ejemplo 6	80	20	20	40	50	35	25
Ejemplo 7	70	30	30	60	80	70	50
Ejemplo 8	60	40	30	60	75	60	45
Ej. Comp. 6	100	0	15	30	35	20	10
Ej. Comp. 7	50	50	10	20	20	15	5
Ej. Comp. 8	40	60	10	15	15	15	5
Ej. Comp. 9	20	80	5	10	15	10	10
Ej. Comp. 10	0	100	5	5	10	5	0

30

En las composiciones de los Ejemplos 5 a 8 el fármaco estaba desigualmente dispersado en la CC según la proporción de los materiales base.

Ejemplos 9 a 11 y Ejemplos Comparativos 11 a 15

35

A 10 mg de acetato de leuprolida (producida por Bachem Co.), una hormona luteinizante, se añadieron 200 mg de cada uno de los distintos componentes de materiales base (CC+HPC) mostrados en la Tabla 3, y se mezclaron, y después se añadieron a la mezcla 0,21 mg de estearato magnésico como lubricante para preparar una composición en polvo (Ejemplos 9 a 11 y Ejemplos Comparativos 11 a 15). El acetato de leuprolida se preparó pulverizando un producto criodesecado en un mortero de forma que las partículas tuvieran diámetros de partícula de 10-150  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas. La celulosa microcristalina usada aquí (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) tenía un diámetro medio de partícula de 50-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas. La hidroxipropil celulosa usada aquí (HPC-H, producida por Nipón Soda Co.) tenía un diámetro medio de partícula de 10-100  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

40

45

50

## ES 2 205 177 T5

Cada una de las composiciones preparadas anteriormente se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5-3,0 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer<sup>®</sup>, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 2,5 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de acetato de leuprolida en sangre (ng/ml) mediante RIA. Al mismo tiempo, como en el Ejemplo de Referencia 1, se administró una disolución acuosa de acetato de leuprolida. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Cuando una proporción entre la hidroxipropil celulosa y el total de los materiales base estaba en el intervalo del 5-30% en peso, una composición de la presente invención mostró un máximo de concentración en sangre mayor que la composición que no tenía hidroxipropil celulosa (Ejemplo Comparativo 11), y cuando la proporción estaba en el intervalo del 20-30% en peso, una composición (Ejemplo 10 u 11) mostró concentraciones en sangre especialmente elevadas. Estos resultados muestran que las composiciones de la presente invención muestran una mejora extrema de la absorción y grandes aumentos en los máximos de concentración en sangre.

TABLA 3

*Evolución temporal del nivel de acetato de leuprolida en sangre tras la administración de cada composición (ng/ml)*

	CC	HPC	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Ejemplo 9	95	5	70	100	110	95	70	60	45
Ejemplo 10	80	20	80	130	140	120	85	70	60
Ejemplo 11	70	30	85	135	145	130	105	95	80
Ej. Comp. 11	100	0	35	40	50	40	40	20	10
Ej. Comp. 12	60	40	40	50	50	45	40	30	25
Ej. Comp. 13	50	50	40	45	50	50	45	40	30
Ej. Comp. 14	25	75	35	45	45	50	45	40	30
Ej. Comp. 15	0	100	15	20	20	20	20	15	10
Ej. de Ref. 1	-	-	0	5	10	5	0	0	0

Además, el fármaco y cada uno de los componentes de celulosa microcristalina (CC) en las cantidades correspondientes a las composiciones de los anteriores Ejemplos 9 a 11, se añadieron a 100 ml de agua purificada y se dispersaron o disolvieron, y la dispersión o disolución resultante se criodesecó. El sólido obtenido se pulverizó en un mortero y las partículas resultantes se clasificaron de forma que al menos el 90% en peso basado en las partículas tuviera un diámetro medio de partícula de 50-350  $\mu\text{m}$ . Posteriormente, se añadió hidroxipropil celulosa a la porción clasificada de partículas, la mezcla se mezcló mediante un mezclador de alta velocidad y se añadió un lubricante para preparar una composición en polvo.

En las composiciones obtenidas en los Ejemplos 9 a 11 el fármaco existía en un estado en el que estaba desigualmente dispersado más en el material base absorbente de agua e insoluble en agua.

Cada una de las composiciones en polvo de los Ejemplos 9 a 11 dio un máximo de concentración en sangre extremadamente alto de, 100 ng/ml o más, 45 min después de la administración.

Ejemplos 12 a 14 y Ejemplos Comparativos 16 a 21

A 0,10 mg de calcitonina de salmón (producida por Bachem Co.), una calcitonina, se añadieron 150 mg de cada uno de los diferentes componentes de materiales base (CC+HPC) mostrados en la Tabla 4, en un mortero, y se mezclaron, y después se añadieron a la mezcla 0,16 mg de estearato magnésico como lubricante para preparar una composición en polvo (Ejemplos 12 a 14 y Ejemplos Comparativos 16 a 21). La calcitonina de salmón se preparó pulverizando un producto criodesecado en un mortero, de forma que las partículas tuvieran diámetros de partícula de 10-150  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas. La celulosa microcristalina usada aquí (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) tenía un diámetro medio de partícula de 50-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas. La hidroxipropil celulosa usada aquí (HPC-H, producida por Nipón Soda Co.) tenía un diámetro medio de partícula de 10-100  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

## ES 2 205 177 T5

Cada una de las composiciones preparadas anteriormente se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5-3,0 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer®, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 0,6 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de calcitonina de salmón en sangre (pg/ml) mediante RIA. Al mismo tiempo, como en el Ejemplo de Referencia 2, se administró una disolución acuosa de calcitonina de salmón. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Cuando una proporción entre la hidroxipropil celulosa y el total de los materiales base estaba en el intervalo del 5-20% en peso, una composición de la presente invención mostró un máximo de concentración en sangre mayor que la composición que no tenía hidroxipropil celulosa (Ejemplo Comparativo 16), y cuando la proporción estaba en el intervalo del 10-20% en peso, una composición (Ejemplo 13 ó 14) mostró concentraciones en sangre especialmente elevadas. Estos resultados muestran que las composiciones de la presente invención muestran una mejora extrema de la absorción y grandes aumentos en los máximos de concentración en sangre.

