



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 24 272 T2 2004.06.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 943 326 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 24 272.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP97/00541**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 905 398.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/031626**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.02.1997**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **04.09.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.09.1999**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **20.08.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.06.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/14**  
**A61K 47/38**

(30) Unionspriorität:

**3955396**      **27.02.1996**      **JP**  
**4107996**      **28.02.1996**      **JP**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,**  
**LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

**Teijin Ltd., Osaka, JP**

(72) Erfinder:

**DOHI, Masahiko, Hino-shi, Tokyo 191, JP;**  
**NISHIBE, Yoshihisa, Hino-shi, Tokyo 191, JP;**  
**MAKINO, Yuji, Tokyo 100, JP; FUJII, Takao, Tokyo**  
**191, JP**

(74) Vertreter:

**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European**  
**Patent Attorneys, 81671 München**

(54) Bezeichnung: **PUDERFÖRMIGE ZUSAMMENSETZUNG ZUR NASALEN ANWENDUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung, bei welcher die Absorption eines Wirkstoffs durch die Nasenschleimhaut verbessert ist. Genauer gesagt, stellt die vorliegende Erfindung eine pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung bereit, welche eine hohe maximale Blutkonzentration zeigen kann, indem ein Paar von Grundmaterialien spezifischer Art vermischt wird, welche eine spezifische Zusammensetzung im Hinblick auf den Zustand des Vorliegens des Wirkstoffs in den Grundmaterialien aufweisen.

## Technischer Hintergrund

[0002] Bei einem Nicht-Peptid-/nicht-proteinartigen Wirkstoff wie z. B. einem entzündungshemmenden Steroid ist beispielsweise die Entwicklung einer pharmazeutischen Zubereitung zur nasalen Verabreichung aufgrund der Tatsache wünschenswert, dass (1) die topische Nasenschleimhaut einen objektiven Wirkort darstellen kann, (2) von der pharmazeutischen Zubereitung zur nasalen Verabreichung eine schnelle Wirkung erwartet werden kann, (3) andererseits die Absorption bei oraler Verabreichung bei einigen Wirkstoffen niedrig ist, usw.

[0003] Weiterhin werden viele Peptid-/proteinartige Wirkstoffe vom Körper nicht leicht absorbiert, insbesondere, weil sie im gastrointestinalen Trakt bei oraler Verabreichung leicht durch proteolytische Enzyme zersetzt werden. Daher ist man oft dazu gezwungen, einen solchen Wirkstoff mittels Injektion zu verabreichen, um diesen therapeutisch einzusetzen. Leider stellt eine Injektion eine Belastung wie z. B. Schmerz, Krankenhausaufenthalt, etc. für den Patienten dar. Daher ist es wünschenswert, eine pharmazeutische Zubereitung zur nicht-invasiven Verabreichung wie z. B. zur nasalen Verabreichung zu entwickeln, welche eine Injektion ersetzen kann.

[0004] Die nasale Verabreichung, bei welcher ein Wirkstoff durch die Nasenschleimhaut in den Blutstrom überführt wird, wird als ein Verfahren zur nicht-injektiven Verabreichung zusammen mit der transdermalen Verabreichung, der transokularen Verabreichung, der transrektalen Verabreichung, der transpulmonaren Verabreichung, etc. intensiv untersucht. Unter diesen nicht-injektiven Verabreichungsverfahren ist es bei der nasalen Verabreichung leicht, einen Wirkstoff zu verabreichen. Darüber hinaus wird die nasale Verabreichung unter den nichtinjektiven Verabreichungsverfahren hinsichtlich der Absorption des Wirkstoffs als überlegen angesehen, da das Blutgefäßsystem in der Nasenschleimhaut besser entwickelt ist als in der Haut, der Augenschleimhaut, der Rektalschleimhaut, etc. Daher wurde bei einigen Wirkstoffen eine pharmazeutische Zubereitung zur nasalen Verabreichung in die Praxis umgesetzt. Darüber hinaus erfolgt die Überführung eines Wirkstoffs in das Blut bei nasaler Verabreichung schneller als bei oraler Verabreichung, und es ist zu erwarten, dass die nasale Verabreichung ähnlich wie die Injektion einen unmittelbaren Effekt zeigt. Andererseits hängt die Absorption eines Wirkstoffs durch die Nasenschleimhaut von den physikalischen Eigenschaften, wie z. B. der Lipophilie des Wirkstoffs sowie dem Molekulargewicht etc. ab. Es wird darauf hingewiesen, dass ein Wirkstoff, welcher eine hohe Wasserlöslichkeit aufweist, ein Wirkstoff, welcher eine hohe Lipophilie aufweist, ein Peptid-/proteinartiger Wirkstoff mit einem hohen Molekulargewicht etc. im allgemeinen eine niedrige Absorption durch die Nasenschleimhaut aufweist. Unter diesen Umständen wurden einige Erfindungen zur Verbesserung der Absorption eines solchen Wirkstoffs durch die Nasenschleimhaut vorgeschlagen.

[0005] So beschrieb z. B. Suzuki, et al. [(geprüfte) japanische Patentveröffentlichung 60(1985)-34925] eine pharmazeutische Zubereitung für die Nasenhöhle mit lang anhaltender Wirkung, welche einen Celluloseether und einen Wirkstoff umfasst.

[0006] Diese pharmazeutische Zubereitung für die Nasenhöhle mit langer anhaltender Wirkung gemäß der besagten Patentveröffentlichung zielt darauf, eine Anhaftung des Wirkstoffs an die Nasenschleimhaut sowie eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs über eine lange Zeitdauer zu ermöglichen: Einige der Aufgaben, d. h., dass der Wirkstoff durch die Nasenschleimhaut absorbiert wird und eine wirksame Menge des Wirkstoffs fortwährend freigesetzt wird, wurden erreicht. Indessen liegt die hauptsächliche Aufgabe der pharmazeutischen Zubereitung mit lang anhaltender Wirkung des besagten Patents bei der langsamen Freisetzung des Wirkstoffs, und es erscheint demgemäß, dass die Verbesserung der Absorption des Wirkstoffs nicht immer ausreichend ist. Die in dem besagten Patent konkret als bevorzugte Beispiele zitierten Wirkstoffe umfassen ein entzündungshemmendes Steroid, einen analgetischen entzündungshemmenden Wirkstoff, einen Antihistamin-Wirkstoff, einen Wirkstoff mit antiallergischer Wirkung etc., bei denen die Aufrechterhaltung einer topischen Konzentration wichtiger ist als die systemische Absorption.

[0007] Bei einer pharmazeutischen Zubereitung für die Nasenhöhle mit langer anhaltender Wirkung gemäß der besagten Patentveröffentlichung wird angenommen, dass ein hohes pernasales Absorptionsverhältnis bei einem Wirkstoff mit einer hohen Wasserlöslichkeit, einem Wirkstoff mit einer hohen Lipophilie oder einem Pep-

tid-/proteinartigen Wirkstoff mit einem hohen Molekulargewicht kaum erreicht wird. Unter diesen Umständen ist die Entwicklung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Verabreichung eines solchen Wirkstoffs auf die Nasenschleimhaut, welche diesen im Hinblick auf die Heilwirkung und die Wirksamkeit der Heilung effektiv verwenden kann, sehr wünschenswert.

[0008] Nolte et al. (Hormone Metabolic Research, Band 22, 170–174, 1991) und Bruice et al., (Diabetic Medicine, Band 8, 366–370, 1991) berichteten über Insulinzubereitungen zur nasalen Verabreichung, welche Natriumglycolat oder Natriumtaurofusidat als absorptionsfördernde Mittel enthalten. Diese absorptionsfördernden Mittel bringen indessen Probleme hinsichtlich der Irritation der Nasenschleimhaut mit sich, und diese Zubereitungen wurden bis jetzt noch nicht in die Praxis umgesetzt.

[0009] Andererseits beschrieb Suzuki et al. [(geprüfte) japanische Patentveröffentlichung 62(1987)-42888) eine pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung, welche eine hervorragende Absorption durch die Nasenschleimhaut aufweist und ein Polypeptid sowie ein wasserabsorbierendes und wasserunlösliches Grundmaterial umfasst. Sie berichteten, dass bei dieser Zusammensetzung die nasale Absorption des Polypeptids ohne die Verwendung eines absorptionsfördernden Mittels erreicht wurde.

[0010] Indessen übertrifft selbst bei einer Zusammensetzung gemäß der obigen Patentveröffentlichung keiner der nasalen Absorptionsanteile für Polypeptide [d. h. die Fläche unter der Blutkonzentration/Zeit-Kurve (AUC) nach nasaler Verabreichung] 10–20% des AUC-Wertes bei einer Injektion. So betrug beispielsweise in Beispiel 4 dieser Patentveröffentlichung die maximale Blutkonzentration an Insulin weniger als 200 µU/ml, wenn einem Kaninchen 10 Einheiten an Insulin verabreicht wurden, und dies entsprach etwa 20% der maximalen Blutkonzentration, die bei einer Injektion derselben Menge an Insulin erhalten wurde. Der anhand des AUC-Wertes bestimmte absorbierte Anteil der nasalen Zubereitung wird auf weniger als 10% des aus einer Injektion absorbierten Anteils geschätzt.

[0011] Diese Patentveröffentlichung beschreibt die kombinierte Verwendung eines wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials mit einem wasserabsorbierenden und wasserlöslichen Grundmaterial in einer Menge von 0,1 bis 60 Gew.-%, basierend auf dem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial, besonders bevorzugt 1 bis 50 Gew.-%.

[0012] Indessen wird im Hinblick auf die Aufgaben und Wirkungen der kombinierten Verwendung lediglich der Effekt der langsamen Freisetzung (langsame Freisetzbarkeit und Nachhaltigkeit) im Vergleich zur alleinigen Verwendung eines wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials beschrieben.

[0013] Es existiert darüber hinaus keine Beschreibung hinsichtlich der Verwendung eines Nicht-Peptid-/nicht-proteinartigen Wirkstoffs anstelle eines Polypeptids.

[0014] Darüber hinaus erwähnt diese Patenanmeldung, obwohl sie eine Anzahl von wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterialien einschließlich kristalliner Cellulose und einer Anzahl von wasserabsorbierenden und wasserlöslichen Grundmaterialien einschließlich Hydroxypropylcellulose zitiert, in keiner Weise, dass eine Kombination von Grundmaterialien spezifischer Arten, spezifischer Zusammensetzungen und spezifischer Teilchengrößen eine pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung zur Verfügung stellen kann, welche eine hervorragende maximale Blutkonzentration eines Peptid-/proteinartigen Wirkstoffs oder eines Nicht-Peptid-/nicht-proteinartigen Wirkstoffs zeigen kann.

[0015] Im allgemeinen ist ein Peptid-/proteinartiger Wirkstoff teuer und dann, wenn der absorbierte Anteil gering ist, besteht weiterhin die Tendenz, dass seine Blutkonzentration stark variiert und eine erwartete Heilwirkung in vielen Fällen nicht in stabiler Art und Weise erhalten wird. Es ist daher wünschenswert, eine Zusammensetzung eines Peptid-/proteinartigen Wirkstoffs zur nasalen Verabreichung bereitzustellen, welche in der Lage ist, eine höhere Absorptionsrate zu ergeben. Darüber hinaus ist es sehr wünschenswert, eine Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung bereitzustellen, welche sicher ist und in der Lage ist, gleichzeitig eine höhere Absorptionsrate zu ergeben. Weiterhin ist es wünschenswert, eine Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung bereitzustellen, welche in der Lage ist, eine höhere maximale Blutkonzentration zu ergeben. Die Situation stellt sich gleichermaßen im Falle von Nicht-Peptid-/nicht-proteinartigen Wirkstoffen dar.

[0016] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung mit hervorragender Absorption eines Wirkstoffs bereitzustellen.

[0017] Eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung bereitzustellen, welche in der Lage ist, eine hohe Absorption des Wirkstoffs zu zeigen, insbesondere eine höhere maximale Blutkonzentration.

[0018] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung bereitzustellen, welche in der Lage ist, eine hohe Absorption zu zeigen, insbesondere eine höhere maximale Blutkonzentration, und zwar selbst für einen Wirkstoff, welcher eine große Wasserlöslichkeit aufweist, einen Wirkstoff, welcher eine hohe Lipophilie aufweist, oder einen Peptid-/proteinartigen Wirkstoff mit einem höheren Molekulargewicht.

[0019] Noch eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung bereitzustellen, welche in der Lage ist, eine noch ausgezeichneter Absorption zu zeigen, welche insbesondere in der Lage ist, eine höhere maximale Blutkonzentration zu zeigen, und zwar auch für

einen Wirkstoff, welcher von Natur aus eine hervorragende nasale Absorption zeigen kann, d. h., einen Wirkstoff, welcher weder eine hohe Wasserlöslichkeit noch eine hohe Lipophilie aufweist, einen Wirkstoff, welcher kein Nicht-Peptid-/nicht-proteinartiger Wirkstoff ist, etc.

[0020] Noch eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung bereitzustellen, welche den obigen Aufgaben entspricht und gleichzeitig eine hervorragende Sicherheit aufweist.

[0021] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben aufwendige Untersuchungen durchgeführt, um die oben genannten Aufgaben zu lösen, und haben die vorliegende Erfindung fertiggestellt, indem sie herausgefunden haben, dass man eine neue pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung bereitstellen kann, welche eine hervorragende Absorption durch die Nasenschleimhaut aufweist, indem ein Paar von Grundmaterialien spezifischer Art verwendet wird, welche eine spezifische Zusammensetzung aufweisen, und indem der Zustand des Vorliegens eines Hauptwirkstoffs in den Grundmaterialien spezifiziert wird, und zwar selbst im Falle eines Wirkstoffs, welcher eine niedrige Absorption durch die Nasenschleimhaut aufweist, oder im Falle eines Nicht-Peptid-/nicht-proteinartigen Wirkstoffs.

#### Kurzbeschreibung der Zeichnung

[0022] **Fig. 1** zeigt Konzentrationen von FITC-Dextran (FD4) (ng/ml) an, nachdem eine pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung gemäß der vorliegenden Erfindung (Beispiel 66: -O-), welche eine verbesserte Absorption aufweist, sowie pulverige Zusammensetzungen zur nasalen Verabreichung gemäß den Vergleichsbeispielen (Vergleichsbeispiele 58, 59 und 60: -□-, -Δ- bzw. -x-) an Kaninchen verabreicht wurden.

