

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 335**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00	(2006.01)	A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)		
A61K 9/72	(2006.01)		
A61K 38/22	(2006.01)		
A61K 38/26	(2006.01)		
A61K 47/38	(2006.01)		
A61K 9/48	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 38/29	(2006.01)		
A61K 38/25	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2011 PCT/JP2011/056625**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2011 WO11115264**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2011 E 11756447 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2548566**

54 Título: **Composición para administración transnasal y método para prepararla**

30 Prioridad:

19.03.2010 JP 2010065042

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

12.04.2018

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUMOTO, MASARU;
TAKEDA, SHUJI y
NOBORI, KYOHEI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkingen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 663 335 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para administración transnasal y método para prepararla

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un polvo de acetato de celulosa impregnado principalmente con un fármaco peptídico, y al uso del polvo de acetato de celulosa como base para una composición con absorción acelerada del fármaco a través de membranas mucosas tales como las de la nariz. Más específicamente, la invención se refiere a una técnica para preparar una composición con una absorción potenciada del fármaco, a través de membranas mucosas, tales como las de la nariz, produciéndose la composición mezclando agua y acetato de celulosa con un péptido fisiológicamente activo como compuesto activo.

10 Antecedentes de la invención

Actualmente, una gran variedad de péptidos fisiológicamente activos o preparados de proteínas fisiológicamente activas, tales como insulina, hormona de crecimiento, péptido natriurético auricular, calcitonina, derivados de LH-RH, hormona paratiroidea y derivados de la hormona adrenocorticotrópica, están siendo comercializados como agentes farmacéuticos. Sin embargo, dado que estos péptidos fisiológicamente activos o proteínas fisiológicamente activas se inactivan por la actividad de degradación de proteasas en el tracto gastrointestinal, no pueden desarrollarse fácilmente como formulaciones orales y casi todos se preparan en forma de formulaciones parenterales, principalmente para inyección. La administración de una inyección, sin embargo, requiere la visita al hospital del paciente y además es dolorosa, y por ello se desean formulaciones transmucosales parenterales que permitan que la administración indolora se pueda realizar en casa.

20 La administración nasal es una de estas vías de administración transmucosal parenteral. Aquí, el objetivo es la membrana mucosa de la cavidad nasal, que tiene una estructura con un vasoganglio desarrollado, membranas mucosas del cornete nasal superior, cornete nasal medio y cornete nasal inferior, y una amplia área superficial, y por tanto es de esperar que la administración nasal permita una mayor absorción de fármacos en comparación con las mucosas oral, rectal y pulmonar. Sin embargo, la absorción de un fármaco peptídico a través de la mucosa nasal se ve obstaculizada por numerosos obstáculos tales como la baja permeabilidad a través de membranas mucosas y la degradación de péptidos fisiológicamente activos por enzimas mucosales, mientras que la biodisponibilidad (BA: BioAvailability), que es un índice del grado de migración de una sustancia en la sangre, no es en absoluto satisfactoria. Por tanto, se han propuesto diversas modificaciones para las formulaciones nasales con el fin de aumentar la absorción de péptidos por administración nasal.

30 Los métodos convencionales para aumentar la absorción de péptidos fisiológicamente activos mediante administración nasal incluyen 1) métodos en los que una sustancia que promueve la absorción de péptidos fisiológicamente activos a través de la mucosa nasal se añade o se combina con la composición a administrar, 2) métodos en los que una sustancia que inhibe la degradación de los péptidos fisiológicamente activos en la mucosa nasal se añade o se combina con la composición, y 3) métodos en los que el tiempo de permanencia de la sustancia bioactiva en la mucosa nasal se prolonga para aumentar la absorción de los péptidos fisiológicamente activos.

35 1) En cuanto a los métodos en los que una sustancia que promueve la absorción de péptidos fisiológicamente activos a través de la mucosa nasal se añade o se combina con la composición, a menudo se usa un agente mucolítico como acelerante de la absorción de la membrana mucosa. El documento WO2004/078211 describe una formulación en polvo para administración nasal con absorción mejorada, mediante la adición o la combinación de una sustancia bioactiva tal como una citocina, una hormona peptídica o un factor de crecimiento, con un derivado de celulosa no absorbente de agua, escasamente soluble en agua (tal como etilcelulosa, acetato de celulosa o nitrocelulosa) como base, y un agente mucolítico que podría ser un derivado de cisteína tal como N-acetil-L-cisteína o un alcohol activo que contiene un grupo SH. De acuerdo con la invención descrita en el presente texto, cuando la formulación de administración nasal se atomiza y se inhala por vía intranasal, la presencia de la sustancia no absorbente de agua y poco soluble en agua que actúa como base hace que el péptido y el agente mucolítico fisiológicamente activos se adhieran y se asienten en la mucosa nasal, disolviéndose en el moco en una cantidad traza, produciendo así una solución de concentración localmente elevada del péptido fisiológicamente activo y el solubilizante del moco. Dado que se ha reportado que una de las acciones de la N-acetil-L-cisteína es escindir enlaces disulfuro de mucopolisacáridos del moco (no PTL 1), la invención antes mencionada aprovecha la eficaz difusión del fármaco mediante la rápida licuefacción de la capa de moco por la N-acetil-L-cisteína, como agente mucolítico, pero no revela ningún efecto del acetato de celulosa, como base, sobre la absorción o la BA del fármaco.

40 2) En cuanto a las formulaciones con adición o combinación de un inhibidor de la degradación del péptido fisiológicamente activo, algunos métodos implican la adición o la combinación de inhibidores contra proteasas que están presentes en la mucosa nasal. En la publicación de patente japonesa pendiente de examen (kokai) nº 7-206699, se describen formulaciones nasales de péptido y nasales de proteína con combinación de mesilato de gabexato o mesilato de nafamostat, que tienen actividad inhibidora de la serina proteasa, y se enseña que la BA mejora en estas formulaciones.

Sin embargo, la seguridad es un problema en los métodos de adición o combinación de un agente mucolítico de acuerdo con los medios de solución de 1) y los métodos de adición o combinación de una sustancia con actividad inhibidora de proteasa de acuerdo con los medios de solución de 2), debido a la irritación reportada de la mucosa nasal por las sustancias añadidas o combinadas, y por tanto son de desear composiciones de formulación nasal que sean más seguras al tiempo que manifiestan una BA elevada para péptidos fisiológicamente activos.

En métodos que prolongan el tiempo de permanencia en la mucosa nasal, como el método de acuerdo con 3), la selección de la base es el factor más importante. En la técnica anterior, a menudo se añaden bases que aumentan la viscosidad para una mayor adhesión de péptidos fisiológicamente activos a la membrana mucosa. La publicación de patente japonesa examinada (kokoku) nº 62-42888, por ejemplo, describe una composición en polvo para administración nasal que comprende un polipéptido fisiológicamente activo y una base absorbente del agua e insoluble en agua, tal como celulosa cristalina, α -celulosa o carboximetilcelulosa sódica reticulada. Una base absorbente de agua e insoluble en agua, cuando se usa para administración intranasal, absorbe agua de la mucosa nasal y transforma las partículas a un estado líquido viscoso tal que se dispersan moderadamente sin fluir, permitiendo así que las partículas permanezcan en las secciones adherentes de la mucosa nasal, de modo que los polipéptidos de alto peso molecular contactan satisfactoriamente con la mucosa nasal, aumentando así la absorción de los polipéptidos.

La publicación de patente japonesa no examinada (kokai) 10-59841 describe el uso de una cantidad concreta de una base gelificante absorbente de agua, tal como hidroxipropilcelulosa o hidroximetilcelulosa, en combinación con un péptido fisiológicamente activo y una base absorbente de agua e insoluble en agua, tal como celulosa cristalina, siendo los tamaños de partícula de las bases de 10 a 350 micras para la base absorbente de agua e insoluble en agua y de 10 a 100 micras para la base formadora de gel absorbente de agua, por lo que el péptido fisiológicamente activo se dispersa ampliamente a través de la cavidad nasal cuando se administra por vía intranasal, y la base formadora de gel se gelifica y reside en la cavidad nasal, dando como resultado un aumento de la concentración sanguínea máxima del fármaco.

