



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 607**

51 Int. Cl.:
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04798713 .6**
96 Fecha de presentación : **30.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1696911**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54 Título: **Composiciones intranasales.**

30 Prioridad: **05.12.2003 GB 0328186**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.04.2011

73 Titular/es: **ARCHIMEDES DEVELOPMENT LIMITED**
Albert Einstein Centre
Nottingham Science & Technology Park
University Boule
Nottingham NG7 2TN, GB

72 Inventor/es: **Watts, Peter, James;**
Smith, Alan y
Castile, Jonathan

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

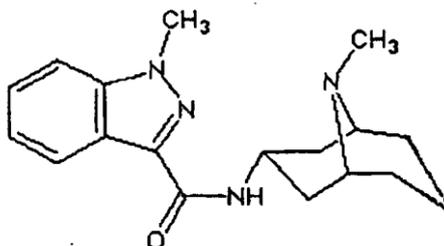
ES 2 357 607 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la administración intranasal de los compuestos granisetron y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El granisetron (peso molecular 312.4) es 1-metil-N-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1H-indazole-3-carboxamida y tiene la siguiente estructura.



El granisetron es un antagonista de los receptores de la serotonina de tipo 5-HT₃ y tiene actividad antiemética. Se cree que el granisetron actúa mediante la unión de los receptores en la zona gatillo quimiorreceptora y, probablemente, el tracto gastrointestinal superior (ver paginas G86-G90, Therapeutic Drugs, Dollery (ed), 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999).

El granisetron es normalmente administrado terapéuticamente como la sal de hidrocioruro (MW 348.9), pero las dosis son usualmente expresadas en términos de la base (1 mg de base es equivalente a 1.12 mg de sal de hidrocioruro).

Para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia o radioterapia citotóxica, la dosis oral normal de un adulto es de 1 a 2 mg hasta una hora antes que comience la terapia, luego 2 mg diarios en 1 o 2 dosis divididas. Mediante inyección intravenosa, la dosis en USA es de 10 µg/kg en adultos y niños. Para la prevención o tratamiento de la náusea post operatoria y vómitos en adultos, un dosis de 1 mg se da por infusión intravenosa (dosis max. 2 mg en un día) (Martindale, The Complete Drug Reference, 33rd Edition, Pharmaceutical Press 2002, paginas 1227 y 1228).

Tanto las náuseas o los vómitos alteran la absorción de los fármacos administrados por vía oral. Seria ventajoso proporcionar el granisetron para la administración a través de una vía que evite los problemas asociados con la administración de fármacos por vía oral. La presente invención trata de abordar este problema.

Los presentes inventores han descubierto que la vía de administración intranasal puede ser ventajosa para el granisetron y puede ofrecer beneficios significativos comparados con la administración a través de la vía oral. En particular, se encontró que la vía de administración intranasal puede ser ventajosa en el tratamiento o prevención de náuseas y/o vómitos.

La administración intranasal del granisetron ha sido descrita en CN 1452964 y CN 1452965.

La presente invención proporciona una composición para el suministro nasal que comprende el granisetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y quitosano, una sal, un derivado o una sal de un derivado del mismo.

5 El granisetron puede ser usado como base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Adecuadas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de hidrocioruro, mesilato, citrato, nitrato, lactato, maleato, tartrato, fosfato, succinato, fumarato y gluconato. Preferentemente se utiliza hidrocioruro de granisetron.

10 Cuando se produce una composición que contiene una sal de granisetron, la sal apropiada puede ser usada o la base de granisetron puede ser disuelta *in situ* en un acido adecuado.

La composición puede estar en cualquier forma adecuada para el suministro nasal. Formas adecuadas incluyen soluciones acuosas y no acuosas y polvos.

15 En un aspecto, la presente invención proporciona una solución acuosa que comprende el granisetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es adecuado para el suministro nasal.

20 Las soluciones acuosas de la presente invención preferiblemente comprenden el granisetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración de 0.2 a 150 mg/ml (expresado como la base libre) (por ejemplo de 1 a 5 mg/ml), más preferentemente de 0.5 a 125 mg/ml (por ejemplo de 2 a 125 mg/ml) y más preferentemente de 1 a 100 mg/ml (por ejemplo de 5 a 100 mg/ml). Por lo tanto, cuando el granisetron es usado en la forma de la sal de hidrocioruro, la concentración de hidrocioruro de granisetron es preferentemente de 0.22 a 168 mg/ml (por ejemplo 1.1 a 168 mg/ml), más preferentemente de 0.56 a 140 mg/ml (por ejemplo de 2 a 140 mg/ml) y más preferentemente de 1.12 a 112 mg/ml (por ejemplo de 6 a 112 mg/ml).

