



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 064**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 38/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99917086 .3**

86 Fecha de presentación : **21.04.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **0998916**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.05.2000**

54 Título: **Composiciones medicinales para aplicar en la mucosa.**

30 Prioridad: **21.04.1998 JP 10-110887**
21.04.1998 JP 10-110888

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es: **Teijin Limited**
6-7, Minamihommachi 1-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, JP

72 Inventor/es: **Nishibe, Yoshihisa;**
Kinoshita, Wataru y
Kawabe, Hiroyuki

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 272 064 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones medicinales para aplicar en la mucosa.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para aplicar en la mucosa para usar en farmacoterapia, que comprende una sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua, un medicamento y un medio acuoso, y que tiene una presión osmótica de 150 mOsm o menos.

10 De forma más específica, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para aplicar en la mucosa, que comprende una sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua, un medicamento y un medio acuoso, y que tiene una presión osmótica de 150 mOsm o menos, que es superior a las composiciones farmacéuticas convencionales para aplicar en la mucosa debido a la eficacia y permeabilidad altas de la mucosa a la sangre.

15 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para aplicar en la mucosa que comprende un agente hemostático y un medicamento. De forma más específica, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para aplicar en la mucosa, en la que se ha mezclado un medicamento con un agente hemostático, y que es superior frente a composiciones farmacéuticas convencionales para aplicar en la mucosa debido a la alta permeabilidad y retención en la mucosa.

20 **Antecedentes de la técnica**

La aplicación en la mucosa como un método de farmacoterapia se ha reconocido como un medio útil de medicación por razones tales como que (1) permite la aplicación directa en la zona afectada para enfermedades de zonas locales tales como la mucosa nasal, mucosa oral y mucosa vaginal, (2) se pueden esperar sus efectos inmediatos para enfermedades sistémicas tal como en el caso de un pulverizador nasal para la mucosa nasal y un supositorio para la mucosa rectal, y (3) su aplicación es fácil comparada con la inyección, representado por un fármaco oral dirigido a la mucosa intestinal, y similares. Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas para aplicar en la mucosa ya están disponibles en el comercio con el motivo (1) del tratamiento de la rinitis alérgica, en el caso de pulverizadores nasales, y con el motivo (2) de aliviar el dolor, en el caso de supositorios.

35 Como preparaciones farmacéuticas para enfermedades locales de la mucosa Saunders *et al.* (documento WO 92-14473), por ejemplo, proporcionan una preparación en suspensión que contiene tipredano como fármaco principal como preparación farmacéutica para el tratamiento de la rinitis alérgica. También, Helzner (documento WO 97-01337) proporciona una preparación farmacéutica que comprende un fármaco antihistamínico, un esteroide y agua como preparación farmacéutica para el tratamiento de la rinitis alérgica. Además, como preparación farmacéutica para las enfermedades locales de la mucosa, Kim *et al.* (documento WO 98-00178) proporcionan una preparación en suspensión que tiene una propiedad tixotrópica como preparación farmacéutica para aplicar en la mucosa nasal. Suzuki *et al.* (Publicación de Patente Japonesa examinada (Kokoku) n° 60 (1985)-34925) también proporcionan una preparación farmacéutica de liberación sostenida para administrar en la cavidad nasal que permite el suministro eficaz del fármaco con una concentración suficiente para obtener un efecto terapéutico.

45 Como preparaciones farmacéuticas para enfermedades sistémicas, se han proporcionado diferentes métodos que potencian la absorción de fármacos a través de la mucosa. Nagata *et al.* (Publicación de Patente Japonesa no examinada (Kokai) n° 63 (1988)-303931), por ejemplo, proporcionan un método para aplicar en la cavidad nasal un factor de liberación de la hormona del crecimiento en forma de líquido que tiene una relación de presiones osmóticas de 1 (una presión osmótica de 290 mOsm) o menor, como método para permitir la absorción rápida y eficaz de un factor de liberación de la hormona del crecimiento a través de la mucosa nasal a la circulación sanguínea. Además, Ohwaki *et al.* (Publicación de Patente Japonesa no examinada (Kokai) n° 60 (1985)-123426) proporcionan un método para aplicar en la cavidad nasal una solución de secretina que tiene una relación de presiones osmóticas de 1 a 5 (una presión osmótica de 290-1450 mOsm) y un pH de 2 a 5, como método para permitir la absorción rápida de secretina a través de la mucosa nasal a la circulación sanguínea. Además, Awatsu *et al.* (*Pharm. Res.* Vol. 10, n° 9, 1372-1377, 1993) proporcionan un método para aplicar en la mucosa nasal una solución farmacéutica a la que se ha añadido polioxietileno-9-lauril-éter como potenciador de la absorción, como método para permitir la absorción eficaz de un factor estimulador de las colonias de granulocitos a través de la mucosa nasal a la circulación sanguínea.

60 Sin embargo, cuando se administran estas preparaciones farmacéuticas en la mucosa, se puede producir goteo de líquido, o las preparaciones farmacéuticas son excretadas rápidamente fuera del tejido de la mucosa debido a una función de aclaramiento mucociliar, etc. antes de ser transportadas o permeadas de forma adecuada al tejido de la mucosa. Debido a esto, no se puede realizar el transporte de una cantidad adecuada de fármaco a la sangre cuando se intenta la administración sistémica a través del transporte a la circulación sanguínea. Además, todavía hay que lograr el método de usar un potenciador de la absorción, porque el potenciador de la absorción tiene el problema de la irrigación de la mucosa nasal. Por otra parte, cuando se intenta la administración local por retención del fármaco en el tejido de la mucosa, no se puede retener una cantidad adecuada del fármaco en el tejido. Además, incluso si se ha resuelto el problema de la retención, la permeación en el tejido de la mucosa no es adecuada.

Por lo tanto, es muy necesario desarrollar una preparación farmacéutica para aplicar en la mucosa, que permita el transporte de una cantidad adecuada del fármaco a través de la mucosa a la circulación sanguínea después de la aplicación en la mucosa. Alternativamente, es muy necesario desarrollar una preparación farmacéutica para aplicar en la mucosa que permita el transporte y la retención en el tejido de la mucosa de una cantidad adecuada del fármaco cuando se aplica en la mucosa.

Descripción de la invención

Por lo tanto, el primer objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para aplicar en la mucosa, que tenga eficacia y permeabilidad altas a través de la mucosa a la sangre, cuando se aplica en la mucosa.

El segundo objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para aplicar en la mucosa, que tenga eficacia y permeabilidad altas en la mucosa y capacidad de retención en la mucosa cuando se aplica en la mucosa.

Después de estudios detenidos para lograr el primer objetivo anterior, los autores de la presente invención han encontrado que se puede proporcionar una preparación farmacéutica para aplicar en la mucosa que es superior frente a la composición líquida convencional debido a la eficacia y permeabilidad altas a través de la mucosa a la sangre, formulando un fármaco que contiene una sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua y que tiene una presión osmótica de 150 mOsm o menos, y así han alcanzado la presente invención.

