

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 638 815**

(51) Int. Cl.:

**A61K 38/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61M 11/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2010 PCT/US2010/038663**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10147981**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 10790053 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2442821**

---

(54) Título: **Administración segura de desmopresina**

(30) Prioridad:

**18.06.2009 US 268954 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.10.2017**

(73) Titular/es:

**SERENITY PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)  
105 Hawk Court  
Milford, PA 18337, US**

(72) Inventor/es:

**FEIN, SEYMOUR**

(74) Agente/Representante:

**CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes**

ES 2 638 815 T3

---

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

**DESCRIPCIÓN**

Administración segura de desmopresina

**5 CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La invención se refiere a composiciones y dispositivos para la administración intranasal de desmopresina con el fin de inducir efectos antidiuréticos tales como el aplazamiento de la micción en un paciente, minimizando al mismo tiempo la probabilidad de que el paciente padezca hiponatremia.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina, dDAVP<sup>®</sup>) es un análogo de la vasopresina. La desmopresina ha disminuido la actividad vasopresora y ha aumentado la actividad antidiurética en comparación con la vasopresina y, a diferencia de la vasopresina, no afecta negativamente a la regulación de la presión sanguínea. Esto permite que la desmopresina se utilice clínicamente para la antidiuresis sin causar aumentos significativos en la presión sanguínea. La desmopresina está comercialmente disponible como sal de acetato y se prescribe comúnmente para la enuresis nocturna primaria (PNE) y la diabetes insípida central.

20 La desmopresina es un péptido pequeño y se caracteriza por su baja biodisponibilidad. Para el tratamiento de una enfermedad grave tal como diabetes insípida craneal, puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea, rutas que esencialmente son biodisponibles al 100 %. Cuando se toman en las formas de dosis comercializadas de administración oral, sublingual y de pulverización nasal, la biodisponibilidad es mala. Las dosis orales (píldoras) tienen una biodisponibilidad muy inferior al 1 %, producen una amplia gama de concentraciones sanguíneas del fármaco dependiendo de muchos factores, y producen una duración generalmente indeterminada de efecto antidiurético. También se ha sugerido la administración de desmopresina a través de la mucosa bucal y transdérmica. Las formas de dosificación intranasal han sido aprobadas para el tratamiento de PNE, pero el producto comercialmente disponible (Minirin™) ha sido declarado ahora inseguro para este uso.

30 La hiponatremia es una afección en la que la concentración de sodio en el plasma es demasiado baja, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 135 mmol/l. La hiponatremia grave puede dar como resultado anomalías electrolíticas que pueden causar arritmias cardíacas, ataques cardíacos, convulsiones o ictus. Un estado hiponatrémico en pacientes tratados con desmopresina se produce cuando los canales de agua en los riñones del paciente son activados por el fármaco y el paciente consume líquidos acuosos. Esto puede dar como resultado, pero 35 no siempre, una reducción de la osmolaridad de la sangre, una reducción de la concentración de sodio, y el consiguiente daño neurológico. Algunos pacientes con un régimen de desmopresina presentan hiponatremia súbitamente después de haber tomado el fármaco sin incidentes durante períodos prolongados. Otros desarrollan la afección muy temprano en el régimen terapéutico. En resumen, la incidencia de hiponatremia se ha considerado en gran medida como un efecto secundario estocástico de la terapia antidiurética con desmopresina, evitable sólo 40 evitando la ingesta de líquidos mientras se encuentra bajo el efecto del fármaco.

Las muertes recientes por hiponatremia se han atribuido a una ingesta excesiva de agua mientras estaban bajo la influencia de la desmopresina. Como resultado de estas experiencias, la U.S. Food & Drug Administration advirtió recientemente a los médicos que el uso de desmopresina debería ser restringido, que ya no se indica como apropiado para ciertas afecciones, tal como la enuresis nocturna primaria (PNE), y ha "puesto en caja negra" el fármaco. La advertencia reciente indicó que "[c]iertos pacientes, incluidos los niños tratados con la formulación intranasal de [acetato de desmopresina] para la enuresis nocturna primaria (PNE), corren el riesgo de desarrollar hiponatremia grave que puede dar como resultado convulsiones o la muerte".

50 Actualmente, el etiquetado aprobado para la desmopresina administrada por vía intranasal para el tratamiento de PNE indica que la biodisponibilidad en la formulación es del 3-5 % y recomienda dosificar 10-40 microgramos al día. Las concentraciones plasmáticas/séricas máximas promedio alcanzadas ( $C_{\text{máx}}$ ) con una dosis intranasal típica (20 µg, 10 µg en cada fosa nasal) de desmopresina para PNE son al menos aproximadamente 20-30 pg/ml, en base a una biodisponibilidad del 3-5 % con un intervalo de 6 a 10 veces. Aunque las formulaciones existentes de 55 desmopresina han demostrado ser adecuadas para muchos pacientes cuando se usan para estas indicaciones clínicas, la eficacia variable y los episodios hiponatrémicos ocasionales continúan siendo problemas relacionados con la variabilidad mencionada anteriormente.

La Patente de Estados Unidos 7.405.203 describe métodos de terapia antidiurética y formas de dosificación de

- desmopresina. Desvela que la concentración umbral de plasma para la activación del efecto antidiurético de la desmopresina en seres humanos es muy baja, inferior a aproximadamente 1,0 pg/ml, y en base en parte a esta observación, propone el uso y enseña cómo preparar y usar nuevas dosis bajas de desmopresina que pueden evitar sustancialmente el comienzo estocástico e impredecible de hiponatremia. Esto se logra mediante la administración 5 de una dosis muy baja del fármaco, una dosis suficiente para elevar la concentración de desmopresina en la sangre sólo ligeramente por encima de su umbral (por ejemplo, aproximadamente 0,5 pg/ml) de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10, y tal vez tanto como 15 pg de fármaco por ml de sangre en algunos pacientes, pero preferiblemente no más de aproximadamente 10 pg/ml. Se descubrió que esta baja concentración era suficiente para inducir potentes efectos antidiuréticos de duración limitada y controlada. Por lo tanto, la concentración sanguínea 10 baja en combinación con la semivida conocida de aproximadamente 90+ minutos de desmopresina en una persona sana puede funcionar para controlar el "apagado" de la actividad del fármaco y así limitar la duración de la antidiuresis. Esto reduce de manera muy significativa la probabilidad de que el paciente beba suficientes líquidos durante el intervalo en que el fármaco es fisiológicamente activo de tal manera que los mecanismos de homeostasis 15 del paciente se sobrecargan y la concentración de sodio sanguíneo cae a niveles peligrosos.
- 15 Por ejemplo, en el tratamiento de la nocturia (despertar del sueño para evacuar durante la noche) se puede administrar a la hora de acostarse una dosis baja que produce, por ejemplo, una concentración sanguínea de 5-7 pg/ml. En menos de aproximadamente media hora, la concentración de desmopresina está en su máximo de aproximadamente 7 pg/ml, y se suprime la producción de orina. Después de dos horas (una semivida), la 20 concentración de desmopresina cae a aproximadamente 3,5 pg/ml, a 3,5 h (segunda semivida), la concentración es aproximadamente 1,75, a las 5 h, aproximadamente 0,85, y a las 6 horas la concentración ha caído por debajo del umbral de activación (en muchos pacientes aproximadamente 0,5 pg/ml) y el paciente está orinando normalmente. Si se acuesta a las 11:00 PM, durante las primeras seis horas el paciente hace poca o ninguna orina, su vejiga está 25 esencialmente vacía, y por consiguiente, su deseo de orinar se suprime. A las 5 AM aproximadamente, la producción de orina se restablece y en una hora o dos el paciente se despierta para orinar. Según otro ejemplo, una dosis pequeña, digamos 2-3 pg/ml administrada por vía intranasal o a través de un parche trans o intradérmico, puede inducir una antidiuresis segura durante aproximadamente tres horas antes de que se restaure la producción normal 30 de orina.
- 30 La administración intranasal es una ruta de dosificación atractiva, y si se puede formular una forma de dosificación intranasal que produzca consistentemente una concentración sanguínea de desmopresina dentro o cerca del intervalo de dosis baja deseado divulgado en la patente '203, la incidencia del efecto secundario de hiponatremia se reducirá o se eliminará, y el fármaco puede utilizarse de forma segura como una conveniencia, así como para el manejo de afecciones graves y molestas. Aunque está claramente dentro de la experiencia de la técnica producir 35 una formulación de desmopresina intranasal de dosis baja que sea útil e induzca una antidiuresis segura reproducible, la forma ideal de dosis intranasal, de una administración a la siguiente, y de lote a lote, producirá consistentemente una concentración de sangre dentro de un intervalo de concentración sanguínea diana relativamente estrecha. También será deseable formular tal producto para minimizar las posibilidades de abuso (dosificación múltiple) que pueda conducir a una antidiuresis de mayor duración y potencialmente al desarrollo de 40 hiponatremia. Debido a la variabilidad en la mucosa nasal humana, su permeabilidad, la pequeña cantidad de péptido activo por dosis, y a muchos factores físicos implicados en la autoadministración de un producto farmacológico intranasal, la biodisponibilidad del producto varía necesariamente de persona a persona y de un uso a uso.

#### 45 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona una composición de materia como se define en la reivindicación adjunta. La invención proporciona un dispensador de seguridad de desmopresina intranasal conveniente para inducir en miembros de una población de pacientes diana un efecto antidiurético mientras se reduce el riesgo de que un miembro de la población 50 pueda desarrollar hiponatremia. El dispensador comprende un depósito que tiene dispuesto en el mismo una composición que comprende una preparación de desmopresina y un potenciador de permeación de la membrana nasal en una cantidad suficiente para constituir múltiples dosis de fármaco. El depósito está en comunicación con una salida y está equipado con una bomba, preferiblemente una bomba desechable, y preferiblemente una que se puede accionar manualmente, tal como un dispensador accionado por una botella exprimible, o una bomba de 55 émbolo montada sobre una botella de vidrio. La bomba permite dispensar en serie múltiples dosis medidas del depósito a través de la salida en forma de una pulverización en una fosa nasal o fosas nasales de un paciente para depositar una dosis de tamaño consistente sobre una mucosa intranasal u otra superficie. La bomba puede incluir un sello que evite que el aire ambiente contaminado de forma bacteriana entre en el dispensador después de que se libere una dosis de desmopresina.

Cada pulverización comprende una multiplicidad de gotitas, preferiblemente con una distribución de volumen medio en el intervalo de 20 µm para D10 a aproximadamente 300 µm para D90. Esto significa que aproximadamente el 10 % de las gotitas son menores de aproximadamente 20 µm de diámetro y el 90 % son menores de 300 µm de diámetro. Cada dosis de pulverización tiene preferiblemente una concentración en peso y de desmopresina de tal forma que comprende entre 0,5 ng de desmopresina por kilogramo de peso corporal del paciente y 75 ng de desmopresina por kilogramo de peso corporal del paciente. Por ejemplo, una dosis de pulverización puede incluir entre aproximadamente 0,05 µg y 5,0 µg de desmopresina, dependiendo principalmente del tamaño del paciente y la duración deseada del efecto antidiurético. La pulverización se caracteriza por una biodisponibilidad de desmopresina mayor de aproximadamente el 5 %, es decir, entre aproximadamente el 5 % y el 25 % de la sustancia activa en la composición entra realmente en el torrente sanguíneo del paciente y contribuye al efecto del fármaco y el resto se degrada, típicamente por digestión. Generalmente, cuanto más alta es la biodisponibilidad de un aerosol, menos desmopresina por pulverización necesita ser suministrada a una cavidad nasal, y viceversa, con el objetivo de conseguir de manera más consistente una concentración sanguínea máxima de desmopresina diana ( $C_{\max}$ ) en miembros de la población de pacientes.

Las gotitas de la dosis de pulverización forman un penacho a medida que son expulsadas de la boquilla del dispensador. Las gotitas no se expulsan en una corriente lineal, sino que forman un penacho que es generalmente de forma cónica. Además, las gotitas no se dispersan uniformemente dentro del penacho, sino que viajan principalmente cerca del perímetro del cono, de manera que el número de gotitas por volumen unitario en el cono aumenta en una dirección normal al eje central del cono. De esta manera, una sección transversal axial del volumen cónico a una distancia tal como tres centímetros de su vértice (en la boquilla del dispositivo de pulverización) describe preferiblemente un disco anular de gotitas, con pocas gotitas en el centro y una concentración sustancial a lo largo el perímetro. En la mayoría de los casos, la sección transversal del penacho es sustancialmente circular, aunque puede tolerarse ciertamente un cierto grado de elipticidad. Un penacho de pulverización de desmopresina en el que la mayoría de las gotitas se desplazan más cerca del perímetro del volumen cónico promueve el contacto con las superficies de la mucosa luminal intranasal y una biodisponibilidad más predecible.

De acuerdo con la invención, la combinación de propiedades del dispensador de pulverización y la composición que contiene permite que dosis respectivas de pulverización sean eficaces para restringir la concentración de desmopresina producida en el torrente sanguíneo de los pacientes, en una base por kilogramo, para un intervalo relativamente estrecho, con lo que se consigue una duración de la antidiuresis relativamente constante y limitada en el tiempo. Dicho de otra manera, las respectivas dosis de pulverización sucesivas establecen en un paciente mediante el transporte del fármaco a través de las membranas mucosas intranasales una  $C_{\max}$  de desmopresina que es relativamente consistente. La cantidad de fármaco administrada a la corriente sanguínea para dosis repetidas desde el mismo dispensador a la misma persona no debe diferir preferiblemente más del 100 %, y preferiblemente menos del 50 %. El coeficiente de variación del dispensador es similar al coeficiente de variación de la  $C_{\max}$  producida por las dosis *subcutáneas* seriadas de desmopresina diseñadas para alcanzar la misma  $C_{\max}$  diana. Preferiblemente, las dosis de pulverización sucesivas respectivas son suficientes para establecer en un paciente por administración intranasal una  $C_{\max}$  de desmopresina que tiene un coeficiente de variación dentro de aproximadamente el 50 %, más preferiblemente aproximadamente el 25 % del coeficiente de variación de  $C_{\max}$  producido por una dosis subcutánea de desmopresina diseñado para lograr la misma  $C_{\max}$  diana.