25 La viscosidad de las soluciones acuosas de la presente invención es preferentemente menos de 250 centipoise (cp), más preferentemente menos de 200 cp y más preferentemente menos de 150 cp.

30 Las soluciones acuosas de la presente invención son preferentemente isotónicas o casi isotónicas. La osmolalidad de las soluciones es preferentemente de 0.15 a 0.45 osmol/kg, más preferentemente de 0.20 a 0.40 osmol/kg y más preferentemente de 0.25 a 0.35 osmol/kg, por ejemplo unos 0.29 osmol/kg.

35 La osmolalidad de las soluciones acuosas puede ser ajustada al valor deseado mediante la adición de cualquier agente de ajuste de la osmolalidad adecuada conocida en la materia. Los agentes que pueden ser usados para el ajuste de la osmolalidad incluyen, pero no se limitan a polioles tales como el manitol o serbitol, azúcares tales como la dextrosa o sales tales como el cloruro de sodio. Los agentes preferidos para el ajuste de la osmolalidad de las

soluciones acuosas son cloruro de sodio y manitol. Estos agentes pueden ser usados solos o en combinación.

Las soluciones acuosas de la invención preferentemente tienen un pH de unos 3 a 8, más preferentemente de 3.5 a 7.5 y más preferentemente de 4.0 a 7.0. El pH de las soluciones puede ser ajustado al valor deseado usando cualquier ácido orgánico o inorgánico adecuado o base orgánica o inorgánica. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido cítrico, ácido glutámico y ácido metano sulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Las bases orgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, meglumina, lisina y trometamina (TRIS). Las bases inorgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Alternativamente, o en adición, un sistema buffer puede ser incluido en las composiciones con el fin de ajustar y mantener el pH. Los ejemplos de sistemas buffer adecuados incluyen, pero no se limitan a, dihidrogenofosfato de sodio/hidrogenofosfato de potasio, citrato de sodio/ácido cítrico y ácido cítrico/fosfato de sodio.

Las soluciones acuosas de la invención adicionalmente comprenden quitosano, una sal o derivado de quitosano o sal de un derivado de quitosano.

El quitosano es un biopolímero catiónico que comprende glucosamina y N-acetil glucosamina que tiene propiedades bioadhesivas y ha sido demostrado que mejora la biodisponibilidad sistémica de ciertos compuestos farmacéuticos a través de las superficies mucosas tales como la cavidad nasal (ver Illum, Drug Discovery Today, 7, 1184-1189. 2002).

Por el término "quitosano" incluimos todos los derivados de la quitina, o poli-N-acetil-D-glucosamina, incluyendo todas las poli-glucosaminas y oligómeros de materiales de glucosamina de diferentes pesos moleculares, en los cuales la mayor proporción de los grupos N-acetil han sido eliminados por hidrólisis (desacetilación). Según la presente invención, el grado de desacetilación, el cual representa la proporción de grupos N-acetil que han sido eliminados a través de desacetilación, debe preferentemente estar en el rango de 40-97%, más preferentemente en el rango de 60-96% y más preferentemente en el rango de 70-95%.

El quitosano, derivado de quitosano o sal usada en la presente invención debe preferentemente tener un peso molecular en el rango de 10,000 a 1,000,000 Da, más preferentemente en el rango de 15,000 a 750,000 Da y más preferentemente en el rango de 20,000 a 500,000 Da.

Las sales del quitosano son adecuadas para uso en la presente invención. Son adecuadas sales con varios ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a las sales de nitrato, fosfato, glutamato, lactato, citrato, hidrocloreuro y acetato. Sales preferidas son las sales de ácido clorhídrico y ácido glutámico.

Los derivados de quitosano y sus sales son también adecuados para su uso en esta invención. Los derivados de quitosano adecuados incluyen, pero no se limitan a, ésteres, éteres u otros derivados formados mediante la unión de grupos acil y/o alquil con los grupos hidroxil, pero no los grupos amino de quitosano. Ejemplos incluyen O-alquil ésteres de quitosano y O-acil ésteres de quitosano. Quitosanos modificados, tales como los conjugados a polietilenglicol pueden ser usados en la presente invención. Conjugados de quitosano y polietilenglicol son descritos en WO99/01498.