TABLA 4

*Evolución temporal del nivel de calcitonina de salmón en sangre tras la administración de cada composición (pg/ml)*

	CC	HPC	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Ejemplo 12	95	5	25	50	45	35	25	15	5
Ejemplo 13	90	10	30	80	70	50	40	20	10
Ejemplo 14	80	20	30	70	75	65	55	35	20
Ej. Comp. 16	100	0	5	25	40	20	10	0	0
Ej. Comp. 17	70	30	5	20	15	15	5	5	0
Ej. Comp. 18	60	40	5	15	15	15	10	5	5
Ej. Comp. 19	50	50	0	5	10	10	5	5	5
Ej. Comp. 20	25	75	0	5	5	5	0	0	0
Ej. Comp. 21	0	100	0	5	5	5	0	0	0
Ej. de Ref. 2	-	-	0	5	5	0	0	0	0

Además, el fármaco y cada uno de los componentes de celulosa microcristalina (CC) en las cantidades correspondientes a las composiciones de los anteriores Ejemplos 12 a 14, se añadieron a 100 ml de agua purificada y se dispersaron o disolvieron, y la dispersión o disolución resultante se criodesecó. El sólido obtenido se pulverizó en un mortero y las partículas se clasificaron de forma que al menos el 90% en peso basado en las partículas tuviera un diámetro medio de partícula de 50-350  $\mu\text{m}$ . Posteriormente, se añadió hidroxipropil celulosa a la porción clasificada de partículas, la mezcla se mezcló en un mezclador de cubiertas gemelas y se añadió un lubricante para preparar una composición en polvo.

En las composiciones obtenidas en los Ejemplos 12 a 14 el fármaco existía en un estado en el que estaba desigualmente dispersado en el material base absorbente de agua e insoluble en agua en al menos el 90% en peso basado en el fármaco.

Cada una de las composiciones en polvo de los Ejemplos 12 a 14 dio un máximo de concentración en sangre extremadamente alto de, 50 pg/ml o más, 30-45 min después de la administración.

Ejemplos 15 a 17 y Ejemplos Comparativos 22 a 27

A 10 mg de hormona del crecimiento humana (producida por Bachem Co.), una hormona de crecimiento, se añadieron 240 mg de cada uno de los diferentes componentes de materiales base (CC+HPC) mostrados en la Tabla 5, en un mortero, y se mezclaron, y después se añadieron a la mezcla 0,25 mg de estearato magnésico como lubricante para preparar una composición en polvo (Ejemplos 15 a 17 y Ejemplos Comparativos 22 a 27). La hormona de crecimiento humana se preparó pulverizando un producto criodesecado en un mortero, de forma que las partículas tuvieran un diámetro medio de partícula de 10-150  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas. La celulosa microcristalina usada aquí (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) tenía un diámetro medio de partícula de 50-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas. La hidroxipropil celulosa usada aquí (HPC-H, producida por Nipón Soda Co.) tenía un diámetro medio de partícula de 10-100  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

## ES 2 205 177 T5

Cada una de las composiciones preparadas anteriormente se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5-3,0 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer<sup>®</sup>, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 2,5 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de hormona del crecimiento humana en sangre mediante RIA. Además, al mismo tiempo, se administró una disolución acuosa de hormona del crecimiento humana, como en el Ejemplo de Referencia 3. Los resultados se muestran en la Tabla 5. Cuando una proporción entre la hidroxipropil celulosa y el total de los materiales base estaba en el intervalo del 5-20% en peso, una composición de la presente invención mostró un máximo de concentración en sangre mayor que la composición que no tenía hidroxipropil celulosa (Ejemplo Comparativo 24), y cuando la proporción estaba en el intervalo del 10-20% en peso, una composición (Ejemplo 16 ó 17) mostró concentraciones en sangre especialmente elevadas. A partir de estos resultados está claro que las composiciones de los Ejemplos muestran una mejora extrema de la absorción y grandes aumentos en los máximos de concentración en sangre.

TABLA 5

*Evolución temporal del nivel de hormona de crecimiento humana en sangre tras la administración de cada composición (ng/ml)*

	CC	HPC	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Ejemplo 15	95	5	15	35	25	20	15	10	5
Ejemplo 16	90	10	25	70	55	35	25	10	5
Ejemplo 17	80	20	25	60	75	55	35	25	15
Ej. Comp. 22	100	0	10	20	15	10	5	0	0
Ej. Comp. 23	70	30	5	15	15	10	5	5	0
Ej. Comp. 24	60	40	5	10	15	15	10	5	5
Ej. Comp. 25	50	50	0	5	10	10	5	5	0
Ej. Comp. 26	25	75	0	5	5	10	5	0	0
Ej. Comp. 27	0	100	0	5	5	0	0	0	0
Ej. de Ref.3	-	-	0	5	0	0	0	0	0

Ejemplos 18 a 26 y Ejemplos Comparativos 28 a 36

Las composiciones (Ejemplos 18 a 26), cada una de las cuales contenía acetato de leuprolida (producido por Bachem Co.) como fármaco principal, y tenían una proporción en peso entre dos materiales base, es decir, la proporción entre un material base absorbente de agua e insoluble en agua y un material base absorbente de agua y formador de gel, de 80:20, se prepararon usando los dos tipos de materiales base mostrados en la Tabla 6. Las composiciones se administraron a conejos en las mismas condiciones que en los Ejemplos 9 a 11. Además, las composiciones de los Ejemplos Comparativos 28 a 36 se prepararon usando los materiales base mostrados en la tabla, y se administraron a conejos. Los materiales base absorbentes de agua e insolubles en agua usados aquí tenían un diámetro medio de partícula de 50-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, y el material base absorbente de agua y formador de gel usado aquí tenía un diámetro medio de partícula de 10-100  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

Los máximos de concentración en sangre y los tiempos obtenidos de sus muestras se muestran en la Tabla 6. Está claro que los Ejemplos 18 a 26 dieron máximos de concentración en sangre extremadamente altos, mientras que los Ejemplos Comparativos 28 a 36 fueron buenos en absorción pero bajos en los máximos de concentración en sangre comparados con las composiciones de la presente invención.

ES 2 205 177 T5

TABLA 6

Máximo de concentración en sangre de acetato de leuprolida y tiempo tras la administración de cada composición

	Material base absorbente de agua e insoluble en agua	Material base absorbente de agua y formador de gel	Máximo de concentración en sangre (pg/ml)	Tiempo del máximo de concentración en sangre (min)
Ejemplo 18	$\alpha$ -celulosa	HPC	120	45
Ejemplo 19	CMCNa entrecruzado	HPC	125	45
Ejemplo 20	Almidón entrecruzado	HPC	100	30
Ejemplo 21	Gelatina	HPC	120	45
Ejemplo 22	Caseína	HPC	110	40
Ejemplo 23	Goma de tragacanto	HPC	105	30
Ejemplo 24	Polivinilpirrolidona	HPC	90	30
Ejemplo 25	Chitin	HPC	115	45
Ejemplo 26	Chitosan	HPC	125	45
Ej. Comp. 28	Hidroxipropil almidón	HPC	65	30
Ej. Comp. 29	Carboximetil almidón	HPC	50	30
Ej. Comp. 30	Amilosa	HPC	60	30
Ej. Comp. 31	Amilopectina	HPC	55	30
Ej. Comp. 32	Pectina	HPC	75	30
Ej. Comp. 33	Caseína sódica	HPC	70	30
Ej. Comp. 34	Goma arábiga	HPC	60	30
Ej. Comp. 35	Glucomanano	HPC	55	30
Ej. Comp. 36	Ácido poliacrílico sódico entrecruzado	HPC	60	30

