

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 053**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2005 E 05791723 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 1824450**

54 Título: **Composiciones para administración intranasal**

30 Prioridad:

11.10.2004 GB 0422582

10.02.2005 GB 0502792

19.07.2005 JP 2005209097

21.09.2005 GB 0519213

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

25.03.2013

73 Titular/es:

NASALEZE PATENTS LIMITED (100.0%)

UNIT 6 THE SHIPYARD

RAMSEY ISLE OF MAN IM8 3DT, GB

72 Inventor/es:

JAMES, MICHAEL y

JOSLING, PETER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 399 053 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

Composiciones para administración intranasal

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración al tracto nasal. En particular, la invención se refiere a composiciones de polvo seco que comprende celulosa, y en particular hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y uno o más agentes terapéuticos. Se ha mostrado que ciertos grados de HPMC son capaces de mejorar la mucosidad natural cuando se administran a la cavidad nasal. Se ha encontrado ahora sorprendentemente que estos polvos, y el gel que se forma cuando se administran al tracto nasal son un modo muy efectivo de administrar intranasalmente agentes terapéuticos, y en particular, agentes homeopáticos o de hierbas.

10 La administración intranasal de compuestos farmacéuticos es un método conocido de suministro de fármacos. Las formulaciones de polvo seco que comprenden agentes terapéuticos se han aplicado directamente a las membranas nasales para conseguir un rápido efecto terapéutico local o sistémico en las células epiteliales que recubren la nariz. El suministro sistémico vía la mucosa nasal tiene varias propiedades beneficiosas. Por ejemplo, la absorción del agente farmacéuticamente activo en la corriente sanguínea vía la mucosa nasal puede ser rápida, y más rápida que, por ejemplo, la absorción vía el tracto gastrointestinal después de la administración oral de un agente activo. La administración nasal también permite evitar el metabolismo de "primer paso", un problema asociado a la administración oral de algunos agentes farmacéuticamente activos. Además de esto, también es posible usar la administración nasal para proporcionar el desprendimiento sostenido más lento de fármacos.

15 Sin embargo, la administración intranasal de fármacos tiene limitaciones. Primero, la absorción del agente terapéutico desde los conductos nasales, y por lo tanto la administración local y/o sistémica del agente puede ser limitada como resultado de factores tales como las características quimicofísicas del agente terapéutico, la concentración y volumen de la formulación administrada, el sitio y patrón de deposición, y la pérdida en la cavidad nasal después de la administración. La administración intranasal de fármacos puede estar limitada también por factores relacionados con la fisiología nasal, tales como las condiciones medioambientales, degradación enzimática y flujo sanguíneo nasal.

20 Además de esto, la administración de composiciones a la nariz puede afectar adversamente a la fisiología del tracto nasal.

El epitelio de las vías respiratorias está normalmente protegido de la deshidratación y agentes infecciosos y tóxicos inhalados por la presencia de mucosidad. La mucosidad tiene también un papel muy importante para prevenir que las partículas inhaladas lleguen a los delicados alvéolos de los pulmones.

30 La mucosidad de las vías respiratorias es una mezcla compleja de proteínas, enzimas, lípidos y una fase de sol compuesta de agua y electrolitos. Un 95% de la mucosidad es agua y esta agua está ligada en un gel viscoelástico que contiene mucinas, que son grandes glicoproteínas.

35 Las partículas, tales como polvo, polen y otros alérgenos, y agentes infecciosos, tales como bacterias y virus, son arrastradas en aire que se inhala dentro del tracto nasal. La nariz externa puede filtrar algunas de las grandes partículas transportadas por el aire. Dentro de la nariz, la forma del tracto nasal mismo provoca que ocurra un efecto de "anillo de humo" de modo que las partículas más pequeñas y las bacterias presentes en la corriente de aire dentro de la nariz se separan instantáneamente del aire limpio y se concentran en la periferia de la corriente de aire inhalada. Esto permite que se inhale aire limpio dentro de los pulmones mientras que las partículas y agentes infecciosos se posan sobre la mucosidad que recubre el tracto nasal. Como resultado de la baja tensión superficial de la mucosidad, las partículas y agentes infecciosos se adsorben inmediatamente y ciertamente se convierten en inofensivos cuando son atrapados por la mucosidad.