Según esta técnica anterior, las bases preferidas que muestran una BA elevada para péptidos fisiológicamente activos son derivados de celulosa absorbentes de agua e insolubles en agua, y especialmente celulosa cristalina. Sin embargo, las bases absorbentes de agua e insolubles en agua pueden producir sensaciones desagradables tales como picor en la cavidad nasal, porque absorben el agua de la membrana mucosa después de ser atomizadas en la cavidad nasal y, por tanto, la formulación nasal ha sido problemática en cuanto al cumplimiento.

Bibliografía de la técnica anterior

Bibliografía de patentes

PTL 1: WO2004/078211

PTL 2: Publicación de patente japonesa no examinada (kokai) Nº 7-206699

PTL 3: Publicación de patente japonesa no examinada (kokai) Nº 10-59841

PTL 4: Publicación de patente japonesa examinada (kokoku) No. 62-42888

Bibliografía no de patentes

No-PTL 1: Melville GN et al. Respiration 1980; 40 (6): 329-336

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

Un objeto de la invención es proporcionar una composición en polvo para administración nasal que emplea una base que aumenta la absorción de péptidos fisiológicamente activos.

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han llevado a cabo una investigación minuciosa sobre la selección de sustancias que sirvan como bases, los métodos de formulación y la distribución de péptidos fisiológicamente activos en partículas de base, con el objetivo de desarrollar una formulación nasal con un aumento de BA para péptidos fisiológicamente activos. En el curso de tal investigación, los autores de la presente invención consideraron que la selección de la base era de máxima importancia, y se centraron en el acetato de celulosa basándose en la hipótesis de que, para que una formulación muestre una BA elevada para un péptido fisiológicamente activo en la administración nasal, una propiedad deseable y necesaria es que la base satisfaga las condiciones de capacidad de retención y absorción de agua adecuadas en la mucosa nasal y una excelente coordinación para la retención y liberación del péptido fisiológicamente activo.

Una formulación administrada a la mucosa nasal reside en la cavidad nasal durante 10 a 15 minutos aproximadamente, y se drena gradualmente hacia la parte posterior de la cavidad nasal por aclaramiento mucociliar. Un método de la técnica anterior para preparar formulaciones nasales para péptidos fisiológicamente activos es un método de mezclado de sólidos, en el que se combinan la base secada y el péptido fisiológicamente activo, generalmente con el objetivo de estabilizar el péptido fisiológicamente activo como compuesto activo principal. En tales métodos de formulación, sin embargo, el péptido fisiológicamente activo simplemente se adhiere a la superficie de las partículas de la base y, cuando la formulación se administra nasalmente, el péptido fisiológicamente activo en la superficie de la base se difunde rápidamente en el moco nasal, haciendo difícil mantener una alta concentración del péptido fisiológicamente activo en el sitio de administración. Los presentes inventores han demostrado que 1) la adición de una cantidad apropiada de agua a acetato de celulosa, que tiene baja absorción de agua, puede producir una formulación de acetato de celulosa en la que el péptido fisiológicamente activo también se mantiene dentro de las partículas de base, que 2) una formulación en la que el péptido fisiológicamente activo también se mantiene dentro de las partículas exhibe una BA más alta cuando se administra intranasalmente, en comparación con la BA con una formulación nasal preparada por mezcla sólida del péptido fisiológicamente activo y la base, y que 3) la cantidad de agua añadida con respecto al peso de acetato de celulosa en este método es un factor muy importante para obtener una BA elevada, y los autores han completado esta invención como una composición en polvo para administración nasal que es eficaz péptidos fisiológicamente activos.

La presente invención abarca por tanto lo siguiente.

- 1) Una composición para administración nasal que comprende un péptido fisiológicamente activo y acetato de celulosa como base, en donde la composición se obtiene 1) mezclando el péptido fisiológicamente activo, acetato de celulosa y al menos un 20% de agua en relación con el acetato de celulosa, y 2) secando la mezcla, y en donde el grado de acetilación del acetato de celulosa es de 32-40% y el péptido fisiológicamente activo es un péptido con un peso molecular no mayor que 20.000.
- 2) La composición de acuerdo con 1), en donde la cantidad de agua usada en la mezcla del péptido fisiológicamente activo, el acetato de celulosa y el agua es al menos 20% en peso y no mayor que 250% en peso en relación con el acetato de celulosa.
- 3) La composición de acuerdo con 2), en la que la cantidad de agua usada en la mezcla del péptido fisiológicamente activo, el acetato de celulosa y el agua es al menos 100% en peso y no mayor que 250% en peso en relación con el acetato de celulosa.
- 4) La composición de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1) a 3), en donde el péptido fisiológicamente activo es un péptido similar al glucagón humano tipo 1, hormona paratiroidea humana (hPTH), motilina humana, grelina humana, péptido natriurético auricular humano, péptido natriurético cerebral (BNP) o péptido natriurético de tipo C (CNP).
- 5) La composición de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1) a 3), en donde el péptido fisiológicamente activo es hormona paratiroidea humana (hPTH (1-34)) o derivado de motilina humana consistente en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1.
- 6) Un método para preparar una composición en polvo para administración nasal de acuerdo con los párrafos 1) a 5), que comprende un péptido fisiológicamente activo y acetato de celulosa como base, en donde el método comprende 1) mezclar un péptido fisiológicamente activo, acetato de celulosa y al menos un 20% en peso de agua con respecto al acetato de celulosa, y 2) secar la mezcla, y en donde el grado de acetilación del acetato de celulosa es de 32-40% y el péptido fisiológicamente activo es un péptido con un peso molecular no mayor que 20.000.
- 7) El método de acuerdo con 6), en donde la cantidad de agua usada en la mezcla del péptido fisiológicamente activo, acetato de celulosa y agua es al menos 20% en peso y no mayor que 250% en peso en relación con el acetato de celulosa.
- 8) El método de acuerdo con 7), en donde la cantidad de agua utilizada en la mezcla del péptido fisiológicamente activo, acetato de celulosa y agua es al menos 100% en peso y no superior a 250% en peso en relación con el acetato de celulosa.
- 9) El método de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 6) a 8), en el que el péptido fisiológicamente activo es péptido similar al glucagón humano tipo 1, hormona paratiroidea humana (hPTH), motilina humana, grelina humana, péptido natriurético auricular humano, péptido natriurético cerebral (BNP) o péptido natriurético de tipo C (CNP).
- 10) El método de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 6) a 8), en donde el péptido fisiológicamente activo es hormona paratiroidea humana (hPTH (1-34)) o derivado de la motilina humana consistente en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 1.

Efecto de la invención

Dado que una propiedad preferida de una base es tener una adecuada capacidad de retención en la mucosa nasal para que una formulación muestre una alta BA para un péptido fisiológicamente activo en una composición para administración nasal, es necesario satisfacer las condiciones de ser insoluble en agua, tener una absorción de agua que es moderada pero más baja que la de la celulosa cristalina, y tener una excelente coordinación para la retención y liberación del péptido fisiológicamente activo. Usando acetato de celulosa como base que satisface estas condiciones de acuerdo con la invención, se puede proporcionar una composición más segura, con una sensación excelente durante el uso y una mayor absorción de péptidos fisiológicamente activos, sin requerirse añadir o combinar otras sustancias.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el cambio en función del tiempo de los niveles de GLP-1 en el plasma sanguíneo de una composición en solución mixta de GLP-1 y acetato de celulosa (Ejemplo 1), una composición sólida mixta de GLP-1 y acetato de celulosa (Ejemplo Comparativo 1) y una composición en solución mixta de GLP-1 y celulosa cristalina (Ejemplo Comparativo 2), después de la administración nasal a monos cynomolgus (macacos cangrejeros).