## ES 2 205 177 T5

Ejemplos 27 a 30 y Ejemplos Comparativos 37 a 42

Se prepararon composiciones similares a las de los Ejemplos 27 a 30, que contenían acetato de leuprolida (producido por Bachem Co.) como fármaco principal, y cada una de las cuales tenía una proporción en peso entre dos materiales base, es decir, la proporción entre un material base absorbente de agua e insoluble en agua y un material base absorbente de agua y formador de gel, de 80:20, usando los dos tipos de materiales base mostrados en la Tabla 7. Las composiciones se administraron a conejos en las mismas condiciones que en los Ejemplos 9 a 11. Además, las composiciones de los Ejemplos Comparativos 37 a 42 se prepararon usando los materiales base mostrados en la tabla del mismo modo que en los Ejemplos 27 a 30, y se administraron a conejos. Los materiales base absorbentes de agua e insolubles en agua mostrados en la Tabla 7 tenían un diámetro medio de partícula de 50-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, y el material base absorbente de agua y formador de gel tenía un diámetro medio de partícula de 10-100  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

Los máximos de concentración en sangre y los tiempos obtenidos de sus muestras se muestran en la Tabla 7. Está claro que los Ejemplos 27 a 30 dieron máximos de concentración en sangre extremadamente altos, mientras que los Ejemplos Comparativos 37 a 42 fueron buenos en absorción, pero tenían máximos de concentración en sangre menores que los de las composiciones de la presente invención.

TABLA 7

*Máximo de concentración en sangre de acetato de leuprolida y tiempo tras la administración de cada composición*

	Material base absorbente de agua e insoluble en agua	Material base absorbente de agua y formador de gel	Máximo de concentración en sangre (pg/ml)	Tiempo del máximo de concentración en sangre (min)
Ejemplo 27	Celulosa microcristalina	Hidroxipropilmetil celulosa	120	45
Ejemplo 28	Celulosa microcristalina	Metil celulosa	115	45
Ejemplo 29	Celulosa microcristalina	Hidroxietil celulosa	95	30
Ejemplo 30	Celulosa microcristalina	Carboximetil celulosa sódica	125	45
Ej. Comp. 37	Celulosa microcristalina	Poliacrilato sódico	70	30
Ej. Comp. 38	Celulosa microcristalina	Poliacrilato potásico	65	30
Ej. Comp. 39	Celulosa microcristalina	Polietilén-glicol	50	30
Ej. Comp. 40	Celulosa microcristalina	Polivinilpirrolidona	55	30
Ej. Comp. 41	Celulosa microcristalina	Amilosa	55	30
Ej. Comp. 42	Celulosa microcristalina	Pullulan	60	30

## ES 2 205 177 T5

### Ejemplos 31 a 57

Para cada fármaco mostrado en la Tabla 8 se preparó una composición en polvo usando materiales base en los que la proporción entre la hidroxipropil celulosa y el total de hidroxipropil celulosa y celulosa microcristalina era de 5, 10, 20, 30, 40 o 50% en peso, y la composición se administró a un conejo. Se determinaron las concentraciones en sangre del fármaco usando radioactividad, del mismo modo al descrito en los ejemplos anteriores. También, para cada fármaco mostrado en la tabla, se preparó una composición en polvo usando únicamente celulosa microcristalina como material base, y la composición se administró a un conejo. La celulosa microcristalina usada aquí tenía un diámetro medio de partícula de 50-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, y la hidroxipropil celulosa usada aquí tenía un diámetro medio de partículas de 10-100  $\mu\text{m}$  en el menos el 90% en peso basado en las partículas.

Los valores relativos de los máximos de la concentración en sangre de las composiciones preparadas usando los componentes de materiales base que comprenden hidroxipropil celulosa y celulosa microcristalina con respecto al máximo de la concentración en sangre (=1,0) de la composición preparada usando el componente de material base que comprende únicamente celulosa microcristalina se muestran en la Tabla 8. A partir de estos resultados está claro que en el caso de un fármaco no peptídico/no proteínico, cuando la proporción de hidroxipropil celulosa con respecto al total de los materiales base era del 5-40% en peso, la composición dio un aumento extremo en el máximo de la concentración en sangre, y cuando la proporción era del 30-40% en peso, dio un aumento especialmente extremo en el máximo de la concentración en sangre. En el caso de un fármaco peptídico/proteínico con un peso molecular no inferior a 500 e inferior a 1.500, cuando la proporción de hidroxipropil celulosa era del 5-30% en peso, la composición dio un aumento extremo en el máximo de la concentración en sangre, y cuando la proporción era del 20-30% en peso, dio un aumento especialmente extremo en el máximo de la concentración en sangre. En el caso de un fármaco peptídico/proteínico con un peso molecular no inferior a 1.500 ni mayor de 30.000, cuando la proporción de hidroxipropil celulosa era del 5-20% en peso, la composición dio un aumento extremo en el máximo de la concentración en sangre, y cuando la proporción era del 10-20% en peso, dio un aumento especialmente extremo en el máximo de la concentración en sangre.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 205 177 T5

TABLA 8

Valor relativo del máximo de concentración en sangre tras la administración de la composición que contiene cada fármaco