Los quitosanos adecuados para su uso en la presente invención pueden obtenerse de varias fuentes, incluyendo Primex, Haugesund, Norway; NovaMatrix, Drammen, Norway; Seigagaku America Inc., MD, USA; Meron (India) Pvt, Ltd., India; Vanson Ltd, VA, USA; y AMS Biotechnology Ltd., UK. Derivados adecuados incluyen aquellos que son descritos en Roberts, Chitin Chemistry, MacMillan Press Ltd., London (1992).

Los compuestos de quitosano particularmente preferidos que pueden ser mencionados incluyen glutamato de quitosano (disponible como Protasan UPG213 from NovaMatrix, Drammen, Norway).

La concentración del quitosano en las soluciones acuosas es preferentemente de 0.5 a 50 mg/ml, más preferentemente de 0.75 a 35 mg/ml y más preferentemente de 1 a 20 mg/ml.

Una solución acuosa que contiene quitosano preferida de la invención comprende de unos 1 a 112 mg/ml (por ejemplo de 6 a 60 mg/ml) de hidrocloreto de granisetron y de 2 a 10 mg/ml de glutamato de quitosano.

Las soluciones acuosas que contienen quitosano preferiblemente tienen una osmolalidad dentro de los rangos establecidos anteriormente. Los agentes mencionados antes para el ajuste de la osmolalidad de las soluciones acuosas pueden ser usados para ajustar la osmolalidad de la solución que contiene quitosano.

Las soluciones acuosas que contienen quitosano, una sal o derivado del mismo o una sal de un derivado de quitosano preferiblemente tienen un pH de unos 3 a 6, más preferentemente de 3.5 a 5.8 y más preferentemente de 4.0 a 5.6. El pH del quitosano que contiene soluciones puede ser ajustado como se describe anteriormente aunque se prefiere no usar sales de citrato ya que el uso de sales de citrato puede resultar en la formación de precipitado en presencia de quitosano.

Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que el uso del quitosano, una sal o derivado del mismo o una sal de un derivado del quitosano aumenta la tasa de absorción nasal del granisetron. Por "aumento en tasa de absorción", nos referimos a que el tiempo después de la administración para lograr la máxima concentración de plasma (Tmax) es corto comparado a una composición que no contiene quitosano. Un Tmax mas corto debe equivaler a un inicio de acción mas rápido.

El agua usada para preparar las soluciones de la presente invención puede ser hervida y enfriada y/o purgada con un gas tal como el helio con el fin de minimizar el contenido de oxígeno disuelto y por tanto maximizar la estabilidad del fármaco. El agua purificada tal como el agua para inyecciones puede ser usada en las composiciones de la presente invención.

5 Las composiciones de la invención puede, alternativamente, tener la forma de una solución no acuosa o una composición en polvo.

Los disolventes que pueden ser utilizados para preparar las soluciones no acuosas de la invención incluyen, pero no se limitan a etanol, propilenglicol, polietilenglicol, glicofurol, benzoato de bencilo y derivados de polioxietileno del aceite de ricino, tales como Cremophor®
10 (BASF, Alemania). La concentración del granisetrón o una sal del mismo en las soluciones no acuosas de la invención es típicamente como se describe arriba para las soluciones acuosas. La viscosidad de las soluciones no acuosas de la invención es típicamente como se describe arriba para las soluciones acuosas.

Las soluciones de la invención pueden también contener agentes espesantes, agentes
15 adhesivos o agentes gelificantes, tales como, pero no se limitan a, celulosas (ej., hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa y celulosa microcristalina), carbómeros, óxido de polietileno, ploxameros o glicoles de polietileno.

Las soluciones de la presente invención pueden también contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica. Tales ingredientes incluyen, pero
20 no se limitan a, antioxidantes (por ejemplo metabisulfito de sodio), agentes quelantes (tales como ácido edético o uno de sus sales), conservantes (tales como sorbato de potasio, parabenos, alcohol feniletílico o el cloruro de benzalconio), aromas y edulcorantes.

Preferentemente las soluciones de la invención contienen conservantes y/o son estériles. Si los conservantes son omitidos de las composiciones, los microorganismos pueden
25 ser eliminados usando cualquier método adecuado conocido en la materia, por ejemplo haciendo las composiciones asépticamente o esterilizándolas finalmente.

Preferentemente las composiciones de la invención son no pirógenas.

Los métodos de formulación de las sustancias medicamentosas para la administración en forma de polvo son bien conocidos por aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, las
30 formulaciones en polvo de la presente invención pueden estar en la forma de una mezcla de fármaco en polvo con otros ingredientes, o en la forma de gránulos o microesferas.