Se describe una absorción potenciada de un fármaco a través de la mucosa controlando la presión osmótica de una preparación farmacéutica en una patente de Ohwaki, y Awazu *et al.* lo han descrito en una publicación (*Pharm. Res.* Vol. 10, nº 9, 1372-1377, 1993). Sin embargo, estos fenómenos sólo se observan en preparaciones en solución acuosa que no contienen una sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua, y por lo tanto, son esencialmente diferentes de la preparación farmacéutica de la presente invención en la que la inclusión de una sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua es esencial. Además, en la patente de Osada se ha mostrado que la absorción a través de la mucosa nasal de rata del factor de liberación de la hormona del crecimiento es mayor cuando la preparación tiene una relación de presiones osmóticas de 1 (presión osmótica de 290 mOsm) o menos, y en la patente de Ohwaki es mayor cuando la secretina tiene una relación de presiones osmóticas de 1 (presión osmótica de 290 mOsm) o mayor, y en la patente de Awazu la absorción del factor estimulador de las colonias de granulocitos es mayor cuando la preparación tiene una presión osmótica de 285 mOsm en lugar de 174 mOsm. Estas observaciones sugieren que no es fácil pensar en la presente invención que permite una absorción potenciada independientemente del tipo de fármaco usado. En estas preparaciones en solución acuosa el grado de potenciación de la absorción por control de la presión osmótica es como mucho aproximadamente 3 veces comparado con las preparaciones farmacéuticas isotónicas, y por lo tanto el grado de 10 a 20 veces de la presente invención es sorprendente.

Las Solicitudes de Patente de Saunders (documento WO 92-14473) y Helzner (documento WO 97-01337) descritas antes, describen preparaciones farmacéuticas que contienen una sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua. Sin embargo, la Solicitud de Patente de Saunders (documento WO 92-14473) no describe la presión osmótica de las preparaciones farmacéuticas en general en su reivindicación, y en la memoria descriptiva describe solamente que se prefiere la isotonicidad, y la Solicitud de Patente de Halzner no describe la presión osmótica de las preparaciones farmacéuticas en general, y en la memoria descriptiva solamente describe que se prefiere la adición de un agente isotónico. Por lo tanto, a partir de estas patentes no se puede esperar una potenciación drástica de la absorción a presiones osmóticas bajas.

Por lo tanto, es sorprendente que el efecto de potenciación de la absorción de fármaco a través de la mucosa sea drástico cuando coexiste una sustancia insoluble en agua o poco soluble en agua. Es decir, aunque hay publicaciones en las que se observa el efecto de la presión osmótica baja en algunas preparaciones en solución acuosa, se ha encontrado sorprendentemente que el efecto se puede observar añadiendo una sustancia insoluble en agua o poco soluble en agua, y el efecto no depende del tipo de fármaco usado.

Así, en el primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica acuosa para aplicar en la mucosa que comprende una o más sustancias insolubles en agua y/o sustancias poco solubles en agua y uno o más medicamentos, y que tiene una presión osmótica de 150 mOsm o menos. La composición es una composición farmacéutica para aplicar en la mucosa que es superior frente a las composiciones farmacéuticas convencionales para aplicar en la mucosa, debido a la notable eficacia y alta permeabilidad de la mucosa a la sangre.

Después de detenidos estudios para lograr el segundo objetivo anterior, los autores de la presente invención han encontrado que formulando una preparación farmacéutica en la que se ha añadido un agente hemostático a una preparación farmacéutica que contiene un medicamento, se puede proporcionar una composición farmacéutica para aplicar en la mucosa que tiene eficacia y permeabilidad altas y capacidad de retención en la mucosa, y de esta forma han alcanzado la presente invención.

Por lo tanto, en el segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para aplicar en la mucosa que comprende uno o más agentes hemostáticos y uno o más medicamentos, y de forma más específica, una composición farmacéutica acuosa para aplicar en la mucosa que comprende uno o más agentes hemostáticos, una o más sustancias insolubles en agua y/o sustancias poco solubles en agua y uno o más medicamentos, y que tiene una

presión osmótica de 150 mOsm o menos. La composición es una composición farmacéutica para aplicar en la mucosa, que es superior frente a las composiciones farmacéuticas convencionales para aplicar en la mucosa, debido a la notable eficacia y permeabilidad alta y capacidad de retención en la mucosa.

5 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación gráfica que muestra la relación entre la presión osmótica y la biodisponibilidad en el resultado que compara la capacidad de absorción de fluoresceína en el Ejemplo de trabajo 1 y el Ejemplo comparativo 1.

10

La Figura 2 es una representación gráfica que muestra la relación entre la presión osmótica y la biodisponibilidad en el resultado que compara la capacidad de absorción de 5-carboxi-fluoresceína en el Ejemplo de trabajo 2 y el Ejemplo comparativo 2.

15

La Figura 3 es una representación gráfica que muestra la relación entre la presión osmótica y la biodisponibilidad en el resultado que compara la capacidad de absorción de calcitonina de salmón en el Ejemplo de trabajo 3 y el Ejemplo comparativo 3.

20

La Figura 4 es una fotografía que muestra la expansión de la composición cuando se añaden la composición de la presente invención que tiene una presión osmótica de 10 mOsm (A) o una composición que tiene una presión osmótica de 290 mOsm (presión isotónica) a una solución salina fisiológica que tiene la misma presión osmótica que el moco (por lo tanto simulando el moco) en la mucosa.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

25

Como medicamento de la presente invención se puede aplicar cualquier agente incluyendo, por ejemplo, uno para hipnóticos sedantes, uno para fármacos anti ansiedad, uno para anticonvulsivos, uno para antipiréticos analgésicos, uno para anestésicos locales, uno para antiespasmódicos, uno para estimulantes cardiacos, uno para diuréticos, uno para vasoconstrictores, uno para vasodilatadores, uno para broncodilatadores, uno para fármacos para úlcera péptica, uno para analgésicos, uno para preparaciones hormonales, uno para antídotos, uno para vacunas, uno para antibióticos, uno para agentes quimioterapéuticos, uno para fármacos antiParkinson, uno para psiconeuróticos, uno para relajantes musculares, uno para fármacos antiarritmia, uno para fármacos antihipertensivos, uno para fármacos hipolipidémicos, uno para estimulantes respiratorios, uno para expectorantes, uno para anti flatulentos, uno para vitaminas, uno para fármacos antialérgicos, y similares. Entre ellos se prefieren los agentes relativamente liposolubles, y los ejemplos específicos incluyen vitaminas liposolubles, esteroides y prostaglandinas. Entre los agentes muy solubles en agua, se prefieren los que tienen un alto peso molecular, y los ejemplos específicos incluyen proteínas y péptidos.

40

Entre los agentes que desarrollan efectos beneficiosos cuando están presentes en la mucosa se incluyen, por ejemplo, fármacos antialérgicos tales como tranilast, amlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, pemirolast, oxatomida, hidrocortisona, terfenadina, astemizol, cromoglicato sódico, fumarato de ketotifeno, fumarato de emedastina, hidrocortisona de epinastina, mequitazina, tosilato de suplatast, ozagrel, seratorodast, pranlukast, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, y antagonistas del activador de plaquetas; esteroides para la rinitis y el asma tales como dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, flunisolida y mometasona; vacunas tales como la vacuna para influenza HA, y agentes para terapia genética tales como genes antisentido, ribozimas y vectores.