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	Tipo de fármaco	Valor relativo del máximo de concentración en sangre					
		5*	10	20	30	40	50
Ejemplo 31	4- <sup>14</sup> C-testosterona	2,3	2,5	2,7	3,5	3,1	1,8
Ejemplo 32	N-metil- <sup>3</sup> H-tamoxifeno	2,0	2,2	2,6	3,2	3,0	1,6
Ejemplo 33	N-metil- <sup>3</sup> H-escopolamina	2,2	2,6	3,0	3,2	3,1	1,4
Ejemplo 34	Clorhidrato de 4- <sup>3</sup> H-propranolol	2,0	2,4	2,6	3,6	3,0	1,5
Ejemplo 35	1,2,6,7- <sup>3</sup> H-progesterona	2,0	2,4	2,8	3,8	3,2	1,8
Ejemplo 36	6,7- <sup>3</sup> H-estradiol	2,4	2,8	3,1	4,0	3,5	1,3
Ejemplo 37	O-metil- <sup>3</sup> H-melatonina	2,0	2,2	2,2	2,8	3,0	1,2
Ejemplo 38	<sup>3</sup> H-imipramina	2,6	2,6	2,9	3,2	2,8	0,9
Ejemplo 39	7,8- <sup>3</sup> H-dopamina	2,1	2,5	2,7	3,0	3,0	1,8
Ejemplo 40	2- <sup>14</sup> C-diacepam	2,2	2,4	2,8	3,5	3,0	1,5
Ejemplo 41	1,2,4- <sup>3</sup> H-dexametasona	2,5	3,0	3,2	5,0	4,2	0,6
Ejemplo 42	N-metil- <sup>3</sup> H-cimetidina	2,2	2,4	2,8	3,0	3,0	1,8
Ejemplo 43	3,5- <sup>3</sup> H-encefalina (PM=556)	2,0	2,1	2,2	2,5	1,4	0,4
Ejemplo 44	3-125I-ACTH 3-9 (PM=1.068)	2,0	2,2	2,4	2,6	1,8	1,1
Ejemplo 45	2,8- <sup>125</sup> I-vasopresina (PM=1.208)	2,2	2,6	3,0	2,5	1,6	0,8
Ejemplo 46	<sup>125</sup> I-hirudina 55-65 (PM=1.412)	2,1	2,2	2,5	2,5	1,2	0,4
Ejemplo 47	<sup>125</sup> I-sandostatina (PM=900)	2,4	2,4	2,8	2,6	1,3	0,4
Ejemplo 48	2- <sup>125</sup> I-oxitocina (PM=1.131)	2,2	2,2	2,6	3,0	1,8	1,0
Ejemplo 49	8- <sup>125</sup> I-bradicidina (PM=1.200)	2,0	2,1	2,8	2,8	2,2	1,2
Ejemplo 50	<sup>125</sup> I-insulina (PM=6.000)	1,8	2,0	1,4	1,2	1,1	0,6
Ejemplo 51	<sup>125</sup> I-glucagón (PM=3.606)	2,6	2,8	2,1	1,4	1,2	0,2
Ejemplo 52	<sup>125</sup> I-h hormona del crecimiento (PM=21.500)	2,8	2,2	1,8	1,2	1,0	0,1
Ejemplo 53	<sup>125</sup> I-h factor liberador de la hormona de crecimiento (PM=5.040)	2,2	2,6	2,0	1,2	1,0	0,4
Ejemplo 54	<sup>125</sup> I-h péptido natriurético atrial 4-28 (PM=2.724)	3,6	4,0	2,4	1,8	1,2	0,8

ES 2 205 177 T5

Ejemplo 55	<sup>125</sup> I-h hormona paratiroidea 1-34 (PM=4.194)	4,0	2,8	2,0	1,4	1,2	0,6
Ejemplo 56	<sup>125</sup> I-rh interleucina-2 (PM=15.000)	3,0	2,2	2,0	1,4	1,2	0,1
Ejemplo 57	<sup>125</sup> I-rh interferón gamma (PM=17.200)	2,8	2,0	1,8	1,2	1,0	0,2

\* Proporción de HPC (%).

Ejemplos 58 a 60 y Ejemplos Comparativos 43 a 48

A 10 mg de dipropionato de estradiol (producido por Waku Junyaku Co.), una hormona sexual, se añadieron y mezclaron celulosa microcristalina (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) e hidroxipropil celulosa (HPC-H, producida por Nipon Soda Co.) en cantidades de 140 mg y 60 mg, respectivamente, cuyos diámetros de partícula se habían ajustado de antemano a los tamaños mostrados en la Tabla 9, y después se añadieron a la mezcla 0,21 mg de estearato magnésico como lubricante para preparar una composición en polvo (Ejemplos 58 a 60 y Ejemplos Comparativos 43 a 48).

Cada una de las composiciones preparadas anteriormente se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5-3,0 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer®, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 2 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de dipropionato de estradiol en sangre mediante RIA. Los resultados se muestran en la Tabla 9. Cuando la celulosa microcristalina, el material base absorbente de agua e insoluble en agua, tenía diámetros de partícula de 50-350 µm en el 90% en peso basado en las partículas, y la hidroxipropil celulosa, el material base absorbente de agua y formador de gel, tenía diámetros de partícula de 10-100 µm en el 90% en peso basado en las partículas, la composición (Ejemplo 58) mostró un máximo de concentración en sangre mayor que el de las composiciones de los ejemplos comparativos (Ejemplos Comparativos 43 a 48). Además, cuando la celulosa microcristalina, el material base absorbente de agua e insoluble en agua, tenía diámetros de partícula de 50-350 µm en el 90% en peso basado en las partículas, y la hidroxipropil celulosa, material base absorbente de agua y formador de gel, tenía diámetros de partícula de 20-50 µm en el 90% en peso basado en las partículas (Ejemplo 59), y cuando la celulosa microcristalina, el material base absorbente de agua e insoluble en agua, tenía diámetros de partícula de 100-250 µm en el 90% en peso basado en las partículas, y la hidroxipropil celulosa, el material base absorbente de agua y formador de gel, tenía diámetros de partícula de 20-50 µm en el 90% en peso basado en las partículas (Ejemplo 60), las composiciones de ambos ejemplos mostraron máximos de concentración en sangre aún más extremadamente altos. Está claro que las composiciones de los Ejemplos mostraron una mejora extrema de la absorción y grandes aumentos en los máximos de concentración en sangre.

(Tabla pasa a página siguiente)

## ES 2 205 177 T5

TABLA 9

*Evolución temporal de la concentración de dipropionato de estradiol en sangre tras la administración de cada composición (ng/ml)*

5

10

15

20

25

30

35

	CC	HPC	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Ejemplo 58	50-350	10-100	15	55	65	50	35	20	15
Ejemplo 59	50-350	20-50	15	65	75	60	45	20	15
Ejemplo 60	100- 250	20-50	25	60	75	55	40	25	15
Ej. Comp. 43	20-150	20-150	5	25	30	30	25	10	5
Ej. Comp. 44	100- 350	20-150	10	20	30	30	25	15	5
Ej. Comp. 45	20-50	100- 250	0	10	10	5	5	0	0
Ej. Comp. 46	10-50	100- 250	5	15	25	15	10	5	0
Ej. Comp. 47	150- 250	100- 250	5	15	10	5	5	0	0
Ej. Comp. 48	20-150	100- 250	5	25	35	20	15	5	0

40 Ejemplos 61 a 63 y Ejemplos Comparativos 49 a 54

45 A 0,10 mg de calcitonina de salmón (producido por Bachem Co.), una calcitonina, se añadieron y mezclaron celulosa microcristalina (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) e hidroxipropil celulosa (HPC-H, producida por Nipon Soda Co.) en cantidades de 120 mg y 30 mg, respectivamente, cuyos diámetros de partícula se habían ajustado de antemano a los tamaños mostrados en la Tabla 10. Posteriormente se añadieron a la mezcla 0,16 mg de estearato magnésico como lubricante para preparar una composición en polvo (Ejemplos 61 a 63 y Ejemplos Comparativos 49 a 54).