#### Beschreibung der Erfindung

[0023] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass

- (1) die Zusammensetzung (i) einen Wirkstoff, (ii) ein wasserabsorbierendes und gelbildendes Grundmaterial einer oder mehrerer Art(en), ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose, und (iii) ein wasserabsorbierendes und wasserunlösliches Grundmaterial einer oder mehrerer Art(en), ausgewählt aus der Gruppe, umfassend kristalline Cellulose,  $\alpha$ -Cellulose, vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, vernetzte Stärke, Gelatine, Casein, Tragantgummi, Polyvinylpyrrolidon, Chitin und Chitosan, enthält,
- (2) der Gehalt des wasserlöslichen und gelbildenden Grundmaterials etwa 5– 40 Gew.-%, bezogen auf das gesamte wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial und das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial, beträgt und
- (3) der Wirkstoff ungleichmäßig mehr auf/in dem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial als auf/in dem wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial dispergiert ist.

#### Bester Modus zur Durchführung der Erfindung

[0024] Bevorzugte Beispiele eines Wirkstoffs gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen Nicht-Peptid-/nicht-proteinartige Wirkstoffe und Peptid-/proteinartige Wirkstoffe.

[0025] Als Nicht-Peptid-/nicht-proteinartiger Wirkstoff der vorliegenden Erfindung kann eine Vielzahl von Nicht-Peptid-/nicht-proteinartigen Wirkstoffen verwendet werden. Konkrete Beispiele des Nicht-Peptid-/nicht-proteinartigen Wirkstoffs umfassen entzündungshemmende Steroide oder nicht-steroidale entzündungshemmende Wirkstoffe, analgetische entzündungshemmende Mittel, Sedative, Behandlungsmittel für Depressionen, hustenstillende, schleimlösende Mittel, Antihistaminika, Antiallergika, antiemetische Wirkstoffe, Hypnotika, Vitaminzubereitungen, Geschlechtssteroidhormone, antineoplastische Wirkstoffe, Antiarrhythmika, Antihypertonika, Anxiolytika, Psychopharmaka, Antiulkus-Wirkstoffe, Cardiotonika, Analgetika, Bronchodilatoren, Behandlungsmittel gegen Fettleibigkeit, Antithrombose-Wirkstoffe, antidiabetische Wirkstoffe, Muskelrelaxanzien, Antirheumatika etc. Als Nicht-Peptid-/nicht-proteinartiger Wirkstoff können ein oder mehrere Wirkstoffe, ausgewählt aus der diese Wirkstoffe umfassenden Gruppe, verwendet werden. Von diesen werden ein oder mehrere Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend antiemetische Wirkstoffe, Hypnotika, Vitaminzubereitungen, Geschlechtssteroidhormone und Analgetika bevorzugt.

[0026] Genauer gesagt, umfassen Beispiele des Nicht-Peptid-/nicht-proteinartigen Wirkstoffs eine Art oder mehrere Arten von Wirkstoffen, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend die nachfolgenden Wirkstoffe: entzündungshemmende Steroide oder nicht-steroidale entzündungshemmende Wirkstoffe wie z. B. Hydrocortison, Prednisolon, Triamcinolon, Dexamethason, Betamethason, Beclometason, Fluticason, Mometason, Flucortin, Budesonid, Salbutamol und Salmeterol; analgetische entzündungshemmende Mittel wie z. B. Acetaminophen, Phenacetin, Aspirin, Aminopyrin, Sulpyrin, Phenylbutazon, Mefenamsäure, Flufenamsäure, Ibufenac,

Ibuprofen, Aclofenac, Diclofenac und Indomethacin; Sedative wie z. B. Scopolamin; Behandlungsmittel zur Depressionen wie z. B. Imipramin; hustenstillende, schleimlösende Mittel wie z. B. Natriumcromoglycinsäuresalz, Codeinphosphat und Isoproterenolhydrochlorid; Antihistaminika wie z. B. Diphenhydramin, Triprolidin, Isothipendyl und Chlorpheniramin; Antiallergika wie z. B. Amlexanox, Azelastin, Ozagrel, Tranilast und Ketotifen; antiemetische Wirkstoffe wie z. B. Ondansetron, Granisetron, Metoclopramid, Cisaprid und Domperidon; Hypnotika wie z. B. Brotizolam und Melatonin; Vitaminzubereitungen wie z. B. Cyanocobalamin und Mecobalamin; Geschlechtssteroidhormone wie z. B. Estradiol, Östriol, Progesteron und Testosteron; antineoplastische Wirkstoffe wie z. B. Tamoxifen und Tegafur; Antiarrhythmika wie z. B. Propranolol und Atenolol; Antihypertonika wie z. B. Nicardipin; Anxiolytika wie z. B. Diazepam; Psychopharmaka wie z. B. Nitrazepam; Antiulkus-Wirkstoffe wie z. B. Cimetidin und Ranitidin; Cardiotonika wie z. B. Dopamin; Analgetika wie z. B. Morphin und Buprenorphin; Bronchodilatoren wie z. B. Oxitropium und Ozagrel; Behandlungsmittel gegen Fettleibigkeit wie z. B. Mazindol; Antithrombosewirkstoffe wie z. B. Beraprost und Carbacyclin; antidiabetische Wirkstoffe wie z. B. Acarbose und Sorbinil; Muskelrelaxanzien wie z. B. Pinaverium und Inaperison; Antirheumatika wie z. B. Actarit und Platonin; etc.

[0027] Weiterhin weist ein erfindungsgemäßer Peptid-/proteinartiger Wirkstoff vorzugsweise ein Molekulargewicht von weniger als 30.000 auf. Der Peptid-/proteinartige Wirkstoff mit einem Molekulargewicht von weniger als 30.000 wird wie folgt exemplifiziert: luteinisierendes Hormon freisetzende Hormone, Wachstumshormon freisetzende Faktoren, Somatostatinderivate, Vasopressine, Oxytocine, Hirudinderivate, Enkephaline, adrenocorticotrophe Hormonderivate, Bradykininderivate, Calcitonine, Insuline, Glucagonderivate, Wachstumshormone, Wachstumshormon-freisetzende Hormone, luteinisierende Hormone, Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren, Calcitoningen-verwandte Peptide, atriale natriuretische Polypeptidderivate, Interferone, Interleucine, Erythropoetin, Granulocytenkolonienbildung-stimulierender Faktor, Makrophagenbildung-stimulierender Faktor, Parathyroidhormone, Parathyroidhormon-freisetzendes Hormon, Prolactin, Thyroid-stimulierendes hormonfreisetzendes Hormon und Angiotensine. Als Peptid-/proteinartiger Wirkstoff der vorliegenden Erfindung kann eine Sorte oder können mehrere Sorten von Wirkstoffen, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend die oben gezeigten Substanzen, als konkrete Beispiele verwendet werden.

[0028] Ein wasserabsorbierendes und gelbildendes Grundmaterial der vorliegenden Erfindung ist ein Grundmaterial einer Art oder mehrerer Arten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose.

[0029] Unter diesen Grundmaterialien wird als wasserabsorbierendes und gelbildendes Grundmaterial der vorliegenden Erfindung eine Art oder mehrere Arten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose bevorzugt, und Hydroxypropylcellulose wird besonders bevorzugt.

[0030] Weiter wird als Hydroxypropylcellulose eine Hydroxypropylcellulose bevorzugt, welche eine Viskosität einer 2%igen wässrigen Lösung im Bereich von 150–4.000 cps aufweist. Viskosität bedeutet hier eine kinematische Viskosität und kann mit einem Viskosimeter bestimmt werden, wie z. B. einem Cannon-Fenske-Viskosimeter, einem Viskosimeter vom Typ des Cannon-Fenske-Umkehrflussviskosimeters, einem Ubbelohde-Viskosimeter oder einem Ostwald-Viskosimeter. Unter diesen wird ein Ubbelohde-Viskosimeter bevorzugt, da er eine hohe Messgenauigkeit ergibt. Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Viskositätswerte wurden bei 37°C unter Verwendung des Ubbelohde-Viskosimeters, hergestellt von Shibata Kagaku Kikai Kougaku Co., bestimmt. Obwohl Hydroxypropylcellulose mit einer niedrigeren Viskosität erhältlich ist, kann dann, wenn eine Hydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von weniger als 150 cps verwendet wird, die erfindungsgemäße Wirkung der Erhöhung der maximalen Blutkonzentration nicht immer in ausreichendem Maße erreicht werden.

[0031] Ein wasserabsorbierendes und wasserunlösliches Grundmaterial der vorliegenden Erfindung ist eine oder sind mehrere Arten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend kristalline Cellulose,  $\alpha$ -Cellulose, vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, vernetzte Stärke, Gelatine, Casein, Tragantgummi, Polyvinylpyrrolidon, Chitin und Chitosan.

[0032] Unter diesen wird als wasserabsorbierendes und wasserunlösliches Grundmaterial der vorliegenden Erfindung eine Art oder mehrere Arten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend kristalline Cellulose,  $\alpha$ -Cellulose, vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, vernetzte Stärke, Gelatine, Casein, Tragantgummi, Polyvinylpyrrolidon, Chitin und Chitosan bevorzugt und kristalline Cellulose wird besonders bevorzugt.

[0033] Beispiele einer bevorzugten Kombination eines wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials mit einem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial umfassen eine Kombination zwischen beiden Grundmaterialien, welche oben als bevorzugte Beispiele zitiert wurden. Die Kombination von Hydroxypropylcellulose als wasserabsorbierendes und gelbildendes Grundmaterial und kristalline Cellulose als wasserabsorbierendes und wasserunlösliches Grundmaterial wird besonders bevorzugt.

[0034] Ein wasserabsorbierendes und gelbildendes Grundmaterial der vorliegenden Erfindung wird in einer Menge von 5 bis 40 Gew.-%, basierend auf der Gesamtmenge des wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials und des wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials verwendet.

[0035] Die Menge des wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials hängt auch von der Art des Wirkstoffs der vorliegenden Erfindung ab. In Fällen, in denen der Wirkstoff ein Nicht-Peptid-/nicht-proteinartiger Wirkstoff ist, beträgt die Menge vorzugsweise etwa 20 bis 40 Gew.-%, da in diesem Bereich ein deutlicher Erhöhungseffekt der maximalen Blutkonzentration beobachtet wird.

[0036] In Fällen, in denen ein Wirkstoff der vorliegenden Erfindung ein Peptid-/proteinartiger Wirkstoff ist, wird der Bereich der bevorzugten Menge des wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials durch das Molekulargewicht des Wirkstoffs weiter unterteilt. In den Fällen, in denen das Molekulargewicht des Peptid-/proteinartigen Wirkstoffs nicht weniger als 500 und weniger als 1.500 beträgt, wird ein ausgeprägter Erhöhungseffekt der maximalen Blutkonzentration beobachtet, wenn die Menge des wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials im Bereich von 5 bis 30 Gew.-% liegt, und ein besonders ausgeprägter Effekt wird im Bereich von 20 bis 30 Gew.-% beobachtet. Weiter wird in Fällen, in denen das Molekulargewicht des Peptid-/proteinartigen Wirkstoffs nicht weniger als 1.500 und nicht mehr als 30.000 beträgt, ein ausgeprägter Effekt der Erhöhung der maximalen Blutkonzentration beobachtet, wenn die Menge des wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials im Bereich von 5 bis 20 Gew.-% liegt, und ein besonders ausgeprägter Effekt wird im Bereich von 10 bis 20 Gew.-% beobachtet.

[0037] Beispiele der Peptid-/proteinartigen Wirkstoffe mit einem Molekulargewicht von nicht weniger als 500 und weniger als 1.500 umfassen Vasopressine, luteinisierendes Hormon-freisetzende Hormone, Wachstumshormon-freisetzende Hormone, Somatostatinderivate, Oxytocine, Hirudinderivate, Enkephaline, adrenocorticotrope Hormonderivate, Bradykininderivate, etc. Weiter umfassen Beispiele des Peptid-/proteinartigen Wirkstoffs mit einem Molekulargewicht von nicht weniger als 500 und weniger als 30.000 Calcitone, Insuline, Glucagonderivate, Wachstumshormone, Wachstumshormon-freisetzende Hormone, luteinisierende Hormone, insulinähnliche Wachstumsfaktoren, Calcitonin-verwandte Peptide, atriale natriuretische Polypeptidderivate, Interferone, Erythropoietin, Granulocytenkoloniebildung-stimulierenden Faktor, Macrophagenbildung-stimulierender Faktor, Parathyroidhormone, Parathyroidhormon-freisetzende Hormone, Prolactin, Thyroid-stimulierende Hormonfreisetzende Hormone, Angiotensine etc.

[0038] Eine pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung gemäß der vorliegenden Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass ein Wirkstoff ungleichmäßig mehr auf/in einem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial als auf/in einem wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial dispergiert ist. Der Zustand, in welchem der Wirkstoff ungleichmäßig mehr auf/in dem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial als auf/in dem wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial dispergiert ist, umfasst einen Zustand, in welchem der Wirkstoff an den Grundmaterialien in Übereinstimmung mit dem Vermischungsverhältnis der Grundmaterialien anhaftet. Ein Zustand, in welchem 70 Gew.-% oder mehr, basierend auf dem Wirkstoff, an beide Grundmaterialien in Übereinstimmung mit dem Vermischungsverhältnis der Grundmaterialien anhaften, wird bevorzugt. Ein Zustand, in welchem 80 Gew.-% oder mehr, basierend auf dem Wirkstoff, an beiden Grundmaterialien gemäß dem Mischungsverhältnis der Grundmaterialien anhaften, wird besonders bevorzugt. So haften beispielsweise in einem Zustand, in welchem 70 Gew.-% oder mehr, basierend auf dem Wirkstoff, an beide Grundmaterialien gemäß ihrem Vermischungsverhältnis anhaften, dann, wenn die Menge des wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials 40 Gew.-%, basierend auf der Gesamtmenge der beiden Materialien, beträgt, 42 Gew.-%, basierend auf dem Wirkstoff, an das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial, 28 Gew.-% an das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial an, und die verbleibenden 30 Gew.-% sind homogen in der Zusammensetzung dispergiert.