50

En el primer aspecto de la presente invención, la sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua es un componente esencial, y en el segundo aspecto de la presente invención, la composición preferiblemente contiene una sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua. Dicha sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua puede ser cualquier sustancia, y los ejemplos preferidos incluyen celulosas y más preferiblemente celulosas cristalinas.

55

La concentración de la sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua, que está presente en forma de partículas sólidas en un medio acuoso en el primer aspecto de la presente invención, preferiblemente es 0,1% en p/p o mayor respecto a la cantidad total de la preparación, y más preferiblemente de 1% a 10% en p/p. La concentración de la sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua que está presente en forma de partículas sólidas en un medio acuoso en el segundo aspecto de la presente invención preferiblemente es 0,1% en p/p o mayor respecto a la cantidad total de preparación, y más preferiblemente de 1% a 10% en p/p.

60

En cualquiera de los aspectos de la presente invención, preferiblemente la sustancia insoluble en agua o poco soluble en agua que está presente en forma de partículas sólidas en un medio acuoso se dispersa homogéneamente en el medio acuoso.

65

En cualquiera de los aspectos de la presente invención, preferiblemente se añade además un polímero soluble en agua a la composición. Se pueden mencionar de forma específica, ácido algínico, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, polioxietileno-polioxipropilenglicol, pectina, pectinato, goma guar, goma arábica, carragenano, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y similares, y preferiblemente se pueden mencionar la carboximetilcelulosa sódica, la goma de xantano y la

ES 2 272 064 T3

hidroxipropilcelulosa. El plioxietileno polioxipropilenglicol anterior es una serie de polímeros en los que el óxido de etileno se ha polimerizado por adición al polipropilenglicol obtenido por polimerización de óxido de propileno, y se clasifican en diferentes tipos que se diferencian en el grado medio de polimerización del óxido de propileno y óxido de etileno, con cualquier tipo que se pueda usar en la presente invención. Además, como combinaciones preferidas de polímeros solubles en agua y sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua se pueden mencionar la celulosa cristalina-carmelosa sódica que es una mezcla de carboximetilcelulosa sódica y celulosa cristalina. Preferiblemente la concentración de estos polímeros solubles en agua, cuando se añaden, es de 1% en p/p a 30% en p/p respecto a la sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua.

Un requisito esencial en el primer aspecto de la presente invención es que la presión osmótica de la preparación farmacéutica sea 150 mOsm o menos, y preferiblemente que sea 128 mOsm o menos, más preferiblemente 60 mOsm o menor, más preferiblemente 30 mOsm o menor, y más preferiblemente 10 mOsm o menor. En el segundo aspecto de la presente invención no se requiere el control de la presión osmótica, pero preferiblemente es menor que la presión osmótica del moco en la mucosa del sitio de administración objetivo, y específicamente es 150 mOsm o menos, preferiblemente 128 mOsm o menor, más preferiblemente 60 mOsm o menor, más preferiblemente 30 mOsm o menor, y más preferiblemente 10 mOsm o menor.

En la presente invención, no se requiere en particular la adición de una sustancia para controlar la presión osmótica (agente controlador de la presión osmótica), pero cuando se añade se puede usar cualquier sustancia. Los ejemplos específicos incluyen sales tales como cloruro de sodio y azúcares solubles en agua tales como glucosa, y entre ellos se prefieren las sales tales como el cloruro de sodio.

El agente hemostático para usar en el segundo aspecto de la presente invención puede ser cualquier agente, y los ejemplos específicos incluyen el ácido tranexámico, ácido epsilon-aminocaproico, carbazocromo, sulfonato de carbazocromo, carbazocromo-sulfonato sódico, fitonadiona, etamsilato, oleato de monoetanolamina, trombina, hemocoaglasa, mesilato de adrenocromo-monoaminoguanidina, y similares. Cuando se añade el polímero soluble en agua anterior, el agente hemostático o el medicamento preferiblemente es muy liposoluble, y los ejemplos específicos incluyen carbazocromo, sulfonato de carbazocromo, y carbazocromo-sulfonato sódico como agente hemostático, y vitaminas liposolubles, esteroides y prostaglandinas como medicamento. Como medicamento muy soluble en agua, se prefiere un compuesto de alto peso molecular y los ejemplos específicos incluyen proteínas y péptidos.

En la presente invención se puede añadir un tensioactivo conocido, y los ejemplos específicos incluyen polisorbato 80, monoestearato de glicerina, estearato de polioxilo, lauromacrogol, oleato de sorbitán, ésteres de ácido graso y sacarosa, y similares. Entre ellos se prefiere el polisorbato 80.

La cantidad de medicamento para usar en la presente invención es una cantidad terapéuticamente eficaz y se puede determinar dependiendo del tipo de fármaco administrado, el tipo y grado de la enfermedad, la edad y el peso del paciente, y similares. Normalmente es de la misma cantidad a 20 veces la cantidad de cada fármaco que se usan habitualmente para inyección, más preferiblemente de la misma cantidad a 10 veces como mucho.

La concentración de medicamento de la presente invención preferiblemente es de 0,01% en p/p a 1% en p/p respecto a la cantidad total de la preparación farmacéutica, y más preferiblemente de 0,05% en p/p a 0,5% en p/p.

Con el fin de mejorar las propiedades físicas, aspectos u olores de la composición de la presente invención, se puede añadir un antiséptico conocido, un agente controlador del pH, un conservante, un tampón, un colorante, un corrector del olor, y similares, según se desee. Por ejemplo, se pueden mencionar el cloruro de benzalconio como antiséptico, ácido clorhídrico como agente controlador del pH, ácido ascórbico como conservante, ácido cítrico y sus sales como tampón, Rojo n° 2 como colorante, mentol como corrector del olor.

La mucosa a la que se aplica la presente invención puede ser cualquier mucosa. Los ejemplos específicos incluyen la mucosa intestinal, mucosa gástrica, mucosa nasal, mucosa traqueal/bronquial/pulmonar, mucosa de la cavidad oral, mucosa rectal, mucosa vaginal, y similares, y la mucosa nasal es la más preferida.

La composición de la presente invención se puede formular en una forma de dosificación adecuada para administrar como una preparación farmacéutica. Puede contener una forma de dosificación indirecta tal como una formulación oral para administrar en la mucosa gástrica e intestinal, pero la composición de la presente invención se administra preferiblemente directamente en la mucosa, y más preferiblemente tiene una forma de dosificación que se puede pulverizar como una neblina. En este caso, la composición de la presente invención se puede cargar en una cápsula gástrica o entérica, por ejemplo, y la composición se expone en el sitio de la mucosa deseada. Como otra forma de dosificación, cuando se administra en la mucosa rectal, la presente invención se puede cargar en una cápsula en una forma de dosificación unitaria, que se administra como un supositorio. Cuando se administra en la mucosa oral, mucosa nasal o mucosa vaginal, la composición de la presente invención se puede cargar en un envase de tipo pulverizador, del cual se pulveriza una cantidad fija en la cantidad oral, nariz o vagina. Cuando se administra en la mucosa traqueal/bronquial/pulmonar, la presente invención se puede cargar en un envase de tipo inhalador, el cual se inhala en la tráquea, bronquio o pulmón.