Esta consistencia de biodisponibilidad también se refleja en otra propiedad de los dispensadores de la invención, concretamente, sirven para establecer en un paciente mediante el transporte de fármaco a través de membranas mucosas intranasales el suministro de concentraciones sanguíneas de desmopresina sustancialmente directamente proporcional a la masa de desmopresina dispensada en la fosa o fosas nasales de dicho paciente. Esto permite la autovaloración de la longitud de antidiuresis deseada por un paciente. Generalmente, la  $C_{\max}$  de desmopresina es directamente proporcional a la cantidad de desmopresina administrada por vía nasal sobre una  $C_{\max}$  que varía de aproximadamente 0,5 pg/ml a aproximadamente 10,0 pg/ml.

El valor de la  $C_{\max}$  diana se puede variar, dependiendo de la duración del intervalo antidiurético que la composición dispensada está diseñada a inducir. Por ejemplo, un producto diseñado para un intervalo de 7-8 horas de supresión de producción de orina puede estar diseñado para suministrar una  $C_{\max}$  de no más de 15 +/- 3 pg/ml. Por lo tanto, a modo de ilustración, un producto de 7 horas diseñado para niños podría tener una biodisponibilidad del 20 % y una carga de desmopresina por pulverización de 0,75 µg o 750 ng. Esto significará que aproximadamente 150 ng del fármaco alcanzarán el flujo sanguíneo del paciente, y que un niño de 33 kg (~75 lb) alcanzará la  $C_{\max}$  diana de aproximadamente 15 pg/ml. Otra realización del mismo producto podría tener una biodisponibilidad del 10 % y una carga de desmopresina por pulverización de 1,5 µg o 1500 ng, produciendo de nuevo aproximadamente 150 ng de

fármaco en el torrente sanguíneo del paciente y la  $C_{\text{máx}}$  diana de aproximadamente 15 pg/ml. Otro producto ejemplar puede estar diseñado para una interrupción de orina de 3-4 horas y puede proporcionar una  $C_{\text{máx}}$  de no más de aproximadamente 3 pg/ml. Tal producto, diseñado, por ejemplo, para su uso por mujeres con un promedio de 60 kg (~130 libras), podría estar biodisponible al 25 % y comprender una carga de desmopresina de 250 ng por 5 pulverización, o biodisponible al 15 % con una carga de 350 ng. En ambos casos, la dosis biodisponible será de aproximadamente 50 ng de desmopresina, y la  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente 3 pg/ml.

Como alternativa, un único dispensador que suministra, por ejemplo, 200 ng o 500 ng por pulverización, cuando se usa de acuerdo con el prospecto o las instrucciones del médico, puede servir para conseguir, por ejemplo, diferentes 10 duraciones de antidiuresis en la misma persona o la misma duración de la antidiuresis en un niño de 75 kg o en un adulto de 150 kg, simplemente variando el número de pulverizaciones administradas por evento de administración. Tipicamente, aproximadamente 20 minutos después de la administración de la composición farmacéutica de la 15 presente invención, la producción media de orina por minuto en un individuo tratado disminuye a menos de aproximadamente 4 ml/minuto, preferiblemente menos de aproximadamente 1 ml/min, y permanece en este nivel 20 bajo durante un periodo de tiempo deseado, tal como 180 minutos, 240 minutos, 300 minutos, 360 minutos, o 420 minutos. Aproximadamente veinte minutos después de la administración, la osmolaridad media de la orina es superior a aproximadamente 300 mOsmol/kg y permanece en alta concentración durante un periodo de tiempo que varía hasta 180 minutos, 240 minutos, 300 minutos, 360 minutos o 420 minutos.

25 Una propiedad primaria e importante de las formas de dosificación de la invención es que suministran de manera consistente por pulverización una concentración sanguínea máxima dentro de un intervalo de tiempo y dosis relativamente estrecho y, por lo tanto, evitan o minimizan la administración accidental de una dosis mayor dando lugar a una dosis más larga que el efecto antidiurético esperado y la posibilidad de inducción de hiponatremia. La administración consistente, como se usa la frasea en el presente documento, debe entenderse como repetible dentro 30 de un intervalo similar al intervalo observado al administrarse dosis muy bajas de desmopresina por inyección subcutánea, o tal vez un poco mayor. Dicha consistencia generalmente se logra con más facilidad aprovechando formulaciones con mayor biodisponibilidad, y en consecuencia se prefiere una biodisponibilidad de al menos el 5 %, preferiblemente al menos el 10 %, más preferiblemente al menos el 15 %, y preferiblemente incluso más alta. Se obtiene una mayor biodisponibilidad aprovechando la tecnología de la formulación, especialmente el uso de 35 potenciadores de permeación, y por ingeniería química de la composición de pulverización según se divulga en el presente documento.

En una realización, el dispensador puede comprender además medios para bloquear la dispensación de una 40 segunda pulverización de desmopresina, o una serie de pulverizaciones por encima de una determinada dosis, por ejemplo, por encima de aproximadamente una dosis suficiente para producir una concentración sanguínea superior a 45 aproximadamente 10 a 12 pg/ml, durante un intervalo de tiempo predeterminado después de dispensar una primera dosis. Esto se puede conseguir pasivamente como consecuencia del diseño del mecanismo de pulverización como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos número 7.335.186, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia. Como alternativa, se puede incluir un temporizador activo, accionado por 50 una batería, resorte mecánico o gas comprimido dentro del dispensador, junto con mecanismos conocidos per se diseñados para impedir una segunda dispensación hasta el paso de un intervalo predeterminado, por ejemplo, 8 horas, o en alguna parte entre 6 a 24 horas. Tal mecanismo puede desalentar el abuso del producto y minimizar además las posibilidades de que un paciente pueda autoinducir involuntaria o intencionalmente la antidiuresis durante demasiado tiempo.

45 En diversas realizaciones, el dispensador puede formularse para inducir antidiuresis en una población de pacientes diana durante menos de seis horas, durante entre 2 y 4 horas, o durante entre 4 y 7 horas. No se recomienda mantener el estado antidiurético durante más de aproximadamente 8 horas. La población de pacientes diana puede ser, por ejemplo, niños, niños de menos de 35 kg, niños de entre 35 y 50 kg, mujeres adultas, mujeres de entre 50 y 50 75 kg, hombres adultos, hombres de entre 70 y 85 kg, u hombres de más de 85 kg.

Además de proporcionar dispensadores de seguridad de desmopresina, la invención también proporciona los penachos de pulverización para administrar desmopresina a las superficies de la mucosa luminal intranasal. Cada penacho es una composición de materia que incluye una dosis de desmopresina intranasal en la forma de un 55 penacho, preferiblemente expulsado durante un intervalo de tiempo desde la boquilla de un dispositivo de pulverización de dosis medida. El penacho incluye un volumen de gotitas móviles que definen conjuntamente un volumen cónico que tiene un eje central y un vértice en la boquilla del dispositivo de pulverización, de tal forma que una sección transversal axial del volumen cónico en una superficie de aproximadamente 3 centímetros o menos desde el vértice describe preferiblemente un disco anular de gotitas. La densidad de gotitas dentro del volumen

cónico aumenta en una dirección normal al eje. Las gotitas que forman el penacho sobre el intervalo de tiempo eventualmente incluyen entre aproximadamente 0,05 µg y 5,0 µg de desmopresina, aunque no se requiere que la dosis completa esté en el penacho en cualquier momento en el tiempo. Las gotitas del penacho se forman preferiblemente de una emulsión de aceite en agua; puede incluir uno o más potenciadores de la permeación; y 5 están opcionalmente libres de conservantes.

Los potenciadores de la permeación actualmente preferidos para su uso en la formulación son "potenciadores de Hsieh" (véase el documento U.S. 5.023.252) disponibles comercialmente en CPEX Pharmaceuticals (anteriormente Bentley) de Exeter, New Hampshire. Los preferidos dentro de la clase de potenciadores de Hsieh útiles en los 10 artículos de fabricación de la invención son los divulgados en los documentos U. S. 7.112.561 y U.S. 7.112.561, y los más preferidos en la actualidad se divultan en el documento U. S. 7.244.703, tal como el ciclopentadecanolido conocido en el mercado como CPE-215. Pueden usarse muchos otros potenciadores.

El penacho de desmopresina puede formularse para administrar desmopresina por vía transmucosa suficiente al 15 torrente sanguíneo de un paciente para producir una concentración sanguínea deseada de desmopresina máxima (tal como una concentración sanguínea máxima no mayor que 15 +/- 3 pg/ml, 10 +/- 3 pg/ml, o 7 +/- 3 pg/ml). La población de pacientes diana (en la que debe alcanzarse la concentración sanguínea máxima de desmopresina) puede incluir, por ejemplo, niños de 35 kg, adultos de 70 kg, niños de menos de 35 kg, niños de 35 a 50 kg, mujeres 20 adultas, hombres adultos, mujeres de entre 50 y 75 kg, hombres de 70 y 85 kg, y hombres de más de 85 kg. Dependiendo de la población diana, los intervalos de dosis ejemplares (es decir, la cantidad total de desmopresina liberada en el penacho a lo largo del tiempo) pueden incluir entre aproximadamente 0,05 µg y 5,0 µg de desmopresina, entre aproximadamente 0,2 µg y 1,0 µg de desmopresina, aproximadamente 0,5 µg de desmopresina o 25 aproximadamente 0,75 µg de desmopresina.

La invención proporciona además métodos para inducir un efecto antidiurético en un paciente por administración intranasal al paciente de un penacho de desmopresina como se ha descrito anteriormente. Estos métodos permiten una administración fiable de la desmopresina para conseguir una concentración de desmopresina máxima segura y eficaz en el torrente sanguíneo del paciente. Dependiendo del paciente y la duración deseada de la antidiuresis, las 30 concentraciones pico de desmopresina pueden incluir, por ejemplo, 15 +/- 3 pg/ml, 10 +/- 3 pg/ml, o 7 +/- 3 pg/ml de desmopresina en la sangre. Si se desea, los métodos de la invención pueden utilizarse para conseguir períodos relativamente breves de antidiuresis, tales como un periodo inferior a seis horas o de dos a cuatro horas, o un período más prolongado, tal como entre aproximadamente cuatro y siete horas.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra un diagrama esquemático de la cavidad nasal.  
 La figura 2 muestra un diagrama esquemático de un dispositivo de pulverización nasal para su uso con la 35 presente invención. La figura 2A muestra el dispositivo de pulverización nasal antes del accionamiento. La figura 2B muestra la formación de un penacho por un dispositivo de pulverización nasal después de la activación del dispositivo.  
 La figura 3 es una serie de fotografías de las fases de formación de un penacho de pulverización tradicional, incluyendo la fase de formación, fase estable y fase de disolución.  
 La figura 4 es una serie de fotografías de las fases de formación de un penacho de pulverización de la 40 presente invención, incluyendo la fase de formación, la fase estable y la fase de disolución.  
 La figura 5 es un diagrama esquemático de un patrón de pulverización.  
 La figura 6 muestra cuatro patrones de pulverización de una solución salina.  
 La figura 7 muestra cuatro patrones de pulverización de un placebo de desmopresina.  
 La figura 8 es un gráfico de la producción media de orina frente al tiempo (600 minutos) para hombres y 45 mujeres tratados con 2000 ng de composición de desmopresina administrada por vía intranasal de la invención.  
 La figura 9 es un gráfico de la osmolaridad media de orina frente al tiempo para hombres y mujeres tratados con la misma composición de la invención.  
 La figura 10 muestra patrones de pulverización creados en cada uno de seis accionamientos de un dispositivo de pulverización que contiene desmopresina. Las figuras 10A-10C muestran el patrón de 50 pulverización a una altura de 3 cm, y las figuras 10D-10F muestran el patrón de pulverización a una altura de 6 cm.

#### DESCRIPCIÓN

El término biodisponibilidad se utiliza para describir la fracción de una dosis administrada de fármaco que alcanza la circulación sistémica. Por definición, cuando se administra un medicamento por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100 %. Sin embargo, cuando se administra a través de otras vías, tales como por vía intranasal, la biodisponibilidad disminuye debido a absorción incompleta y otros factores. Por lo tanto, la biodisponibilidad es una medida de la extensión de un fármaco terapéuticamente activo que alcanza la circulación sistémica y está disponible en el sitio de acción. Difiere ampliamente dependiendo de las propiedades químicas y físicas del fármaco en cuestión y de su vía de administración. Una cantidad de la composición de la invención administrada por vía intranasal se refiere a la cantidad que sale de la boquilla de pulverización y entra en la fosa o fosas nasales. Una cantidad de la composición de la invención administrada se refiere a la cantidad que realmente llega al torrente sanguíneo, es decir, se convierte en biodisponible. Las proteínas y péptidos son moléculas relativamente grandes y frágiles cuya actividad generalmente depende de su estructura terciaria. La biodisponibilidad de los agentes terapéuticos de proteínas y péptidos administrados de forma diferente a la parenteral es notoriamente deficiente y variable.