La Fig. 2 muestra el cambio en función del tiempo de los niveles de PTH en el plasma sanguíneo, de una composición en solución mixta de hPTH (1-34) y acetato de celulosa (Ejemplo 2), una composición sólida mixta de hPTH (1-34) y acetato de celulosa (Ejemplo Comparativo 3), y una composición en solución mixta de hPTH (1-34) y celulosa cristalina (Ejemplo Comparativo 4), después de la administración nasal a monos cynomolgus.

La Fig. 3 muestra el cambio en función del tiempo de los niveles del derivado de motilina en el plasma sanguíneo, de una composición en solución mixta de derivado de motilina y acetato de celulosa (Ejemplo 3), una composición sólida mixta de derivado de motilina y acetato de celulosa (Ejemplo Comparativo 5) y una composición en solución mixta de derivado de motilina y celulosa cristalina (Ejemplo Comparativo 6), después de la administración nasal a monos cynomolgus.

La Fig. 4 muestra el cambio en función del tiempo de los niveles del derivado de motilina en plasma sanguíneo, de una composición en solución mixta de derivado de motilina y acetato de celulosa mezclado en agua purificada a una concentración de acetato de celulosa de 25-500% en peso (Ejemplos 4 a 7), una composición en solución mixta de derivado de motilina y acetato de celulosa mezclado con agua purificada a una concentración de acetato de celulosa de 5% en peso (Ejemplo Comparativo 7), y una composición sólida mixta de derivado de motilina y acetato de celulosa (Ejemplo Comparativo 8), después de la administración nasal a monos cynomolgus.

La Fig. 5 muestra el cambio en función del tiempo de los niveles del derivado de motilina en el plasma sanguíneo, de una composición en solución mixta de derivado de motilina y acetato de celulosa con un contenido de grupo acetilo del 32,0% (Ejemplo 8), después de la administración nasal a monos cynomolgus.

La Fig. 6 muestra los resultados de observar la distribución de un fármaco en partículas de acetato de celulosa, usando un derivado de motilina marcado con fluorescencia. Columna izquierda: polvo de acetato de celulosa; columna central: composición del Ejemplo 10; columna derecha: composición del Ejemplo Comparativo 9; fila superior: imagen de luz transmitida; fila central: imagen fluorescente; fila inferior: combinación de imagen de luz transmitida e imagen fluorescente.

Modo de llevar a cabo la invención

La presente invención proporciona una composición en polvo para administración nasal producida mezclando acetato de celulosa como base, un péptido fisiológicamente activo y agua, y secando la mezcla a continuación, con lo que se obtiene una elevada BA de forma que el péptido fisiológicamente activo muestre suficiente actividad en el cuerpo.

La composición de la invención utiliza el efecto absorbente de agua de la base de acetato de celulosa para impregnar el péptido fisiológicamente activo en la base, permitiendo así que el péptido fisiológicamente activo sea retenido no solo en la superficie sino también en el interior de la superficie de la base. La composición puede prepararse mezclando un péptido fisiológicamente activo, acetato de celulosa y agua, y secando luego la mezcla. El orden para el mezclado del péptido fisiológicamente activo, acetato de celulosa y agua no está restringido, y puede ser cualquiera de los siguientes. 1) Adición de agua a una mezcla del péptido fisiológicamente activo y acetato de celulosa. 2) Disolución en agua del péptido fisiológicamente activo, seguida de la adición de acetato de celulosa y mezclado. 3) Mezclado del acetato de celulosa y agua, seguido de la adición del péptido fisiológicamente activo y el mezclado. Después se seca la mezcla. De acuerdo con la invención, la mezcla de la base y el péptido fisiológicamente activo se puede realizar manualmente, o bien usando un agitador de alta velocidad, usando un agitador giratorio/rotatorio o usando un amasador de mezcla de sistema planetario biaxial, cualquiera de los cuales se puede utilizar.

Debido a la base de acetato de celulosa, la atomización o inhalación de la composición de la invención a través de una membrana mucosa tal como en la cavidad nasal le permite adherirse y residir en la membrana mucosa.

Además, las partículas de acetato de celulosa que residen en la membrana mucosa absorben pequeñas cantidades de moco de la superficie de la membrana mucosa, que disuelve el péptido fisiológicamente activo que es retenido en el acetato de celulosa, creando de este modo una concentración localmente elevada del péptido fisiológicamente activo. El gradiente de concentración del péptido fisiológicamente activo en este estado se utiliza de forma que el péptido fisiológicamente activo pase eficientemente a través de la membrana mucosa y alcance el vasoganglio adyacente, para aumentar la absorción transmucosal del péptido fisiológicamente activo.

El acetato de celulosa para la invención es un polímero semisintético obtenido generalmente por esterificación con ácido acético del polímero natural celulosa. La celulosa es un polisacárido natural de cadena larga que comprende glucosa unida a β -1,4-glucósido. Cuando los grupos hidroxilo de la celulosa se modifican para su esterificación o eterificación, se vuelve termoplástico o soluble en agua, o plástico en disolventes orgánicos, y así es fácilmente moldeable. Para las propiedades de absorción de agua de un derivado de celulosa, la introducción de grupos metilo, por ejemplo, en las moléculas de celulosa impide el enlace de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de la celulosa, impartiendo una propiedad hidratante a las moléculas de celulosa y mejorando así la solubilidad en agua. Es decir, estará presente acetato de celulosa con diferentes propiedades que incluyen propiedades de absorción de agua, dependiendo del grado de acetilación (el contenido de grupo acetilo) de los grupos hidroxilo de celulosa y las diferencias en el grado de polimerización de las cadenas de celulosa. Desde el punto de vista de la obtención de las adecuadas propiedades de hidroafinidad y absorción de agua, la presente invención utiliza acetato de celulosa con un contenido de grupos acetilo de 32-40%.

Se puede usar un producto en polvo de acetato de celulosa disponible comercialmente, o puede procesarse adicionalmente un producto en polvo y usarse con el tamaño o forma de partícula que se desee.

El método para procesar la base de acetato de celulosa puede ser un método común de formación de partículas finas adecuado y, por ejemplo, puede ser un método de molienda física tal como molienda en molino de chorro, molienda en molino de martillo, molienda en molino de bolas rotatorias, molienda en molino de bolas vibratorias, molienda en molino de esferas, molienda en molino de coctelera, molienda en molino de varilla, un método de cristalización en el que el acetato de celulosa se disuelve primero en un solvente y después se somete a un cambio de temperatura y a la alteración de la composición del disolvente para cristalización, y luego separación centrífuga o filtración para recoger los cristales, o un método de pulverización en seco en el que primero se disuelve el acetato de celulosa en un disolvente y luego se usa una boquilla de pulverización para atomización en una cámara de secado en seco, y el disolvente en la solución atomizada se evapora rápidamente.

El acetato de celulosa se puede tratar por tamizado, clasificación mediante sedimentación por gravedad, clasificación centrífuga o clasificación de fuerza inercial con un flujo de aire, para estandarizar el margen de tamaño de partícula y minimizar la variación de tamaño de partícula. El tamaño de partícula puede medirse utilizando, por ejemplo, un analizador de distribución de tamaño de partículas por difracción láser, un clasificador de tamizado o un medidor de tamaño de partícula por análisis de imágenes.

El tamaño medio de partícula de acetato de celulosa será diferente dependiendo del tipo de péptido fisiológicamente activo en la composición, pero normalmente estará en el intervalo de 0,1 a 1000 μm , y está preferiblemente en el intervalo de 1 a 500 μm y más preferiblemente en el intervalo de 20 a 200 μm , para una amplia difusión en la cavidad nasal.

El acetato de celulosa que sostiene el péptido fisiológicamente activo de la invención se puede obtener, por ejemplo, mezclando una solución acuosa del péptido fisiológicamente activo, disuelto en agua en una cantidad conveniente, con acetato de celulosa, y secando la mezcla. El secado también puede realizarse con la adición de una cantidad conveniente de agua después de que el péptido en polvo fisiológicamente activo y el acetato de celulosa se hayan mezclado, o durante el mezclado. El método para secar el polvo de acetato de celulosa al que se ha añadido agua que contiene péptidos fisiológicamente activos puede ser cualquier método que permita alcanzar el objetivo de la invención, pero preferiblemente es por secado al vacío o por liofilización.