Una mezcla en polvo de acuerdo con la presente invención puede ser preparada mediante la mezcla de granisetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con ingredientes inertes que son estándares en la materia. Tales ingredientes inertes incluyen, pero
35 no se limitan a, diluyentes tales como fosfato de calcio, lactosa, azúcares tales como sacarosa y dextrosa, polioles tales como manitol y sorbitol, y celulosa microcristalina, **deslizantes** tales

como la sílice coloidal, lubricantes tales como estearato de magnesio y aceite vegetal hidrogenado y tensioactivos tales como polisorbatos; y polietileno glicol. La mezcla en polvo contiene quitosano, una sal o derivado de quitosano o una sal de un derivado de quitosano.

5 Para la preparación de una mezcla en polvo uniforme a pequeña escala, una mano y mortero y/o tamiz puede ser apropiado mientras que son necesarias mezcladoras mecánicas para la fabricación a mayor escala. Hay numerosos tipos de mezcladores disponibles y están son ampliamente descritos en la literatura, por ejemplo Capítulo 37, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lipincott, Williams y Wilkins, Baltimore, 2000.

10 Procesos alternativos para la preparación de las formulaciones de la invención incluyen el secado por atomización, granulación y procesos de fluido supercrítico.

Si la composición en polvo de la invención comprende gránulos, estos gránulos pueden ser producidos por técnicas muy bien conocidas por los expertos en la técnica tales como la granulación húmeda, granulación seca, extrusión/esferonización, granulación de lecho fluido y congelación de pulverización. Más detalles de los procesos de granulación se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo Capítulo 6, Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, J. T. Carstensen, Technomic, Lancaster, PA, 1993.

20 En adición al granisetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, otros ingredientes pueden ser incorporados en los gránulos. Tales otros ingredientes incluyen, pero no se limitan a, almidones, diluyentes, como el fosfato de calcio, lactosa, dextrosa, manitol y celulosas como la celulosa microcristalina, aglutinantes como povidona (polivinilpirrolidona), metilcelulosa, polietilenglicol, gelatina y acacia, disgregantes como el almidón, croscarmelosa y crospovidona, deslizantes como el sílice coloidal, y lubricantes como el estearato de magnesio y aceite vegetal hidrogenado. Los gránulos contienen quitosano, una sal o derivado de quitosano o una sal de un derivado de quitosano.

25 Los métodos para la preparación de las microesferas son muy bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, secado por pulverización, polimerización interfacial, coarcepción/separación de fases y evaporación de disolvente. Los métodos para la producción de microesferas son descritos en, por ejemplo, Physicochemical Principles of Pharmacy, 3rd Edition, paginas de 357 a 360, A T Florence and D Attwood, Macmillan, London, 30 1998 and Physical Pharmacy, 4th Edition, paginas de 516 a 519, A Martin, Wilkins and Wilkins, Baltimore, 1993. Las microesferas pueden alternativamente ser producidas usando los métodos descritos en WO98/30207 y los documentos citados en el mismo.

35 En adición al granisetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, las microesferas usadas en la presente invención pueden incluir ingredientes que son conocidos en la técnica por ser adecuados para ser incluidos en las microesferas tales como, pero no se limitan a, almidones, dextranos, gelatina, albúmina, colágeno, ácido hialurónico,

quitosano, lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, copolímeros de metacrilato, como los polímeros Eudragit® (Degusta, Alemania), celulosas como la metilcelulosa, y poliésteres como el poli(láctico-co-glicólido).

5 Las formulaciones en polvo de la presente invención preferentemente tienen un contenido de granisetrón de desde 2 a 90% por peso (calculado como la base libre) de la formulación, más preferentemente de 5 a 70% por peso y más preferentemente de 10 a 50% por peso.

10 Las formulaciones en polvo de la presente invención comprenden el quitosano, una sal o derivado de quitosano o una sal de una derivado de quitosano. Preferentemente tienen un contenido de quitosano de desde 2 a 95% por peso (calculado como la base libre) de la formulación, más preferiblemente de 5 a 90% por peso y más preferentemente de 10 a 80% en peso.

15 Las formulaciones en polvo de la invención tienen preferiblemente un tamaño particular en el rango de unos 10 a 900 μm , más preferentemente de 10 a 600 μm y más preferentemente de 10 a 300 μm . Más específicamente, el tamaño medio de partícula, expresado como el diámetro medio del volumen (D50%) y medido por una técnica tal como la luz microscópica combinada con el análisis de imagen se encuentra dentro de estos rangos. El D50% es preferentemente de 25 a 700 μm , más preferentemente de 25 a 450 μm y más preferentemente de 25 a 200 μm . Además no más del 10% por volumen de las partículas
20 tienen un diámetro (D10%) menor que 10 μm y al menos 90% en volumen de partículas tienen un diámetro (D90%) que no excede el límite superior del rango de tamaño.