[0039] Darüber hinaus umfasst der Zustand, in welchem der Wirkstoff ungleichmäßig mehr auf/in dem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial als auf/in dem wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial dispergiert ist, auch ein Zustand, in welchem der Wirkstoff an das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial in einer größeren Menge anhaftet, als in einem Zustand, in welchem der Wirkstoff an beide Grundmaterialien in Übereinstimmung mit ihrem Vermischungsverhältnis anhaftet. Ein Zustand, in welchem 60 Gew.-% oder mehr, basierend auf dem Wirkstoff, an das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial anhaftet, wird bevorzugt. In diesen Zuständen sind die restlichen weniger als 30 Gew.-% oder weniger als 20 Gew.-%, basierend auf dem Wirkstoff, homogen in der Zusammensetzung frei dispergiert und/oder haften an dem wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial an.

[0040] Das Anhaften eines Wirkstoffs an ein Grundmaterial in der vorliegenden Erfindung zeigt einen Zustand an, in welchem der Wirkstoff im anhaftenden Zustand vollständig auf der Oberfläche des Grundmaterials existiert, ein Teil des Wirkstoffs im Grundmaterial und der andere Teil auf der Oberfläche des Grundmaterials existiert oder der Wirkstoff vollständig im Grundmaterial existiert.

[0041] Eine Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, in welcher ein Hauptwirkstoff in einem spezifischen ungleichmäßigen Zustand dispergiert ist, kann nach den nachfolgenden Herstellungsverfahren 1, 2 oder 3 hergestellt werden.

Verfahren 1: Ein Wirkstoff mit mechanisch mit einem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial vermischt, in welchem mindestens 90 Gew.-% der Teilchen einen mittleren Teilchendurchmesser

im Bereich von 10 bis 350 µm aufweisen. Anschließend wird ein wasserabsorbierendes und gelbildendes Grundmaterial, in welchem mindestens 90 Gew.-% der Teilchen einen mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 350 µm aufweisen, zum resultierenden Gemisch hinzugegeben, und sie werden mechanisch vermischt.

Verfahren 2: Einem Wirkstoff wird ermöglicht, an ein wasserabsorbierendes und wasserunlösliches Grundmaterial mittels Gefrier Trocknung anzuhafte, um ein Grundmaterial mit anhaftendem Wirkstoff zu erhalten. Zum Gefrier Trocknen werden der Wirkstoff und das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial in einer wässrigen Lösung aufgelöst oder dispergiert und die resultierende Lösung oder Dispersion kann einem Gefrier Trocknungsverfahren unterzogen werden. Im Anschluss daran wird das gefriergetrocknete Grundmaterial pulverisiert und gesiebt, so dass mindestens 90 Gew.-% der resultierenden Teilchen einen mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 350 µm aufweisen. Zur erhaltenen Pulverfraktion wird ein Pulver eines wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials, in welchem mindestens 90 Gew.-% der Teilchen einen mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 350 µm aufweisen, hinzugegeben und sie werden mechanisch vermischt.

Verfahren 3: Ein wasserabsorbierendes und wasserunlösliches Grundmaterial, in welchem mindestens 90 Gew.-% der Teilchen einen mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 350 µm aufweisen, ein wasserabsorbierendes und gelbildendes Grundmaterial, in welchem mindestens 90 Gew.-% der Teilchen einen mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 350 µm aufweisen, und ein Wirkstoff werden in einem Schritt mechanisch vermischt.

[0042] Von diesen Herstellungsverfahren sind das erste und zweite Herstellungsverfahren wünschenswert, da mit ihnen leicht eine Zusammensetzung erhalten werden kann, welche einen Zustand aufweist, in welchem der Wirkstoff mehr auf/in dem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial als auf/in dem wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial dispergiert ist. So kann beispielsweise beim ersten Herstellungsverfahren der Wirkstoff kräftig mit dem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial vermischt werden, und anschließend kann die erhaltene pulvrige Masse schwach mit dem wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial vermischt werden. Beim zweiten Herstellungsverfahren kann die erhaltene pulvrige Masse mit dem wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial entweder kräftig oder schwach mechanisch vermischt werden.

[0043] Beim ersten Herstellungsverfahren sind in der erhaltenen Zusammensetzung 60 Gew.-% oder mehr, basierend auf dem Wirkstoff, in einem Zustand des Anhaftens an das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial dispergiert. Im zweiten Herstellungsverfahren sind 80 Gew.-% oder mehr, basierend auf dem Wirkstoff, in einem Zustand des Anhaftens an das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial dispergiert. Das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial ist homogen in der gesamten Zusammensetzung dispergiert.

[0044] Das dritte Herstellungsverfahren ist insofern wünschenswert, als es leicht eine Zusammensetzung produzieren kann, in welcher der Wirkstoff homogen auf/in sowohl dem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial als auch dem wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial gemäß deren Vermischungsverhältnis dispergiert ist. In diesem Verfahren können der Wirkstoff und beide Grundmaterialien in einem Schritt kräftig vermischt werden. So sind beispielsweise 80 Gew.-% oder mehr, basierend auf dem Wirkstoff, gemäß dem Vermischungsverhältnis der beiden Grundmaterialien dispergiert. Wenn also hier die Menge des wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials 60 Gew.%, basierend auf der Gesamtmenge beider Grundmaterialien beträgt, sind 48 Gew.-% oder mehr, basierend auf dem Wirkstoff, im Zustand des Anhaftens an das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial dispergiert, und der Wirkstoff, welcher nicht an einem der Grundmaterialien anhaftet, ist homogen dispergiert. In diesem Fall ist der erfindungsgemäße Effekt manchmal mehr oder minder abgeschwächt, da die Menge des an das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial anhaftenden Wirkstoffs etwas höher ist, als in Fällen, in denen der Wirkstoff mehr auf/in dem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial dispergiert ist.

[0045] Als weiteres Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, in welcher der Wirkstoff ungleichmäßig mehr auf/in einem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial dispergiert ist, kann das nachfolgende Verfahren angewendet werden. Wenn nämlich ein Wirkstoff lipophil ist, wird der Wirkstoff und das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial in einem organischen Lösungsmittel wie z. B. Ethanol aufgelöst oder dispergiert, und die resultierende Lösung oder Dispersion wird eingedampft. Das erhaltene Pulver wird klassiert, um einen mittleren Teilchendurchmesser von 10 bis 350 µm aufzuweisen, und ein wasserabsorbierendes und gelbildendes Grundmaterial wird zum resultierenden Pulver hinzugegeben, und diese werden mechanisch kräftig oder schwach vermischt.

[0046] Zur Durchführung des dritten Herstellungsverfahrens können der Wirkstoff, das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial und das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial in einer wässrigen Lösung aufgelöst oder dispergiert werden, die resultierende Lösung oder Dispersion wird gefriergetrocknet, und die gefriergetrocknete Masse wird pulverisiert. Unter Verwendung des erhaltenen Pulvers kann

man eine gewünschte Zusammensetzung herstellen.

[0047] Darüber hinaus wird es beim ersten und dritten Herstellungsverfahren bevorzugt, zuvor auch die Teilchendurchmesser des Wirkstoffs auf 10 bis 350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen einzustellen.

[0048] Bei der vorliegenden Erfindung kann der Zustand des ungleichmäßigen Vorliegens eines Wirkstoffs mit den nachfolgenden Verfahren identifiziert werden.

[0049] Das heißt, der Wirkstoff, das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial und das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial werden mit Pigmenten eines Nahrungsmittelzusatzes bzw. fluoreszierender Substanzen wie z. B. Fluorescein unterschiedlich eingefärbt.

[0050] Wenn beispielsweise der Wirkstoff ein weißes Pulver ist, wird das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial mit einem Pigment wie z. B. Blau Nr. 1 eingefärbt, während das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial mit einem unterschiedlichen Pigment eingefärbt wird, als dies zum Einfärben des wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials verwendet wurde. Das heißt, wenn das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial mit Blau Nr. 1 eingefärbt wird, wird das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial mit Rot Nr. 3 oder Gelb Nr. 4 eingefärbt, und diese Einfärbungen ermöglichen eine Differenzierung des Hauptwirkstoffs von den Grundmaterialien mittels visueller Beobachtung. Zum Einfärben können die nachfolgenden Verfahren angewendet werden. Das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial wird in eine wässrige Lösung eines Pigments eingetaucht, das Gemisch wird gerührt und stehen gelassen und das resultierende Gemisch wird abfiltriert oder das Lösungsmittel des Gemischs wird zur Trockne eingedampft, um das eingefärbte Grundmaterial zu erhalten. Beim wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial wird ein Pigment in einem organischen Lösungsmittel wie z. B. Ethanol aufgelöst, das Grundmaterial wird zur resultierenden Lösung hinzugegeben und das Lösungsmittel wird zur Trockne eingedampft, um das eingefärbte Grundmaterial zu erhalten. Das erhaltene filmförmige Grundmaterial wird zu geeigneten Teilchengrößen pulverisiert.

[0051] In einem konkreten Beispiel wird das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial mit Blau Nr. 1 eingefärbt und das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial mit Rot Nr. 3. Unter Verwendung eines weißen pulverigen Hauptwirkstoffs und der eingefärbten Grundmaterialien wird eine erfindungsgemäße Zusammensetzung nach einem der oben beschriebenen Herstellungsverfahren hergestellt. Von dieser erhaltenen Zusammensetzung wird eine geringe Menge auf einen Objektträger aufgebracht, und die Probe wird unter einem Mikroskop mit 100- bis 1.000-facher Vergrößerung, beispielsweise 500-facher Vergrößerung, beobachtet. So wird festgestellt, dass nahezu die Gesamtmenge des weißen Hauptwirkstoffs an dem blau eingefärbten wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial anhaftet und kaum an dem rot eingefärbten wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial anhaftet, d. h., der Hauptwirkstoff haftet ungleichmäßig mehr an dem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial an.

[0052] Darüber hinaus kann man bei dem zweiten und dritten Herstellungsverfahren durch Gefriertrocknen eine Zusammensetzung erhalten, in welcher ein Wirkstoff im Grundmaterial (in den Grundmaterialien) eingeschlossen ist.

[0053] Wenn eine erfindungsgemäße Zusammensetzung durch ein anderes Verfahren als dem Gefriertrocknen des Wirkstoffs und der Grundmaterialien hergestellt wird, wird bevorzugt, den Wirkstoff so vorzubehandeln, dass mindestens 90 Gew.-% der Teilchen Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 350 µm aufweisen.

[0054] Hier kann das mechanische Vermischen bei der Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung z. B. mittels einer Behältermischvorrichtung vom rotierenden Typ wie z. B. eines Twin-Shell-Blenders, eines Cross-Rotary-Mischers oder eines Double-Corn-Mischers, einer Behältermischvorrichtung vom feststehenden Typ wie z. B. eines Universalmixers, eines Bandmischers, eines automatischen Mörsers oder einer Kugelmühle oder irgendeines anderen Mischertyps wie z. B. eines Hochgeschwindigkeitsmischers oder eines leistungsfähigen automatischen Mischers durchgeführt werden. Das mechanische Vermischen umfasst in der vorliegenden Erfindung auch das manuelle Kompressionsmischen unter Verwendung eines Mörsers.

[0055] Beim oben beschriebenen Vermischen stellt starkes Vermischen, manuelles Vermischen unter Verwendung eines Mörsers, mechanisches Vermischen unter Verwendung einer Behältermischvorrichtung vom feststehenden Typ wie z. B. eines Universalmixers, eines Bandmischers, eines automatischen Mörsers oder einer Kugelmühle, oder mechanisches Vermischen unter Verwendung eines Hochgeschwindigkeitsmischers, eines leistungsfähigen automatischen Mischers etc. dar. Bei diesen Vermischungsarten haftet der Wirkstoff hauptsächlich an den Grundmaterialien an und wird im anhaftenden Zustand homogen vermischt. Andererseits stellt schwaches Vermischen ein Vermischen unter Verwendung einer Behältermischvorrichtung vom rotierenden Typ wie z. B. eines Twin-Shell-Blenders, eines Cross-Rotary-Mischers, eines Double-Corn-Mischers oder einer Kugelmühle ohne Kugeln dar, und der Hauptanteil des Wirkstoffs wird homogen dispergiert und beim schwachen Vermischen ohne Anhaften an die Grundmaterialien vermischt.

[0056] Darüber hinaus kann eine pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung gemäß der vorliegenden Erfindung unabhängig vom oben genannten ersten bis dritten Herstellungsverfahren unter Spezifizierung der Teilchendurchmesser der Grundmaterialien hergestellt werden. So kann sie beispielsweise hergestellt werden, indem (i) die Teilchendurchmesser von mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eines wasserabsorbieren-

den und wasserunlöslichen Grundmaterials auf 10 bis 350 µm eingestellt werden, (ii) die Teilchendurchmesser von mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eines wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials auf 10 bis 105 µm eingestellt werden und (iii) indem die mittleren Teilchendurchmesser des wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials größer eingestellt werden als die durchschnittlichen Teilchendurchmesser des wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials.

[0057] Insbesondere ein Zustand, in welchem der durchschnittliche Teilchendurchmesser von mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eines wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials 10 bis 250 µm beträgt und der durchschnittliche Teilchendurchmesser von mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eines wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials 10 bis 105 µm beträgt, wird bevorzugt, da eine Zusammensetzung dieses Zustandes eine Erhöhung der maximalen Blutkonzentration ermöglicht. Ein Zustand, in welchem der mittlere Teilchendurchmesser von mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eines wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials 10 bis 250 µm beträgt und der mittlere Teilchendurchmesser von mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eines wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials 10 bis 65 µm beträgt, wird besonders bevorzugt, da eine Zusammensetzung in diesem Zustand eine weitere Erhöhung der maximalen Blutkonzentration ermöglicht. In beiden Fällen ist der mittlere Teilchendurchmesser des wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials größer als der mittlere Teilchendurchmesser des wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials.

[0058] Hier kann ein Zustand, in welchem der mittlere Teilchendurchmesser von mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eines Grundmaterials 10 bis 250 µm beträgt, identifiziert werden, indem die Teilchen unter Verwendung von Testsieben und manueller oder maschineller Vibration klassiert werden. Das heißt, zumindest 90 Gew.-% der Teilchen treten durch ein Sieb hindurch, welches eine Öffnungsweite von 250 µm aufweist, und verbleiben auf einem Sieb, welches eine Öffnungsweite von 10 µm aufweist. Während die Siebe einer Vibration unterworfen werden, kann das Gewicht des Pulvers auf jedem Sieb in geeigneten Abständen gemessen werden, und wenn die Variation des Gewichtes 0,1% oder weniger geworden ist, ist die Klassierung der Teilchen abgeschlossen.