40 La gente que padece rinitis alérgica y asma, así como otros estados asociados con alérgenos inhalados, a menudo tienen una cantidad reducida de mucosidad o mucosidad con propiedades anormales. Esto parece conducir a su incrementada exposición a los alérgenos que se considera que son por lo menos parcialmente responsables de estos estados.

45 La mucosidad nasal se retira constantemente del tracto nasal por gravedad, así como por aclaramiento mucociliar, por lo que el movimiento de los cilios localizados sobre las membranas de la mucosa del tracto nasal mueve la mucosidad hacia la garganta para su eliminación vía el sistema digestivo. La retirada de mucosidad del tracto nasal por aclaramiento mucociliar es un importante elemento de la defensa del epitelio nasal ciliado contra los alérgenos y agentes infecciosos inhalados. Los pacientes que padecen rinitis alérgica frecuentemente tienen aclaramiento mucociliar anormalmente lento o prolongado, y esto puede contribuir probablemente a su estado.

50 La administración intranasal de composiciones conocidas puede provocar la sequedad de la mucosa nasal y daño a la delicada membrana nasal y a los cilios. Esto puede afectar adversamente al aclaramiento mucociliar, y por lo tanto dañar el bienestar del tracto nasal. Los componentes regularmente incluidos en las composiciones intranasales pueden provocar irritación, que no es deseable, aunque es a menudo transitoria. Las composiciones para administración intranasal también incluyen frecuentemente agentes, tales como agentes de adhesión, para el propósito de incrementar el tiempo durante el que la composición administrada reside dentro del conducto nasal.

Tales agentes se adherirán a las membranas de la mucosa y cilios en la nariz. Al hacerlo, los agentes pueden provocar malestar y pueden afectar adversamente a la respiración. La adhesión de agentes también, de nuevo, afecta adversamente al aclaramiento mucociliar y al hacerlo, interfiere con el funcionamiento normal de la nariz.

5 Sin embargo, se ha mostrado que el uso de celulosa en polvo como vehículo para el agente terapéutico en composiciones intranasales tiene sorprendentes beneficios. Los geles formados por la administración de HPMC a la cavidad nasal son capaces de desprender o absorber humedad, permitiéndoles por ello controlar la humedad en el tracto nasal. Si la humedad en el tracto nasal se incrementa, el gel absorbe humedad. Si la humedad disminuye, el gel desprende humedad. Esto significa que el gel es capaz de proporcionar una humedad constante en la nariz. La humedad dentro del tracto nasal a su vez afecta y controla el contenido de humedad, y por lo tanto las propiedades viscoelásticas de la mucosidad natural.

10 Los polvos de HPMC se clasifican generalmente con respecto a su viscosidad, medida como la viscosidad de la HPMC en una disolución acuosa al 2% a 20°C. Se proporciona un nivel de humedad terapéuticamente beneficioso con composiciones que comprenden HPMC con una viscosidad de aproximadamente 10 a 20 Pa.s (Pascal. segundo), preferente y aproximadamente 13-17 Pa.s, más preferentemente aproximadamente 14-16 Pa.s y lo más preferentemente aproximadamente 15 Pa.s, siendo medida la viscosidad de la HPMC como la viscosidad de una disolución al 2% a 20°C, preferentemente usando un viscosímetro Ubbelohde.

