

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 415**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02	(2006.01)	A61K 38/28	(2006.01)	A61P 25/06	(2006.01)
A61K 9/12	(2006.01)	A61K 45/00	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/72	(2006.01)	A61K 47/36	(2006.01)	A61K 9/16	(2006.01)
A61K 31/4045	(2006.01)	A61K 47/38	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01)	A61P 1/08	(2006.01)		
A61K 31/4375	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)		
A61K 31/4535	(2006.01)	A61P 5/14	(2006.01)		
A61K 31/485	(2006.01)	A61P 11/02	(2006.01)		
A61K 31/573	(2006.01)	A61P 15/08	(2006.01)		
A61K 38/22	(2006.01)	A61P 19/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.12.2007 PCT/JP2007/074787**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2008 WO08078730**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.12.2007 E 07860016 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2116264**

54 Título: **Preparación para aplicación transnasal**

30 Prioridad:

26.12.2006 JP 2006350094

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

02.02.2018

73 Titular/es:

**SHIN NIPPON BIOMEDICAL LABORATORIES,
LTD. (100.0%)
ST. LUKE'S TOWER, 12F 8-1 AKASHI-CHO,
CHUO-KU
TOKYO 104-0044, JP**

72 Inventor/es:

**NAGATA, RYOICHI y
HARUTA, SHUNJI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 652 415 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

Preparación para aplicación transnasal

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a preparaciones nasales. Específicamente, la presente invención se refiere a preparaciones nasales que permiten una alta absorción de fármaco nasal y tienen una fluidez mejorada para una productividad eficaz.

Antecedentes en la técnica

- 10 La administración nasal de fármacos se ha usado habitualmente durante largo tiempo como método para administrar fármacos con efectos locales tales como en tratamientos de rinitis. Sin embargo, la administración nasal también ha atraído la atención como ruta de administración para fármacos con efectos sistémicos, por ejemplo, fármacos péptidos/proteínas tales como insulina y calcitonina, y fármacos de bajo peso molecular tales como morfina. Las razones incluyen los hechos de que la mucosa nasal tiene un plexo vascular muy desarrollado y es histológicamente ventajosa para la absorción de fármacos, los fármacos absorbidos a través de la mucosa nasal pueden evitar el primer paso del metabolismo en el tracto gastrointestinal y el hígado, y la autoadministración es fácil e indolora.

- 15 Los métodos para administración nasal de fármacos incluyen, por ejemplo, métodos en los que se disuelve el fármaco y se administra el líquido o la suspensión resultante y métodos en los que se administra el fármaco en forma de una preparación en polvo. En el mercado, los fármacos nasales en forma líquida son más comunes que las preparaciones nasales en polvo. Sin embargo, Ishikawa *et al.* han informado que las preparaciones en polvo son superiores a las preparaciones líquidas en retención de fármaco en la cavidad nasal y de ese modo presentan una absorción de fármaco nasal mejorada (Documento de No Patente 1). También se ha observado la misma tendencia en los estudios de los presentes inventores. Además, con el fin de administrar por vía nasal una preparación de fármaco en polvo y conseguir una absorción eficaz y la eficacia del fármaco, es preferible administrar la preparación en combinación con un vehículo. Se han informado numerosos vehículos eficaces. Por ejemplo, se han desvelado iones metálicos divalentes tales como calcio con un diámetro medio de partícula de 250 μm o menos como vehículos para administración nasal (Documento de Patente 1). Además, de acuerdo con un informe (Documento de Patente 3), la administración nasal de fármacos de una formulación que contenían una base absorbente de agua e insoluble en agua tal como celulosa cristalina mejoró por combinación de la misma con una base absorbente de agua y formadora de gel tal como hidroxipropil celulosa, en comparación con una formulación que contenía solo celulosa cristalina (Documento de Patente 2). Mientras tanto, los presentes inventores han informado que cuando se usa 20 sola, la celulosa cristalina de una distribución de tamaño de partícula particular permite una absorción eficaz de fármacos, tales como insulina, a través de la mucosa nasal (Documentos de Patente 4, 5, y 6).

- 35 Generalmente, se suministran las cantidades requeridas de dichas preparaciones nasales en polvo eficaces a la cavidad nasal mediante métodos, tales como los que usan un dispositivo de administración nasal de dosis individual o similar, utilizando cápsulas o envases de blíster que se llenan mediante una máquina de llenado automática (Documentos de Patente 7 y 8) o los que usan un dispositivo de administración nasal de dosis múltiple o similar que contiene un depósito de fármaco lleno con la preparación y, en el momento del uso, se mide una cantidad de dosis individual del depósito y se dispensa en una pequeña cámara y se suministra a la cavidad nasal (Documento de Patente 9).

Documento de No Patente 1: International Journal of Pharmaceutics, 224, 105-114, 2001

- 40 Documento de Patente 1: Publicación Kokai de Solicitud de Patente Japonesa n.º (JP-A) H08-27031 (solicitud de patente Japonesa publicada, no examinada)

Documento de Patente 2: JP-A (Kokai) S59-163313

Documento de Patente 3: JP-A (Kokai) H10-59841

Documento de Patente 4: panfleto de Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 03-004048

- 45 Documento de Patente 5: JP-A (Kokai) 2003-206227

Documento de Patente 6: panfleto de Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2006/016530

Documento de Patente 7: JP-A (Kokai) H08-206208

Documento de Patente 8: JP-A (Kokai) 2003-154006

Documento de Patente 9: JP-A (Kokai) 2003-175103

- 50 Los documentos de Patente WO2005056008, WO2006040680, US2006233715, JP2003206227, EP0122036, EP1025859, EP1785145, EP1108423 revelan composiciones para administración nasal en donde se han incluido

celulosa microcristalina, otros derivados de celulosa y polisacáridos.

Divulgación de la invención

[Problemas que se solucionan con la invención]

5 Para mejorar la productividad de los métodos descritos anteriormente, es necesario poder llenar una cantidad predeterminada de preparación en polvo en cápsulas con facilidad y gran precisión, o dispensar una cantidad predeterminada de preparación en polvo con facilidad y gran precisión en un dispositivo. De ese modo, entre las propiedades del polvo de las preparaciones en polvo, existe la necesidad de una alta fluidez.

10 Se han informado diversos vehículos eficaces de administración nasal para mejorar la absorción de fármaco nasal. Uno de tales vehículos útiles para la administración nasal es celulosa cristalina con una distribución de tamaño de partícula particular informada por los presentes inventores en el panfleto de Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 03-004048, el documento de Patente JP-A (Kokai) 2003-206227, y el panfleto de Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2006/016530.

15 Sin embargo, la fluidez de la celulosa cristalina convencional es mala, y de ese modo aún se considera industrialmente problemática la eficacia de fabricación asociada al proceso de llenado de cápsulas mediante máquinas automatizadas y la eficacia de pulverización de dispositivos nasales.

20 En general, para llenar cápsulas o envases de blíster con una cantidad predeterminada de preparación en polvo, un proceso automatizado debe llenar cavidades de medición con una cantidad predeterminada de preparación en polvo. En este proceso de llenado, debido a que la fluidez de una preparación en polvo afecta significativamente a la uniformidad de la cantidad de llenado, tener una fluidez adecuada para el sistema de llenado es importante para la calidad de llenado, tal como la variabilidad de la cantidad, y la estabilidad en el proceso de llenado.

25 Por otra parte, las preparaciones nasales en polvo se necesitan suministrar a una cavidad nasal desde una cápsula o envases de blíster mediante el flujo de aire generado por la presión del componente de bomba de un componente nasal. Dado que las preparaciones en polvo con una mala fluidez tienden a permanecer en el canal de preparación de una cápsula o dispositivo, no se puede suministrar una dosis adecuada a la cavidad nasal y de ese modo en ocasiones no se produce el efecto terapéutico esperado.

30 Mejorando la fluidez de la preparación en polvo, normalmente se consigue solucionar estos problemas diversos asociados a la fluidez. El método más habitual para mejorar la fluidez de las preparaciones en polvo es añadir lubricantes tales como estearato de magnesio, o agentes fluidificantes tales como talco o dióxido de silicio. Se piensa que tales agentes lubricantes y fluidificantes reducen la fricción y la adhesión entre las partículas en polvo por adhesión sobre la superficie del polvo y aumento del espacio entre las partículas y, como resultado, producen un efecto mejorador de la fluidez.

Previamente, los presentes inventores añadieron los agentes lubricantes y fluidificantes descritos anteriormente en un intento de mejorar la mala fluidez de la celulosa cristalina que es útil como vehículo para administración nasal, pero no consiguieron mejorar la fluidez hasta un nivel satisfactorio.

35 De ese modo, un objetivo de la presente invención es proporcionar vehículos y preparaciones con fluidez mejorada, que afecten profundamente a la productividad en el proceso de llenado automatizado de cápsulas y a los problemas relacionados con la eficacia de pulverización de dispositivo, usando una celulosa cristalina específica que es útil como vehículo para administración nasal y proporcionada previamente por los presentes inventores (denominada en lo sucesivo en la presente memoria "primera celulosa cristalina") (documentos de Patente WO 03-004048, JP-A (Kokai) 2003-206227, y WO 2006/016530).

Otro objetivo importante es mejorar la fluidez usando métodos que no tengan ninguna influencia en el efecto de la celulosa cristalina para aumentar la absorción de fármaco nasal.

[Medios para solucionar los problemas]

45 Para conseguir los objetivos descritos anteriormente, los presentes inventores llevaron a cabo estudios especializados sobre vehículos que tienen fluidez mejorada sin que afecte a la absorción de fármaco nasal. Como resultado, los presentes inventores descubrieron que las preparaciones que contienen una sustancia fisiológicamente activa y un componente se mejorador de la fluidez de polvo, obtenido por combinación de una primera celulosa cristalina con fosfato tribásico de calcio y otra celulosa cristalina particular (una segunda celulosa cristalina) o almidón, tenían una fluidez superior, y los presentes inventores completaron la presente invención.
50 Específicamente, la presente invención incluye:

[1] una preparación nasal, que comprende al menos un complejo de una sustancia fisiológicamente activa y un componente mejorador de la fluidez de polvo que comprende:

celulosa cristalina (A), que es una primera celulosa cristalina con una densidad aparente sin compactar de 0,13 a 0,29 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o más, un diámetro

medio de partícula de 30 µm o menos, y un ángulo de reposo de 55° o más;

fosfato tribásico de calcio (B); y

celulosa cristalina (C), que es una segunda celulosa cristalina con una densidad aparente sin compactar de 0,26 a 0,48 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 50° o menos, y un diámetro medio de partícula de 150 µm o menos, o almidón (D) con una densidad aparente sin compactar de 0,35 a 0,65 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 55° o menos, y un diámetro medio de partícula de 150 µm o menos;

en donde el componente mejorador de la fluidez comprende de un 0,1 a un 10 % (p/p) de fosfato tribásico de calcio (B), de un 5,0 a un 30 % (p/p) de segunda celulosa cristalina (C) y/o almidón (D), y el resto es la primera celulosa cristalina (A); y

la preparación nasal comprende el fármaco péptido/proteína y/o un fármaco no péptido/no proteína que incluye un fármaco de bajo peso molecular en una proporción en peso de 0,0001 a 1,2 en su forma libre sin estar convertida en la forma de sal, cuando el peso total del componente mejorador de la fluidez se toma como 1;

[2] una preparación nasal, que comprende al menos un complejo de una sustancia fisiológicamente activa y un componente mejorador de la fluidez de polvo que comprende:

celulosa cristalina (A), que es una primera celulosa cristalina con una densidad aparente sin compactar de 0,13 a 0,29 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o más, un diámetro medio de partícula de 30 µm o menos, y un ángulo de reposo de 55° o más;

fosfato tribásico de calcio (B); y

celulosa cristalina (C), que es una segunda celulosa cristalina con una densidad aparente sin compactar de 0,26 a 0,48 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 50° o menos, un diámetro medio de partícula de 150 µm, o menos, o almidón (D) con una densidad aparente sin compactar de 0,35 a 0,65 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 55° o menos, un diámetro medio de partícula de 150 µm o menos;

en donde el componente mejorador de la fluidez comprende de un 0,1 a un 10 % (p/p) de fosfato tribásico de calcio (B), de un 5,0 a un 30 % (p/p) de segunda celulosa cristalina (C) y/o almidón (D), y el resto es la primera celulosa cristalina (A);

y la preparación nasal se produce por aplicación de una fuerza de cizalladura a la primera celulosa cristalina (A), fosfato tribásico de calcio (B), segunda celulosa cristalina (C) o almidón (D), y el fármaco péptido/proteína y/o un fármaco no péptido/no proteína que incluye un fármaco de bajo peso molecular y mezcla de la sustancia fisiológicamente activa en una proporción en peso de 0,0001 a 1,2 en su forma libre sin estar convertida en la forma de sal, cuando el peso total del componente mejorador de la fluidez se toma como 1;

[3] la preparación nasal de [1] o [2], en donde la segunda celulosa cristalina (C) tiene una densidad aparente sin compactar de 0,35 a 0,46 g/cm³, un área superficial específica de 1,0 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 45° o menos, y un diámetro medio de partícula de 75 µm o menos;

[4] la preparación nasal de uno cualquiera de [1] a [3], en donde el diámetro medio de partícula del fosfato tribásico de calcio (B) es 100 µm o menos;

[5] la preparación nasal de uno cualquiera de [1] a [4], en donde el ángulo de reposo es 53° o menos;

[6] la preparación nasal de uno cualquiera de [1] a [5], en donde la sustancia fisiológicamente activa es un fármaco péptido/proteína y/o un fármaco no péptido/no proteína que incluye un fármaco de bajo peso molecular;

[7] la preparación nasal de [6], en donde el fármaco péptido/proteína es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en insulina, hormona del crecimiento, péptido liberador de hormona del crecimiento, ghrelina, glucagón, calcitonina, interferón, eritropoyetina, interleuquina, PTH(1-84), PTH(1-34), péptidos relacionados con PTH, GLP-1, vasopresina, leuprorelina, factor estimulante de la colonia de granulocitos, prolactina, gonadotropina menopáusica humana, gonadotropina coriónica, hormona estimuladora del folículo, hormona luteinizante, leptina, factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de células madre (SCGF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), tioredoxina, ciclosporina, vacuna contra la gripe, y análogos de los mismos;

- 5 [8] la preparación nasal de [6], en donde el fármaco no péptido/no proteína que incluye un fármaco de bajo peso molecular es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en morfina, fentanilo, oxicodona, butorfanol, tramadol, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron, indisetron, sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, ergotamina, triazolam, melatonina, carbamazepina, midazolam, donepezilo, tiaprida, cefaclor, enoxacina, aciclovir, zidvudina, didanosina, nevirapina, indinavir, dantroleno, digoxina, trihexifenidilo, biperideno, dextrometorfano, naloxona, betahistina, nafazolina, diltiazem, tranilast, loperamida, diclofenaco, beclometasona, clorfeniramina, sildenafil, vardenafilo, cianocobalamina, finasterida, epinefrina, 5-FU, heparina de bajo peso molecular, tacrolimus, ARN, ARNi, ARNip, ADN antisentido, y polvo de extracto de alergeno; y
- 10 [9] la preparación nasal de uno cualquiera de [1] a [8], que comprende además un ajustador de pH, conservante, estabilizante, aroma, absorbente, o sustancia que captura un ion de calcio divalente.

Las preparaciones nasales de la presente invención comprenden al menos un complejo de una sustancia fisiológicamente activa y un componente mejorador de la fluidez.

- 15 En la presente memoria, el "componente mejorador de la fluidez de polvo" se refiere a un componente que se añade para mejorar la fluidez de las preparaciones nasales de la invención de la presente solicitud. Tales componentes mejoradores de la fluidez incluyen, por ejemplo, celulosa cristalina que tiene propiedades de polvo particulares, fosfato tribásico de calcio y almidón.

- 20 En la presente memoria, la "sustancia fisiológicamente activa" no se limita de forma particular, e incluye fármacos que tienen efectos sistémicos y locales, fármacos que mejoran la función de defensa biológica, fármacos que fijan como diana el cerebro, y fármacos péptidos/proteínas y fármacos no péptidos/no proteínas que incluyen fármacos de bajo peso molecular. La sustancia tampoco se limita por el tipo de derivados, sales, o similares.

- 25 Específicamente, tales fármacos péptidos/proteínas incluyen, por ejemplo, insulina, hormona del crecimiento, péptido liberador de hormona del crecimiento, ghrelina, glucagón, calcitonina, interferón, eritropoyetina, interleuquina, PTH(1-84), PTH(1-34), péptidos relacionados con PTH, GLP-1, vasopresina, leuprorelina, factor estimulante de la colonia de granulocitos, prolactina, gonadotropina menopáusica humana, gonadotropina coriónica, hormona estimuladora del folículo, hormona luteinizante, leptina, factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de células madre (SCGF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), tioredoxina, ciclosporina, vacuna contra la gripe, y análogos de los mismos. De estos, los fármacos péptidos/proteínas preferibles son insulina, PTH(1-34), y gonadotropina menopáusica humana.

- 30 Específicamente, los fármacos de bajo peso molecular incluyen, por ejemplo, agentes analgésicos tales como morfina, fentanilo, oxicodona, butorfanol, y tramadol; agentes antieméticos tales como granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron, y indisetron; agentes antimigraña tales como sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, y ergotamina; agentes inductores del sueño tales como triazolam y melatonina; anticonvulsivos tales como carbamazepina; sedantes tales como midazolam; agentes antidemencia tales como donepezilo; activadores cerebrales tales como tiaprida; antibióticos tales como cefaclor; agentes antibacterianos tales como enoxacina; agentes antivirales tales como aciclovir, zidvudina, didanosina, nevirapina, e indinavir; relajantes musculares tales como dantroleno; estimulantes cardíacos tales como digoxina; agentes terapéuticos para la enfermedad de Parkinson tales como trihexifenidilo y biperideno; agentes antitusivos y expectorantes tales como dextrometorfano; estimulantes respiratorios tales como naloxona; agentes antivertiginosos tales como betahistina; agentes angiotónicos tales como nafazolina; vasodilatadores coronarios tales como diltiazem; agentes terapéuticos para asma tales como tranilast; agentes antidiarreicos tales como loperamida; AINE tales como diclofenaco; esteroides tales como beclometasona; agentes antihistamínicos tales como clorfeniramina; agentes para la mejora de la función sexual tales como sildenafil y vardenafilo; vitaminas tales como cianocobalamina; agentes para el crecimiento del cabello tales como finasterida; agentes antianafilácticos tales como epinefrina; y agentes antitumorales tales como 5-FU. De estos fármacos de bajo peso molecular, los fármacos preferibles son morfina, granisetron, ondansetron, fentanilo, oxicodona, sumatriptan, zolmitriptan, beclometasona, y ketotifeno.

Además de los ejemplos anteriores, los fármacos de bajo peso molecular también incluyen agentes antitrombóticos tales como heparina de bajo peso molecular; tacrolimus; ARN; ARNi; ARNip; ADN antisentido; y polvo de extracto de alergeno que se usa en tratamientos de tipo sensibilización para polinosis.

- 50 La proporción de la sustancia fisiológicamente activa añadida a las preparaciones nasales de la presente invención depende del tipo de sustancia fisiológicamente activa. La sustancia fisiológicamente activa se añade preferiblemente en una proporción en peso de 0,0001 a 1,2, más preferiblemente de 0,01 a 0,6 en su forma libre sin estar convertida en la forma de sal, cuando el peso total de componente mejorador de la fluidez se toma como 1.

- 55 La presente invención comprende el uso de fosfato tribásico de calcio para mejorar la fluidez de una primera celulosa cristalina, y el uso de una segunda celulosa cristalina específica o almidón para mejorar de forma sinérgica el efecto mejorador de la fluidez del fosfato tribásico de calcio.

El efecto mejorador de la fluidez proporcionado por la presente invención no se obtiene cuando se usan estearato de magnesio o talco, ambos de los cuales se usan habitualmente como agente lubricante o fluidificante, en lugar de

fosfato tribásico de calcio. De ese modo, la presente invención es sumamente única.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1-1 muestra los ángulos de reposo cuando un agente fluidificante se añade solo o se añade simultáneamente con un agente mejorador de la fluidez (celulosa cristalina) a Ceolus[®] PH-F20JP. En este diagrama, "St-Mg" indica estearato de magnesio; "TALCO" indica talco; "TCP" indica fosfato tribásico de calcio; "PH-F20JP" indica Ceolus[®] PH-F20JP; "PH-101" indica Ceolus[®] PH-101; "PH-102" indica Ceolus[®] PH-102; "PH-301" indica Ceolus[®] PH-301; y "PH-302" indica Ceolus[®] PH-302.

La Figura 1-2 muestra los ángulos de reposo cuando un agente fluidificante se añade solo o se añade simultáneamente con un agente mejorador de la fluidez (almidón de maíz) a Ceolus[®] PH-F20JP. En este diagrama, "St-Mg" indica estearato de magnesio; "TALCO" indica talco; "TCP" indica fosfato tribásico de calcio; "PH-F20JP" indica Ceolus[®] PH-F20JP; y "ALMIDÓN" indica almidón de maíz.

La Figura 2 muestra los ángulos de reposo cuando se añadieron fosfato tribásico de calcio al 1 % como agente fluidificante y Ceolus[®] PH-101, Ceolus[®] PH-102, Ceolus[®] PH-301, Ceolus[®] PH-302, o almidón de maíz como agente mejorador de la fluidez en diversas proporciones a Ceolus[®] PH-F20JP. En este gráfico, "TCP" indica fosfato tribásico de calcio; "PH-101" indica Ceolus[®] PH-101; "PH-102" indica Ceolus[®] PH-102; "PH-301" indica Ceolus[®] PH-301; "PH-302" indica Ceolus[®] PH-302; y "ALMIDÓN" indica almidón de maíz.

La Figura 3-1 muestra los ángulos de reposo cuando se añadieron fosfato tribásico de calcio, estearato de magnesio, o talco a Ceolus[®] PH-F20JP como agente fluidificante en diversas proporciones en combinación con Ceolus[®] PH-301 al 10 % como agente mejorador de la fluidez. En estos gráficos, "St-Mg" indica estearato de magnesio; "TALCO" indica talco; "TCP" indica fosfato tribásico de calcio; y "PH-301" indica Ceolus[®] PH-301.