[0059] Darüber hinaus ist ein Zustand, in welchem der mittlere Teilchendurchmesser des wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials größer ist als der mittlere Teilchendurchmesser des wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials, ein Zustand, in welchem die mittleren Teilchendurchmesser beider Grundmaterialien in den oben genannten Bereichen liegen und gleichzeitig der mittlere Teilchendurchmesser des wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials größer ist als der mittlere Teilchendurchmesser des wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials.

[0060] Eine pulvrige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung gemäß der vorliegenden Erfindung, in welcher der mittlere Teilchendurchmesser eines wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials größer ist als der mittlere Teilchendurchmesser eines wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials, kann mittels eines Herstellungsverfahrens für pulvrige Zubereitungen gemäß dem Stand der Technik hergestellt werden, d. h. der Hauptwirkstoff, das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial und das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial werden mechanisch vermischt.

[0061] Indessen wird die Herstellung einer pulvrigen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung mit dem oben beschriebenen ersten bis dritten Herstellungsverfahren bevorzugt, da die pulvrigen Zusammensetzungen, die mit diesen hergestellt wurden, außerordentlich große Wirkungen erreichen können.

[0062] Man kann als wasserabsorbierendes und wasserunlösliches Grundmaterial und wasserabsorbierendes und gelbildendes Grundmaterial der vorliegenden Erfindung, sofern dies nicht der Aufgabe der vorliegenden Erfindung zuwider läuft, Mikrokügelchen verwenden, welche die oben beschriebenen spezifischen Eigenschaften aufweisen und eine spezifische Art von Grundmaterial umfassen, wie z. B. Stärke oder kristalline Cellulose, welche als Grundmaterial für eine pulvrige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung bekannt ist. Hier wird bevorzugt, Mikrokügelchen zu verwenden, welche Teilchendurchmesser im Bereich der oben erwähnten Größen aufweisen.

[0063] Die Menge eines in der vorliegenden Erfindung zu verwendenden Wirkstoffs, d. h. eine effektive therapeutische Dosis, hängt von der Art eines jeden Wirkstoffs, der Art und Schwere der Erkrankung, dem Alter und dem Körpergewicht eines Patienten etc. ab. Im allgemeinen liegt diese Menge in einem Bereich von der gleichen Wirkstoffmenge bis zur 20-fachen Wirkstoffmenge, welche für eine Injektion verwendet wird, vorzugsweise im Bereich von einer gleichen Menge bis einer 10-fachen Menge.

[0064] Weiterhin kann das Verhältnis der Wirkstoffmenge zur Menge der Grundmaterialien (der Gesamtmenge eines wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterials und eines wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterials) nicht so willkürlich festgelegt werden, da die Menge, welche in die Nasenhöhle verabreicht werden kann, begrenzt ist und die Menge des Wirkstoffs von der therapeutischen Dosis abhängt. Vorzugsweise beträgt indessen die Menge des Grundmaterials 1 Gew.-Teil oder mehr, vorzugsweise 5 Gew.-Teile oder mehr und besonders bevorzugt 10 Gew.-Teile oder mehr, jeweils basierend auf 1 Gew.-Teil des Wirkstoffs.

[0065] Zur Verbesserung der Eigenschaften, des Aussehens oder des Geruchs einer erfindungsgemäßen Zu-

sammensetzung kann diese wahlweise ein Gleitmittel, ein Bindemittel, ein Verdünnungsmittel, ein farbgebendes Mittel, ein Konservierungsmittel, ein antiseptisches Mittel, ein Korrekturmittel etc. enthalten, welche an sich bekannt sind. Beispiele dieser Additive sind die nachfolgend erwähnten: Talk, Stearinsäure, deren Salze, ein Wachs etc. als Gleitmittel; eine Stärke, ein Dextrin etc. als Bindemittel; eine Stärke, Lactose etc. als Verdünnungsmittel; Rot Nr. 2 etc. als farbgebendes Mittel; Ascorbinsäure etc. als Konservierungsmittel; ein p-Hydroxybenzoatester etc. als antiseptisches Mittel; und Menthol etc. als Korrekturmittel.

[0066] Zur Verabreichung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung wird diese in einer adequaten Verabreichungsform formuliert. Als Verabreichungsform gibt es eine Kapsel, in welcher die jeweilige Verabreichungsdosis der Zusammensetzung vorgelegt wird. Die Zusammensetzung in der Kapsel wird mittels einer geeigneten Verabreichungsvorrichtung in die Nasenhöhlen eingesprüht. Auch kann eine erfindungsgemäße Zusammensetzung in einer Menge von einer bis mehreren Dosierungseinheiten in einem geeigneten Behältnis vorgelegt werden, und die Zusammensetzung kann in einer Menge von einer Dosierungseinheit mittels einmaliger Dosierung oder unterteilter Dosierung verabreicht werden.

#### Gewerbliches Anwendungsgebiet

[0067] Somit stellt die vorliegende Erfindung eine pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung bereit, welche eine hervorragende Absorption aus der Nasenhöhle aufweist und in der Lage ist, eine außerordentliche Erhöhung der maximalen Blutkonzentration im Vergleich zu einer herkömmlichen Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung zu zeigen, und zwar selbst für einen Wirkstoff mit einer hohen Wasserlöslichkeit, einen Wirkstoff mit einer hohen Lipophilie oder einen Peptid-/proteinartigen Wirkstoff mit einem hohen Molekulargewicht.

[0068] Nicht nur im Falle eines teuren Peptid-/proteinartigen Wirkstoffs sondern auch im Falle eines Nicht-Peptid-/nicht-proteinartigen Wirkstoffs ergibt eine pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung gemäß der vorliegenden Erfindung eine außerordentlich hohe maximale Blutkonzentration, sogar mit derselben Dosierung wie in einer herkömmlichen Zusammensetzung, und demgemäß kann eine verringerte Wirkstoffmenge verwendet werden. Die Zusammensetzung kann darüber hinaus eine Schwankung der Blutkonzentration verringern und den gewünschten pharmazeutischen Effekt in stabiler Art und Weise erreichen.

[0069] Darüber hinaus weist eine pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung gemäß der vorliegenden Erfindung eine ausgezeichnete Absorption sowie eine und Nachhaltigkeit der Blutkonzentration auf, ähnlich wie eine herkömmliche pulverige Zusammensetzung zur nasalen Verabreichung. Indessen benötigt die erfindungsgemäße Zusammensetzung im Gegensatz zur einer herkömmlichen Zusammensetzung keinen irritierend wirkenden Absorptionsstimulator, ist sicher und lässt erwarten, dass der gewünschte therapeutische Effekt auf stabile Art und Weise erreicht werden kann.

[0070] Daher weist die vorliegende Erfindung eine außerordentlich große Bedeutung für die mittels Verabreichung eines nicht-injizierten Wirkstoffs durchgeführte medizinische Therapie auf.

#### Beispiele

[0071] Die nachfolgenden Beispiele und Vergleichsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung eingehender.

[0072] In den nachfolgenden Beispielen etc. wird kristalline Cellulose manchmal als mikrokristalline Cellulose bezeichnet und als CC abgekürzt; Hydroxypropylcellulose wird als HPC abgekürzt.

#### [Beispiele 1 bis 4 und Vergleichsbeispiele 1 bis 5]

[0073] Zu 10 mg Beclometason-dipropionat (hergestellt von SKOR Co.), einem entzündungshemmenden Steroid, wurden 150 mg der Grundmaterialkomponente (CC + HPC) mit einer in Tabelle 1 wiedergegebenen Zusammensetzung in einem Mörser zugegeben und vermischt; anschließend wurden 0,16 mg Magnesiumstearat als Gleitmittel zum Gemisch hinzugegeben, um eine pulverige Zusammensetzung herzustellen (Beispiele 1 bis 4 und Vergleichsbeispiele 1 bis 5).

[0074] Die hier verwendete mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.) wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 100–250 µm bei zumindest 90 Gew.-% der Teilchen auf. Die hier verwendete Hydroxypropylcellulose (HPC-H, hergestellt von Nippon Soda Co.) wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–100 µm bei zumindest 90 Gew.-% der Teilchen auf.

[0075] Jede der wie oben beschrieben hergestellten Zusammensetzungen wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (mit einem Gewicht von 2,5–3,0 kg) mit einer Pulversprühvorrichtung (Puvlizer<sup>®</sup>, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosis der Zusammensetzung 2 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen aus der Ohrvene Blutproben entnommen, und die Beclometason-dipropionat-Spiegel im Blut wurden mittels RIA bestimmt; die Ergebnisse sind in der Ta-

belle 1 wiedergegeben.

[0076] Wenn das Verhältnis der Hydroxypropylcellulose zur Gesamtmenge des Grundmaterials im Bereich von 5–40 Gew.-% lag, zeigt die Zusammensetzung eine höhere maximale Blutkonzentration als eine Zusammensetzung, in welcher keine Hydroxypropylcellulose anwesend war (Vergleichsbeispiel 1), und wenn das Verhältnis im Bereich von 30–40 Gew.-% lag, zeigt die Zusammensetzung (Beispiel 3 oder 4) besonders hohe Blutkonzentrationen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine außerordentliche Verbesserung der Absorption und eine starke Erhöhung der maximalen Blutkonzentrationen zeigten.

Tabelle 1: Zeitlicher Verlauf des Beclometason-dipropionat-Spiegels im Blut nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

	CC*	HPC*	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Beispiel 1	95	5	100	140	120	90	40
Beispiel 2	80	20	100	160	140	100	50
Beispiel 3	70	30	105	160	180	120	60
Beispiel 4	60	40	105	160	200	140	80
Vergl.Beispiel 1	100	0	95	130	100	60	20
Vergl.Beispiel 2	50	50	80	100	120	80	40
Vergl.Beispiel 3	40	60	70	90	90	70	40
Vergl.Beispiel 4	20	80	35	40	30	15	10
Vergl.Beispiel 5	0	100	20	25	25	20	15

\*: Die Zahlen in den Spalten CC und HPC drücken Gewichtsverhältnisse aus.

(Falls nichts Gegenteiliges angegeben ist, gilt dies auch für die nachfolgenden Tabellen)

[0077] In den in den Beispielen 1 bis 4 erhaltenen Zusammensetzungen war der Wirkstoff ungleichmäßig auf dem CC gemäß dem Verhältnis der Grundmaterialien dispergiert.

[Beispiele 5 bis 8 und Vergleichsbeispiele 6 bis 10]

[0078] Zu 100 mg Metoclopramid (hergestellt von SIGMA Co.), einem antiemetischen Wirkstoff, wurden jeweils 200 mg der in Tabelle 2 wiedergegebenen verschiedenen Grundmaterial-Komponenten (CC + HPC) in einer Kugelmühle zugegeben und vermischt; anschließend wurden 0,30 mg Magnesiumstearat als Gleitmittel zum Gemisch hinzugegeben, um eine pulverige Zusammensetzung herzustellen (Beispiele 5 bis 8 und Vergleichsbeispiele 6 bis 10). Die hier verwendete mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.) wies einen durchschnittlichen Teilchendurchmesser von 50–350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf. Die hier verwendete Hydroxypropylcellulose (HPC-H, hergestellt von Nippon Soda Co.) wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–100 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf.

[0079] Jede der wie oben beschrieben hergestellten Zusammensetzungen wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 2,5–3,0 kg) mit einer Pulverspüvorrichtung (Puvlizer®, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 3 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen Blutproben aus der Ohrenvene entnommen, und die Metoclopramid-Spiegel im Blut (ng/ml) wurden mittels HPLC bestimmt; die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 wiedergegeben. Wenn das Verhältnis von Hydroxypropylcellulose zur Gesamtmenge der Grundmaterialien im Bereich von 5–40 Gew.-% lag, zeigte eine erfindungsgemäße Zusammensetzung eine höhere maximale Blutkonzentration als eine Zusammensetzung, in welcher keine Hydroxypropylcellulose anwesend war (Vergleichsbeispiel 6), und wenn das Verhältnis im Bereich von 30–40 Gew.-% lag, zeigte eine Zusammensetzung (Beispiel

7 oder 8) besonders hohe Blutkonzentrationen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine außerordentliche Verbesserung der Absorption und große Erhöhungen der maximalen Blutkonzentrationen zeigen.

Tabelle 2: Zeitlicher Verlauf des Metoclopramid-Spiegels im Blut nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

	CC	HPC	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
Beispiel 5	95	5	15	35	40	30	20
Beispiel 6	80	20	20	40	50	35	25
Beispiel 7	70	30	30	60	80	70	50
Beispiel 8	60	40	30	60	75	60	45
Vergl.Beispiel 6	100	0	15	30	35	20	10
Vergl.Beispiel 7	50	50	10	20	20	15	5
Vergl.Beispiel 8	40	60	10	15	15	15	5
Vergl.Beispiel 9	20	80	5	10	15	10	10
Vergl.Beispiel 10	0	100	5	5	10	5	0

[0080] In den Zusammensetzungen der Beispiele 5 bis 8 war der Wirkstoff ungleichmäßig auf dem CC gemäß dem Verhältnis der Grundmaterialien dispergiert.

[Beispiele 9 bis 11 und Vergleichsbeispiele 11 bis 15]

[0081] Zu 10 mg Leuprolid-acetat (hergestellt von Bachem Co.), einem luteinisierenden Hormon, wurden jeweils 200 mg der in Tabelle 3 wiedergegebenen verschiedenen Grundmaterialkomponenten (CC + HPC) hinzugegeben und vermischt; anschließend wurden 0,21 mg Magnesiumstearat als Gleitmittel hinzugegeben, um eine pulverige Zusammensetzung herzustellen (Beispiele 9 bis 11 und Vergleichsbeispiele 11 bis 15). Das Leuprolid-acetat wurde hergestellt, indem ein gefriergetrocknetes Produkt in einem Mörser pulverisiert wurde, so dass die Teilchen Teilchendurchmesser von 10–150 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen aufwiesen. Die hier verwendete mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.) wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 50–350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf. Die hier verwendete Hydroxypropylcellulose (HPC-H, hergestellt von Nippon Soda Co.) wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–100 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf.

[0082] Jede der wie oben beschrieben hergestellten Zusammensetzungen wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 2,5–3,0 kg) unter Verwendung einer Pulversprühvorrichtung (Puvlizer®, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 2,5 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen Blutproben aus der Ohrvene entnommen, und die Leuprolid-acetat-Spiegel (ng/ml) im Blut wurden mittels RIA bestimmt. Gleichzeitig wurde als Referenzbeispiel 1 eine wässrige Lösung von Leuprolid-acetat verabreicht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 wiedergegeben.