15 La viscoelasticidad de la mucosidad es importante para su interacción con los cilios responsables del aclaramiento mucociliar. La mucosidad con inadecuada viscosidad será acuosa, y es probable que gotee por la nariz a través de los orificios nasales o descienda por la garganta. Tal mucosidad acuosa será también menos capaz de actuar efectivamente como filtro y de atrapar partículas y agentes infecciosos transportados por el aire. Además, los cilios móviles serán incapaces de mover la mucosidad que no tiene la viscosidad adecuada. Similarmente, si la mucosidad es demasiado viscosa, los cilios móviles, de nuevo, serán incapaces de moverla, y la mucosidad tenderá a atascar el tracto nasal, que puede hacer difícil la respiración, siendo también extremadamente incómodo. Tal mucosidad espesa puede ser también menos eficiente para absorber y atrapar partículas y agentes infecciosos.

20 La correcta viscoelasticidad de la mucosidad es, por lo tanto, esencial para el aclaramiento mucociliar. Las composiciones que comprenden grados de HPMC que son capaces de controlar la humedad en el tracto nasal y el gel que se forma cuando se administran al tracto nasal, son de este modo útiles en el tratamiento y/o prevención de ciertos estados alérgicos, tales como rinitis alérgica, asma y eczema atópico, de infecciones causadas por agentes infecciosos inhalados, tales como bacterias y virus, y de estados médicos asociados con la producción pobre o anormal de mucosidad natural.

25 Además de esto, el uso de estos grados de celulosa en polvo en composiciones para administración intranasal evita las desventajas asociadas a otras composiciones aplicadas nasalmente, tales como la sequedad de la mucosidad nasal y la irritación y malestar asociado.

30 De hecho, se ha encontrado que el aclaramiento mucociliar se puede normalizar (es decir, se puede ajustar a una tasa normal) administrando composiciones que comprenden HPMCs que son capaces de controlar la humedad en el tracto nasal.

35 Los pacientes que padecen rinitis alérgica a menudo tienen tiempos más prolongados de aclaramiento mucociliar. Los ensayos llevados a cabo in vivo usando un método de colorante no invasivo han mostrado que el tiempo medio requerido para el aclaramiento mucociliar en sujetos que padecen rinitis alérgica se redujo de 39 minutos a 18,15 minutos después de 6 semanas de administración intranasal una vez al día de un grado de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 15 Pa.s. De este modo, la administración intranasal de la HPMC normalizó la velocidad de aclaramiento mucociliar.

40 Se podría esperar que este efecto de la HPMC sobre el aclaramiento mucociliar diese como resultado que las composiciones fueran efectivas durante solo un corto periodo de tiempo, dado que se esperaría que el gel de HPMC se aclarara rápidamente del tracto nasal (usualmente en el intervalo de 18 minutos). Sin embargo, esto no es así y los sujetos que padecen rinitis alérgica han declarado sorprendentemente que solo necesitan administrar la HPMC una o dos veces al día para disfrutar de los efectos beneficiosos.

45 Los inventores han descubierto ahora que los beneficios de la administración intranasal de HPMC en polvo se pueden utilizar para proporcionar un vehículo inesperadamente efectivo para la administración de uno o más agentes terapéuticos. Esto es sorprendente, debido al modo en el que actúan las composiciones en polvo cuando se administran a la cavidad nasal.

50 El agente terapéutico llegará a ser atrapado dentro del gel que se forma cuando se administran las composiciones en polvo al tracto nasal. De este modo, se esperaría que el agente terapéutico co-administrado tuviese poco, si tiene alguno, efecto terapéutico.

55 Sin embargo, se ha encontrado que un agente terapéutico incluido en una composición según la presente invención produce un efecto terapéutico, que de hecho puede ser más beneficioso que el efecto observado cuando el agente no se administra con HPMC en polvo. El gel formado cuando se administra la HPMC al tracto nasal desprende

lentamente humedad y cualquier agente terapéutico que se co-administró.