La Figura 3-2 muestra los ángulos de reposo cuando se añadieron fosfato tribásico de calcio, estearato de magnesio, o talco a Ceolus[®] PH-F20JP como agente fluidificante en diversas proporciones en combinación con almidón de maíz al 10 % como agente mejorador de la fluidez. En estos gráficos, "St-Mg" indica estearato de magnesio; "TALCO" indica talco; TCP indica fosfato tribásico de calcio; y "ALMIDÓN" indica almidón de maíz.

La Figura 4 muestra las variaciones en la cantidad de llenado cuando se llenaron 50 cápsulas (gelatina, tamaño 1) con diversos agentes de formación de compuesto. La cantidad de llenado de cada cápsula se muestra en porcentaje cuando se toma la cantidad media de llenado como estándar. Los diversos agentes de formación de compuesto que se usaron en la evaluación incluyen: agentes fluidificantes añadidos solos a Ceolus[®] PH-F20JP, y agentes fluidificantes y agentes mejoradores de la fluidez añadidos simultáneamente a Ceolus[®] PH-F20JP. En estos diagramas, "St-Mg" indica estearato de magnesio; "TALCO" indica talco; "TCP" indica fosfato tribásico de calcio; "PH-F20JP" indica Ceolus[®] PH-F20JP; "PH-301" indica Ceolus[®] PH-301; y "ALMIDÓN" indica almidón de maíz.

La Figura 5 muestra la relación entre el ángulo de reposo y la variación en la cantidad de llenado (desviación estándar cuando se toma la cantidad media de llenado como estándar) cuando se llenaron 50 cápsulas (gelatina, tamaño 1) con diversos agentes de formación de compuesto. Los diversos agentes de formación de compuesto que se usaron en la evaluación incluyen: agentes fluidificantes añadidos solos a Ceolus[®] PH-F20JP, y agentes fluidificantes y agentes mejoradores de la fluidez añadidos simultáneamente a Ceolus[®] PH-F20JP. En estos gráficos, "St-Mg" indica estearato de magnesio; "TALCO" indica talco; "TCP" indica fosfato tribásico de calcio; "PH-F20JP" indica Ceolus[®] PH-F20JP; "PH-301" indica Ceolus[®] PH-301; y "ALMIDÓN" indica almidón de maíz.

La Figura 6 es un diagrama que muestra el procedimiento del ensayo de desprendimiento-deslizamiento de vehículos para administración nasal.

La Figura 7-1 muestra la eficacia de pulverización (%) de un dispositivo nasal (Publizer[®]) para diversos agentes de formación de compuesto. Los diversos agentes de formación de compuesto que se usaron en la evaluación incluyen: agentes fluidificantes añadidos solos a Ceolus[®] PH-F20JP, y agentes fluidificantes y un agente mejorador de la fluidez (celulosa cristalina) añadidos simultáneamente a Ceolus[®] PH-F20JP. En estos diagramas, "St-Mg" indica estearato de magnesio; "TALCO" indica talco; "TCP" indica fosfato tribásico de calcio; "PH-F20JP" indica Ceolus[®] PH-F20JP; y "PH-301" indica Ceolus[®] PH-301.

La Figura 7-2 es un diagrama que muestra la eficacia de pulverización (%) de un dispositivo nasal (Publizer[®]) para diversos agentes de formación de compuesto. Los diversos agentes de formación de compuesto que se usaron en la evaluación incluyen: un agente de mejorador de la fluidez (almidón de maíz) añadido solo a Ceolus[®] PH-F20JP, y un agente fluidificante (fosfato tribásico de calcio) y un agente mejorador de la fluidez (almidón de maíz) añadidos simultáneamente a Ceolus[®] PH-F20JP. En este diagrama, "TCP" indica fosfato tribásico de calcio; "PH-F20JP" indica Ceolus[®] PH-F20JP; y "ALMIDÓN" indica almidón de maíz.

La Figura 8 es un diagrama que muestra la eficacia de pulverización (%) de un dispositivo nasal (Fit-lizer[®]) para diversos agentes de formación de compuesto. Los diversos agentes de formación de compuesto que se usaron en la evaluación incluyen: agentes fluidificantes añadidos solos a Ceolus[®] PH-F20JP, y agentes fluidificantes y un agente mejorador de la fluidez (celulosa cristalina) añadidos simultáneamente a Ceolus[®] PH-F20JP. En este diagrama, "St-

Mg" indica estearato de magnesio; "TALCO" indica talco; "TCP" indica fosfato tribásico de calcio; "PH-F20JP" indica Ceolus® PH-F20JP; y "PH-301" indica Ceolus® PH-301.

La Figura 9 es un gráfico que muestra el curso del tiempo de la concentración en plasma de granisetron después de la administración nasal de una preparación nasal de granisetron a los monos.

- 5 La Figura 10 es un gráfico que muestra el curso del tiempo de la concentración en plasma de morfina después de la administración de una preparación nasal de morfina a los monos.

La Figura 11 es un gráfico que muestra el curso del tiempo de la concentración en plasma de sumatriptán después de la administración de una preparación nasal de sumatriptán a los monos.

- 10 La Figura 12 es un gráfico que muestra el curso del tiempo de la concentración en suero de FSH después de la administración de una preparación nasal de HMG a los monos.

La Figura 13 es un gráfico que muestra el curso del tiempo de la concentración en suero de PTH(1-34) después de la administración de una preparación nasal de PTH(1-34) a los monos.

La Figura 14 es un gráfico que muestra el curso del tiempo de la concentración en plasma de fentanilo después de la administración de una preparación nasal de fentanilo a los monos.

15 **Modo de llevar a cabo la invención**

Una realización de las preparaciones nasales de la presente invención es preparaciones nasales que comprenden al menos un complejo de una sustancia fisiológicamente activa y un componente mejorador de la fluidez de polvo que comprende celulosa cristalina (A) (primera celulosa cristalina) que tiene una densidad aparente sin compactar de 0,13 a 0,29 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o más, un diámetro medio de partícula de 30 µm o menos, y un ángulo de reposo de 55° o más;

- 20

fosfato tribásico de calcio (B); y

celulosa cristalina (C) (segunda celulosa cristalina) que tiene una densidad aparente sin compactar de 0,26 a 0,48 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 50° o menos, y un diámetro medio de partícula de 150 µm o menos.

- 25 En general, la "celulosa cristalina" que se puede usar en la presente invención incluye celulosa cristalina obtenida por descomposición de materiales de celulosa tales como pulpa mediante cualquiera o ambas de hidrólisis ácida y alcalina, a continuación purificación del hidrolizado, y trituración o molienda del mismo antes, durante, o después de secado.

Más específicamente, se pueden usar diversos tipos de Ceolus® y sus derivados en la presente invención después de molienda fina en un molino de impacto rotatorio de alta velocidad o un molino de desgaste por aire, según sea necesario, y clasificación por tamaño de las partículas con un diámetro de partícula deseado; por ejemplo, celulosa cristalina cuyo diámetro medio de partícula es como máximo 30 µm y un área superficial específica de 1,3 m²/g (documento de Publicación Kokoku de Solicitud de Patente Japonesa n.º (JP-B) H05-038732 (solicitud de patente Japonesa examinada, aprobada para oposición)), composiciones que comprenden de un 35 % a un 80 % de agregados de celulosa microcristalina y agua (documento de Patente JP-B S39-12469), y celulosa cristalina cuyo grado medio de polimerización es de 60 a 375, el volumen aparente específico es 1,60 a 3,10 cm³/g, el ángulo de reposo es de 35° a 42°, la fluidez del polvo es de 200, y la fracción de malla es de un 2 a un 80 % (p/p) (documento de Patente JP-B S56-38128).

- 30

- 35

En la presente memoria, "primera celulosa cristalina (A)" se refiere a la celulosa cristalina descrita anteriormente que tiene una densidad aparente sin compactar de 0,13 a 0,29 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o más, un diámetro medio de partícula de 30 µm o menos, y un ángulo de reposo de 55° o más.

- 40

La densidad aparente sin compactar de una primera celulosa cristalina (A) es preferiblemente de 0,21 a 0,28 g/cm³. El área superficial específica es preferiblemente de 1,8 a 6,0 m²/g, y más preferiblemente de 2,0 a 3,5 m²/g. El diámetro medio de partícula es preferiblemente de 10 a 25 µm, y más preferiblemente de 12 a 22 µm. El ángulo de reposo es preferiblemente de 55° a 75°, y más preferiblemente de 59° a 70°.

- 45

Específicamente, tal celulosa cristalina incluye productos de celulosa cristalina que están disponibles con los nombres comerciales de Ceolus® PH-F20JP y Avicel® PH-105 de Asahi Kasei Chemicals Corporation y FMC Corporation (US), respectivamente, y se pueden usar como tales o después de separarse por tamaño. Ceolus® PH-F20JP es una celulosa cristalina que se desvela en el documento de Patente JP-A (Kokai) S63-267731, y se informa que es capaz de aumentar drásticamente el efecto aglutinante en la formación de comprimidos.

- 50

El "fosfato tribásico de calcio (B)" (también conocido como hidroxiapatita) que se usa en la presente invención está representado por la fórmula: 3Ca₃(PO₄)₂·Ca(OH)₂, y se añade para mejorar la fluidez. El fosfato tribásico de calcio que se puede usar en la presente invención no se limita de forma particular; sin embargo, teniendo en cuenta la

dispersión en mezclas de celulosa cristalina, su diámetro medio de partícula es preferiblemente 100 µm o menos, más preferiblemente de 10 a 75 µm, e incluso más preferiblemente de 10 a 50 µm.

5 La proporción de fosfato tribásico de calcio añadida no se limita de forma particular, siempre que no afecte a la absorción de fármaco nasal y pueda aumentar la fluidez de las preparaciones. Sin embargo, el contenido de fosfato tribásico de calcio (B) es de un 0,1 a un 10 % (p/p), preferiblemente de un 0,5 a un 5,0 % (p/p) del peso total de primera celulosa cristalina (A), fosfato tribásico de calcio (B), y segunda celulosa cristalina (C) ((A) + (B) + (C)).

10 La "segunda celulosa cristalina (C)" que se usa en la presente invención se refiere a celulosa cristalina con una densidad aparente sin compactar de 0,26 a 0,48 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 50° o menos, y un diámetro medio de partícula de 150 µm o menos. La segunda celulosa cristalina se añade para mejorar la fluidez.

15 La densidad aparente sin compactar de una segunda celulosa cristalina (C) es preferiblemente de 0,30 a 0,46 g/cm³, más preferiblemente de 0,38 a 0,43 g/cm³. El área superficial específica es preferiblemente de 0,4 a 1,3 m²/g, y más preferiblemente de 0,5 a 1,0 m²/g. El diámetro medio de partícula es preferiblemente de 30 a 100 µm, y más preferiblemente de 40 a 75 µm. El ángulo de reposo es preferiblemente de 30° a 50°, y más preferiblemente de 35° a 45°.

20 Específicamente, la segunda celulosa cristalina incluye productos de celulosa cristalina que están disponibles con los nombres comerciales de Ceolus[®], y Avicel[®] PH-101, PH-102, PH-301, y PH-302 de Asahi Kasei Chemicals Corporation y FMC Corporation (US); y se pueden usar como tales o después de clasificación. Una segunda celulosa cristalina particularmente preferible incluye productos de celulosa cristalina que están disponibles con los nombres comerciales de Ceolus[®] PH-301 y Avicel[®] PH-301.

La proporción de segunda celulosa cristalina (C) añadida no se limita de forma particular, siempre que no afecte a la absorción de fármaco nasal y pueda aumentar la fluidez de las preparaciones. Sin embargo, el contenido es de un 5 a un 30 % (p/p), preferiblemente de un 10 a un 20 % (p/p) del peso total de primera celulosa cristalina (A), fosfato tribásico de calcio (B), y segunda celulosa cristalina (C) ((A) + (B) + (C)).

25 El componente mejorador de la fluidez que se usa en esta realización comprende una primera celulosa cristalina (A), fosfato tribásico de calcio (B), y una segunda celulosa cristalina (C). Tales componentes mejoradores de la fluidez están preferiblemente en polvo.

30 El ángulo de reposo del componente mejorador de la fluidez en esta realización depende de las proporciones de fosfato tribásico de calcio y segunda celulosa cristalina añadidos. El ángulo es preferiblemente de 35° a 55°, y más preferiblemente de 40° a 53°. El componente mejorador de la fluidez puede aumentar drásticamente la fluidez en comparación a cuando solo se usa una primera celulosa cristalina como vehículo.

35 Además, los ángulos de reposo de las preparaciones nasales en esta realización dependen de los ángulos de reposo de los componentes mejoradores de la fluidez descritos anteriormente, el tipo y proporción de la sustancia fisiológicamente activa añadida, y similares. El ángulo es preferiblemente de 35° a 55°, y más preferiblemente de 40° a 53°. La fluidez de las preparaciones nasales se puede aumentar drásticamente en comparación con las preparaciones nasales que usan solo una primera celulosa cristalina como vehículo.

40 Los complejos que comprenden el componente mejorador de la fluidez descrito anteriormente y una sustancia fisiológicamente activa en esta realización se pueden producir por mezcla de la primera celulosa cristalina (A), el fosfato tribásico de calcio (B), la segunda celulosa cristalina (C), y la sustancia fisiológicamente activa, que se han descrito anteriormente, mientras se aplica una fuerza de cizalladura.

En las preparaciones que contienen un complejo producido de ese modo, no es necesario que la totalidad de la primera celulosa cristalina (A), el fosfato tribásico de calcio (B), la segunda celulosa cristalina (C), y la sustancia fisiológicamente activa contenida en las preparaciones formen el complejo. Siempre que se forme al menos un complejo en las preparaciones, están incluidas en la presente invención.

45 Específicamente, en esta realización, las preparaciones nasales se pueden preparar usando métodos convencionales que mezclan homogéneamente fármacos en polvo con componentes mejoradores de la fluidez en polvo (por ejemplo, mortero, mezcladora en V, y mezcladora/agitador de alta cizalladura). Si se requiere, se pueden incorporar a los métodos malaxación después de adición de agua, liofilización, y una etapa de clasificación.

50 El orden de mezcla no se limita de forma particular. Los métodos de mezcla incluyen métodos que mezclan una sustancia fisiológicamente activa con una primera celulosa cristalina, añaden una segunda celulosa cristalina, y finalmente añaden y mezclan fosfato tribásico de calcio; métodos que mezclan en primer lugar una sustancia fisiológicamente activa, una segunda celulosa cristalina, y fosfato tribásico de calcio conjuntamente, y a continuación añaden una primera celulosa cristalina; y métodos que mezclan una sustancia fisiológicamente activa con una primera celulosa cristalina, y a continuación añaden una segunda celulosa cristalina y fosfato tribásico de calcio simultáneamente.

55

Una realización alternativa de la presente invención es preparaciones nasales que comprenden al menos un complejo de una sustancia fisiológicamente activa y un componente mejorador de la fluidez de polvo que comprende celulosa cristalina (A) (primera celulosa cristalina) con una densidad aparente sin compactar de 0,13 a 0,29 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o más, un diámetro medio de partícula de 30 µm o menos, y un ángulo de reposo de 55° o más; fosfato tribásico de calcio (B); y almidón (D) con una densidad aparente sin compactar de 0,35 a 0,65 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 55° o menos, y un diámetro medio de partícula de 150 µm o menos.

Se puede usar la misma primera celulosa cristalina descrita anteriormente como la primera celulosa cristalina en esta realización.

10 Se puede usar el mismo fosfato tribásico de calcio descrito anteriormente como el fosfato tribásico de calcio en esta realización.

15 La proporción de fosfato tribásico de calcio añadido que se usa en esta realización no se limita de forma particular, siempre que no afecte a la absorción de fármaco nasal y pueda aumentar la fluidez de las preparaciones. Sin embargo, la proporción es de un 0,1 a un 10 % (p/p), preferiblemente de un 0,5 a un 5,0 % (p/p) del peso total de primera celulosa cristalina (A), fosfato tribásico de calcio (B), y almidón (D) ((A) + (B) + (D)).

El "almidón (D)" que se usa en la presente invención se refiere partículas con una densidad aparente sin compactar de 0,35 a 0,65 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 55° o menos, y un diámetro medio de partícula de 150 µm o menos. Tal almidón se añade para aumentar la fluidez.

Los materiales para el almidón de la presente invención incluyen maíz y patata, pero no se limitan a los mismos.

20 La densidad aparente sin compactar de almidón (D) es preferiblemente de 0,35 a 0,60 g/cm³, y más preferiblemente de 0,40 a 0,60 g/cm³. El área superficial específica es preferiblemente de 0,5 a 1,3 m²/g, y más preferiblemente de 0,7 a 1,0 m²/g. El diámetro medio de partícula es preferiblemente de 30 a 100 µm, y más preferiblemente de 40 a 70 µm. El ángulo de reposo es preferiblemente de 40° a 50°.

Específicamente, tal almidón (D) incluye almidón de maíz (Merck).

25 La proporción de almidón (D) añadido no se limita de forma particular, siempre que no afecte a la absorción de fármaco nasal y pueda aumentar la fluidez de las preparaciones. Sin embargo, la proporción es preferiblemente de un 5 a un 30 % (p/p), más preferiblemente de un 10 a un 20 % (p/p) del peso total de primera celulosa cristalina (A), fosfato tribásico de calcio (B), y almidón (D) ((A) + (B) + (D)).

30 El componente mejorador de la fluidez que se usa en esta realización comprende una primera celulosa cristalina (A), fosfato tribásico de calcio (B), y almidón (D). Tales componentes mejoradores de la fluidez están preferiblemente en polvo.

35 En esta realización, el ángulo de reposo de un componente mejorador de la fluidez depende de las proporciones de fosfato tribásico de calcio y almidón añadidos. El ángulo es preferiblemente de 35° a 55°, y más preferiblemente de 40° a 53°. De ese modo, el componente mejorador de la fluidez puede aumentar drásticamente la fluidez en comparación a cuando se usa solo una primera celulosa cristalina como vehículo.

Se pueden usar las mismas sustancias fisiológicamente activas descritas anteriormente como la sustancia fisiológicamente activa en esta realización.

40 El ángulo de reposo de las preparaciones nasales en esta realización depende del ángulo de reposo del componente mejorador de la fluidez descrito anteriormente, el tipo y la proporción de la sustancia fisiológicamente activa añadida, y similares. El ángulo es preferiblemente de 35° a 55°, y más preferiblemente de 40° a 53°. La fluidez de las preparaciones nasales se puede aumentar drásticamente en comparación con las preparaciones nasales que usan solo una primera celulosa cristalina como vehículo.

45 Los complejos que comprenden el componente mejorador de la fluidez y la sustancia fisiológicamente activa que se han descrito anteriormente se pueden producir por mezcla de la primera celulosa cristalina (A), el fosfato tribásico de calcio (B), el almidón (D), y la sustancia fisiológicamente activa que se han descrito anteriormente mientras se aplica una fuerza de cizalladura.

50 En las preparaciones que contienen el complejo producido como se ha descrito anteriormente, no es necesario que la totalidad de la primera celulosa cristalina (A), el fosfato tribásico de calcio (B), el almidón (D), y la sustancia fisiológicamente activa contenidos en las preparaciones formen complejos. Siempre que se forme al menos un complejo en las preparaciones, están incluidas en la presente invención.

Específicamente, las preparaciones nasales se pueden preparar usando métodos convencionales que mezclan homogéneamente fármacos en polvo con vehículos para administración nasal en polvo (por ejemplo, mortero, mezcladora en V, y mezcladora/agitador de alta cizalladura). Si se requiere, se pueden incorporar a los métodos malaxación después de adición de agua, liofilización, y una etapa de clasificación.

- El orden de mezcla no se limita de forma particular. Los métodos de mezcla incluyen métodos que mezclan una sustancia fisiológicamente activa con una primera celulosa cristalina, añaden almidón, y finalmente añaden y mezclan fosfato tribásico de calcio; métodos que en primer lugar mezclan una sustancia fisiológicamente activa, almidón, y fosfato tribásico de calcio conjuntamente, y a continuación añaden una primera celulosa cristalina; y métodos que mezclan una sustancia fisiológicamente activa con una primera celulosa cristalina, y a continuación añaden almidón y fosfato tribásico de calcio simultáneamente.

Las propiedades específicas del polvo de diversos tipos de celulosa microcristalina (Ceolus[®], Asahi Kasei Chemicals Corporation; Avicel[®], FMC Corporation) y un producto de almidón (Merck) se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1 Propiedades del polvo

ARTÍCULO		CELULOSA CRISTALINA						ALMIDÓN
		PRIMERA CELULOSA CRISTALINA		SEGUNDA CELULOSA CRISTALINA				ALMIDÓN
		PH-F20JP	PH-105	PH-101	PH-102	PH-301	PH-302	
DIÁMETRO MEDIO DE PARTÍCULA ¹	(µm)	20	20	50	90	50	90	-
DIÁMETRO MEDIO DE PARTÍCULA REAL	(µm)	19	18	55	95	55	100	68
DENSIDAD APARENTE SIN COMPACTAR ¹	(g/cm ³)	0,23	0,25	0,29	0,30	0,41	0,43	-
DENSIDAD APARENTE SIN COMPACTAR REAL	(g/cm ³)	0,24	0,27	0,32	0,33	0,42	0,44	0,41
ÁREA SUPERFICIAL ESPECÍFICA REAL	(m ² /g)	2,23	2,27	1,28	1,30	0,87	0,92	0,92
ÁNGULO DE REPOSO ¹	(GRADO)	> 60	-	45	42	41	38	-
ÁNGULO DE REPOSO REAL	(GRADO)	62	59	46	42	42	38	47

10

¹ Valores de catálogo (Ceolus, <http://www.ceolus.com/jpn/product/ceolus/index.html>; Avicel,

<http://www.pformulate.com/mcch.htm>).

PH-F20JP, Ceolus[®] PH-F20JP; PH-105, Avicel[®] PH-105; PH-101, Ceolus[®] PH-101; PH-102, Ceolus[®] PH-102; PH-301, Ceolus[®] PH-301; PH-302, Ceolus[®] PH-302; ALMIDÓN, almidón de maíz.

- 15 En la presente memoria, los "diámetros medios de partícula" de Ceolus[®] PH-F20JP y Avicel[®] PH-105 son diámetros mediana que se determinan usando un analizador de distribución de tamaño de partícula por difracción con láser, y los "diámetros medios de partícula" de otros productos de celulosa cristalina se determinaron basándose en la distribución de tamaño de partícula mediante un método de clasificación.