15 El coeficiente de variación,  $C_v$ , como se usa en el presente documento, se refiere a un número expresado como porcentaje que es una medida de la variabilidad de la cantidad y rapidez con la que el fármaco activo entra en el torrente sanguíneo cuando se administra la misma forma de dosis de fármaco de la misma manera, a la misma persona en muchas administraciones o a muchas personas diferentes. Se puede medir un coeficiente de variación para  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$  (tiempo en el que se alcanza la  $C_{máx}$ ), o AUC (área bajo la curva). A menudo se expresa como la relación de la desviación estándar de un conjunto de mediciones con la media de esas mediciones. Generalmente, la administración intravenosa o subcutánea de cualquier fármaco tendrá un  $C_v$  inherentemente menor en comparación con la administración transdérmica u oral. La administración intranasal de desmopresina se caracteriza no sólo por su baja biodisponibilidad, sino también por un alto  $C_v$ . Por lo tanto, el producto de pulverización nasal Minirin® comercialmente disponible en base a  $C_{máx}$  obtenido por dosis de pulverización nasal tiene un  $C_v$  alto, 2 a 2,5 veces el de la inyección subcutánea. Por lo tanto, dos pacientes del mismo peso que usan el mismo fármaco aparentemente de la misma manera pueden experimentar concentraciones sanguíneas de desmopresina muy variadas, como se mide, por ejemplo, usando la  $C_{máx}$ , que puede tener un intervalo de seis a diez veces.

20 El coeficiente de variación se calcula a partir de las concentraciones sanguíneas medidas. Por consiguiente, la imprecisión de la técnica analítica utilizada para realizar las mediciones que comprenden los datos brutos contribuirá a  $C_v$ . Un ensayo con una barra de error inherente grande producirá un  $C_v$  medido más alto que un ensayo con una barra de error más pequeña. Cuando las mediciones se realizan en el extremo inferior del intervalo dinámico de un ensayo, donde la desviación estándar de las mediciones es mayor, el  $C_v$  calculado en base a los datos será mayor que el  $C_v$  de una dosis mayor del mismo fármaco administrado de la misma manera y se mide usando el mismo ensayo.

25 La expresión "potenciador de la permeación", como se usa en el presente documento, se refiere a una o una mezcla de sustancias que cuando se formulan junto con un péptido activo, tal como desmopresina, tienen el efecto de aumentar la fracción del péptido aplicado a una superficie de la mucosa nasal que atraviesa la membrana mucosa y entra en el torrente sanguíneo, es decir, aumenta la biodisponibilidad. Se conocen muchos de tales potenciadores de permeación, como se describe en el presente documento. Generalmente, la adición de un potenciador de permeación a una formulación de fármaco peptídica diseñada para administración intranasal aumentará la fracción de péptido que alcanza la circulación en al menos aproximadamente el 25 %, preferiblemente al menos el 50 %, y mucho más preferiblemente al menos aproximadamente el 100 %. Por lo tanto, se consideran dos formulaciones intranasales de composición idéntica excepto la composición 1 que no tiene potenciador y la composición 2 comprende una sustancia adicional. Si la composición 1, cuando se administra, da como resultado una concentración sanguínea de 50 pg/ml, la sustancia está dentro de la definición de un potenciador si la composición 2 da como resultado una concentración sanguínea de al menos 62,5 pg/ml (mejora del 25 %). Un potenciador de permeación preferido producirá una concentración sanguínea de aproximadamente 100 pg/ml (mejora del 100 %).

30 35 40 45 50

El término "eje mayor", como se usa en el presente documento, se refiere al acorde más grande que se puede extraer dentro del patrón de pulverización ajustado que cruza el patrón en unidades de base (mm).

55 El término "eje menor", como se usa en el presente documento, se refiere al acorde más pequeño que se puede extraer dentro del patrón de pulverización ajustado que cruza el patrón en unidades de base (mm).

El término "elipticidad", como se usa en el presente documento, se refiere a la relación del eje mayor con respecto al eje menor.

El término "D<sub>10</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere al diámetro de gotita para el cual el 10 % del volumen líquido total de la muestra consiste en gotitas de un diámetro menor ( $\mu\text{m}$ ).

El término "D<sub>50</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere al diámetro de gotita para el cual el 50% del volumen líquido total de la muestra consiste en gotitas de un diámetro menor ( $\mu\text{m}$ ), también conocido como el diámetro medio de masa.

El término "D<sub>90</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere al diámetro de gotita para el cual el 90% del volumen líquido total de la muestra consiste en gotitas de un diámetro menor ( $\mu\text{m}$ ).

10 El término "tramo", como se usa en el presente documento, se refiere a la medición de la anchura de la distribución, en la que un valor menor se correlaciona con una distribución más estrecha.

15 El término "% de RSD", como se usa en el presente documento, se refiere al porcentaje de desviación estándar relativa, la desviación estándar dividida por la media de la serie y multiplicada por 100, también conocido como % de Cv.

20 La invención en el presente documento proporciona mejoras en los dispositivos de pulverización nasal de desmopresina caracterizados por la administración a través de las superficies de la mucosa nasal y en la circulación de una dosis de desmopresina más consistente, así como una menor para inducir un efecto antidiurético limitado en el tiempo predeterminado. El producto farmacéutico de pulverización nasal contiene desmopresina y un potenciador de la permeación de la mucosa que funciona para promover el paso del fármaco peptídico a través de la mucosa nasal. El activo típicamente se disuelve o se suspende en soluciones o mezclas de excipientes (por ejemplo, conservantes, modificadores de viscosidad, emulsionantes, agentes tamponantes, etc.) en un dispensador presurizado, pero preferiblemente no presurizado, que suministra una cantidad específicamente controlada de pulverización que contiene una dosis dosificada en una o ambas fosas nasales. La dosis típicamente es dosificada por la bomba de pulverización, que es típicamente accionada por los dedos o la mano. La pulverización nasal está diseñada para la descarga de múltiples dosis de pulverización, por ejemplo, de 10 a 100 o más. Puede diseñarse para administrar la dosis prevista con pulverizaciones múltiples, por ejemplo, dos pulverizaciones, por ejemplo, una en cada fosa nasal, o como una pulverización única, o para variar la dosis de acuerdo con el peso, sexo o madurez del paciente, o para permitir la variación por el paciente de la duración de la antidiuresis.

35 El objeto del diseño del dispositivo de pulverización de seguridad es asegurar en la medida de lo posible que se suministre a la corriente sanguínea una concentración baja consistente de desmopresina (la "concentración diana"), por ejemplo, generalmente no más de una cantidad suficiente para producir una concentración sanguínea máxima de 15 +/- 3 pg/ml, y preferiblemente menor de 10 pg/ml. En muchos casos, el dispositivo administrará una cantidad de fármaco que consiga una concentración sanguínea de 5 +/- 3 pg/ml o menos.

40 La dificultad técnica para alcanzar este objetivo se presenta por la baja y variable biodisponibilidad de péptidos administrados por vía intranasal, incluyendo desmopresina, por las cantidades muy pequeñas de activo que se administran, y por las bajas concentraciones sanguíneas diana. Para promover una biodisponibilidad consistente, la concentración de ingrediente de fármaco activo por pulverización y la masa (cantidad o carga) de activo por pulverización deben controlarse para controlar con precisión la cantidad de activo que entra en un conducto nasal. Esto implica la formulación del fármaco y la selección de parámetros de diseño de la bomba de pulverización 45 utilizando métodos conocidos. Sin embargo, la cantidad de activo que llega a la mucosa nasal puede depender, sobre otros factores, de la composición física de la pulverización, es decir, de la cantidad total inyectada, de las propiedades del fluido tales como la viscosidad, el momento de la pulverización y su distribución del tamaño de las gotitas. Estas propiedades también están controladas por la química de la formulación y las características de la boquilla de pulverización. Superpuesto a estos factores que determinan la biodisponibilidad es que sólo una parte de 50 la fracción de activo que llega a la mucosa atraviesa con éxito esta membrana y entra en el torrente sanguíneo. El fármaco no absorbido es ingerido o degradado de otra manera y no está biodisponible. El paso transmucosal de los péptidos se mejora al incluir en la formulación ciertas sustancias que actúan como potenciadores de la permeación. Por supuesto, el procedimiento de pulverización inconsistente y la anatomía nasal particular del paciente también desempeñan un papel, pero la inconsistencia en la captación de fármaco debido a estos factores no puede ser 55 controlada excepto por las instrucciones del médico y/o de envasado para su uso que son explícitas y claras y seguidas por el paciente.

Los solicitantes descubrieron que es posible administrar con seguridad desmopresina produciendo un dispensador de pulverización intranasal que aproveche estos principios de diseño en combinación como se divulga en el presente

documento.

Un producto diseñado, por ejemplo, para tratar la nocturia (micción urinaria durante la noche interrumpiendo el sueño) en adultos, para tratar el mojar la cama en niños (enuresis nocturna primaria), o para prevenir el mejor la 5 cama por una persona que padece incontinencia, idealmente se tomará por el paciente después de orinar a la hora de acostarse. Idealmente, la dosis suprimirá la producción de orina durante al menos cinco horas, idealmente de seis a seis y media, y posiblemente hasta ocho. Un producto diseñado para interrumpir la producción de orina durante algunas horas durante el día, tal como durante un viaje en coche durante tres o cuatro horas, debe interrumpir la 10 producción de orina durante dos a tres horas. Al final del intervalo antidiurético, el cuerpo sano busca la homeostasis rápidamente y la orina se produce normalmente. Por lo tanto, la necesidad de orinar regresa en la próxima hora o en 15 las próximas horas. Los productos descritos en el presente documento, por supuesto, también pueden usarse, preferiblemente bajo el cuidado de un médico, para enfermedades más graves tal como la diabetes insípida central.

Por supuesto, todos los tiempos mencionados anteriormente son aproximados, ya que la duración de la antidiuresis 15 conseguida en una persona dada que toma una dosis determinada tendrá una cierta variabilidad inevitable. Sin embargo, la intención y el efecto de la práctica de la invención es asegurar en la medida de lo posible que una dosis diseñada para durar durante la noche no produzca de hecho sólo tres horas de antidiuresis, dando como resultado despertar temprano o micción involuntaria. Lo que es más importante, el efecto de la práctica de la invención es 20 minimizar la posibilidad de que el intervalo de la antidiuresis sea inesperadamente largo, por ejemplo, 10 o 12 horas, dando como resultado que un paciente despierto beba líquidos y posiblemente desarrolle hiponatremia.

La supresión de la producción de orina comienza cuando la concentración sanguínea de desmopresina del paciente excede el umbral de activación de los canales de agua en los túbulos proximales del riñón y termina cuando la concentración cae por debajo de ese umbral. La concentración exacta que es suficiente en un individuo dado para 25 activar los canales de agua variará, y es tan baja que es difícil de medir con precisión, pero como se divulga en la Patente de Estados Unidos 7.405.203, los experimentos sugieren que el umbral es algo menor de 1,0 pg/ml, o aproximadamente 0,5 pg/ml, y posiblemente algo menor.

La Tabla 1 ilustra ciertas características importantes de diversas realizaciones de la invención. Con referencia a la 30 Tabla, divulga parámetros de dosificación, intervalos de concentraciones máximas esperadas en sangre, peso promedio de los miembros de diversas poblaciones de pacientes, y duraciones esperadas de antidiuresis para cada población. Todas las formas de dosis enumeradas son sólo ilustrativas y no deben considerarse limitantes, excepto cuando se indique de otro modo en las reivindicaciones. Todos estos productos suponen que una pulverización equivale a una dosis. Por supuesto, se pueden emplear múltiples pulverizaciones para conseguir la misma dosis y 35 esto puede ser deseable para promover una captación consistente.

Los dos primeros productos ilustran formas alternativas para conseguir una antidiuresis para el tratamiento de la nocturia en hombres adultos. Ambos generan una  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente 5-8 pg/ml, pero el primero tiene una biodisponibilidad del 10 % y administra de 1,0 a 1,6 µg de desmopresina por pulverización, mientras que el segundo 40 tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 20 %, por lo que requiere sólo aproximadamente la mitad de la cantidad activa por pulverización. Ambos administran de 100 a 160 ng de fármaco al torrente sanguíneo del paciente, y esta cantidad circula para producir la concentración sanguínea deseada ( $C_{\text{máx}}$ ). El producto ejemplar 3 está diseñado para tratar la enuresis en niños. Si el niño tiene un peso promedio de 35 kg, experimentará de 5 a 7 horas de antidiuresis con una dosis intranasal de 300-400 ng y una biodisponibilidad del 15 %. Esto administrará 45- 45 70 ng de desmopresina a la circulación del niño y producirá la concentración deseada de 5-8 pg/ml que caerá por debajo de la concentración umbral, ya que los mecanismos normales de depuración reducen la concentración de fármaco hasta que el umbral se pasa de cinco a siete horas más tarde. El producto ejemplar 4 está diseñado para inducir la supresión de orina de corta duración en, por ejemplo, mujeres con un promedio de 60 kg. En este caso, el intervalo es deseablemente corto, por ejemplo, aproximadamente tres horas. Esto se puede lograr mediante la 50 administración intranasal de una dosis que producirá una  $C_{\text{máx}}$  de 1-2 pg/ml. Esta concentración sanguínea puede lograrse de manera fiable con el uso adecuado de un dispensador que administre una carga de 100-200 g caracterizada por una biodisponibilidad del 15 %. Los productos 5 y 6 ilustran todavía otros productos diseñados para el tratamiento de la nocturia u otras terapias que implican la supresión temporal de la producción de orina en una mujer de 60 kg o en un hombre de 200 kg.