Es deseable que las formulaciones de la invención no contengan números sustanciales de partículas con un tamaño menor a 10 μm con el fin de minimizar la posibilidad de suministro dentro de los pulmones.

25 Las composiciones de la invención pueden incluir otro fármaco en adición al granisetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cualquier fármaco apropiado y compatible adicional puede ser usado. Fármacos adicionales preferidos incluyen corticosteroides antieméticos tales como dexametasona o una sal o ester farmacéuticamente del mismo.

30 Las composiciones de la invención pueden ser administrados a la cavidad nasal de cualquier forma adecuada. Por ejemplo, las soluciones de la invención pueden ser administradas a la cavidad nasal en forma de gotas o spray y los polvos de la invención pueden ser administrados en forma de aerosol.

35 Un método preferido para la administración de las soluciones de la invención es usando un dispositivo de pulverización. Los dispositivos de pulverización pueden ser de una dosis (unidad) o de sistemas de múltiple dosis, por ejemplo comprendiendo una botella, bomba y actuador, y están disponibles de varias fuentes comerciales, incluyendo Pfeiffer (Alemania),

Valois (Francia), Calmar (Alemania), Ursatech (Alemania), Bepak (UK) y Becton-Dickinson (USA). Dispositivos de pulverización electrostáticos, como se describe en US 5,655,517, son también adecuados para la administración de las soluciones de la invención.

5 Para un dispositivo de pulverizado, el volumen típico de líquido que se distribuye en una única actuación de pulverización es de 0.01 a 0.14 ml, por ejemplo de 0.05 a 0.14 ml, como 0.1 ml. Es una propuesta práctica administrar alrededor de 0.2 ml en cada ventana de la nariz (es decir dos aerosoles x 0.1 ml) para proporcionar una dosis terapéutica de fármaco, aunque el régimen de dosis mas aceptable sería un spray en una u ambas ventanas de la nariz. Sobre la base de administrar una dosis de granisetron de 2 mg (expresado como base libre) como un
10 total de uno o dos sprays de 0.1 ml, la concentración de fármaco es preferiblemente de unos 11 a unos 22 mg/ml de hidrocloreuro de granisetron. Obviamente, se pueden administrar volúmenes pequeños de pulverización (o dosis mayores de fármaco) si hubiera un aumento correspondiente en la concentración de fármaco es decir una dosis de 2 mg puede ser administrado como un solo spray de 0.05 ml de una solución de 45 mg/ml de hidrocloreuro de
15 granisetron.

Las formulaciones en polvo de la presente invención son preferentemente administradas al paciente en forma de aerosol por lo que se usa energía de inhalación de paciente (olfateo) para aerosolizar el polvo en la cavidad nasal o donde el dispositivo en si proporciona la energía de aerosolización, como a través de aire comprimido. Un ejemplo del
20 dispositivo anterior es manufacturado por Pfeiffer y un ejemplo de este último es el "Monopowder" fabricado por Valois.

La presente invención también proporciona un dispositivo de suministro de fármaco nasal o un cartucho de dosis para uso en un dispositivo de suministro nasal cargado con una composición como se define arriba.

25 La presente invención también proporciona procesos para la preparación de composiciones de la invención. El proceso para la preparación de las soluciones de la invención comprende mezclar los componentes en un disolvente adecuado como el agua. Las composiciones en polvo pueden ser preparados usando métodos conocidos en la materia.

Las composiciones de la presente invención tienen propiedades antieméticas y pueden
30 ser usadas en el tratamiento y/o prevención de náuseas y/o vómitos, en particular que surjan durante la quimioterapia, la radioterapia y después de la cirugía del cáncer. Así, la presente invención proporciona un método para la administración del granisetron a un paciente en necesidad del mismo, por ejemplo para la prevención o tratamiento de las condiciones establecidas anteriormente, que comprende la administración intranasal de una composición a
35 un paciente según lo definido arriba.

La presente invención también proporciona el uso del granisetron o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para la administración nasal a un paciente que lo necesite. Este medicamento puede tener propiedades antieméticas y puede ser usado en el tratamiento y/o prevención de náuseas y/o vómitos.

5 En las figuras:

Figura 1 muestra curvas de concentración de plasma tras la administración intravenosa e intranasal de las formulaciones del granisetron a ovejas.

La invención es ilustrada por los siguientes ejemplos sin limitaciones.