De acuerdo con la invención, se prefiere usar agua durante el mezclado del péptido fisiológicamente activo y la base de acetato de celulosa. También se puede añadir un disolvente miscible en agua, que no disuelva el acetato de celulosa. Por ejemplo, pueden mezclarse con el agua alcoholes o acetonitrilo en cualquier proporción deseada que satisfaga las condiciones antes mencionadas.

De acuerdo con la invención, la cantidad de agua de mezcla está preferiblemente entre 0,2 y 500 veces (20-500%) y más preferiblemente entre 0,2 y 2,5 veces (20-250%) con respecto al peso de acetato de celulosa, mientras que se prefiere especialmente un intervalo de 1 a 2,5 veces (100%-250%) desde el punto de vista de facilitar la manipulación de la composición durante el mezclado.

Después de haberse preparado el polvo de acetato de celulosa que retiene el péptido fisiológicamente activo, se puede usar un método comúnmente conocido para seguir moliendo y cribando hasta el tamaño de partículas deseado.

De acuerdo con la invención, la base de acetato de celulosa puede usarse en combinación con un péptido fisiológicamente activo deseado como compuesto activo. Un péptido fisiológicamente activo, para el propósito de la

invención, es cualquier sustancia que exhiba un efecto deseado *in vivo*, con pesos moleculares no superiores a 20.000. Para la combinación con acetato de celulosa, tales polipéptidos tienen una absorción relativamente alta a través de las membranas mucosas. Los péptidos cuya permeabilidad a la membrana mucosa puede acelerarse según la invención incluyen una amplia variedad de fármacos peptídicos, y especialmente péptido similar al glucagón humano tipo 1 (GLP-1), hormona paratiroidea humana (hPTH) y su fragmento N-terminal hPTH (1-34), motilina humana, grelina humana, péptido natriurético auricular humano, péptido natriurético cerebral (BNP), péptido natriurético de tipo C (CNP), insulina humana, leptina, resistina, glucagón, relaxina, galanina, gastrina, apeína, selectina, calcitonina, adrenomedulina, amilina, humanina, timosina, endorfina, endomorfina, nocistatina, encefalina, neuropéptido Y, neuropéptido S, neuromedina U, angiotensina, endoserina, guanilina, salusina, urotensina, oxitocina, vasopresina, neurofisina, hormona estimulante de melanocitos, urocortina, lipotropina, hormona liberadora de hormona luteinizante, mestatina, péptido liberador de prolactina, somatostatina, cortistatina, hormona liberadora de la hormona estimulante del tiroides, sustancia P, neuroquinina, endoquinina, neurotensina, neuromedina N, obestatina, orexina, factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), hormona de concentración de melanina, hormona de liberación de corticotropina, exendina-4, katecalcina, colecistoquinina, corticotropina, melanotropina, neuromedina C, copeptina, polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP)), péptido YY, tiroliberina y derivados de péptidos fisiológicamente activos de los anteriores, es de esperar que tengan un aumento de BA por combinación con acetato de celulosa en comparación con otras bases. Aquí, "derivado" se refiere a cualquier péptido fisiológicamente activo que tiene la secuencia peptídica natural con una sustitución, y especialmente una sustitución conservadora, y/o una delección o adición de uno o unos pocos aminoácidos de origen natural. El péptido usado puede ser un producto comercialmente disponible, o puede ser uno producido mediante síntesis química o, para un péptido que comprende L-aminoácidos de origen natural, mediante tecnología de ADN recombinante o una combinación de los anteriores.

El péptido fisiológicamente activo en la composición de la invención se absorbe en el cuerpo a través de vasos sanguíneos bajo la mucosa nasal inmediatamente después de la administración y tiene una expresión rápida del efecto del fármaco, y por lo tanto el breve tiempo de aparición hasta que se muestra el efecto después de la administración del fármaco permite el uso óptimo de péptidos fisiológicamente activos útiles clínicamente.

La relación de mezcla del acetato de celulosa y el péptido fisiológicamente activo en la composición de la invención dependerá de diversos factores que incluyen el tipo de péptido fisiológicamente activo y la forma de dosificación de la composición, pero el péptido fisiológicamente activo puede usarse en el intervalo de 0,01-50% en peso de la composición completa, y el polvo de acetato de celulosa puede usarse en el intervalo de 50-100% en peso de la composición completa.

La dosificación para la atomización o la inhalación de la composición de la invención será habitualmente de 0,1 a 500 mg/administración, y preferiblemente de 1 a 100 mg/administración. Dado que la composición de la invención muestra una BA aumentada a pesar de tales dosis pequeñas, incluso los péptidos fisiológicamente activos que requieren una absorción *in vivo* relativamente grande (aproximadamente 1 mg/paciente/administración) para la expresión de acción fisiológica, pueden absorberse en las cantidades necesarias para sus efectos farmacológicos .

La composición de la invención aumenta la BA solo por combinación del péptido fisiológicamente activo con acetato de celulosa como base. Sin embargo, también se puede añadir un excipiente, conservante, siempre y cuando el objeto de la invención no se vea afectado negativamente. También se puede usar talco, ácido esteárico, sales como las de sodio o calcio, y Carplex®, como lubricantes, almidón o dextrina como aglutinantes, ácido cítrico o glicina como reguladores del pH, como conservantes, ésteres de ácido paraoxibenzoico, cloruros de benzalconio, fenol y clorobutanol como agentes antisépticos, y sabores de mentol y cítricos como correctores del olor.

Para minimizar la variación en el nivel de la sustancia bioactiva administrada por una sola atomización o inhalación, se puede añadir adicionalmente como excipiente el acetato de celulosa utilizado como base.

Para el mismo propósito, se pueden agregar cantidades apropiadas de otros componentes sólidos además del péptido fisiológicamente activo y el acetato de celulosa, siempre que la membrana mucosa no se vea afectada negativamente y no se impida la absorción del péptido fisiológicamente activo.

La composición de la invención se puede administrar por atomización en la cavidad nasal, usando una cantidad prescrita de aire o de un gas que no tenga efectos adversos sobre el cuerpo humano (aire, gas nitrógeno, gas argón, gas dióxido de carbono).

El método de atomización puede emplear cualquier dispositivo de suministro general de administración transnasal o transpulmonar y, por ejemplo, la composición de la invención puede introducirse en un dispositivo de suministro presurizado de dosis medida y atomizarse en la cavidad nasal o en la tráquea en dosis medidas, o la composición de la invención puede introducirse en unidades de cápsula que se insertan en un dispositivo de suministro presurizado para ser atomizado a través de una perforación cuando sea necesario, y se pulveriza en la cavidad nasal o la tráquea con aire o con un gas que no tenga efectos negativos sobre el cuerpo humano.

Cuando la composición se ha de administrar en la cavidad nasal, esto se puede lograr por aspiración sola, y la composición puede introducirse en una cápsula de volumen fijo o en una unidad de envase blíster e insertarse

directamente en un aspirador cuando sea necesario, y aspirarse para permitir que la composición alcance la cavidad nasal.

La composición de la invención está limitada a la administración nasal usando dispositivos de suministro ordinarios adecuados para el método de administración.

5 Ejemplos

(Método experimental 1)

Prueba de absorción con composición para administración nasal usando monos cynomolgus.

1-1. Preparación de la composición para administración nasal

Los polipéptidos fisiológicamente activos utilizados fueron el péptido similar al glucagón (GLP-1), la hormona paratiroidea humana 1-34 (hPTH (1-34)) y un derivado de motilina. Se prepararon composiciones para la absorción nasal que contienen cada péptido por los métodos descritos en los Ejemplos 1 a 10 y Ejemplos Comparativos 1 a 9. Cada péptido se introdujo en una cápsula de gelatina nº 2 en una cantidad de aproximadamente 500 µg. Se prepararon GLP-1 y hPTH (1-34) mediante técnicas de recombinación genética conocidas públicamente, y se usaron para el ensayo. La motilina es un péptido que consiste en 22 aminoácidos, y el derivado de motilina para la invención fue un péptido con la siguiente secuencia, producida mediante técnicas de recombinación génica conocidas. Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Gln-Arg-Leu-Gln-Glu-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Pro-Gln (I) (SEQ ID NO: 1).