55

Tabla 1

	Población de pacientes	Duración de la antidiuresis	Masa de fármaco por pulverización	Biodisponibilidad	Fármaco administrado al torrente sanguíneo	$C_{\text{máx}}$
1	Adultos de 70	5-7 h	1,0-1,6 µg-	10 %	100-160 ng	5-8

	kg					pg/ml
2	Adultos de 70 kg	5-7 h	500-800 ng	20%	100-160 ng	5-8 pg/ml
3	Niños de 35 kg	5-7 h	300-480 ng	15%	45-70 ng	5-8 pg/ml
4	Mujeres adultas de 60 kg	3 h	100-200 ng	15%	15-35 ng	1-2 pg/ml
5	Mujeres adultas de 60 kg	5-7 h	400-700 ng	20%	80-140 ng	5-8 pg/ml
6	Hombres adultos de 100 kg	5-7 h	3-4,5 µg	5%	140-220 ng	5-8 pg/ml

Volviendo ahora a los detalles del diseño del dispensador de seguridad, los depósitos de fármaco adecuados tales como botellas de vidrio y botellas exprimibles de plástico están ampliamente disponibles y se usan para la dispensación farmacéutica. Preferiblemente, el depósito y la bomba de pulverización son desechables. Los 5 pulverizadores de bomba accionados por dedo que comprenden partes de plástico y resortes metálicos están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Pfeiffer of America, Inc., Princeton, Nueva Jersey. Estos están disponibles en diseños para controlar la distribución del tamaño de la gota para cumplir con diversas especificaciones. Para su uso en productos intranasales las bombas típicamente entregan una carga de 100 µl en un patrón de pulverización estrecho, aunque en diversas realizaciones de la invención, el volumen por pulverización se 10 puede variar, por ejemplo, entre 50 µl y 150 µl. Muchos diseños diferentes de bombas de fármaco medido pueden adaptarse para su uso en la invención. Los ejemplos no limitantes se describen en las patentes de Estados Unidos número 4.860.738, 4.944.429, 6.321.942, 6.446.839, 6.705.493, 6.708.846, 6.772.915, y 7.182.226.

El patrón de pulverización administrado por la bomba puede afectar sustancialmente a la reproducibilidad de la dosis 15 biodisponible del fármaco administrado. Como se muestra en la figura 1, las fosas nasales se abren en una cavidad nasal que es más grande hacia el frente de la cabeza y se extiende hacia la parte trasera. La cavidad nasal incluye los "cornetes", una serie de protuberancias que dividen la vía aérea nasal de adelante hacia atrás. Estos cornetes están cubiertos con membranas mucosas y constituyen juntos la mayoría de las membranas mucosas en la cavidad nasal. En el extremo lejano de la cavidad nasal se encuentra la parte superior de la faringe (la "nasofaringe"), que se 20 extiende hacia el esófago.

Cuando se administra un aerosol nasal, las gotitas depositadas en las membranas mucosas de la cavidad nasal, tales como las de los cornetes, permiten la administración transmucosal de desmopresina con una biodisponibilidad sustancial y fiable. Por el contrario, las gotitas que llegan a la faringe son susceptibles de ser eliminadas más 25 rápidamente por los flujos de la mucosa, llegando finalmente al sistema digestivo donde la desmopresina administrada se pierde esencialmente. Es mejor evitar la administración intranasal de gotitas en una corriente o de otra manera a lo largo de un eje central: es posible una variación sustancial en la biodisponibilidad, dependiendo de si el ángulo de administración conduce las gotitas a los cornetes o a la faringe. Por el contrario, la presente invención produce penachos de pulverización donde relativamente pocas gotitas se desplazan a lo largo de un eje central. 30 Como resultado, la desmopresina dispensada se deposita preferiblemente en las membranas mucosas de la cavidad nasal, minimizando la variabilidad de absorción. Una ventaja adicional: al minimizar el tránsito de la formulación de desmopresina a través de la faringe, se minimizan los sabores desagradables o el gusto posterior que puede estar asociado con la formulación de desmopresina.

35 Además del patrón de pulverización beneficioso, el ángulo de divergencia del pulverizador a medida que sale del dispositivo; la elipticidad y uniformidad de la sección transversal del aerosol; y la evolución del tiempo de la pulverización en desarrollo puede contribuir a limitar la variación en la  $C_{\text{máx}}$  producida por el dispositivo dispensador. Un aparato para medir la geometría del penacho y el patrón de pulverización está disponible en Proveris Scientific Corporation de Marlborough, Mass.

40 En la figura 2 se muestra un diagrama esquemático de un dispositivo de pulverización adecuado para su uso con la presente invención. Las figuras 2A y 2B muestran un dispensador de seguridad 10 antes del acoplamiento (figura 2A) y después del acoplamiento (figura 2B). El dispensador de seguridad 10 incluye un depósito 12, en este caso una botella, en la que se coloca la desmopresina, y una bomba 14 unida al depósito 12 y en conexión de fluido con 45 la preparación de desmopresina en el depósito 12. Cuando la bomba 14 es accionada o acoplada, obliga a un

penacho de pulverización **16** de desmopresina a través de la salida **15** de la bomba **14**. El penacho de pulverización **16** tiene un ángulo de expulsión **20** a medida que sale de la bomba **14**. El penacho de pulverización **16** está formado por las gotitas móviles de la preparación de desmopresina, definiendo entre sí un volumen cónico que tiene un eje central **21** y un vértice **23** adyacente a la boquilla del dispositivo de pulverización.

- 5 El dispensador de seguridad de la presente invención permite un penacho con características mejoradas en comparación con los penachos producidos por los dispositivos de pulverización nasal tradicionales. Como se muestra en la figura 3, las fases en la formación del penacho de pulverización de un dispositivo de pulverización nasal tradicional son la fase de formación, la fase estable y la fase de disolución. Durante la fase de formación 10 (figura 3A), se producen inicialmente grandes gotas de líquido y se desplazan hacia arriba de manera lineal. Durante la fase estable (figura 3B), se produce la formación de una niebla fina. En la fase de disolución, la presión de vacío en la botella empieza a disminuir, haciendo que el penacho se estreche y se colapse (figura 3C). Por último, en la fase final del penacho (figura 3D), la pulverización en las fases de formación y disolución aterriza en el centro del penacho, produciendo de nuevo una corriente lineal de líquido.

- 15 10 En contraste, la figura 4 muestra la formación del penacho de la presente invención. Tan pronto como la presión hidráulica es mayor que la fuerza del resorte, se abre el sello de la punta (válvula) y el líquido se dispensa a través del actuador de pulverización nasal. La geometría de la boquilla permite que el producto se descomponga en una niebla fina, creando un penacho cónico incluso desde la fase de formación (figura 4A), a diferencia de la corriente lineal que se forma inicialmente usando un dispositivo de pulverización nasal tradicional. El penacho cónico se mantiene a lo largo de la fase estable (figura 4B) y la fase de disolución (figura 4C), a diferencia de la corriente lineal que se forma durante la fase de disolución usando un dispositivo de pulverización nasal tradicional. Al final de la carrera de distribución, la presión hidráulica cae y el resorte de la válvula diferencial en el actuador nasal cierra el sello de la punta justo debajo del orificio, cortando el penacho (figura 4D). La formación de un penacho cónico a lo 20 largo de las fases de formación de penachos aumenta el contacto de las gotitas con superficies de la mucosa intraluminal, y por lo tanto, puede aumentar la biodisponibilidad y reducir la variación de una administración a la 25 siguiente.

- Las características de un penacho de pulverización también se pueden evaluar analizando el patrón de 30 pulverización. Volviendo a la figura 2, se determina un patrón de pulverización tomando una fotografía de una sección transversal del penacho de pulverización **16** a una altura predeterminada del penacho. Una representación esquemática de un patrón de pulverización se muestra en la figura 5. El patrón de pulverización de la figura 5 es elíptico con un eje principal **24** y un eje menor **26**.

- 35 Se muestran patrones de pulverización ejemplares resultantes de la pulverización de una solución salina estándar en la figura 6. Se representan cuatro actuaciones de un pulverizador de solución salina. El patrón de pulverización del pulverizador salino muestra que la solución salina se distribuye uniformemente a través de la sección transversal del penacho de pulverización.

- 40 Por el contrario, los patrones de pulverización obtenidos al dispensar la formulación descrita en el ejemplo 2 (pero omitiendo la desmopresina) usando dispensadores idénticos son notablemente diferentes, como se muestra en la figura 7. Se representan cuatro actuaciones ejemplares. A diferencia de los patrones de pulverización de la figura 6, en los que las gotitas estaban presentes a lo largo de la sección transversal del penacho, las gotitas del placebo desmopresina se concentran de forma reproducible en el perímetro exterior del penacho de pulverización. La 45 desmopresina placebo es una emulsión que tiene una tensión superficial más baja que una pulverización nasal típica. Sin desechar ligando por la teoría, se cree que la tensión superficial de descenso proporciona gotitas más pequeñas que se expulsan más fiablemente a lo largo del perímetro del penacho de pulverización.

- 50 El aparato de pulverización actualmente preferido es una bomba disponible en Pfeiffer of America (Princeton, NJ), comercializada como la bomba nasal "libre de conservantes avanzada" o "APF", adaptada a una botella de vidrio de 5,0 ml. Administra una carga medida de 100 µl en un patrón de pulverización estrecho. La bomba incluye una válvula en la punta y un microfiltro para prevenir la contaminación microbiana. La válvula sella la punta hasta que el accionamiento de la bomba crea suficiente presión hidráulica para superar una fuerza elástica, momento en el que la válvula se abre y la formulación se dispensa como una niebla. Cuando el suministro de la dosis se completa y la 55 presión hidráulica disminuye, el resorte vuelve a cerrar la punta, deteniendo la liberación adicional del fármaco.

Preferiblemente, para promover la consistencia, el pulverizador administra la formulación activa como una multiplicidad de gotitas con una distribución de volumen media en el intervalo de 30 µm para D10 a aproximadamente 200 µm para D90. Esto significa que aproximadamente el 10 % de las gotitas son menores de

aproximadamente 30 µm de diámetro y el 90 % son menores de 200 µm de diámetro. Pueden utilizarse otras distribuciones. Las gotitas muy pequeñas tienden a ser inhaladas y pueden o no llegar a la circulación. Las gotitas grandes pueden no penetrar suficientemente en el lumen de las fosas nasales y pueden dar lugar a fugas y pérdidas. Dichas bombas dosificadoras aseguran que, con un protocolo de inyección adecuado, cada uso da como 5 resultado la expulsión de una cantidad medida y que una cantidad relativamente constante termina en contacto con la superficie de la mucosa nasal.

La composición dispuesta dentro del depósito comprende desmopresina, también denominada hormona antidiurética, 1-desamino-8-D-arginina vasopresina, o dDAVP. Es un análogo de vasopresina soluble en agua que 10 tiene un peso molecular de 1069,23. El material de calidad de fármaco está ampliamente disponible comercialmente como la sal de acetato. El término desmopresina, como se usa en el presente documento, se refiere a 1-desamino-8-D-arginina vasopresina y todos los otros análogos similares que tienen actividad antidiurética, incluyendo análogos de variantes alélicas activas de vasopresina humana, e incluyendo otros aniones. Véase, por ejemplo, los documentos US 3.980.631, y US 4.148.787.

15 La composición también incluye necesariamente al menos una sustancia que actúa como potenciador de permeación, es decir, una sustancia que aumenta el transporte neto de péptidos a través de las membranas mucosas desde el lumen nasal hasta el lecho capilar detrás del mismo. Se conocen muchos potenciadores de la permeación en la técnica, y hay muchas maneras de formular tales potenciadores con fármacos peptídicos con el fin 20 de aumentar eficazmente su biodisponibilidad. Los potenciadores de la permeación funcionan generalmente abriendo las uniones estrechas formadas entre las células epiteliales de la membrana mucosal, permitiendo de este modo la difusión del agente terapéutico dentro y a través de la membrana.

Se han llevado a cabo investigaciones significativas para mejorar la biodisponibilidad a través de las membranas 25 nasales dirigidas hacia el desarrollo de la administración intranasal de insulina. Véase, por ejemplo, los documentos U.S. 5.112.804 y U.S. 7.112.561. El aprendizaje de estos esfuerzos se puede aplicar en la formulación de composiciones de desmopresina a biodisponibilidad transmucosa mejorada. Generalmente, los potenciadores usados para promover el transporte de insulina son más eficaces para mejorar la biodisponibilidad de la 30 desmopresina transmucosa, ya que la concentración sanguínea diana de desmopresina son órdenes de magnitud menores que las dosis de insulina eficaces, y la desmopresina es un polipéptido mucho más pequeño (PM 1069 frente a 5808).

El potenciador de permeación utilizado en la composición de la invención puede incluir cualquier entidad que sea compatible con la administración de péptidos y facilite la absorción del péptido a través de la membrana mucosa 35 nasal. Los potenciadores actualmente preferidos son los denominados potenciadores de Hsieh. Véanse los documentos U.S. 5.023.252, 5.731.303, 7.112.561, y 7.244.703. Éstos son ésteres, diésteres, amidas, diamidas, amidinas, diamidinas, tioésteres, ditioésteres, tioamidas, cetonas o lactonas macrocíclicas. El resto macrocíclico contiene frecuentemente al menos doce átomos de carbono. El grupo preferido son los ciclopentadecanolidos divulgados en los documentos 5.023.252 y 7.112.561. Actualmente se prefieren ciclopentadecalactona o 40 ciclohexadecanova, véase el documento 7.244.703. La especie actualmente preferida es el ciclopentadecanolido, vendido bajo el nombre comercial CPE-215 por CPEX, Inc de Exeter, New Hampshire.