Ejemplos

Ahora se explicará la presente invención haciendo referencia a los siguientes Ejemplos.

5 La fluoresceína y la carboxi-fluoresceína usadas en la presente invención son sustancias que se usan en general como fármacos modelo de fármaco liposoluble de bajo peso molecular y de fármaco soluble en agua de bajo peso molecular, respectivamente. Como ejemplo de fármaco soluble en agua de alto peso molecular, se usó la calcitonina de salmón. La fluoresceína se obtuvo de Wako Pure Chemicals, la 5-carboxi-fluoresceína era de Molecular Probes, la calcitonina de salmón era de Bachem, la celulosa cristalina-carmelosa de sodio era RC-591NF Aviel® fabricado por Asahi Chemical Industry, Co., Ltd., el polisorbato 80 era de Wako Pure Chemicals, el cloruro de benzalconio era de Nakalai Tesque, la glucosa era de Wako Pure Chemicals, el cloruro de sodio era de Wako Pure Chemicals, la carboximetilcelulosa de sodio era de Wako Pure Chemicals, el carbazocromo era de Wako Pure Chemicals, el ácido tranexámico era de Wako Pure Chemicals.

15 **Ejemplo 1**

Se prepararon las composiciones de fluoresceína nº 1 a 10 para aplicar a la mucosa, que comprendían los componentes descritos en la siguiente Tabla 1. Para cada preparación farmacéutica se midió la presión osmótica usando el micro-osmómetro modelo 3MO de Advance Instruments, Inc. El resultado se muestra en la Tabla 1.

20 Se pulverizaron 100 μ l de cada una de las composiciones 1 a 10 para aplicación en la mucosa nasal, en la cavidad nasal unilateral de conejos (machos blancos japoneses que pesaban 3 kg) usando un dispositivo para suspensión disponible en el comercio. A los 5, 10, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración, se cogieron 0,5 ml de sangre de la vena de la oreja y se determinó el nivel de fluoresceína en el plasma por HPLC. A partir de la curva de tiempo-concentración hasta 120 minutos después de la pulverización, se determinó el $AUC_{0-120min}$ y se calculó la biodisponibilidad (B.D.) para la inyección intravenosa. Los valores medios de los tres conejos se muestran en la Tabla 1.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 272 064 T3

TABLA 1

Composición nº	Composición	Presión osmótica (mOsm)	B.D. (%)
1	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	5	63
2	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Cloruro de sodio: 0,08% p/p	30	47
3	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Cloruro de sodio: 0,2% p/p	72	16
4	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Cloruro de sodio: 0,4% p/p	128	13
5	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 0,5% p/p	30	29
6	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 1,2% p/p	72	10
7	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 2,1% p/p	128	9
8	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 0,1% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	0	22
9	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 0,5% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	0	37
10	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 3,0% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	7	53

ES 2 272 064 T3

Ejemplo comparativo 1

Se prepararon las composiciones de fluoresceína nº 11 a 16 para aplicar en la mucosa, que comprendían los componentes descritos en la siguiente Tabla 2. Para cada preparación farmacéutica se midió la presión osmótica usando el micro-osmómetro modelo 3MO de Advance Instruments, Inc. El resultado se muestra en la Tabla 2. En la Tabla 2 también se muestra la biodisponibilidad (B.D.) de las composiciones 11 a 16 determinada por el método descrito en el Ejemplo de trabajo 1.

TABLA 2

Composición nº	Composición	Presión osmótica (mOsm)	B.D. (%)
11	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Cloruro de sodio: 0,9% p/p	290	7
12	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 5% p/p	340	7
13	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 67% p/p	4000	4
14	Fluoresceína: 0,1% p/p Carboximetilcelulosa de sodio: 0,2% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	5	7
15	Fluoresceína: 0,1% p/p Carboximetilcelulosa de sodio: 0,2% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Cloruro de sodio: 0,08% p/p	30	5
16	Fluoresceína: 0,1% p/p Carboximetilcelulosa de sodio: 0,2% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 0,5% p/p	30	5

Ejemplo 2

Se prepararon las composiciones de 5-carboxi-fluoresceína nº 17 a 18 para aplicar en la mucosa, que comprendían los componentes descritos en la siguiente Tabla 3. Para cada preparación farmacéutica se midió la presión osmótica usando el micro-osmómetro modelo 3MO de Advance Instruments, Inc. El resultado se muestra en la Tabla 3. En la Tabla 3 también se muestra la biodisponibilidad (B.D.) de las composiciones 17 a 18 determinada por el método descrito en el Ejemplo de trabajo 1.

ES 2 272 064 T3

TABLA 3

Composición nº	Composición	Presión osmótica (mOsm)	B.D. (%)
17	5-Carboxi-fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	6	52
18	5-Carboxi-fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 0,4% p/p	30	47

Ejemplo comparativo 2

Se prepararon las composiciones de 5-carboxi-fluoresceína nº 19 a 22 para aplicar en la mucosa, que comprendían los componentes descritos en la siguiente Tabla 4. Para cada preparación farmacéutica se midió la presión osmótica usando el micro-osmómetro modelo 3MO de Advance Instruments, Inc. El resultado se muestra en la Tabla 4. En la Tabla 4 también se muestra la biodisponibilidad (B.D.) de las composiciones 19 a 22 determinada por el método descrito en el Ejemplo de trabajo 1.

TABLA 4

Composición nº	Composición	Presión osmótica (mOsm)	B.D. (%)
19	5-Carboxi-fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 5% p/p	340	5
20	5-Carboxi-fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 67% p/p	4000	3
21	5-Carboxi-fluoresceína: 0,1% p/p Carboximetilcelulosa de sodio: 0,2% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	6	7
22	5-Carboxi-fluoresceína: 0,1% p/p Carboximetilcelulosa de sodio: 0,2% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 0,4% p/p	30	3

Ejemplo 3

Se prepararon las composiciones de calcitonina de salmón nº 23 a 24 para aplicar en la mucosa, que comprendían los componentes descritos en la siguiente Tabla 5. Para cada preparación farmacéutica se midió la presión osmótica usando el micro-osmómetro modelo 3MO de Advance Instruments, Inc. El resultado se muestra en la Tabla 5. En la Tabla 5 también se muestra la biodisponibilidad (B.D.) de las composiciones 23 a 24 determinada por el método descrito en el Ejemplo de trabajo 1.

ES 2 272 064 T3

TABLA 5

Composición nº	Composición	Presión osmótica (mOsm)	B.D. (%)
23	Calcitonina de salmón: 0,008% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	10	52
24	Calcitonina de salmón: 0,008% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 0,4% p/p	30	47

Ejemplo comparativo 3

Se prepararon las composiciones de calcitonina de salmón nº 25 a 28 para aplicar en la mucosa, que comprendían los componentes descritos en la siguiente Tabla 6. Para cada preparación farmacéutica se midió la presión osmótica usando el micro-osmómetro modelo 3MO de Advance Instruments, Inc. El resultado se muestra en la Tabla 6. En la Tabla 6 también se muestra la biodisponibilidad (B.D.) de las composiciones 25 a 28 determinada por el método descrito en el Ejemplo de trabajo 1.