1-2. Método de atomización

Se usaron monos Cynomolgus con pesos corporales de aproximadamente 6 kg (Hamri Co., Ltd.). Los monos se mantuvieron en ayunas desde el día anterior a la prueba, y se sujetaron en una silla para monos el día del ensayo. Se usó un atomizador intranasal (Hitachi Automotive Systems, Ltd.) para la administración. Se colocó una cápsula en un dispositivo de formulación nasal y se administró por vía intranasal a los monos cynomolgus bombeando 5 veces en sincronización con la toma. Se tomaron muestras de sangre de la vena cutánea radial a los 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración.

1-3. Método de tratamiento de la sangre

1-3-1. Tratamiento de la sangre después de la administración de la composición de GLP-1 para administración nasal

Se montó una aguja de inyección desechable en una jeringuilla de vidrio humedecida con heparina sódica para tomar muestras de sangre. Inmediatamente después del muestreo de sangre, se añadió un volumen de 1/100 de EDTA al 10%·2Na·2H₂O con solución salina fisiológica y 1/100 de volumen de inhibidor de DPP IV, y después la mezcla se enfrió en hielo y se centrifugó (4°C) para obtener el plasma sanguíneo.

1-3-2. Tratamiento de la sangre después de la administración de la composición de hPTH (1-34) para administración nasal

Se montó una aguja de inyección desechable en una jeringuilla de vidrio humedecida con heparina sódica para tomar muestras de sangre. Inmediatamente después de la toma de muestra de sangre, se añadió un volumen 1/100 de EDTA al 10%·2Na·2H₂O, se enfrió en hielo y se centrifugó (4°C) para obtener el plasma sanguíneo. Se añadió una solución de aprotinina a 1/10 del volumen del plasma obtenido, y se agitó la mezcla.

1-3-3. Tratamiento de la sangre después de la administración de la composición de derivado de motilina para administración nasal

Se montó una aguja de inyección desechable en una jeringuilla de vidrio humedecida con heparina sódica para tomar muestras de sangre. Inmediatamente después de la toma de muestra de sangre, se añadió un volumen 1/100 de EDTA al 10%·2Na·2H₂O, se enfrió en hielo y se centrifugó (4°C) para obtener el plasma sanguíneo. Se añadió una solución de aprotinina a 1/10 del volumen del plasma obtenido, y la mezcla se agitó.

1-4. Medida de niveles de fármaco en el plasma

Se midieron los niveles de fármaco en el plasma sanguíneo muestreado, de la siguiente manera.

1-4-1. Medida del nivel de GLP-1 en el plasma

Se utilizó un *kit* de GLP-1 ELISA (Linco) para medir el nivel de GLP-1 en el plasma sanguíneo mediante un método de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA). El tratamiento se realizó de acuerdo con el protocolo del *kit*, y se midió la absorbancia a 355 nm/460 nm. La BA se calculó comparando el área bajo la curva (AUC) del nivel en plasma

frente al tiempo después de la administración nasal, con el AUC después de la administración intravenosa de GLP-1 disuelto en una solución de manitol al 5%.

1-4-2. Medida del nivel de hPTH (1-34) en el plasma sanguíneo

5 Se usó un método de radioinmunoensayo (RIA) para medir el nivel de hPTH (1-34) en el plasma sanguíneo. Después de añadir anticuerpo anti-PTH a la muestra de plasma sanguíneo, se añadió [¹²⁵I-Tyr34] hPTH (1-34) y se llevó a cabo la reacción de competición. Después se añadió un anticuerpo secundario, se precipitó el anticuerpo anti-PTH que se une a la hPTH (1-34), y se midió la radiactividad con un contador γ (Packard) en la fracción precipitada, después de la separación del sobrenadante. La BA se calculó comparando el área bajo la curva (AUC) de nivel plasmático/tiempo después de la administración nasal, con el AUC después de la administración intravenosa de PTH disuelta en una solución de manitol al 5%.

1-4-3. Medida del nivel del derivado de motilina en el plasma

15 Se midió el nivel del derivado de motilina en el plasma sanguíneo mediante un método de radioinmunoensayo (RIA) usando anticuerpo anti-motilina humana. Específicamente, se añadió anticuerpo anti-motilina humana a la muestra de plasma sanguíneo, y luego se añadió ¹²⁵I-motilina humana para la reacción de competición. Luego se añadió un anticuerpo secundario, se precipitó la motilina humana que se une al anticuerpo anti-motilina humana, y se midió con un contador γ (Perkin-Elmer) la radioactividad en la fracción precipitada después de la separación del sobrenadante. La BA se calculó comparando el área bajo la curva (AUC) de nivel plasmático/tiempo después de la administración nasal, con el AUC después de la administración intravenosa del derivado de motilina disuelto en una solución de manitol al 5%.

20 Se trituró acetato de celulosa (CA398 de Eastman Chemical Company, contenido de grupos acetilo: 39,8%) usando un molino de martillos (ACM-15H de Hosokawa Micron Group). El acetato de celulosa molido se tamizó usando una máquina de tamizado por aspiración a presión reducida (200LS-N de Hosokawa Micron Group), y se obtuvo la fracción de 40-100 μm . El acetato de celulosa de esta fracción se usó como base para el ensayo, a menos que se especifique otra cosa.

25 La celulosa cristalina (CEOLUS PH-101 de Asahi Kasei Chemicals Corp.) fue también tamizada de la misma forma con una máquina de tamizado por aspiración a presión reducida, y se obtuvo la fracción de 40-100 μm . Se usó celulosa cristalina de esta fracción como base para el ensayo, a menos que se especifique otra cosa.

(Ejemplo 1)

30 Se disolvió una porción de 100 mg de GLP-1 en 4 mL de agua purificada. Después de amasar 4 g de acetato de celulosa con la solución en un vaso de precipitados usando una espátula, la mezcla se secó para obtener una composición (composición de mezcla de solución de GLP-1).

(Ejemplo Comparativo 1)

35 Se añadieron a un mortero 100 mg de GLP-1 y 4 g de acetato de celulosa. Se repitió 3 veces un ciclo de mezclado con una mano de mortero durante 30 segundos, seguido de enfriamiento pasivo durante 30 segundos para obtener una composición (composición de mezcla sólida de GLP-1).

(Ejemplo Comparativo 2)

Se disolvió una porción de 100 mg de GLP-1 en 4 mL de agua purificada. Esta solución se amasó con 4 g de celulosa cristalina en un vaso de precipitados usando una espátula, y la mezcla se secó para obtener una composición (composición de celulosa cristalina GLP-1).

40 La absorción nasal en monos se evaluó de acuerdo con el Método Experimental 1, para las composiciones obtenidas en el Ejemplo 1, Ejemplo Comparativo 1 y Ejemplo Comparativo 2. Los resultados se muestran en la Fig. 1. Los valores de BA para las composiciones del Ejemplo 1, Ejemplo Comparativo 1 y Ejemplo Comparativo 2 fueron 57,9%, 48,4% y 38,2%, respectivamente. La composición de la mezcla de solución de GLP-1 (Ejemplo 1) mostró una absorción satisfactoria en comparación con la composición de mezcla sólida de GLP-1 (Ejemplo Comparativo 1) o la composición de celulosa cristalina de GLP-1 (Ejemplo Comparativo 2).

(Ejemplo 2)

Se disolvió una porción de 100 mg de hPTH (1-34) en 4 mL de agua purificada. Después de amasar 4 g de acetato de celulosa con la solución en un vaso de precipitados con una espátula, la mezcla se secó para obtener una composición (composición de la mezcla de la solución hPTH).