[0083] Wenn das Verhältnis von Hydroxypropylcellulose zur Gesamtmenge der Grundmaterialien im Bereich von 5–30 Gew.-% lag, zeigte eine erfindungsgemäße Zusammensetzung eine höhere maximale Blutkonzentration als eine Zusammensetzung, in welcher keine Hydroxypropylcellulose anwesend war (Vergleichsbeispiel 11), und wenn das Verhältnis im Bereich von 20–30 Gew.-% lag, zeigte eine Zusammensetzung (Beispiel 10 oder 11) besonders hohe Blutkonzentrationen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine außerordentliche Verbesserung der Absorption und große Erhöhungen der maximalen Blutkonzentrationen zeigten.

Tabelle 3: Zeitlicher Verlauf des Leuprolid-acetat-Spiegels im Blut nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

(ng/ml)

	CC	HPC	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Beispiel 9	95	5	70	100	110	95	70	60	45
Beispiel 10	80	20	80	130	140	120	85	70	60
Beispiel 11	70	30	85	135	145	130	105	95	80
Vergl.Beispiel 11	100	0	35	40	50	40	40	20	10
Vergl.Beispiel 12	60	40	40	50	50	45	40	30	25
Vergl.Beispiel 13	50	50	40	45	50	50	45	40	30
Vergl.Beispiel 14	25	75	35	45	45	50	45	40	30
Vergl.Beispiel 15	0	100	15	20	20	20	20	15	10
Referenzbeispiel 1	-	-	0	5	10	5	0	0	0

[0084] Weiterhin wurde der Wirkstoff und jede der mikrokristallinen Cellulosekomponenten (CC) in Mengen, welche den Zusammensetzungen der obigen Beispiele 9 bis 11 entsprachen, zu 100 ml gereinigtem Wasser hinzugegeben und dispergiert oder aufgelöst, und die resultierende Dispersion oder Lösung wurde gefriergetrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde in einem Mörser pulverisiert, und die resultierenden Teilchen wurden klassiert, so dass mindestens 90 Gew.-% der Teilchen einen mittleren Teilchendurchmesser von 50–350 µm aufwiesen. Anschließend wurde Hydroxypropylcellulose zu dem klassierten Anteil der Teilchen hinzugegeben, die Mischung wurde mit einer Hochgeschwindigkeitsmischvorrichtung gemischt und ein Gleitmittel wurde hinzugegeben, um eine pulvrige Zusammensetzung herzustellen.

[0085] In den erhaltenen Zusammensetzungen der Beispiele 9 bis 11 lag der Wirkstoff in einem Zustand vor, in welchem er ungleichmäßig mehr auf dem wasserabsorbierenden Grundmaterial und dem wasserunlöslichen Grundmaterial vorlag.

[0086] Jede der pulvrigen Zusammensetzungen der Beispiele 9 bis 11 ergab 45 min nach der Verabreichung eine außerordentlich hohe maximale Blutkonzentration von 100 ng/ml oder darüber.

[Beispiele 12 bis 14 und Vergleichsbeispiele 16 bis 21]

[0087] Zu 0,10 mg Salmoncalcionin (hergestellt von Bachem Co.), einem Calcitonin, wurden jeweils 150 mg der in der Tabelle 4 wiedergegebenen verschiedenen Grundmaterialkomponenten (CC + HPC) in einem Mörser hinzugegeben und vermischt, anschließend wurden 0,16 mg Magnesiumstearat als Gleitmittel zum Gemisch hinzugegeben, um eine pulvrige Zusammensetzung herzustellen (Beispiele 12 bis 14 und Vergleichsbeispiele 16 bis 21). Das Salmoncalcionin wurde hergestellt, indem in einem Mörser ein gefriergetrocknetes Produkt pulverisiert wurde, so dass die Teilchen Teilchendurchmesser von 10 bis 150 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen aufwiesen. Die hier verwendete mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.) wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 50–350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf. Die hier verwendete Hydroxypropylcellulose (HPC-H, hergestellt von Nippon Soda Co.) wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–100 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf.

[0088] Jede der wie oben beschrieben hergestellten Zusammensetzungen wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 2,5–3,0 kg) mit einer Pulversprühvorrichtung (Pulviser®, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 0,6 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen Blutproben aus der Ohrvene entnommen, und die Salmoncalcionin-Spiegel (pg/ml) im Blut wurden mittels RIA bestimmt. Gleichzeitig wurde als Referenzbeispiel 2 eine wässrige Lösung von Salmoncalcionin verabreicht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4 wiedergegeben.

[0089] Wenn das Verhältnis der Hydroxypropylcellulose zur Gesamtmenge der Grundmaterialien im Bereich von 5–20 Gew.-% lag, zeigte die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung eine höhere maximale Blutkonzentration als eine Zusammensetzung, bei welcher keine Hydroxypropylcellulose anwesend war (Vergleichsbeispiel 16), und wenn das Verhältnis im Bereich von 10–20 Gew.-% lag, zeigte eine Zusammensetzung

(Beispiel 13 oder 14) besonders hohe Blutkonzentrationen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine außerordentliche Verbesserung der Absorption und eine große Erhöhung der maximalen Blutkonzentrationen zeigen.

Tabelle 4: Zeitlicher Verlauf des Salmoncalcitonin-Spiegels im Blut nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

	CC	HPC	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Beispiel 12	95	5	25	50	45	35	25	15	5
Beispiel 13	90	10	30	80	70	50	40	20	10
Beispiel 14	80	20	30	70	75	65	55	35	20
Vergl.Beispiel 16	100	0	5	25	40	20	10	0	0
Vergl.Beispiel 17	70	30	5	20	15	15	5	5	0
Vergl.Beispiel 18	60	40	5	15	15	15	10	5	5
Vergl.Beispiel 19	50	50	0	5	10	10	5	5	5
Vergl.Beispiel 20	25	75	0	5	5	5	0	0	0
Vergl.Beispiel 21	0	100	0	5	5	5	0	0	0
Referenzbeispiel 2	-	-	0	5	5	0	0	0	0

[0090] Darüber hinaus wurde der Wirkstoff und jede der mikrokristallinen Cellulosekomponenten (CC) in Mengen, welche den Zusammensetzungen der obigen Beispiele 12 bis 14 entsprachen, zu 100 ml gereinigtem Wasser hinzugegeben und dispergiert oder gelöst, und die resultierende Dispersion oder Lösung wurde gefriergetrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde in einem Mörser pulverisiert, und die Teilchen wurden klassiert, so dass mindestens 90 Gew.-% der Teilchen einen mittleren Teilchendurchmesser von 50–350 µm aufwiesen. Anschließend wurde zu dem klassierten Teil der Teilchen Hydroxypropylcellulose hinzugegeben, das Gemisch wurde in einem Twin Shell-Blender gemischt, und ein Gleitmittel wurde hinzugegeben, um eine pulverige Zusammensetzung herzustellen.

[0091] In den in den Beispielen 12 bis 14 erhaltenen Zusammensetzungen lag der Wirkstoff in einem Zustand vor, in welchem er ungleichmäßig auf dem wasserabsorbierenden Grundmaterial und dem wasserunlöslichen Grundmaterial bei mindestens 90 Gew.-% des Wirkstoffs vorlag.

[0092] Jede der pulverigen Zusammensetzungen der Beispiele 12 bis 14 ergab 30–45 min nach der Verabreichung eine außerordentlich hohe maximale Blutkonzentration von 50 pg/ml oder darüber.

[Beispiele 15 bis 17 und Vergleichsbeispiele 22 bis 27]

[0093] Zu 10 mg humanem Wachstumshormon (hergestellt von Bachem Co.), einem Wachstumshormon, wurden jeweils 240 mg der in der Tabelle 5 wiedergegebenen verschiedenen Grundmaterialkomponenten (CC + HPC) in einem Mörser hinzugegeben und vermischt; anschließend wurden 0,25 mg Magnesiumstearat als Gleitmittel zum Gemisch hinzugegeben, um eine pulverige Zusammensetzung herzustellen (Beispiele 15 bis 17 und Vergleichsbeispiele 22 bis 27). Das menschliche Wachstumshormon wurde hergestellt, indem ein gefriergetrocknetes Produkt in einem Mörser pulverisiert wurde, so dass die Teilchen einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–150 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen aufwiesen. Die hier verwendete mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.) wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 50–350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf. Die hier verwendete Hydroxypropylcellulose (HPC-H, hergestellt von Nippon Soda Co.), wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–100 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf.

[0094] Jede der wie oben beschrieben hergestellten Zusammensetzungen wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 2,5–3,0 kg) mit einer Pulversprühvorrichtung (Puvli-zer®, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 2,5 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen Blutproben aus der Ohrvene entnommen, und

die Blutspiegel an humanem Wachstumshormon wurden mittels RIA bestimmt. Weiterhin wurde gleichzeitig eine wässrige Lösung an humanem Wachstumshormon als Referenzbeispiel 3 verabreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 wiedergegeben. Wenn das Verhältnis von Hydroxypropylcellulose zur Gesamtmenge der Grundmaterialien im Bereich von 5–20 Gew.-% lag, zeigte eine Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung eine höhere maximale Blutkonzentration als eine Zusammensetzung, in welcher keine Hydroxypropylcellulose anwesend war (Vergleichsbeispiel 24), und wenn das Verhältnis im Bereich von 10–20 Gew.-% lag, zeigte eine Zusammensetzung (Beispiel 16 oder 17) besonders hohe Blutkonzentrationen. Anhand dieser Ergebnisse wird klar, dass die Zusammensetzungen der Beispiele eine außerordentliche Verbesserung der Absorption und eine starke Erhöhung der maximalen Blutkonzentrationen zeigten.

Tabelle 5: Zeitlicher Verlauf des Blutspiegels an humanem Wachstumshormon nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

	CC	HPC	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Beispiel 15	95	5	15	35	25	20	15	10	5
Beispiel 16	90	10	25	70	55	35	25	10	5
Beispiel 17	80	20	25	60	75	55	35	25	15
Vergl.Beispiel 22	100	0	10	20	15	10	5	0	0
Vergl.Beispiel 23	70	30	5	15	15	10	5	5	0
Vergl.Beispiel 24	60	40	5	10	15	15	10	5	5
Vergl.Beispiel 25	50	50	0	5	10	10	5	5	0
Vergl.Beispiel 26	25	75	0	5	5	10	5	0	0
Vergl.Beispiel 27	0	100	0	5	5	0	0	0	0
Referenzbeispiel 3	-	-	0	5	0	0	0	0	0

[Beispiele 18 bis 26 und Vergleichsbeispiele 28 bis 36]

[0095] Es wurden Zusammensetzungen (Beispiele 18 bis 26), von denen jede Leuprolidacetat (hergestellt von Bachem Co.) als Hauptwirkstoff enthielt und ein Gewichtsverhältnis zwischen den beiden Grundmaterialien, d. h. ein Verhältnis zwischen einem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial zu einem wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial von 80 : 20 aufwies, hergestellt, indem die in der Tabelle 6 wiedergegebenen beiden Arten von Grundmaterialien verwendet wurden. Diese Zusammensetzungen wurden unter denselben Bedingungen wie in den Beispielen 9 bis 11 an Kaninchen verabreicht. Weiterhin wurden Zusammensetzungen der Vergleichsbeispiele 28 bis 36 hergestellt, indem die in der Tabelle wiedergegebenen Grundmaterialien verwendet wurden; und diese wurden an Kaninchen verabreicht. Das hier verwendete wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 50–350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf, und das hier verwendete wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–100 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf.

[0096] Die erreichten maximalen Blutkonzentrationen und ihre Probenentnahmezeiten sind in der Tabelle 6 wiedergegeben. Es zeigt sich, dass die Beispiele 18 bis 26 außerordentlich hohe maximale Blutkonzentrationen ergaben, wohingegen die Vergleichsbeispiele 28 bis 36 im Vergleich mit den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zwar eine gute Absorption aber niedrige maximale Blutkonzentrationen ergaben.

Tabelle 6: Maximale Blutkonzentration an Leuprolid-acetat und die nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung verstrichene Zeitdauer

	wasserabsorbierendes und wasserunlösliches Grundmaterial	wasserabsorbierendes und gelbildendes Grundmaterial	maximale Blutkonz. (pg/ml)	Zeit der max. Blutkonz. (min)
Beisp. 18	$\alpha$ -Cellulose	HPC	120	45
Beisp. 19	vernetztes CMCNa	dito	125	45
Beispiel 20	vernetzte Stärke	dito	100	30
Beispiel 21	Gelatine	dito	120	45
Beispiel 22	Casein	dito	110	40
Beispiel 23	Tragant-Gummi	dito	105	30
Beispiel 24	Polyvinylpyrrolidon	dito	90	30

Beispiel 25	Chitin	dito	115	45
Beispiel 26	Chitosan	dito	125	45
Vergl.Bsp. 28	Hydroxypropylstärke	dito	65	30
Vergl.Bsp. 29	Carboxymethylstärke	dito	50	30
Vergl.Bsp. 30	Amylose	dito	60	30
Vergl.Bsp. 31	Amylopectin	dito	55	30
Vergl.Bsp. 32	Pectin	dito	75	30
Vergl.Bsp. 33	Natriumcaseinat	dito	70	30
Vergl.Bsp. 34	Gummiarabikum	dito	60	30
Vergl.Bsp. 35	Glucomannan	dito	55	30
Vergl.Bsp. 36	vernetzte Na-Polyacrylsäure	dito	60	30

[Beispiele 27 bis 30 und Vergleichsbeispiele 37 bis 42]

[0097] Es wurden Zusammensetzungen, ähnlich den Zusammensetzungen der Beispiele 27 bis 30, welche Leuprolid-acetat (hergestellt von Bachem Co.) als Hauptwirkstoff enthielten, und welche jeweils ein Gewichtsverhältnis zwischen den beiden Grundmaterialien, d. h. ein Verhältnis von wasserabsorbierendem und wasserunlöslichem Grundmaterial zu wasserabsorbierendem und gelbildendem Grundmaterial von 80 : 20 aufwiesen, hergestellt, indem die in der Tabelle 7 wiedergegebenen beiden Arten von Grundmaterialien verwendet wurden. Die Zusammensetzungen wurden unter denselben Bedingungen wie in den Beispielen 9 bis 11 an Kaninchen verabreicht. Weiterhin wurden Zusammensetzungen der Vergleichsbeispiele 37 bis 42 auf dieselbe Art wie in den Beispielen 27 bis 30 hergestellt, indem die in der Tabelle wiedergegebenen Grundmaterialien verwendet wurden; und diese wurden an Kaninchen verabreicht. Die in der Tabelle 7 wiedergegebenen wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterialien wiesen einen mittleren Teilchendurchmesser von 50–350  $\mu\text{m}$  bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf, und die wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterialien wiesen einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–100  $\mu\text{m}$  bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf.