50 Cada una de las composiciones preparadas anteriormente se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5-3,0 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer<sup>®</sup>, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 0,6 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de calcitonina de salmón en sangre mediante RIA. Los resultados se muestran en la Tabla 10. Cuando la celulosa microcristalina tenía diámetros de partícula de 50-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, y la hidroxipropil celulosa tenía diámetros de partícula de 10-100  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas (Ejemplo 61), la composición mostró un máximo de concentración en sangre mayor que el de las composiciones de los ejemplos comparativos (Ejemplos Comparativos 49 a 54). Además, cuando la celulosa microcristalina tenía diámetros de partícula de 100-250  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, y la hidroxipropil celulosa tenía diámetros de partícula de 10-100  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas (Ejemplo 62), y cuando la celulosa microcristalina tenía diámetros de partícula de 100-250  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, y la hidroxipropil celulosa tenía diámetros de partícula de 20-50  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas (Ejemplo 63), las composiciones de ambos ejemplos mostraron máximos de concentración en sangre aún más extremadamente altos. Está claro que las composiciones de los Ejemplos mostraron una mejora extrema de la absorción y grandes aumentos en los máximos de concentración en sangre. Por otro lado, cuando la celulosa microcristalina y la hidroxipropil celulosa tenían cada una un diámetro medio de partícula de 20-150  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas (Ejemplo Comparativo 49), la composición mostró una duración un poco mayor pero no mostró ninguna diferencia respecto al máximo de concentración en sangre comparada con la composición del caso de celulosa microcristalina sola (Ejemplo Comparativo 54). Cuando

## ES 2 205 177 T5

la celulosa microcristalina tenía diámetro medio de partícula de 20-50  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, y la hidroxipropil celulosa tenía un diámetro medio de partícula de 100-250  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas (Ejemplo Comparativo 51), los máximos de concentración en sangre de la composición fueron extremadamente menores que los de la composición del caso de celulosa microcristalina sola (Ejemplo Comparativo 54).

TABLA 10

*Evolución temporal de la concentración de calcitonina de salmón en sangre tras la administración de cada composición (pg/ml)*

	CC	HPC	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Ejemplo 61	50-350	10-100	30	70	75	65	55	35	20
Ejemplo 62	100-250	10-100	30	75	85	75	65	35	20
Ejemplo 63	100-250	20-50	25	75	90	85	65	40	25
Ej. Comp. 49	20-150	20-150	5	25	40	30	25	10	5
Ej. Comp. 50	100-350	20-150	10	25	35	35	25	15	5
Ej. Comp. 51	20-50	100-250	0	5	10	5	0	0	0
Ej. Comp. 52	10-50	100-250	5	15	10	5	5	0	0
Ej. Comp. 53	150-250	100-250	5	25	30	25	10	5	0
Ej. Comp. 54	20-150	-	5	25	40	20	10	0	0

Ejemplos 64 y 65 y Ejemplos Comparativos 55 a 57

A 10 mg de leuprolida (producida por Bachem Co.), una hormona liberadora de hormona luteinizante, se añadieron y mezclaron 160 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.), cuyos diámetros medios de partícula en al menos el 90% en peso basado en las partículas se habían ajustado a 50-350  $\mu\text{m}$ , y 40 mg de hidroxipropil celulosa (HPC-H, producida por Nippon Soda Co.) cuyos diámetros de partícula en al menos el 90% en peso basado en las partículas se habían ajustado 10-100  $\mu\text{m}$ . Posteriormente, se añadieron a la mezcla 0,21 mg de estearato magnésico como lubricante para preparar una composición en polvo (Ejemplos 64 a 65 y Ejemplos Comparativos 55 a 57).

La hidroxipropil celulosa usada aquí tenía una viscosidad de 0,002-0,0029 Pas (Ejemplo Comparativo 55), 0,003-0,0059 Pas (Ejemplo Comparativo 56), 0,006-0,010 (Ejemplo Comparativo 57), 0,150-0,400 Pa-s (Ejemplo 64) y 1-4 Pas (Ejemplo 65), todas en una disolución acuosa al 2%.

Cada una de las composiciones (Ejemplos 64 y 65 y Ejemplos Comparativos 55 a 57) se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5-3,0 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer®, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 2,5 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de leuprolida en sangre mediante RIA. Los resultados se muestran en la Tabla 11. Está claro que cuando la viscosidad de la hidroxipropil celulosa era de 0,150 Pas o más, la absorción del fármaco estaba extremadamente mejorada y los máximos de las concentraciones en sangre aumentaron sumamente.

## ES 2 205 177 T5

TABLA 11

*Evolución temporal de la concentración de leuprolida en sangre tras la administración de cada composición (ng/ml)*

	Viscosidad* de la HPC (Pa·s)	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Ejemplo 64	0,150-0,400	70	100	130	95	70	50	20
Ejemplo 65	1-4	60	120	130	100	65	45	15
Ej. Comp. 55	0,002-0,0029	35	60	50	40	40	20	10
Ej. Comp. 56	0,003-0,0059	40	65	50	45	30	25	20
Ej. Comp. 57	0,006-0,010	35	35	50	40	40	35	25

\*: viscosidad de la disolución acuosa al 2%.

Ejemplos 66 y Ejemplos Comparativos 58 a 60

A 10 mg de un polisacárido hidrófilo FITC-dextrano (producido por Sigma Co.; peso molecular medio de 4.400), un compuesto modelo de un fármaco peptídico/proteínico, se añadieron y mezclaron hidroxipropil celulosa (HPC, producida por Nipon Soda Co.) y celulosa microcristalina (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) en cantidades de 19 mg y 171 mg, respectivamente, teniendo ambas los diámetros medios de partícula mostrados en la Tabla 12 en al menos el 90% en peso basado en las partículas, para preparar composiciones en polvo (Ejemplo 66 y Ejemplos Comparativos 58 y 59), o sólo celulosa microcristalina (Avicel PH101, producida por Asahi Casei Co.) en una cantidad de 190 mg (ejemplo Comparativo 60).

Cada una de las composiciones se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 3,0 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer®, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 4 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de FITC-dextrano (FD4) en sangre (ng/ml) mediante HPLC, y los resultados se muestran en la Figura 1.

Está claro, a partir de la figura, que la combinación de celulosa microcristalina, un material base absorbente de agua e insoluble en agua, con hidroxipropil celulosa, un material base absorbente de agua y formador de gel, en una cantidad del 11% en peso basado en la celulosa microcristalina, mejoró los máximos de concentración en sangre comparado con el uso individual de celulosa microcristalina como componente material base, y que una composición de la presente invención, en la que el diámetro medio de partícula de hidroxipropil celulosa era de 38-50  $\mu\text{m}$ , aumentó aún más significativamente el máximo de concentración en sangre.