50

(Ejemplo Comparativo 3)

A un mortero se añadieron 100 mg de hPTH (1-34) y 4 g de acetato de celulosa. Se repitió 3 veces un ciclo de mezclado con una mano de mortero durante 30 segundos, seguido de enfriamiento pasivo durante 30 segundos, para obtener una composición (composición de mezcla sólida de hPTH).

5 (Ejemplo Comparativo 4)

Se disolvió una porción de 100 mg de hPTH (1-34) en 4 mL de agua purificada. Esta solución se amasó con 4 g de celulosa cristalina en un vaso de precipitados usando una espátula, y la mezcla se secó para obtener una composición (composición de celulosa cristalina hPTH).

10 La absorción nasal en monos se evaluó de acuerdo con el Método Experimental 1, para las composiciones obtenidas en el Ejemplo 2, Ejemplo Comparativo 3 y Ejemplo Comparativo 4. Los resultados se muestran en la Fig. 2. Los valores de BA para las composiciones del Ejemplo 2, Ejemplo Comparativo 3 y el Ejemplo Comparativo 4 fueron 3,8%, 2,8% y 2,3%, respectivamente. La composición de la mezcla de solución de hPTH (Ejemplo 2) mostró una absorción satisfactoria en comparación con la composición de mezcla sólida de hPTH (Ejemplo Comparativo 3) o la composición de celulosa cristalina hPTH (Ejemplo Comparativo 4).

15 (Ejemplo 3)

Se disolvieron 100 mg de derivado de motilina en 4 mL de agua purificada. Después de amasar 4 g de celulosa cristalina con la solución en un vaso de precipitados utilizando una espátula, la mezcla se secó para obtener una composición (composición de mezcla de solución de derivado de motilina).

(Ejemplo Comparativo 5)

20 A un mortero se añadieron 100 mg de derivado de motilina y 4 g de celulosa cristalina. Se repitió 3 veces un ciclo de mezcla con una mano de mortero durante 30 segundos, seguido de enfriamiento pasivo durante 30 segundos, para obtener una composición (composición de mezcla sólida de derivado de motilina).

(Ejemplo Comparativo 6)

25 Se disolvieron 100 mg de derivado de motilina en 4 mL de agua purificada. Esta solución se amasó con 4 g de celulosa cristalina en un vaso de precipitados usando una espátula, y la mezcla se secó para obtener una composición (composición de celulosa cristalina de derivado de motilina).

30 La absorción nasal en monos se evaluó de acuerdo con el Método Experimental 1, para las composiciones obtenidas en el Ejemplo 3, Ejemplo Comparativo 5 y Ejemplo Comparativo 6. Los resultados se muestran en la Fig. 3. Los valores de BA para las composiciones del Ejemplo 3, Ejemplo Comparativo 5 y Ejemplo Comparativo 6 fueron 4,6%, 4,0% y 3,3%, respectivamente. La composición de la mezcla de solución de derivado de motilina (Ejemplo 3) exhibió una absorción más satisfactoria que la composición de mezcla sólida de derivado de motilina (Ejemplo Comparativo 5) o la composición de celulosa cristalina de derivado de motilina (Ejemplo Comparativo 6).

(Ejemplo 4)

35 Después de mezclar 300 mg de derivado de motilina y 12 g de acetato de celulosa con un granulador de agitación a alta velocidad (PalmXer de Higuchi, Inc.), se añadieron gota a gota 2,4 mL de agua purificada, mientras se agitaba para el amasado. La mezcla se secó luego para obtener una composición.

(Ejemplo 5)

40 Se disolvieron 300 mg de derivado de motilina en 12 mL de agua purificada. Usando un agitador planetario (PRIM1X, HIVIS MIX), la solución se fue añadiendo gradualmente a 12 g de acetato de celulosa, y la mezcla se amasó y se secó para obtener una composición.

(Ejemplo 6)

Se disolvieron 25 mg de derivado de motilina en 2,5 mL de agua purificada. Después de amasar 1 g de acetato de celulosa con la solución en un vaso de precipitados usando una espátula, la mezcla se secó para obtener una composición.

45 (Ejemplo 7)

Se disolvieron 12,5 mg de derivado de motilina en 2,5 mL de agua purificada. Después de amasar 0,5 g de acetato de celulosa con la solución en un vaso de precipitados usando una espátula, la mezcla se secó para obtener una composición.

(Ejemplo Comparativo 7)

Se añadieron a un mortero 10 mg de derivado de motilina y 0,4 g de acetato de celulosa. Se repitió 3 veces un ciclo de mezclado con una mano de mortero durante 30 segundos, seguido de enfriamiento pasivo durante 30 segundos para obtener una composición.

5 (Ejemplo Comparativo 8)

A un mortero se añadieron 50 mg de derivado de motilina y 2 g de acetato de celulosa. Se repitió 3 veces un ciclo de mezclado con una mano de mortero durante 30 segundos, seguido de enfriamiento pasivo durante 30 segundos, y luego se añadieron 0,1 mL de agua purificada, se mezcló con ello y se secó para obtener una composición.

10 Todas las composiciones de los Ejemplos 4 a 7 y los Ejemplos Comparativos 7 y 8 tenían un peso de acetato de celulosa de 1:40 en relación con el derivado de motilina, y se mezclaron con cantidades variables de agua y luego se secaron, para obtener las composiciones para administración nasal. Cada composición se administró nasalmente a monos cynomolgus a razón de aproximadamente 500 µg por cada dosis de derivado de motilina, y se tomaron muestras de sangre periódicamente. Los resultados se muestran en la Fig. 4 y la Tabla 1. Las composiciones de los Ejemplos 4 a 7 tenían valores de BA de 5% o mayores, mientras que las composiciones de los Ejemplos Comparativos 7 y 8 tenían valores de BA de no más de 4%. Esto demostró que la cantidad de agua añadida es preferiblemente al menos 20% con respecto al acetato de celulosa.

[Tabla 1]

Cantidades de agua y valores de BA para mezclas de agentes farmacéuticos y acetato de celulosa.			
	Agente: Acetato de celulosa	Adición de agua a acetato de celulosa (p/p)	BA
Ejemplo Comp. 7	1:40	0%	3,6%
Ejemplo Comp. 8	1:40	5%	3,6%
Ejemplo 4	1:40	20%	5,4%
Ejemplo 5	1:40	100%	5,0%
Ejemplo 6	1:40	250%	5,6%
Ejemplo 7	1:40	500%	4,8%

(Ejemplo 8)

20 Se usó acetato de celulosa con un contenido de grupos acetilo distinto que el acetato de celulosa mencionado anteriormente (grupos acetilo: 32,0%, Eastman Chemical Company), como base para preparar una composición. El acetato de celulosa se trituroó con un molino de púas (molino de muestras de Nara Machinery Co., Ltd.). El acetato de celulosa molido se tamizó usando una máquina tamizadora por aspiración a presión reducida (200LS-N de Hosokawa Micron Group), y se obtuvo la fracción de 40-100 µm. Una solución de 0,5 g del polvo de acetato de celulosa obtenido y 12,5 mg del derivado de motilina en 0,5 mL de agua purificada se añadió a un vaso de precipitados, y después de usar una espátula para el amasado, la mezcla se secó para obtener una composición.

25 La absorción nasal en monos se evaluó de acuerdo con el Método Experimental 1, para la composición en polvo usando acetato de celulosa con un contenido de grupos acetilo del 32,0%, obtenido en el Ejemplo 8, como base. Los resultados se muestran en la Fig. 5. Los valores de BA para la composición del Ejemplo 8 fueron del 6,7%. Se demostró así que se muestra una BA satisfactoria cuando se usa acetato de celulosa con un contenido de grupos acetilo de 32,0% o 39,8%.