- 20 El "diámetro mediana" se refiere a un diámetro que divide las partículas en dos grupos de igual número: un grupo con los mayores diámetros y un grupo con los menores diámetros. El diámetro mediana determinado usando un analizador de distribución de tamaño de partícula por difracción con láser corresponde a un 50 % en volumen en una curva de distribución de tamaño de partícula acumulado determinada.

- 25 El diámetro medio de partícula determinado mediante un método de clasificación corresponde a un 50 % (p/p) en una curva de distribución de tamaño de partícula acumulado obtenida por clasificación de 10 g de celulosa cristalina o almidón de uso durante diez minutos en un agitador de tamiz electromagnético, usando tamices estándar (que cumplen con los Estándares de la Industria Japonesa (JIS)) distribuidos en capas en orden de tamaños de apertura de 38 45, 53, 75, 106, 180, y 300 µm, y pesado de la muestra que permanece en cada tamiz. Este procedimiento se

basa en el segundo método de ensayo de distribución de tamaño de partícula, entre los ensayos generales que se describen en la Farmacopea Japonesa, decimocuarta edición, Parte I.

5 En la presente memoria, la "densidad aparente sin compactar" se puede medir basándose en el segundo método para la determinación de densidades aparentes y sin compactar, entre los ensayos generales que se describen en la Parte I del Suplemento I de la Farmacopea Japonesa, decimocuarta edición. Específicamente, la densidad se puede determinar vertiendo uniformemente la muestra desde arriba en un vaso cilíndrico con un diámetro interior de 46 mm y una altura de 110 mm (volumen medido, 180 ml) a través de un tamiz estándar JIS de 1000 µm, y pesando la muestra después de enrasado suave de la parte superior del vaso.

10 La densidad aparente sin compactar varía dependiendo del tamaño de partícula, la forma, la fuerza de cohesión, y similares. En general, la densidad aparente sin compactar tiende a disminuir a medida que la partícula tiene una forma más irregular alejada de la forma esférica. Además, a medida que el diámetro de partícula se vuelve menor, la fuerza de cohesión interpartícula, en lugar del peso de la propia partícula, tiene más impacto en la densidad, y de ese modo la densidad aparente sin compactar tiende a ser menor. Sin embargo, no existe ninguna diferencia significativa en la densidad aparente sin compactar entre Ceolus® PH-101 y PH-102, o Ceolus® PH-301 y PH-302, que pertenecen a la misma serie pero difieren en sus diámetros medios de partícula. Por lo tanto, en la celulosa cristalina, se supone que la densidad aparente sin compactar varía dependiendo de factores distintos del diámetro de partícula, por ejemplo, la diferencia en la morfología de la partícula tal como la forma de la partícula. La densidad aparente sin compactar es un parámetro importante que caracteriza a las partículas.

20 Las densidades aparentes sin compactar medidas se compararon con los valores mostrados en los catálogos para evaluar la idoneidad del método para determinar las densidades aparentes empleado en este examen. Las densidades medidas no fueron diferentes de los valores que se muestran en los catálogos.

25 En la presente memoria, el "área superficial específica" se puede determinar mediante el segundo método para la determinación de área superficial específica (método BET), entre los ensayos generales que se describen en la Farmacopea Japonesa, decimocuarta edición, Parte I. Específicamente, el área superficial específica se puede determinar basándose en la fórmula BET de la cantidad de moléculas de nitrógeno adsorbidas sobre la superficie del polvo después de seis horas de vacío previo a una temperatura fija (77,35 Kelvin).

30 El área superficial específica varía dependiendo del tamaño de partícula, las propiedades superficiales, la presencia de poros, y similares. En general, a medida que el diámetro de partícula se vuelve menor, el área superficial específica tiende a ser mayor. Sin embargo, no existe ninguna diferencia significativa en el área superficial específica entre Ceolus® PH-101 y PH-102 o Ceolus® PH-301 y PH-302, que pertenecen a la misma serie pero difieren en sus diámetros medios de partícula. Como se infiere a partir del documento de Patente JP-B S56-38128, la razón es debida a que la celulosa cristalina está originalmente presente en forma de polvo poroso, y el área superficial específica no se altera significativamente incluso cuando se cambia el diámetro como resultado de una clasificación. Específicamente, se supone que el área superficial específica de la celulosa cristalina varía dependiendo de factores distintos del diámetro de partícula, por ejemplo, la morfología de la partícula tal como la estructura superficial de la partícula y el número de poros. Las grandes áreas superficiales específicas que se observan en Ceolus® PH-F20JP y Avicel® PH-105 llegan a ser valores importantes que indican características de partícula para la celulosa cristalina con una morfología de partícula característica.

40 En la presente memoria, el "ángulo de reposo" se refiere al ángulo de deslizamiento que puede mantener una fila de polvo acumulada de un modo tal que no se desmorone espontáneamente cuando se deja libre en el campo gravitatorio. El ángulo se puede medir mediante un método de flujo en embudo. Por ejemplo, la medición mediante el método de flujo en embudo calcula el deslizamiento de una pila de polvo que se ha soltado libremente a través de un embudo sobre un disco y se apila sobre un plano horizontal, basándose en el diámetro del plano circular inferior y en la altura de la pila de polvo.

45 El ángulo de reposo varía dependiendo del tamaño de partícula, las propiedades superficiales, y similares. En general, el ángulo tiende a ser mayor a medida que el diámetro de partícula se vuelve menor. El ángulo de reposo sirve como indicador de la fluidez del polvo, y un menor ángulo de reposo significa una mayor fluidez del polvo.

50 Los ángulos de reposo medidos se compararon con los valores de catálogo para evaluar la idoneidad del método de flujo en embudo convencional para la determinación de los ángulos de reposo empleado en este examen. No hubo ninguna diferencia entre los ángulos medidos y los valores de catálogo.

55 El diámetro medio de partícula, la densidad aparente sin compactar, el área superficial específica, y el ángulo de reposo son valores característicos representativos para identificar las propiedades físicas de la celulosa cristalina. Los valores característicos de la densidad aparente sin compactar, el área superficial específica, y el ángulo de reposo son parámetros complejos que no dependen simplemente solo del diámetro de partícula. La celulosa cristalina se puede caracterizar por especificación de las respectivas propiedades de partícula. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente los parámetros respectivos según los métodos de medición que se han descrito anteriormente.

En otra realización de la presente invención, se pueden añadir otros vehículos o bases, ajustadores de pH, conservantes, estabilizantes, aromas, y absorbentes a las preparaciones nasales que se han descrito anteriormente, siempre que no exista ningún efecto adverso en el objetivo de la presente invención. Los vehículos o bases incluyen, por ejemplo, hidroxipropil celulosa, ácido alginico, quitosano, y gamma poliglutamato. Los ajustadores de pH incluyen, por ejemplo, fosfato dibásico sódico, ácido cítrico, y citrato sódico. Los conservantes incluyen, por ejemplo, cloruro de benzalconio. Los aromas incluyen, por ejemplo, D-sorbitol, glicirricina, sacarina, y estevia. Los absorbentes incluyen, por ejemplo, ácido biliar.

Además, cuando el ion de calcio divalente del fosfato tribásico de calcio añadido mejora la formación de multímeros de fármacos cargados negativamente a través de enlaces coordinados o similares, y como resultado reduce la absorción nasal de fármacos, se pueden añadir alginato sódico, citrato sódico, glutamato sódico, AEDT, o similares como sustancias para capturar los iones de calcio divalentes.

Todos los documentos de la técnica anterior que se citan en la presente memoria se incorporan a la presente memoria por referencia.

Ejemplos

En lo sucesivo en la presente memoria, la presente invención se describirá más específicamente por referencia a los Ejemplos, pero no se pretende que quede limitada por los mismos.

El ángulo de reposo sirve como indicador representativo para evaluar la fluidez del polvo. En general, un ángulo mayor significa una menor fluidez del polvo. La Tabla 2 muestra los ángulos de reposo determinados cuando se añaden diversas proporciones (% (p/p) del peso total) de estearato de magnesio (Wako Pure Chemical Industries), talco (Wako Pure Chemical Industries), fosfato tribásico de calcio (Taihei Chemical Industrial Co., partículas seleccionadas para que tuvieran un diámetro de 38 μm o menos por clasificación), Ceolus[®] PH-301 (Asahi Kasei Chemicals Corporation), o almidón de maíz (Merck) a Ceolus[®] PH-F20JP (Asahi Kasei Chemicals Corporation), un producto de celulosa cristalina (primera celulosa cristalina) que sirve como vehículo eficaz para administración nasal.

Los componentes que se han descrito anteriormente se prepararon mediante mezcla homogénea de Ceolus[®] PH-F20JP con uno seleccionado entre estearato de magnesio, talco, fosfato tribásico de calcio, Ceolus[®] PH-301, y almidón de maíz en un mortero en condiciones de temperatura ambiente y una humedad relativa de un 60 % o menos.

Tabla 2 Ángulos de reposo medidos cuando se añade un agente individual

PROPORCIÓN DE ADICIÓN (% (p/p))	St-Mg	TALCO	TCP	PH-301	ALMIDÓN
0,5 %	60,0	57,1	56,2	-	-
1,0 %	57,1	57,1	55,2	-	-
2,0 %	56,2	56,2	54,2	-	-
5,0 %	55,7	55,7	53,1	59,6	57,1
10,0 %	56,2	55,2	50,8	58,4	57,1
20,0 %	-	-	-	56,7	57,1

St-Mg, estearato de magnesio; TALCO, talco; TCP, fosfato tribásico de calcio; PH-301, Ceolus[®] PH-301; ALMIDÓN, almidón de maíz.

En comparación a cuando se añadió solo Ceolus[®] PH-F20JP (62°), el ángulo de reposo se mejoró ligeramente por adición de estearato de magnesio o talco. Sin embargo, ni el estearato de magnesio ni el talco produjeron un efecto mejorador de la fluidez suficiente. Por otra parte, la adición de fosfato tribásico de calcio redujo el ángulo de reposo según la proporción de adición, y su efecto fue más fuerte que el del estearato de magnesio o el talco. Alternativamente, cuando se añadió Ceolus[®] PH-301 o almidón de maíz en una proporción de un 5 % a un 20 %, el efecto de reducción del ángulo de reposo apenas se observó incluso cuando se comparó con la adición de estearato de magnesio o talco.

La Tabla 3, y las Figuras 1-1 y 1-2 muestra los ángulos de reposo determinados cuando uno o dos agentes seleccionados entre uno de estearato de magnesio (Wako Pure Chemical Industries), talco (Wako Pure Chemical Industries), y fosfato tribásico de calcio (Taihei Chemical Industrial Co., partículas seleccionadas para que tuvieran

5 un diámetro de 38 µm o menos por clasificación), y uno de Ceolus® PH-101 (Asahi Kasei Chemicals Corporation), Ceolus® PH-102 (Asahi Kasei Chemicals Corporation), Ceolus® PH-301 (Asahi Kasei Chemicals Corporation), Ceolus® PH-302 (Asahi Kasei Chemicals Corporation), y almidón de maíz (Merck) como segunda celulosa cristalina, se añadieron en diversas proporciones (% (p/p) del peso total) a Ceolus® PH-F20JP (Asahi Kasei Chemicals Corporation), que es un producto de celulosa cristalina (primera celulosa cristalina) que sirve como vehículo eficaz para administración nasal.

10 Los componentes que se han descrito anteriormente se prepararon mediante el siguiente procedimiento. En primer lugar, se mezcló Ceolus® PH-F20JP con uno cualquiera seleccionado entre Ceolus® PH-101, Ceolus® PH-102, Ceolus® PH-301, Ceolus® PH-302, y almidón de maíz en un mortero en las condiciones de temperatura ambiente y una humedad relativa del 60 % o menos. A continuación, se añadió uno cualquiera seleccionado entre estearato de magnesio, talco, y fosfato tribásico de calcio, y la mezcla resultante se mezcló homogéneamente.

Tabla 3 Ángulos de reposo medidos cuando se usaron en combinación un agente fluidificante y un agente mejorador de la fluidez

PROPORCIÓN DE ADICIÓN (% (p/p))		0,5 %			1,0 %			2,0 %			5,0 %		
		St-Mg	TALCO	TCP	St-Mg	TALCO	TCP	St-Mg	TALCO	TCP	St-Mg	TALCO	TCP
5 %	PH-101	-	-	-	-	-	55,2	-	-	54,7	-	-	-
	PH-102	-	-	-	-	-	55,2	-	-	55,2	-	-	-
	PH-301	-	-	54,2	55,7	56,2	51,4	55,7	54,7	51,4			49,6
	PH-302	-	-	-	-	-	54,2	-	-	54,2	-	-	-
	ALMIDÓN	-	-	53,7	-	-	53,1	-	-	54,2	-	-	50,8
10 %	PH-101	-	-	-	58,4	56,7	54,7	56,7	56,2	56,7			-
	PH-102	-	-	-	58,4	55,7	55,2	56,2	55,2	55,2	-	-	-
	PH-301	57,7	56,9	54,7	57,7	56,7	50,8	55,2	56,2	50,2	55,7	55,2	48,9
	PH-302	-	-	-	56,7	55,7	54,2	56,2	56,2	54,2	-	-	-
	ALMIDÓN	57,7	55,9	53,5	55,7	55,2	53,1	54,7	54,7	53,1	54,0	54,9	48,5
20 %	PH-101	-	-	-	-	-	53,7	-	-	53,7	-	-	-
	PH-102	-	-	-	-	-	52,6	-	-	52,6	-	-	-
	PH-301	-	-	53,1	56,2	54,7	48,2	53,7	54,2	48,2	-	-	47,6
	PH-302	-	-	-	-	-	51,4	-	-	52,6	-	-	-
	ALMIDÓN		-	55,1	-	-	51,4	-	-	52,6	-	-	48,5

15 St-Mg, estearato de magnesio; TALCO, talco; TCP, fosfato tribásico de calcio; PH-101, Ceolus® PH-101; PH-102, Ceolus® PH-102; PH-301, Ceolus® PH-301; PH-302, Ceolus® PH-302; ALMIDÓN, almidón de maíz.

20 No hubo ninguna diferencia en el ángulo de reposo entre usar estearato de magnesio o talco como agente fluidificante en combinación con celulosa cristalina o almidón de maíz como agente mejorador de la fluidez, y usar estearato de magnesio o talco solo. No se descubrió que la combinación produjera ningún efecto mejorador de la fluidez. Por el contrario, se descubrió que el uso combinado de fosfato tribásico de calcio como agente fluidificante y celulosa cristalina o almidón de maíz como agente mejorador de la fluidez produjo el efecto mejorador de la fluidez cuando se compara con el uso de ello solo.

En particular, cuando se usó celulosa cristalina como agente mejorador de la fluidez en combinación, se reveló que Ceolus® PH-301 era el más eficaz. La fluidez mejoró incluso cuando se añadió solo un 5 % (p/p) de Ceolus® PH-301.

Alternativamente, también se reveló que el uso combinado de almidón de maíz como agente mejorador de la fluidez en un contenido de un 5 % (p/p) o más mejoró la fluidez.

- 5 Además, cuando se usó fosfato tribásico de calcio en combinación con un producto de celulosa cristalina distinto de Ceolus® PH-301, el efecto de combinación se detectó cuando la celulosa cristalina se añadió como agente mejorador de la fluidez en una proporción de un 20 % o más (Figura 2).

10 Es digno de mención que la celulosa cristalina y el almidón no tuvieron casi ninguna contribución en el efecto mejorador de la fluidez cuando se usaron solos, pero mejoraron la fluidez cuando se usaron en combinación con fosfato tribásico de calcio.

Además, como se muestra en la Figura 3-1, el efecto mejorador de la fluidez del uso combinado de fosfato tribásico de calcio y Ceolus® PH-301 mejoró según la proporción de fosfato tribásico de calcio añadido, lo que demuestra que la fluidez se puede controlar ajustando la proporción de fosfato tribásico de calcio.

- 15 Además, como se muestra en la Figura 3-2, se demostró que el efecto mejorador de la fluidez del uso combinado de fosfato tribásico de calcio y almidón de maíz se pudo mejorar sensiblemente mediante la adición de un 5 % (p/p) o más de fosfato tribásico de calcio.

20 A continuación, se llevaron a cabo investigaciones adicionales por adición de diversos fármacos a las combinaciones de los componentes mejoradores de la fluidez que se observó que tenían efecto mejorador de la fluidez. Las combinaciones contienen Ceolus® PH-F20JP (Asahi Kasei Chemicals Corporation) como vehículo para administración nasal, cualquiera de Ceolus® PH-301 (Asahi Kasei Chemicals Corporation) o almidón de maíz (Merck) como agente mejorador de la fluidez, y fosfato tribásico de calcio (Taihei Chemical Industrial Co., partículas seleccionadas para que tuvieran un diámetro de 38 µm o menos por clasificación) como agente fluidificante.

25 Según las formulaciones que se enumeran en la Tabla 4, se prepararon diversas preparaciones en unas condiciones de temperatura ambiente y una humedad relativa de un 60 % o menos. Cuando el componente mejorador de la fluidez comprendió una primera celulosa cristalina y fosfato tribásico de calcio, las preparaciones se prepararon mezclando en primer lugar una sustancia fisiológicamente activa y Ceolus® PH-F20JP conjuntamente, y a continuación mezclando el fosfato tribásico de calcio con la mezcla resultante.

30 Alternativamente, cuando el componente mejorador de la fluidez comprendió una primera celulosa cristalina, fosfato tribásico de calcio, y una segunda celulosa cristalina o almidón, las preparaciones se prepararon mezclando en primer lugar una sustancia fisiológicamente activa y Ceolus® PH-F20JP conjuntamente, a continuación añadiendo Ceolus® PH-301 o almidón de maíz, y finalmente añadiendo fosfato tribásico de calcio a la mezcla resultante en un mortero.

35 Los fármacos que se usaron fueron clorhidrato de granisetron (Chemagis), clorhidrato de ondansetrón (LKT Laboratories), y clorhidrato de tropisetron (LKT Laboratories), todos los cuales son agentes antieméticos; trihidrato de clorhidrato de morfina (Takeda Pharmaceutical Company), citrato de fentanilo (Fine Chemicals), y clorhidrato de oxicodona (Mallinckrodt), todos los cuales son agentes analgésicos; succinato de sumatriptán (Tronto Research Chemicals) y zolmitriptán (Lundbeck), todos los cuales son agentes antimigraña; dipropionato de beclometasona (USP Convention) y maleato de ketotifeno (LKT Laboratories), todos los cuales son agentes terapéuticos para rinitis; insulina humana (Intergen), un agente terapéutico para diabetes; gonadotropina menopáusica humana (Wako Pure Chemical Industries), un agente terapéutico para infertilidad; y hormona paratiroidea (1-34) (Bachem), un agente terapéutico para osteoporosis.

Tabla 4 Lista de formulaciones para preparaciones nasales que contienen diversos fármacos

EJEMPLO		COMPOSICIÓN							CANTIDAD TOTAL
		FÁRMACO*	VEHÍCULO PARA ADMINISTRACIÓN NASAL	AGENTE MEJORADOR DE LA FLUIDEZ		AGENTE LUBRICANTE/ FLUIDIFICANTE			
				PH-F20JP	PH-301	ALMIDÓN	St-Mg	TALCO	
GRANISETRÓN	EJEMPLO 1	0,40 g	8,45 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g
	EJEMPLO 2	0,40 g	7,45 g	2 g	-	-	-	0,1 g	10 g

ES 2 652 415 T3

EJEMPLO		COMPOSICIÓN							CANTIDAD TOTAL
		FÁRMACO*	VEHÍCULO PARA ADMINISTRACIÓN NASAL	AGENTE MEJORADOR DE LA FLUIDEZ		AGENTE LUBRICANTE/ FLUIDIFICANTE			
				PH-F20JP	PH-301	ALMIDÓN	St-Mg	TALCO	
ONDANSETRÓN	EJEMPLO 3-1	0,40 g	8,40 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g
	EJEMPLO 3-2	3,20 g	4,86 g	1 g	-	-	-	0,15 g	10 g
MORFINA	EJEMPLO 4	0,80 g	7,85 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g
	EJEMPLO 5-1	0,80 g	7,75 g	1 g	-	-	-	0,2 g	10 g
	EJEMPLO 5-2	4,50 g	2,97 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g
	EJEMPLO 6	0,80 g	7,85 g	-	1 g	-	-	0,1 g	10 g
FENTANILO	EJEMPLO 7-1	0,06 g	8,81 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g
	EJEMPLO 7-2	0,04 g	8,86 g	1 g	-	-	-	0,08 g	10 g
OXICODONA	EJEMPLO S	1,50 g	7,23 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g
SUMATRIPTÁN	EJEMPLO 9-1	1,20 g	7,22 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g
	EJEMPLO 9-2	4,00 g	3,30 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g
BECLOMETASONA	EJEMPLO 10	2,0 mg	8,898 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g
KETOTIFENO	EJEMPLO 11	2,0 mg	8,897 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g
INSULINA	EJEMPLO 12	121,7 mg (3200 U)	8,78 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g
	EJEMPLO 13	121,7 mg (3200 U)	8,68 g	1 g	-	-	-	0,2 g	10 g
	EJEMPLO 14	121,7 mg (3200 U)	8,78 g	-	1 g	-	-	0,1 g	10 g
HMG	EJEMPLO 15	9,6 mg (500 U)	0,435 g	0,05 g	-	-	-	0,005 g	0,5 g
PTH(1-34)	EJEMPLO 16	1,6 mg**	0,430 g	0,05 g	-	-	-	0,004 g	0,5 g
ZOLMITRIPTÁN	EJEMPLO 17	1,00 g	7,90 g	1 g	-	-	-	0,1 g	10 g

PH-F20JP, Ceolus® PH-F20JP; PH-301, Ceolus® PH-301; ALMIDÓN, almidón de maíz; St-Mg, estearato de magnesio; TALCO, talco; TCP, fosfato tribásico de calcio.

HMG, gonadotropina menopáusica humana; PTH(1-34), hormona paratiroidea.

* Equivalente de base libre.

5 ** Contenido del péptido de un 76 %.

Mientras tanto, como ejemplos comparativos, se prepararon y se evaluaron algunas preparaciones nasales. Las preparaciones se prepararon por mezcla de diversos fármacos con Ceolus® PH-F20JP (Asahi Kasei Chemicals

Corporation) como vehículo para administración nasal en un mortero, o por mezcla de diversos fármacos con Ceolus® PH-F20JP (Asahi Kasei Chemicals Corporation) como vehículo para administración nasal, cualquiera de Ceolus® PH-301 (Asahi Kasei Chemicals Corporation) o almidón de maíz (Merck) como agente mejorador de la fluidez, y cualquiera de estearato de magnesio (Wako Pure Chemical Industries) o talco (Wako Pure Chemical Industries) como agente lubricante/fluidificante.