Muchos otros potenciadores menos preferidos descritos en la técnica como útiles para mejorar el paso a través de 45 barreras de tejido mucoso tales como la piel, el tracto GI u otras superficies mucosas también pueden adaptarse para su uso en los productos de la invención. Los ejemplos no limitativos incluyen sales biliares y otros ácidos grasos, ésteres de azúcares o ésteres de alcohol de azúcar tales como ésteres de sorbitán de ácidos alifáticos de cadena larga (véanse las Pat. N.º 5.122.383; 5.212.199 y 5.227.169). La mejora de la penetración de la membrana (piel) usando ésteres de alcohol alifático de ácido láctico se divulga en el documento U.S. 5.154.122. El documento U.S. 5.314.694 divulga el uso de ésteres de alcoholes de ácidos grasos, es decir, alcohol laurilílico y ácido láctico. Los 50 potenciadores de permeación potencialmente útiles incluyen sales biliares tales como colato sódico, glicocolato sódico, glicodesoxicolato sódico, taurodesoxicolato, desoxicolato sódico, taurodihidrofusidato sódico, taurocolato y ursodesoxicolato, litocolato sódico, quenocolato, quenodesoxicolato, ursocolato, ursodesoxicolato, hidrodesoxicolato, deshidrocolato, glicochenocolato, tauroquenocolato, y tauroquenodesoxicolato. También son útiles otros 55 potenciadores de la permeación tales como dodecilsulfato sódico (SDS), dimetilsulfóxido ("DMSO"), laurilsulfato sódico, sales y otros derivados de ácidos grasos saturados e insaturados, tensioactivos, análogos de sales biliares, o derivados naturales o sintéticos de sales biliares. El documento US 5.719.122 divulga glicéridos poliglicolizados que pueden emplearse como potenciadores de la permeación e incluyen glicéridos poliglicolizados saturados que consisten en glicéridos C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> y ésteres de polietilenglicol, tales como los disponibles bajo los nombres comerciales Gelucire RTM, por ejemplo, Gelucire RTM.33/01, 35/10, 37/02 o 44/14; glicéridos poliglicolizados insaturados que

consisten en glicéridos C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub> y ésteres de polietilenglicol tales como los disponibles bajo el nombre comercial Labrafil RTM, por ejemplo, Labrafil RTM WL 2609 BS o M 2125 CS; y glicéridos C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> poliglicolizados saturados, tales como los disponibles con el nombre comercial de Labrasol. Puede emplearse una mezcla de tales glicéridos poliglicolizados, por ejemplo Gelucire 44/14 y Labrasol.

- 5 Los potenciadores de la permeabilidad adecuados para su uso en la formulación de preparaciones de fármaco que entran en el torrente sanguíneo a través del tracto GI también pueden estar potencialmente adaptados para su uso en la presente invención. Estos incluyen, sin limitación, los descritos en el documento U.S. 20030232078, tales como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), potenciadores de la penetración de sales biliares tales como los mencionados anteriormente y potenciadores de permeación de ácidos grasos, tales como caprato de sodio, laurato de sodio, caprilato de sodio, ácido caprílico, ácido láurico y ácido caprílico, acil camitinas, tales como palmito carnitina, estearoil carnitina, miristoil carnitina y lauroil carnitina, y salicilatos, tales como salicilato de sodio, salicilato de 5-metoxi y salicilato de metilo. Los documentos U.S. 4.548.922 y 4.746.508 también divultan un sistema para suministrar proteínas y polipéptidos por vías intranasales u otras vías transmucosas utilizando intensificadores de 10 permeación de baja toxicidad de la familia de esteroides anfílicos, por ejemplo, derivados del ácido fusídico, para promover el transporte eficiente del fármaco a través de la superficie de la mucosa. Se ha demostrado que las 15 composiciones divulgadas, que son generalmente a base de agua, son útiles para la administración intranasal en seres humanos de una diversidad de proteínas y péptidos, incluyendo insulina, hormona de crecimiento humana y calcitonina de salmón, y son potencialmente útiles en el componente de composiciones de los dispensadores de la 20 invención.

Es muy difícil predecir qué potenciador funcionará mejor para un medicamento dado. Para la mejora de la permeación de la desmopresina, la eficacia real de un potenciador debe verificarse mediante experimentos de rutina de una naturaleza ya conocida por el experto en la técnica, por ejemplo, utilizando el modelo porcino o de rata. La 25 cantidad de potenciador de permeación incluida en el componente de formulación de la presente invención variará generalmente entre aproximadamente el 1% en peso y aproximadamente el 30 % en peso. La naturaleza exacta y la cantidad de potenciador variarán dependiendo, por ejemplo, del potenciador de permeación o composición potenciadora particular seleccionada, y de la naturaleza de otros componentes en la formulación. Por lo tanto, la concentración del potenciador de permeación dentro del medio de medicamento puede variarse dependiendo de la 30 potencia del potenciador. El límite superior para la concentración de potenciador se fija por el efecto tóxico o los límites de irritación de la membrana mucosa. La solubilidad del potenciador dentro del medio de medicamento puede limitar también la concentración de potenciador.

La composición puede formularse como una solución acuosa sencilla, típicamente ligeramente ácida, de 35 desmopresina, que contiene una molécula potenciadora de la permeabilidad soluble en agua o una composición potenciadora de la permeación multicomponente. Como alternativa, la composición puede formularse como un sistema de dos fases con una fase hidrófoba y una fase hidrófila. La composición, por supuesto, puede incluir otros componentes convencionales tales como emulsionantes o agentes tensioactivos para ayudar a estabilizar y mejorar la formación de gotas dentro de la estructura de la boquilla de pulverización, conservantes para aumentar la vida útil 40 o permitir el almacenamiento a temperatura ambiente, estabilizadores, controles de osmolaridad (sales), y un tampón o un sistema tampón. Las formulaciones se optimizan mejor empíricamente. Cualquier formulación candidata dada puede ser ensayada por administración intranasal a animales experimentales, por ejemplo, cerdos o ratas, o con las aprobaciones apropiadas después de pruebas preclínicas apropiadas, a seres humanos. El muestreo periódico de sangre revelará la concentración de desmopresina en diversos momentos después de la 45 administración para permitir el cálculo de la C<sub>máx</sub> y otras variables y la consistencia de la administración a la circulación entre dosis sucesivas, tanto entre paciente como intra paciente.

### Ejemplos

50 **Ejemplo 1: Ejemplo de protocolo de ensayo de formulación**

Este ejemplo describe cómo probar una formulación candidata dada para la eficacia en el transporte a través de las membranas nasales. Supone el ensayo de composiciones que comprenden potenciadores de permeabilidad solubles en agua "A" y "B" y trata de medir la fracción de desmopresina que penetra en la mucosa nasal y entra en el 55 torrente sanguíneo en un intervalo de dosis bajas, y cómo esta biodisponibilidad se altera en función de la identidad y la concentración de estos diferentes potenciadores.

Por lo tanto, a modo de ejemplo, se pueden preparar cuatro formulaciones que tienen las siguientes composiciones.

Tabla 2

Composiciones de ensayo de formulación nasal				
Formulación	1	2	3	4
Desmopresina (μg/ml)	2	2	2	2
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (mM)	16	16	16	16
Ácido cítrico (mM)	8	8	8	8
NaCl (mM)	145	145	145	145
pH	4,9	4,9	4,9	4,9
Potenciador de permeación mg/ml	"A" 2 mg/ml	"A" 10 mg/ml	"B" 2 mg/ml	"B" 10 mg/ml

Una gota de 10 μl de cada formulación contendrá 0,02 μg (20 ng) de desmopresina. Se aplica una gota de cada composición candidata a una fosa nasal en cada una de tres ratas anestesiadas, con un peso, por ejemplo, de entre 5 225 y 250 gramos. Se extrae sangre antes de la dosificación y a los 10, 20, 40, 60 y 120 minutos después de la dosificación. La concentración de desmopresina de cada muestra de sangre se determina usando, por ejemplo, un inmunoensayo con suficiente sensibilidad a las bajas concentraciones de desmopresina pg en las muestras. A partir de estos datos, se puede calcular la C<sub>máx</sub> para cada formulación y todas las composiciones ensayadas pueden ser clasificadas para el paso eficaz de desmopresina a través del tejido de la mucosa nasal de rata. Las formulaciones 10 prometedoras pueden ensayarse adicionalmente, por ejemplo, mediante la introducción de una pulverización de una formulación dada, volumen y concentración de desmopresina en la fosa nasal de cerdos de ensayo. De nuevo, se extraen muestras de sangre y se puede determinar la C<sub>máx</sub>, AUC, u otras medidas de biodisponibilidad del fármaco. Estos datos, a su vez, permiten la preparación de formulaciones de ensayo para su uso en un ensayo clínico de fase 15 I, con el objetivo de diseñar un dispensador de seguridad que, cuando se usa correctamente, producen una concentración de fármaco de desmopresina dentro de un intervalo de concentración diana de dosis baja.

### Ejemplo 2: Formulación ejemplar

- Solución madre de emulsión Para producir una solución madre de emulsión, se añaden los siguientes ingredientes 20 en partes en peso a un recipiente equipado con una barra de agitación y se mezclan durante 15 minutos a 60-65 °C.
- 180 partes de solución monolaurato de sorbitán (Span-20) (12 mg/ml)
  - 30 partes de solución acuosa de polisorbato 20 (Tween-20) (2 mg/ml)
  - 400 partes de emulsión acuosa de aceite de semilla de algodón (26,6 mg/ml)
  - 600 partes de emulsión acuosa de ciclopentadecanolida (CPE-215) (40 mg/ml)
- 25 Agua para producir 1.500 gramos de tamaño total del lote
- Después de la mezcla, la preparación se homogeneiza utilizando una mezcla de alta velocidad a 6500 RPM + durante 20-25 minutos para producir una emulsión fina. Esta solución se esteriliza en autoclave para asegurar la esterilidad.
- 30 Solución de tampón Para producir una solución madre de tampón de ácido cítrico, se añaden los siguientes ingredientes en partes en peso a un recipiente equipado con una barra de agitación y se mezclan durante 5 minutos a 60-65 °C.
- 6200 partes de agua
  - 35 16 partes de una solución acuosa de ácido cítrico anhídrico (1,85 mg/ml)
  - 76 partes de citrato sódico, solución acuosa dihidratada (8,9 mg/ml)
  - 104 partes de solución acuosa de polisorbato 20 (Tween-20) (12 mg/ml)
- Aqua para producir 8.500 gramos de tamaño total del lote
- 40 Solución de desmopresina Para producir una solución madre de desmopresina, se añaden 0,111 partes de acetato de desmopresina trihidrato a solución madre de tampón suficiente para producir 100,0 ml de solución, y se agita hasta que se disuelve toda la desmopresina para producir una solución madre que tiene una concentración de 100 μg de desmopresina/ml. A partir de esta solución madre se preparó una solución de 10 μg/ml por dilución.
- 45 Se filtraron alícuotas de la solución madre de 10 μg/ml para eliminar cualquier contaminación bacteriana y se diluyeron con un volumen igual de solución madre de emulsión para producir formas de dosis libres asépticas conservantes que comprendían 5 μg/ml de desmopresina, pH 5,5, que contenía ciclopentadecanolida al 2 %. Estos se embotellaron en botellas estériles de pulverización con bomba equipadas con pulverizadores de bomba Pfeiffer APF que suministran 100 μl por pulverización medida, o 0,50 μg de desmopresina, o 500 ng de desmopresina por 50 pulverización. El líquido no contiene microorganismos detectables. La bomba Pfeiffer APF desecharable disponible comercialmente comprende un mecanismo que evita el relleno de aire potencialmente contaminado después de que

la bomba ha sido accionada y, por lo tanto, mantiene una esterilidad sustancial de cada dosis dispensada. Éstos se probaron en seres humanos para determinar la concentración de sangre que administraron, la duración de la antidiuresis, sus propiedades farmacocinéticas, etc., como se expone a continuación.

##### **5 Ejemplo 3: Ensayo clínico del producto prototipo**

Un estudio clínico usando un dispensador de seguridad que incorpora la invención descrita anteriormente en sujetos adultos humanos en un estado cargado de agua demostró que las dosis administradas por vía intranasal de 500 ng a 2000 ng (uno a cuatro pulverizaciones) produjeron efectos antidiuréticos en una relación proporcional a la dosis 10 para duraciones de 2 a 7 horas. Las concentraciones en sangre máximas variaban de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 10 pg/ml. Ninguno de los sujetos de ensayo mostró disminuciones relacionadas con el fármaco en el suero sódico.

El estudio preliminar abierto de los efectos y la farmacocinética de los dispensadores prototipo se llevó a cabo con 15 seis sujetos de sexo masculino y seis de sexo femenino sanos, cargados de agua y no fumadores siguiendo el protocolo descrito generalmente a continuación. En resumen, cada sujeto se dosificó hasta cuatro veces durante un período de una semana con dosificación administrada cada dos días. En los días uno, tres y cinco a los sujetos se les administró por vía intranasal dosis escalonadas de la formulación de pulverización nasal desmopresina de dosis baja descrita anteriormente. El día siete, a los sujetos se les administró una sola inyección en bolo de dosis baja de 20 desmopresina, por vía intradérmica o subcutánea como comparación. Todos los sujetos fueron examinados antes del primer tratamiento, incluyendo evaluaciones de la historia clínica, examen físico completo incluyendo examen nasofaríngeo, química sérica incluyendo osmolalidad sérica, análisis de orina incluyendo osmolalidad en la orina.