30

(Ejemplo 9)

35 El derivado de motilina usado en el Ejemplo 3 y otros ejemplos se marcaron con fluorescencia de la forma siguiente. En primer lugar, se disolvieron 100 mg del derivado de motilina (compuesto MT114) en tampón de fosfato (pH 8,3) y se añadieron 10 mg de éster fluoresceína-5-EX N-hidroxisuccinimida (Sigma-Aldrich Corp.) disuelto en dimetilsulfóxido, y se mezcló con ello. Después de la reacción, se usaron cartuchos Sep-Pak Plus CM (Waters) y Sep-Pak Plus C18 Environmental Cartridges (Waters) para la extracción en fase sólida de la solución obtenida, y se realizó una liofilización para obtener 37 mg de un derivado de motilina marcado con fluorescencia. A continuación, el derivado de motilina y el derivado de motilina marcado con fluorescencia se mezclaron en una proporción de 50: 1 y, después de disolverse en agua, la solución se liofilizó y se usó para la preparación de composiciones para el Ejemplo 10 y para el Ejemplo Comparativo 9.

40

(Ejemplo 10)

El derivado de motilina marcado con fluorescencia preparado en el Ejemplo 9 se usó para preparar una composición de la misma manera que en el Ejemplo 5.

(Ejemplo Comparativo 9)

- 5 El derivado de motilina marcado con fluorescencia preparado en el Ejemplo 9 fue usado para preparar una composición de la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 7.

10 El acetato de celulosa y las composiciones preparadas en el Ejemplo 10 y el Ejemplo Comparativo 9 se observaron bajo un microscopio confocal LSM700 (Zeiss). Los resultados se muestran en la Fig. 6. No se observó fluorescencia en el polvo de acetato de celulosa. Se observó fluorescencia homogénea dentro de las partículas en la composición del Ejemplo 10. También se observó fluorescencia granular en las superficies de las partículas en la composición del Ejemplo Comparativo 9. Esto indicó que, cuando la composición se prepara usando agua, el fármaco penetra en el interior de las partículas de forma que se obtiene una composición que comprende la sustancia bioactiva en el interior de las partículas, mientras que cuando no se usa agua se obtiene una composición con la sustancia bioactiva que se adhiere a la superficie de las partículas.

- 15 Se investigó la seguridad del acetato de celulosa basándose en la irritación de la mucosa nasal de monos cynomolgus usando acetato de celulosa. El acetato de celulosa se administró nasalmente a razón de 20 mg 3 veces al día durante 2 semanas, y la mucosa nasal se observó histológicamente. No se encontraron anomalías en la mucosa nasal, lo que indica la ausencia de problemas en términos de seguridad.

Aplicabilidad industrial

- 20 Una composición que comprende acetato de celulosa como base, de acuerdo con la invención, aumenta la biodisponibilidad de péptidos fisiológicamente activos como compuestos activos, cuando se atomiza en la membrana mucosa de la cavidad nasal o se inhala. En consecuencia, la composición permite que péptidos fisiológicamente activos que hasta ahora han sido suministrados tan solo en forma de inyecciones, sean administrados en el hogar por vía intranasal de una forma indolora. Además, dado que el acetato de celulosa tiene poca absorción de agua, puede evitar sensaciones desagradables, tales como el picor, que se encuentran cuando se usa una base con alta absorción de agua tal como la celulosa cristalina, y se puede suministrar una composición para administración nasal con una seguridad excelente.

Listado de secuencias

- <110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
- 30 <120> Composición para administración transnasal y método para prepararla
- <130> Z580-PCT
- <150> JP2010-065042
- <151> 19-03-2010
- <160> 1
- 35 <170> PatentIn versión 3.1
- <210> 1
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 40 <220>
- <223> Secuencia de aminoácidos del Compuesto 2 (MT114)
- <400> 1

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Leu Gln Glu Lys
 1 5 10 15

Glu Arg Asn Lys Pro Gln
 20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición en polvo para administración nasal que comprende un péptido fisiológicamente activo y acetato de celulosa como base, en donde la composición se obtiene 1) mezclando el péptido fisiológicamente activo, el acetato de celulosa y al menos un 20% en peso de agua en relación con el acetato de celulosa, y 2) secando la mezcla, y en donde el grado de acetilación del acetato de celulosa es de 32-40% y el péptido fisiológicamente activo es un péptido con un peso molecular no mayor que 20.000.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde la cantidad de agua usada en la mezcla del péptido fisiológicamente activo, el acetato de celulosa y el agua es al menos 20% en peso y no mayor que 250% en peso con respecto al acetato de celulosa.
- 10 3. La composición según la reivindicación 2, en donde la cantidad de agua usada en la mezcla del péptido fisiológicamente activo, el acetato de celulosa y el agua es al menos 100% en peso y no mayor que 250% en peso con respecto al acetato de celulosa.
- 15 4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el péptido fisiológicamente activo es un péptido similar al glucagón humano tipo 1, hormona paratiroidea humana (hPTH), motilina humana, grelina humana, péptido natriurético auricular humano, péptido natriurético cerebral (BNP) o péptido natriurético de tipo C (CNP).
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el péptido fisiológicamente activo es hormona paratiroidea humana (hPTH (1-34)) o derivado de motilina humana consistente en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1.
- 20 6. Un método para preparar una composición en polvo para administración nasal, que comprende un péptido fisiológicamente activo y acetato de celulosa como base, en donde el método comprende 1) mezclar un péptido fisiológicamente activo, acetato de celulosa y al menos un 20% en peso de agua con respecto al acetato de celulosa, y 2) secar la mezcla, en donde el grado de acetilación del acetato de celulosa es de 32-40% y el péptido fisiológicamente activo es un péptido con un peso molecular no mayor que 20.000.
- 25 7. El método según la reivindicación 6, en donde la cantidad de agua usada en la mezcla del péptido fisiológicamente activo, acetato de celulosa y agua es al menos 20% en peso y no mayor que 250% en peso con respecto al acetato de celulosa.
8. El método según la reivindicación 7, en donde la cantidad de agua utilizada en la mezcla del péptido fisiológicamente activo, el acetato de celulosa y el agua es al menos 100% en peso y no mayor que 250% en peso con respecto al acetato de celulosa.
- 30 9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el péptido fisiológicamente activo es péptido similar al glucagón humano tipo 1, hormona paratiroidea humana (hPTH), motilina humana, grelina humana, péptido natriurético auricular humano, péptido natriurético cerebral (BNP) o péptido natriurético de tipo C (CNP).
- 35 10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el péptido fisiológicamente activo es hormona paratiroidea humana (hPTH (1-34)) o derivado de la motilina humana consistente en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 1.