5

Según las formulaciones que se enumeran en la Tabla 5, se prepararon diversas preparaciones en unas condiciones de temperatura ambiente y una humedad relativa de un 60 % o menos mediante el procedimiento que se describe a continuación.

10 Cuando se usó solamente la primera celulosa cristalina como componente mejorador de la fluidez, las preparaciones nasales se prepararon por mezcla de Ceolus® PH-F20JP con una sustancia fisiológicamente activa.

Cuando el componente mejorador de la fluidez incluyó la primera celulosa cristalina y un agente lubricante/fluidificante, las preparaciones nasales se prepararon mezclando en primer lugar Ceolus® PH-F20JP con una sustancia fisiológicamente activa y a continuación añadiendo estearato de magnesio o talco a ello.

15 Cuando el componente mejorador de la fluidez contuvo la primera celulosa cristalina, un agente lubricante/fluidificante, y segunda celulosa cristalina o almidón, las preparaciones nasales se prepararon mezclando en primer lugar Ceolus® PH-F20JP con una sustancia fisiológicamente activa, añadiendo a continuación Ceolus® PH-301 o almidón de maíz, y añadiendo finalmente estearato de magnesio o talco a ello en un mortero.

Tabla 5 Lista de formulaciones para preparaciones nasales que contienen diversos fármacos (Ejemplos Comparativos)

EJEMPLO COMPARATIVO		COMPOSICIÓN							CANTIDAD TOTAL
		FÁRMACO*	VEHÍCULO PARA ADMINISTRACIÓN NASAL	AGENTE MEJORADOR DE LA FLUIDEZ		AGENTE LUBRICANTE/ FLUIDIFICANTE			
				PH-F20JP	PH-301	ALMIDÓN	St-Mg	TALCO	
GRANISETRÓN	EJEMPLO COMPARATIVO 1	0,40 g	9,55 g	-	-	-	-	-	10 g
	EJEMPLO COMPARATIVO 2	0,40 g	8,45 g	1 g	-	0,1 g	-	-	10 g
ONDANSETRÓN	EJEMPLO COMPARATIVO 3	0,40 g	9,5 g	-	-	-	-	-	10 g
MORFINA	EJEMPLO COMPARATIVO 4	0,80 g	8,95 g	-	-	-	-	-	10 g
	EJEMPLO COMPARATIVO 5	0,80 g	7,85 g	1 g	-	0,1 g	-	-	10 g
	EJEMPLO COMPARATIVO 6	0,80 g	7,85 g	1 g	-	-	0,1 g	-	10 g
	EJEMPLO COMPARATIVO 7	0,80 g	7,85 g	-	1 g	0,1 g	-	-	10 g
FENTANILO	EJEMPLO COMPARATIVO 8	0,06 g	9,91 g	-	-	-	-	-	10 g
OXICODONA	EJEMPLO COMPARATIVO 9	1,50 g	8,33 g	-	-	-	-	-	10 g

ES 2 652 415 T3

EJEMPLO COMPARATIVO		COMPOSICIÓN							CANTIDAD TOTAL
		FÁRMACO*	VEHÍCULO PARA ADMINISTRACIÓN NASAL	AGENTE MEJORADOR DE LA FLUIDEZ		AGENTE LUBRICANTE/ FLUIDIFICANTE			
				PH-F20JP	PH-301	ALMIDÓN	St-Mg	TALCO	
SUMATRIPTÁN	EJEMPLO COMPARATIVO 10-1	1,20 g	8,32 g	-	-	-	-	-	10 g
	EJEMPLO COMPARATIVO 10-2	1,20 g	7,22 g	1 g	-	0,1 g	-	-	10 g
BECLOMETASONA	EJEMPLO COMPARATIVO 11	2,0 mg	9,998 g	-	-	-	-	-	10 g
KETOTIFENO	EJEMPLO COMPARATIVO 12	2,0 mg	9,997 g	-	-	-	-	-	10 g
INSULINA	EJEMPLO COMPARATIVO 13	121,7 mg (3200 U)	9,88 g	-	-	-	-	-	10 g
	EJEMPLO COMPARATIVO 14	121,7 mg (3200 U)	8,78 g	1 g	-	0,1 g	-	-	10 g
	EJEMPLO COMPARATIVO 15	121,7 mg (3200 U)	8,78 g	-	1 g	-	0,1 g	-	10 g
HMG	EJEMPLO COMPARATIVO 16	9,6 mg (500 U)	0,490 g	-	-	-	-	-	0,5 g
PTH(1-34)	EJEMPLO COMPARATIVO 17-1	1,6 mg**	0,498 g	-	-	-	-	-	0,5 g
	EJEMPLO COMPARATIVO 17-2	1,6 mg**	0,444 g	0,05 g	-	0,005 g	-	-	0,5 g
ZOLMITRIPTÁN	EJEMPLO COMPARATIVO 18	1,00 g	9,00 g	-	-	-	-	-	10 g

PH-F20JP, Ceolus® PH-F20JP; PH-301, Ceolus® PH-301; ALMIDÓN, almidón de maíz; St-Mg, estearato de magnesio; TALCO, talco; TCP, fosfato tribásico de calcio.

HMG, gonadotropina menopáusica humana; PTH(1-34), hormona paratiroidea.

* Equivalente de base libre.

5 ** Contenido del péptido de un 76 %.

La Tabla 6 muestra los resultados de la medición de los ángulos de reposo de las preparaciones nasales preparadas según las formulaciones que se muestran en las Tablas 4 y 5.

Tabla 6 Ángulos de reposo para diversas preparaciones nasales

ES 2 652 415 T3

FÁRMACO		ÁNGULO DE REPOSO (GRADOS)
GRANISETRÓN	EJEMPLO 1	51,8
	EJEMPLO 2	50,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 1	57,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 2	57,6
ONDANSETRÓN	EJEMPLO 3-1	51,8
	EJEMPLO 3-2	52,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 3	57,0
MORFINA	EJEMPLO 4	52,6
	EJEMPLO 5-1	50,1
	EJEMPLO 5-2	49,8
	EJEMPLO 6	52,6
	EJEMPLO COMPARATIVO 4	62,1
	EJEMPLO COMPARATIVO 5	58,8
	EJEMPLO COMPARATIVO 6	58,2
	EJEMPLO COMPARATIVO 7	58,2
FENTANILO	EJEMPLO 7-1	51,8
	EJEMPLO 7-2	51,8
	EJEMPLO COMPARATIVO 8	61,6
OXICODONA	EJEMPLO 8	52,6
	EJEMPLO COMPARATIVO 9	62,1
SUMATRIPTÁN	EJEMPLO 9-1	51,8
	EJEMPLO 9-2	51,3
	EJEMPLO COMPARATIVO 10-1	61,6
	EJEMPLO COMPARATIVO 10-2	57,7
BECLOMETASONA	EJEMPLO 10	50,8
	EJEMPLO COMPARATIVO 11	61,6
KETOTIFENO	EJEMPLO 11	51,8

FÁRMACO		ÁNGULO DE REPOSO (GRADOS)
	EJEMPLO COMPARATIVO 12	62,1
INSULINA	EJEMPLO 12	51,8
	EJEMPLO 13	50,1
	EJEMPLO 14	52,6
	EJEMPLO COMPARATIVO 13	59,4
	EJEMPLO COMPARATIVO 14	57,6
	EJEMPLO COMPARATIVO 15	56,3
ZOLMITRIPTÁN	EJEMPLO 17	50,1
	EJEMPLO COMPARATIVO 18	59,4

Independientemente del tipo de fármaco añadido, se mostró que las preparaciones nasales de la presente invención tienen un efecto de reducción del ángulo de reposo, es decir, el efecto mejorador de la fluidez. Se confirmó la misma tendencia en la Tabla 3.

- 5 A continuación, se sometieron a ensayo vehículos que contenían diversos componentes mejoradores de la fluidez para la variación entre la cantidad de llenado por cápsula para evaluar el efecto mejorador de la fluidez.

10 Cuando se usa un polvo con una mala fluidez para llenar cápsulas, en general, la cantidad de llenado tiende a variar entre cápsulas. Esto es debido a que se tienden a formar separaciones entre las partículas de polvo, y el flujo de polvo tiende a ser irregular debido a la mala fluidez en el vertido del polvo en las cápsulas. La variación en la cantidad de llenado por cápsula cambia sensiblemente la cantidad de fármaco añadido, y da como resultado variaciones en la dosificación individual de fármaco entre las cápsulas. Por consiguiente, la uniformidad en la cantidad de llenado por cápsula contribuye a la productividad de las preparaciones de cápsula, y es un factor importante para determinar una dosificación adecuada.

15 Se llevó a cabo un ensayo de llenado de cápsulas para evaluar si la mejora de la fluidez afecta a la variación en la cantidad de llenado por cápsula. Después de producirlos, se llenaron diversos vehículos para administración nasal en 50 cápsulas (gelatina, cápsula de tamaño 1) usando un dispositivo de llenado de cápsulas manual (máquina de llenado de cápsulas manual disponible en el mercado; Cap-M-Quick™, S.L. Sanderson y Co.), y se determinó la cantidad de llenado en cada cápsula para comparar las variaciones. La Tabla 7 muestra el porcentaje de las cantidades de llenado mínima y máxima usando la cantidad de llenado media para 50 cápsulas como estándar, y las desviaciones estándar (SD) de las variaciones en las cantidades de llenado (%) de 50 cápsulas. La Figura 4 muestra las variaciones de llenado entre 50 cápsulas. La Figura 5 muestra la relación entre el ángulo de reposo y la variación en la cantidad de llenado por cápsula (%).

Tabla 7 Uniformidad de la cantidad de llenado por cápsula

	MÍNIMO (%)	MÁXIMO (%)	SD
PH-F20JP	87,1	115,0	6,1
PH-F20JP + 10 % de PH-301	91,3	112,6	5,0
PH-F20JP + 1 % de St-Mg	90,6	109,8	5,2
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de St-Mg	91,8	115,3	4,4

	MÍNIMO (%)	MÁXIMO (%)	SD
PH-F20JP + 1 % de TALCO	91,7	109,4	4,3
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de TALCO	87,8	109,7	5,2
PH-F20JP + 1 % de TCP	92,1	107,8	4,0
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de TCP	95,9	104,3	2,3
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 0,5 % de TCP	91,7	107,4	3,9
PH-F20JP + 5 % de PH-301 + 1 % de TCP	90,3	104,4	2,8
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 2 % de TCP	95,0	104,4	2,3
PH-F20JP + 20 % de PH-301 + 1 % de TCP	95,7	104,5	2,2
PH-F20JP + 10 % de ALMIDÓN	87,8	109,7	4,9
PH-F20JP + 10 % de ALMIDÓN + 5 % de St-Mg	90,1	108,9	4,0
PH-F20JP + 10 % de ALMIDÓN + 5 % de TALCO	90,5	136,1	7,0
PH-F20JP + 5 % de TCP	91,4	107,8	3,9
PH-F20JP + 10 % de ALMIDÓN + 5 % de TCP	94,1	105,7	2,8

St-Mg, estearato de magnesio; TALCO, talco; TCP, fosfato tribásico de calcio; PH-F20JP, Ceolus[®] PH-F20JP; PH-301, Ceolus[®] PH-301; ALMIDÓN, almidón de maíz.

- 5 Como se muestra en la Figura 4, la variación en la cantidad de llenado por cápsula se redujo mediante el uso combinado de Ceolus[®] PH-F20JP (Asahi Kasei Chemicals Corporation) como vehículo, cualquiera de Ceolus[®] PH-301 (Asahi Kasei Chemicals Corporation) o almidón de maíz (Merck) como agente mejorador de la fluidez, y fosfato tribásico de calcio (Taihei Chemical Industrial Co., se seleccionaron partículas con un diámetro de 38 µm o menos por clasificación) como agente fluidificante. Se descubrió que la preparación H que se muestra en la Figura 4 se pudo llenar en cápsulas con un intervalo de variación de ± 5 %.

- 10 Alternativamente, como se muestra en la Figura 5, existe una correlación positiva entre el ángulo de reposo y la variación en la cantidad de llenado por cápsula (%). De ese modo, se demuestra que el ángulo de reposo sirve como indicador para evaluar la uniformidad en el llenado de cápsulas.

A continuación, diversas preparaciones nasales que contenían los fármacos enumerados en las Tablas 4 y 5 también se sometieron a ensayo para el llenado de cápsulas según el mismo procedimiento. La Tabla 8 muestra los datos relacionados con la uniformidad en el llenado de cápsulas.

- 15 Tabla 8 Uniformidad en la cantidad de llenado por cápsula

FÁRMACO		MÍNIMO (%)	MÁXIMO (%)	SD
GRANISETRÓN	EJEMPLO 1	96,0	102,9	2,1
	EJEMPLO COMPARATIVO 1	84,1	120,7	6,4
	EJEMPLO COMPARATIVO 2	89,3	117,5	5,0
ONDANSETRÓN	EJEMPLO 3-1	94,5	104,9	2,5

ES 2 652 415 T3

FÁRMACO		MÍNIMO (%)	MÁXIMO (%)	SD
	EJEMPLO 3-2	95,0	106,0	2,6
	EJEMPLO COMPARATIVO 3	82,3	120,1	5,5
MORFINA	EJEMPLO 4	93,7	104,4	2,4
	EJEMPLO 5-1	95,9	103,2	2,1
	EJEMPLO 5-2	95,2	103,0	2,2
	EJEMPLO 6	92,0	108,4	3,2
	EJEMPLO COMPARATIVO 4	80,3	122,2	7,3
	EJEMPLO COMPARATIVO 5	87,5	117,7	5,7
	EJEMPLO COMPARATIVO 6	85,1	120,3	6,3
	EJEMPLO COMPARATIVO 7	84,0	121,1	5,9
FENTANILO	EJEMPLO 7-2	95,2	104,0	2,3
	EJEMPLO COMPARATIVO 8	85,9	113,5	5,3
OXICODONA	EJEMPLO 8	94,1	106,5	2,9
	EJEMPLO COMPARATIVO 9	92,2	109,0	3,5
SUMATRIPTÁN	EJEMPLO 9-1	93,9	103,0	2,4
	EJEMPLO 9-2	94,2	102,8	2,3
	EJEMPLO COMPARATIVO 10-1	79,8	123,3	7,5
	EJEMPLO COMPARATIVO 10-2	89,4	118,7	4,7
BECLOMETASONA	EJEMPLO 10	95,3	104,8	2,2
	EJEMPLO COMPARATIVO 11	83,7	119,0	5,9
KETOTIFENO	EJEMPLO 11	96,1	103,8	2,3
	EJEMPLO COMPARATIVO 12	85,9	121,3	6,2
INSULINA	EJEMPLO 12	94,5	105,0	2,6
	EJEMPLO 14	92,1	109,9	3,3
	EJEMPLO COMPARATIVO 13	78,4	124,7	8,1
	EJEMPLO COMPARATIVO 14	83,1	117,9	7,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 15	82,3	125,3	7,8

ES 2 652 415 T3

FÁRMACO		MÍNIMO (%)	MÁXIMO (%)	SD
ZOLMITRIPTÁN	EJEMPLO 17	95,6	103,2	2,2
	EJEMPLO COMPARATIVO 18	83,2	129,7	5,9

El grado de variación en la cantidad de llenado por cápsula fue evidentemente menor en las preparaciones obtenidas por combinación de diversos fármacos con Ceolus[®] PH-F20JP (Asahi Kasei Chemicals Corporation) como vehículo, cualquiera de Ceolus[®] PH-301 (Asahi Kasei Chemicals Corporation) o almidón de maíz (Merck) como agente mejorador de la fluidez, y fosfato tribásico de calcio (Taihei Chemical Industrial Co., se seleccionaron partículas con un diámetro de 38 µm o menos por clasificación) como agente fluidificante. Esta tendencia en el llenado de cápsulas fue la misma que la de los vehículos de administración nasal mostrados en la Tabla 7 que no contenían fármaco.

5

Como se ha descrito anteriormente, debido a la fluidez mejorada de las preparaciones en polvo, las preparaciones nasales de la presente invención exhibieron el efecto de mejorar sensiblemente la uniformidad en la cantidad de llenado por cápsula.

10

A continuación, se evaluaron diversos vehículos que contenían componentes mejoradores de la fluidez para la fluidez mediante el ensayo de desprendimiento-deslizamiento.

Se sometieron a ensayo las propiedades de desprendimiento de pilas de vehículos en polvo acumulados para evaluar la fluidez de los vehículos en polvo usando un método diferente del que se usa para determinar el ángulo de reposo. El ensayo se llevó a cabo con el siguiente procedimiento: se vertieron vehículos en polvo en un vaso de un volumen particular (7,5 cm de alto x 2,5 cm de ancho x 2,5 cm de profundidad) desde la parte superior, y después de alcanzar el polvo la parte superior del vaso lleno, se determinó el peso (A) de llenado. A continuación, se retiró una pared lateral del vaso y se determinó el peso (B) del polvo que fluyó hacia el exterior desde el vaso. La proporción de polvo que fluye hacia el exterior ($= B/A \times 100$) se denominó proporción de desprendimiento-deslizamiento y se usó como indicador de la fluidez. Este método permite comparar numéricamente el efecto de deslizamiento/flujo hacia el exterior de las partículas de los vehículos en polvo. La proporción sirve como indicador de si los vehículos en polvo fluyen uniformemente a través de la ruta de flujo de una máquina de llenado de cápsulas y fluyen uniformemente al mortero con un volumen particular situado en una placa giratoria para determinar la cantidad de llenado por cápsula (véase la Figura 6).

15

20

25

Las proporciones de desprendimiento-deslizamiento de diversos vehículos (valores medios por triplicado) se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9 Proporción de partículas desprendidas/deslizadas desde un vaso

	RADIO MEDIO DE LAS PARTÍCULAS DESPRENDIDAS/ DESLIZADAS (%)	SD
PH-F20JP	0,0	0,0
PH-F20JP + 10 % de PH-301	0,0	0,0
PH-F20JP + 1 % de St-Mg	0,0	0,0
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de St-Mg	0,0	0,0
PH-F20JP + 1 % de TALCO	0,0	0,0
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de TALCO	11,5	3,3
PH-F20JP + 1 % de TCP	30,2	5,1

	RADIO MEDIO DE LAS PARTÍCULAS DESPRENDIDAS/ DESLIZADAS (%)	SD
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de TCP	61,5	2,5
PH-F20JP + 10 % de ALMIDÓN	0,0	0,0
PH-F20JP + 10 % de ALMIDÓN + 5 % de St-Mg	0,0	0,0
PH-F20JP + 10 % de ALMIDÓN + 5 % de TALCO	8,9	2,6
PH-F20JP + 10 % de ALMIDÓN + 5 % de TCP	40,0	5,7

5 Como se muestra en la Tabla 9, el desprendimiento/deslizamiento desde el vaso se observó solo en las preparaciones que contenían fosfato tribásico de calcio, entre los casos donde se usaron Ceolus® PH-F20JP (Asahi Kasei Chemicals Corporation) como vehículo, y uno cualquiera de estearato de magnesio, talco, y fosfato tribásico de calcio como agente fluidificante. Además, el desprendimiento/deslizamiento desde el vaso también se observó cuando se añadió talco o fosfato tribásico de calcio, entre los casos donde se usó uno cualquiera de estearato de magnesio, talco, y fosfato tribásico de calcio como agente fluidificante en una mezcla de Ceolus® PH-F20JP (Asahi Kasei Chemicals Corporation) como vehículo y cualquiera de Ceolus® PH-301 (Asahi Kasei Chemicals Corporation) o almidón de maíz (Merck) como agente mejorador de la fluidez. Se demostró que las preparaciones que contenían fosfato tribásico de calcio como aditivo se desprendían y se deslizaban de forma considerablemente más fácil que las preparaciones que contenían talco como aditivo.

10 Además, también se evaluaron diversas preparaciones nasales que contenían los fármacos enumerados en las Tablas 4 y 5 para la propiedad de desprendimiento/deslizamiento según el mismo procedimiento. Las proporciones de desprendimiento-deslizamiento (valores medios por triplicado) se muestran en la Tabla 10.

15 Tabla 10 Proporción de partículas desprendidas/deslizadas desde un vaso

FÁRMACO		RADIO MEDIO DE LAS PARTÍCULAS DESPRENDIDAS/ DESLIZADAS (%)	SD
GRANISETRÓN	EJEMPLO 1	63,1	2,1
	EJEMPLO COMPARATIVO 1	0,0	0,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 2	0,0	0,0
ONDANSETRÓN	EJEMPLO 3-1	60,8	1,7
	EJEMPLO 3-2	58,7	1,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 3	0,0	0,0
MORFINA	EJEMPLO 4	61,0	1,8
	EJEMPLO 5-1	65,9	2,6
	EJEMPLO 5-2	69,8	1,3
	EJEMPLO 6	28,7	3,4

ES 2 652 415 T3

FÁRMACO		RADIO MEDIO DE LAS PARTÍCULAS DESPRENDIDAS/ DESGLIZADAS (%)	SD
	EJEMPLO COMPARATIVO 4	0,0	0,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 5	0,0	0,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 6	7,1	3,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 7	0,0	0,0
FENTANILO	EJEMPLO 7-2	70,1	3,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 8	0,0	0,0
OXICODONA	EJEMPLO 8	64,1	2,7
	EJEMPLO COMPARATIVO 9	0,0	0,0
SUMATRIPTÁN	EJEMPLO 9-1	61,0	2,5
	EJEMPLO 9-2	62,5	1,2
	EJEMPLO COMPARATIVO 10-1	0,0	0,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 10-2	0,0	0,0
BECLOMETASONA	EJEMPLO 10	65,0	2,9
	EJEMPLO COMPARATIVO 11	0,0	0,0
KETOTIFENO	EJEMPLO 11	64,6	3,2
	EJEMPLO COMPARATIVO 12	0,0	0,0
INSULINA	EJEMPLO 12	67,7	2,3
	EJEMPLO 14	24,3	3,9
	EJEMPLO COMPARATIVO 13	0,0	0,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 14	0,0	0,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 15	10,2	2,6
ZOLMITRIPTÁN	EJEMPLO 17	63,1	2,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 18	0,0	0,0

Se demostró que las preparaciones obtenidas por combinación de diversos fármacos con Ceolus® PH-F20JP (Asahi Kasei Chemicals Corporation) como vehículo, cualquiera de Ceolus® PH-301 (Asahi Kasei Chemicals Corporation) o almidón de maíz (Merck) como agente mejorador de la fluidez, y fosfato tribásico de calcio (Taihei Chemical Industrial Co., se seleccionaron partículas con un diámetro de 38 µm por clasificación) como agente fluidificante se desprendían y se deslizaban con mucha mayor facilidad.

