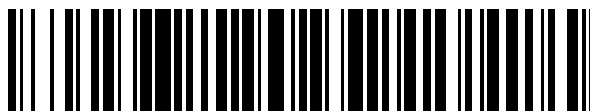


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 513**

51 Int. Cl.:

|                   |           |                     |           |
|-------------------|-----------|---------------------|-----------|
| <b>A61K 9/00</b>  | (2006.01) | <b>A61K 31/435</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 47/24</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/5513</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 47/10</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/335</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 47/32</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/505</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 47/28</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/4525</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 47/26</b> | (2006.01) |                     |           |
| <b>A61K 47/18</b> | (2006.01) |                     |           |
| <b>A61K 47/14</b> | (2006.01) |                     |           |
| <b>A61K 38/28</b> | (2006.01) |                     |           |
| <b>A61K 38/16</b> | (2006.01) |                     |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06796170 .6**
- 96 Fecha de presentación: **15.10.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1933809**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Composición para administración nasal**

30 Prioridad:  
**11.10.2005 US 724904 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.07.2012**

73 Titular/es:  
**YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY  
OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM  
HI TECH PARK, EDMOND J. SAFRA CAMPUS,  
THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM,  
GIVAT RAM, P.O. BOX 39135  
91390 JERUSALEM, IL**

72 Inventor/es:  
**TOUITOU, Elka;  
GODIN, Biana y  
DUCHI, Shafer**

74 Agente/Representante:  
**Illescas Taboada, Manuel**

**ES 2 385 513 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

## Composición para administración nasal

5 La administración nasal de fármacos es una forma popular para tratar enfermedades locales/respiratorias que se ha restringido tradicionalmente a la administración de fármacos para afecciones de la cavidad nasal, tales como congestión y alergias. Recientemente, sin embargo, ha habido un interés creciente en la nariz como alternativa a la administración oral y parenteral para muchos fármacos sistémicos y vacunas. La mucosa nasal ampliamente vascularizada e inmunogénica presenta ventajas potenciales para la absorción sistémica en términos de una acción

10 rápida, prevención de cualquier degradación y/o metabolismo entero-hepático indeseado del fármaco (mejor biodisponibilidad) y adherencia al tratamiento por parte del paciente, así como una mejor respuesta inmune en el caso de las vacunas. La vía nasal también podría proporcionar una alternativa sin agujas atractiva para fármacos actualmente inyectables que puede mejorar la adherencia al tratamiento por parte del paciente y permitir el uso prolongado de la automedicación para muchas enfermedades crónicas/afecciones agudas o vacunaciones. Algunos fármacos de acción sistémica para el tratamiento de la osteoporosis, medicaciones cardiovasculares y analgésicos ya están en el mercado en formulaciones nasales.

Sin embargo, aunque esta ruta está empezando a explorarse para la administración sistémica de fármacos, la limitación principal de la administración nasal es la insuficiente infiltración de los fármacos a través de la mucosa nasal. Además, las características anatómicas y fisiológicas de la nariz no son ideales para la administración de fármacos, ya que un área de superficie relativamente pequeña (150 cm<sup>2</sup>) impone limitaciones considerables a las formulaciones y candidatos de fármacos. Con esta ruta solo pueden usarse moléculas muy potentes. Por ejemplo, en el caso de los péptidos existe una relación inversa entre la biodisponibilidad y el peso molecular del péptido que indica que los péptidos con más de 30-40 aminoácidos requieren potenciadores de la penetración para conseguir una biodisponibilidad suficiente (en el intervalo del 10%). Hay dos rutas principales para la absorción de la molécula desde la cavidad nasal: paracelular (dirigida por difusión pasiva) o transcelular (dirigida por transporte activo mediado por receptor o vehículo). En ausencia de componentes de transporte activo, la mayoría de los péptidos atraviesan el epitelio nasal por la ruta paracelular, dirigida por difusión pasiva. Debido a la hidrofilia de los péptidos, la ruta transcelular es relevante principalmente para procesos de transporte o para transcitosis. Las dos rutas transcelulares son dependientes de energía y, por lo tanto, se denominan procesos de transporte activo.

La cuestión de mejorar la absorción nasal es importante. Se han investigado varias estrategias en la última década tales como quelantes de calcio (EDTA), inhibición de enzimas nasales (boro-leucina, aprotinina), inhibición del aclaramiento mucociliar (conservantes), solubilización de la membrana nasal (ciclodextrina, ácidos grasos, tensoactivos) y formación de micelas (tensoactivos). Muchos tensoactivos tales como los ácidos biliares, Laureth 9 y taurodeshidrofusidato (STDHF) resultaron ser bastante eficaces para aumentar la absorción nasal, pero producían efectos citotóxicos locales en las células ciliadas. Por lo tanto, aun tienen que descubrirse potenciadores con un perfil de seguridad aceptable bajo tratamiento crónico. Una mayor permeabilidad del fármaco a través de la mucosa nasal tiene el potencial de solucionar las limitaciones de la vía oral y de aproximarse a las ventajas de la infusión intravenosa. Serán necesarios potenciadores seguros y eficaces para obtener productos satisfactorios desde el punto de vista comercial.

Se ha descrito en la técnica la administración de materiales biológicamente activos en la piel y en las membranas celulares por medio de un vehículo acuoso que comprende la combinación de vesículas de lípidos y disolventes orgánicos miscibles con agua.

Por ejemplo, en el documento EP 158441 se describió un sistema de vehículo acuoso que contenía fosfolípidos y etanol, siendo la relación de pesos entre los componentes mencionados anteriormente de 40:1 a 1:20.

50 El documento US 2002/0048551 A1 divulga composiciones para administrar por vía nasal agentes que comprenden, en porcentajes en peso, de un 0,25 a un 20% de lecitina y de un 0,1 a un 10% de etanol.

El documento US 5.711.965 describe una solución que comprende fosfolípidos, etanol y agua en una relación de pesos de 10:16:74, respectivamente.

55 Los documentos US 5.540.934, US 5.716.638 y WO 03/000174 describen una composición acuosa que contiene vesículas (etosomas) en presencia de etanol.

60 El documento US 6.627.211 describe un vehículo adecuado para la administración de un agente anticonvulsivo en las membranas mucosas nasales. Parece ser que el contenido de disolventes orgánicos en dicho vehículo es relativamente elevado (de un 30% a un 60% de etanol y de un 30 a un 60% de propilenglicol).

Ahora se ha descubierto que una composición acuosa que contiene fosfolípidos en una concentración del 0,2 al 10% en peso, en combinación con uno o más alcoholes de cadena corta, en la que la concentración en peso de agua no es menor del 30% en peso y la concentración en peso de dicho alcohol o alcoholes está en el intervalo comprendido entre el 12 y el 30% en peso, puede adaptarse para uso como un vehículo de administración de fármacos por vía

intranasal.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de fosfolípidos, uno o más alcoholes C2-C4 y agua en la preparación de una composición vesicular adaptada para la administración intranasal de un agente activo, donde las concentraciones de dicho fosfolípidos y dicho uno o más alcoholes en dicha composición están en los intervalos del 0,2 al 10% y del 12 al 30% en peso, respectivamente, y el contenido en agua de dicha composición no es menor del 30% en peso.

Preferiblemente, el contenido de agua en la composición no es menor del 35%, y más preferiblemente no es menor del 45%. La relación de pesos entre el alcohol o los alcoholes y los fosfolípidos no es menor de 2:1, y más preferiblemente y no es menor de 5:1.

Los fosfolípidos adecuados para uso en la preparación de la composición de acuerdo con la presente invención incluyen fosfatidilcolina (PC), fosfatidilcolina hidrogenada, ácido fosfatídico (PA), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilglicerol (PPG) y fosfatidilinositol (PL). En el documento US 4.614.730 se describe la estructura química de los fosfolípidos que pueden usarse de acuerdo con la presente invención. Preferiblemente, los fosfolípidos están presentes en la composición de la invención a una concentración del 0,5 al 5% en peso.

La expresión alcoholes C2-C4, como se usa en el presente documento, se refiere a alcanoles que contienen 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los alcoholes a usar de acuerdo con la presente invención incluyen específicamente etanol, 1-propanol, alcohol isopropílico y alcohol terc-butílico, siendo especialmente preferido el primero. La concentración de etanol en la composición contemplada por la presente invención para uso como un vehículo de administración intranasal de fármacos preferiblemente está en el intervalo del 15 al 20% en peso.

De acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención, la composición comprende además uno o más polioles miscibles con agua, y especialmente glicoles (1,2-dioles, tales como etilenglicol y propilenglicol; siendo este último especialmente preferido), a una concentración del 1 al 30% en peso y, preferiblemente, del 5 al 20% en peso.

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse mezclando los diversos componentes, particularmente el agua, los fosfolípidos, uno o más alcoholes C2-C4 (y posiblemente también uno o más polioles) y el ingrediente activo en condiciones que permitan la formación de vesículas. Más específicamente, las composiciones de la presente invención pueden prepararse convenientemente disolviendo los fosfolípidos en el alcohol (o en la mezcla de alcohol/glicol), seguido de la adición del ingrediente activo, en forma de una solución acuosa del mismo o en una forma sólida, con la adición posterior de agua. La preparación de la composición preferiblemente se realiza con agitación, típicamente a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, que preferiblemente no es mayor de 50°C.

Como alternativa, se prepara una dispersión de los fosfolípidos y el ingrediente activo en agua, a la que se añade el alcohol, opcionalmente junto con poliol (por ejemplo, una mezcla de etanol y propilenglicol) con agitación, posiblemente con calentamiento.

También es posible preparar primero vesículas de lípidos liofilizadas que tienen el ingrediente activo encapsulado en su interior, y posteriormente dispersarlas en una mezcla de agua, el alcohol C2-C4 y opcionalmente el poliol.

Como se ha mencionado anteriormente, la combinación de fosfolípidos, agua y los disolventes orgánicos miscibles con agua (particularmente el alcohol y el poliol) de acuerdo con las concentraciones y relaciones de pesos especificadas anteriormente, permite la formación de una composición vesicular no irritante, presentando las vesículas presentes en su interior, cuyo tamaño varía entre 50 nm y unos pocos micrómetros, y más específicamente hasta 5 µm, buenas propiedades para mejorar la absorción nasal. La Figura 1 es una micrografía TE (electrónica de transmisión) de una composición específica de acuerdo con la presente invención (que contiene insulina como agente activo; la composición exacta se proporciona en los Ejemplos mostrados más adelante - entrada F en la tabla 1A). Puede verse que en este sistema específico, las estructuras vesiculares son multilamerales. Las vesículas se visualizaron por microscopía electrónica de transmisión (TEM) y microscopía electrónica de barrido. El análisis TEM se realizó usando un microscopio electrónico Philips TEM CM 12 (TEM, Eindhoven, The Netherlands) con un voltaje de aceleración de 100 kV.

De esta manera, la presente invención se refiere a métodos para administración intranasal, y a composiciones para administración intranasal que comprenden sistemas vesiculares formados a partir de al menos una molécula activa, fosfolípido, alcohol (C2-C4) y agua. Opcionalmente, la composición comprende además glicol (propilenglicol, transcitol, tetraglicol, etc.).

Los presentes solicitantes han descubierto que formulaciones farmacéuticas que incluyen los ingredientes anteriores podrían administrar cantidades terapéuticas de agentes a la circulación sistémica o al cerebro de mamíferos y tener un efecto terapéutico o profiláctico eficaz. La invención puede usarse para aplicaciones farmacéuticas, cosméticas, médicas, veterinarias, de diagnóstico y de investigación. La presente invención incluye la administración por vía

nasal al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo por medio de composiciones descritas anteriormente. La administración nasal puede ser para fines locales (en la mucosa de la nariz), para una administración sistémica a través de la circulación o para la administración en el SNC para curar enfermedades cerebrales.

5 Debe indicarse que la composición de acuerdo con la presente invención puede incluir excipientes adicionales que son bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, conservantes, agentes espesantes, codisolventes, adhesivos, antioxidantes, tampones, agentes potenciadores de la viscosidad y la absorción y agentes capaces de ajustar el pH y la osmolaridad de la formulación.

10 Los tensioactivos adecuados que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen agentes tensioactivos iónicos, no iónicos o anfóteros. Más específicamente, pueden usarse convenientemente tensioactivos hidrófilos (por ejemplo Tweens, Tween 80, Myrj, Brj, Labrasol etc.) o tensioactivos lipófilos (por ejemplo, Span 20, Span 60, Myrj, Arlacel 83 y similares), preferiblemente a una concentración en el intervalo del 0 al 25% en peso.

15 Los conservantes adecuados que pueden usarse con las presentes formulaciones incluyen, por ejemplo, bencilo, alcohol, parabenos, clorobutanol, sales de benzalconio y combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen tocoferoles, butilhidroxitolueno, metabisulfito sódico, metabisulfito potásico, palmitato de ascorbilo y similares. Estos conservantes y antioxidantes pueden estar presentes en las formulaciones en una concentración de aproximadamente un 0,001% hasta aproximadamente un 5% p/p.

20 Con respecto a los tampones, el sistema de administración nasal puede incluir un tampón para mantener la formulación a un pH de aproximadamente 7.0. El tampón particular, por supuesto, puede variar dependiendo del sistema de administración nasal particular usado, así como de la molécula activa específica seleccionada. Los tampones que son adecuados para uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, acetato, citrato, prolamina, carbonato y tampones fosfato y combinaciones de los mismos. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un agente de ajuste del pH.