Fig.1

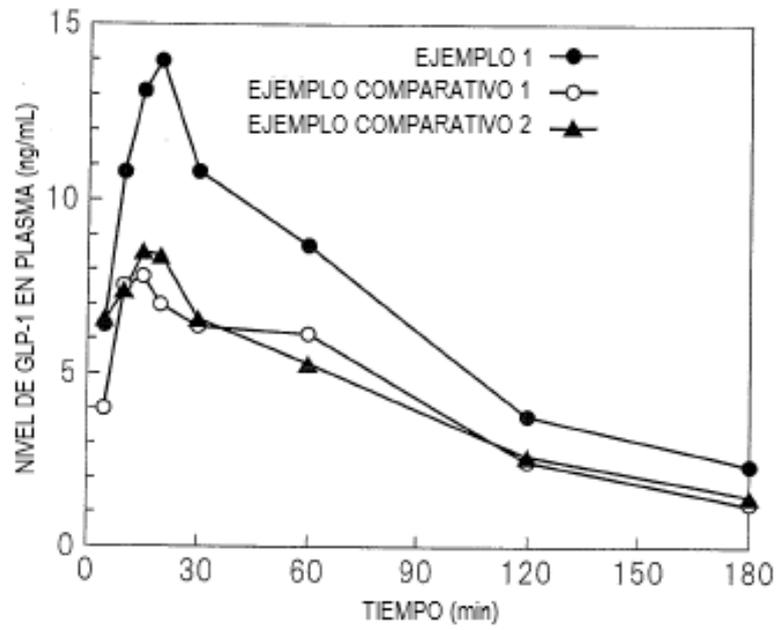


Fig.2

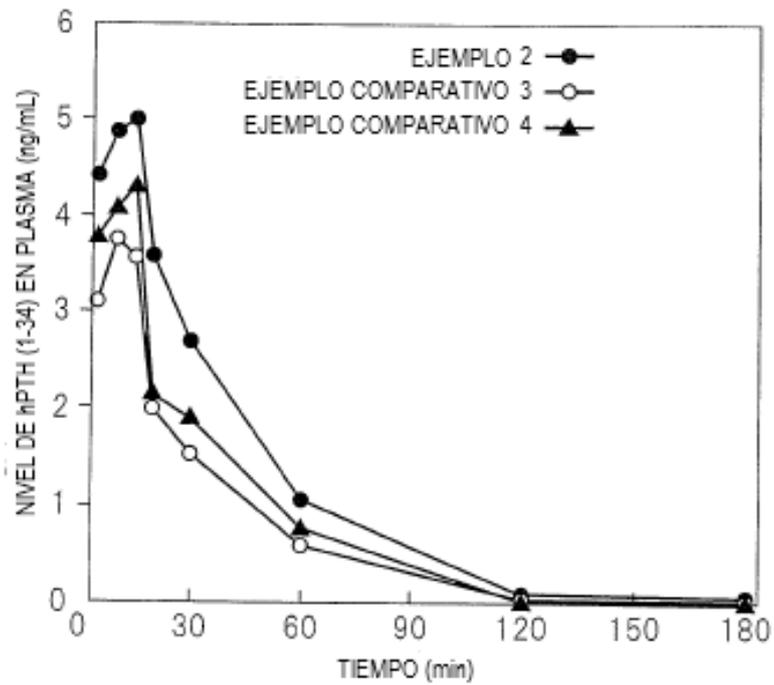


Fig.3

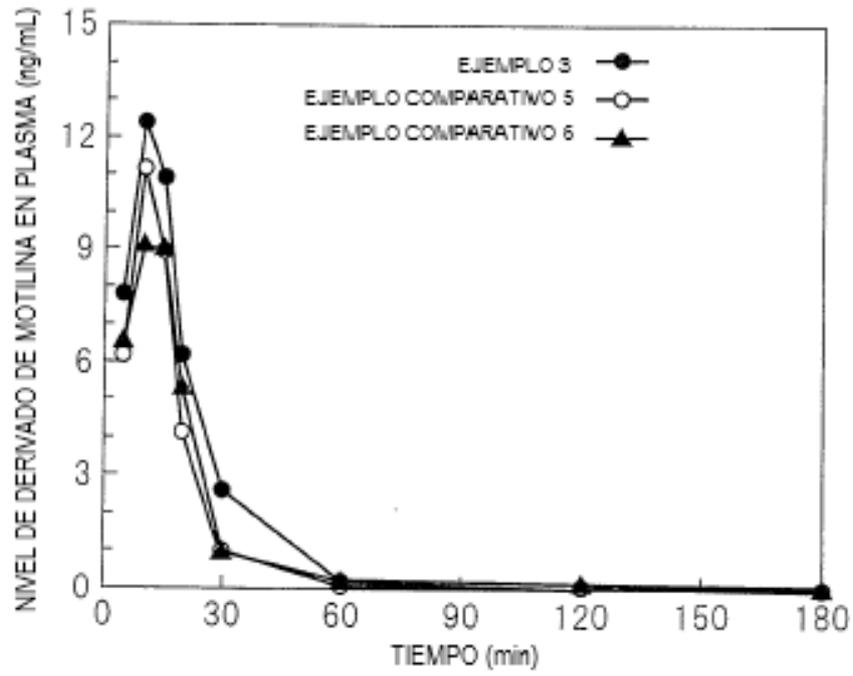


Fig.4

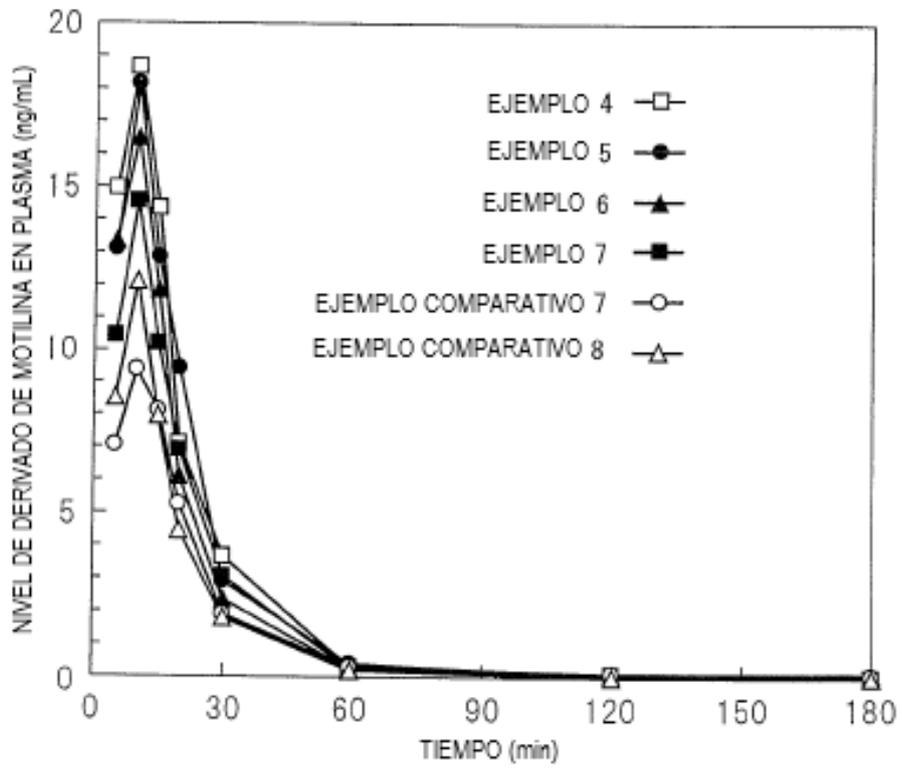


Fig.5

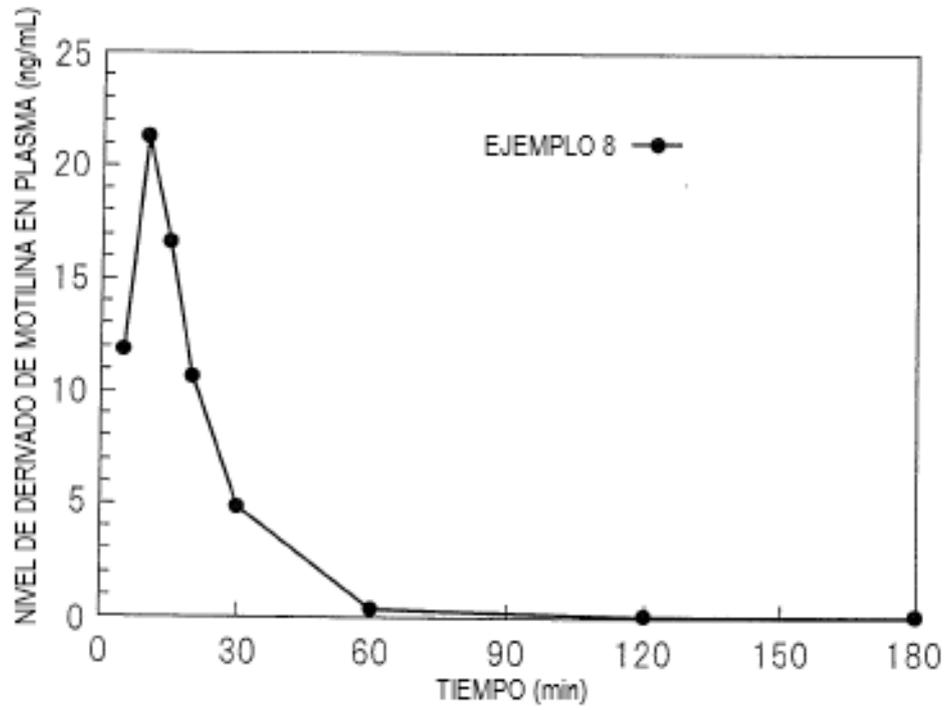


Fig.6

