

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 345**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/4025** (2006.01)

**A61K 31/11** (2006.01)

**A61M 11/02** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

**A61M 15/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2009 PCT/US2009/068962**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10075266**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2009 E 09796558 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2381923**

54 Título: **Administración intranasal de desmopresina**

30 Prioridad:

**22.12.2008 US 139871 P**

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

**03.12.2018**

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**

Observaciones :

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

ES 2 692 345 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 intranasal de desmopresina

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención describe composiciones y dispositivos para administración intranasal de desmopresina, para inducir efectos antidiuréticos, tales como postergación de la micción en un paciente mientras se minimiza la probabilidad de que el paciente padezca hiponatremia.

10

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina, dDAVP®) es un análogo de vasopresina. La desmopresina tiene actividad vasopresora disminuida y actividad antidiurética aumentada en comparación con la vasopresina, y, a diferencia de la vasopresina, no afecta adversamente a la regulación de la presión arterial. Esto permite que la desmopresina se utilice clínicamente para antidiuresis sin causar aumentos significantes en la presión arterial. La desmopresina está disponible en el mercado como la sal de acetato y se prescribe comúnmente para la enuresis nocturna primaria (PNE) y la diabetes insípida central.

15

20 La desmopresina es un pequeño péptido y se caracteriza por una escasa biodisponibilidad. Para el tratamiento de padecimientos graves tal como diabetes insípida craneal, se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea, las rutas que esencialmente están 100% biodisponibles. Cuando se toma en formas de dosis comercializadas de administración oral, sublingual y aerosol nasal, la biodisponibilidad es escasa. La dosis orales (píldoras) tienen una biodisponibilidad mucho menor del uno por ciento, producen un amplio intervalo de concentraciones en sangre del fármaco dependiendo de muchos factores, y producen una duración indeterminada generalmente de efecto antidiurético. También se ha sugerido la administración de desmopresina a través de la mucosa bucal y transdérmica. Las formas de dosificación intranasales han sido aprobadas para el tratamiento de PNE, pero el producto comercialmente disponible (Minirin™) se ha declarado no apto para este uso.

25

30 La hiponatremia es una afección en la que la concentración de sodio en el plasma es muy baja, por ejemplo, debajo de aproximadamente 135 mmol/l. La hiponatremia grave puede dar como resultado anomalías electrolíticas que pueden causar arritmias cardíacas, ataques al corazón, ataques o ictus. Un estado hiponatémico en pacientes con terapia de desmopresina administrada se produce cuando los canales de agua en los riñones del paciente se activan por el fármaco y el paciente consume líquidos acuosos. Esto puede no siempre dar como resultado la reducción de la osmolaridad sanguínea, disminución de la concentración de sodio, y daño neurológico consecuente. Algunos pacientes con un régimen de desmopresina presentan hiponatremia de repente después de haber tomado el fármaco sin problemas durante largos periodos. Otros desarrollan la afección muy pronto en el régimen terapéutico. En resumen, la incidencia de la hiponatremia ha sido ampliamente considerada como un efecto secundario estocástico de la terapia con desmopresina antidiurética, evitable sólo por evitar la ingesta de fluido mientras están bajo el efecto del fármaco.

40

Recientes muertes por hiponatremia se han atribuido a la ingesta excesiva de agua mientras se estaban bajo la influencia de la desmopresina. Como un resultado de estas experiencias, la U.S. Food & Drug Administration ha advertido recientemente a los médicos que el uso de desmopresina debe ser limitado, ya que no está indicada como apropiada para ciertas afecciones, tal como enuresis nocturna primaria (PNE), y se ha mantenido en la "caja negra" del fármaco. La advertencia reciente establece que "[ciertos pacientes, incluyendo niños tratados con la formulación intranasal de [acetato de desmopresina] para enuresis nocturna primaria (PNE), están en riesgo de desarrollar hiponatremia grave que puede dar como resultado ataques o muerte".