TABLA 6

Composición nº	Composición	Presión osmótica (mOsm)	B.D. (%)
25	Calcitonina de salmón: 0,008% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 5% p/p	340	3
26	Calcitonina de salmón: 0,008% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 67% p/p	4000	2
27	Calcitonina de salmón: 0,008% p/p Carboximetilcelulosa de sodio: 0,2% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	6	5
28	Calcitonina de salmón: 0,008% p/p Carboximetilcelulosa de sodio: 0,2% p/p Polisorbato 80: 0,1% p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Glucosa: 0,4% p/p	30	5

Cuando el fármaco modelo es una sustancia liposoluble de bajo peso molecular, la fluoresceína, los niveles de fluoresceína en el plasma en conejos a los que se pulverizó con una preparación farmacéutica que tenía una presión

osmótica baja de 5 mOsm (Composición nº 1) en la mucosa nasal eran notablemente mayores que los de los conejos a los que se pulverizó con una preparación farmacéutica que tenía una presión osmótica casi isotónica de 340 mOsm (Composiciones nºs 11 y 12) o con una preparación farmacéutica que tenía una presión osmótica alta de 4000 mOsm (Composición nº 13), y como se muestra en la Tabla 1, la biodisponibilidad aumenta de 8 a 15 veces. La biodisponibilidad disminuye con la presión osmótica mayor, y a 30 mOsm (Composición nº 2) es tres cuartos la de 5 mOsm (Composición nº 1) y con una mayor de 72 mOsm (Composición nº 13) disminuye en gran medida. Incluso a 128 mOsm (Composición nº 4) presenta una biodisponibilidad de aproximadamente dos veces mayor que la de la preparación farmacéutica 290 mOsm o mayor (Composiciones nºs 11 a 13). También se ha mostrado que incluso cuando es isotónica a presión osmótica baja, las sales tales como el cloruro de sodio (Composiciones nºs 2 a 4) tienen mayor biodisponibilidad que las sales solubles en agua tales como la glucosa (Composiciones nºs 5 a 7). Además, indica que hasta aproximadamente 1,5%, cuanto mayor es la concentración de las sustancias insolubles en agua o poco solubles en agua, mayor es la biodisponibilidad (comparación entre las Composiciones nºs 8 y 9 y la Composición nº 1). Incluso para las preparaciones farmacéuticas que tienen una presión osmótica baja, los niveles en el plasma eran casi iguales a los de las preparaciones farmacéuticas que son isotónicas o tienen presión osmótica alta cuando no contienen las sustancias insolubles en agua o poco solubles en agua (Composiciones nºs 14 a 16). Estos resultados indican que el efecto de la presión osmótica de la preparación farmacéutica que es isotónica o de presión osmótica inferior en la permeabilidad de la sustancia poco soluble en agua de la mucosa a la sangre se manifiesta notablemente sólo cuando se incluye una sustancia insoluble en agua o poco soluble en agua, y por lo tanto se demostró el efecto de la composición farmacéutica acuosa de la presente invención para aplicar en la mucosa.

Cuando el fármaco modelo es una sustancia soluble en agua de bajo peso molecular, la 5-carboxi-fluoresceína, los niveles en el plasma de 5-carboxi-fluoresceína en conejos a los que se pulverizó con una preparación farmacéutica que tenía una presión osmótica baja de 6 mOsm (Composición nº 17) en la mucosa nasal, eran notablemente más altos que los de los conejos a los que se pulverizó con una preparación farmacéutica que tenía una presión osmótica casi isotónica de 340 mOsm (Composición nº 19), o con una preparación farmacéutica que tenía una presión osmótica alta de 4000 mOsm (Composición nº 20), y como se muestra en la Tabla 3, la biodisponibilidad aumenta en 17 veces. Además, incluso para las preparaciones farmacéuticas que tenían una presión osmótica baja, los niveles en el plasma eran casi iguales a los de las preparaciones farmacéuticas que eran isotónicas o tenían presión osmótica alta cuando no contenían una sustancia insoluble en agua o poco soluble en agua (Composiciones nºs 21 a 22).

Estos resultados indican que el efecto de la presión osmótica de la preparación farmacéutica que es isotónica o de presión osmótica inferior, en la permeabilidad de la sustancia poco soluble en agua en la mucosa a la sangre se manifiesta notablemente sólo cuando se incluye una sustancia insoluble en agua o poco soluble en agua, y de esta forma se demostró el efecto de la composición farmacéutica acuosa de la presente invención para aplicar a la mucosa.

Cuando el fármaco es una calcitonina de salmón de alto peso molecular soluble en agua, los niveles en el plasma de calcitonina de salmón en conejos a los que se pulverizó con una preparación farmacéutica que tenía una presión osmótica baja de 10 mOsm (Composición nº 23) en la mucosa nasal eran notablemente mayores que los de los conejos a los que se pulverizó con una preparación farmacéutica que tenía una presión osmótica casi isotónica de 340 mOsm (Composición nº 25), o con una preparación farmacéutica que tenía una presión osmótica alta de 4000 mOsm (Composición nº 26), y como se muestra en la Tabla 5 la biodisponibilidad aumenta de 13 a 19 veces.

Incluso para las preparaciones farmacéuticas que tienen una presión osmótica baja, los niveles en el plasma eran casi iguales a los de las preparaciones farmacéuticas que eran isotónicas o con presión osmótica alta cuando no contenían una sustancia insoluble en agua o poco soluble en agua (Composiciones nºs 27 y 28).

Estos resultados indican que el efecto de la presión osmótica de la preparación farmacéutica que es isotónica o de menor presión osmótica en la permeabilidad de la sustancia poco soluble en agua en la mucosa a la sangre se manifiesta notablemente sólo cuando se incluye una sustancia insoluble en agua o poco soluble en agua, y de esta forma se demostró el efecto de la composición farmacéutica acuosa de la presente invención para aplicar en la mucosa.

En relación con el resultado que compara la capacidad de absorción de la fluoresceína en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1, en la Figura 1 se muestra la relación entre la presión osmótica y la biodisponibilidad. También, con respecto al resultado que compara la capacidad de absorción de la 5-carboxi-fluoresceína en el Ejemplo 2 y el Ejemplo comparativo 2, en la Figura 2 se muestra la relación entre la presión osmótica y la biodisponibilidad. También, en relación con el resultado que compara la capacidad de absorción de calcitonina de salmón en el Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 3, en la Figura 3 se muestra la relación entre la presión osmótica y la biodisponibilidad. Es evidente que en cualquiera de los fármacos la biodisponibilidad aumenta con la disminución de la presión osmótica, y que es necesaria una sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua representada por la celulosa cristalina-carmelosa de sodio para obtener una biodisponibilidad alta.

La Figura 4 es una fotografía que muestra la expansión de la composición cuando se añadieron la composición de la presente invención que tenía una presión osmótica de 10 mOsm y una composición comparativa que tenía una presión osmótica de 290 mOsm (isotónica) a la solución salina fisiológica que tenía la misma presión osmótica que el moco de la mucosa (es decir, simulando el moco). La figura muestra que la composición de la presente invención que tiene una presión osmótica baja permanece en el sitio de adición, mientras que las composiciones isotónicas se dispersan fácilmente.