Esto da como resultado un efecto terapéutico duradero, con efectos beneficiosos citados del agente terapéutico durante hasta 24 horas después de la administración. En comparación, la administración de agentes activos al tracto nasal en composiciones intranasales convencionales (tales como composiciones líquidas o composición de polvo que comprende poca o ninguna celulosa) típicamente proporciona efectos terapéuticos de relativamente corta duración.

De este modo, según la presente invención, se proporciona una composición intranasal de polvo seco que comprende hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad de aproximadamente 10-20 Pa.s (Pascal. segundo), y uno o más agentes terapéuticos y un agente de señalización, caracterizado porque el agente de señalización permite a un usuario sentir la administración de la composición en la cavidad nasal y es menta, menta verde, menta piperita, eucalipto, lavanda, cítrico, limón, lima, o cualquiera de sus combinaciones.

En realizaciones preferentes, la viscosidad de la HPMC es aproximadamente 13-17 Pa.s, más preferentemente aproximadamente 14-16 Pa.s, y lo más preferentemente aproximadamente 15 Pa.s.

El uso de HPMC como vehículo para agentes terapéuticos para administración a la nariz consigue el desprendimiento controlado del agente terapéutico y promueve el correcto funcionamiento del aclaramiento mucociliar y el bienestar de la nariz, evitando la necesidad de, y la irritación y malestar asociado al uso de, agentes adicionales, tales como agentes adhesivos.

Las composiciones según la presente invención proporcionan beneficios frente a las composiciones intranasales convencionales. Las composiciones intranasales conocidas típicamente proporcionan una elevación rápida y transitoria de los niveles sanguíneos sistémicos del agente terapéutico. En comparación, el desprendimiento sostenido del agente activo por las composiciones según la presente invención proporciona una consistente concentración más baja en sangre que es beneficiosa para ciertos agentes activos y puede permitir la administración de dosis menores del agente consiguiendo aún el mismo o mejorado efecto terapéutico. La administración de menores dosis puede reducir o evitar completamente los efectos secundarios adversos, que están frecuentemente relacionados con el tamaño de la dosis de agente activo administrado.

El desprendimiento sostenido de agentes activos en el tracto nasal de las composiciones según la presente invención es beneficioso para ciertos agentes activos y puede permitir administrar menores dosis del agente consiguiendo aún el mismo o mejorado efecto terapéutico. Esto puede reducir o eliminar completamente los efectos secundarios adversos, que están frecuentemente relacionados con el tamaño de la dosis de agente activo que se administra.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico puede tener un efecto local en el tracto nasal. En realizaciones alternativas, el agente terapéutico se puede absorber en la corriente sanguínea para proporcionar un efecto sistémico. Alternativamente, el agente terapéutico puede proporcionar un efecto tanto local como sistémico.

La expresión "agente terapéutico" como se usa aquí denota cualquier sustancia activa apropiada para administración nasal a un paciente (particularmente un paciente mamífero) en cualquier composición, formulación o producto según la presente invención.

Las composiciones según la presente invención proporcionan desprendimiento sostenido de un agente o agentes terapéuticos cuando se administran nasalmente. Preferentemente el agente terapéutico se desprende durante un periodo de 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4, 6, 8, 10 o 12 horas. Preferentemente, las composiciones proporcionan un efecto terapéutico durante un periodo de 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4, 6, 8, 10 o 12 horas de administración intranasal.

En realizaciones particularmente preferidas, el agente terapéutico es un agente homeopático o de hierbas en lugar de un producto farmacéutico.

Los términos "homeopático" y "de hierbas" como se usan aquí se refieren a productos derivados de plantas naturales o fuentes minerales.

La expresión "productos farmacéuticos" como se usa aquí se refiere a un agente disponible solo con prescripción o que requiere aprobación de su eficacia, toxicidad y comercialización por la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency antes de su uso.

Mucha gente enfáticamente prefiere no tomar productos farmacéuticos si fuera posible, prefiriendo en su lugar usar preparaciones homeopáticas y/o de hierbas, para propósitos tanto terapéuticos como profilácticos.