45

50 En la actualidad, el etiquetado aprobado para desmopresina administrada por vía intranasal para el tratamiento de PNE indica que la biodisponibilidad en la formulación es del 3-5% y se recomienda una dosificación de 10-40 microgramos al día. Las concentraciones de plasma/suero máximas promedio logradas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) con una dosis intranasal típica (20 µg, 10 µg en cada fosa nasal) de desmopresina para PNE es al menos aproximadamente 20-30 pg/ml, basado en el 3-5% de biodisponibilidad con un intervalo de 6 a 10 veces. Mientras las formulaciones existentes de desmopresina han demostrado ser adecuadas para muchos pacientes cuando se usa para estas indicaciones clínicas, la eficacia variable y episodios hiponatémicos ocasionales siguen siendo los problemas relacionados con la variabilidad mencionada anteriormente.

55

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

desmopresina. El documento WO05/01183 describe un aerosol nasal que comprende un depósito de desmopresina y un potenciador de la permeación (tal como sales biliares). Se divulga que la concentración de plasma umbral para la activación del efecto antidiurético de desmopresina en seres humanos es muy baja, menos de aproximadamente 1,0 pg/ml, y se basa en parte en esta observación, se propone el uso y se enseña cómo hacer y utilizar formas de dosificación de desmopresina de dosis baja novedosas que sustancialmente pueden evitar el comienzo estocástico e impredecible de hiponatremia. Esto se realiza mediante la administración 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 quizás tan alta como 15 pg de fármaco por ml de sangre en algunos pacientes, pero preferiblemente no mayor de aproximadamente 10 pg/ml. Esta baja concentración se descubre que es suficiente para inducir efectos antidiuréticos potentes de duración limitada y controlada. Por lo tanto, la concentración en sangre baja en combinación con la vida media conocida, de aproximadamente 90+ minutos de desmopresina en una persona sana puede funcionar para controlar la "desactivación" de la actividad del fármaco y limitar así la duración de la antidiuresis. Esto reduce muy significativamente la probabilidad de que el paciente beba suficientes líquidos durante el intervalo en que el fármaco es fisiológicamente activo, de tal forma que los mecanismos de homeostasis del paciente están saturados y la concentración de sodio en sangre disminuye a niveles peligrosos.

Por ejemplo, en el tratamiento de nocturia (despertar del sueño para orinar en la noche), una dosis baja que produce, por ejemplo, una concentración en sangre de 5-7 pg/ml, se puede administrar a la hora de dormir. En menos de aproximadamente media hora, la concentración de desmopresina está en su máximo de aproximadamente 7 pg/ml, y la producción de orina se suprime. Después de dos horas (una semivida), la concentración de desmopresina desciende a aproximadamente 3,5 pg/ml, en 3,5 horas (segunda semivida), la concentración es de aproximadamente 1,75, a 5 horas, aproximadamente 0,85, y en 6 horas la concentración cae debajo del umbral de activación (en muchos pacientes aproximadamente 0,5 pg/ml) y el paciente está haciendo orina con normalidad. Si se retira a las 11:00 PM, durante las primeras seis horas el paciente hace poca o nada de orina, su vejiga está esencialmente vacía, y su necesidad de orinar se suprime en consecuencia. A las 5 AM aproximadamente, la producción de orina se restablece y en una o dos horas el paciente se despierta para orinar. Como otro ejemplo, una dosis pequeña, es decir, 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 la producción normal de orina se restaure.

La administración intranasal es una vía de dosificación atractiva, y si se puede formular una forma de dosificación intranasal que puede producir constantemente una concentración en sangre de desmopresina dentro o cerca del intervalo de dosis baja deseada descrita en la patente '203, la incidencia de los efectos secundarios de la hiponatremia se puede reducir o eliminar, y el fármaco se puede utilizar con seguridad para su conveniencia, así como para el manejo de afecciones serias y molestas. Mientras claramente se encuentra dentro de la experiencia en la técnica producir una formulación de desmopresina intranasal de dosis baja que será práctica e induce una reproducibilidad de antidiuresis segura, la forma de dosis intranasal ideal puede, de una administración a la siguiente, y de lote a lote, producir constantemente una concentración en la sangre dentro de un intervalo de concentración en sangre diana relativamente estrecho. También puede ser deseable formular un producto para minimizar las posibilidades de abuso (dosificaciones múltiples) que pueden conducir a antidiuresis de mayor duración y potencialmente el desarrollo de hiponatremia.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La invención divulgada proporciona un dispensador de seguridad de desmopresina intranasal conveniente para inducir en miembros de una población de pacientes diana un efecto antidiurético mientras reduce el riesgo de que un miembro de la población pueda desarrollar hiponatremia. El dispensador comprende un depósito que ha dispuesto en el mismo una composición que comprende una preparación de desmopresina y un potenciador de penetración de membrana nasal en una cantidad suficiente para constituir dosis de fármacos múltiples. El depósito se encuentra en comunicación con una salida y se equipa con una bomba, preferiblemente una bomba desechable y, preferiblemente, una que puede ser activada manualmente, tal como un dispensador activado de botella comprimible, o una bomba de émbolo ajustada en una botella de vidrio. La bomba permite dispensar en serie dosis medidas múltiples desde el depósito a través de la salida en forma de un aerosol en una fosa nasal o fosas nasales de un paciente con el fin de depositar una dosis de tamaño constante sobre una superficie mucosa intranasal u otra.