Ejemplo 4

Se prepararon las composiciones de fluoresceína n^{os} 29 a 33 para aplicar en la mucosa que comprendían los componentes descritos en la siguiente Tabla 7. Para cada preparación farmacéutica se midió la presión osmótica usando el micro-osmómetro modelo 3MO de Advance Instruments, Inc. El resultado se muestra en la Tabla 7. En la Tabla 7 también se muestra la biodisponibilidad (B.D.) de las composiciones n^{os} 29 a 33 determinada por el método descrito en el Ejemplo de trabajo 1. 120 minutos después de esto se extrajo sangre de los conejos, la cavidad nasal se lavó con 500 ml de solución de NaOH 4 mM en agua, y después se determinó la concentración de fluoresceína en la solución de lavado por HPLC. Se calculó la cantidad de fluoresceína en la solución de lavado respecto a la cantidad administrada como la proporción residual en la cavidad nasal, y en la Tabla 7 se muestra la proporción residual media en la cavidad nasal para tres conejos.

TABLA 7

Composición n ^o	Composición	Presión osmótica (mOsm)	Proporción residual en la cavidad nasal (%)	B.D. (%)
29	Fluoresceína: 0,1% p/p Carbazocromo: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	5	49	30
30	Fluoresceína: 0,1% p/p Carbazocromo: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Cloruro de sodio: 6,08%	30	32	22
31	Fluoresceína: 0,1% p/p Carbazocromo: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Cloruro de sodio: 0,2%	72	10	10
32	Fluoresceína: 0,1% p/p Carbazocromo: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Cloruro de sodio: 0,4%	128	9	7
33	Fluoresceína: 0,1% p/p Ácido tranexámico: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	7	51	28

Ejemplo comparativo 4

Se prepararon las composiciones de fluoresceína n^{os} 34 a 38 para aplicar en la mucosa que comprendían los componentes descritos en la siguiente Tabla 8. Para cada preparación farmacéutica se midió la presión osmótica usando el micro-osmómetro modelo 3MO de Advance Instruments, Inc. En la Tabla 8 también se muestra la biodisponibilidad (B.D.) y la proporción residual en la cavidad nasal de las composiciones n^{os} 34 a 38 determinados por el método descrito en el Ejemplo de trabajo 4.

TABLA 8

Composición nº	Composición	Presión osmótica (mOsm)	Proporción residual en la cavidad nasal (%)	B.D. (%)
34	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p	5	23	63
35	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Cloruro de sodio: 0,08%	30	15	47
36	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Cloruro de sodio: 0,2%	72	5	16
37	Fluoresceína: 0,1% p/p Celulosa cristalina-carmelosa de sodio: 1,7% p/p Polisorbato 80: 0,1 % p/p Cloruro de benzalconio: 0,03% p/p Cloruro de sodio: 0,4%	128	4	13

La proporción residual en la cavidad nasal y la retención en la mucosa nasal del fármaco modelo fluoresceína son de 2 a 3 veces mayores en los Ejemplos de la presente invención (Composiciones nºs 29 a 33) que contienen un agente hemostático (carbazocromo o ácido tranexámico) que en los Ejemplos comparativos (Composiciones nºs 34 a 37) que no contienen agente hemostático. En particular, cuando la presión osmótica es tan baja como 5 mOsm (Composición nº 29) o 7 mOsm (Composición nº 33) la proporción residual en la cavidad nasal es muy alta, aproximadamente 50%. El resultado indica que un fármaco que permea a la sangre después de una sola administración del fármaco, permanece en la mucosa sin permear a la sangre cuando se coadministra con un agente hemostático, y por lo tanto se ha mostrado la utilidad de la presente invención para los fármacos cuya eficacia depende de la cantidad de fármaco y del tiempo de retención en la mucosa local que puede llevar a efectos secundarios. Además, se ha mostrado que la cantidad que permanece en la mucosa es mayor para las preparaciones farmacéuticas que tienen presión osmótica baja para las cuales la cantidad permeada a la sangre es mayor, y por lo tanto la utilidad de la presente invención se hace incluso mayor cuando la preparación farmacéutica tiene una presión osmótica baja.

Aplicabilidad industrial

Por lo tanto, el primer aspecto de la presente invención proporciona una composición para aplicar en la mucosa que tiene eficacia y permeabilidad altas del fármaco a través de la mucosa a la sangre. Usando dicha composición de la presente invención para aplicar en la mucosa, se pueden obtener efectos iguales o mayores que los obtenidos con las composiciones convencionales, incluso con dosis más pequeñas o frecuencias de administración menores que los métodos convencionales. Esto puede conducir a la reducción de los efectos secundarios.

El segundo aspecto de la presente invención proporciona una composición para aplicar en la mucosa que tiene eficacia y permeabilidad alta a la sangre y retención en la mucosa. Usando dicha composición de la presente invención para aplicar en la mucosa, se pueden obtener efectos iguales o mayores que los obtenidos con las composiciones convencionales incluso con dosis más pequeñas o frecuencias de administración menores que los métodos convencionales. Esto puede conducir a la reducción de los efectos secundarios.

Así pues, la presente invención es extremadamente útil en términos de efectos terapéuticos y económicos para farmacoterapias que usan la aplicación en la mucosa.

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica acuosa para aplicar en la mucosa, que comprende una o más sustancias insolubles en agua y/o poco solubles en agua, y uno o más medicamentos, y que tiene una presión osmótica de menos de 150 mOsm o menor.

10 2. Una composición farmacéutica acuosa para aplicar en la mucosa, que comprende uno o más agentes hemostáticos, una o más sustancias insolubles en agua y/o poco solubles en agua, y uno o más medicamentos, y que tiene una presión osmótica de 150 mOsm o menor.

3. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha presión osmótica es 128 mOsm o menor.

15 4. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha presión osmótica es 60 mOsm o menor.

5. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha presión osmótica es 30 mOsm o menor.

20 6. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha presión osmótica es 10 mOsm o menor.

25 7. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende un agente controlador de la presión osmótica.

8. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicho agente controlador de la presión osmótica es una sal.

30 9. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicho agente controlador de la presión osmótica es cloruro de sodio.

10. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicho agente controlador de la presión osmótica es un azúcar soluble en agua.

35 11. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho agente controlador de la presión osmótica es la glucosa.

40 12. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dicha sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua es una celulosa.

13. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicha celulosa es celulosa cristalina.

45 14. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dichas una o más sustancias insolubles en agua y/o poco solubles en agua están presentes en forma de partículas sólidas en un medio acuoso.

50 15. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dichas una o más sustancias insolubles en agua y/o poco solubles en agua están dispersas en forma de partículas sólidas en un medio acuoso.

16. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que además comprende una sustancia polímera soluble en agua.