[0098] Die erhaltenen maximalen Blutkonzentrationen und deren Probenentnahmezeiten sind in der Tabelle 7 wiedergegeben. Es zeigt sich, dass die Beispiele 27 bis 30 außerordentlich hohe maximale Blutkonzentrationen ergaben, während die Vergleichsbeispiele 37 bis 42 zwar eine gute Absorption aber niedrigere maximale Blutkonzentrationen als die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung aufwiesen.

Tabelle 7: Maximale Blutkonzentration von Leuprolid-actat und nach der Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung verstrichene Zeitdauer

	wasserabsorbierendes und wasserunlösliches Grundmaterial	wasserabsorbierendes und gelbildendes Grundmaterial	maximale Blutkonz. (pg/ml)	Zeit der max. Blutkonz. (min)
Beisp. 27	mikrokristalline Cellulose	Hydroxypropylmethylcellulose	120	45
Beisp. 28	dito	Methylcellulose	115	45
Beisp. 29	dito	Hydroxyethylcellulose	95	30
Beisp. 30	dito	Na-Carboxymethylcellulose	125	45
Vergl.Bsp. 37	dito	Na-Polyacrylat	70	30
Vergl.Bsp. 38	dito	K-Polyacrylat	65	30
Vergl.Bsp. 39	dito	Polyethylenglykol	50	30
Vergl.Bsp. 40	dito	Polyvinylpyrrolidon	55	30
Vergl.Bsp. 41	dito	Amylose	55	30
Vergl.Bsp. 42	dito	Pullulan	60	30

(Beispiele 31 bis 57]

[0099] Für jeden der in der Tabelle 8 wiedergegebenen Wirkstoffe wurde eine pulvrige Zusammensetzung hergestellt, wobei Grundmaterialien verwendet wurden, bei welchen das Verhältnis von Hydroxypropylcellulose zur Gesamtmenge an Hydroxypropylcellulose und mikrokristalliner Cellulose 5, 10, 20, 30, 40 oder 50 Gew.% betrug und diese Zusammensetzung wurde einem Kaninchen verabreicht. Die Blutkonzentrationen des Wirkstoffs wurden unter Verwendung von Radioaktivität auf dieselbe Art und Weise, wie in den obigen Beispielen beschrieben wurde, ermittelt. Auch für jeden in der Tabelle wiedergegebenen Wirkstoff wurde eine pulvrige Zusammensetzung hergestellt, in welcher lediglich mikrokristalline Cellulose als Grundmaterial verwendet wurde, und diese Zusammensetzung wurde einem Kaninchen verabreicht. Die hier verwendete mikrokristalline Cellulose wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 50 bis 350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf, und die hier verwendete Hydroxypropylcellulose wies einen mittleren Teilchendurchmesser von 10 bis 100 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf.

[0100] Die relativen Werte der maximalen Blutkonzentrationen der Zusammensetzungen, welche unter Verwendung von Grundmaterialkomponenten, die Hydroxypropylcellulose und mikrokristalline Cellulose umfassen, hergestellt wurden, sind im Verhältnis zur maximalen Blutkonzentration (=1,0) der Zusammensetzung, welche unter Verwendung einer Grundmaterialkomponente, die nur mikrokristalline Cellulose umfasste, hergestellt wurde, in der Tabelle 8 wiedergegeben. Es geht aus diesen Ergebnissen hervor, dass im Falle eines Nicht-Peptid-/nicht-proteinartigen Wirkstoffs dann, wenn das Verhältnis von Hydroxypropylcellulose zur Gesamtmenge der Grundmaterialien 5 bis 40 Gew.-% betrug, die Zusammensetzung eine außerordentliche Verbesserung der maximalen Blutkonzentration ergab, und dann, wenn das Verhältnis 30 bis 40 Gew.-% betrug, eine besonders extreme Erhöhung der maximalen Blutkonzentration ergab. Im Falle eines Peptid-/proteinartigen Wirkstoffs mit einem Molekulargewicht von nicht weniger als 500 und weniger als 1.500 ergab die Zusammensetzung, wenn das Hydroxypropylcellulose-Verhältnis 5 bis 30 Gew.-% betrug, eine außerordentliche Erhöhung der maximalen Blutkonzentration, und wenn das Verhältnis 20 bis 30 Gew.-% betrug, eine besonders extreme Erhöhung der maximalen Blutkonzentration. Im Falle eines Peptid-/proteinartigen Wirkstoffs mit einem Molekulargewicht von nicht weniger als 500, jedoch nicht mehr als 30.000, ergab die Zusammensetzung dann, wenn das Hydroxypropylcellulose-Verhältnis 5 bis 20 Gew.-% betrug, eine außerordentliche Erhöhung der maximalen Blutkonzentration und dann, wenn das Verhältnis 10 bis 20 Gew.-% betrug, eine besonders extreme Erhöhung der maximalen Blutkonzentration.

Tabelle 8: Relativer Wert der maximalen Blutkonzentration nach Verabreichung einer den jeweiligen Wirkstoff enthaltenden Zusammensetzung

	Art des Wirkstoffs	relativer Wert der maximalen Blutkonzentration					
		5*	10	20	30	40	50
Bsp. 31	4- <sup>14</sup> C-Testosteron	2,3	2,5	2,7	3,5	3,1	1,8
Bsp. 32	N-Methyl- <sup>3</sup> H-tamoxifen	2,0	2,2	2,6	3,2	3,0	1,6
Bsp. 33	N-Methyl- <sup>3</sup> H-scopolamin	2,2	2,6	3,0	3,2	3,1	1,4
Bsp. 34	4- <sup>3</sup> H-Proranolol-HCl	2,0	2,4	2,6	3,6	3,0	1,5
Bsp. 35	1,2,6,7- <sup>3</sup> H-Progesteron	2,0	2,4	2,8	3,8	3,2	1,8
Bsp. 36	6,7- <sup>3</sup> H-Estradiol	2,4	2,8	3,1	4,0	3,5	1,3
Bsp. 37	O-Methyl- <sup>3</sup> H-melatonin	2,0	2,2	2,2	2,8	3,0	1,2
Bsp. 38	<sup>3</sup> H-Imipramin	2,6	2,6	2,9	3,2	2,8	0,9
Bsp. 39	7,8- <sup>3</sup> H-Dopamin	2,1	2,5	2,7	3,0	3,0	1,8
Bsp. 40	2- <sup>14</sup> C-Diazepam	2,2	2,4	2,8	3,5	3,0	1,5
Bsp. 41	1,2,4- <sup>3</sup> H-Dexamethason	2,5	3,0	3,2	5,0	4,2	0,6
Bsp. 42	N-Methyl- <sup>3</sup> H-cimetidin	2,2	2,4	2,8	3,0	3,0	1,8
Bsp. 43	3,5- <sup>3</sup> H-Enkephalin (MW=556)	2,0	2,1	2,2	2,5	1,4	0,4
Bsp. 44	3- <sup>125</sup> I-ACTH 3-9 (MW=1068)	2,0	2,2	2,4	2,6	1,8	1,1
Bsp. 45	2,8- <sup>125</sup> I-Vasopressin (MW=1208)	2,2	2,6	3,0	2,5	1,6	0,8
Bsp. 46	<sup>125</sup> I-Hirudin 55-65 (MW=1412)	2,1	2,2	2,5	2,5	1,2	0,4
Bsp. 47	<sup>125</sup> I-Sandostatin (MW=900)	2,4	2,4	2,8	2,6	1,3	0,4
Bsp. 48	2- <sup>125</sup> I-Oxytocin (MW=1131)	2,2	2,2	2,6	3,0	1,8	1,0
Bsp. 49	8- <sup>125</sup> I-Bradykinin (MW=1200)	2,0	2,1	2,8	2,8	2,2	1,2
Bsp. 50	<sup>125</sup> I-Insulin (MW=6000)	1,8	2,0	1,4	1,2	1,1	0,6
Bsp. 51	<sup>125</sup> I-Glucagon (MW=3606)	2,6	2,8	2,1	1,4	1,2	0,2
Bsp. 52	<sup>125</sup> I-Wachstumshormon (MW=21500)	2,8	2,2	1,8	1,2	1,0	0,1
Bsp. 53	<sup>125</sup> I-h-Wachstums- hormon-freisetzender Faktor (MW=5040)	2,2	2,6	2,0	1,2	1,0	0,4
Bsp. 54	<sup>125</sup> I-h-atrialess natriuretisches Peptid 4-28	3,6	4,0	2,4	1,8	1,2	0,8

	(MW=2724)						
Bsp. 55	1- <sup>125</sup> I-h-Parathyroid-Hormon 1-34 (MW=4194)	4,0	2,8	2,0	1,4	1,2	0,6
Bsp. 56	<sup>125</sup> I-rh-Interleukin-2 (MW=15000)	3,0	2,2	2,0	1,4	1,2	0,1
Bsp. 57	<sup>125</sup> I-rh-gamma-Interferon (W=17200)	2,8	2,0	1,8	1,2	1,0	0,2

\* HPC-Verhältnis (%)

[Beispiele 58 bis 60 und Vergleichsbeispiele 43 bis 48]

[0101] Zu 10 mg Estradiol-dipropionat (hergestellt von Wako Junyaku Co.), einem Geschlechtshormon, wurde mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.) und Hydroxypropylcellulose (NPC-H, hergestellt von Nippon Soda Co.), deren Teilchendurchmesser zuvor auf die in der Tabelle 9 wiedergegebenen Größen eingestellt wurden, in Mengen von 140 mg bzw. 60 mg hinzugegeben und vermischt; anschließend wurden 0,21 mg Magnesiumstearat als Gleitmittel zum Gemisch hinzugegeben, um eine pulverige Zusammensetzung herzustellen (Beispiele 58 bis 60 und Vergleichsbeispiele 43 bis 48).

[0102] Jede der wie oben beschrieben hergestellten Zusammensetzungen wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 2,5–3,0 kg) unter Verwendung einer Pulversprühvorrichtung (Puvlizer<sup>®</sup>, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 2 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen Blutproben aus der Ohrvene entnommen, und die Estradiol-dipropionat-Spiegel im Blut wurden mittels RIA bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 wiedergegeben. Wenn die mikrokristalline Cellulose, d. h. das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial, Teilchengrößen von 50–350 µm bei 90 Gew.-% der Teilchen aufwies und die Hydroxypropylcellulose, d. h. das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial, Teilchendurchmesser von 10–100 µm bei 90 Gew.-% der Teilchen aufwies, zeigte die Zusammensetzung (Beispiel 58) eine höhere maximale Blutkonzentration als die Zusammensetzungen der Vergleichsbeispiele (Vergleichsbeispiele 43 bis 48). Weiterhin zeigten dann, wenn die mikrokristalline Cellulose, d. h. das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial, Teilchengrößen von 50–350 µm bei 90 Gew.-% der Teilchen aufwies und die Hydroxypropylcellulose, d. h. das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial, Teilchengrößen von 20–50 µm bei 90 Gew.-% der Teilchen aufwies (Beispiel 59) sowie wenn die mikrokristalline Cellulose, d. h. das wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundmaterial, Teilchengrößen von 100–250 µm bei 90 Gew.-% der Teilchen aufwies und die Hydroxypropylcellulose, d. h. das wasserabsorbierende und gelbildende Grundmaterial, Teilchengrößen von 20–50 µm bei 90 Gew.-% der Teilchen aufwies (Beispiel 60), die Zusammensetzungen dieser beiden Beispiele sogar noch weiter in extremer Weise gesteigerte hohe maximale Blutkonzentrationen. Es geht hervor, dass die Zusammensetzungen der Beispiele eine außerordentliche Verbesserung der Absorption und eine große Erhöhung der maximalen Blutkonzentrationen aufwiesen.

Tabelle 9: Zeitlicher Verlauf der Blutkonzentration von Estradiol-dipropionat nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

	CC	HPC	(ng/ml)						
			15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Beispiel 58	50-350	10-100	15	55	65	50	35	20	15
Beispiel 59	50-350	20-50	15	65	75	60	45	20	15
Beispiel 60	100-250	20-50	25	60	75	55	40	25	15
Vergl.Beispiel 43	20-150	20-150	5	25	30	30	25	10	5
Vergl.Beispiel 44	100-350	20-150	10	20	30	30	25	15	5
Vergl.Beispiel 45	20-50	100-250	0	10	10	5	5	0	0
Vergl.Beispiel 46	10-50	100-250	5	15	25	15	10	5	0
Vergl.Beispiel 47	150-250	100-250	5	15	10	5	5	0	0
Vergl.Beispiel 48	20-150	100-250	5	25	35	20	15	5	0

[Beispiele 61 bis 63 und Vergleichsbeispiele 49 bis 54]

[0103] Zu 0,10 mg Salmoncalcionin (hergestellt von Bachem Co.), einem Calcitonin, wurden mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.) und Hydroxypropylcellulose (HPC-H, hergestellt von Nippon Soda Co.), deren Teilchendurchmesser zuvor auf die in der Tabelle 10 wiedergegebenen Größen eingestellt worden waren, in Mengen von 120 mg bzw. 30 mg hinzugegeben und vermischt. Anschließend wurden 0,16 mg Magnesiumstearat als Gleitmittel zum Gemisch hinzugegeben, um eine pulverige Zusammensetzung herzustellen (Beispiele 61–63 und Vergleichsbeispiele 49–54).