El mercado de preparaciones homeopáticas y de hierbas constituye una enorme industria, que sumó 4,5 billones de libras esterlinas en bruto en el R.U. solo el último año. Además la inmensa mayoría de los remedios homeopáticos/de hierbas se proporcionan en forma oral o transdérmica. Tales métodos de administración, sin embargo, adolecen de desventajas. Los comprimidos, por ejemplo, pueden ser difíciles de tragar para ciertas

personas y pueden tener un comienzo de acción retrasado. Además, muchos de los agentes activos de los remedios para administración oral se metabolizan antes de ser absorbidos vía el tracto gastrointestinal. El suministro de fármacos a través de la piel puede ser limitado como resultado de la capa córnea, que forma una membrana de barrera efectiva que limita el tipo de moléculas que pueden ser absorbidas por la piel, y también la velocidad de absorción. En contraste, la administración intranasal, como se discutió anteriormente, puede proporcionar un medio efectivo de administración.

Es bien conocido también que la mucosidad nasal es muy sensible a la irritación, y las consideraciones toxicológicas son una limitación importante en la elección de agente terapéutico para la administración nasal. Los remedios homeopáticos o de hierbas frecuentemente exhiben poca o ninguna toxicidad a las concentraciones requeridas para producir un efecto terapéutico usando el sistema de suministro según la presente invención.

Los agentes terapéuticos a ser incluidos en las composiciones de la presente invención incluyen aquellos que el experto en la técnica reconoce que son remedios homeopáticos o de hierbas. El agente terapéutico puede ser un remedio homeopático o de hierbas que tiene una o más de las siguientes propiedades: antibacteriana y/o antifúngica, antiviral, antibiótica, antiinflamatoria, antinsomnio, mejora cognitiva, o propiedades que afectan a la función cardiovascular (por ejemplo, propiedades cardiotónicas, propiedades antidisrítmicas o antiangina, propiedades de vasoconstricción o de vasodilatación, o propiedades anti-hipertensión).

El agente terapéutico específico puede incluir: aspirina, hierba de San Juan, extracto de valeriana (que puede incluir sesquiterpenos, ácido valérico, iridoides, valepotriatos, alcaloides, lignanos furanofuran, aminoácidos, ácido γ -aminobutírico, tirosina, arginina, glutamina o cualquiera de sus combinaciones), extracto de ginkgo biloba (que puede incluir flavonoides, ginkgolidos y bilobalidos o cualquiera de sus combinaciones), vitaminas A, E o C, ajo, lima, uno o más probióticos, jengibre, ácido elágico, equinácea, polen de flor de Suecia, cáscaras de nuez negra, citronela, ajeno, extracto de semilla de pomelo, brécol, enzimas digestivas, ácido hialurónico, astrágalo, escaramujos, genciana, hipérico, castaño de indias, ginseng, té verde, fosfatidilserina, fosfatidilcolina, cítrico, picnogenol, cafeína, quercitina, coenzima Q10, milenrama, árbol de té, zumo de noni (*Morinda citrifolia*), lipasa, fructooligosacárido, inulina, comino negro (*Nigella sativa*) o alicina.

Las composiciones según la presente invención pueden comprender más de un agente terapéutico, con tal de que los agentes combinados sean compatibles entre sí en condiciones de almacenamiento y uso.

Las composiciones según la presente invención pueden comprender adicionalmente kali bichromicum; un agente espesante tal como una goma o almidón; un desintegrante, tal como almidón glicolato de sodio o povidona reticulada; un agente de desprendimiento tal como estearato de magnesio; un agente emulsionante; un tensioactivo; excipientes farmacéuticamente aceptables; agentes antiortora; agentes granulantes; conservantes; colorantes tales como se desee o cualquiera de sus combinaciones.