55 17. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 16, en la que dicho polímero soluble en agua es uno o más seleccionados del grupo que consiste en ácido algínico, polietilenglicol, glicerina, polioxietileno-polioxipropilenglicol, propilenglicol, pectina, pectina con bajo contenido de metoxilos, goma guar, goma arábica, carragenano, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

18. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 17, en la que dicho polímero soluble en agua es carboximetilcelulosa de sodio.

65 19. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 17, en la que dicho polímero soluble en agua es goma de xantano.

ES 2 272 064 T3

20. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 17, en la que dicho polímero soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa.

5 21. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la combinación de dicha sustancia insoluble en agua y el polímero soluble en agua es celulosa cristalina y carmelosa de sodio.

10 22. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que además comprende un tensioactivo.

23. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 22, en la que dicho tensioactivo es polisorbato 80.

15 24. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que dicho medicamento es un medicamento soluble en agua.

25. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que dicho medicamento es un medicamento liposoluble.

20 26. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en la que dicha mucosa es la mucosa nasal.

25 27. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, en la que dicho agente hemostático es uno o más seleccionados del grupo que consiste en ácido traxenámico, ácido epsilonaminocaproico, carbazocromo, carbazocromo-sulfonato, carbazocromo-sulfonato sódico, fitonadiona, etamsilato, oleato de monoetanolamina, trombina, hemocoagulasa, y mesilato de adrenocromo-monoaminoguanidina.

30 28. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 27, en la que el otro agente distinto de dicho agente hemostático es uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente antialérgico, un agente antihistamínico, un agente anticolinérgico, un esteroide, una vacuna y una sustancia para terapia génica, y la mucosa es la mucosa nasal.

35 29. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa nasal de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el otro agente distinto de dicho agente hemostático es un esteroide.

40 30. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la concentración de la sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua es 1% en p/p a 10% en p/p respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica y la concentración del medicamento es 0,01% en p/p a 1% en p/p respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica.

31. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 30, en la que la concentración del medicamento es 0,01% en p/p a 0,5% en p/p respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica.

45 32. La composición farmacéutica para aplicar en la mucosa de acuerdo con la reivindicación 30, en la que la concentración del medicamento es 0,05% en p/p a 0,5% en p/p respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica.