TABLA 12

*Intervalo de diámetros de partícula en el 90% en peso o más de partículas de cada material base ( $\mu\text{m}$ )*

	CC	HPC
Ejemplo 66	38-150	38-50
Ej. Comp. 58	38-150	38-150
Ej. Comp. 59	38-150	150-350
Ej. Comp. 60	38-150	-

Ejemplos 67 y 68 y Ejemplos Comparativos 61 a 63

A 5 mg de 5-carboxifluoresceína (producido por Sigma Co.; peso molecular de 376,3) como un compuesto modelo de un fármaco de bajo peso molecular, se añadió hidroxipropil celulosa (HPC, producida por Nipon Soda Co.) y celulosa microcristalina (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) en cantidades de 100 mg y 400 mg, respec-

## ES 2 205 177 T5

tivamente, teniendo ambas los diámetros medios de partícula mostrados en la Tabla 13 en al menos el 90% en peso basado en las partículas, para preparar composiciones en polvo (Ejemplo 67 y 68 y Ejemplos Comparativos 61 a 63).

5 Cada una de las composiciones se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer®, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 2,5 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de 5-carboxifluoresceína en sangre mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

10 La Tabla 13 muestra que las composiciones de la presente invención mostraron una mejora significativa en las concentraciones en sangre del compuesto.

TABLA 13

15 *Evolución temporal de la concentración de 5-carboxifluoresceína en sangre tras la administración de cada composición (ng/ml)*

	CC	HPC	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	
20	Ejemplo 67	38-150	38-63	8,6	13,8	12,1	9,4	6,6	4,3
25	Ejemplo 68	38-150	63-105	10,7	14,7	15,7	10,0	8,3	6,3
	Ej. Comp. 61	38-150	38-150	11,3	9,7	8,1	6,0	4,4	4,0
	Ej. Comp. 62	38-150	105-150	6,6	6,5	6,5	5,5	4,4	2,7
30	Ej. Comp. 63	38-150	150-250		3,1	5,7	6,0	3,7	2,6

Ejemplos 69 a 71 y Ejemplos Comparativos 64 y 65

35 Se prepararon composiciones (Ejemplos 69 a 71 y Ejemplos Comparativos 64 y 65) mediante los siguientes procedimientos usando calcitonina de salmón (producida por Bachem Co.), una calcitonina, celulosa microcristalina (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) cuyo diámetro medio de partícula se había ajustado a 10-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, e hidroxipropil celulosa (HPC, producida por Nipon Soda Co.) cuyo diámetro medio de partícula se había ajustado a 10-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

40 En un mortero se mezclaron de antemano 0,10 mg de calcitonina de salmón y 120 mg de celulosa microcristalina, a la mezcla resultante se añadieron 30 mg de hidroxipropil celulosa y se mezclaron mediante un molino de bolas (Ejemplo 69). Se añadieron 0,1 mg de calcitonina de salmón y 120 mg de celulosa microcristalina en 100 ml de agua para dispersarlas, y la dispersión se criodeseccó. El sólido obtenido se pulverizó en un mortero, y la materia pulverizada se tamizó de forma que al menos el 90% en peso basado en las partículas tuviera un diámetro medio de partícula de 10-350  $\mu\text{m}$ , y se añadieron 30 mg de hidroxipropil celulosa a la fracción resultante de partículas en un mortero, y se mezclaron (Ejemplo comparativo 70). En un molino de bolas se mezclaron en una sola etapa 0,10 mg de calcitonina de salmón, 120 mg de celulosa microcristalina y 30 mg de hidroxipropil celulosa (Ejemplo 71). En un mortero se mezclaron 0,1 mg de calcitonina de salmón y 30 mg de hidroxipropil celulosa, y posteriormente se añadieron a la mezcla resultante 120 mg de celulosa microcristalina, y se mezclaron mediante un molino de bolas (Ejemplo Comparativo 64). En 100 ml de agua se disolvieron 0,10 mg de calcitonina de salmón y 30 mg de hidroxipropil celulosa, y la disolución se criodeseccó. El sólido obtenido se pulverizó en un mortero, y las partículas resultantes se tamizaron para obtener una fracción con un diámetro medio de partícula de 10-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas. Después se añadieron 120 mg de celulosa fina a la fracción de partículas, y se mezclaron en un molino de bolas (Ejemplo Comparativo 65).

55 Cada una de las composiciones (Ejemplos 69 a 70 y Ejemplos Comparativos 65 y 70) preparadas mediante estos procedimientos se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5-3,0 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer®, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 0,6 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de calcitonina de salmón en sangre mediante RIA, y los resultados se muestran en la Tabla 14. Está claro a partir de la Tabla 14 que cuando se administraban las composiciones de la presente invención (Ejemplos 69 a 70) se observaron aumentos extremos de los máximos de concentración en sangre, mientras que cuando se administraron las composiciones de los Ejemplos Comparativos 64, 65 y 71 no se observaron tales aumentos extremos.

## ES 2 205 177 T5

TABLA 14

*Evolución temporal de la concentración de calcitonina de salmón en sangre tras la administración de cada composición (pg/ml)*

	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Ejemplo 69	30	70	75	65	55	35	20
Ejemplo 70	30	75	85	75	65	55	40
Ejemplo comparativo 71	25	55	60	45	35	25	15
Ej. Comp. 64	5	25	40	30	25	10	5
Ej. Comp. 65	5	15	20	10	5	0	0

Ejemplos 72 a 74 y Ejemplos Comparativos 66 y 67

Se prepararon composiciones en polvo (Ejemplos 72 a 74 y Ejemplos Comparativos 66 y 67) mediante los siguientes procedimientos usando 5-carboxifluoresceína (producida por Sigma Co.) como compuesto modelo de un fármaco de bajo peso molecular, celulosa microcristalina (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) cuyo diámetro medio de partícula se había ajustado a 10-150  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, e hidroxipropil celulosa (HPC-H, producida por Nipon Soda Co.) cuyos diámetros medios de partícula se habían ajustado a 10-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

Se pesaron cinco mg de 5-carboxifluoresceína, 350 mg de celulosa microcristalina y 150 mg de hidroxipropil celulosa, y se mezclaron mediante un mezclador de alta velocidad en una sola etapa (Ejemplo 72). En un mortero se pesaron cinco mg de 5-carboxifluoresceína y 350 mg de celulosa microcristalina, y se mezclaron, posteriormente se añadieron 150 mg de hidroxipropilcelulosa a la mezcla resultante, y se mezclaron mediante un mezclador rotatorio en cruz (Ejemplo 73). Se añadieron 5 mg de 5-carboxifluoresceína y 350 mg de celulosa microcristalina en 10 ml de agua purificada para disolverlas o dispersarlas, y la disolución o dispersión resultante se criodeseccó. La torta obtenida se pulverizó, y el polvo resultante se tamizó para obtener una fracción de partículas con un diámetro medio de partícula de 10-350  $\mu\text{m}$ . De las partículas de la fracción obtenida se pesaron 280 mg, se añadieron 120 mg de hidroxipropil celulosa y se mezclaron mediante un molino de bolas con bolas libres (Ejemplo 74).