5

Como se ha descrito anteriormente, se demostró que las preparaciones nasales de la invención tienen una propiedad de desprendimiento/deslizamiento sensiblemente mejorada con respecto a la fluidez.

A continuación, se evaluaron vehículos que contenían diversos componentes mejoradores de la fluidez para su eficacia de pulverización mediante un dispositivo nasal.

- 5 Es necesario usar un dispositivo nasal o similar para pulverizar una preparación en polvo de cápsula en la cavidad nasal, que es el sitio administración. Dado que la fluidez de las preparaciones en polvo es un factor importante que determina la cantidad de pulverización mediante un dispositivo nasal y la uniformidad de la pulverización, se compararon las eficacias de pulverización mediante un dispositivo nasal entre vehículos en polvo. Se usaron los equipos disponibles en el mercado Publizer® (Teijin Pharma) y Fit-lizer® (Bioactis, Ltd.), que estaba en desarrollo, para evaluar los dispositivos nasales para preparaciones en polvo de cápsula.

- 10 Se llenaron diversos vehículos (10, 25, o 50 mg) con gran precisión en cápsulas HPMC de tamaño 2, y se presionó el componente de bomba de un dispositivo nasal con una presión externa constante (30 kPa). La cantidad de pulverización se determinó basándose en el cambio en el peso del dispositivo nasal. El componente de bomba se presionó cinco veces consecutivamente para Publizer®, y una vez para Fit-lizer®. Con el fin de presionar el componente de bomba del dispositivo nasal con una presión constante, se preparó y se usó en el ensayo un dispositivo de pulverización que usaba un cilindro de aire para presionar. La presión mínima cuando una mujer sana presiona la bomba se adopta como la presión externa (30 kPa) para presionar el componente de bomba.

- 15 Las tablas 11 y 12 muestran las eficacias de pulverización medias de pulverización y sus desviaciones estándar (SD) para 10 cápsulas llenadas con cada uno de los diversos vehículos en polvo cuando se pulverizan usando un dispositivo nasal. Los diagramas correspondientes se muestran en las Figuras 7-1 y 7-2.

20 Tabla 11 Eficacia de pulverización del dispositivo nasal Publizer

DISPOSITIVO NASAL: PUBLIZER	CANTIDAD DE LLENADO DE CÁPSULA (mg/CÁPSULA)	EFICACIA MEDIA DE PULVERIZACIÓN (%)	SD
PH-F20JP	10	64,2	9,6
	25	54,9	12,2
	50	57,0	10,4
PH-F20JP + 10 % de PH-301	10	69,9	10,0
	25	56,7	9,6
	50	58,4	7,3
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de St-Mg	10	70,5	7,8
	25	62,8	8,7
	50	58,0	6,7
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de TALCO	10	66,7	14,0
	25	63,2	8,2
	50	57,8	8,1
PH-F20JP + 1 % de TCP	10	71,2	8,0
	25	69,7	8,0

DISPOSITIVO NASAL: PUBLIZER	CANTIDAD DE LLENADO DE CÁPSULA (mg/CÁPSULA)	EFICACIA MEDIA DE PULVERIZACIÓN (%)	SD
	50	66,0	8,1
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de TCP	10	78,9	3,4
	25	82,7	5,2
	50	76,0	7,7
PH-F20JP + 10 % de ALMIDÓN	25	57,8	9,7
PH-F20JP + 10 % de ALMIDÓN + 5 % de TCP	25	72,9	5,2

St-Mg, estearato de magnesio; TALCO, talco; TCP, fosfato tribásico de calcio; PH-F20JP, Ceolus® PH-F20JP; PH-301, Ceolus® PH-301; ALMIDÓN, almidón de maíz.

Tabla 12 Eficacia de pulverización mediante un dispositivo nasal (Fit-lizer)

DISPOSITIVO NASAL: FIT-LIZER	CANTIDAD DE LLENADO DE CÁPSULA (mg/CÁPSULA)	EFICACIA MEDIA DE PULVERIZACIÓN (%)	SD
PH-F20JP	50	91,0	4,7
PH-F20JP + 10 % de PH-301	50	92,3	2,9
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de St-Mg	50	92,5	2,1
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de TALCO	50	92,7	2,6
PH-F20JP + 1 % de TCP	50	93,2	2,5
PH-F20JP + 10 % de PH-301 + 1 % de TCP	50	95,2	0,7

St-Mg, estearato de magnesio; TALCO, talco; TCP, fosfato tribásico de calcio; PH-F20JP, Ceolus® PH-F20JP; PH-301, Ceolus® PH-301.

5

Como se observa claramente en las Tablas 11 y 12, y las Figuras 7-1 y 8, se demostró que la cantidad del vehículo de PH-F20JP más PH-301 y fosfato tribásico de calcio pulverizada desde un dispositivo nasal es estadística y significativamente mayor que la de otros vehículos. Además, como se muestra en la Figuras 7-2, se descubrió que la eficacia de pulverización para el vehículo de PH-F20JP más PH-301 y fosfato tribásico de calcio es altamente estable, independientemente de los cambios en la cantidad de preparación en una cápsula. Además, como se muestra en la Figuras 7-2, también se demostró que la cantidad del vehículo de PH-F20JP más almidón y fosfato tribásico de calcio pulverizada desde un dispositivo nasal es estadística y significativamente mayor que la de otros vehículos.

10

También se evaluaron diversas preparaciones nasales que contenían los fármacos enumerados en las Tablas 4 y 5 para la eficacia de pulverización mediante el dispositivo nasal.

15

Las preparaciones (25 mg) se llenaron con alta precisión en cápsulas HPMC de tamaño 2, y el componente de bomba de Publizer® se presionó cinco veces consecutivamente con una presión externa constante (30 kPa). La cantidad de pulverización se determinó basándose en el cambio en el peso del dispositivo nasal. Se preparó y se usó en el ensayo un dispositivo de pulverización que usaba un cilindro de aire para presionar el componente de bomba del dispositivo nasal. La Tabla 13 muestra las eficacias de pulverización medias para 10 cápsulas y sus desviaciones estándar (SD).

20

ES 2 652 415 T3

Tabla 13 Eficacia de pulverización mediante el dispositivo nasal Publizer

DISPOSITIVO NASAL: PUBLIZER		CANTIDAD DE LLENADO DE CÁPSULA (mg/CÁPSULA)	EFICACIA MEDIA DE PULVERIZACIÓN (%)	SD
GRANISETRÓN	EJEMPLO 1	25	79,1	3,4
	EJEMPLO COMPARATIVO 1	25	52,4	10,4
	EJEMPLO COMPARATIVO 2	25	56,4	8,7
ONDANSETRÓN	EJEMPLO 3-1	25	77,5	4,8
	EJEMPLO 3-2	25	79,4	4,5
	EJEMPLO COMPARATIVO 3	25	51,1	10,7
MORFINA	EJEMPLO 4	25	78,3	3,6
	EJEMPLO 5-1	25	80,1	2,6
	EJEMPLO 5-2	25	83,9	2,5
	EJEMPLO 6	25	73,8	6,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 4	25	48,1	10,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 5	25	50,5	7,9
	EJEMPLO COMPARATIVO 6	25	46,8	8,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 7	25	47,8	9,2
FENTANILO	EJEMPLO 7-2	25	82,3	3,8
	EJEMPLO COMPARATIVO 8	25	56,9	10,2
OXICODONA	EJEMPLO 8	25	77,4	4,7
	EJEMPLO COMPARATIVO 9	25	64,0	9,1
SUMATRIPTÁN	EJEMPLO 9-1	25	83,5	3,5
	EJEMPLO 9-2	25	83,8	2,6
	EJEMPLO COMPARATIVO 10-1	25	55,5	10,4
	EJEMPLO COMPARATIVO 10-2	25	58,2	8,0
BECLOMETASONA	EJEMPLO 10	25	81,3	5,1
	EJEMPLO COMPARATIVO 11	25	52,5	10,5
KETOTIFENO	EJEMPLO 11	25	80,2	4,6

DISPOSITIVO NASAL: PUBLIZER		CANTIDAD DE LLENADO DE CÁPSULA (mg/CÁPSULA)	EFICACIA MEDIA DE PULVERIZACIÓN (%)	SD
	EJEMPLO COMPARATIVO 12	25	53,3	10,1
INSULINA	EJEMPLO 12	25	79,7	3,4
	EJEMPLO 14	25	74,1	6,3
	EJEMPLO COMPARATIVO 13	25	50,7	10,4
	EJEMPLO COMPARATIVO 14	25	51,1	10,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 15	25	48,6	9,2
HMG	EJEMPLO 15	25	80,6	3,2
	EJEMPLO COMPARATIVO 16	25	49,6	9,8
PTH(1-34)	EJEMPLO 16	25	83,3	3,0
	EJEMPLO COMPARATIVO 17-1	25	54,7	9,8
	EJEMPLO COMPARATIVO 17-2	25	50,9	9,0
ZOLMITRIPTÁN	EJEMPLO 17	25	79,5	3,7
	EJEMPLO COMPARATIVO 18	25	56,3	11,3

5 Se demostró que la cantidad pulverizada mediante el dispositivo nasal aumentó y el grado de variación se redujo cuando las preparaciones se produjeron por combinación de diversos fármacos con Ceolus[®] PH-F20JP (Asahi Kasei Chemicals Corporation) como vehículo, cualquiera de Ceolus[®] PH-301 (Asahi Kasei Chemicals Corporation) o almidón de maíz (Merck) como agente mejorador de la fluidez, y fosfato tribásico de calcio (Taihei Chemical Industrial Co.; se seleccionaron partículas con un diámetro de 38 µm o menos por clasificación) como agente fluidificante.

10 Como se ha descrito anteriormente, las preparaciones nasales de la presente invención mostraron un aumento de la uniformidad y la cantidad pulverizada mediante el dispositivo nasal, y la eficacia de pulverización fue constante independientemente de la cantidad de preparación en una cápsula. Por lo tanto, las preparaciones nasales de la presente invención permiten que se administren dosificaciones precisas en la cavidad nasal.

15 La dosificación de la preparación nasal administrada a la cavidad nasal varía debido a variaciones en la cantidad de preparación en una cápsula y la cantidad pulverizada mediante un dispositivo. A este respecto, las preparaciones nasales de la presente invención mejoraron la uniformidad en la cantidad de llenado en una cápsula y la cantidad pulverizada mediante un dispositivo nasal, y el aumento de uniformidad es muy importante en términos de la consecución de un tratamiento constante y seguro mediante el uso de dosis adecuadas de fármaco.

A continuación, se llevaron a cabo experimentos en animales para evaluar las preparaciones de la presente invención con fluidez mejorada para el efecto de absorción de fármaco nasal.

20 Usando un dispositivo nasal (Fit-lizer[®], Bioactis, Ltd.), las preparaciones nasales de granisetron preparadas como se describe en los Ejemplos 1 y 2, y el Ejemplo Comparativo 1 se administraron con una dosis de 50 mg/cabeza (equivalente a la dosis de granisetron de 2 mg/cabeza) en las cavidades nasales derechas de monos cinomolgos macho (peso corporal: de 4,62 a 7,10 kg). Se administraron las dosis casi completas de las preparaciones a los animales presionando la bomba del dispositivo nasal hasta que se pulverizaron las preparaciones completas.

25 Se extrajo sangre de la vena femoral 5, 10, 30, 60, 120, 240, y 480 minutos después de la administración, y se determinó la concentración de granisetron en plasma mediante el método de HPLC. La Figura 9 muestra el curso del tiempo de la concentración de granisetron en plasma. La Tabla 14 muestra las concentraciones de granisetron en

plasma y los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 14 Concentración de granisetrón en plasma

GRANISETRÓN		TIEMPO (MIN) / CONCENTRACIÓN EN PLASMA (ng/ml)							PARÁMETRO PK		
		5	10	30	60	120	240	480	T _{max} (min)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₄₈₀ (ng-min/ml)
EJEMPLO 1	ANIMAL 1 (7,00 kg)	23,8	44,6	99,2	53,6	34,6	9,5	N.D.	30	99,2	10392,5
	ANIMAL 2 (5,99 kg)	17,7	68,2	58,2	47,3	14,2	8,1	N.D.	10	68,2	7788,5
	MEDIA (6,50 kg)	20,8	56,4	78,7	50,5	24,4	8,8	N.D.	20	83,7	9090,5
EJEMPLO 2	ANIMAL 1 (5,77 kg)	24,1	44,8	53,5	46,3	26,0	12,8	5,0	30	53,5	9345,5
	ANIMAL 2 (7,10 kg)	49,6	61,9	48,3	47,2	19,5	13,9	N.D.	10	61,9	8610,3
	MEDIA (6,44 kg)	36,9	53,4	50,9	46,8	22,8	13,4	N.D.	20	57,7	8977,9
EJEMPLO COMPARATIVO 1	ANIMAL 1 (6,51 kg)	14,2	37,5	58,9	47,4	18,8	6,4	N.D.	30	58,9	6989,3
	ANIMAL 2 (4,62 kg)	24,6	92,4	83,8	54,4	21,8	9,0	N.D.	10	92,4	9403,0
	MEDIA (5,57 kg)	19,4	65,0	71,4	50,9	20,3	7,7	N.D.	20	75,7	8196,1

N.D.: por debajo del límite de determinación (< 5 ng/ml)

Tmax: tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima de fármaco en sangre

5 Cmax: concentración máxima de fármaco en sangre

AUC: área bajo la curva de concentración de fármaco en sangre frente al tiempo

No hubo ninguna diferencia en la concentración de granisetrón en sangre entre los Ejemplos 1 y 2, y el Ejemplo Comparativo 1. De ese modo, se demostró que las preparaciones de la presente invención que tienen fluidez mejorada no tienen ningún efecto en la absorción nasal de granisetrón.

10 Usando un dispositivo nasal (Fit-lizer[®], Bioactis, Ltd.), las preparaciones nasales de morfina obtenidas como se describe en los Ejemplos 4 a 6, y el Ejemplo Comparativo 4 se administraron con una dosis de 50 mg/cabeza (equivalente a una dosis de morfina de 4 mg/cabeza) en las cavidades nasales derechas de monos cinomolgos macho (peso corporal: de 4,95 a 6,97 kg). Se administraron las dosis casi completas de las preparaciones a los animales presionando la bomba del dispositivo nasal hasta que se pulverizaron las preparaciones completas.

15 Se extrajo sangre de la vena femoral 5, 10, 20, 30, 60, 120, y 480 minutos después de la administración, y se determinó la concentración de morfina en plasma mediante el método de HPLC. La Figura 10 muestra el curso del tiempo de la concentración de morfina en plasma. La Tabla 15 muestra las concentraciones de morfina en plasma y los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 15 Concentración de morfina en plasma

ES 2 652 415 T3

MORFINA		TIEMPO (MIN) / CONCENTRACIÓN EN PLASMA (ng/ml)							PARÁMETRO PK		
		5	10	20	30	60	120	240	T _{max} (min)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄₀ (ng-min/ml)
EJEMPLO 4	ANIMAL 1 (5,84 kg)	143,3	153,5	129,9	93,5	51,0	32,3	10,6	10	153,5	10877,1
	ANIMAL 2 (6,63 kg)	146,0	168,0	110,9	83,6	42,6	36,9	12,9	10	168,0	10783,2
	MEDIA (6,24 kg)	144,7	160,8	120,4	88,6	46,8	34,6	11,7	10	160,8	10830,1
EJEMPLO 5	ANIMAL 1 (5,87 kg)	130,0	110,1	51,9	46,9	72,4	47,5	N.D.	5	130,0	10465,8
	ANIMAL 2 (5,96 kg)	226,8	169,9	124,0	99,2	44,3	21,6	N.D.	5	226,8	9569,8
	MEDIA (5,92 kg)	178,4	140,0	88,0	73,1	58,4	34,6	N.D.	5	178,4	10017,8
EJEMPLO 6	ANIMAL 1 (5,80 kg)	168,4	150,7	94,4	79,8	59,4	22,5	N.D.	5	168,4	9210,3
	ANIMAL 2 (6,97 kg)	220,9	157,8	122,2	112,2	79,9	48,4	N.D.	5	220,9	13705,5
	MEDIA (6,39 kg)	194,7	154,3	108,3	96,0	69,7	35,5	N.D.	5	194,7	11457,9
EJEMPLO COMPARATIVO 4	ANIMAL 1 (5,74 kg)	143,7	172,9	101,8	79,7	45,2	-	N.D.	10	172,9	9987,0
	ANIMAL 2 (4,94 kg)	82,5	120,2	104,4	120,7	89,3	-	15,8	10	120,2	15572,2
	MEDIA (5,34 kg)	113,1	146,5	103,1	100,2	67,2	-	7,9	10	146,6	12779,6
EJEMPLO COMPARATIVO 5	ANIMAL 1 (5,94 kg)	86,9	78,4	67,6	66,6	42,0	20,7	N.D.	5	86,9	6783,5
	ANIMAL 2 (6,48 kg)	95,9	109,0	73,1	59,5	40,7	21,1	N.D.	10	109,0	6948,5
	MEDIA (6,21 kg)	91,4	93,7	70,4	63,1	41,4	20,9	N.D.	7,5	98,0	6866,0

No hubo ninguna diferencia en la concentración de morfina en sangre entre los Ejemplos 4 a 6, y el Ejemplo Comparativo 4. De ese modo, se demostró que las preparaciones de la presente invención que tienen fluidez mejorada no tienen ningún efecto en la absorción nasal de morfina. Además, en lo que respecta a la concentración de morfina en plasma después de la administración de la preparación que contiene estearato de magnesio del Ejemplo Comparativo 5, la concentración máxima en sangre (C_{max}) disminuyó hasta un 50 % y el área bajo la curva de concentración en sangre frente al tiempo disminuyó hasta un 54 %, en comparación con las de los demás Ejemplos y el Ejemplo Comparativo 4. Esto sugiere que la parte estructural soluble en lípidos de estearato de magnesio, que es un ácido graso, inhibe la afinidad del fármaco frente al *mucus* nasal cuando está en contacto y, como resultado, disminuyó la absorción del fármaco.

5
10

Usando un dispositivo nasal (Fit-lizer[®], Bioactis, Ltd.), se administraron las preparaciones nasales de sumatriptán preparadas como se describe en el Ejemplo 9 y el Ejemplo Comparativo 10 con una dosis de 50 mg/cabeza (equivalente a una dosis de sumatriptán de 6 mg/cabeza) en las cavidades nasales derechas de monos cinomolgos macho (peso corporal: de 5,86 a 6,79 kg). Se administraron las dosis casi completas de las preparaciones a los animales presionando la bomba del dispositivo nasal hasta que se pulverizaron las preparaciones completas.

Se extrajo sangre de la vena femoral 15, 30, 60, 90, 180, 240, y 480 minutos después de la administración, y se determinó la concentración de sumatriptán en plasma mediante el método de HPLC. La Figura 11 muestra el curso del tiempo de la concentración de sumatriptán en plasma. La Tabla 16 muestra las concentraciones de sumatriptán en plasma y los parámetros farmacocinéticos.

10 Tabla 16 Concentración de sumatriptán en plasma

SUMATRIPTÁN		TIEMPO (MIN) / CONCENTRACIÓN EN PLASMA (ng/ml)							PARÁMETRO PK		
		15	30	60	90	180	240	480	T _{max} (min)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₄₈₀ (ng·min/ml)
EJEMPLO 9	ANIMAL 1 (6,79 kg)	314,8	177,7	139,3	78,0	45,2	32,7	10,7	15	314,8	27158,3
	ANIMAL 2 (6,61 kg)	203,9	111,6	81,3	70,3	44,5	41,6	15,4	15	203,9	23652,0
	MEDIA (6,70 kg)	259,4	144,7	110,3	74,2	44,9	37,2	13,1	15	259,4	25405,1
EJEMPLO COMPARATIVO 10-1	ANIMAL 1 (5,86 kg)	317,8	307,3	191,5	130,2	100,6	68,9	26,3	15	317,8	46274,3
	ANIMAL 2 (5,88 kg)	370,5	191,3	114,0	75,0	49,6	35,3	9,8	15	370,5	27972,8
	MEDIA (5,87 kg)	344,2	249,3	152,8	102,6	75,1	52,1	18,1	15	344,2	37123,5

Tmax: tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima de fármaco en sangre

Cmax: concentración máxima de fármaco en sangre

AUC: área bajo la curva de concentración de fármaco en sangre frente al tiempo

15 En lo que respecta a las concentraciones de sumatriptán en sangre determinadas en el Ejemplo 9 y el Ejemplo Comparativo 10-1, no hubo ninguna diferencia en la absorción entre los dos cuando se considera la diferencia en el volumen de distribución debido a la diferencia de peso entre los animales. De ese modo, se demostró que las preparaciones de la presente invención que tienen fluidez mejorada no tienen ningún efecto en la absorción nasal de sumatriptán.

20 Usando un dispositivo nasal (Fit-lizer[®], Bioactis, Ltd.), se administraron las preparaciones nasales de HMG preparadas como se describe en el Ejemplo 15 y el Ejemplo Comparativo 16 con una dosis de 50 mg/cabeza (equivalente a una dosis de FSH de 50 U/cabeza) en las cavidades nasales derechas de monos cinomolgos macho (peso corporal: de 5,61 a 6,91 kg). Se administraron las dosis casi completas de las preparaciones a los animales presionando la bomba del dispositivo nasal hasta que se pulverizaron las preparaciones completas.