30 Con respecto a los agentes espesantes, la viscosidad de las formulaciones de la presente invención puede mantenerse a un nivel deseado usando un agente espesante farmacéuticamente aceptable. Los agentes espesantes que pueden añadirse a las composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, metilcelulosa, goma xatana, tragacanto, adhesivos, goma guar, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero, alcohol polivinílico, alginatos, goma arábica, quitosanos, sistemas poliméricos mucoadhesivos tales como poli(acrilatos), derivados de celulosa, ácido hialurónico, derivados de ácido hialurónico, quitina, colágeno, pectina, almidón, poli(etilenglicol), polisacáridos sulfatados, carragenina, alginato de Na, gelatina, pectina y combinaciones de los mismos. La concentración deseada del agente espesante dependerá del agente seleccionado y de la viscosidad deseada.

40 Las composiciones también pueden comprender compuestos formadores de gel o bioadhesivos tales como carbopoles, alginatos, escleroglucano, derivados de celulosa, almidón, albúmina, geles pluronic, dietil aminoetil (DEAE)-sephadex, policarbófilo, ácido hialurónico, hialuronatos, almidón, gelatina, colágeno y otros. Las composiciones también pueden incorporarse en una crema w/o (agua/aceite) o crema o/w (aceite/agua), pomada hidrófila o pomada lipófila, geles, u otras bases semisólidas. Las composiciones podrían administrarse en la cavidad nasal como gotas, niebla, aerosoles, instilaciones, mediante el uso de una pipeta, dispositivos especiales, evaporadores, vaporizadores y similares.

Las formulaciones de la presente invención también pueden incluir agentes tales como potenciadores de la tolerancia para reducir o impedir que se seque la membrana mucosa y para prevenir su irritación.

50 Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden aplicarse a la cavidad nasal como líquidos, pulverizaciones, aerosoles, nebulizadores o preparaciones semisólidas. Las preparaciones semisólidas pueden estar basadas en geles, cremas w/o (agua en aceite) u o/w (aceite en agua) o pomadas hidrófilas/lipófilas. Las composiciones pueden contener un agente activo dispersado molecularmente (soluble, solubilizado, etc.) o las partículas finas/cristales del agente activo. Las composiciones podrían administrarse desde pulverizadores nasales, pulverizadores dosificadores, frascos compresibles, cuentagotas de líquidos, cuantagotas monodosis desechables, nebulizadores, sistemas de cartucho con ampollas monodosis, bombas monodosis, bombas de dos dosis, bombas de múltiples dosis o cualquier otro dispositivo. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden almacenarse en/administrarse desde un dispositivo/recipiente de pulverización o aerosol como se describe con detalle en Remington's Pharmaceutical Sciences (16ª edición, capítulos 83 y 92).

60 Con respecto a los dispositivos de pulverización, debe indicarse que pueden usarse tanto sistemas de una sola dosis (unitaria) como sistemas de múltiples dosis. Típicamente, un dispositivo de pulverización comprende un frasco y una bomba; dichos dispositivos están disponibles en el mercado en diversas fuentes. Típicamente, el volumen de líquido que se dispensa en una sola acción de pulverización está en el intervalo de 5 a 250 microlitros/cada orificio nasal/administración individual y la concentración del ingrediente activo en la formulación puede ajustarse fácilmente de tal forma que una o más pulverizaciones en los orificios nasales satisfagan el régimen de dosificación.

Además del dispositivo de pulverización descrito hay cartuchos de dosificación para uso en un dispositivo de administración nasal cargado con una composición como se ha descrito anteriormente.

5 También se describe un método para administrar un ingrediente farmacéutico activo a un paciente que lo necesita, comprendiendo dicho método la administración intranasal de una composición vesicular que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho ingrediente, fosfolípidos, uno o más alcoholes C2-C4 y agua, donde las concentraciones de dichos fosfolípidos y dichos uno o más alcoholes en dicha composición están en los intervalos del 0,2 al 10% y del 12 al 30% en peso, respectivamente, siendo el contenido de agua de dicha composición no menor del 20% y, preferiblemente, no menor del 30% en peso.

10 Los mamíferos incluyen seres humanos, animales domésticos, animales de laboratorio, animales de granja y animales silvestres.

15 El vehículo de administración intranasal de fármaco de acuerdo con la presente invención puede adaptarse para la administración de agentes activos que pueden usarse para fines médicos, farmacéuticos, veterinarios, de investigación o de diagnóstico. Sin embargo, los agentes activos especialmente preferidos a usar de acuerdo con la presente invención incluyen un agente antidiabético (por ejemplo, insulina o un derivado de la misma), un agente antimalárico (que más preferiblemente es dihidroartemisinina); un agente antiansiedad y un anticonvulsivo (que más preferiblemente es diazepam) y un agente antiemético (que más preferiblemente es clorhidrato de granisetron); un antiansiedad/antidepresivo (que más preferiblemente es clorhidrato de buspirona); un agente contra la esclerosis múltiple (que más preferiblemente es acetato de glatiramer); un agente antidepresivo/antisofofos (que más preferiblemente es paroxetina o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente de la misma); un agente anti-demenencia/Alzheimer (que más preferiblemente es rivastigmina); y un agente antiobesidad (que más preferiblemente es sibutramina).

25 Más específicamente, ahora se ha descubierto que el vehículo de administración intranasal de fármacos de acuerdo con la presente invención puede usarse para la administración intranasal de insulina. El término insulina o derivado de la misma, como se usa en el presente documento, incluye insulina de acción rápida (por ejemplo, insulina aspart, insulina glulisina, insulina lispro), de acción corta (regular), de acción intermedia (NPH), mezclas de acción intermedia y corta e insulina de acción prolongada (por ejemplo, insulina glargina, insulina detemir) (de acuerdo con la clasificación de la FDA como se muestra en [www.fda.gov/fdac/features/2002/chrt\\_insulin.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2002/chrt_insulin.html)). La insulina típicamente se administra a una dosis diaria de 1,5 a 150 UI.

35 Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración intranasal, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de insulina o un derivado de la misma junto con agua, fosfolípidos y uno o más alcoholes C2-C4, donde las concentraciones de dichos fosfolípidos y dichos uno o más alcoholes están en los intervalos del 0,2 al 10% y del 12 al 30% en peso, respectivamente, sin que el contenido de agua de dicha composición sea menor del 30% en peso. Preferiblemente, la composición comprende además un poliol y, más específicamente, propilenglicol, a una concentración en el intervalo del 1 al 30% en peso.

También se divulga un método para tratar la diabetes en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración intranasal de la composición que contiene insulina mencionada anteriormente.

45 También se ha descubierto que el vehículo de administración intranasal de fármaco de acuerdo con la presente invención puede usarse para la administración intranasal de diazepam. El diazepam es 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se ha descrito un método para la síntesis de diazepam, por ejemplo, por Sternbach LH, Reeder E, Keller O, & Metlesics W. [Quinazolines and 1,4-benzodiazepines III substituted 2-amino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxides. J Org Chem, 26: 4488-4497, 1961]. El diazepam típicamente se administra a una dosis diaria de 0,2 a 100 mg.

50 Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de diazepam junto con agua, fosfolípidos y uno o más alcoholes C2-C4, donde las concentraciones de dichos fosfolípidos y dichos uno o más alcoholes están en los intervalos del 0,2 al 10% y del 12 al 30% en peso, respectivamente, siendo el contenido de agua de dicha composición no menor del 30% en peso. Preferiblemente, la composición comprende además un poliol y, más específicamente, propilenglicol, a una concentración en el intervalo del 1 al 30% en peso.

60 También se describe un método para prevenir y/o tratar ataques epilépticos en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración intranasal de la composición que contiene diazepam mencionada anteriormente.

Ahora también se ha descubierto que es posible preparar una composición farmacéutica de Granisetron [un agente antiemético, que se denomina químicamente: endo-1-metil-N-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida] que es adecuada para la administración intranasal de dicho fármaco. El Granisetron se describe en el documento EP 200444; también se describen métodos para preparar granisetron en el documento WO03/080606. El Granisetron típicamente se administra a una dosis diaria de 0,1 a 10 mg.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de granisetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con agua, fosfolípidos y uno o más alcoholes C2-C4, donde las concentraciones de dichos fosfolípidos y dichos uno o más alcoholes están en los intervalos del 0,2 al 10% y del 12 al 30% en peso, respectivamente, sin que el contenido en agua de dicha composición sea menor del 30% en peso. Preferiblemente, la composición comprende además un poliol y, más específicamente, propilenglicol, a una concentración en el intervalo del 1 al 30% en peso.

También se divulga un método para tratar y/o prevenir la emesis en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración intranasal de la composición que contiene granisetron mencionada anteriormente.

Otras composiciones para administración intranasal contempladas por la presente invención comprenden:

(i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en buspirona, glatiramer, paroxetina, rivastigmina y subutramina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con:

(ii) agua;

(iii) fosfolípidos; y

(iv) uno o más alcoholes C2-C4;

donde las concentraciones de dichos fosfolípidos y uno o más alcoholes están en los intervalos del 0,2 al 10% y del 12 al 30% en peso, respectivamente, sin que el contenido de agua de dicha composición sea menor del 30% en peso. Preferiblemente, la composición comprende además un poliol, y más específicamente propilenglicol, a una concentración en el intervalo del 1 al 30% en peso.

También se divulga un método para prevenir y/o tratar la obesidad en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración intranasal de la composición que contiene sibutramina mencionada anteriormente. La sibutramina típicamente se administra a una dosis diaria de 1 a 30 mg. Su preparación se describe por Jeffery et al., [Synthesis of Sibutramine, A Novel Cyclobutylalkylamine Useful in the Treatment of Obesity and its Major Human Metabolites, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 2583-2589 (1996)] y también en las Patentes de Estados Unidos N° 4.746.680; 4.929.629 y 5.436.272.

También se divulga un método para prevenir y/o tratar la demencia y, específicamente, la enfermedad de Alzheimer en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración intranasal de la composición que contiene rivastigmina mencionada anteriormente. La rivastigmina puede administrarse como su sal tartrato de hidrógeno a una dosis diaria de 1 a 20 mg.

También se divulga un método para tratar la esclerosis múltiple en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración intranasal de la composición que contiene glatiramer mencionada anteriormente. Glatiramer típicamente se administra a una dosis diaria de 1 a 60 mg. El acetato de glatiramer es una mezcla de polipéptidos compuesta por alanina, ácido glutámico, lisina y tirosina en una relación molar de aproximadamente 4,6:1,5:3,6:1,0, respectivamente, que se sintetiza polimerizando químicamente los cuatro aminoácidos, formando productos con pesos moleculares medios que varían de aproximadamente 4000 a aproximadamente 13.000 daltons. Las correspondientes fracciones molares son aproximadamente 0,427 para la alanina, 0,141 para el ácido glutámico, 0,337 para la lisina y 0,093 para la tirosina, y pueden variar aproximadamente en +/- un 10%.

También se divulga un método para tratar la depresión y/o los sofocos en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración intranasal de la composición que contiene paroxetina mencionada anteriormente. La paroxetina típicamente se administra a una dosis diaria de 5 a 100 mg. Su preparación se describe, por ejemplo, en los documentos US 6.956.121 y US 6.686.473.

Un aspecto especialmente importante está relacionado con el tratamiento de la malaria. En regiones del mundo donde es prevalente la malaria, la infección por *Plasmodium* es la razón de que haya unas tasas de mortalidad tan altas (cientos de miles de muertes), especialmente entre los niños. Muchos pacientes con malaria aguda no pueden tolerar la terapia oral y es necesario el tratamiento parenteral, que solo puede adquirirse en hospitales. Sin embargo, estas comodidades normalmente son inaccesibles.

Ahora se ha descubierto que un fármaco antimalárico administrado por vía intranasal es tan eficaz o incluso más eficaz que la administración i.p. Este descubrimiento prepara el terreno para la formulación de una composición farmacéutica para administración intranasal que comprende un vehículo y al menos un agente antimalárico.

Son ejemplos de fármacos antimaláricos derivados de artemisinina, dihidroartemisinina, artemotil, cloroquina, primaquina, doxicilina, quinina, aminoquinolinas, alcaloides de cinchona, antifolatos, quinidina, melfoquina, halofantrina, lumefantrina, amodiaquina, pironaridina, tafenoquina, artesunatos, arteméter, artemotil, biguanidas, proguanil, cloproguanil, diaminopirimidinas, piremetermina, trimetoprim, dapsona, sulfonamidas, atovaquona, sulfadoxina-pirimetamina, N-acetil cisteína, piperquina, DHA-piperquina, lumefantrina, dermaseptinas, bisfosfonatos, quercitina, etc.

También se divulga una composición farmacéutica para administración intranasal que comprende un vehículo y al menos un fármaco antimalárico, donde dicho vehículo más preferiblemente es un vehículo vesicular (particularmente un vehículo que contiene vesículas suspendidas en su interior), y también con el uso de un agente antimalárico en la preparación de un medicamento para tratar la malaria por vía intranasal.

5 Una composición intranasal puede comprender cualquier vehículo o combinación de vehículos considerados adecuados para la administración intranasal. La composición puede comprender al menos un agente antimalárico en combinación con el vehículo de administración intranasal de fármaco como se ha descrito anteriormente, comprendiendo dicho vehículo no menos de un 30% de agua, de un 12 a 30% en peso de alcohol(es) C2-C4, de un 10  
1 a un 30% en peso de uno o más polioles miscibles con agua, y de un 0,2 a un 10% de fosfolípidos dispuestos en una estructura vesicular. Otras características de la composición antimalárica son como se han descrito anteriormente en relación con dicho vehículo de administración intranasal de fármaco.

15 También se describe un método para tratar la malaria (incluyendo la malaria cerebral) que comprende: administrar por vía intranasal a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un fármaco antimalárico. El fármaco antimalárico puede ser dihidroartemisinina, que típicamente se administra en el siguiente régimen de dosificación: Adultos: 40-120 mg/día en dosis divididas durante 6-7 días; Niños: 2-4 mg/kg en una dosis de carga dividida el primer día seguido de 1-2 mg/kg diariamente durante 6 días. La dihidroartemisinina puede prepararse por reducción de artemisinina con borohidruro sódico; [A. Brossi et al., Arteether, a New  
20 Antimalarial Drug: Synthesis and Antimalarial Properties, J. Med. Chem. 31, 645-650 (1988)].