En realizaciones preferidas de la presente invención, las composiciones de polvo no incluyen componentes que se usan a menudo en composiciones intranasales (polvos secos o disoluciones) que puedan provocar irritación o afectar al movimiento ciliar, por ejemplo, disolventes, tales como propilenglicol, mejoradores de absorción, tales como ciclodextrinas o glicósidos, o mucoadhesivos tales como quitosan. El uso de tales aditivos puede ser indeseable, ya que pueden provocar malestar e interferir con el funcionamiento normal de la nariz, que puede afectar adversamente a la respiración.

Las composiciones según la presente invención comprende un agente saborizante o de señalización o aditivo tal como mentol, menta, menta verde, menta piperita, eucalipto, lavanda, cítrico, limón, lima, o cualquiera de sus combinaciones.

La inclusión de tales agentes saborizantes o de señalización en la composición puede proporcionar al paciente una retroalimentación sensorial agradable al usarla, que permite al paciente reconocer que ha ocurrido la administración, y puede ayudar al recuerdo de la administración por parte del paciente. Tales factores pueden mejorar la aprobación del paciente y proporcionar un efecto psicológico positivo.

También se ha encontrado que incluir un agente saborizante mejora el efecto profiláctico o terapéutico de las composiciones de polvo de la presente invención. Más específicamente, se piensa que las composiciones que incluyen menta, mentol y similares son más efectivas para tratar la rinitis alérgica y el asma que las composiciones de la invención que no incluyen un agente de señalización.

Los agentes saborizantes o de señalización pueden tener también un efecto psicológico beneficioso sobre el sujeto. Por ejemplo, las formulaciones según la presente invención que incluyen menta parecen tener el efecto de abrir las vías respiratorias y permitir una respiración más fácil. Esto puede ser particularmente beneficioso cuando las formulaciones se usan para tratar pacientes que padecen asma. Algunos pacientes, particularmente aquellos de disposición nerviosa, tienden a respirar de un modo irregular. La administración de formulaciones de HPMC que incluyen agentes tales como menta puede proporcionar un factor de bienestar que puede ser efectivo para restaurar los patrones normales de respiración.

En ciertas realizaciones de la presente invención, se proporciona la combinación de la HPMC, agente de

5 señalización y agente terapéutico para la administración secuencial o simultánea. La HPMC, agente de señalización y agente terapéutico se pueden incluir conjuntamente en una sola preparación. Alternativamente, la HPMC, agente de señalización y agente terapéutico se pueden proporcionar en preparaciones separadas, para su administración secuencial. Cuando la administración es secuencial, la HPMC y/o el agente de señalización se pueden administrar antes o después del agente terapéutico, o ambos. Similarmente, el agente terapéutico se puede administrar antes o después de la HPMC y/o el agente de señalización, o ambos.

10 Cuando la HPMC en polvo y/o el agente de señalización se incluyen en la misma preparación que el agente terapéutico, esta preparación está preferentemente en la forma de un polvo. Cuando la HPMC en polvo y/o el agente de señalización se incluyen en una preparación separada del agente terapéutico, la HPMC está preferentemente en la forma de un polvo. El agente terapéutico, sin embargo, puede estar en cualquier forma y está preferentemente en una forma apropiada para administración nasal, tal como en la forma de un polvo, líquido o crema o gel.

En una realización preferida de la presente invención, la HPMC en polvo comprende por lo menos 50%, y preferentemente por lo menos 60, 70, 80, 90, 95, 97 o 99% en peso total de la composición.

15 En una realización preferida de la presente invención, la relación de agente terapéutico a HPMC en polvo en la composición (en peso) está entre 0,1:9,9 y 1,9:8,1, 0,2:9,8 y 1,8:8,2, 0,5:9,5 y 1,5:8,5, 0,6:9,4 y 1,4:8,6, 0,8:9,2 y 1,2:8,8, 1,0:9,0 y 1,5:8,5, 1,5:8,5 y 2,0:8,0, 2,0:8,0 y 2,5:7,5, 2,5:7,5 y 3,0:7,0, 3,0:7,0 y 3,6:6,4, 3,6:6,4 y 4:6,0 o 2,5:7,5 y 3,6:6,4. Más preferentemente, la relación está entre 2,5:7,5 y 3,6:6,4. Lo más preferentemente, la relación es 3,3:6,7.