Cada aerosol comprende una multiplicidad de gotitas, preferiblemente con un volumen de distribución promedio en el intervalo de 20 µm para D10 a aproximadamente 300 µm para D90. Esto significa que aproximadamente el 10% de las gotitas son más pequeñas de aproximadamente 20 µm de diámetro y el 90% son más pequeñas de 300 µm

de diámetro. Cada dosis de aerosol es preferiblemente de un peso y concentración de desmopresina tal 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. El aerosol se caracteriza por una biodisponibilidad de desmopresina mayor de aproximadamente el 5%, es decir, entre aproximadamente el 5% y el 25% del activo en la composición  
 5 actualmente entra en el torrente sanguíneo del paciente y contribuye al efecto del fármaco, y el resto se degrada, típicamente por la digestión. Generalmente, cuanto mayor es la biodisponibilidad de un aerosol, menor desmopresina por aerosol necesita administrarse en una cavidad nasal, y viceversa, el objetivo es lograr más constantemente una concentración en sangre máxima de desmopresina diana ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en los miembros de la población de pacientes.

10

De acuerdo con la invención, la combinación de propiedades del dispensador de aerosol y la composición que la contiene permite dosis respectivas de aerosol que son eficaces para restringir la concentración de desmopresina producida en el torrente sanguíneo de los pacientes, sobre una base por kilogramo, con un intervalo relativamente estrecho, con lo cual logra un tiempo de duración relativamente constante de antidiuresis. Dosis en aerosol  
 15 respectivas sucesivas, establecidas diferencialmente establecidas en un paciente por el transporte de fármaco a través de las membranas mucosales intranasales una  $C_{m\acute{a}x}$  de desmopresina, que es relativamente constante. La cantidad de fármaco administrada en el torrente sanguíneo por dosis repetidas del mismo dispensador a la misma persona preferiblemente no debe diferir de más del 100%, y preferiblemente de menos del 50%. El coeficiente de variación del dispensador es similar al coeficiente de variación de  $C_{m\acute{a}x}$  producido por dosis *subcutáneas* en serie de  
 20 desmopresina diseñado para alcanzar la misma  $C_{m\acute{a}x}$  diana. Preferiblemente, las respectivas dosis en aerosol sucesivas son suficientes para establecer en un paciente por administración intranasal una  $C_{m\acute{a}x}$  de desmopresina que tiene un coeficiente de variación dentro de aproximadamente el 50%, más preferiblemente aproximadamente el 25%, del coeficiente de variación de  $C_{m\acute{a}x}$  producida por una dosis subcutánea de desmopresina diseñada para alcanzar la misma  $C_{m\acute{a}x}$  diana.