50

55

60

65

Fig.1

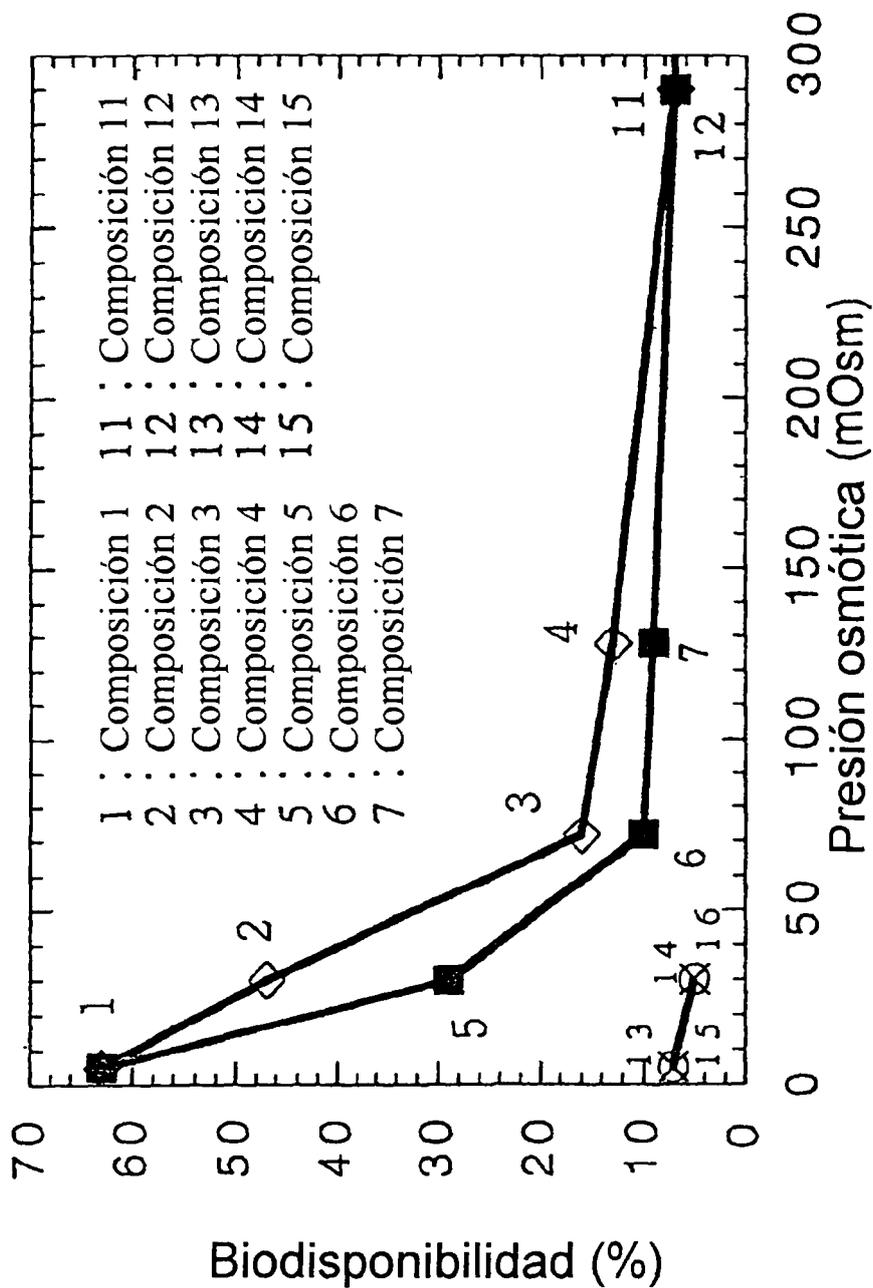


Fig.2

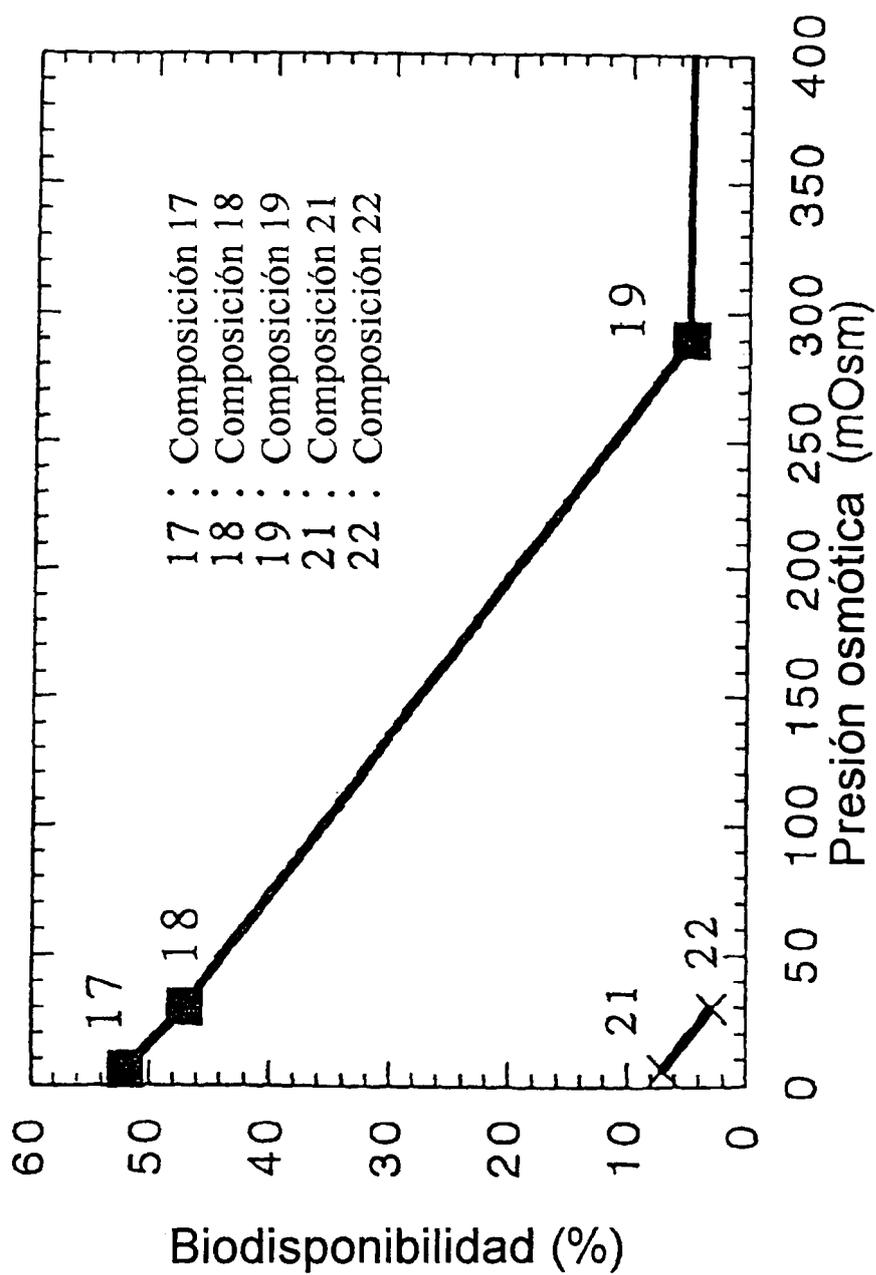


Fig. 3

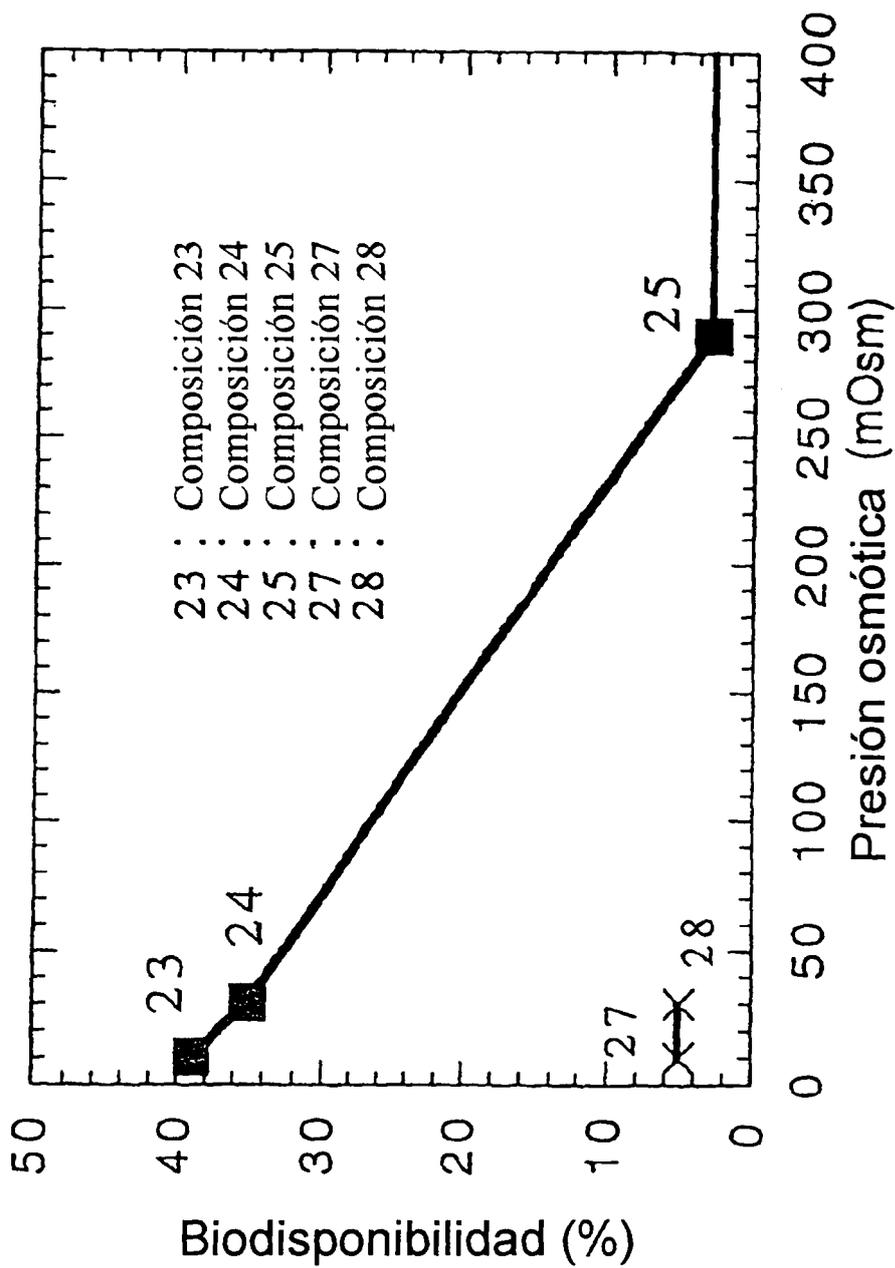
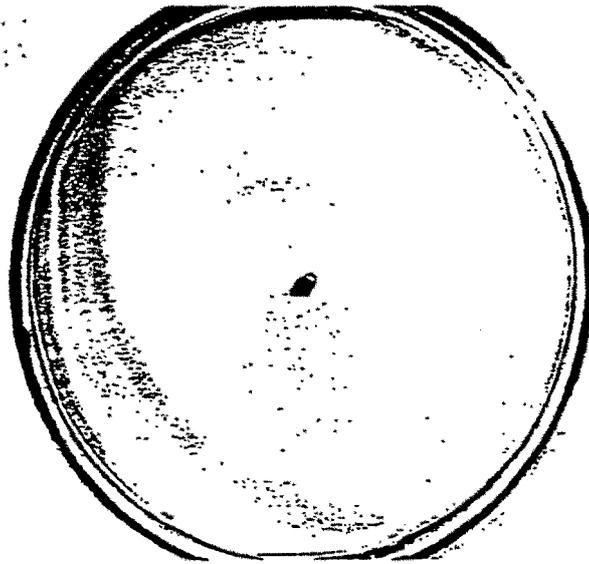


Fig.4

(A)



(B)