Como se usa en el presente documento, la administración por vía nasal o la administración nasal incluyen la administración de las composiciones en gotas nasales en las membranas mucosas del conducto nasal o la cavidad nasal del mamífero. Dichas formulaciones pueden administrarse, por ejemplo, como una pulverización nasal, inhalador nasal, gota nasal, aerosol, propulsor, dispersión a presión, aerosol acuoso, nebulizador, suspensión nasal, instilación, gel nasal, pomada nasal y crema nasal con la ayuda de cualquier dispositivo nuevo o antiguo. La administración de las composiciones de la presente invención también puede realizarse usando un tampón nasal o esponja nasal que contenga las composiciones.

30 El ingrediente activo también puede ponerse en una base viscosa añadiendo a los sistemas de administración anteriores ingredientes usados convencionalmente tales como gomas naturales, celulosa y derivados, polímeros acrílicos (por ejemplo, carbopol) y polímeros vinílicos (polivinilpirrolidona), escleroglucanos, xilano, alginatos, alginato cálcico, hialuronatos, colagenatos, geles de almidón, sistemas de gelatina y vehículos de quitosano.

35 Debe entenderse que el vehículo de administración intranasal de fármaco de acuerdo con la presente invención no está limitado para la administración de los ingredientes activos específicos mencionados anteriormente. Debe tenerse en cuenta que el agente activo puede ser una molécula sintética definida químicamente, un péptido sintético o natural, una proteína, un polisacárido o un ácido nucleico tal como ARN o ADN. El agente activo también puede denominarse compuesto activo, fármaco, sustancia farmacéutica, sustancia medicinal, agente terapéutico y similares. Los agentes activos que pueden administrarse por medio de las composiciones anteriores solos o en combinaciones son, sin limitación:

- Agentes antimaláricos (por ejemplo, derivados de artemisinina, dihidroartemisinina, artemotil, cloroquina, primaquina, doxicilina, quinina, aminoquinolinas, alcaloides de cinchona, antifolatos, quinidina, melfoquina, halofantrina, lumefantrina, amodiaquina, pironaridina, tafenoquina, artesunatos, arteméter, artemotil, biguanidas, proguanil, cloproguanil, diaminopirimidinas, piremetamina, trimetoprim, dapsona, sulfonamidas, atovacuona, sulfadoxina-pirimetamina, N-acetil cisteína, piperquina, DHA-piperquina, lumefantrina, dermaseptinas, bisfosfonatos, quercitina etc. Los fármacos podrían usarse solos o en combinaciones).
- 45 - Fármacos de especialidades farmacéuticas publicitarias (por ejemplo, antipiréticos, anestésicos, supresores de la tos, etc.)
- Agentes anti infecciosos
- Agentes antimaláricos (tales como dihidroartemisinina, etc.)
- Antibióticos (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, tetraciclinas, aminoglicósidos, agentes contra la tuberculosis, doxiciclina, ciprofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, carbapenémicos, azitromicina, claritromicina, eritromicina, cetóolidos, penémicos, trobramicina, filgrastim, pentamidina, microcidina, clerocidina; amikacina, etc.)
- 55 - Antifúngicos/Antimicóticos (metronidazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, bifonazol, fluconazol, amfotericina B, natamicina, nistatina, ciclopiroxolamina, etc.)
- Moléculas genéticas (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido, ácidos nucleicos, oligonucleótidos, ADN, ARN)
- 60 - Agentes anticancerosos (por ejemplo, agentes antiproliferativos, agentes antivascolarización, taxol, etopósido, cisplatino, etc.)
- Agentes antiprotozoarios
- Antivirales (por ejemplo, aciclovir, ganciclovir, ribavirina, agentes anti-VIH, agentes anti-hepatitis, famciclovir, valaciclovir, didanosina, saquinavir, ritonavir, lamivudina, stavudina, zidovudina, etc.)
- 65 - Fármacos antiinflamatorios (por ejemplo, AINE, agentes esteroideos, cannabinoides, antagonistas de leucotrieno, tacrolimus, sirolimus, everolimus, etc.)

## ES 2 385 513 T3

- Moléculas anti-alérgicas (por ejemplo, antihistamínicos, fexofenadina)
- Broncodilatadores
- Vacunas y otras moléculas inmunogénicas (por ejemplo, toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido, vacuna pertussis acelular, vacuna contra las paperas, vacuna contra la viruela, vacunas anti-VIH, vacunas de hepatitis, vacunas de neumonía, vacunas de la gripe, anticuerpos contra TNF-alfa, etc.)
- 5 - Anestésicos, anestésicos locales.
- Antipiréticos (por ejemplo, paracetamol, ibuprofeno, diclofenaco, aspirina, etc.)
- Agentes para el tratamiento de acontecimientos severos tales como ataques cardiovasculares, ictus, hipoglucemias, etc.
- 10 - Afrodisíacos de plantas o sintéticos.
- Anti-náuseas y anti-vómitos.
- Inmunomoduladores (inmunoglobulinas, etc.)
- Fármacos cardiovasculares (por ejemplo, beta-bloqueantes, alfa-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, etc.)
- 15 - Hormonas peptídicas y esteroideas (por ejemplo, insulina, derivados de insulina, insulina detemir, insulina monomérica, oxitocina, LHRH, análogos de LHRH, hormona adrenocorticotrópica, somatropina, somatropina, leuprolida, calcitonina, hormona paratiroidea, estrógenos, testosterona, corticosteroides suprarrenales, megestrol, progesterona, hormonas sexuales, hormonas de crecimiento, factores de crecimiento, etc.)
- Fármacos relacionados con péptidos y proteínas (por ejemplo, aminoácidos, péptidos, polipéptidos, proteínas)
- 20 - Vitaminas (por ejemplo vitamina A, vitaminas del grupo B, ácido fólico, Vit C, Vit D, Vit E, Vit K, niacina, derivados de Vit D, etc.)
- Fármacos del Sistema Nervioso Autonomo
- Agentes Fertilizantes
- Antidepresivos (por ejemplo, bupropión, venlafaxina, benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), sertralina, citalopram, antidepresivos tricíclicos, paroxetina, trazodona, litio, bupropión, sertralina, fluoxetina, etc.)
- 25 - Agentes para dejar de fumar (por ejemplo, bupropión, nicotina, etc.)
- Agentes para tratar el alcoholismo y el síndrome de abstinencia de alcohol
- Agentes reductores de lípidos (por ejemplo, inhibidores de la 3 hidroxil-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, simvastatina, atorvastatina, etc.)
- 30 - Fármacos para el SNC o la médula espinal (benzodiazepinas, lorazepam, hidromorfona, midazolam, Acetaminofeno, 4'-hidroxiacetanilida, barbituratos, anestésicos, etc.)
- Agentes antiepilépticos (por ejemplo ácido valproico y sus derivados, carbamazepina, etc.)
- Antagonistas de angiotensina (por ejemplo, valsartán, etc.)
- 35 - Agentes antipsicóticos y agentes antiesquizofrénicos (por ejemplo, quetiapina, risperidona)
- Agentes para el tratamiento del síndrome Parkinsoniano (por ejemplo, L-dopa y sus derivados, trihexifenidilo, etc.)
- Fármacos anti-Alzheimer (por ejemplo inhibidores de colinesterasa, galantamina, rivastigmina, donepezil, tacrina, memantina, antagonistas de N-metil D-aspartato (NMDA)).
- 40 - Agentes para el tratamiento de la diabetes no dependiente de insulina (por ejemplo, metformina)
- Agentes contra la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, papaverina, vardenafil, PGE1, etc.)
- Prostaglandinas
- Agentes para la disfunción de la vejiga (por ejemplo, oxibutinina, bromuro de propantelina, trospio, succinato de solifenacina, etc.)
- 45 - Agentes para el tratamiento del síndrome menopáusico (por ejemplo, estrógenos, compuestos no estrogénicos, etc.)
- Agentes para el tratamiento de sofocos en mujeres post-menopáusicas
- Agentes para el tratamiento de hipogonadismo primario o secundario (por ejemplo, testosterona, etc.)
- Citocinas (por ejemplo, TNF, interferones, IFN-alfa, IFN-beta, interleucinas etc.)
- 50 - Estimulantes del SNC
- Relajantes musculares
- Agentes contra gases paralizantes
- Estimuladores/depresores del apetito (por ejemplo, cannabinoides, etc.)
- Modificadores de la absorción gastrointestinal
- 55 - Narcóticos y antagonistas (por ejemplo, opiáceos, oxicodona etc.)
- Analgésicos (opiáceos, endorfinas, tramadol, codeína, AINE, gabapentina etc.)
- Hipnóticos (Zolpidem, benzodiazepinas, barbituratos, ramelteón, etc.)
- Histamínicos y Antihistamínicos
- Fármacos antimigraña (por ejemplo, imipramina, propranol, sumatriptán, por ejemplo)
- 60 - Agentes de diagnóstico (por ejemplo, Fenolsulfonftaleína, Colorante T-1824, Colorantes Vitales, Ferrocianuro Potásico, Secretina, Pentagastrina, Ceruleína, etc.)
- Descongestionantes o fármacos antiinflamatorios tópicos
- Agentes anti-acné (por ejemplo, derivados de ácido retinoico, doxicilina, minociclina, etc.)
- Medicación relacionada con ADHD (por ejemplo, metilfenidato, dextetilfenidato, dextroanfetamina, mezcla racémica de d- y l-anfetamina, pemolina, etc.)
- 65 - Agentes diuréticos



- Agentes anti-osteoporóticos (por ejemplo bisfosfonatos, aledronato, pamidronato, tifostinas, etc.)
- Fármacos para el tratamiento del asma
- Agentes anti-espasmódicos (por ejemplo, papaverina, etc.)
- 5 - Agentes para el tratamiento de la esclerosis múltiple y otros trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, mitoxantrona, acetato de glatiramer, interferón beta-1a, interferón beta-1b, etc.)
- Agentes derivados de plantas procedentes de extractos de hojas, raíces, flores, semillas tallos o ramas.

**En los dibujos**

10 La Figura 1 es una micrografía TE de vesículas de insulina en una Composición F de acuerdo con la invención.

15 La Figura 2 es un gráfico que muestra los niveles de glucosa en sangre (% del inicial) en ratones después de la administración intranasal de 25 µl de Composición G de insulina (control acuoso que contiene 58 UI/ml) frente a ratones no tratados.

20 La Figura 3 es un gráfico que muestra los niveles de glucosa en sangre (% del inicial) en ratones después de la administración intranasal de 25 µl de composiciones C de insulina humana (una composición de la invención que contiene 58 UI/ml de insulina) y D (placebo) frente a ratones no tratados.

La Figura 4 es un gráfico que muestra los niveles de glucosa en sangre (% del inicial) en ratones después de la administración intranasal de 25 µl de Composición F de insulina (una composición de la invención que contiene 20 UI/ml de insulina) frente a ratones no tratados.

25 La Figura 5 es un gráfico que muestra los niveles de glucosa en sangre (% del inicial) en ratones después de la administración intranasal de 25 µl de composiciones N y O de insulina (composiciones de la invención que contienen 58 UI/ml de insulina) frente a ratones no tratados.

30 La Figura 6 es un diagrama de barras que muestra los resultados del ensayo de contorsión en ratones después de la administración de composición vesicular de diazepam antes de la inducción de contorsión con ácido acético frente a un control no tratado.

35 La Figura 7 es un diagrama de barras que muestra los resultados del ensayo de contorsión en ratones después de la administración de vehículo vesicular de diazepam (dosis de fármaco 5 mg/kg) simultáneamente con inducción de contorsión con solución de ácido acético frente a un control no tratado.

40 La Figura 8 es un diagrama de barras que muestra los resultados del ensayo de contorsión en ratones después de la administración intranasal (IN) de composición de diazepam en vesículas etanólicas de fosfolípidos (5 mg/kg) e inyección subcutánea (SC) de diazepam simultáneamente con la inducción de contorsión con solución de ácido acético frente a un control no tratado.

45 La Figura 9 es un gráfico que representa los cambios en el peso de las ratas después de la administración de jarabe de ipecac e inducción del síndrome de Pica el día 3. Animales tratados por vía intranasal con Composición B de granisetron HCl (IN-GR, 1,5 mg de fármaco/kg de rata, n=5) frente a un control no tratado (n=5).

50 La Figura 10 es un gráfico que muestra los cambios en el consumo de alimentos en ratas después de la administración de jarabe de ipecac e inducción del síndrome de Pica el día 3. Animales tratados por vía intranasal con Composición B de granisetron HCl (IN-GR, 1,5 mg de fármaco/kg de rata, n=5) frente al control no tratado (n=5).

55 La Figura 11 es un gráfico que muestra los cambios en el consumo de caolín en ratas después de la administración de jarabe de ipecac e inducción del síndrome de Pica el día 3. Animales tratados por vía intranasal con Composición B de granisetron HCl (IN-GR, 1,5 mg de fármaco/kg de rata, n=5) frente a control no tratado (n=5).

60 La Figura 12 es una micrografía CLS (láser confocal de barrido) que muestra el transporte de Rodamina B a través de la mucosa nasal a partir de la composición de la invención aplicada durante 0,5 horas en el orificio nasal de rata. Blanco significa la mayor intensidad fluorescente.

65 La Figura 13 es un gráfico que muestra los niveles de glucosa en sangre (% del inicial) en ratones después de la administración intranasal de 25 µl de composiciones de insulina en un estudio comparativo. La concentración de insulina humana en todas las composiciones es de 63 UI/ml. La Composición I es una composición de la invención; la Composición II es una composición de control que tiene sólo un 10% de EtOH; la Composición III es una composición de control liposomal.