25 Se extrajo sangre de la vena femoral 0,5, 1, 2, 4, 6, 12, y 24 horas después de la administración, y se determinó la concentración en suero de FSH mediante EIA (IBL Co.). La Figura 12 muestra el curso del tiempo de la concentración en suero de FSH. La Tabla 17 muestra las concentraciones en suero de FSH y los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 17 Concentración en suero de FSH

FSH	TIEMPO (h) / CONCENTRACIÓN EN SUERO (mU/ml)	PARÁMETRO PK
-----	---	--------------

ES 2 652 415 T3

		0,5	1	2	4	6	12	24	T _{max} (min)	C _{max} (mU/ml)	AUC ₀₋₂₄ (mU·min/ml)
EJEMPLO 15	ANIMAL 1 (5,61 kg)	1,5	3,3	5,0	6,5	6,6	5,8	2,8	6	6,6	7173,0
	ANIMAL 2 (6,70 kg)	2,8	4,4	5,9	6,5	5,9	4,7	2,8	4	6,5	6545,7
	MEDIA (6,16 kg)	2,2	3,9	5,5	6,5	6,2	5,3	2,8	5	6,6	6859,4
EJEMPLO COMPARATIVO 16	ANIMAL 1 (5,72 kg)	0,0	3,0	5,5	8,1	7,4	5,8	3,0	4	8,1	7575,3
	ANIMAL 2 (6,91 kg)	1,4	3,3	4,2	5,0	4,6	3,7	1,6	4	5,0	4827,3
	MEDIA (6,32 kg)	0,7	3,1	4,8	6,5	6,0	4,7	2,3	4	6,6	6201,3

No hubo ninguna diferencia en la concentración de FSH en sangre entre el Ejemplo 15 y el Ejemplo Comparativo 16. De ese modo, se demostró que las preparaciones de la presente invención que tienen fluidez mejorada no tienen ningún efecto en la absorción nasal de FSH.

- 5 Usando un dispositivo nasal (Fit-lizer[®], Bioactis, Ltd.), se administraron las preparaciones nasales de PTH(1-34) preparadas como se describe en el Ejemplo 16 y el Ejemplo Comparativo 17 con una dosis de 50 mg/cabeza (equivalente a una dosis de PTH(1-34) de 120 µg/cabeza) en las cavidades nasales derechas de monos cinomolgos macho (peso corporal: de 5,97 a 6,74 kg). Se administraron los contenidos casi completos de las preparaciones a los animales presionando la bomba del dispositivo nasal hasta que se pulverizaron las cantidades completas de las preparaciones.
- 10

Se extrajo sangre de la vena femoral 5, 10, 20, 30, 40, 60, y 90 minutos después de la administración, y se determinó la concentración en suero de PTH(1-34) mediante EIA (Peninsula Laboratories). La Figura 13 muestra el curso del tiempo de la concentración en suero de PTH(1-34). La Tabla 18 muestra las concentraciones en suero de PTH(1-34) y los parámetros farmacocinéticos.

- 15 Tabla 18 Concentración en suero de PTH(1-34)

PTH(1-34)		TIEMPO (MIN)/CONCENTRACIÓN EN SUERO (ng/ml)							PARÁMETRO PK		
		5	10	20	30	40	60	90	T _{max} (min)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₉₀ (ng·min/ml)
EJEMPLO 16	ANIMAL 1 (6,74 kg)	7,9	16,7	12,6	5,7	2,5	1,0	0,7	10	16,7	420,8
	ANIMAL 2 (6,62 kg)	12,4	20,5	9,2	3,7	1,6	0,5	0,3	10	20,5	385,8
	MEDIA (6,68 kg)	10,2	18,6	10,9	4,7	2,1	0,8	0,5	10	18,6	403,3
EJEMPLO COMPARATIVO 17-1	ANIMAL 1 (6,65 kg)	2,7	2,8	9,9	15,7	7,1	2,3	1,1	30	15,7	471,0
	ANIMAL 2 (5,97 kg)	3,4	6,7	16,8	8,9	5,4	1,7	0,8	20	16,8	459,8

PTH(1-34)		TIEMPO (MIN)/CONCENTRACIÓN EN SUERO (ng/ml)							PARÁMETRO PK		
		5	10	20	30	40	60	90	T _{max} (min)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₉₀ (ng-min/ml)
	MEDIA (6,31 kg)	3,1	4,8	13,4	12,3	6,3	2,0	1,0	25	16,3	465,4
EJEMPLO COMPARATIVO 17-2	ANIMAL 1 (6,86 kg)	0,4	0,8	0,7	0,6	0,4	0,3	0,2	10	0,8	37,5
	ANIMAL 2 (6,59 kg)	0,9	0,9	0,6	0,5	0,4	0,2	0,2	5	0,9	36,3
	MEDIA (6,73 kg)	0,7	0,9	0,7	0,6	0,4	0,3	0,2	7,5	0,9	36,9

No hubo ninguna diferencia sensible en la eficacia de absorción entre el Ejemplo 16 y el Ejemplo Comparativo 17-1. Como se puede observar a partir de la diferencia en el valor de T_{max} (tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima en sangre), la absorción de PTH(1-34) en el Ejemplo 16 se aceleró. Esto sugiere que la dispersabilidad de la preparación nasal mejorada y la distribución intranasal de la preparación pulverizada mediante el dispositivo nasal se volvió amplia como resultado de la fluidez mejorada, y de ese modo la tasa de absorción de PTH(1-34) de la mucosa nasal disminuyó. Además, en lo que respecta a la concentración en suero de PTH(1-34) después de la administración de la preparación que contenía estearato de magnesio del Ejemplo 17-2, la concentración máxima en sangre (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración en sangre frente al tiempo disminuyeron sensiblemente hasta un 5 % y un 8 %, respectivamente, en comparación con el Ejemplo 16 y el Ejemplo Comparativo 17-1. Esto sugiere que la parte estructural soluble en lípidos de estearato de magnesio, que es un ácido graso, inhibe la afinidad del fármaco frente al *mucus* nasal cuando está en contacto y, como resultado, disminuye la absorción de fármaco.

A continuación, usando un dispositivo nasal (Fit-lizer[®], Bioactis, Ltd.), se administraron las preparaciones nasales de fentanilo preparadas como se describe en el Ejemplo 7-2 y el Ejemplo Comparativo 8 con una dosis de 25 mg/cabeza (equivalente a una dosis de fentanilo de 100 µg/cabeza) en las cavidades nasales derechas de monos cinomolgos macho (peso corporal de 6,41 a 7,26 kg). Se administraron las dosis casi completas de las preparaciones a los animales presionando la bomba del dispositivo nasal hasta que se pulverizaron las preparaciones completas.

Se extrajo sangre de la vena femoral 2, 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240, y 480 minutos después de la administración, y se determinó la concentración en plasma de fentanilo mediante el método de LC-MS/MS. La Figura 14 muestra el curso del tiempo de la concentración en plasma de fentanilo. La Tabla 9 muestra las concentraciones en plasma de fentanilo y los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 19 Concentración en plasma de fentanilo

FENTANILO		TIEMPO (MIN) / CONCENTRACIÓN EN PLASMA (ng/ml)									PARÁMETRO PK		
		2	5	10	15	30	60	120	240	480	T _{max} (min)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₄₈₀ (ng-min/ml)
EJEMPLO 7-2	ANIMAL 1 (6,61 kg)	0,53	2,61	3,96	5,21	5,32	3,93	1,83	0,71	0,24	30	5,32	701,5
	ANIMAL 2 (7,26 kg)	0,67	1,70	1,61	4,83	3,76	2,95	1,60	0,82	0,18	15	4,83	595,4
	MEDIA (6,94 kg)	0,60	2,16	2,79	5,02	4,54	3,44	1,72	0,77	0,21	22,5	5,08	648,5
EJEMPLO	ANIMAL 1	0,31	1,99	2,87	4,78	4,24	3,68	1,73	0,82	0,20	15	4,78	659,2

FENTANILO		TIEMPO (MIN) / CONCENTRACIÓN EN PLASMA (ng/ml)									PARÁMETRO PK		
		2	5	10	15	30	60	120	240	480	T _{max} (min)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₄₈₀ (ng·min/ml)
COMPARATIVO 8	(6,40 kg)												
	ANIMAL 2 (7,10 kg)	0,45	2,51	3,10	4,35	4,00	3,23	1,49	0,63	0,18	15	4,35	574,6
	MEDIA (6,75 kg)	0,38	2,25	2,99	4,56	4,12	3,46	1,61	0,73	0,19	15	4,57	616,9

No hubo ninguna diferencia en la concentración de fentanilo en sangre entre el Ejemplo 7-2 y el Ejemplo Comparativo 8. De ese modo, se demostró que las preparaciones de la presente invención que tienen fluidez mejorada no tienen ningún efecto en la absorción nasal de fentanilo.

5 Aplicabilidad industrial

Las preparaciones nasales que contienen un complejo de una sustancia fisiológicamente activa y un componente mejorador de la fluidez de la presente invención tienen una fluidez superior y son útiles para administraciones nasales. Además, no existe ninguna diferencia en la absorción nasal entre cuando se administra por vía nasal una preparación de la presente invención, y cuando se pulveriza en las mismas condiciones una preparación que usa solo la primera celulosa cristalina como vehículo y contiene la misma cantidad de una sustancia fisiológicamente activa (una amplia diversidad de fármacos que varía de fármacos no péptidos/no proteínas, incluyendo fármacos de bajo peso molecular, a fármacos péptidos/proteínas) que las preparaciones de la presente invención.

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención mejora la productividad de las preparaciones así como la eficacia y la uniformidad de la pulverización de preparaciones mediante dispositivos nasales, y proporciona preparaciones nasales que consiguen una alta absorción de fármaco a través de la mucosa nasal.

REIVINDICACIONES

1. Preparación nasal, que comprende al menos un complejo de un fármaco péptido/proteína y/o un fármaco no péptido/no proteína que incluye un fármaco de bajo peso molecular y un componente mejorador de la fluidez de polvo que comprende:
- 5 celulosa cristalina (A), que es una primera celulosa cristalina con una densidad aparente sin compactar de 0,13 a 0,29 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o más, un diámetro medio de partícula de 30 µm o menos, y un ángulo de reposo de 55° o más;
- fosfato tribásico de calcio (B); y
- 10 celulosa cristalina (C), que es una segunda celulosa cristalina con una densidad aparente sin compactar de 0,26 a 0,48 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 50° o menos, y un diámetro medio de partícula de 150 µm o menos, o almidón (D) con una densidad aparente sin compactar de 0,35 a 0,65 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 55° o menos, un diámetro medio de partícula de 150 µm o menos; en donde el componente mejorador de la fluidez comprende de un 0,1 a un 10 % (p/p) de fosfato tribásico de calcio (B), de un 5,0 a un 30 % (p/p) de segunda celulosa cristalina (C) y/o almidón (D), y el resto es la primera celulosa cristalina (A); y
- 15 la preparación nasal comprende el fármaco péptido/proteína y/o un fármaco no péptido/no proteína que incluye un fármaco de bajo peso molecular en una proporción en peso de 0,0001 a 1,2 en su forma libre sin estar convertido en la forma de sal, cuando el peso total del componente mejorador de la fluidez se toma como 1.
- 20 2. Preparación nasal, que comprende al menos un complejo de fármaco péptido/proteína y/o un fármaco no péptido/no proteína que incluye un fármaco de bajo peso molecular y un componente mejorador de la fluidez de polvo que comprende;
- 25 celulosa cristalina (A), que es una primera celulosa cristalina con una densidad aparente sin compactar de 0,13 a 0,29 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o más, un diámetro medio de partícula de 30 µm o menos, y un ángulo de reposo de 55° o más;
- fosfato tribásico de calcio (B); y
- 30 celulosa cristalina (C), que es una segunda celulosa cristalina con una densidad aparente sin compactar de 0,26 a 0,48 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 50° o menos, y un diámetro medio de partícula de 150 µm o menos, o almidón (D) con una densidad aparente sin compactar de 0,35 a 0,65 g/cm³, un área superficial específica de 1,3 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 55° o menos, un diámetro medio de partícula de 150 µm o menos;
- en donde el componente mejorador de la fluidez comprende de un 0,1 a un 10 % (p/p) de fosfato tribásico de calcio (B), de un 5,0 a un 30 % (p/p) de segunda celulosa cristalina (C) y/o almidón (D), y el resto es la primera celulosa cristalina (A); y
- 35 la preparación nasal se produce por aplicación de una fuerza de cizalladura a la primera celulosa cristalina (A), fosfato tribásico de calcio (B), segunda celulosa cristalina (C) o almidón (D), y el fármaco péptido/proteína y/o un fármaco no péptido/no proteína que incluye un fármaco de bajo peso molecular, y mezcla del fármaco péptido/proteína y/o un fármaco no péptido/no proteína que incluye un fármaco de bajo peso molecular en una proporción en peso de 0,0001 a 1,2 en su forma libre sin estar convertido en la forma de sal, cuando el peso total del componente mejorador de la fluidez se toma como 1.
- 40
3. La preparación nasal de la reivindicación 1 o 2, en donde la segunda celulosa cristalina (C) tiene una densidad aparente sin compactar de 0,35 a 0,46 g/cm³, un área superficial específica de 1,0 m²/g o menos, un ángulo de reposo de 45° o menos, y un diámetro medio de partícula de 75 µm o menos.
- 45 4. La preparación nasal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el diámetro medio de partícula de fosfato tribásico de calcio (B) es 100 µm o menos.
5. La preparación nasal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ángulo de reposo es 53° o menos.
6. La preparación nasal de la reivindicación 5, en donde el fármaco péptido/proteína es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en insulina, hormona del crecimiento, péptido liberador de hormona del crecimiento, ghrelina, glucagón, calcitonina, interferón, eritropoyetina, interleuquina, PTH(1-84), PTH(1-34), péptidos relacionados con PTH, GLP-1, vasopresina, leuprorelina, factor estimulante de la colonia de granulocitos, prolactina, gonadotropina menopáusica humana, gonadotropina coriónica, hormona estimuladora del folículo, hormona luteinizante, leptina, factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de células madre (SCGF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), tiorredoxina, ciclosporina, vacuna contra la gripe, y análogos de los mismos.
- 50

7. La preparación nasal de la reivindicación 5, en donde el fármaco no péptido/no proteína que incluye un fármaco de bajo peso molecular es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en morfina, fentanilo, oxicodona, butorfanol, tramadol, granisetron, ondansetrón, tropisetron, palonosetrón, indisetrón, sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, naratriptán, ergotamina, triazolam, melatonina, carbamazepina, midazolam, donepezilo, tiaprida, cefaclor,
- 5 enoxacina, aciclovir, zidvudina, didanosina, nevirapina, indinavir, dantroleno, digoxina, trihexifenidilo, biperideno, dextrometorfano, naloxona, betahistina, nafazolina, diltiazem, tranilast, loperamida, diclofenaco, beclometasona, clorfeniramina, sildenafilo, vardenafilo, cianocobalamina, finasterida, epinefrina, 5-FU, heparina de bajo peso molecular, tacrolimus, ARN, ARNi, ARNip, ADN antisentido, y polvo de extracto de alergen.
8. La preparación nasal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un ajustador de pH,
- 10 conservante, estabilizante, aroma, absorbente, o sustancia que captura un ion de calcio divalente.