El día uno se pidió a todos los sujetos que orinaran por la mañana antes del desayuno, y posteriormente los sujetos 25 iniciaron el proceso de carga de agua. La carga de agua asegura que un paciente no genera vasopresina endógena, y por consiguiente permite el aislamiento del efecto de la desmopresina exógena. Para lograr una diuresis en estado estable, los sujetos fueron dirigidos a beber un volumen de agua correspondiente al menos al 1,5 % y hasta el 3 % del peso corporal. El proceso de carga de agua comenzó aproximadamente dos horas antes de la dosificación del primer sujeto. Se pidió a los sujetos que orinasen cada 20 minutos. Para asegurar un estado continuo de carga de agua, los sujetos reemplazaron su pérdida de producción urinaria con una cantidad equivalente de fluido. La pérdida insensible no fue medida ni reemplazada. Cuando la tasa de producción urinaria excedió 10 ml/min en dos mediciones consecutivas (definidas como estado de carga de agua) en los sujetos, se inició la dosificación. Los sujetos se mantuvieron en el estado de carga de agua con una ingesta de fluido equivalente frente a la pérdida de fluido.

35 A cada sujeto se le dosificó entonces por vía intranasal una pulverización (100 µl que contenían 0,5 µg de desmopresina) de la formulación de pulverización nasal en la fosa nasal derecha o izquierda. El volumen de orina se midió en intervalos de 20 minutos desde el inicio de la carga de agua (al menos dos horas antes de la dosificación) hasta el momento en que la producción de orina del sujeto regresa al valor inicial (nivel de producción urinaria que 40 excede 10 ml/minuto en tres mediciones consecutivas de 20 minutos) después de la dosis. La osmolalidad sérica y el sodio se midieron antes de la dosificación y a las 2, 4, 6 y 8 horas después de la dosis.

El muestreo de sangre para determinaciones farmacocinéticas se realizó 1, 1,5, 2, 3, 4 y 6 horas después de la dosis. Se recogieron dos muestras de sangre de siete ml en cada punto de tiempo. La concentración de 45 desmopresina se determinó mediante un inmunoensayo de radio validado. La concentración de desmopresina en el plasma se analizó para el voluntario individual en cada grupo, mediante el uso de métodos no compartimentales utilizando el software disponible comercialmente WinNonlin™ Pro, ver. 3.2 (Pharsight Corporation, Estados Unidos). Para el análisis y para la estadística descriptiva de las concentraciones se ajustó en "LOQ/2" un valor de concentración plasmática inferior al límite de cuantificación ("LOQ") seguido de valores por encima del límite. Los 50 valores inferiores a LOQ no seguidos de valores por encima de LOQ se excluyeron del análisis y se ajustaron a cero en la estadística descriptiva de las concentraciones.

Los días dos, cuatro y seis los sujetos ayunaron comenzando a las 8 pm hasta el desayuno al día siguiente y se les instó a beber de uno a dos litros de agua entre las 7 pm y las 9 pm. Posteriormente, debían beber fluido *ad libitum* 55 hasta el comienzo de la carga de agua al día siguiente.

El tercer día, los sujetos recibieron una pulverización de desmopresina en cada fosa nasal (volumen total de 200 µl equivalente a 1000 ng de desmopresina). Aparte del nivel de dosis, todos los procedimientos fueron los mismos que los descritos para el primer día.

El quinto día, todos los sujetos recibieron un volumen total de 2000 ng de desmopresina (una pulverización nasal en cada fosa nasal seguida cinco minutos más tarde de una segunda pulverización en cada fosa nasal). Aparte del nivel de dosis, todos los procedimientos fueron los mismos que los descritos para el primer día.

5

El día siete, tres sujetos masculinos y tres femeninos recibieron una única inyección intradérmica en bolo de solución de desmopresina (150 µl de solución de 0,8 µg/ml equivalente a 120 ng de desmopresina), y los otros seis sujetos recibieron una única inyección subcutánea de desmopresina (150 µl de solución de 0,8 µg/ml equivalente a 120 ng de desmopresina). Aparte del paradigma de dosificación, todos los procedimientos fueron los mismos que se describieron en el primer día.

Los parámetros farmacocinéticos se derivaron de la concentración individual de desmopresina encontrada en muestras de sangre frente a curvas de tiempo de desmopresina, incluidas AUC y  $C_{\text{máx}}$ . Los valores de ensayo inferiores al límite de detección del inmunoensayo de desmopresina (<1,25 pg/ml) se establecieron igual a cero con 15 fines de concentración media. Los valores de ensayo inferiores al nivel de detección que se produjeron entre dos concentraciones distintas de cero se consideraron "ausentes" para calcular el AUC. Las mediciones de la concentración sanguínea del estudio de la dosis de 0,5 µg no se llevaron a cabo ya que a menudo no eran fiables y estaban por debajo del límite de detección. Dado que el análisis tradicional dio como resultado muchas combinaciones sujeto/tratamiento que no eran evaluables para  $T_{1/2}$  o AUC, se planteó una hipótesis de que para un 20 sujeto dado, la semivida sería consistente de un tratamiento a otro. Por lo tanto, mientras uno de los tres tratamientos generó una semivida terminal evaluable, ese valor podía usarse para extrapolar el AUC para los tratamientos que no tenían semivididas evaluables. Por consiguiente, se calculó una semivida terminal media ( $T_{1/2}$  media) para cada sujeto que incluía un tratamiento con semivididas evaluables en ese sujeto. Diez de los doce sujetos 25 tenían semivididas evaluables para al menos un tratamiento. El AUC se puede calcular para cada tratamiento y sujeto usando el valor calculado promedio  $T_{1/2}$ .

Se determinó que aparte de un paciente anómalo, los 11 pacientes del estudio tenían concentraciones pico de fármaco desmopresina a un nivel de dosis de 2000 ng de entre 3,9 y 10 pg/ml. Además, 9 de los 11 alcanzaron concentraciones de fármaco entre 5,18 y 8,4 pg/ml. Esto en solitario ilustra la consistencia de la concentración en 30 sangre obtenida utilizando el dispensador prototípico descrito anteriormente. Además, como resultado del estudio, se calcularon los siguientes valores de AUC y  $C_{\text{máx}}$ . El coeficiente de variación calculado de cada punto de datos se indica entre paréntesis.

Tabla 3

	1000 ng por vía nasal (2 pulverizaciones)	2000 ng por vía nasal (4 pulverizaciones)	Inyección subcutánea de 120 ng	Inyección intradérmica de 120 ng
$C_{\text{máx}}$ pg/ml	N = 7	N = 12	N = 6	N = 6
	2,79 ± 1,44 (51,6 %)	6,24 ± 2,25 (36,0 %)	2,77 ± 0,98 (35,4 %)	1,93 ± 0,46 (23,8 %)
AUC pg·h/ml	N = 10	N = 10	N = 6	N = 4
	5,36 ± 5,92 (110,5 %)	11,59 ± 7,9 (68,0 %)	7,85 ± 4,21 (53,6 %)	4,46 ± 3,09 (69,4 %)
$T_{1/2}$ h	N = 3	N = 8	N = 3	N = 2
	1,13 ± 0,30 (26,3 %)	1,33 ± 0,56 (42,3 %)	2,09 ± 0,32 (15,4 %)	1,39 ± 0,61 (43,5 %)

35

Pueden obtenerse dos conclusiones de estos datos. En primer lugar, el coeficiente de variación de  $C_{\text{máx}}$  de desmopresina administrada por vía intranasal utilizando el dispensador de seguridad de la invención para la dosis de 1000 ng (51,6 %) es sólo aproximadamente un 30 % mayor que el coeficiente de variación de  $C_{\text{máx}}$  de una dosis de desmopresina administrada por vía subcutánea y diseñada para producir concentraciones en sangre bajas comparables. El coeficiente de variación medido de  $C_{\text{máx}}$  de desmopresina administrada por vía intranasal utilizando la composición dispensada de la invención para la dosis de 2000 ng (36,0 %) es aproximadamente igual al coeficiente de variación de  $C_{\text{máx}}$  de la dosis subcutánea. Estos datos preliminares apoyan la hipótesis de que la formulación de la invención se caracteriza efectivamente por un coeficiente de variación de  $C_{\text{máx}}$  comparable al de las dosis subcutáneas de desmopresina diseñadas para conseguir una concentración sanguínea baja comparable. 40 45 Esto está en marcado contraste con las formas de dosis de desmopresina intranasal comercialmente disponibles que, a pesar de estar diseñadas para proporcionar concentraciones sanguíneas mucho más altas, tienen una variación mucho mayor en la  $C_{\text{máx}}$ , una variación que contribuye a la inducción estocástica de un estado hiponatrémico.

50 En segundo lugar, ha de apreciarse que tanto el AUC como la  $C_{\text{máx}}$  que se producen por esta formulación

dispensada por vía intranasal de acuerdo con la invención parecen ser directamente linealmente proporcionales a la dosis. Por lo tanto, la dosis intranasal de 1000 ng produce una  $C_{máx}$  de  $2,79 \pm 1,44$  pg/ml, mientras que la dosis de 2000 ng produce un valor de  $6,24 \pm 2,25$ ; la dosis intranasal de 1000 ng da como resultado un AUC de  $5,36 \pm 5,92$ , que se duplica aproximadamente a  $11,59 \pm 7,9$  cuando se duplica la dosis. Esto sugiere que la desmopresina 5 puede dispensarse de forma fiable por vía intranasal para conseguir de manera reproducible un efecto antidiurético de duración limitada sin riesgo sustancial de los miembros de una población de pacientes que desarrollan hiponatremia. También sugiere que un dispensador que suministra una dosis baja se puede usar a través de múltiples pulverizaciones para lograr cualquiera de varias duraciones de antidiuresis en un paciente dado, o que se 10 puede vender un dispensador para atender a diferentes poblaciones de pacientes siempre que haya una instrucción apropiada sobre cuántos pulverizadores deben utilizarse para producir una duración de efecto dada en una población dada.

Los resultados de este estudio sugieren que la pulverización nasal de desmopresina de dosis baja que incorpora la invención proporciona parámetros farmacocinéticos mejorados y más reproducibles a concentraciones sanguíneas 15 bajas y relativamente consistentes y proporciona una  $C_{máx}$  proporcional a las dosis administradas.

La producción de orina y la osmolaridad de orina se midieron justo antes de la administración nasal de 2000 ng de la composición farmacéutica de desmopresina y durante un periodo de hasta aproximadamente 10 horas (600 minutos) después de la administración. La figura 8 muestra la producción media de orina para sujetos masculinos y 20 femeninos. Como se evidencia por los datos, la producción de orina disminuyó a menos de 8 ml/minuto dentro de los 20 minutos después de la administración de la desmopresina por nariz (en individuos cargados de agua). La producción de orina permaneció inferior a 8 ml/minuto durante un periodo que se extendía hasta aproximadamente 400 minutos después de la administración. La figura 9 muestra la osmolaridad media de la orina para el mismo grupo de sujetos masculinos y femeninos que en la figura 8. La osmolaridad de la orina aumentó a más de 25 aproximadamente 400 mOsmol/kg dentro de los 40 minutos después de la administración de 2 µg de desmopresina por vía nasal y permaneció superior a aproximadamente 400 mOsmol/Kg durante unos 250 minutos después de la administración de la desmopresina por la nariz.

Un segundo estudio separado en pacientes adultos con nocturia estableció que dosis de 500 y 1000 ng (una o dos 30 pulverizaciones administradas por vía intranasal) produjeron drásticas disminuciones terapéuticas en el número de evacuaciones urinarias nocturnas igual o inferior a uno por noche en 41 de 43 pacientes. Los niveles séricos de sodio permanecieron dentro de los límites normales durante todo el tratamiento.

#### Ejemplo 4: Prueba de patrón de pulverización

35 Para evaluar las características de los penachos de pulverización de la formulación de desmopresina, se utilizó la instrumentación SprayVIEW que funcionaba a través de la plataforma de software Viota® de Proveris. Se determinó un patrón de pulverización tomando una fotografía de una sección transversal del penacho de pulverización por encima de una altura predeterminada del penacho. Las mediciones del patrón de pulverización incluyeron eje mayor, 40 eje menor, elipticidad, inclusión, inclinación,  $Dmín$ ,  $Dmáx$ , ovalidad, perímetro, área y % de área. Los penachos se generaron usando una bomba disponible en Pfeiffer of America (Princeton, NJ) y comercializada como la bomba nasal "libre de conservantes avanzada" o "APF".

45 La figura 10 muestra patrones de pulverización ejemplares creados en cada una de seis actuaciones de un dispositivo de pulverización nasal que contiene desmopresina. Las figuras 10A-10C muestran un patrón de pulverización medido desde 3 cm por encima de la punta del dispositivo, y las figuras 10D-10F muestran un patrón de pulverización medido a partir de 6 cm por encima de la punta del dispositivo. Las áreas de la sección transversal con densidades de gotitas altas e intermedias se muestran en tonos más claros de gris y blanco. Las áreas de la sección transversal con las densidades de gotitas más bajas se muestran en tonos más oscuros de gris y negro. 50 Cada patrón de pulverización muestra que la densidad de gotitas es mayor a lo largo del perímetro exterior del penacho, y más baja en el centro del penacho. La Tabla 4 muestra las mediciones del patrón de pulverización de las figuras 10A-F.