**Ejemplos**Materiales

- 5 La solución de insulina usada para la preparación de las Composiciones C-V es solución acuosa de Insulina Humana Biosintética 100 UI/ml (Actrapid, Novartis).

**Ejemplo 1****10 Composición que contiene insulina**

- Se disolvieron 20 mg de fosfolípidos (Phospholipon 90, Natterman) en 0,3 g de etanol (J. T. Baker) y a esta solución se le añadieron 0,1 g de propilenglicol. La solución obtenida se añadió lentamente a los 0,58 g de la solución acuosa de insulina humana (100 UI/ml) con agitación constante a temperatura ambiente. La composición se agitó durante 5 minutos más. También es posible introducir la solución acuosa de insulina humana en la solución de fosfolípidos en etanol y propilenglicol. La composición final contenía 58 UI de insulina/g.

**Ejemplo 2****20 Composición que contiene insulina**

- Se disolvieron 15 mg de fosfolípidos (Phospholipon 90) en una mezcla de 225 mg de etanol y 75 mg de propilenglicol. A la solución obtenida, se le añadieron lentamente 685 mg de solución acuosa de insulina (100 UI/ml) con agitación constante a una temperatura de 40 °C. La composición se agitó durante 5 minutos más. La composición final contenía 68,5 UI de insulina/g. Esta composición también se prepara a temperatura ambiente.

**Ejemplo 3****30 Composición que contiene insulina**

- A liposomas liofilizados que contenían 40 mg de fosfolípidos y 16 UI de insulina humana, se les añadió una mezcla de 0,6 g de EtOH, 0,2 g de PG y 1,16 g de DDW (agua doble destilada) en alícuotas con agitación constante a temperatura ambiente. La composición se agitó durante 5 minutos más. La composición final contenía 58 UI de insulina/g (1,45 UI de insulina/25 µl).

**Ejemplo 4****40 Composición que contiene insulina**

- A una dispersión liposomal que contenía 30 mg de fosfolípidos, 137 UI de insulina y 685 mg de DDW, se le añadieron 225 mg de EtOH y 75 mg de propilenglicol con agitación constante a temperatura ambiente. La composición se agitó durante 5 minutos más. La composición final contenía 68,5 UI de insulina/g.

**Ejemplo 5****45 Composición que contiene insulina**

- Se dispersaron 0,05 g de Carbopol 974P en 1 ml de solución acuosa de insulina (100 UI/ml). En un recipiente separado, se disolvieron 0,5 g de Phospholipon 90 y 0,15 g de colesterol en 1,85 g de etanol y a esta solución se le añadieron 0,95 g de propilenglicol. A esta mezcla se le añadieron 0,65 g de Tween 20. Al sistema obtenido se le añadieron lentamente 4,8 ml de solución acuosa de insulina (100 UI/ml) con agitación constante a temperatura ambiente en un mezclador Heidolph (650 rpm). La composición se agitó durante 5 minutos más. La fase se añadió lentamente a dispersión de Carbopol en solución acuosa de insulina con mezcla constante a 400 rpm. Al sistema obtenido se le añadieron lentamente 0,05 g de trietanolamina (TEA) con mezcla constante a 400 rpm.

**Ejemplo 6****60 Composición que contiene insulina**

- Se dispersaron 0,01 g de Carbopol 974P en 1,18 ml de DDW. En un recipiente separado, se disolvieron 0,5 g de fosfolípidos (Phospholipon 90) y 0,02 g de ceramida en 1,48 g de etanol y a esta solución se le añadió 1 g de propilenglicol. Al sistema obtenido se le añadieron lentamente 5,8 ml de solución acuosa de insulina (100 UI/ml) con agitación constante a temperatura ambiente en un mezclador Heidolph (650 rpm). La composición se agitó durante 5 minutos más. Esta fase se añadió lentamente a dispersión de Carbopol en DDW con mezcla constante a 400 rpm. Al sistema obtenido se le añadieron lentamente 0,01 g de trietanolamina (TEA) con mezcla constante a 400 rpm.

**Ejemplo 7**

**Composiciones que contienen dihidroartemisinina**

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Dihidroartemisinina | 23-350 mg   |
| Fosfolípido         | 70-250 mg   |
| Etanol              | 750-1050 mg |
| Propilenglicol      | 350-1000 mg |
| Agua hasta          | 3,5 g       |

5 Preparación: Se disolvió el fosfolípido en etanol y a esta solución se le añadió propilenglicol. A la solución obtenida se le añadió DHA y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 3-4 días. Después se añadió DDW a la composición lentamente con agitación constante. La composición se agitó durante 15 minutos más.

10 **Ejemplo de referencia 8**

**Composición que contiene diazepam**

15 Se disolvió 1 g de fosfolípido de soja en una mezcla de 3 g de etanol y 9,8 g de propilenglicol y a esta solución se le añadieron 400 mg de diazepam y 2,4 de Labrasol. Se añadió lentamente agua (3,4 g) precalentada a 40 °C con agitación constante en un mezclador Heidolph (650 rpm). La composición se agitó durante 15 minutos más. La composición final contiene un 2% p/p de diazepam.

20 **Ejemplo 9**

**Composición que contiene Granisetron HCl**

25 Se disolvieron 50 mg de fosfolípidos de soja en 150 mg de etanol. A esta solución se le añadieron 200 mg de propilenglicol y 10 mg de Labrasol y se mezclaron. A la mezcla obtenida se le añadieron 15 mg de granisetron y se disolvieron. Se añadieron 575 microlitros de DDW (a temperatura ambiente) muy lentamente con agitación vortical constante. La composición se agitó durante 5 minutos más.

**Ejemplo 10**

30 **Composición que contiene Granisetron HCl**

35 Se disolvieron 70 mg de Phospholipon 90 en 150 mg de etanol. A esta solución se le añadieron 230 mg de propilenglicol y se mezclaron. A la mezcla obtenida se le añadieron 20 mg de granisetron HCl y se disolvieron. Se añadieron 530 microlitros de DDW (precalentado a 40 °C) muy lentamente con agitación vortical constante. La composición se agitó durante 15 minutos más.

**Ejemplo11**

40 **Efecto hipoglucémico (niveles de glucosa en sangre reducidos) mediante la administración intranasal de insulina**

Las Tablas IA e IB detallan diversas composiciones de insulina humana, que se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-6 anteriores.

45

Tabla IA

| Componente, %p/p   | C    | D (Referencia) | E    | F   | G (Referencia) | H (Referencia) |
|--|------|----------------|------|-----|----------------|----------------|
| Solución acuosa de insulina  | 58   | -              | 68,5 | 20  | 58             | 58             |
| Phospholipon 90  | 2    | 2              | 1,5  | 2   | -              | 2              |
| Etanol   | 30   | 30             | 22,5 | 30  | -              | 10             |
| Propilenglicol   | 10   | 10             | 7,5  | 10  | -              | 10             |
| Agua (doble destilada)   | -    | 58             | -    | 38  | 42             | 20             |
| Dosis final de insulina administrada a ratones UI/25 µl de Composición | 1,45 | 0              | 1,71 | 0,5 | 1,45           | 1,45           |

Tabla IA (continuación):

| Componente %p/p  | H    | I (Referencia) | J    | K     | L    | M    |
|--|------|----------------|------|-------|------|------|
| Solución acuosa de insulina  | 58   | -              | 58   | 58    | 58   | 58   |
| Phospholipon 90  | 2    | 2              | 1    | 0,25  | 0,5  | 5    |
| Etanol   | 12   | 12             | 15   | 15    | 15   | 12,5 |
| Propilenglicol   | 10   | 10             | 5    | 10    | 12   | 5    |
| Agua (doble destilada)   | 18   | 76             | 21   | 16,75 | 14,5 | 19,5 |
| Dosis final de insulina administrada a ratones UI/25 µl de Composición | 1,45 | 0              | 1,45 | 1,45  | 1,45 | 1,45 |

Tabla IB

| Componente, % p/p           | N  | O  | P  | Q   | R   | S   | T    | U    | V    |
|-----------------------------|----|----|----|-----|-----|-----|------|------|------|
| Solución acuosa de insulina | 58 | 58 | 58 | 58  | 58  | 58  | 58   | 58   | 58   |
| Phospholipon 90             | 5  | 2  | 9  | 10  | 8   | 1   | 5    | 5    | 1    |
| Colesterol                  | -  | -  | 1  | -   | -   | 0,1 | 1,5  | -    | -    |
| Ceramida                    | -  | -  | -  | 1   | -   | -   | -    | 0,2  | -    |
| Tween 20                    | -  | -  | -  | 1,8 | -   | -   | 6,5  | -    | -    |
| Etanol                      | 15 | 15 | 20 | 20  | 20  | 20  | 18,5 | 14,8 | 12   |
| Propilenglicol              | 10 | 10 | 12 | 9   | 10  | 10  | 10   | 10   | 15   |
| Agua (doble destilada)      | 12 | 15 | -  | -   | 3,9 | 9,8 | -    | 11,9 | 13,5 |
| Hidroxipropil celulosa      | -  | -  | -  | 0,2 | 0,1 | -   | -    | -    | 0,5  |
| Carbopol                    | -  | -  | -  | -   | -   | 0,1 | 0,5  | 0,1  | -    |

- 5 El efecto de la administración nasal de insulina a ratones por medio de las composiciones descritas en las Tablas IA e IB se ensayó como se indica a continuación.

Los experimentos se realizaron en ratones macho C75/bl (peso 22-28 g). Se aplicaron 25 µl de las Composiciones (véanse las Figuras y la Tabla) en la cavidad nasal del animal bajo una corta anestesia con isoflurano. Los ratones no habían recibido alimento durante el experimento. Los niveles de glucosa en sangre se midieron por el método de glucosa oxidasa usando el Glucómetro Elite (tiras desechables). Las mediciones se realizaron empezando una hora antes de la administración intranasal de las Composiciones y hasta un máximo de 8 horas después de la administración. Las composiciones D e I se usaron como controles de Placebo para las Composiciones C y H, respectivamente. La Composición G sirvió como control de solución acuosa de insulina.

Las Figuras 2-5 presentan los perfiles de los Niveles de Glucosa en Sangre (NGS) después de la administración de diversas composiciones de insulina. La administración de las composiciones D e I (controles de placebo) o la composición G (control acuoso) no tuvo ningún efecto sobre los NGS (Figuras 2 y 3). Las composiciones C, F, N y O mejoraron significativamente la absorción intranasal de insulina reduciendo los NGS.

#### Ejemplo 12

#### Tratamiento y profilaxis de malaria mediante la administración intranasal de dihidroartemisinina (DHA)

- 25 La Tabla II detalla composiciones de dihidroartemisinina, que se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 anterior.

Tabla II:

| Componente, % p/p         | A     | B     | C     | D    | E  |
|---------------------------|-------|-------|-------|------|----|
| Dihidroartemisinina (DHA) | 0,66  | 0,66  | 0,33  | 0,40 | 10 |
| Phospholipon 90           | 2     | 2     | 5     | 2    | 5  |
| Etanol                    | 27    | 20    | 17    | 22   | 28 |
| Propilenglicol            | 10    | 20    | 20    | 15   | 25 |
| Tween 20                  | -     | 10    | -     | 5    | 2  |
| Agua (doble destilada)    | 54,34 | 47,34 | 57,67 | 55,6 | 30 |

- 30 Las composiciones descritas en la Tabla II se ensayaron como se indica a continuación.

Se realizaron experimentos *in vivo* en ratones ICR hembra infectados con  $10^6$  eritrocitos con el parásito *Plasmodium berghei anka*, un modelo de malaria cerebral con sorprendentes similitudes con la enfermedad humana. Las infecciones se supervisaron usando frotis de sangre finos teñidos con giemsa preparados a partir de sangre de la cola. Los animales se trataron bajo anestesia con isoflurano con 10 mg de DHA/kg/día en dos dosis diarias divididas

mediante dos regímenes de dosificación: régimen de profilaxis- que empieza 2 días antes de la infección durante un total de días; régimen de tratamiento- que empieza el día 2 después de la infección (parasitemia detectada en primer lugar) durante un total de 4 días. Los ratones se trataron mediante administración intranasal o mediante la inyección i.p. que contenía las mismas dosis de DHA. Los controles incluían placebo (vehículo de administración únicamente) y animales infectados no tratados. Los experimentos se realizaron de acuerdo con las pautas institucionales para el cuidado de animales.

Los resultados muestran que no se detectaron parásitos en el grupo de animales con régimen de profilaxis tratados con administración intranasal de DHA en el vehículo de potenciación de la infiltración, pero aparecieron en el 74% de los ratones tratados en el mismo régimen por inyección i.p. de DHA. En el régimen de tratamiento, el 75% de los ratones que recibieron DHA intranasal sobrevivieron, en comparación con únicamente el 19% del grupo de tratamiento i.p. La anestesia con isoflurano y la administración del vehículo de placebo no afectaron al desarrollo de la enfermedad. Todos los ratones de los grupos de control sucumbieron a la parasitemia.

En conclusión, se ha demostrado que la administración intranasal de DHA desde un vehículo que potencia la infiltración, era eficaz para la profilaxis y tratamiento de la malaria anémica y cerebral en ratones.

### **Ejemplo 13**

#### **Administración intranasal de diazepam**

La eficacia de la administración intranasal de la composición que contiene diazepam preparada de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 8 se ensayó por medio de los siguientes experimentos.