[0104] Jede der wie oben angegeben angestellten Zusammensetzungen wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 2,5–3,0 kg) mit einer Pulversprühvorrichtung (Pulvizer<sup>®</sup>, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 0,6 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen Blutproben aus der Ohrenvene entnommen, und die Salmoncalcionin-Spiegel im Blut wurden mittels RIA bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 wiedergegeben. Wenn die mikrokristalline Cellulose Teilchengrößen von 50–350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen aufwies und die Hydroxypropylcellulose Teilchendurchmesser von 10–100 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen aufwies (Beispiel 61), zeigte die Zusammensetzung eine höhere maximale Blutkonzentration als die Zusammensetzungen der Vergleichsbeispiele (Vergleichsbeispiele 49 bis 54). Weiterhin zeigten, wenn die mikrokristalline Cellulose Teilchendurchmesser von 100–250 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen und die Hydroxypropylcellulose Teilchendurchmesser von 10–100 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen aufwies (Beispiel 62) und wenn die mikrokristalline Cellulose Teilchendurchmesser von 100–250 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen und die Hydroxypropylcellulose Teilchendurchmesser von 20–50 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen aufwies (Beispiel 63) die Zusammensetzungen der beiden Beispiele in extremer Weise noch weiter erhöhte Blutkonzentrationen. Es geht hervor, dass die Zusammensetzungen der Beispiele eine außerordentliche Verbesserung der Absorption und starke Erhöhungen der maximalen Blutkonzentrationen zeigten. Wenn andererseits die mikrokristalline Cellulose und die Hydroxypropylcellulose jeweils einen mittleren Teilchendurchmesser von 20–150 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen (Vergleichsbeispiel 49) aufwies, zeigte die Zusammensetzung zwar eine etwas größere Dauerhaftigkeit aber keinen Unterschied hinsichtlich der maximalen Blutkonzentration im Vergleich mit derjenigen Zusammensetzung, in welcher nur mikrokristalline Cellulose verwendet wurde (Vergleichsbeispiel 54). Wenn die mikrokristalline Cellulose einen mittleren Teilchendurchmesser von 20–50 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen und die Hydroxypropylcellulose einen mittleren Teilchendurchmesser von 100–250 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen aufwies (Vergleichsbeispiel 51), war die maximale Blutkonzentration der Zusammensetzung sehr viel niedriger als die maximale Blutkonzentration einer Zusammensetzung für den Fall, dass nur mikrokristalline Cellulose verwendet wurde (Vergleichsbeispiel 54).

Tabelle 10: Zeitlicher Verlauf der Blutkonzentration von Salmoncalcitonin nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

	CC	HPC	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Beispiel 61	50-350	10-100	30	70	75	65	55	35	20
Beispiel 62	100-250	10-100	30	75	85	75	65	35	20
Beispiel 63	100-250	20-50	25	75	90	85	65	40	25
Vergl.Beispiel 49	20-150	20-150	5	25	40	30	25	10	5
Vergl.Beispiel 50	100-350	20-150	10	25	35	35	25	15	5
Vergl.Beispiel 51	20-50	100-250	0	5	10	5	0	0	0
Vergl.Beispiel 52	10-50	100-250	5	15	10	5	5	0	0
Vergl.Beispiel 53	150-250	100-250	5	25	30	25	10	5	0
Vergl.Beispiel 54	20-150	-	5	25	40	20	10	0	0

[Beispiele 64 und 65 und Vergleichsbeispiele 55 bis 57]

[0105] Zu 10 mg Leuprolid (hergestellt von Bachem Co.), einem luteinisierendes Hormon freisetzenden Hormon, wurden 160 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, hergestellt von Asahi Kasei Co.), deren mittlerer Teilchendurchmesser bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf 50–350 µm eingestellt worden war, und 40 mg Hydroxypropylcellulose (HPC-H, hergestellt von Nippon Soda Co.), deren Teilchendurchmesser bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf 10–100 µm eingestellt worden war, hinzugegeben und vermischt. Anschließend wurden 0,21 mg Magnesiumstearat als Gleitmittel zum Gemisch hinzugegeben, um eine pulvrige Zusammensetzung herzustellen (Beispiele 64 und 65 sowie Vergleichsbeispiele 55 bis 57). Die hier verwendete Hydroxypropylcellulose wies eine Viskosität von 2,0–2,9 cps (Vergleichsbeispiel 55), 3,0–5,9 cps (Vergleichsbeispiel 56), 6,0–10,0 (Vergleichsbeispiel 57), 150–400 cps (Beispiel 64) sowie 1.000–4.000 cps (Beispiel 65) auf, jeweils in einer 2%igen wässrigen Lösung.

[0106] Jede der Zusammensetzungen (Beispiele 64 und 65 sowie Vergleichsbeispiele 55 bis 57) wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 2,5–3,0 kg) mit einer Pulversprühvorrichtung (Puvlizer®, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 2,5 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen Blutproben aus der Ohrenvene entnommen, und die Leuprolid-Spiegel im Blut wurden mittels RIA bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 11 wiedergegeben. Es geht hervor, dass dann, wenn die Viskosität der Hydroxypropylcellulose 150 cps oder mehr betrug, die Absorption des Wirkstoffs außerordentlich verbessert war und die maximalen Blutkonzentrationen stark erhöht waren.

Tabelle 11: Zeitlicher Verlauf der Blutkonzentration von Leuprolid nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

	Viskosität* von HPC (cps)	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Beispiel 64	150-400	70	100	130	95	70	50	20
Beispiel 65	1000-4000	60	120	130	100	65	45	15
Vergl.Beispiel 55	2,0-2,9	35	60	50	40	40	20	10
Vergl.Beispiel 56	3,0-5,9	40	65	50	45	30	25	20
Vergl.Beispiel 57	6,0-10,0	35	35	50	40	40	35	25

\*: Viskosität einer 2%igen wässrigen Lösung

[Beispiel 66 und Vergleichsbeispiele 58 bis 60]

[0107] Zu 10 mg eines hydrophilen Polysaccharids, nämlich FITC-Dextran (hergestellt von Sigma Co.; mittleres Molekulargewicht 4.400), einer Modellverbindung für einen Peptid-/proteinartigen Wirkstoff, wurde Hydroxypropylcellulose (HPC, hergestellt von Nippon Soda Co.) und mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.), die beide zuvor auf die in der Tabelle 12 wiedergegebenen mittleren Teilchendurchmesser bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eingestellt worden waren, in Mengen von 19 mg bzw. 171 mg hinzugegeben und vermischt, um pulverige Zusammensetzungen herzustellen (Beispiel 66 und Vergleichsbeispiele 58 und 59), bzw. es wurde lediglich mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.) in einer Menge von 190 mg hinzugegeben und vermischt (Vergleichsbeispiel 60).

[0108] Jede der Zusammensetzungen wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 3,0 kg) mit einer Pulversprühvorrichtung (Puvlizer<sup>®</sup>, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 4 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen aus der Ohrenvene Blutproben entnommen, und die FITC-Dextran (FD4-Spiegel im Blut wurden mittels HPLC bestimmt; die Ergebnisse sind in der **Fig. 1** wiedergegeben.

[0109] Es geht aus dieser Abbildung hervor, dass die Kombination von mikrokristalliner Cellulose, einem wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundmaterial, mit Hydroxypropylcellulose, einem wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundmaterial, in einer Menge von 11 Gew.-%, basierend auf der mikrokristallinen Cellulose, verbesserte maximale Blutkonzentrationen im Vergleich zur alleinigen Verwendung von mikrokristalliner Cellulose als Grundmaterialkomponente ergab und dass eine Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, in welcher der mittlere Teilchendurchmesser der Hydroxypropylcellulose 38–50 µm betrug, eine weiterhin signifikant erhöhte maximale Blutkonzentration ergab.

Tabelle 12: Bereich der Teilchendurchmesser bei 90 Gew.-% oder mehr der Teilchen eines jeden Grundmaterials

(µm)

	CC	HPC
Beispiel 66	38-150	38-50
Vergleichsbeispiel 58	38-150	38-150
Vergleichsbeispiel 59	38-150	150-350
Vergleichsbeispiel 60	38-150	-

[Beispiele 67 und 68 und Vergleichsbeispiele 61 bis 63]

[0110] Zu 5 mg 5-Carboxyfluorescein (hergestellt von Sigma Co.; Molekulargewicht 376,3), einer Modellverbindung eines niedermolekularen Wirkstoffs, wurde Hydroxypropylcellulose (HPC, hergestellt von Nippon Soda Co.), sowie mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.), die beide auf die in der Tabelle 13 wiedergegebenen mittleren Teilchendurchmesser bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen

eingestellt worden waren, in Mengen von 100 mg bzw. 400 mg hinzugegeben, um pulverige Zusammensetzungen herzustellen (Beispiele 67 und 68 und Vergleichsbeispiele 61 bis 63).

[0111] Jede der Zusammensetzungen wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 2,5 (kg)) unter Verwendung einer Pulversprühvorrichtung (Puvlizer<sup>®</sup>, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 2,5 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen Blutproben aus der Ohrvene entnommen, und die 5-Carboxyfluorescein-Spiegel im Blut wurden mittels HPLC bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 13 wiedergegeben.

[0112] Tabelle 13 zeigt, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine signifikante Verbesserung der Blutkonzentrationen der Verbindung zeigten.

Tabelle 13: Zeitlicher Verlauf der Blutkonzentration von 5-Carboxyfluorescein nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

	CC	HPC	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Beispiel 67	38-150	38-63	8,6	13,8	12,1	9,4	6,6	4,3
Beispiel 68	38-150	63-105	10,7	14,7	15,7	10,0	8,3	6,3
Vergl.Beispiel 61	38-150	38-150	11,3	9,7	8,1	6,0	4,4	4,0
Vergl.Beispiel 62	38-150	105-150	6,6	6,5	6,5	5,5	4,4	2,7
Vergl.Beispiel 63	38-150	150-250		3,1	5,7	6,0	3,7	2,6

[Beispiele 69 bis 71 und Vergleichsbeispiele 64 und 65]

[0113] Die Zusammensetzungen (Beispiele 69 bis 71 und Vergleichsbeispiele 64 und 65) wurden in den nachfolgenden Verfahren unter Verwendung von Salmoncalcitonin (hergestellt von Bachem Co.), einem Calcitonin, mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.), deren mittlerer Teilchendurchmesser bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf 10–350 µm eingestellt worden war, sowie Hydroxypropylcellulose (HPC, hergestellt von Nippon Soda Co.), deren mittlerer Teilchendurchmesser bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen auf 10–350 µm eingestellt worden war, hergestellt.

[0114] In einem Mörser wurden 0,10 mg Salmoncalcitonin und 120 mg der mikrokristallinen Cellulose vorab vermischt, dann wurden 30 mg Hydroxypropylcellulose zum resultierenden Gemisch hinzugegeben und mit einer Kugelmühle vermischt (Beispiel 69). In 100 ml Wasser wurden 0,1 mg Salmoncalcitonin und 120 mg mikrokristalline Cellulose zugegeben und darin dispergiert, und die Dispersion wurde gefriergetrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde in einem Mörser pulverisiert, und die pulverisierte Masse wurde gesiebt, so dass mindestens 90 Gew.-% der Teilchen einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–350 µm aufwiesen, und 30 mg Hydroxypropylcellulose wurden zur resultierenden Teilchenfraktion in einem Mörser hinzugegeben und vermischt (Beispiel 70). In einer Kugelmühle wurden 0,10 mg Salmoncalcitonin, 120 mg mikrokristalline Cellulose und 30 mg Hydroxypropylcellulose in einem einzelnen Schritt vermischt (Beispiel 71). In einem Mörser wurden 0,1 mg Salmoncalcitonin und 30 mg Hydroxypropylcellulose vermischt, anschließend wurden 120 mg kristalline Cellulose zum resultierenden Gemisch hinzugegeben und in einer Kugelmühle vermischt (Vergleichsbeispiel 64). In 100 ml Wasser wurden 0,10 mg Salmoncalcitonin und 30 mg Hydroxypropylcellulose aufgelöst und die Lösung wurde gefriergetrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde in einem Mörser pulverisiert, und die resultierenden Teilchen wurden gesiebt, um eine Fraktion zu erhalten, welche einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen aufwies. Anschließend wurden 120 mg feine Cellulose zur Teilchenfraktion hinzugegeben und in einer Kugelmühle vermischt (Vergleichsbeispiel 65).

[0115] Jede der Zusammensetzungen (Beispiele 69 bis 71 und Vergleichsbeispiele 64 und 65), welche nach diesem Verfahren hergestellt worden waren, wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 2,5–3,0 kg) unter Verwendung einer Pulversprühvorrichtung (Puvlizer<sup>®</sup>, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 0,6 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen Blutproben aus der Ohrvene entnommen, und die Salmoncalcitonin-Spiegel im Blut wurden mittels RIA bestimmt; die Ergebnisse sind in der Tabelle 14 wiedergegeben. Es geht aus der Tabelle 14 hervor, dass dann, wenn die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung (Beispiele 69 bis 71) verabreicht wurden, extreme Erhöhungen der maximalen Blutkonzentration beobachtet wurden, während dann, wenn die Zusammensetzungen der Vergleichsbeispiele 64 bis 65 verabreicht wurden, solche extremen Erhöhungen nicht beobachtet wurden.

Tabelle 14: Zeitlicher Verlauf der Blutkonzentrationen von Salmoncalcitonin nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

	(pg/ml)						
	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Beispiel 69	30	70	75	65	55	35	20
Beispiel 70	30	75	85	75	65	55	40
Beispiel 71	25	55	60	45	35	25	15
Vergl.Beispiel 64	5	25	40	30	25	10	5
Vergl.Beispiel 65	5	15	20	10	5	0	0

[Beispiele 72 bis 74 und Vergleichsbeispiele 66 bis 67]

[0116] Es wurden pulverige Zusammensetzungen (Beispiele 72 bis 74) und Vergleichsbeispiele 66 und 67) nach den nachfolgenden Verfahren unter Verwendung von 5-Carboxyfluorescein (hergestellt von Sigma Co.) als eine Modellverbindung für einen niedermolekularen Wirkstoff, mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.), deren mittlerer Teilchendurchmesser auf 10–150 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eingestellt worden war, sowie Hydroxypropylcellulose (HPC-H, hergestellt von Nippon Soda Co.), deren mittlerer Teilchendurchmesser auf 10–350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eingestellt worden war, hergestellt.

[0117] Fünf mg 5-Carboxyfluorescein, 350 mg mikrokristalline Cellulose und 150 g Hydroxypropylcellulose wurden abgewogen und mit einer Hochgeschwindigkeitsmischvorrichtung in einem Schritt vermischt (Beispiel 72). Fünf mg 5-Carboxyfluorescein und 350 mg mikrokristalline Cellulose wurden in einem Mörser eingewogen und vermischt, anschließend wurden 150 mg Hydroxypropylcellulose zum resultierenden Gemisch hinzugegeben und sie wurden mit einem Cross-Rotary-Mischer vermischt (Beispiel 73). In 10 ml gereinigtem Wasser wurden 5 mg 5-Carboxyfluorescein und 350 mg mikrokristalline Cellulose aufgelöst oder dispergiert und die resultierende Lösung oder Dispersion wurde gefriergetrocknet. Der erhaltene Kuchen wurde pulverisiert und das resultierende Pulver wurde gesiebt, um eine Teilchenfraktion zu erhalten, welche einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–350 µm aufwies. Von den Teilchen der erhaltenen Fraktion wurden 280 mg abgewogen, 120 mg Hydroxypropylcellulose wurden hinzugegeben und mittels einer Kugelmühle ohne Kugeln vermischt (Beispiel 74).