Tabla 4

	Eje mayor (mm)	Eje menor (mm)	Elipticidad	Inclusión	Inclinación (grados)	$Dmín$ (mm)	$Dmáx$ (mm)	Ovalidad	Perímetro (mm)	Área	% de área ( $\text{mm}^2$ )
9A	48,7	46,4	1,051	0,046	64,8	45,3	50,6	1,118	154,8	1811,7	9,5
9B	31,0	27,3	1,134	0,090	18,2	25,2	32,2	1,276	95,5	685,2	3,6

<b>9C</b>	32,5	22,8	1,426	0,130	101,2	20,6	33,0	1,602	94,4	597,7	3,1
<b>9D</b>	103,2	94,2	1,096	0,040	54,2	91,2	107,7	1,180	329,5	7723,3	20,1
<b>9E</b>	63,4	55,0	1,153	0,083	54,3	52,2	68,6	1,314	205,6	2771,9	7,2
<b>9F</b>	72,3	51,0	1,417	0,130	62,8	46,4	72,4	1,562	218,1	2927,0	7,6

La Tabla 5 muestra la distribución del tamaño de gotitas para penachos de desmopresina ejemplares de la presente invención. Para determinar la distribución del tamaño de las gotitas, se midieron los tamaños de gotitas que resultaron de las actuaciones ("disparos") de tres dispositivos de pulverización nasal ("botella") por difracción láser. Las mediciones se tomaron a una altura de 3 cm o 6 cm por encima de la punta del dispositivo de pulverización, como se indica.

- "D<sub>10</sub>" se refiere al diámetro de gotita para el cual el 10% del volumen líquido total de la muestra consiste en gotitas de un diámetro menor ( $\mu\text{m}$ ). "D<sub>50</sub>" se refiere al diámetro de gotita para el cual el 50% del volumen líquido total de la muestra consiste en gotitas de un diámetro menor ( $\mu\text{m}$ ), también conocido como el diámetro medio de masa. "D<sub>90</sub>" se refiere al diámetro de gotita para el cual el 90% del volumen líquido total de la muestra consiste en gotitas de un diámetro menor ( $\mu\text{m}$ ).
- 15 "Tramo" se refiere a la medición de la anchura de la distribución, en la que un valor menor se correlaciona con una distribución más estrecha. "% de RSD" se refiere al porcentaje de desviación estándar relativa, la desviación estándar dividida por la media de la serie y multiplicada por 100, también conocido como % de Cv.

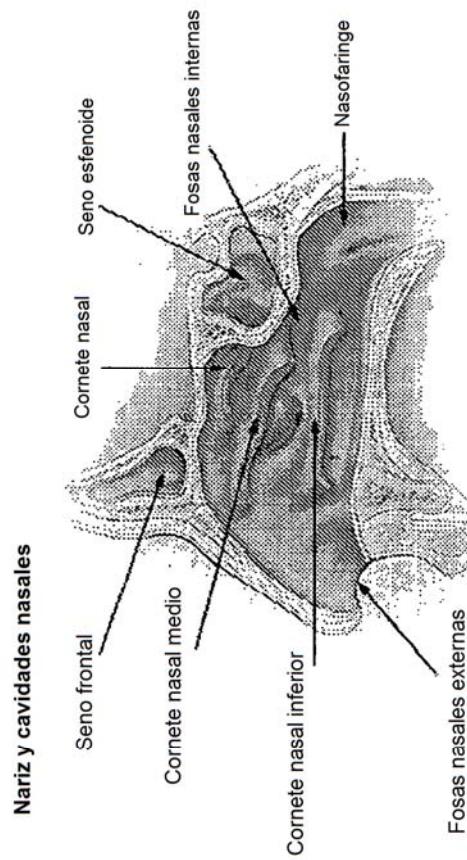
Tabla 5

Distribución del tamaño de las gotitas por difracción láser						
Disparo	Botella	Diámetro			Tramo	Volumen <10 $\mu\text{m}$ (%)
		D <sub>10</sub>	D <sub>50</sub>	D <sub>90</sub>		
3 cm Disparo 6	1	46,7	134,5	308,8	1,9	0,2
	2	27,4	69,2	168,4	2,0	0,5
	3	27,2	66,0	162,2	2,0	0,5
	Promedio	33,8	89,9	213,1	2,0	0,4
	RSD (%)	33,2	43,0	38,9	2,7	51,1
3 cm Disparo 29	1	25,8	59,1	143,8	2,0	0,7
	2	23,5	55,0	141,0	2,1	0,8
	3	26,4	62,8	158,6	2,1	0,6
	Promedio	25,2	59,0	147,8	2,1	0,7
	RSD (%)	6,0	6,7	6,4	3,6	18,2
Promedio		29,5	74,4	180,5	2,0	0,5
RSD (%)		29,0	40,1	35,3	3,4	40,9
6 cm Disparo 6	1	37,0	84,1	242,2	2,4	0,2
	2	25,9	48,7	112,9	1,8	0,5
	3	31,5	55,3	135,1	1,9	0,4
	Promedio	31,5	62,7	163,4	2,0	0,4
	RSD (%)	17,7	30,0	42,3	17,5	40,3
6 cm Disparo 29	1	40,1	110,3	285,7	2,2	0,2
	2	26,9	47,3	96,0	1,5	0,6
	3	28,5	51,7	111,5	1,6	0,5
	Promedio	31,8	69,8	164,4	1,8	0,4
	RSD (%)	22,6	50,4	64,1	23,0	52,9
Promedio		31,7	66,2	163,9	1,9	0,4
RSD (%)		18,2	38,5	48,6	19,6	43,5

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de materia que comprende una dosis de desmopresina intranasal en forma de un penacho eyectada durante un intervalo de tiempo desde la boquilla de un dispositivo de pulverización de dosis medida, comprendiendo el penacho un volumen de gotitas en movimiento que definen un volumen cónico que tiene un eje central y un vértice en la boquilla del dispositivo de pulverización, en la que la densidad de gotitas (número de gotitas por volumen unitario) dentro del volumen cónico aumenta en una dirección normal al eje, comprendiendo las gotitas: (a) entre 1 µg y 5,0 µg de desmopresina ; O (b) aproximadamente 0,75 µg de desmopresina, sirviendo el penacho para aumentar el contacto de las gotitas con superficies de la mucosa luminal intranasal, en el que dichas gotitas comprenden además:
  - (a) una emulsión de aceite en agua; y
  - (b) un potenciador de permeación de ciclopentadecanoluro,
- 15 para su uso en un método para inducir un efecto antidiurético en un paciente, comprendiendo el método administrar por vía intranasal la composición para inducir la antidiuresis durante menos de aproximadamente seis horas.

**Figura 1**



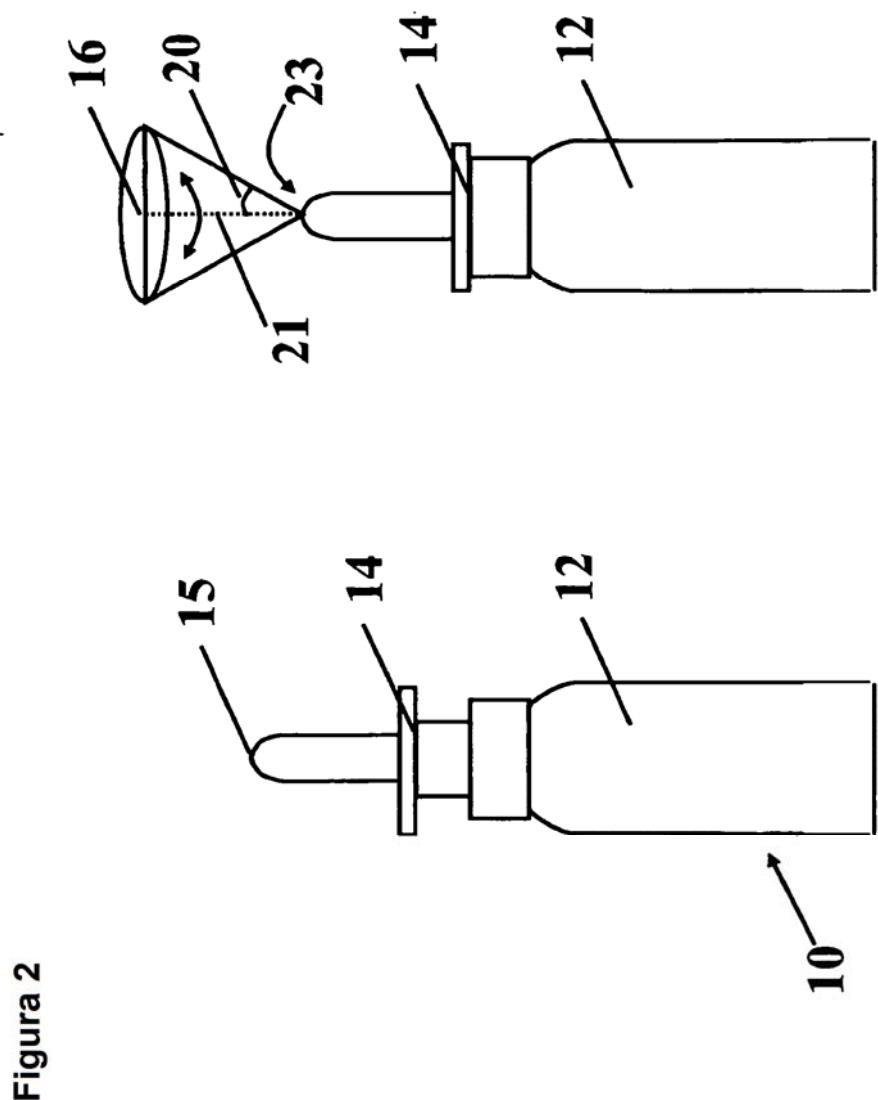
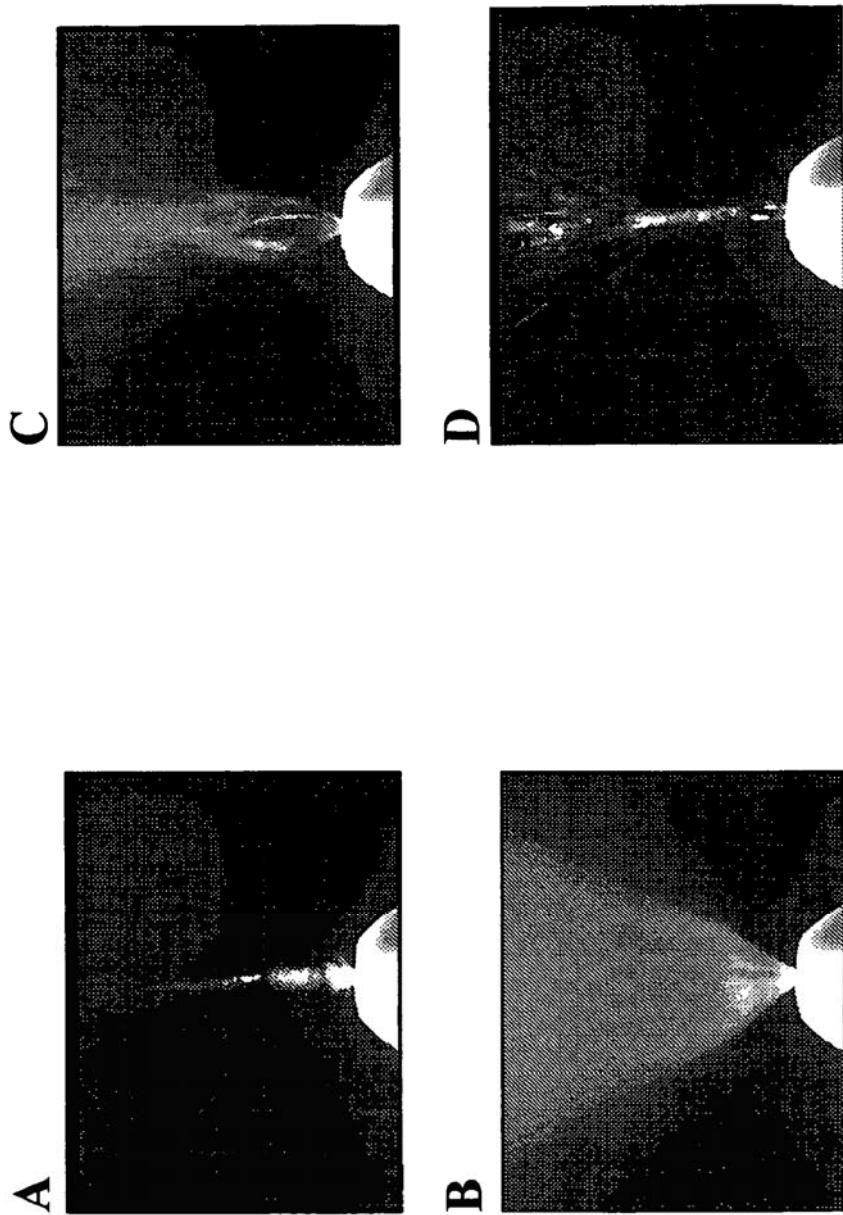
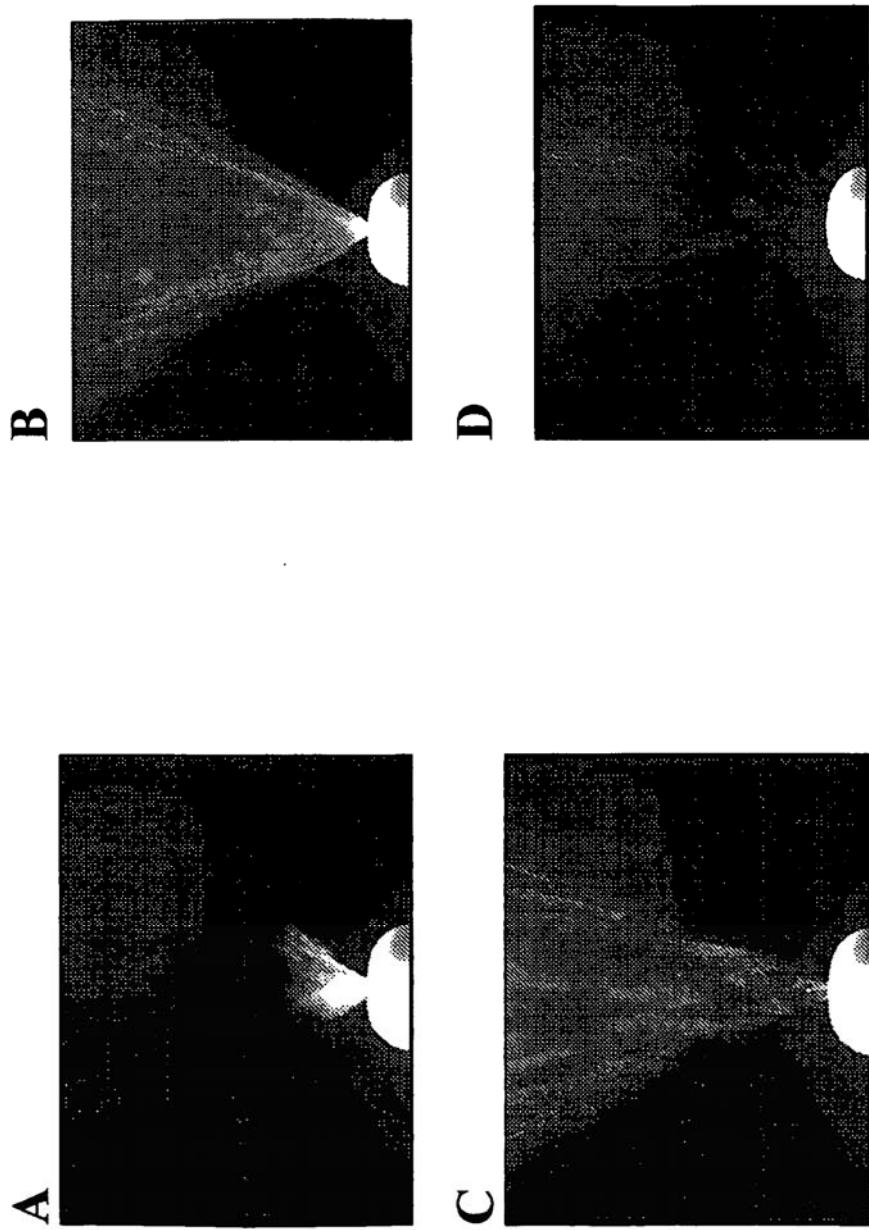