Experimento 1: Los experimentos se realizaron en ratones Balb/c hembra (21-26 g). Se usaron dos grupos experimentales: grupo de control (no tratado) (n=6) y tratado (n=6). A los animales del grupo de tratamiento activo se les administraron 2,9 µl de composiciones vesiculares etanólicas de fosfolípidos intranasales de Diazepam en cada orificio nasal (5 mg/kg de animal). Media hora después de la aplicación nasal, a cada animal de los grupos tratado y de control se le administró IP ácido acético al 0,6% (10 ml/kg) y se encerró individualmente en una jaula con un suelo plano y uniforme. El efecto antinociceptivo se registró contando el número de contorsiones 5 minutos después de la inyección de ácido acético durante un periodo de 10 minutos. Una contorsión se indica por constricción abdominal y estiramiento de al menos un miembro posterior.

La Figura 6 es un diagrama de barras que ilustra los resultados obtenidos, que muestran que la administración intranasal de diazepam a partir de la composición vesicular 0,5 horas antes de la inyección de ácido acético prevenía eficazmente los episodios de contorsión.

Experimento 2: El experimento se realizó en ratones Balb/c hembra (21-26 g). Se usaron dos grupos experimentales: grupo de control (no tratado) (n=6) y grupo tratado (n=6). A los animales del grupo de tratamiento activo se les administraron 2,9 µl de composición vesicular intranasal de Diazepam en cada orificio nasal (5 mg/kg de animal). Inmediatamente después de la aplicación nasal (t=0), a cada animal del grupo tratado y de control se le administró IP ácido acético al 0,6% (10 ml/kg) y se encerró individualmente en una jaula con un suelo plano uniforme. La antinocicepción se registró contando el número de contorsiones 5 minutos después de la inyección de ácido acético durante un periodo de 10 minutos.

La Figura 7 es un diagrama de barras que ilustra los resultados obtenidos, que muestran que la administración intranasal de diazepam a partir de la composición vesicular simultáneamente con la inyección de solución de ácido acético era eficaz para tratar los episodios de contorsión.

Experimento 3: Los experimentos se realizaron en ratones Balb/c hembra (21-26 g). Se usaron tres grupos experimentales: control (no tratados) (n=4), ratones a los que se administró por vía intranasal la composición vesicular Diazepam IN (2,8 µl en cada orificio nasal = dosis de diazepam de 5 mg/kg de animal) (n=4), y ratones a los que se administró por vía subcutánea la solución de diazepam al 0,125% a una dosis de 5 mg/kg de animal (n=4). A los animales de los grupos de tratamiento activos se les administró la composición intranasal de Diazepam y Diazepam subcutáneo. Simultáneamente, a cada animal de los grupos tratado y de control se le administró IP ácido acético al 0,6% (10 ml/kg) y se encerró individualmente en una jaula con un suelo plano y uniforme. La antinocicepción se registró contando el número de contorsiones 5 minutos después de la inyección de ácido acético durante un periodo de 10 minutos.

La Figura 8 es un diagrama de barras que ilustra los resultados obtenidos, que muestran que la administración intranasal de diazepam a partir de la composición vesicular era significativamente más eficaz en el tratamiento de los episodios de contorsión que la misma dosis de fármaco administrada por vía subcutánea.

**Ejemplo 14****Administración intranasal de granisetron HCl**

5 La Tabla III detalla composiciones de granisetron, que se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 9-10 anteriores.

Tabla III

| Componente %p/p | A (Referencia) | B    | C  | D  | E  |
|-----------------|----------------|------|----|----|----|
| Granisetron HCl | 1,5            | 1,5  | 2  | 3  | 4  |
| Phospholipon 90 | 5              | 5    | 5  | 5  | 2  |
| Etanol          | 10             | 15   | 18 | 25 | 27 |
| Propilenglicol  | 20             | 20   | 12 | 5  | 20 |
| Labrasol        | -              | 1    | 1  | 1  | 1  |
| Agua (DDW)      | 63,5           | 57,5 | 62 | 61 | 46 |

Tabla III (continuación)

| Componente %p/p | F (Referencia) | G (Referencia) | H  | I    | J (Referencia) | K (Referencia) |
|-----------------|----------------|----------------|----|------|----------------|----------------|
| Granisetron HCL | 5              | 1,5            | 2  | 1,5  | 2              | 1              |
| Phospholipon 90 | 5              | 0,5            | 1  | 10   | 5              | 5              |
| Etanol          | 10             | 10             | 15 | 12   | 10             | 10             |
| Propilenglicol  | 20             | 20             | 23 | 15   | 20             | 20             |
| Labrasol        | 1              | 1              | -  | 2    | 12             | 6              |
| Agua (DDW)      | 59             | 67             | 53 | 59,5 | 51             | 58             |

10 Las composiciones detalladas en la Tabla III se usaron para la administración intranasal de clorhidrato de granisetron a ratas y su respuesta farmacodinámica se evaluó como se indica a continuación.

15 Los experimentos se realizaron en ratas SD/H macho que pesaban 200-240 g. Los animales se encerraron individualmente en jaulas (23x23x20 cm) en una sala con un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad (la luz está encendida entre las 06:00 y las 18:00 h) a temperatura ( $27 \pm 1$  °C) y humedad ( $50 \pm 5\%$ ) constantes. El alimento granulado y el agua estaban disponibles *ad libitum*. Cada jaula tenía un suelo de malla de alambre para permitir la recogida del caolín y el alimento vertido. Los gránulos de caolín se prepararon de acuerdo con los métodos descritos por Takeda et al. (1993). En resumen, se mezclaron conjuntamente goma arábica y silicato de aluminio hidratado.

20 (caolín-arcilla China) (1:100 en una base de peso:peso) con agua destilada para formar una pasta espesa. Los gránulos de la mezcla de caolín resultante se moldearon para asemejarse a las dimensiones de la dieta de laboratorio normal de las ratas. Los gránulos se secaron completamente a temperatura ambiente.

25 Los gránulos de caolín se introdujeron en las jaulas 3 días antes de la administración de fármaco. Se mantuvieron en recipientes idénticos de acero inoxidable (7x8x3 cm, unidos a la pared de la jaula) a los de los gránulos de pienso. Los recipientes de caolín y pienso se retiraron cada día (a las 10:00 h) y se recogieron el caolín y el pienso vertido, para determinar el consumo de las ratas, durante casa periodo de 24 horas, hasta un tiempo de observación total de 72 horas. También se registró el peso de las ratas en una base diaria.

30 Se administró jarabe de ipecac 5 ml/kg por vía oral y los animales se devolvieron a las jaulas del experimento. A las ratas se les administró Composición B de Granisetron HCl intranasal (a una dosis de 1,5 mg de granisetron HCl/kg de rata). Una hora después de la administración intranasal de granisetron, el jarabe de ipecac se administró por vía oral usando una sonda en animales tratados (n=5) y no tratados (control, n=5). Inmediatamente después del jarabe de ipecac, los animales del grupo de tratamiento recibieron una dosis adicional de clorhidrato de Granisetron

35 intranasal seguida de la administración intranasal de fármaco a intervalos regulares de 12 horas durante 2,5 días más. La ingesta de caolín y alimento así como los pesos de las ratas se midieron 24, 48 y 72 horas después de la administración de ipecac.

40 Los resultados recogidos se representan en las Figuras 9 a 11. Los resultados muestran que la administración intranasal de granisetron HCl a partir de la composición B era eficaz para prevenir la pérdida de peso (Fig. 9), al estimular el consumo de alimento (Fig. 10) y prevenir el consumo de caolín (Fig. 11) en ratas con el síndrome de Pica (equivalente a la emesis y vómitos en seres humanos).

**Ejemplo 15****Transporte de sonda fluorescente a través de la mucosa nasal después de la administración *in vivo***

45 La infiltración de Rodamina B (sonda hidrófila, PM 479) a través de la mucosa nasal usando la composición de la invención (que contiene un 0,05% (0,5 mg/ml) de Rodamina B) se realizó como se indica a continuación.

50 Se preparó una solución madre de Rodamina B (2 mg/ml) en agua. Se disolvieron 50 mg de fosfolípido en 200 mg

de etanol. A esta solución se le añadieron 100 mg de propilenglicol y 10 mg de Labrasol y se mezclaron. A la mezcla obtenida se le añadieron lentamente 250 microlitros de la solución acuosa de Rodamina B mencionada anteriormente (2 mg/ml) con agitación constante. Los 390 microlitros residuales de DDW se añadieron lentamente al sistema obtenido con agitación vorticial constante. La composición se agitó durante 5 minutos más. La composición se describe en la Tabla IV.

Tabla IV

| Componente                          | Composición de Rodamina B %p/p |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| Solución acuosa madre de Rodamina B | 25                             |
| Phospholipon 90                     | 5                              |
| Etanol                              | 20                             |
| Propilenglicol                      | 10                             |
| Labrasol                            | 1                              |
| Agua (DDW)                          | 39                             |

La composición se aplicó por vía intranasal en el orificio nasal derecho de ratas SD/H macho de 220-250 g (volumen de aplicación 100  $\mu$ l) anestesiadas i.p. con una mezcla de Ketamina-Xilacina. Los animales se sacrificaron media hora después de la aplicación y se separó cuidadosamente del hueso el tabique nasal con la membrana epitelial adjunta de cada animal. El tabique recogido se fijó con Formalina al 3,8% en PBS (pH 7,4) durante 1 hora a temperatura ambiente. El epitelio no tratado del lado izquierdo del tabique se separó del tabique. El tabique con el epitelio del lado derecho se puso en el portaobjetos, se cubrió con un cubreobjetos, se fijó con cinta y se observó con el microscopio CLS (lente Neofluor plana 10-40X/0,6, sistema confocal Zeiss LSM 410 con un microscopio invertido Axiovert 135).

La Figura 12 es una fotografía que muestra que la composición de la invención liberó eficazmente rodamina B a través de la mucosa nasal (Blanco significa la máxima intensidad de fluorescencia).

#### **Ejemplo 16**

##### **Composición que contiene Granisetron HCl en forma de un líquido viscoso**

Se disolvieron 700 mg de Phospholipon 90 en 1500 mg de etanol. A esta solución se le añadieron 2300 mg de propilenglicol y se mezclaron. A la mezcla obtenida se le añadieron 200 mg de granisetron y se disolvieron. Se añadieron 5280 microlitros de DDW (precalentado a 40 °C) muy lentamente con mezcla constante en un mezclador Heidolph (650 rpm). La composición se mezcló durante 15 minutos más. Al sistema obtenido se le añadieron lentamente 20 mg de hidroxipropilcelulosa y se mezclaron durante 15 minutos más en un mezclador Heidolph (650 rpm). La composición resultante se dejó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se mezcló durante 5 minutos más.

#### **Ejemplo 17**

##### **Composición que contiene insulina en forma de un semisólido**

Se disolvieron 0,2 g de Phospholipon 90 en 3 g de etanol y a esta solución se le añadieron 0,94 g de propilenglicol. La solución obtenida se añadió lentamente a 5,8 ml de la solución acuosa de insulina (100 UI/ml) con agitación constante a temperatura ambiente en un mezclador Heidolph (650 rpm). La composición se agitó durante 5 minutos más. Al sistema obtenido se le añadieron lentamente 60 mg de hidroxipropilcelulosa y se mezclaron durante 15 minutos más en un mezclador Heidolph (650 rpm). La composición resultante se dejó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se mezcló durante 10 minutos más. La composición semisólida final contiene 58 UI de insulina/g.

#### **Ejemplo 18**

##### **Composición que contiene insulina en forma de un gel**

Se dispersaron 0,2 g de Carbopol 980 en 2,48 g de DDW en un mezclador Heidolph (400 rpm) seguido de una lenta adición de 0,2 g de TEA. La mezcla se dejó durante 10 minutos a temperatura ambiente para obtener la fase de gel.

En otro recipiente se disolvieron 0,2 g de Phospholipon 90 en 2 g de EtOH, y a esta solución se le añadieron 1 g de propilenglicol y 0,02 g de Vitamina E y se mezcló para obtener un sistema transparente en un mezclador Heidolph (700 rpm). El sistema obtenido se agitó durante 5 minutos más y se añadió lentamente a la fase de gel con mezcla constante a 400 rpm. A la preparación semisólida obtenida se le añadieron 3,9 ml de solución acuosa de insulina que contenía 250 UI/ml (preparado por disolución de 40,6 mg de insulina humana en polvo que contenía 24 UI/mg

(Sigma) en DDW). La composición obtenida se mezcló durante 5 minutos más. Es de destacar que la solución de insulina podría añadirse en cualquier fase de la preparación. La composición semisólida final contiene 97,5 IU de insulina/g.

## 5 **Ejemplo 19 (comparativo)**

Se prepararon composiciones que contenían insulina, como se describe en la Tabla V mostrada a continuación:

Tabla V

| <i>Componente</i>  | <i>Composiciones, %p/p</i> |           |            |
|--|----------------------------|-----------|------------|
|  | <i>I</i>                   | <i>II</i> | <i>III</i> |
| Solución acuosa de insulina 100 UI/ml                                  | 63                         | 63        | 63         |
| Phospholipon 90  | 2                          | 2         | 2          |
| Etanol   | 25                         | 10        | 2          |
| Propilenglicol   | 10                         | -         | -          |
| DDW  | -                          | 25        | 33         |
| Dosis final de insulina administrada a ratones UI/25 µl de Composición | 1,575 UI                   | 1,575 UI  | 1,575 UI   |

10

### **Protocolo experimental:**

Se realizaron experimentos de absorción nasal con composiciones de insulina I, II (composición de control que contiene EtOH al 10%) y III (composición liposomal de control que contiene EtOH al 2%) en ratones ICR/macho (7-10 Semanas) obtenidos de (Harlan/Israel). Los animales se dejaron en ayunas durante 1 hora antes de la administración de insulina y durante el tiempo del experimento, con acceso libre al agua. Se administraron por vía intranasal composiciones a los animales (12,5 µl en cada orificio nasal, un total de 25 µl por animal – cada lado de la nariz), usando una pipeta con una punta de plástico desechable. Las formulaciones nasales de insulina se administraron en el tiempo = 0 horas después de una corta anestesia con isoflurano. La cantidad total de insulina administrada por vía nasal a cada animal fue de 1,575 UI. Los niveles de glucosa en sangre se midieron por el método de glucosa oxidasa usando el glucómetro Elite (tiras desechables). Las mediciones se realizaron empezando una hora antes de la administración intranasal de las Composiciones hasta 6 horas después de la administración.