Ejemplo 1 – Solución Intranasal Conteniendo 20 mg/ml de Granisetron (no reivindicada)

10 4.468 g de hidrocloreto de granisetron (ZMC, Hangzhou, China) se pesaron en un matraz aforado de 100 ml y se añadió 90 ml de agua por inyección (Baxter, Thetford, UK). El contenido del matraz se agitó hasta que el fármaco se hubo disuelto y luego se completó con agua. Esto produjo una solución madre que contenía 40 mg/ml de granisetron (base).

15 40 mg de hidróxido de sodio (Fisher, Loughborough, UK) se pesaron en un matraz aforado de 100 ml y se añadió 90 ml de agua por inyección. El contenido del matraz se agitó hasta que el hidróxido de sodio se había disuelto y luego se completó el volumen con agua. Esto produjo una solución de hidróxido de sodio 0.01 M.

20 300 mg de 50% de solución de cloruro de benzalconio (Albright & Wilson, Whitehaven, UK) se pesaron en un matraz aforado de 10 ml y se añadió 8 ml de agua para inyección. El contenido del matraz se agitó para dispersar el cloruro de benzalconio y luego se completó el volumen con agua. Esto produjo una solución de reserva de 15 mg/ml de cloruro de benzalconio.

25 Usando una pipeta, se dispensaron 12.5 ml de 40 mg/ml de solución de reserva de granisetron en un matraz aforado de 25 ml. Se añadió al matraz 8 ml de agua para inyección y 0.25 ml de 15 mg/ml de solución de cloruro de benzalconio. Se añadió al matraz 170 mg de cloruro de sodio (Sigma, Poole, UK) y se agitó hasta disolver. El pH de la solución se ajustó a 5.0 añadiendo solución de hidróxido de sodio 0.01M. El contenido del matraz se completó con agua. El pH final fue 5.25 y la osmolalidad fue 0.304 osmol/kg. La solución fue analizada por HPLC para el contenido de granisetron. El contenido analizado fue de 20.2 mg/ml.

30 Ejemplo 2 – Solución Intranasal Conteniendo 20 mg/ml de Granisetron y 5 mg/ml de Glutamato de Quitosano

35 250 mg de glutamato de quitosano (Protasan UPG213, NovaMatrix, Drammen, Noruega) se pesaron en un matraz aforado de 50 ml. 25 ml de 40 mg/ml de solución de reserva de granisetron (preparada en el Ejemplo 1) y 15 ml de agua para inyección fueron añadidos al matraz. El contenido del matraz se agitó hasta que el quitosano se había disuelto. 0.5 ml de 15 mg/ml de solución de reserva de cloruro de benzalconio (Ejemplo 1) y 0.327 g de cloruro de

sodio fueron añadidos al matraz conteniendo quitosano y granisetron y el contenido agitado hasta disolver. El contenido del matraz se completó en volumen con agua y los contenidos de pH, osmolalidad y granisetron (HPLC) medidos. El pH fue 4.85, la osmolalidad fue 0.303 osmol/kg y el contenido de granisetron fue 20.0 mg/ml.

5 **Ejemplo 3 – Rendimiento Farmacocinética de las Formulaciones de Granisetron Intranasal en Ovejas**

El rendimiento farmacocinético de las soluciones de granisetron intranasal descritos en los Ejemplos 1 y 2 fue evaluado en ovejas. Para propósitos de determinación de la biodisponibilidad absoluta de las dosis intranasales, se administró una inyección intravenosa de granisetron. El producto de inyección contenía 1 mg/ml de granisetron (Kytril® injection, Roche, Welwyn, UK).

Se utilizó un grupo de cinco ovejas hembra, cada una pesando alrededor de 35 kg. Las formulaciones fueron administradas a un diseño aleatorio cruzado. Cada formulación intranasal se administró en una dosis de 8 mg de granisetron. Esta dosis se proporcionó por la administración de 0.4 ml de cada formulación a través de un dispositivo de pulverizado con el volumen de dosis dividido igualmente en ambas ventanas de la nariz. La formulación fue bien tolerada por las ovejas, según lo medido por la secuencia de resoplidos y estornudos después de la dosis. Para la dosis vía intravenosa, se administró 2 ml de inyección de Kytril® (es decir 2 mg de granisetron) como una inyección en bolo.

Muestras de sangre fueron recolectadas en un periodo de 360 minutos después de la dosificación y el plasma se separó. El granisetron fue aislado de las muestras de plasma por extracción de fase sólida y cuantificado por un método HPLC (detección por fluorescencia). Los parámetros farmacocinéticos se calcularon de los datos de plasma.