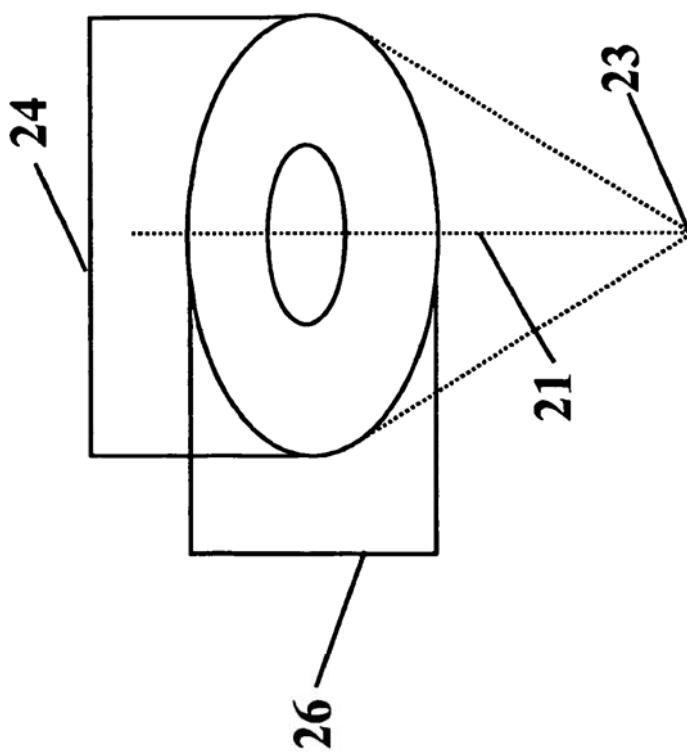
Figura 2

**Figura 3**



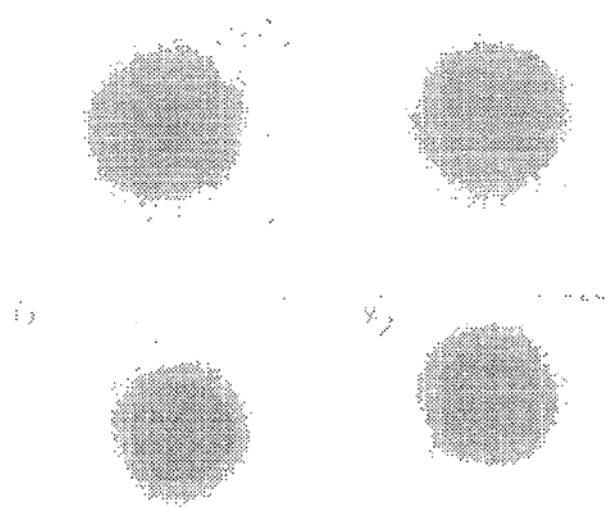
**Figura 4**





**Figura 5**

**Figura 6**



**Figura 7**

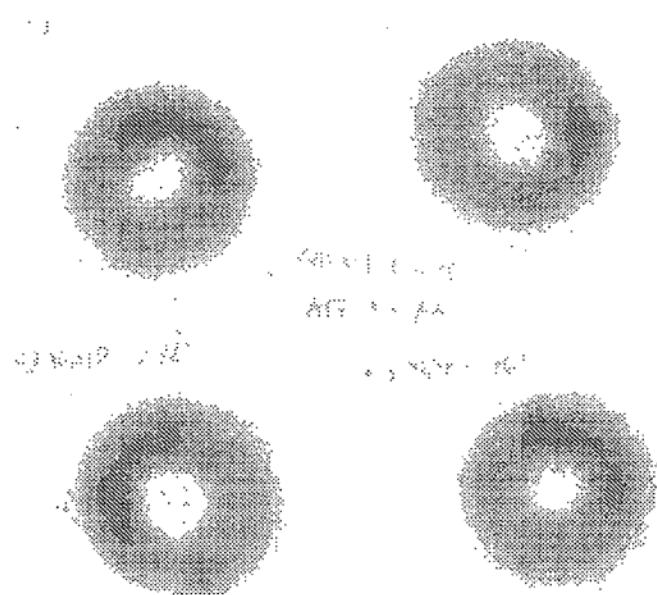
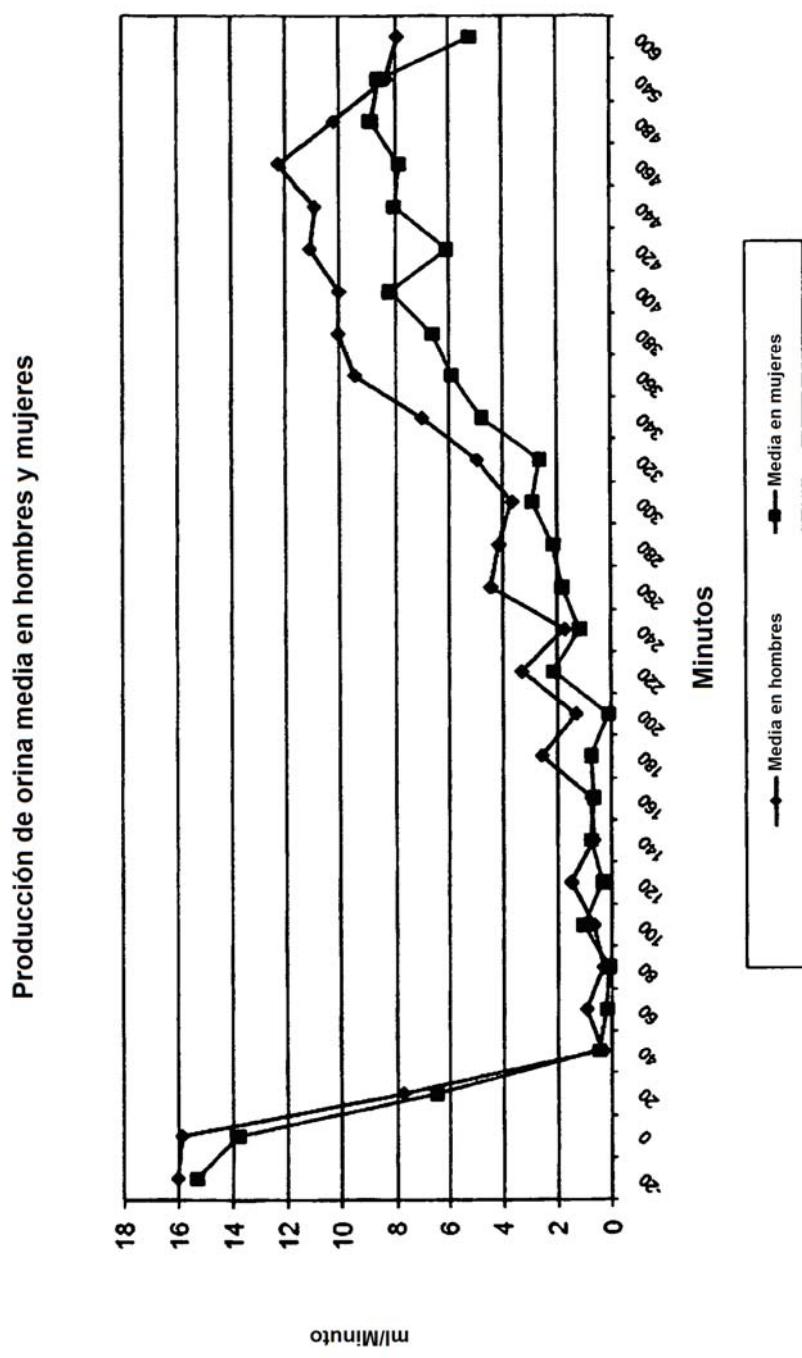
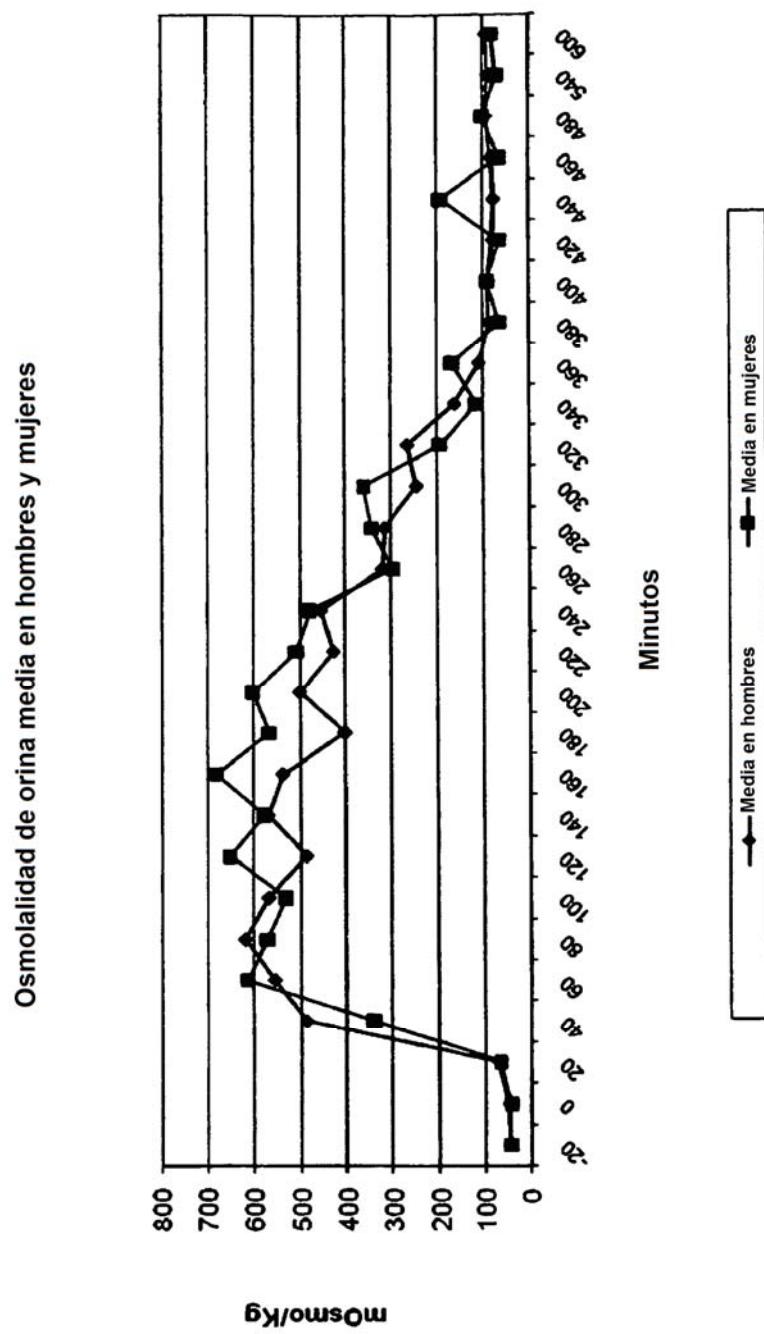


Figura 8: Producción media de orina



**Figura 9: Osmolaridad de orina media**



**Figura 10**