25 Los resultados presentados en la Figura 13 muestran que la Composición I reducía eficazmente los niveles de glucosa en sangre, mientras que la administración de las Composiciones II y III (controles) no tenían ningún efecto sobre los NGS.

## **Ejemplo 20**

30

### **Composición que contiene Buspirona HCl**

Se prepararon las siguientes composiciones:

| <i>Componente, %p/p</i> | <i>A</i> | <i>B</i> |
|-------------------------|----------|----------|
| Buspirona HCl           | 1        | 2        |
| Phospholipon 90         | 2        | 2        |
| Etanol                  | 20       | 25       |
| Propilenglicol          | 10       | -        |
| Vitamina E              | 0,2      | 0,2      |
| Carbopol 980            | 1        | -        |
| Trietanolamina (TEA)    | 1        | -        |
| Agua (DDW)              | 64,8     | 70,8     |

35

### **Método de preparación para la Composición A de Buspirona:**

Se dispersaron 0,1 g de Carbopol 980 en 2,48 g de DDW en un mezclador Heidolph (400 rpm) y a esta dispersión se le añadió 1 g de EtOH con mezcla constante seguido de una lenta adición de 0,1 g de TEA. La mezcla se dejó durante 10 minutos a temperatura ambiente para obtener la fase de gel.

En otro recipiente se disolvieron 0,2 g de Phospholipon 90 en 1 g de EtOH y a esta solución se le añadieron 1 g de propilenglicol y 0,02 g de Vitamina E y se mezclaron para obtener un sistema transparente. A este sistema se le añadieron lentamente 0,1 g de buspirona HCl disueltos en 4 g de DDW con agitación constante a temperatura ambiente en un mezclador Heidolph (700 rpm). El sistema obtenido se agitó durante 5 minutos más y se añadió

45



lentamente a la fase de gel con mezcla constante a 400 rpm. La Composición A obtenida se mezcló durante 5 minutos más.

Método de preparación para la Composición A de Buspirona:

Se disolvieron 0,2 g de Phospholipon 90 en 2,5 g de EtOH; a esta solución se le añadieron 0,02 g de Vitamina E y se mezclaron para obtener un sistema transparente. A este sistema se le añadieron lentamente 0,2 g de buspirona HCl disueltos en 7,08 g de DDW con agitación constante a temperatura ambiente en un mezclador Heidolph (700 rpm). El sistema obtenido se agitó durante 5 minutos más.

**Ejemplo 21**

**Composición que contiene insulina**

Se disolvieron 0,2 mg de fosfolípidos (Phospholipon 90) en 1,5 g de etanol y a esta solución se le añadieron 0,5 g de propilenglicol.

Se preparó una solución acuosa de insulina que contenía 250 UI/ml disolviendo 81,25 mg de insulina humana en polvo que contenía 24 UI/mg (Sigma) en 7,8 ml de DDW. La solución acuosa de insulina obtenida se añadió lentamente con agitación constante a temperatura ambiente a la solución de fosfolípidos preparada previamente. La composición se agitó durante 5 minutos más. La composición final contenía 195 UI de insulina/g.

**Ejemplo 22**

**Composición que contiene acetato de Glatiramer**

Se prepararon las siguientes composiciones:

| <i>Componente, %p/p</i> | A    | B    | C    |
|-------------------------|------|------|------|
| Acetato de Glatiramer   | 1    | 2    | 2    |
| Fosfolípidos de soja    | 2    | 2    | 3    |
| Etanol                  | 20   | 25   | 15   |
| Propilenglicol          | 10   | -    | 10   |
| Vitamina E              | 0,2  | 0,2  | 0,2  |
| Carbopol 980            | 1    | -    | 0,1  |
| Trietanolamina (TEA)    | 1    | -    | 0,1  |
| Agua (DDW)              | 64,8 | 70,8 | 69,6 |

**Ejemplo 23**

**Composición que contiene Paroxetina**

Se prepararon las siguientes composiciones:

| <i>Componente, %p/p</i> | A    | B    |
|-------------------------|------|------|
| Paroxetina              | 0,5  | 1    |
| Fosfatidilcolina        | 2,5  | 3    |
| Etanol                  | 23   | 15   |
| Propilenglicol          | 10   | 15   |
| Vitamina E              | 0,2  | 0,2  |
| Labrasol                | 1    | -    |
| Agua (DDW)              | 62,8 | 65,8 |

**Ejemplo 24**

**Composición que contiene Rivastigmina**

Se prepararon las siguientes composiciones:

| <i>Componente, %p/p</i>  |          |          |
|--------------------------|----------|----------|
|                          | <i>A</i> | <i>B</i> |
| Tartrato de rivastigmina | 0,5      | 0,75     |
| Fosfolípido de soja      | 2        | 5        |
| Etanol                   | 12       | 20       |
| Propilenglicol           | 10       | 15       |
| Agua (DDW)               | 75,5     | 59,25    |

**Ejemplo 25****5 Composición que contiene Sibutramina**

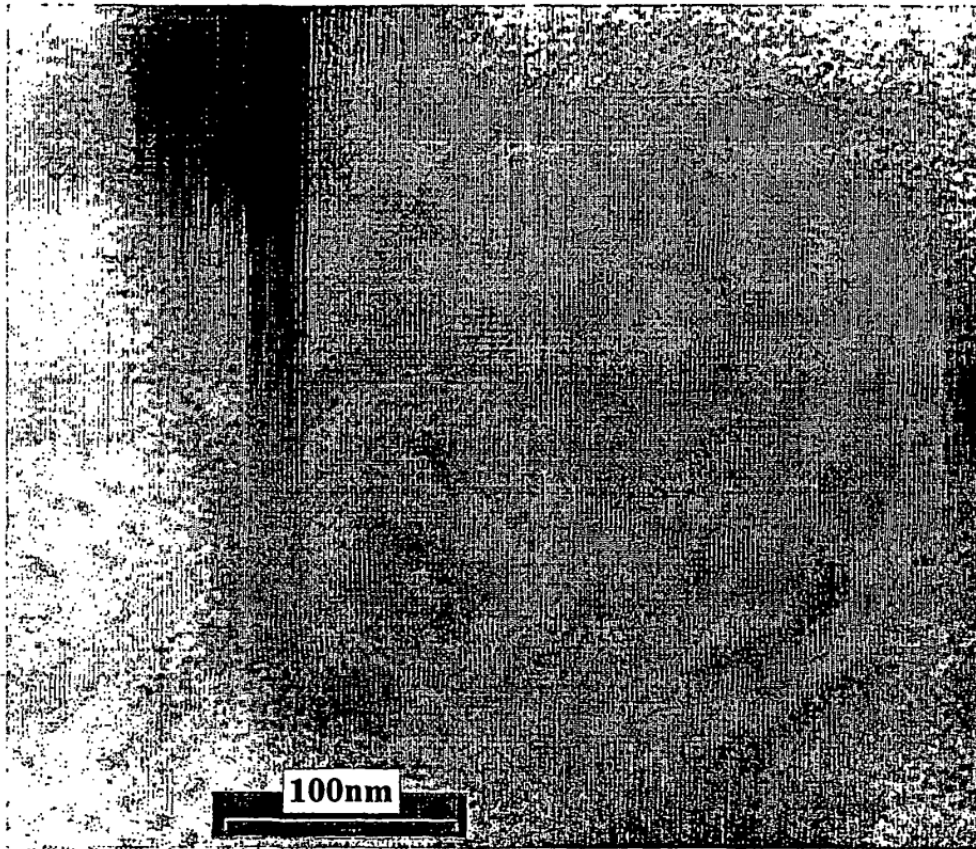
Se prepararon las siguientes composiciones:

| <i>Componente, %w/w</i> |          |          |
|-------------------------|----------|----------|
|                         | <i>A</i> | <i>B</i> |
| Sibutramina             | 1        | 1,5      |
| Phospholipon 90         | 5        | 2        |
| Etanol                  | 14       | 22       |
| Propilenglicol          | 15       | -        |
| Vitamina E              | 0,2      | -        |
| Labrasol                | 1        | -        |
| Agua (DDW)              | 63,8     | 74,5     |

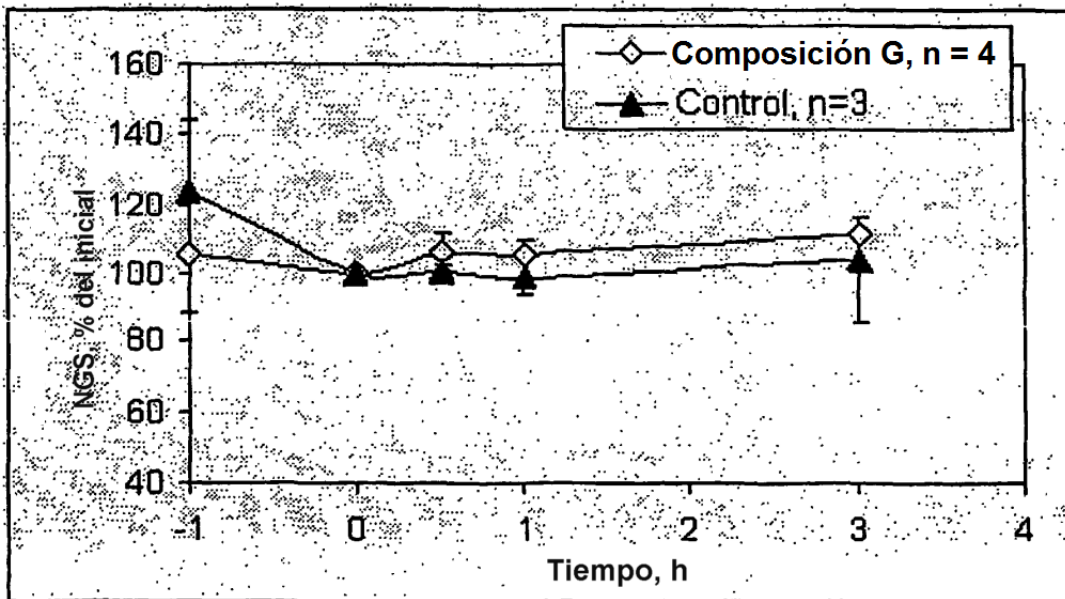
## REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de fosfolípidos, uno o más alcoholes C2-C4 y agua en la preparación de una composición vesicular adaptada para la administración intranasal de un agente activo, en el que las concentraciones de dichos fosfolípidos y dichos uno o más alcoholes en dicha composición están en los intervalos del 0,2 al 10% y del 12 al 30% en peso, respectivamente, siendo el contenido de agua de dicha composición no menor del 30% en peso.
- 10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición contiene además uno o más polioles miscibles con agua, y en el que la concentración de dichos uno o más polioles en dicha composición está en el intervalo del 1 al 30% en peso.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en que el alcohol C2-C4 es etanol y el poliol es propilenglicol.
- 15 4. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la relación de pesos entre el alcohol C2-C4 y los fosfolípidos no es menor de 2:1.
- 20 5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha composición es una composición para tratar y/o prevenir la emesis, diabetes, malaria, depresión, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, síntomas de sofocos y obesidad.
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiemético.
- 25 7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el agente antiemético es granisetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antidiabético.
- 30 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el agente antidiabético es insulina.
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antimalárico.
- 35 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el agente antimalárico es dihidroartemisinina.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiansiedad y/o anticonvulsivo.
- 40 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el agente antiansiedad y/o anticonvulsivo se selecciona entre el grupo que consiste en diazepam y clorhidrato de buspirona.
- 45 14. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiobesidad.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el agente antiobesidad es sibutramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 50 16. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antidepresivo o de un agente antisofocos.
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el antidepresivo o agente antisofocos es paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 55 18. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente contra la esclerosis múltiple.
- 60 19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el agente contra la esclerosis múltiple es acetato de glatiramer.
20. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente contra la demencia.
- 65 21. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el agente contra la demencia es rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