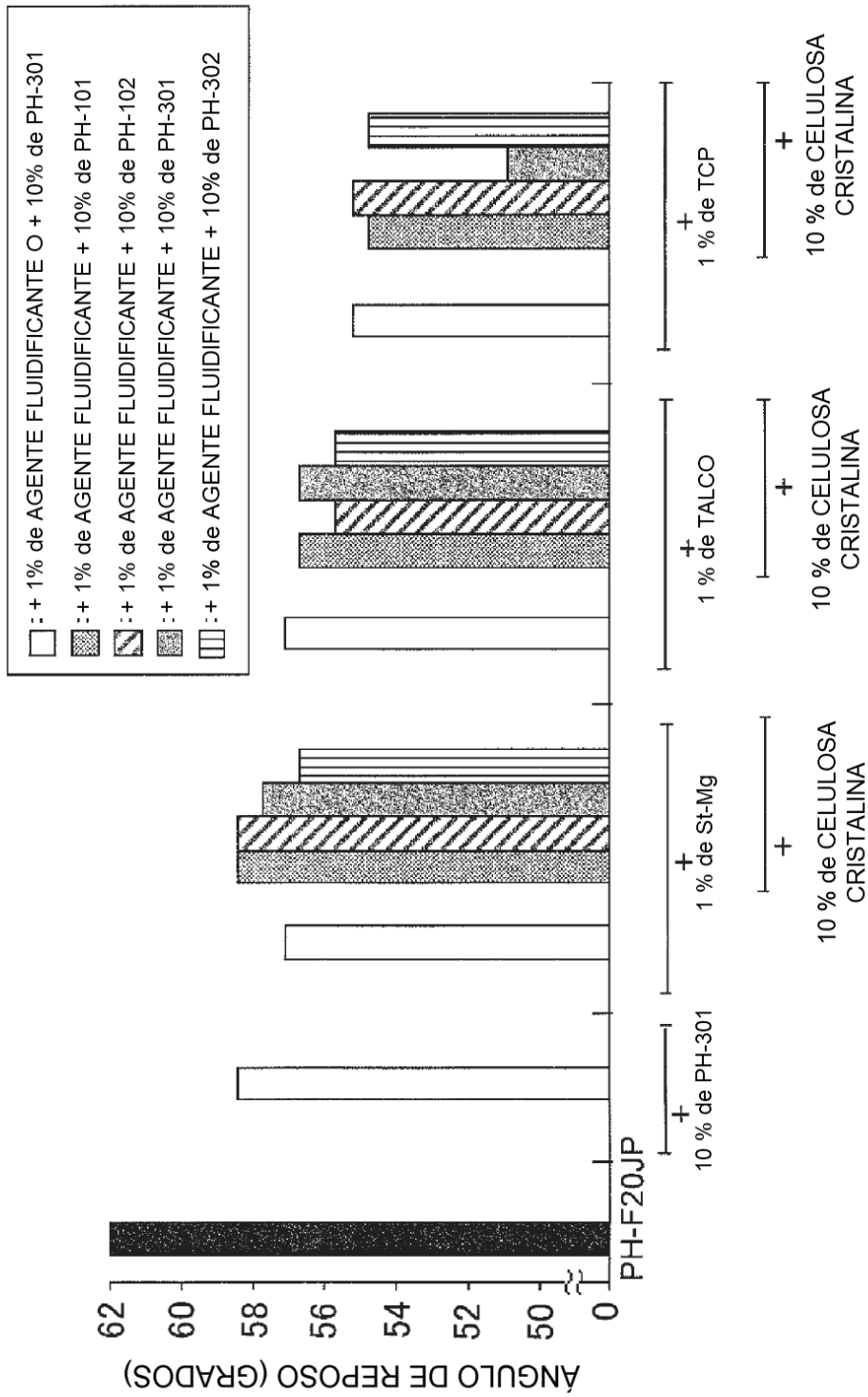


FIG. 1-1

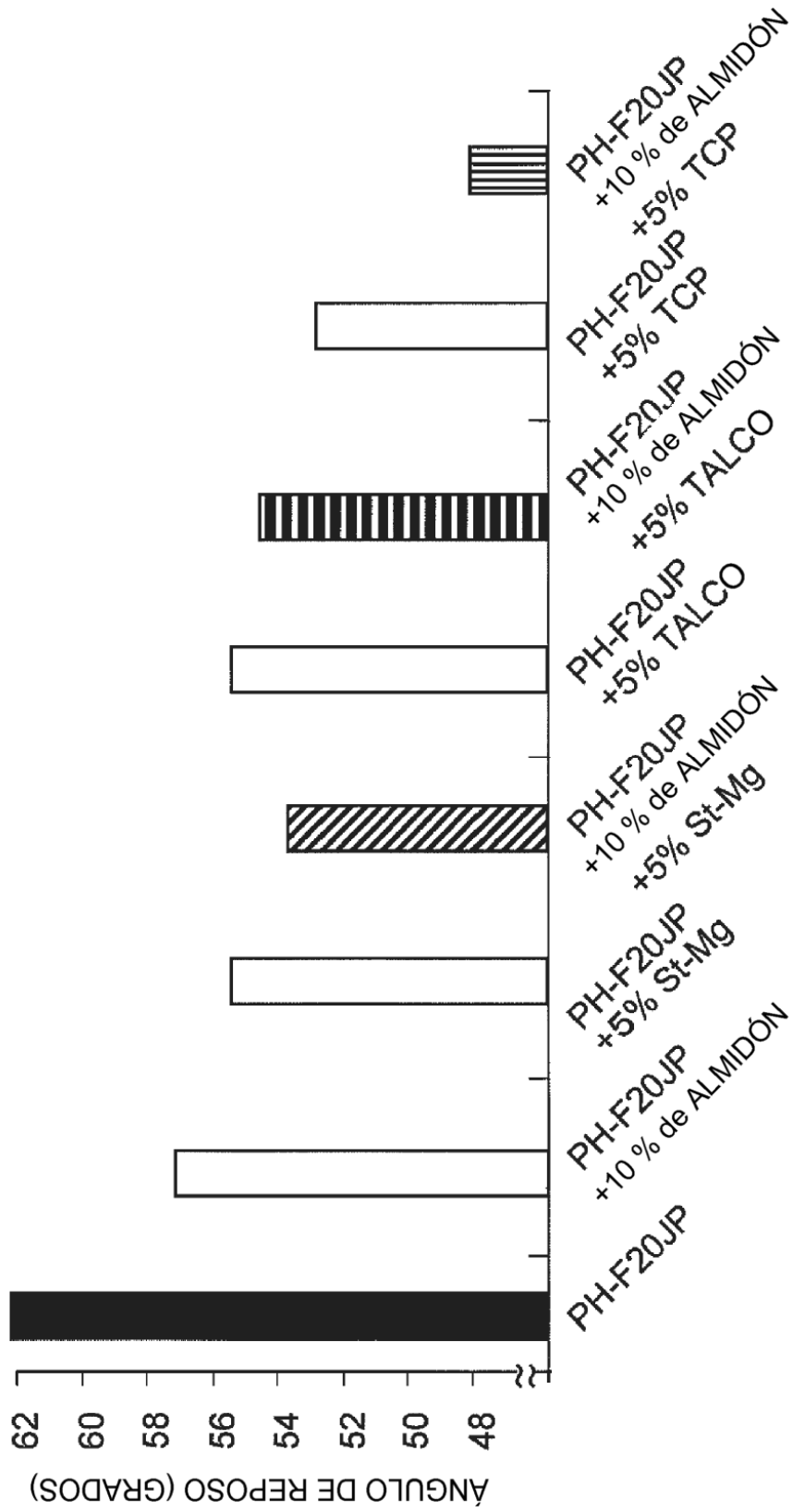


FIG. 1-2

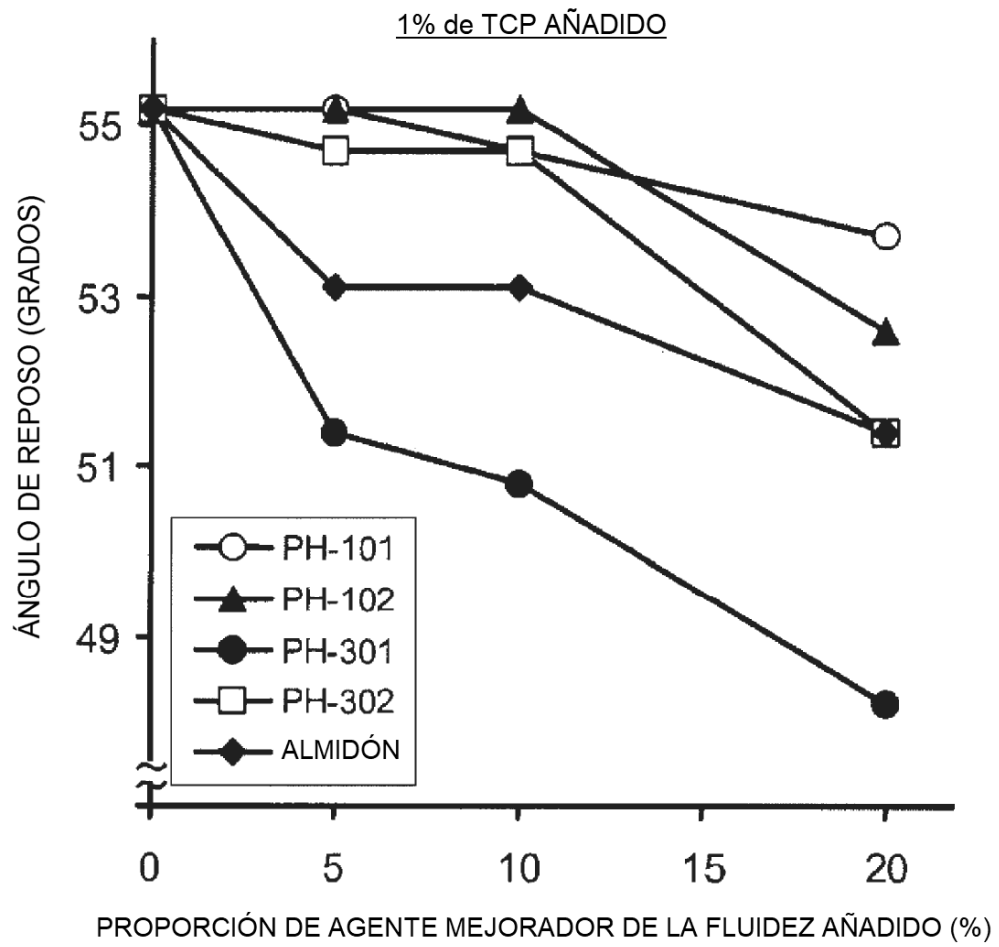


FIG. 2

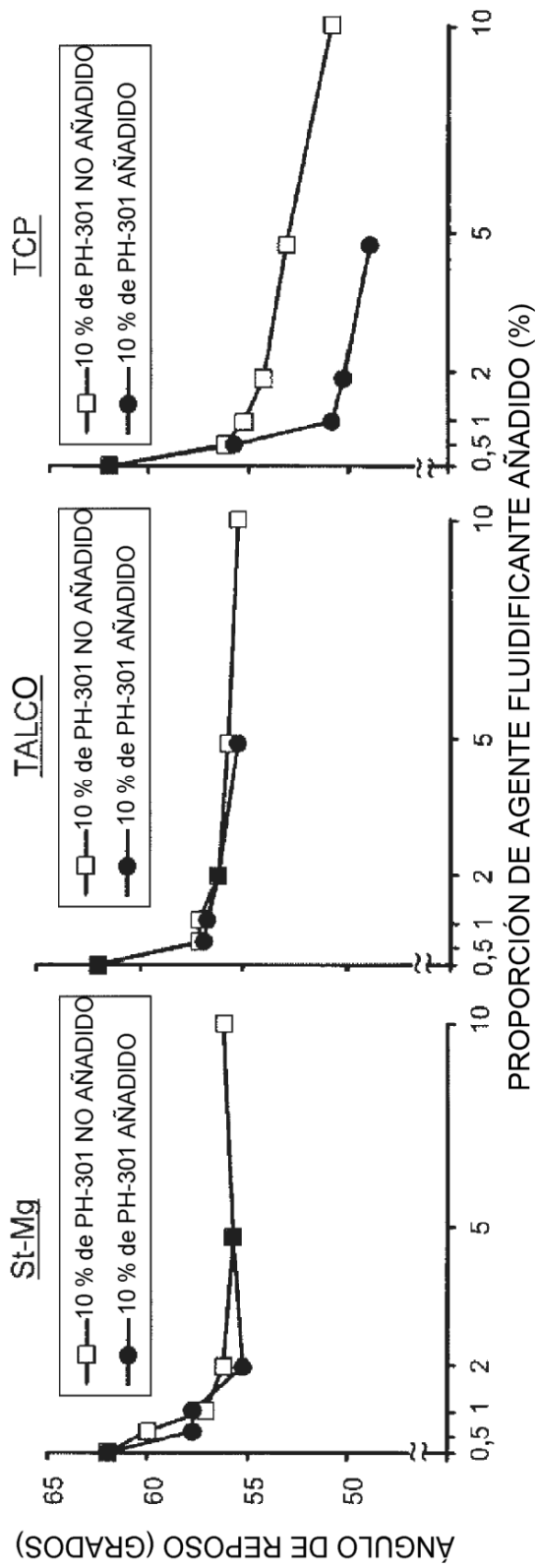


FIG. 3-1

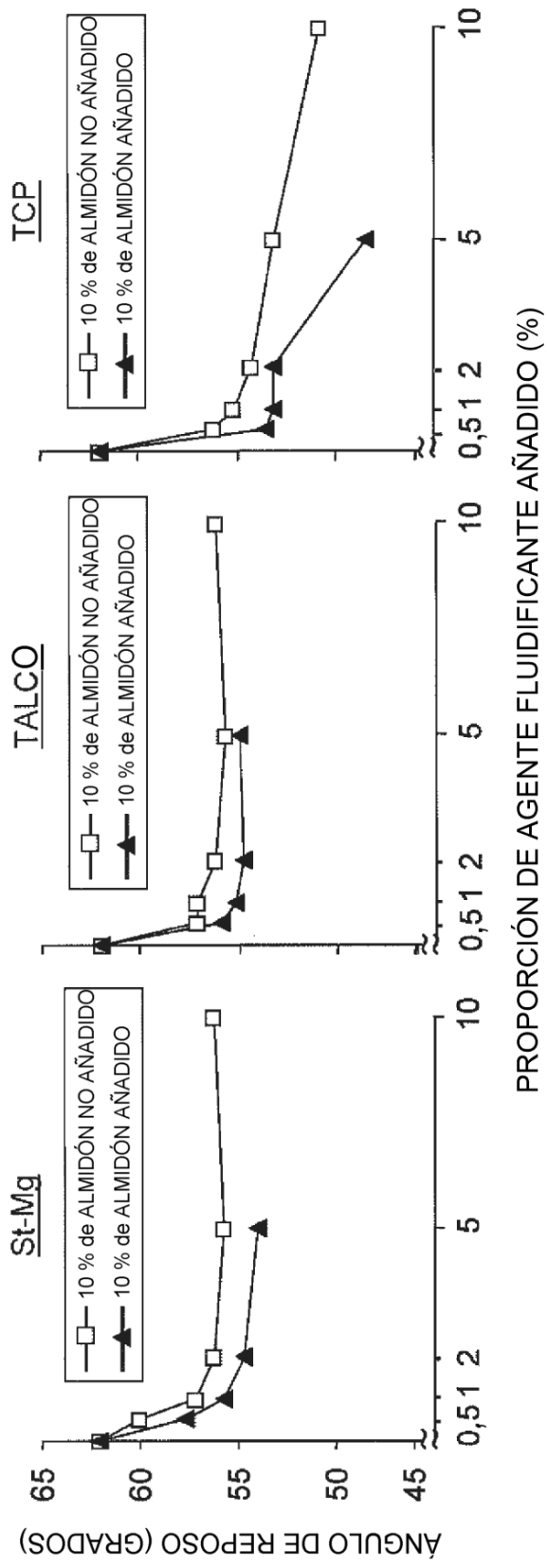


FIG. 3-2

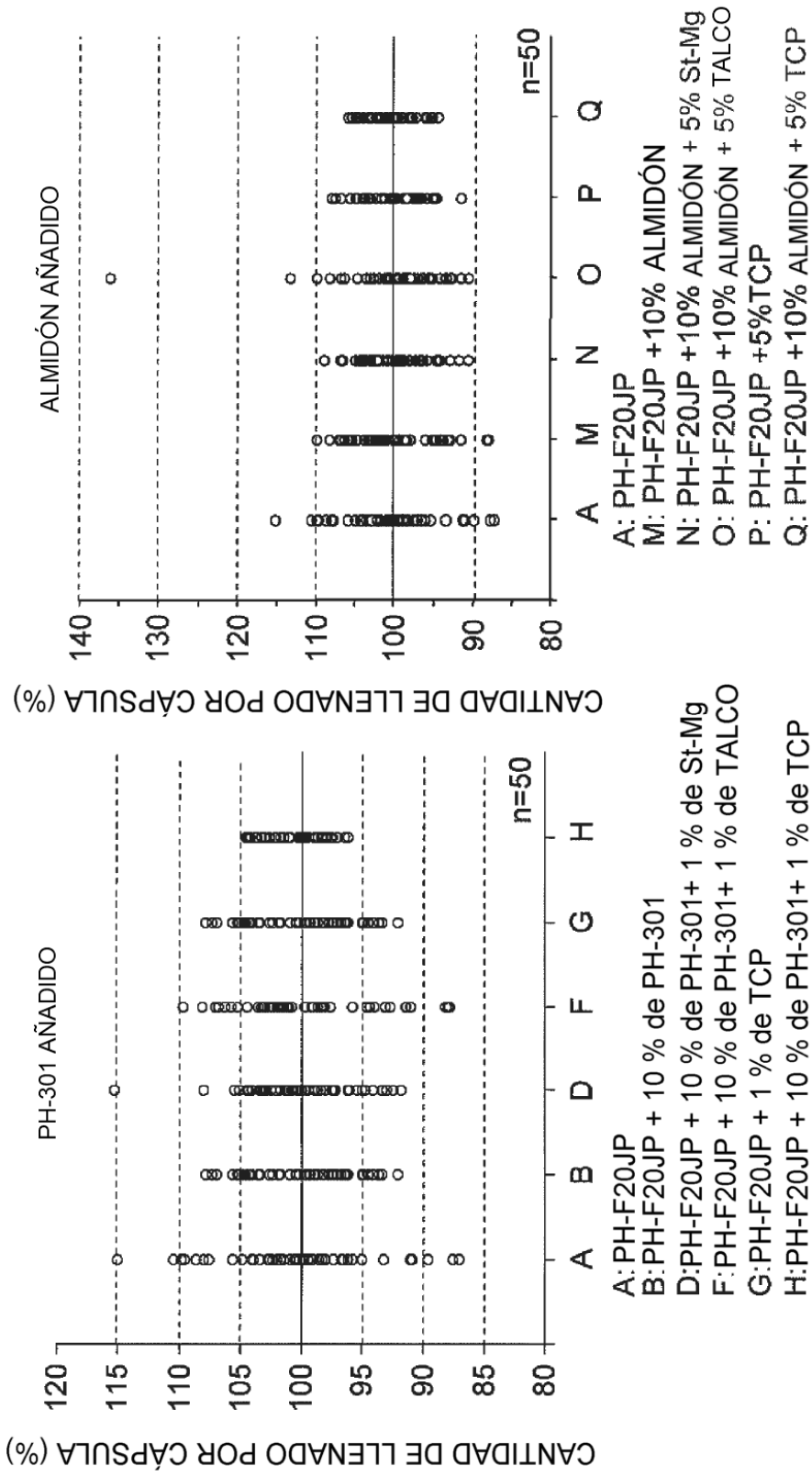


FIG. 4

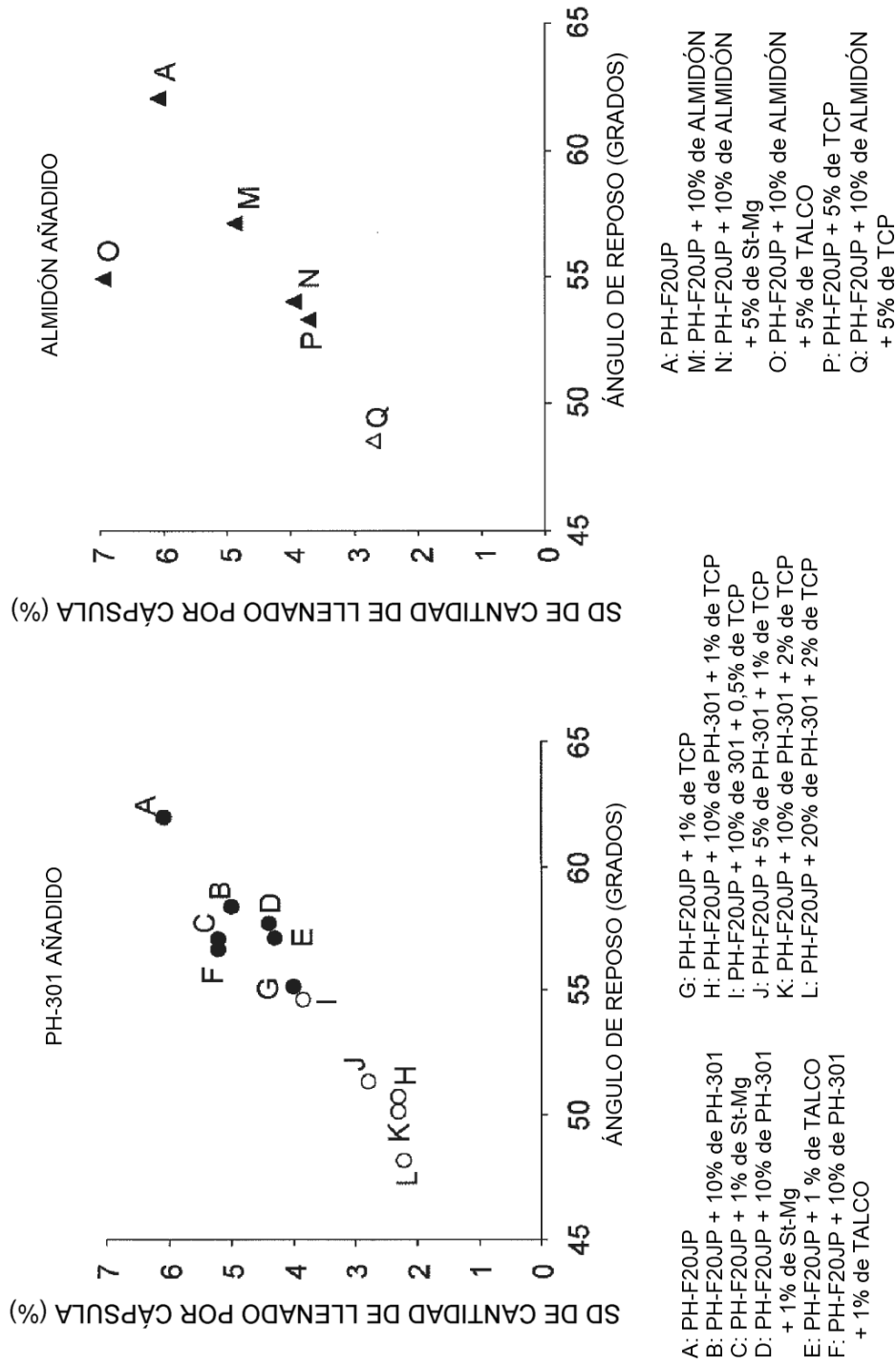


FIG. 5

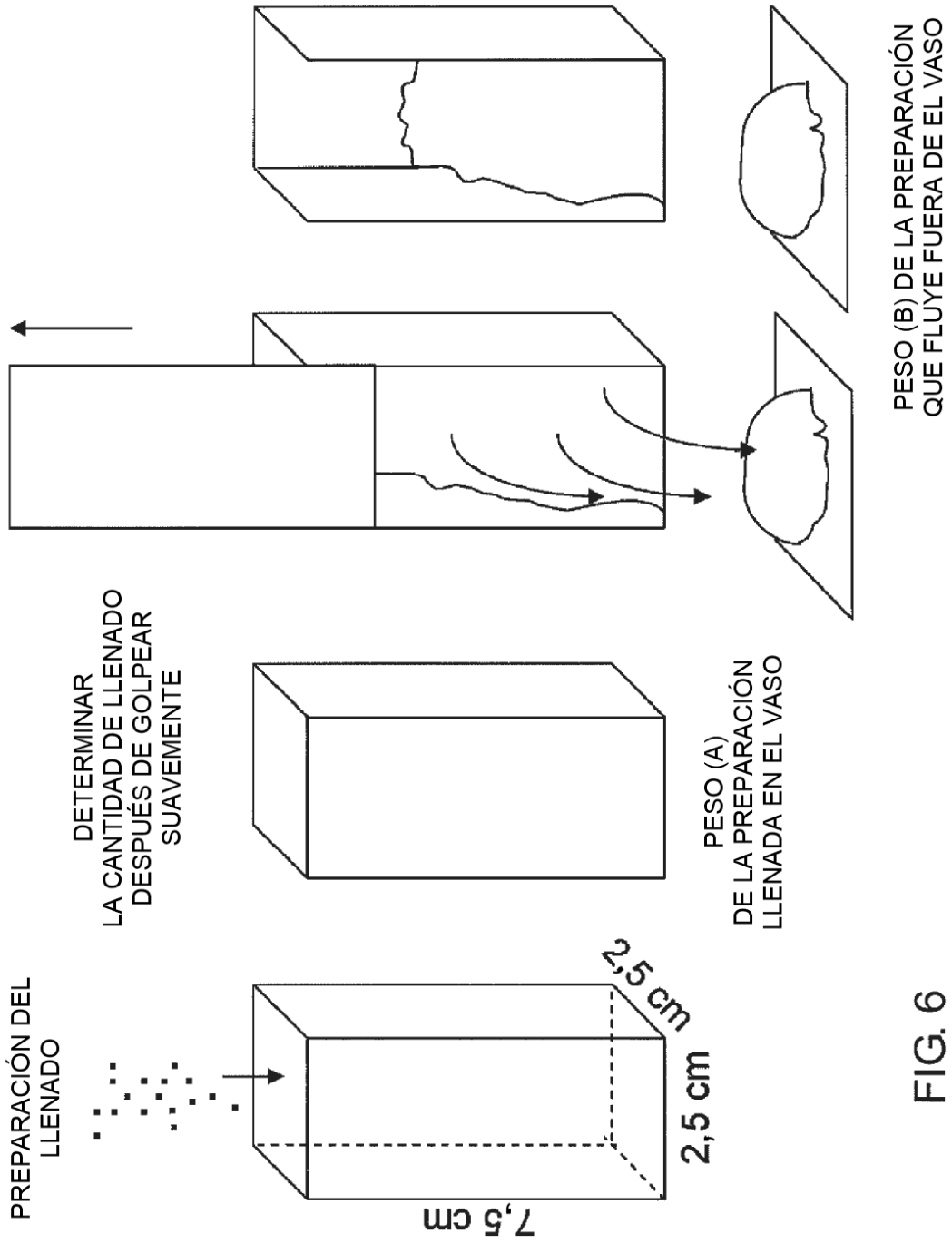


FIG. 6

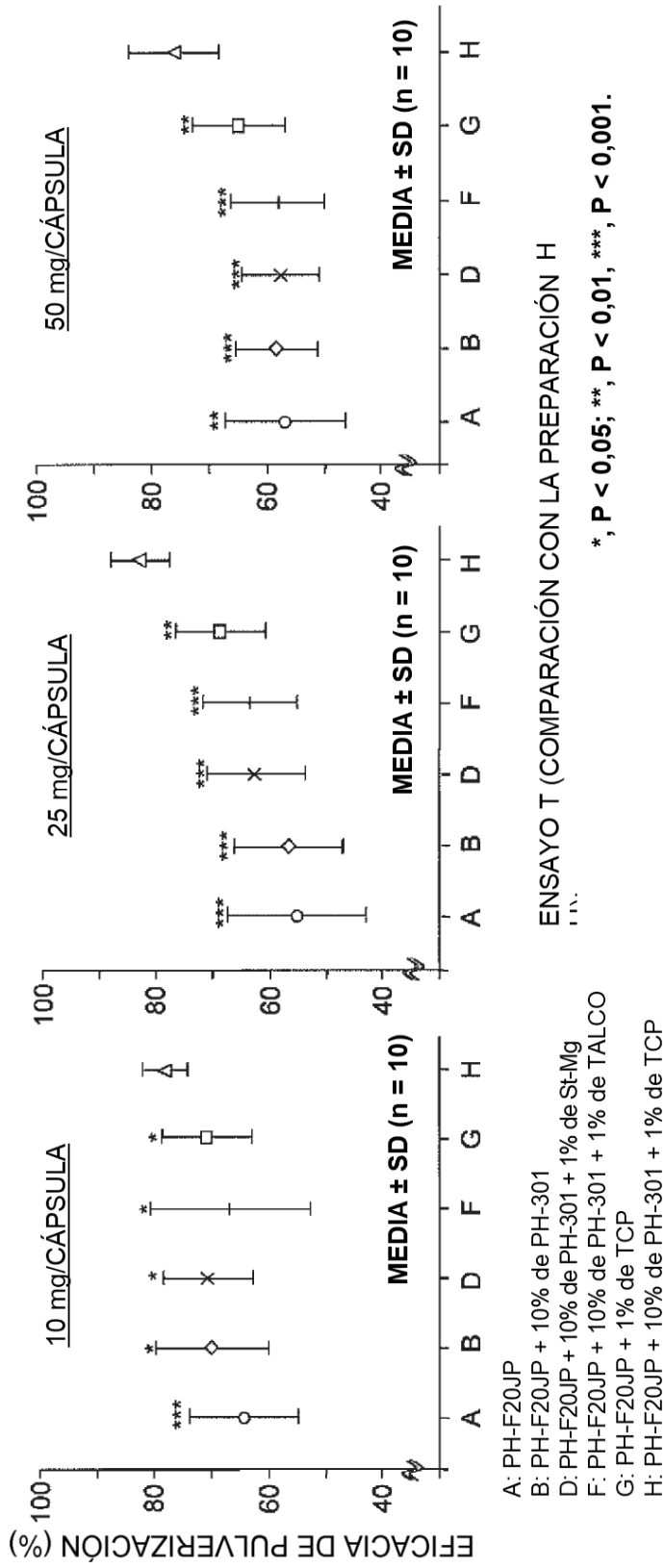
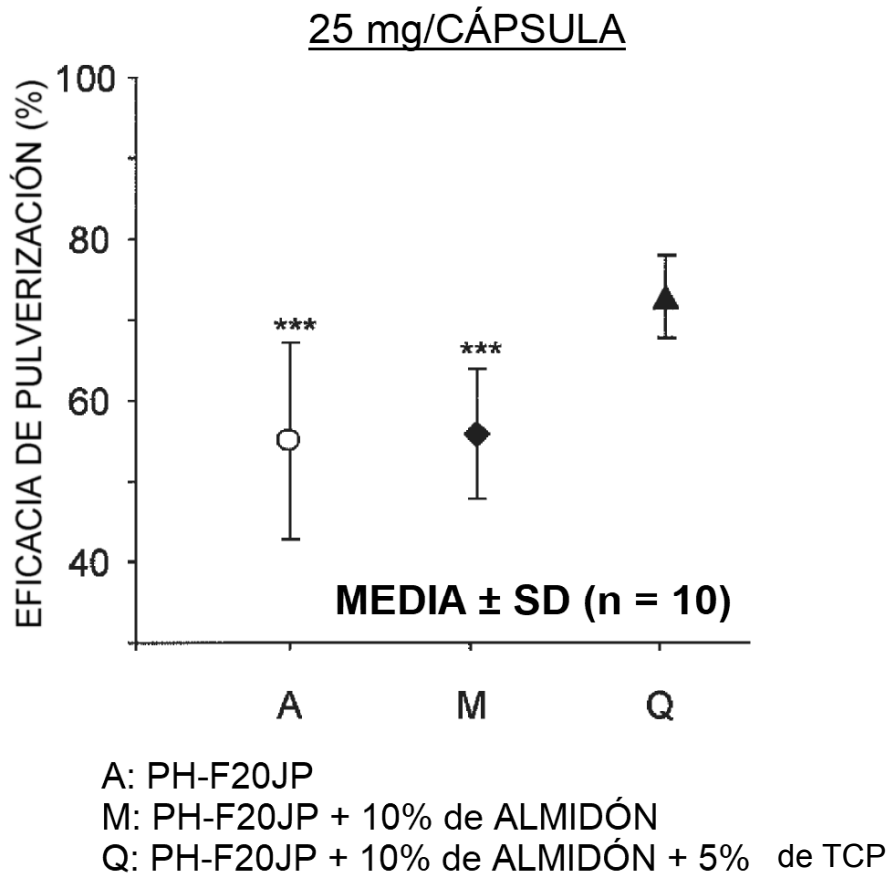