Un resumen de parámetros farmacocinéticos es proporcionado en la Tabla 1. Las curvas de concentración de plasma respecto al tiempo se proporcionan en la Figura 1.

Tabla 1. Resumen de parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis de granisetron intranasal y por inyección IV a ovejas (media, n=5 [SD]).

Dosis grupo	Tmax (min)	Cmax (ng/ml)	Biodisponibilidad Absoluta (%)
Solución Nasal (Ejemplo 1)	14 [2]	19 [4]	48 [8]
Solución Nasal + 5 mg/ml de quitosano (Ejemplo 2)	8 [3]	26 [4]	50 [12]
Inyección IV	0 [0]	54 [15]	100

(Kytril®)			
-----------	--	--	--

El granisetron fue bien absorbido por la vía intranasal en ovejas, con una biodisponibilidad relativa a inyección intravenosa de alrededor de 50%. La concentración plasmática máxima (C_{max}) fue superior para la solución que contiene quitosano y fue alcanzada más rápidamente (T_{max}). Estadísticamente T_{max} fue significativamente diferente (p<0.05) entre de los dos grupos de dosis nasal.

Ejemplo 4 – Solución Intranasal Conteniendo 50 mg/ml de Granisetron (no reivindicada)

279.3 mg de hidrocloreuro de granisetron (= 250 de base de granisetron) se pesaron en un matraz aforado de 5 ml y se añadió 4 ml de agua. El contenido del matraz se agito hasta disolver el fármaco. Se añadió 17.5 mg de cloruro de sodio (Sigma), 1 mg de parabenos de propilo (Nipa Laboratories, UK) y 25 µl de alcohol de felineto (R.C. Treatt, UK) a la solución de Granisetron y el contenido del matraz se agitó hasta que todos los ingredientes se habían disuelto. Se añadió 160 µl de de solución de hidróxido de sodio 0.01M al matraz y el contenido se completó al volumen con agua. La solución final tuvo un pH de 5.5 y una osmolalidad de 0.344 osmol/kg.

Ejemplo 5 – Solución Intranasal Conteniendo 20 mg/ml de Granisetron en Buffer pH 5 (no reivindicada)

0.9073 g de ortofosfato diácido de potasio (BDH, UK) se disolvió en aproximadamente 90 ml de agua y luego completado hasta 100 ml en un matraz aforado (Solución A). 0.2374 g de ortofosfato ácido disódico (Fisher, UK) se disolvieron en aproximadamente 15 ml de agua y luego completados hasta 20 ml en un matraz aforado (Solución B).

0074 Se dispensaron 49.6 ml de Solución A en un matraz aforado de 50 ml y el contenido del matraz completado hasta 50 ml usando Solución B (= Solución C).

Se pesaron 112 mg de hidrocloreuro de granisetron (= 100 mg de base de granisetron) en un matraz aforado de 5 ml y disuelto en 4 ml de Solución C. Se disolvieron 9.3 mg de cloruro de sodio y 7.5 mg de sorbato de potasio (Sigma) en la solución de granisetron y el contenido de matraz completado en volumen con Solución C. La solución final tuvo un pH de 5.1 y tuvo una osmolalidad de 0.28 osmol/kg.

Ejemplo 6 – Solución intranasal conteniendo 10 mg/ml de granisetron en buffer pH 6 (no reivindicada)

Se dispensaron 44.5 ml de Solución A (Ejemplo 5) en un matraz aforado de 50 ml y el contenido del matraz completado a 50 ml usando Solución B (Ejemplo 5) (= Solución D).

Se pesaron 55.9 mg de hidrocloreuro de granisetron (= 50 mg base de granisetron) en un matraz aforado de 5 ml y se disolvieron en 4 ml de Solución D. Se disolvieron 95 mg de manitol (Roquette, Francia) y 50 µl de 15 mg/ml de solución de cloruro de benzalconio (Ejemplo 1) en

la solución de granisetron y el contenido del matraz completado a volumen con Solución D. La solución final tuvo un pH de 5.9 y tuvo una osmolalidad de 0.29 osmol/kg.

Ejemplo 7 – Mezcla en Polvo que Comprende Hidrocloruro de Granisetron y Glutamato de Quitosano

5 Son pesados 2.24 g de hidrocloruro de granisetron, 5 g de glutamato de quitosano (Protasan UPG213, NovaMatrix, Noruega) y 2.76 g de lactosa (InhaLac® 120, Meggle, Alemania) en una botella de vidrio. Una tapa se une a la botella, la cual se coloca en un mezclador Turbula T2C (Willy Bachofen, Basel, Suiza). El contenido de la botella se mezcla en el ajuste de velocidad 2 durante 30 minutos. Una muestra de 10 mg de la mezcla en polvo es
10 rellena en un dispositivo spray nasal Monopowder (Valois, Marly-le-Roi, Francia). Cuando es operado, este dispositivo suministrará 10 mg de polvo, equivalentes a 2 mg de granisetron.