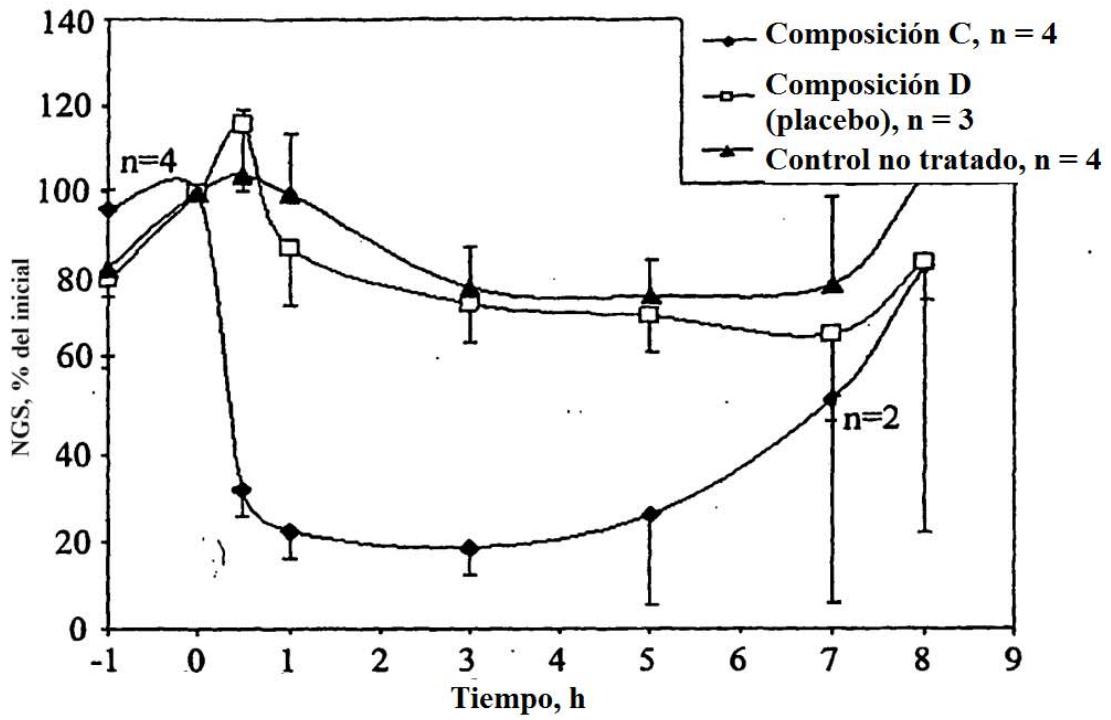
22. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente analgésico.
- 5 23. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicho agente analgésico es tramadol.
- 10 24. Una composición farmacéutica para administración intranasal de un agente activo que comprende dicho agente activo, agua, fosfolípidos y uno o más alcoholes C2-C4, en la que las concentraciones de dichos fosfolípidos y dichos uno o más alcoholes están en los intervalos del 0,2 al 10% y del 12 al 30% en peso, respectivamente, siendo el contenido de agua de dicha composición no menor del 30% en peso, siendo dicha composición una composición vesicular, en la que el agente activo se selecciona entre el grupo que consiste en granisetron y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, insulina, diazepam, sibutramina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, paroxetina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, acetato de glatiramer, rivastigmina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tramadol y bupiriona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 15 25. Una composición farmacéutica para administración intranasal de acuerdo con la reivindicación 24, que comprende además uno o más polioles miscibles con agua a una concentración del 1 al 30% en peso.
- 20 26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que el agente activo es granisetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 27. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que el agente activo es insulina.
28. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que el agente activo es diazepam.
29. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que el agente activo es sibutramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 30. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que el agente activo es paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
31. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que el agente activo es acetato de glatiramer.
- 35 32. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que el agente activo es rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
33. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que el agente activo es tramadol.
- 40 34. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que el agente activo es bupiriona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.