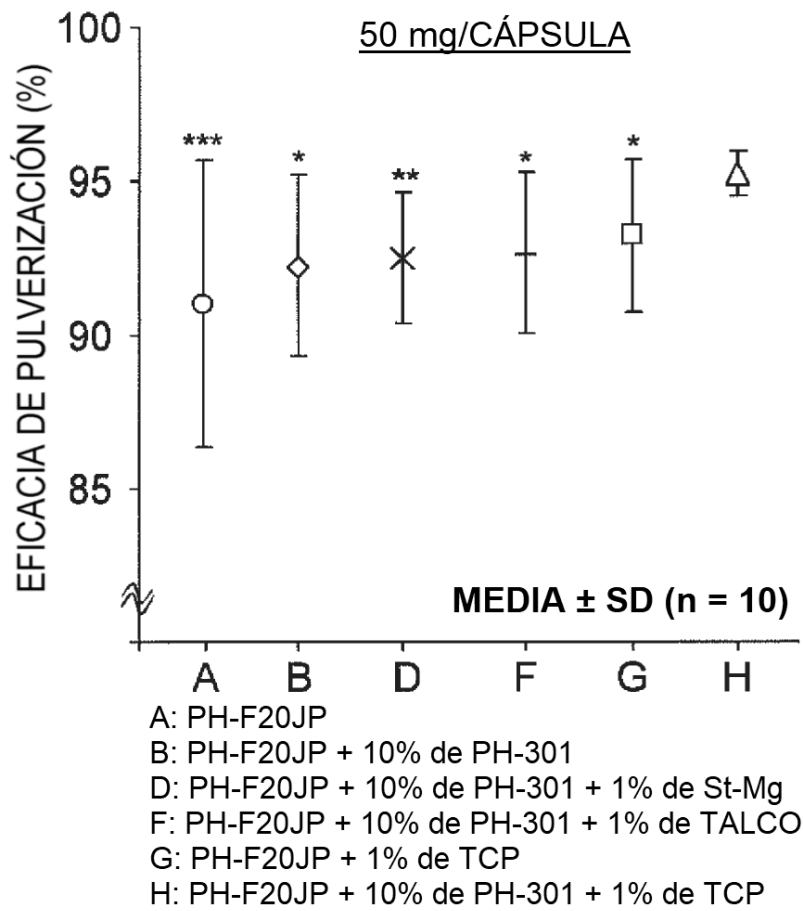
FIG. 7-1



ENSAYO T (COMPARACIÓN CON LA PREPARACIÓN Q):

*, P < 0,05; **, P < 0,01, ***, P < 0,001.

FIG. 7-2



ENSAYO T (COMPARACIÓN CON LA PREPARACIÓN H):

*, P < 0,05; **, P < 0,01, ***, P < 0,001.

FIG. 8

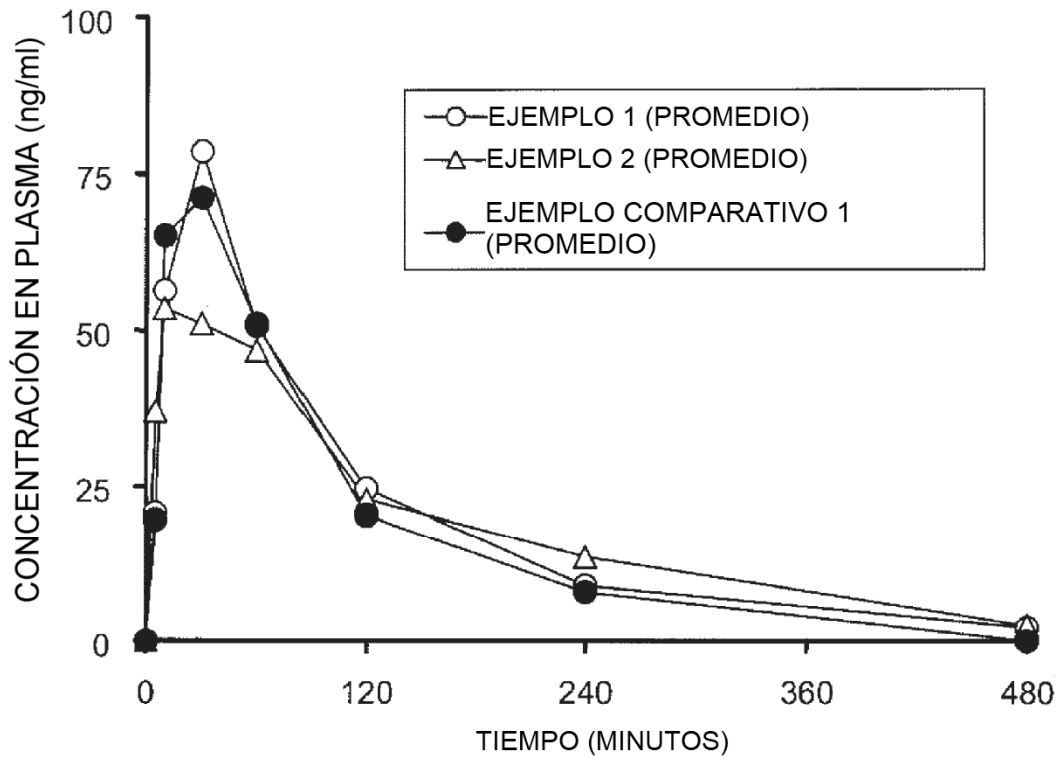


FIG. 9

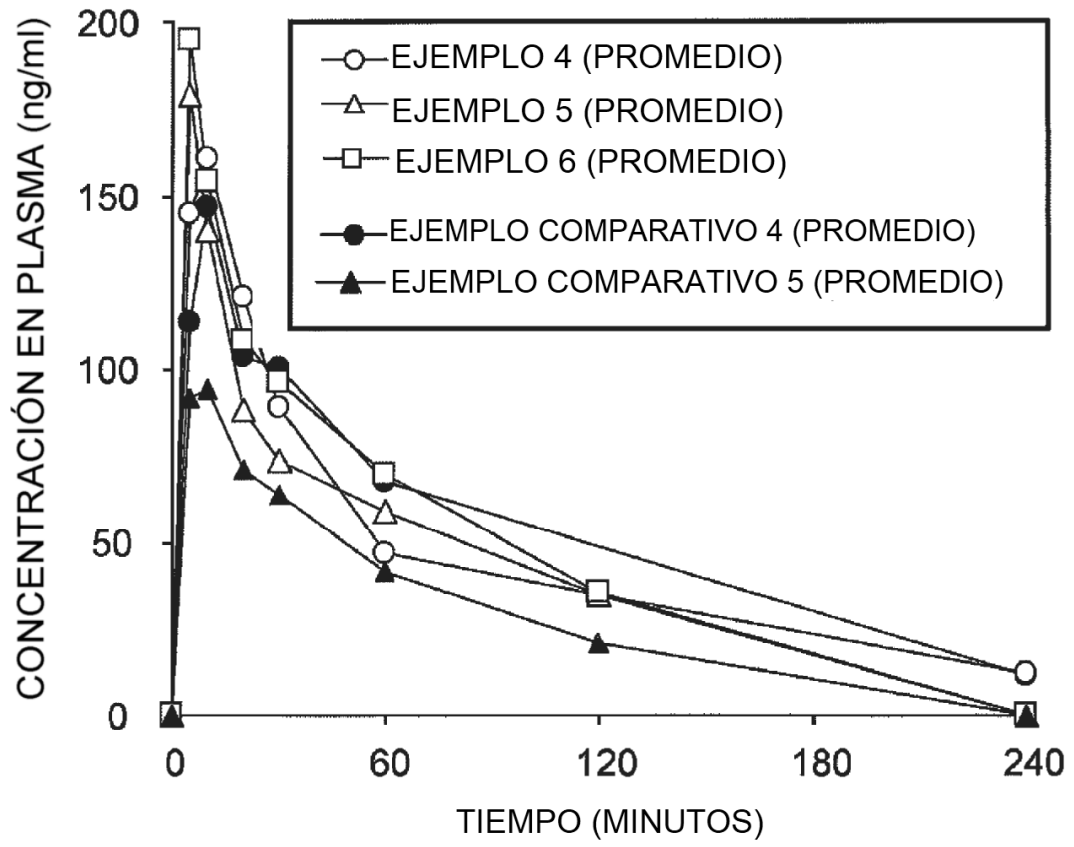


FIG. 10

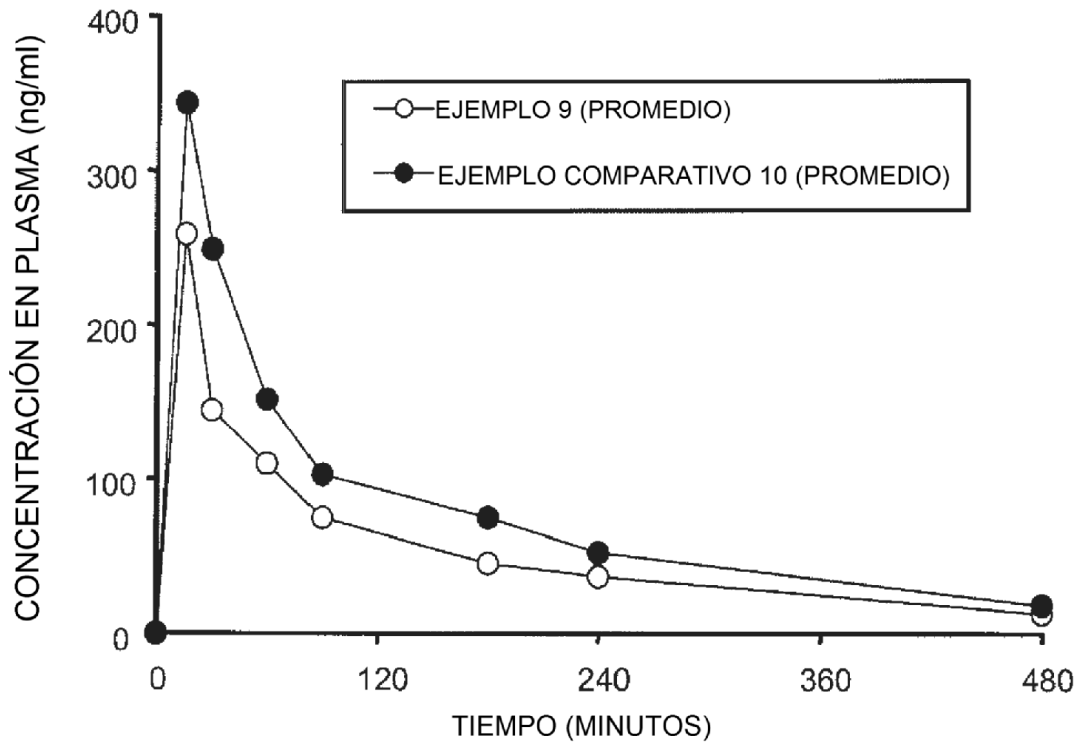


FIG. 11

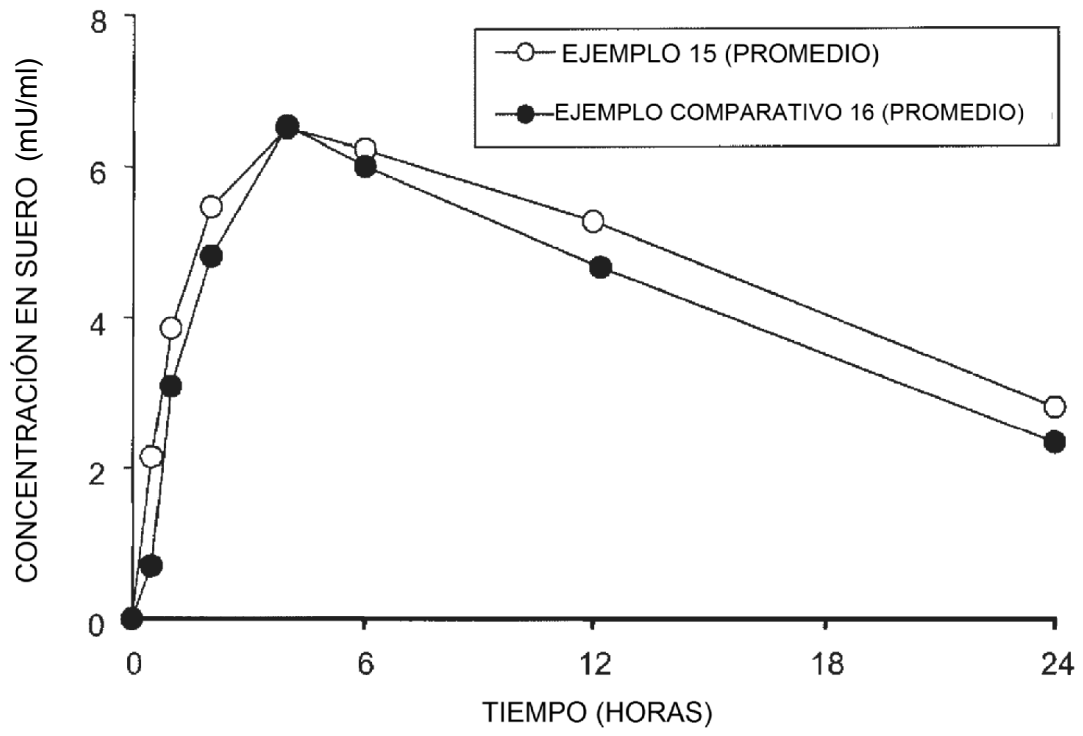


FIG. 12

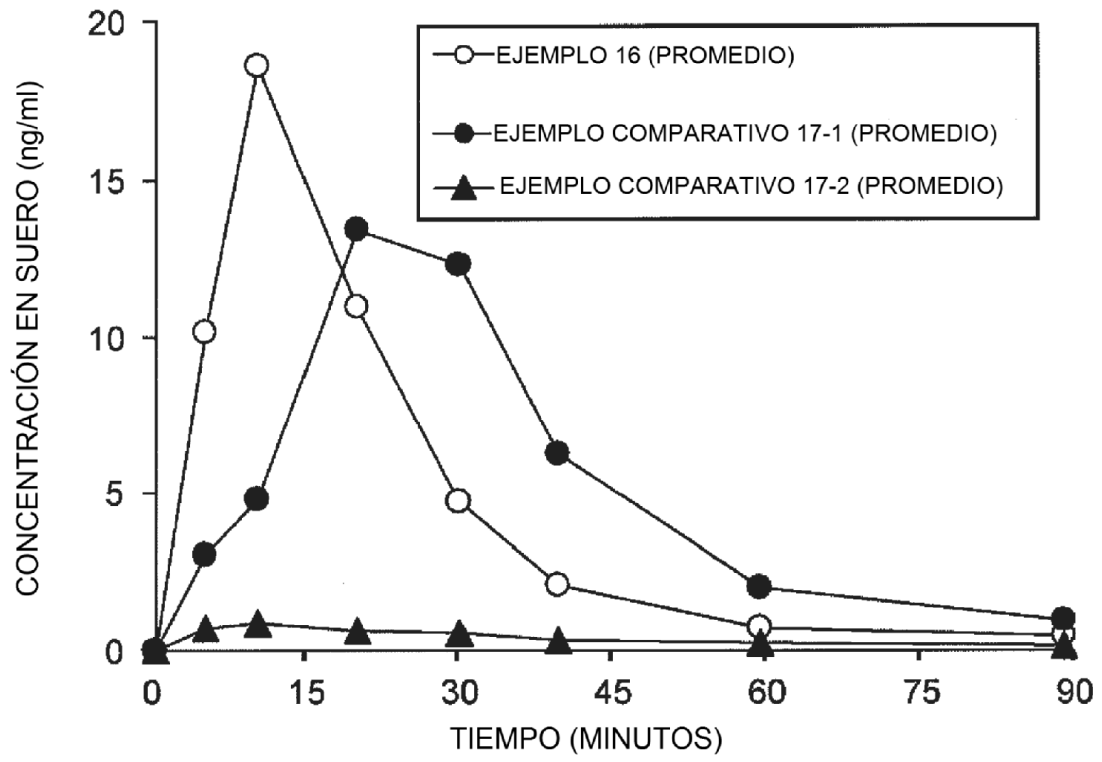


FIG. 13

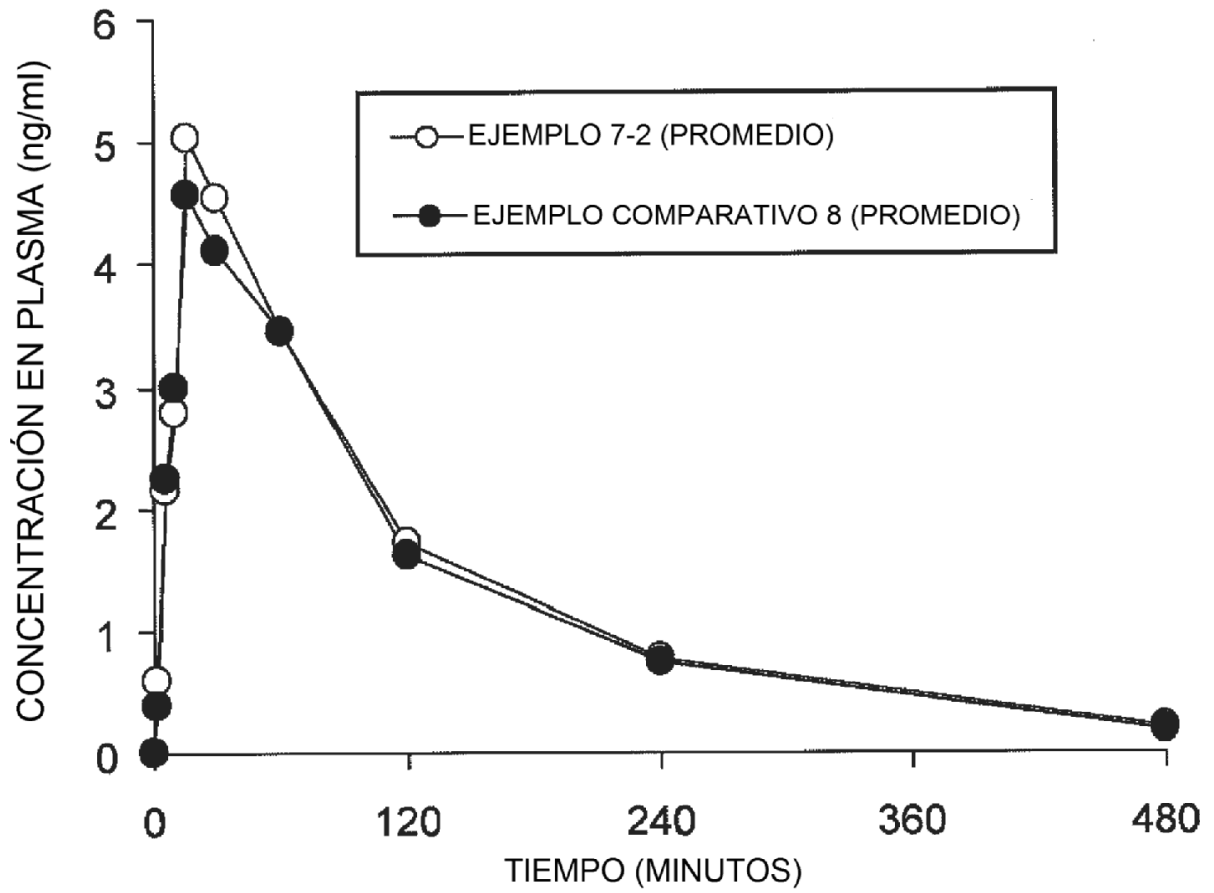


FIG. 14