20 En una realización preferida de la presente invención, el agente de señalización comprende hasta 50%, y preferentemente hasta 40, 30, 20, 10, 5, 2, 1, 0,5 o 0,25% en peso total de la composición.

25 En otra realización de la presente invención, se proporciona la combinación de la HPMC y el agente terapéutico para la administración secuencial o simultánea. La HPMC y el agente terapéutico se pueden incluir conjuntamente en una sola preparación. Alternativamente, la HPMC y el agente terapéutico se pueden proporcionar en preparaciones separadas, para su administración secuencial. Cuando la administración es secuencial, la HPMC se puede administrar antes y/o después del agente farmacéuticamente activo. Alternativamente, el agente activo se puede administrar antes y/o después de la HPMC.

Cuando la HPMC y el agente terapéutico se incluyen en preparaciones separadas, el agente terapéutico puede estar en cualquier forma apropiada para administración intranasal, incluyendo un polvo, líquido o crema o gel.

30 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un kit, que comprende una composición de polvo de HPMC, y un agente terapéutico, para administración secuencial o simultánea.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende una composición de polvo de HPMC, un agente de señalización y un agente terapéutico para la administración secuencial o simultánea.

35 Los ingredientes del polvo se pueden mezclar conjuntamente usando un mezclador de cinta, o un tipo similar de mezclador durante aproximadamente 15 a 20 minutos. El tiempo de mezcla depende del contenido de humedad y compatibilidad de los polvos. Los ingredientes generalmente tienen un contenido de humedad de menos del 5%, tal como se verifica con el método de pérdida por secado de la United States Pharmacopeia and National Formulary (USP/NF).

40 Un dispositivo que es apropiado para dispensar las composiciones según la presente invención se describe en la publicación de patente británica No. 2378176A. Las botellas descritas en ella usan un mecanismo muy simple para restringir la cantidad de polvo que se dispensa. Aunque la cantidad de celulosa en polvo suministrada al tracto nasal para mejorar la mucosidad natural no tiene que estar controlada precisamente, la administración de demasiado polvo podría potencialmente provocar un bloqueo molesto del tracto nasal e incluso podría dar como resultado la dificultad de la respiración a través de la nariz.

45 Las composiciones según la presente invención se administran preferentemente en cantidades de entre alrededor de 1 mg y alrededor de 10 mg por orificio nasal. Preferentemente, la dosis está entre alrededor de 2,5 mg y alrededor de 7,5 mg, entre 3 mg y alrededor de 7 mg, entre alrededor de 4 mg y alrededor de 6 mg, o alrededor de 5 mg.

La presente invención se ilustrará ahora adicionalmente con los siguientes ejemplos, que no limitan la invención de ningún modo.

50 Ejemplo 1 (Comparativo)

Ingredientes de la composición	%
Hidroxipropilmetilcelulosa	66,6
Alicina	33,3

Método de preparación

Todos los materiales se chequearon con el Certificado de Análisis relevante. Los ingredientes se pesaron individualmente. Los ingredientes se mezclaron a continuación usando un mezclador de cinta, o un tipo similar de mezclador durante 20 minutos. El polvo mezclado se dispensó a continuación en un recipiente hermético previamente a su uso.

5

Ejemplo 2

Ingredientes de la composición	%
Hidroxipropilmetilcelulosa	75
Equinácea	24,5
10 Mentol	0,5

Método de preparación

Todos los materiales se chequearon con el Certificado de Análisis relevante. Los ingredientes se pesaron individualmente. Los ingredientes se mezclaron a continuación usando un mezclador de cinta, o un tipo similar de mezclador durante 20 minutos. El polvo mezclado se dispensó a continuación en un recipiente hermético previamente a su uso.