[0118] Fünf mg 5-Carboxyfluorescein, 350 mg mikrokristalline Cellulose und 150 mg Hydroxypropylcellulose wurden jeweils abgewogen und mittels einer Kugelmühle ohne Kugeln in einem Schritt vermischt (Vergleichsbeispiel 66). In 10 ml gereinigtem Wasser wurden 5 mg 5-Carboxyfluorescein und 150 mg Hydroxypropylcellulose aufgelöst oder dispergiert und die resultierende Lösung oder Dispersion wurde gefriergetrocknet. Der erhaltene Kuchen wurde pulverisiert und das erhaltene Pulver wurde gesiebt, um eine Teilchenfraktion zu erhalten, welche einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–350 µm aufwies. Von den Teilchen der erhaltenen Fraktion wurden 90 mg abgewogen, 210 mg mikrokristalline Cellulose hinzugegeben und in einer Kugelmühle ohne Kugeln vermischt (Vergleichsbeispiel 67).

[0119] Jede der nach diesen Verfahren hergestellten Zusammensetzungen wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 2,5 kg) unter Verwendung einer Pulversprühvorrichtung (Puvlizer®, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 7,5 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen Blutproben aus der Ohrvene entnommen, und die 5-Carboxyfluorescein-Spiegel im Blut wurden mittels HPLC bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 15 wiedergegeben. Es geht aus der Tabelle 15 hervor, dass dann, wenn die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung (Beispiele 72 bis 74) verabreicht wurden, außerordentliche Erhöhungen der maximalen Blutkonzentrationen im Vergleich zu den Zusammensetzungen der Vergleichsbeispiele beobachtet wurden.

Tabelle 15: Zeitlicher Verlauf der Blutkonzentrationen von 5-Carboxyfluorescein nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

	(ng/ml)				
	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Beispiel 72	12,9	8,5	6,1	4,1	2,2
Beispiel 73	10,3	9,8	9,0	8,2	5,6
Beispiel 74	10,7	8,3	6,2	4,6	2,7
Vergl.Bsp. 66	5,1	4,8	3,8	3,0	2,1
Vergl.Bsp. 67	3,5	4,0	4,2	3,5	2,2

[Beispiele 75 bis 77 und Vergleichsbeispiele 68 und 69]

[0120] Pulvrige Zusammensetzungen (Beispiele 75 bis 77 und Vergleichsbeispiele 68 und 68) wurden nach den folgenden Verfahren unter Verwendung von Fluorescein (hergestellt von Wako Junyaku Co.), d. h. einer Modellverbindung eines lipophilen niedermolekularen Wirkstoffs, mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH101, hergestellt von Asahi Kasei Co.), deren mittlerer Teilchendurchmesser auf 10–350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eingestellt worden war, und Hydroxypropylcellulose (HPC-H, hergestellt von Nippon Soda Co.), deren mittlerer Teilchendurchmesser auf 10–350 µm bei mindestens 90 Gew.-% der Teilchen eingestellt worden war, hergestellt.

[0121] 5 mg Fluorescein, 400 mg mikrokristalline Cellulose und 100 mg Hydroxypropylcellulose wurden abgewogen und mit einer leistungsfähigen automatischen Mischvorrichtung in einem Schritt vermischt (Beispiel 75). In einem Mörser wurden 5 mg Fluorescein und 400 mg mikrokristalline Cellulose vermischt und anschließend wurden 100 mg Hydroxypropylcellulose zum resultierenden Gemisch hinzugegeben, und sie wurden mittels einer Kugelmühle ohne Kugeln vermischt (Beispiel 76). In 10 ml Ethanol wurden 5 mg Fluorescein und 400 mg mikrokristalline Cellulose aufgelöst oder dispergiert, und das Lösungsmittel wurde bis zur Trockne verdampft. Das erhaltene Pulver wurde wieder Pulverisiert und die resultierenden Teilchen wurden gesiebt, um eine Teilchenfraktion zu erhalten, welche einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–350 µm aufwies. Von den Teilchen der erhaltenen Fraktion wurden 320 mg abgewogen, anschließend wurden 80 mg Hydroxypropylcellulose hinzugegeben und mit einer Kugelmühle ohne Kugeln vermischt (Beispiel 77).

[0122] Fünf mg Fluorescein, 400 mg mikrokristalline Cellulose und 100 mg Hydroxypropylcellulose wurden jeweils abgewogen und mit einer Kugelmühle ohne Kugeln in einem Schritt vermischt (Vergleichsbeispiel 68). In 100 ml Ethanol wurden 5 mg Fluorescein und 100 mg Hydroxypropylcellulose aufgelöst oder dispergiert, und das Lösungsmittel wurde bis zur Trockne verdampft. Der erhaltene Film wurde pulverisiert und das resultierende Pulver wurde gesiebt, um eine Teilchenfraktion zu erhalten, welche einen mittleren Teilchendurchmesser von 10–350 µm aufwies. Von diesen Teilchen der erhaltenen Fraktion wurden 80 mg abgewogen, anschließend wurden 320 mg mikrokristalline Cellulose hinzugegeben und sie wurden mit einer Kugelmühle ohne Kugeln vermischt (Vergleichsbeispiel 69).

[0123] Jede der nach diesen Verfahren hergestellten Zusammensetzungen wurde in die Nasenhöhle eines männlichen weißen japanischen Kaninchens (Gewicht 2,5 kg) mit einer Pulversprühvorrichtung (Puvlizer®, hergestellt von Teijin Co.) verabreicht, so dass die Dosierung der Zusammensetzung 7,5 mg/kg betrug. Nach der Verabreichung wurden in periodischen Abständen Blutproben aus der Ohrenvene entnommen und die Fluorescein-Spiegel im Blut wurden mittels HPLC bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 16 wiedergegeben. Es geht aus der Tabelle 16 hervor, dass dann, wenn Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung (Beispiele 75 bis 77) verabreicht wurden, außerordentliche Erhöhungen der Blutkonzentrationen im Vergleich zu den Zusammensetzungen der Vergleichsbeispiele beobachtet wurden.

Tabelle 16: Zeitlicher Verlauf der Blutkonzentration von Fluorescein nach Verabreichung der jeweiligen Zusammensetzung

	(ng/ml)				
	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Beispiel 75	11,2	8,5	7,1	4,8	3,2
Beispiel 76	12,3	9,8	9,0	8,2	5,6
Beispiel 77	15,7	18,3	13,2	8,6	5,7
Vergl.Bsp. 68	7,1	5,8	4,3	3,5	2,8
Vergl.Bsp. 69	2,8	3,6	3,6	3,0	1,8

## Patentansprüche

1. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung, dadurch gekennzeichnet, daß  
 (1) die Zusammensetzung (i) ein Arzneimittel, (ii) eine wasserabsorbierende und gelbildende Grundlage einer oder mehrerer Art(en), ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose, und (iii) eine wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundlage einer oder mehrerer Art(en), ausgewählt aus . der Gruppe, umfassend kristalline Cellulose,  $\alpha$ -Cellulose, vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, vernetzte Stärke, Gelatine, Casein, Tragant-Gummi, Polyvinylpyrrolidon, Chitin und Chitosan, enthält,  
 (2) der Gehalt der wasserlöslichen und gelbildenden Grundlage etwa 5–40 Gew.-%, bezogen auf die gesamte wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundlage und die wasserabsorbierende und gelbildende Grundlage, beträgt und  
 (3) das Arzneimittel ungleich mehr auf/in der wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundlage als auf/in der wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundlage verteilt ist.

2. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach Anspruch 1, wobei (i) die durchschnittlichen Teilchendurchmesser der wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundlage und der wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundlage zu mindestens 90 Gew.-%, bezogen auf die Teilchen, in einem Bereich von 10–350  $\mu\text{m}$  liegen und (ii) der Zustand, in dem das Arzneimittel ungleich mehr auf/in der wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundlage als auf/in der wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundlage verteilt ist, ein Zustand ist, in dem das Arzneimittel nach seinem Mischungsverhältnis anhaftet.

3. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei sich das Arzneimittel in einem Zustand befindet, in dem das Arzneimittel an der wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundlage in 60 Gew.-% oder mehr, bezogen auf das Arzneimittel, anhaftet.

4. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach Anspruch 1, wobei der Zustand, in dem das Arzneimittel mehr auf/in der wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundlage als auf/in der wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundlage verteilt ist, dadurch erhalten wird, daß der durchschnittliche Teilchendurchmesser der wasserabsorbierenden und wasserunlöslichen Grundlage größer als der der wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundlage eingestellt wird.

5. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach Anspruch 4, wobei die wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundlage einen durchschnittlichen Teilchendurchmesser von 10–350  $\mu\text{m}$  in mindestens 90 Gew.%, bezogen auf die Teilchen, aufweist und die wasserabsorbierende und gelbildende Grundlage einen durchschnittlichen Teilchendurchmesser von 10–105  $\mu\text{m}$  in mindestens 90 Gew.-%, bezogen auf die Teilchen, aufweist.

6. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach Anspruch 4, wobei die wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundlage einen durchschnittlichen Teilchendurchmesser von 10–250  $\mu\text{m}$  in mindestens 90 Gew.%, bezogen auf die Teilchen, aufweist und die wasserabsorbierende und gelbildende Grundlage einen durchschnittlichen Teilchendurchmesser von 10–65  $\mu\text{m}$  in mindestens 90 Gew.-%, bezogen auf die Teilchen, aufweist.

7. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Arzneimittel aus der Gruppe, umfassend Nicht-Peptid-/nicht-proteinartige Arzneimittel und Peptid-/protein-artige Arzneimittel mit einem Molekulargewicht von 30000 oder weniger, ausgewählt ist.

8. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach Anspruch 7, wobei das Nicht-Peptid-/nicht-proteinartige Arzneimittel eine oder mehrere Art(en), ausgewählt aus der Gruppe, umfassend entzündungshemmende Steroide oder nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel, analgetische entzündungshemmende Mittel, hustenstillende, schleimlösende Mittel, Antihistaminika, Antiallergika, antiemetische Arzneimittel, Hypnotika, Vitaminzubereitungen, Geschlechtssteroidhormone, antineoplastische Arzneimittel, Antiarrhythmika, Antihypertonika, Anxiolytika, Psychopharmaka, Antiulkus-Arzneimittel, Cardiotonika, Analgetika, Bronchodilatoren, Behandlungsmittel gegen Fettleibigkeit, Antiithrombose-Arzneimittel, antidiabetische Arzneimittel, Muskelrelaxanzien und Antirheumatika, ist.

9. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach Anspruch 7, wobei das Peptid-/proteinartige Arzneimittel eine oder mehrere Art(en), ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Lutiliberin, Wachstumshormonfreisetzungsfaktoren, Somatostatinderivate, Vasopressine, Oxytocine, Hirudinderivate, Enkephaline, ad-

renocorticotrophe Hormonderivate, Bradykininderivate, Calcitonine, Insuline, Glucagonderivate, Wachstumshormone, Wachstumshormon-freisetzende Hormone, luteinisierende Hormone, Insulinähnliche Wachstumsfaktoren, Calcitoningen-verwandte Peptide, Derivate des atrialen natriuretischen Polypeptids, Interferone, Erythropoetin, Granulocytenkolonienbildung-stimulierenden Faktor, Makrophagenbildungstimulierenden Faktor, Parathyroidhormone, Parathyroidhormon-freisetzende Hormone, Prolactin, Thyroid-stimulierende hormonfreisetzende Hormone und Angiotensine, ist.

10. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Arzneimittel ein Peptid-/proteinartiges Arzneimittel mit einem Molekulargewicht von 500–1500 ist und die Menge der wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundlage etwa 5–30 Gew.-%, bezogen auf die gesamte wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundlage und die wasserabsorbierende und gelbildende Grundlage, beträgt.

11. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach Anspruch 10, wobei das Peptid-/proteinartige Arzneimittel eine oder mehrere Art(en), ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Vasopressine, Lutiliberin, Wachstumshormon-freisetzende Faktoren, Somatostatinderivate, Oxytocine, Hirudinderivate, Enkephaline, adrenocorticotrophe Hormonderivate und Bradykininderivate, ist.

12. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Arzneimittel ein Peptid-/proteinartiges Arzneimittel mit einem Molekulargewicht von 1500–30000 ist und die Menge der wasserabsorbierenden und gelbildenden Grundlage etwa 5–20 Gew.-%, bezogen auf die gesamte wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundlage und die wasserabsorbierende und gelbildende Grundlage, beträgt.

13. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach Anspruch 12, wobei das Peptid-/proteinartige Arzneimittel eine oder mehrere Art(en), ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Calcitonine, Insuline, Glucagonderivate, Wachstumshormone, Wachstumshormon-freisetzende Hormone, luteinisierende Hormone, Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren, Calcitoningenverwandte Peptide, Derivate des atrialen natriuretischen Polypeptids, Interferone, Erythropoetin, Granulocytenkolonie-stimulierenden Faktor, Makrophagen-stimulierenden Faktor, Parathyroidhormone, Parathyroidhormonfreisetzendes Hormon, Prolactin, Thyroid-stimulierende hormonfreisetzende Hormone und Angiotensine, ist.

14. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundlage eine oder mehrere Art(en), ausgewählt aus der Gruppe, umfassend kristalline Cellulose,  $\alpha$ -Cellulose, vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, vernetzte Stärke, Gelatine, Casein, Tragant-Gummi, Polyvinylpyrrolidon, Chitin und Chitosan, ist.

15. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die wasserabsorbierende und wasserunlösliche Grundlage kirstalline Cellulose ist.

16. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die wasserabsorbierende und gelbildende Grundlage eine oder mehrere Art(en), ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose, ist.

17. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die wasserabsorbierende und gelbildende Grundlage Hydroxypropylcellulose ist.

18. Pulvrige Zusammensetzung zur Nasenverabreichung nach Anspruch 17, wobei die Hydroxypropylcellulose eine Viskosität von 150–4000 cps in einer 2%igen wäßriger Lösung aufweist.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Fig. 1