Se pesaron cinco mg de 5-carboxifluoresceína, 350 mg de celulosa microcristalina y 150 mg de hidroxipropil celulosa y se mezclaron en una sola etapa en un molino de bolas con bolas libres (Ejemplo Comparativo 66). En 10 ml de agua purificada se disolvieron o dispersaron 5 mg de 5-carboxifluoresceína y 150 mg de hidroxipropil celulosa, y la disolución o dispersión resultante se criodeseccó. La torta obtenida se pulverizó, y el polvo obtenido se tamizó para obtener una fracción de partículas con un diámetro medio de partícula de 10-350  $\mu\text{m}$ . A partir de las partículas de la fracción obtenida se pesaron 90 mg y se añadieron 210 mg de celulosa microcristalina, y se mezclaron en un molino de bolas con bolas libres (Ejemplo Comparativo 67).

Cada una de las composiciones preparadas mediante estos procedimientos se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer<sup>®</sup>, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 7,5 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de 5-carboxifluoresceína en sangre mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 15. Está claro a partir de la Tabla 15 que cuando se administraban las composiciones de la presente invención (Ejemplos 72 a 74) se observaron aumentos extremos de los máximos de concentración en sangre comparados con las composiciones de los Ejemplos Comparativos.

TABLA 15

*Evolución temporal de la concentración de 5-carboxifluoresceína en sangre tras la administración de cada composición (ng/ml)*

	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Ejemplo 72	12,9	8,5	6,1	4,1	2,2
Ejemplo 73	10,3	9,8	9,0	8,2	5,6
Ejemplo 74	10,7	8,3	6,2	4,6	2,7

## ES 2 205 177 T5

Ej. Comp. 66	5,1	4,8	3,8	3,0	2,1
Ej. Comp. 67	3,5	4,0	4,2	3,5	2,2

5

Ejemplos 76 y 77 y Ejemplos Comparativos 68, 69 y 71

10 Se prepararon composiciones en polvo (Ejemplos 76 y 77 y Ejemplos Comparativos 68, 69, 71) mediante los siguientes procedimientos usando fluoresceína (producida por Wako Junyako Co.), es decir, un compuesto modelo de un fármaco lipófilo de bajo peso molecular, celulosa microcristalina (Avicel PH101, producida por Asahi Kasei Co.) cuyo diámetro medio de partícula se había ajustado a 10-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, e hidroxipropil celulosa (HPC-H, producida por Nipon Soda Co.) cuyos diámetros medios de partícula se habían ajustado a 10-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

15

20 Se pesaron cinco mg de fluoresceína, 400 mg de celulosa microcristalina y 100 mg de hidroxipropil celulosa, y se mezclaron mediante un automezclador potente en una sola etapa (Ejemplo comparativo 71). En un mortero se pesaron cinco mg de fluoresceína y 400 mg de celulosa microcristalina, y posteriormente se añadieron a la mezcla resultante 100 mg de hidroxipropil celulosa, y se mezclaron mediante un mezclador de bolas con bolas libres (Ejemplo 76). En 10 ml de etanol se disolvieron o dispersaron 5 mg de fluoresceína y 400 mg de celulosa microcristalina, y el disolvente se evaporó a sequedad. El polvo obtenido se pulverizó de nuevo, y las partículas resultantes se tamizaron para obtener una fracción de partículas con diámetros medios de partícula de 10-350  $\mu\text{m}$ . De las partículas de la fracción obtenida se pesaron 320 mg, y posteriormente se añadieron 80 mg de hidroxipropil celulosa y se mezclaron mediante un molino de bolas con bolas libres (Ejemplo 77).

25

30 Se pesaron cinco mg de fluoresceína, 400 mg de celulosa microcristalina y 100 mg de hidroxipropil celulosa y se mezclaron en una sola etapa en un molino de bolas con bolas libres (Ejemplo Comparativo 68). En 10 ml de etanol se disolvieron o dispersaron 5 mg de fluoresceína y 100 mg de hidroxipropil celulosa, y el disolvente se evaporó a sequedad. La lámina obtenida se pulverizó, y el polvo resultante se tamizó para obtener una fracción de partículas con un diámetro medio de partícula de 10-350  $\mu\text{m}$ . A partir de las partículas de la fracción obtenida se pesaron 80 mg, y posteriormente se añadieron 320 mg de celulosa microcristalina, y se mezclaron en un molino de bolas con bolas libres (Ejemplo Comparativo 69).

35

35 Cada una de las composiciones preparadas mediante estos procedimientos se administró en la cavidad nasal de un conejo blanco macho japonés (de 2,5 kg de peso) con un pulverizador de polvo (Puvlizer<sup>®</sup>, fabricado por Teijin Co.) de forma que la dosis de la composición fuera de 7,5 mg/kg. Las muestras de sangre se tomaron de la vena del oído periódicamente tras la administración, y se determinaron los niveles de fluoresceína en sangre mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 16. Está claro a partir de la Tabla 16 que cuando se administraban las composiciones de la presente invención (Ejemplos 76 y 77) se observaron aumentos extremos en las concentraciones en sangre comparados con las composiciones de los Ejemplos Comparativos.

40

TABLA 16

*Evolución temporal de la concentración de fluoresceína en sangre tras la administración de cada composición (ng/ml)*

45

	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Ejemplo comparativo 71	11,2	8,5	7,1	4,8	3,2
Ejemplo 76	12,3	9,8	9,0	8,2	5,6
Ejemplo 77	15,7	18,3	13,2	8,6	5,7
Ej. Comp. 68	7,1	5,8	4,3	3,5	2,8
Ej. Comp. 69	2,8	3,6	3,6	3,0	1,8.

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Una composición en polvo para administración nasal **caracterizada** porque:

(1) la composición contiene (i) un fármaco, (ii) un material base absorbente de agua y formador de gel de un tipo o más elegido del grupo que comprende hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, hidroxietil celulosa y carboximetil celulosa sódica, y (iii) un material base absorbente de agua e insoluble en agua de un tipo o más elegido del grupo que comprende celulosa cristalina,  $\alpha$ -celulosa, carboximetil celulosa sódica entrecruzada, almidón entrecruzado, gelatina, caseína, goma de tragacanto, polivinilpirrolidona, chitin y chitosan,

(2) el contenido de material base soluble en agua y formador de gel es de aproximadamente 5-40% en peso basado en el total del material base absorbente de agua e insoluble en agua y el material base absorbente de agua y formador de gel, y

(3) el fármaco está desigualmente dispersado más en el material base absorbente de agua e insoluble en agua que en el material base absorbente de agua y formador de gel en la que (i) los diámetros medios de partícula del material base absorbente de agua y formador de gel y del material base absorbente de agua e insoluble en agua en al menos el 90% en peso basado en las partículas están en el intervalo de 10-350  $\mu\text{m}$ , y (ii) el estado en el que el fármaco está desigualmente dispersado más en el material base absorbente de agua e insoluble en agua que en el material base absorbente de agua y formador de gel es un estado en el que el fármaco se adhiere al material absorbente de agua e insoluble en agua en una cantidad mayor que en un estado en el cual el fármaco se adhiere a ambos materiales de base según sus proporciones de mezclas.