15

Ejemplo 3

Ingredientes de la composición	%
Hidroxipropilmetilcelulosa	84
Ginseng	15
20 Lavanda	1

Método de preparación

Todos los materiales se chequearon con el Certificado de Análisis relevante. Los ingredientes se pesaron individualmente. Los ingredientes se mezclaron a continuación usando un mezclador de cinta, o un tipo similar de mezclador durante 20 minutos. El polvo mezclado se dispensó a continuación en un recipiente hermético previamente a su uso.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición intranasal de polvo seco que comprende hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad de aproximadamente 10-20 Pa.s, y uno o más agentes terapéuticos y un agente de señalización, caracterizada porque el agente de señalización permite a un usuario sentir la administración de la composición en la cavidad nasal y es menta, menta verde, menta piperita, eucalipto, lavanda, cítrico, limón, lima, o cualquiera de sus combinaciones.
2. Una composición de polvo seco según la reivindicación 1, en la que la viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa es aproximadamente 13-17 Pa.s, más preferentemente aproximadamente 14-16 Pa.s, y lo más preferentemente 15 Pa.s.
3. Una composición de polvo seco según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente terapéutico tiene un efecto sistémico tras la administración intranasal.
4. Una composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición proporciona un desprendimiento sostenido del agente terapéutico.
5. Una composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente terapéutico es un agente homeopático o de hierbas.
6. Una composición de polvo seco según la reivindicación 5, en la que el agente terapéutico tiene una o más de las siguientes propiedades: antibacteriana y/o antifúngica, antiviral, antibiótica, antiinflamatoria, antiinsomnio, mejora cognitiva, o propiedades que afectan a la función cardiovascular.
7. Una composición de polvo seco según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en la que el agente terapéutico es: aspirina, hierba de San Juan, extracto de valeriana (que puede incluir sesquiterpenos, ácido valérico, iridoides, valepotriatos, alcaloides, lignanos furanofuran, aminoácidos, ácido γ -aminobutírico, tirosina, arginina, glutamina o cualquiera de sus combinaciones), extracto de ginkgo biloba (que puede incluir flavonoides, ginkgolidos y bilobalidos o cualquiera de sus combinaciones), vitaminas A, E o C, ajo, lima, uno o más probióticos, jengibre, ácido elágico, equinácea, polen de flor de Suecia, cáscaras de nuez negra, citronela, ajeno, extracto de semilla de pomelo, brécol, enzimas digestivas, ácido hialurónico, astrágalo, escaramujos, genciana, hipérico, castaño de indias, ginseng, té verde, fosfatidilserina, fosfatidilcolina, cítrico, picnogenol, cafeína, quercitina, coenzima Q10, milenrama, árbol de té, zumo de noni (*Morinda citrifolia*), lipasa, fructooligosacárido, inulina, comino negro (*Nigella sativa*), alicina, o cualquiera de sus combinaciones.
8. Una composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa comprende por lo menos 50%, y preferentemente por lo menos 60, 70, 80, 90, 95 o 99% del peso total de la composición.
9. Una composición de polvo seco según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la relación de agente terapéutico a celulosa en polvo está entre 2,5:7,5 y 3,6:6,4.
10. Una composición de polvo seco según la reivindicación 1, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa y el agente de señalización están incluidos en una preparación separada de la del agente terapéutico.
11. Una composición de polvo seco según la reivindicación 1, en la que el agente de señalización comprende hasta 50%, y preferentemente hasta 40, 30, 20, 10, 5, 2, 1, 0,5 o 0,25% del peso total de la composición.
12. Una composición de polvo seco según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está sustancialmente libre de irritantes u otros aditivos.
13. Un dispositivo que comprende una composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, siendo el dispositivo apropiado para suministrar la composición al tracto nasal.