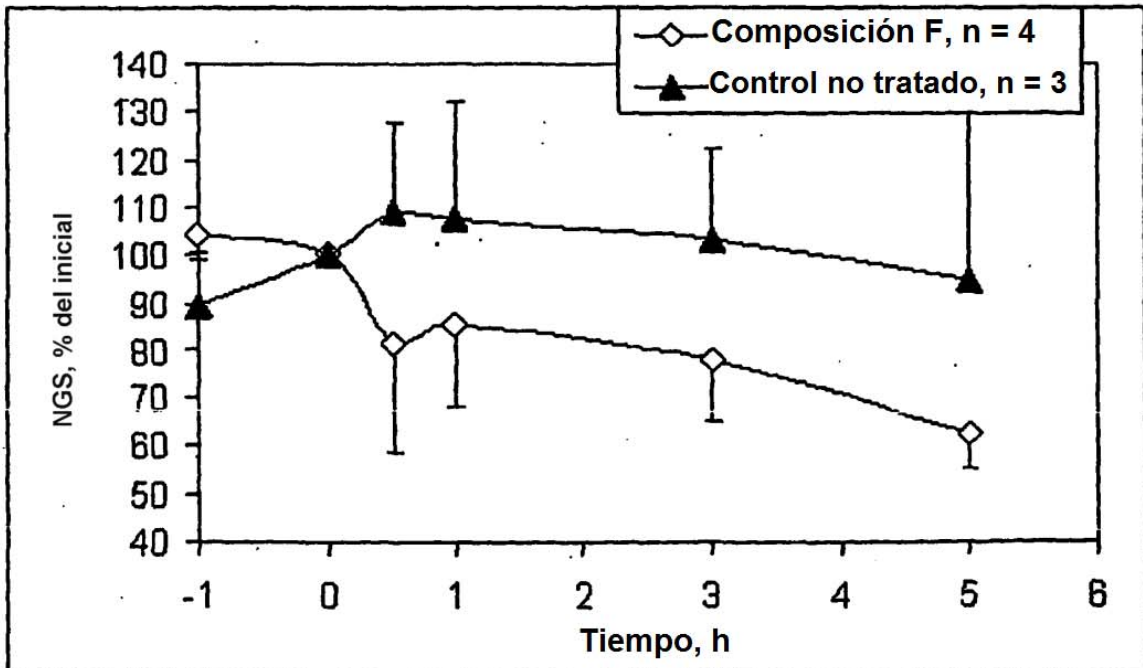
**Fig. 1**



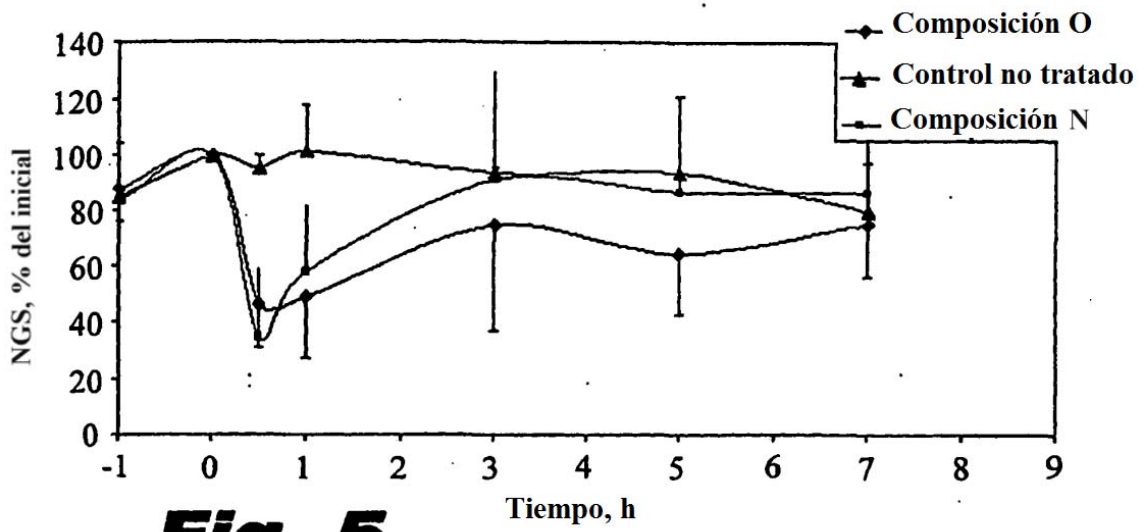
**Fig. 2**



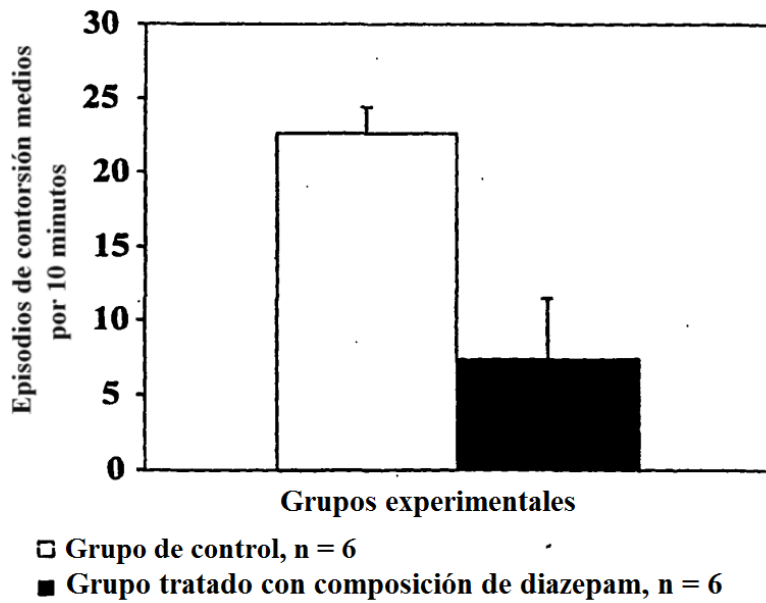
**Fig. 3**



**Fig. 4**

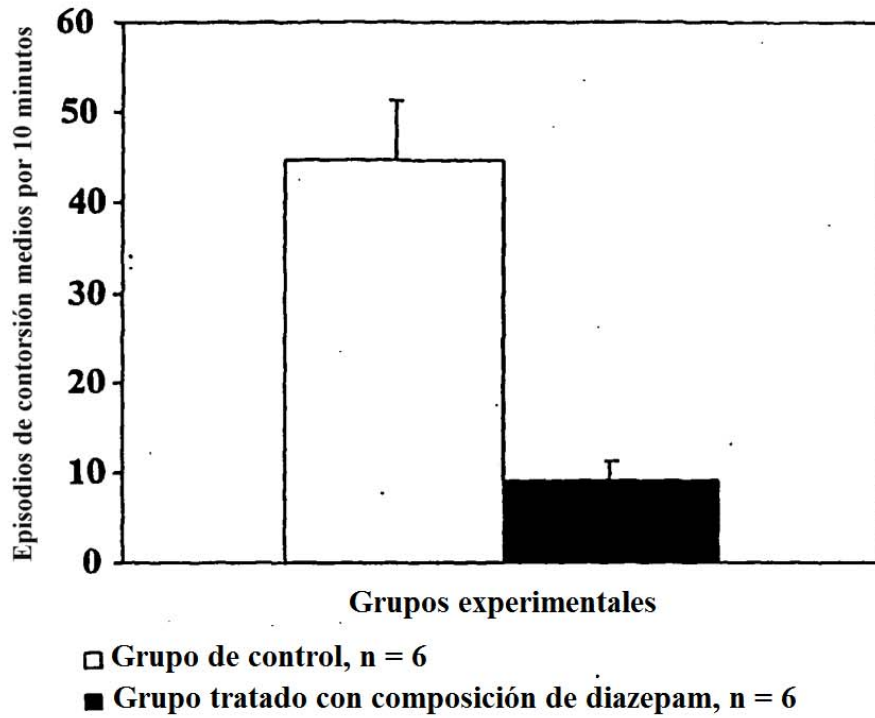


**Fig. 5**

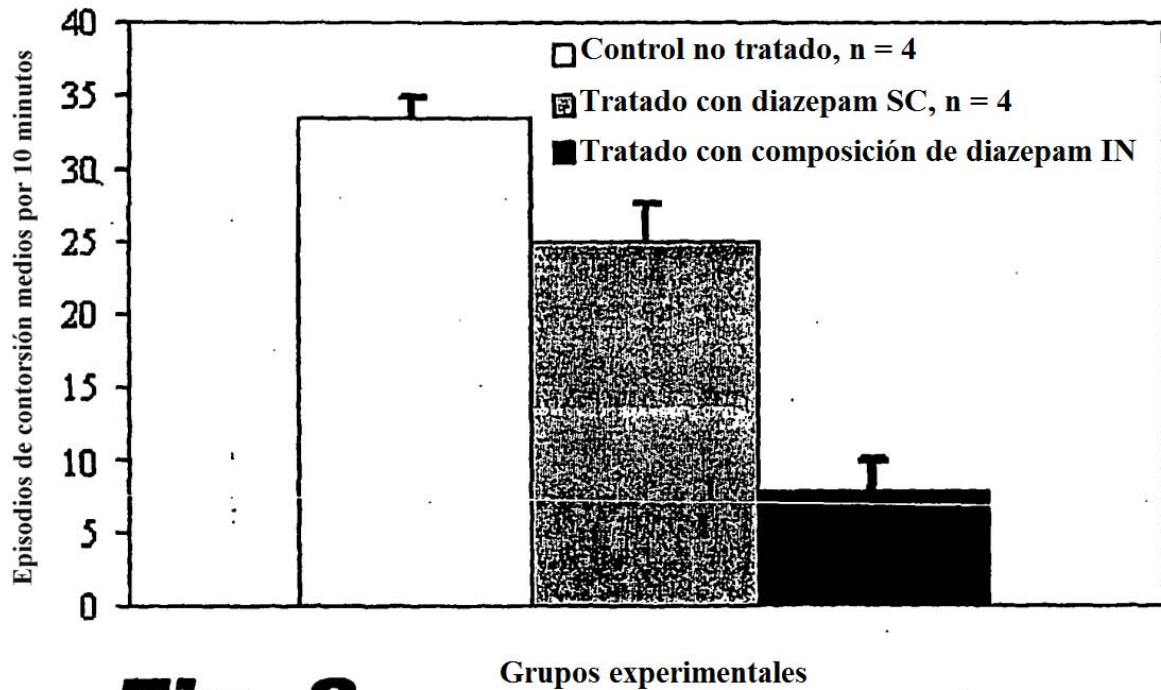


**Fig. 6**



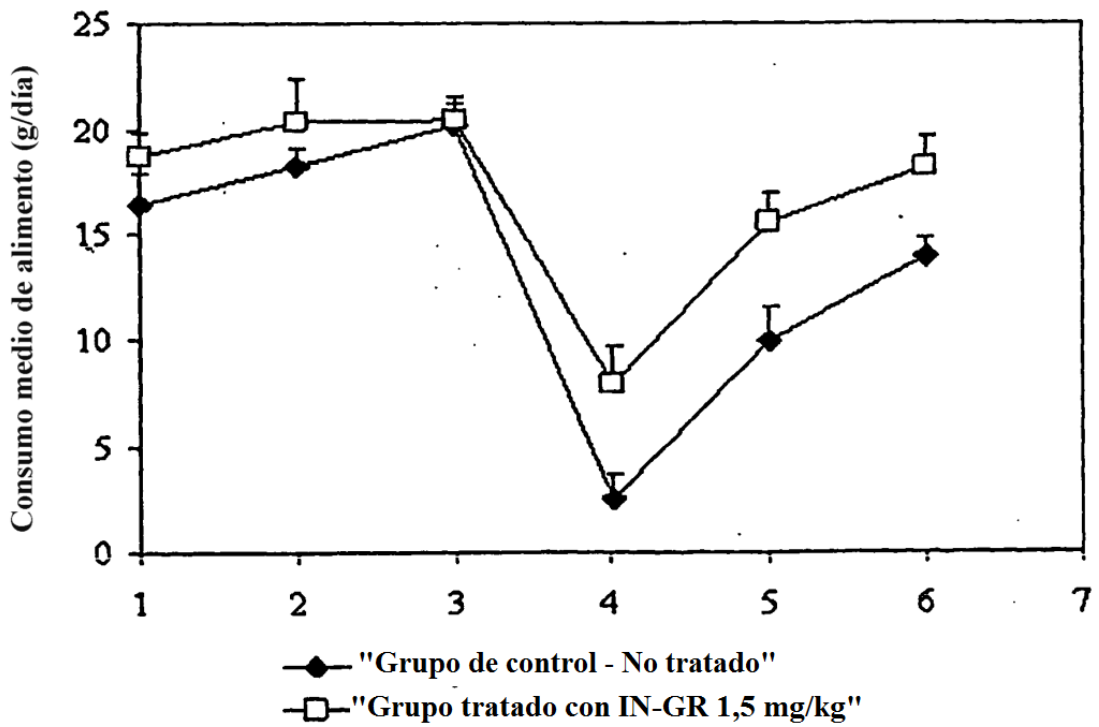
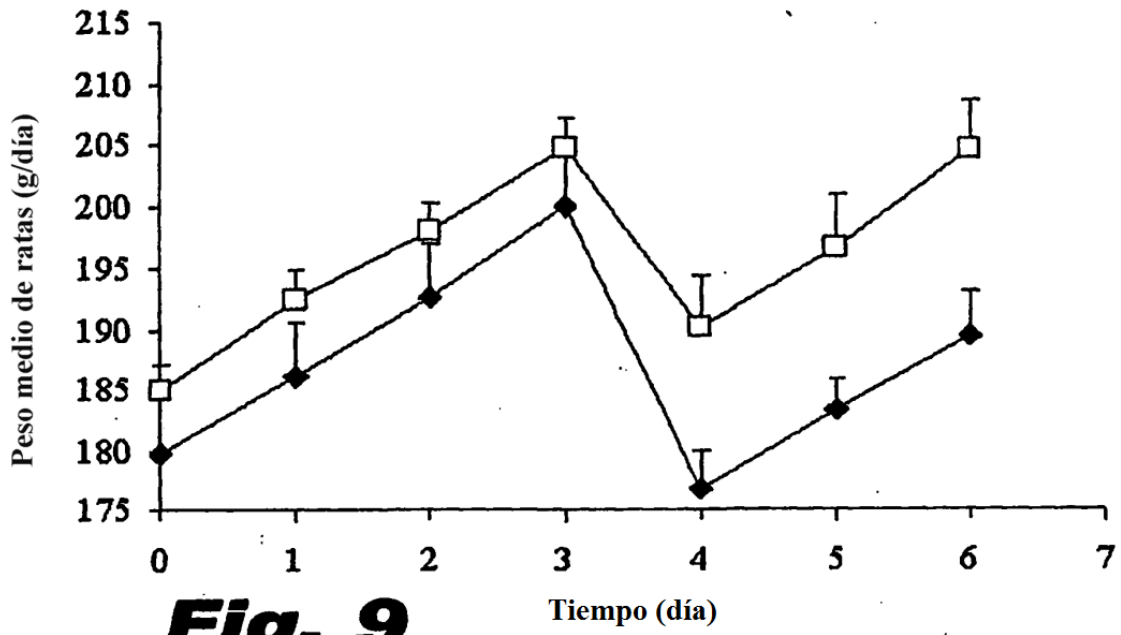


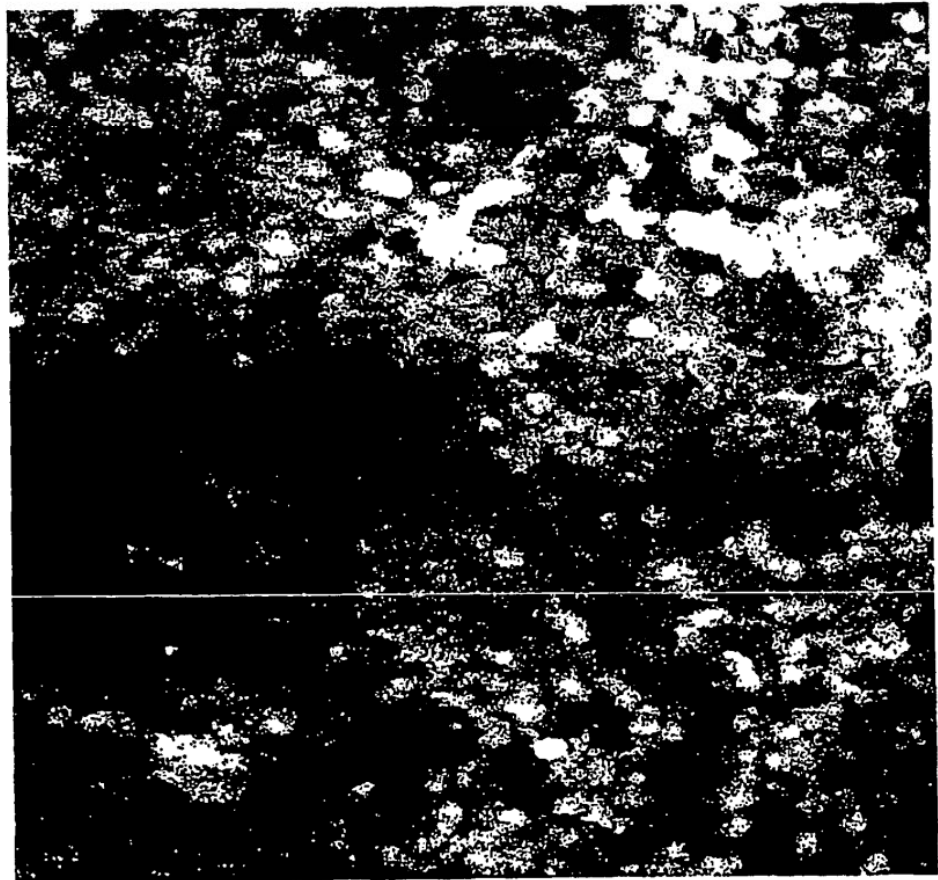
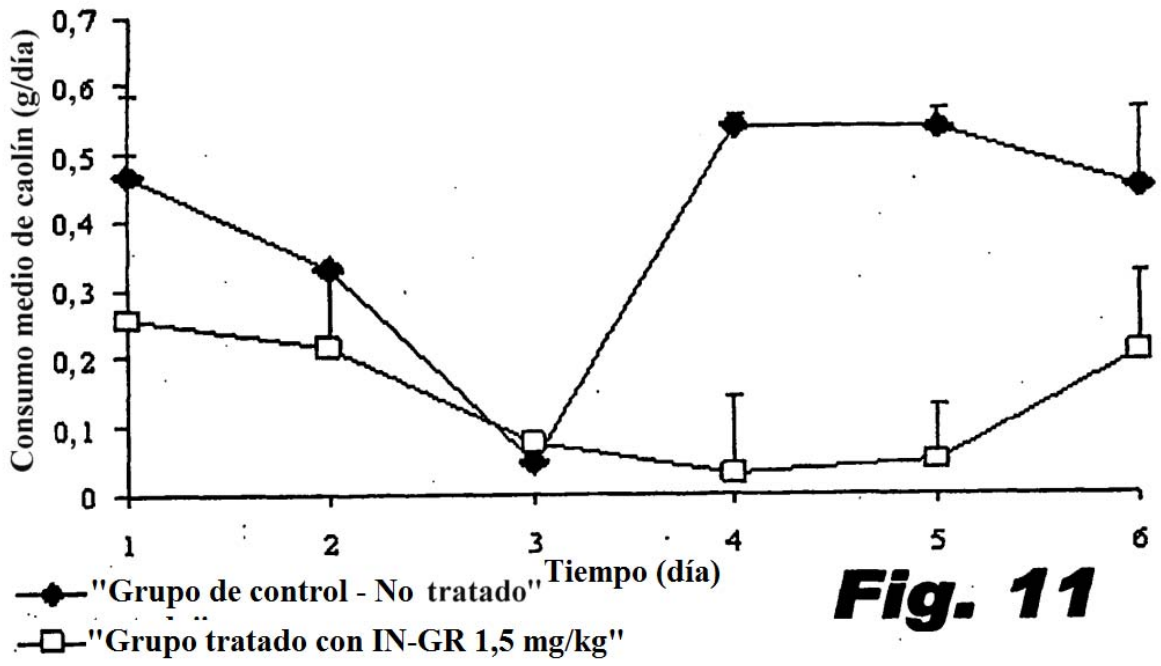
**Fig. 7**



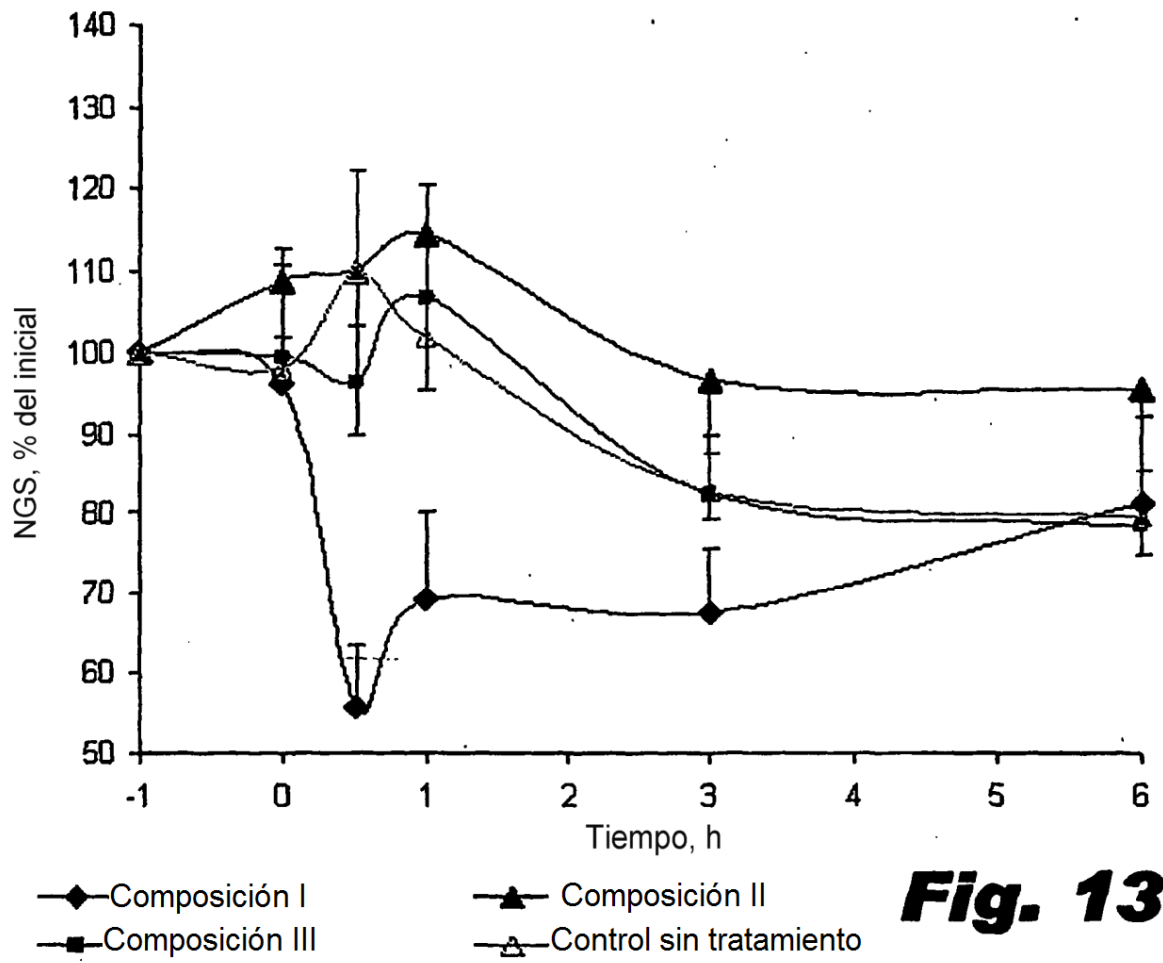
**Fig. 8**







**Fig. 12**



**Fig. 13**

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

**Documentos de patente citados en la descripción**

- EP 158441 A [0005]
- US 20020048551 A1 [0006]
- US 5711965 A [0007]
- US 5540934 A [0008]
- US 5716638 A [0008]
- WO 03000174 A [0008]
- US 6627211 B [0009]
- US 4614730 A [0013]
- EP 200444 A [0040]
- WO 03080606 A [0040]
- US 4746680 A [0044]
- US 4929629 A [0044]
- US 5436272 A [0044]
- US 6956121 B [0047]
- US 6686473 B [0047]

**10 Literatura no patente citada en la descripción**

- *J Org Chem*, 1961, vol. 26, 4488-4497 [0037]
- **JEFFERY et al.** Synthesis of Sibutramine, A Novel Cyclobutylalkylamine Useful in the Treatment of Obesity and its Major Human Metabolites. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, 1996, vol. 1, 2583-2589 [0044]
- **A. BROSSI et al.** Arteether, a New Antimalarial Drug: Synthesis and Antimalarial Properties. *J. Med. Chem.*, 1988, vol. 31, 645-650 [0053]