2. Una composición en polvo para administración nasal descrita en la Reivindicación 1, en la que el fármaco existe en un estado en el que el fármaco está adherido al material base absorbente de agua e insoluble en agua en un 60% en peso o más basado en el fármaco.

3. Una composición en polvo para administración nasal descrita en la Reivindicación 1, en la que el estado en el que el fármaco está más dispersado en el material base absorbente de agua e insoluble en agua que en el material base absorbente de agua y formador de gel se obtiene haciendo que el diámetro medio de partícula del material base absorbente de agua e insoluble en agua sea mayor que el del material base absorbente de agua y formador de gel.

4. Una composición en polvo para administración nasal descrita en la Reivindicación 3, en la que el material base absorbente de agua e insoluble en agua tiene un diámetro medio de partícula de 10-350  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, y el material base absorbente de agua y formador de gel tiene un diámetro medio de partícula de 10-105  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

5. Una composición en polvo para administración nasal descrita en la Reivindicación 3, en la que el material base absorbente de agua e insoluble en agua tiene un diámetro medio de partícula de 10-250  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas, y el material base absorbente de agua y formador de gel tiene un diámetro medio de partícula de 10-65  $\mu\text{m}$  en al menos el 90% en peso basado en las partículas.

6. Una composición en polvo para administración nasal descrita en una reivindicación cualquiera entre la Reivindicación 1 y la Reivindicación 5, en la que el fármaco se elige del grupo que comprende fármacos no peptídicos/no proteínicos y fármacos peptídicos/proteínicos con pesos moleculares de 30.000 o menos.

7. Una composición en polvo para administración nasal descrita en la Reivindicación 6, en la que el fármaco no peptídico/no proteínico es de un tipo o más elegido del grupo que comprende fármacos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, agentes antiinflamatorios analgésicos, expectorantes antitusivos, agentes antihistamínicos, fármacos antialérgicos, fármacos antieméticos, hipnóticos, preparaciones vitamínicas, hormonas esteroideas sexuales, fármacos antineoplásicos, fármacos antiarrítmicos, fármacos antihipertensivos, fármacos ansiolíticos, fármacos psicotropos, fármacos antiulcerosos, cardiotónicos, analgésicos, broncodilatadores, agentes para el tratamiento de la obesidad, fármacos antitrombóticos, fármacos antidiabéticos, relajantes musculares y antirreumáticos.

8. Una composición en polvo para administración nasal descrita en la Reivindicación 6, en la que el fármaco peptídico/proteínico es de un tipo o más elegido del grupo que comprende hormonas liberadoras de hormona luteinizante, factores liberadores de hormona del crecimiento, derivados de somatostatina, vasopresinas, oxitocinas, derivados de hirudina, encefalinas, derivados de la hormona adrenocorticotropa, derivados de bradicidina, calcitoninas, insulinas, derivados de glucagón, hormonas del crecimiento, hormonas liberadoras de hormona del crecimiento, hormonas luteinizantes, factores de crecimiento insulinoideos, péptidos relacionados con el gen de la calcitonina, derivados del polipéptido natriurético atrial, interferones, eritropoyetina, factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos, factor estimulante de la formación de macrófagos, hormonas paratiroides, hormona liberadora de la hormona paratiroidea, prolactina, hormona liberadora de la hormona estimulante del tiroides y angiotensinas.

9. Una composición en polvo para administración nasal descrita en una reivindicación cualquiera entre la Reivindicación 1 y la Reivindicación 5, en la que el fármaco es un fármaco peptídico/proteínico con un peso molecular de 500-1.500, y la cantidad de material base absorbente de agua y formador de gel es de aproximadamente 5-30% en

## ES 2 205 177 T5

peso basado en el total de material base absorbente de agua e insoluble en agua y de material base absorbente de agua y formador de gel.

5 10. Una composición en polvo para administración nasal descrita en la Reivindicación 9, en la que el fármaco peptídico/proteínico es de un tipo más elegido del grupo que comprende vasopresinas, hormonas liberadoras de hormona luteinizante, factores liberadores de hormona del crecimiento, derivados de somatostatina, oxitocinas, derivados de hirudina, encefalinas, derivados de la hormona adrenocorticotropa y derivados de bradicidina.

10 11. Una composición en polvo para administración nasal descrita en una reivindicación cualquiera entre la Reivindicación 1 y la Reivindicación 5, en la que el fármaco es un fármaco peptídico/proteínico con un peso molecular de 1.500-30.000, y la cantidad de material base absorbente de agua y formador de gel es de aproximadamente el 5-20% en peso basado en el total de material base absorbente de agua e insoluble en agua y de material base absorbente de agua y formador de gel.

15 12. Una composición en polvo para administración nasal descrita en la Reivindicación 11, en la que el fármaco peptídico/proteínico es de un tipo o más elegido del grupo que comprende calcitoninas, insulinas, derivados de glucagón, hormonas del crecimiento, hormonas liberadoras de hormona del crecimiento, hormonas luteinizantes, factores de crecimiento insulinoideos, péptidos relacionados con el gen de la calcitonina, derivados del polipéptido natriurético atrial, interferones, eritropoyetina, factor estimulante de las colonias de granulocitos, factor estimulante de macrófagos, hormonas paratiroideas, hormona liberadora de la hormona paratiroidea, prolactina, hormona liberadora de la hormona estimulante del tiroides y angiotensinas.

20 13. Una composición en polvo para administración nasal descrita en una reivindicación cualquiera entre la Reivindicación 1 y la Reivindicación 12, en la que el material base absorbente de agua e insoluble en agua es de un tipo o más elegido del grupo que comprende celulosa cristalina,  $\alpha$ -celulosa, carboximetil celulosa sódica entrecruzada, almidón entrecruzado, gelatina, caseína, goma de tragacanto, polivinilpirrolidona, chitin y chitosan.

25 14. Una composición en polvo para administración nasal descrita en una reivindicación cualquiera entre la Reivindicación 1 y la Reivindicación 12, en la que el material base absorbente de agua e insoluble en agua es celulosa cristalina.

30 15. Una composición en polvo para administración nasal descrita en una reivindicación cualquiera entre la Reivindicación 1 y la Reivindicación 12, en la que el material base absorbente de agua y formador de gel es de un tipo o más elegido del grupo que comprende hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa y carboximetil celulosa sódica.

35 16. Una composición en polvo para administración nasal descrita en una reivindicación cualquiera entre la Reivindicación 1 y la Reivindicación 12, en la que el material base absorbente de agua y formador de gel es hidroxipropil celulosa.

40 17. Una composición en polvo para administración nasal descrita en la Reivindicación 16, en la que la hidroxipropil celulosa tiene una viscosidad de 0,150-4 Pas en disolución acuosa al 2%.

45

50

55

60

65

Fig. 1