Ejemplo 8 – 20 mg/ml de Solución de Granisetron en Buffer de Acido Citrico/Fosfato de Sodio pH 5 (no reivindicada)

Se disolvieron 0.210 g de acido citrico (Fisher Scientific, Loughborough, UK) en
15 aproximadamente 9 ml de agua y luego completado a 10 ml en un matraz aforado para producir la Solución 1.

Se disolvió 0.356 g de dihidrato de ortofosfato ácido disódico (Fisher Scientific) en aproximadamente 9 ml de agua y luego completado a 10 ml en un matraz aforado para producir la Solución 2.

20 En un matraz aforado de 10 ml se dispensaron 5 ml de Solución 1 y el contenido del matraz completado a 10 ml usando Solución 2 para producir la Solución 3.

Se disolvió 0.224 g de hidrocloruro de granisetron (Hisun, Zhejiang, China) en aproximadamente 4 ml de agua y luego completado con agua hasta 5 ml en un matraz aforado. Esto produjo una solución de reserva conteniendo 40 mg/ml de granisetron (base).

25 Usando una pipeta, se dispensaron 2.5 ml de 40 mg/ml de solución reserva de granisetron en un matraz aforado de 5 ml. Se añadió 1.5 ml de Solución 3 y 0.05 ml de 15 mg/ml de solución de cloruro de benzalconio al matraz. Se añadió 7.7 mg de cloruro de sodio (Mallinckrodt, USA) al matraz y se agito hasta disolver. El contenido del matraz luego se completó a volumen con Solución 3. El pH final fue 4.93 y la osmolalidad fue 0.293 osmol/kg.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para suministro nasal que comprende granisetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y quitosano, una sal, un derivado o una sal de un derivado del mismo.
- 5 2. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1 en la forma de una solución o un polvo.
3. Una composición de acuerdo a la reivindicación 2 en la forma de una solución acuosa.
4. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende una sal de granisetron seleccionada de las sales hidroclicuro, mesilato, citrato, nitrato, lactato, maleato, tartrato, fosfato, succinato, fumarato y gluconato.
- 10 5. Una composición de acuerdo a la reivindicación 4, donde la sal es la sal hidroclicuro.
6. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está en la forma de una solución y que comprende de 0.2 a 150 mg/ml de granisetron (expresada como la base libre).
7. Una composición de acuerdo a la reivindicación 6, que comprende de 1 a 100 mg/ml de granisetron (expresado como la base libre).
- 15 8. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes teniendo una osmolalidad desde 0.15 a 0.45 osmol/kg.
9. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes teniendo un pH de 4.0 a 7.0.
- 20 10. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo de 0.5 a 50 mg/ml de quitosano.
11. Una composición de acuerdo a la reivindicación 10, que es una solución acuosa y comprende de 1 a 112 mg/ml de hidroclicuro de granisetron y 2 a 10 mg/ml de quitosano glutamato.
- 25 12. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 10, en la forma de una solución no acuosa.
13. Una composición de acuerdo a la reivindicación 12, que comprende al menos uno de etanol, propileno glicol, polietileno glicol, glicofurol, bencil benzoato y un polioxietileno derivado de aceite de ricino.
- 30 14. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 10, en la forma de un polvo.
15. Una composición de acuerdo a la reivindicación 14, donde el polvo contiene gránulos o microsferas
- 35 16. Una composición de acuerdo a la reivindicación 14 o 15, que comprende 30 a 70% en peso de granisetron (expresada como la base libre).

17. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la administración nasal a un paciente en necesidad de la misma.
18. Una composición de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en el tratamiento o prevención de náuseas y/o vómito.
- 5 19. El uso de grasinetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y quitosan, una sal, un derivado o sal de un derivado del mismo en la fabricación de un medicamento para administración nasal a un paciente en necesidad del mismo.
20. Uso de acuerdo a la reivindicación 17, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de náuseas y/o vómito.
- 10 21. Un dispositivo de suministro de medicamento nasal o un cartucho de dosis para uso en un dispositivo de suministro nasal de medicamento que comprende una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

Figura 1. Curvas de concentración de plasma después de la administración intravenosa e intranasal de las formulaciones del granisetron a las ovejas (media de cinco animales)