25

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

El valor de la  $C_{m\acute{a}x}$  diana puede ser variado, dependiendo de la duración del intervalo antidiurético de la composición dispensada se diseña para inducir. Por ejemplo, un producto diseñado para un intervalo de 7-8 horas de supresión  
 35 de producción de orina se puede diseñar para cumplir una  $C_{m\acute{a}x}$  de no más de 15 +/- 3 pg/ml. Por lo tanto, a modo de ilustración, un producto de 7 horas diseñado para niños debe tener una biodisponibilidad del 20% y una carga de desmopresina por pulverización de 0,75  $\mu$ g o 750 ng. Esto puede significar que aproximadamente 150 ng del fármaco puede alcanzar la corriente sanguínea del paciente, y que un niño de 33 kg (~75 lb) puede alcanzar la  $C_{m\acute{a}x}$   
 40 diana de aproximadamente 15 pg/ml. Otra realización del mismo producto puede tener una biodisponibilidad del 10% y una carga de desmopresina por pulverización de 1,5  $\mu$ g o 1500 p.g, nuevamente produciendo aproximadamente 150 ng de fármaco en el torrente sanguíneo del paciente y la  $C_{m\acute{a}x}$  diana de aproximadamente 15 pg/ml. Otro producto ejemplar se puede diseñar para una interrupción de la orina de 3-4 horas y debe entregar una  $C_{m\acute{a}x}$  de no más de aproximadamente 3 pg/ml. Tal producto, diseñado, por ejemplo, para el uso por mujeres en promedio de 60  
 45 kg (~130 lb), debe estar al 25% biodisponible y comprende una carga de desmopresina de 250 ng por pulverización, o al 15% biodisponible con una carga de 350 ng. En ambos casos, la dosis biodisponible puede ser de aproximadamente 50 ng de desmopresina, y la  $C_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente 3 pg/ml.

Como alternativa, un dispensador único administra, por ejemplo, 200 ng o 500 ng por pulverización, cuando se utiliza  
 50 de acuerdo con el prospecto o las instrucciones del médico, puede servir para lograr, por ejemplo, las diferentes duraciones de antidiuresis en la misma persona o la misma duración de antidiuresis en un niño de 75 kg o adulto de 150 kg, simplemente variando el número de pulverizaciones administradas por evento de administración. Típicamente, aproximadamente 20 minutos después de la administración de la composición farmacéutica de la presente invención, la producción de orina media por minuto en un individuo tratado disminuye a menos de  
 55 aproximadamente 4 ml/minuto, preferiblemente menos de aproximadamente 1 ml/min, y se mantiene en este intervalo bajo durante un período 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 urinaria media es mayor de aproximadamente 300 mOsmol/kg y se mantiene a concentración alta durante un periodo de tiempo que varía hasta 180 minutos, 240 minutos, 300 minutos, 360 minutos o 420 minutos.

- Una propiedad principal e importante de las formas de dosificación de la invención es que constantemente administran por pulverización una concentración en sangre máxima dentro de un tiempo relativamente estrecho e intervalo de dosis, y por lo tanto, evita o minimiza el suministro accidental de una dosis más grande que dé como resultado un efecto antidiurético esperado más largo y la posibilidad de inducción de hiponatremia. La administración constante, según se usa la frase en el presente documento, se debe tomar en el sentido repetible dentro de un intervalo similar al del intervalo observado cuando se administra en dosis muy bajas de desmopresina por inyección subcutánea, o tal vez un poco mayor. Dicha consistencia generalmente se logra más fácilmente aprovechando las formulaciones con una mayor biodisponibilidad y, por consiguiente, una biodisponibilidad de al menos el 5%, preferiblemente de al menos el 10%, más preferiblemente de al menos el 15%, y preferiblemente incluso alta es preferida. Una mayor biodisponibilidad se logra al aprovechar la tecnología de formulación, especialmente el uso de potenciadores de penetración, y por ingeniería química de la composición en aerosol, como se divulga en el presente documento.
- 15 En una realización, el dispensador puede comprender adicionalmente medios para bloquear la dispensación de una segunda pulverización de desmopresina, o series de pulverizaciones por encima de una cierta dosis, por ejemplo, por encima de aproximadamente una dosis suficiente para producir una concentración en sangre por encima de aproximadamente 10 a 12 pg/ml, para un intervalo de tiempo predeterminado después de la dispensación de una primera dosis. Esto se puede lograr pasivamente como una consecuencia del diseño del mecanismo de aerosol como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos número 7.335.186. Como alternativa, un temporizador activo, alimentado por una batería, resorte mecánico, o gas comprimido dentro del dispensador, se pueden incluir junto con los mecanismos conocidos *per se* diseñados para descartar una segunda dispensación hasta el paso de un intervalo predeterminado, por ejemplo, 8 horas, o en algunas entre 6 a 24 horas. Tal mecanismo puede desalentar el abuso del producto y minimizar adicionalmente las posibilidades de que un paciente pueda autoinducir inadvertidamente o intencionalmente antidiuresis durante demasiado tiempo.

En diversas realizaciones, el dispensador se puede formular para inducir antidiuresis en una población de pacientes diana de menos de seis horas, durante entre 2 y 4 horas, o durante entre 4 y 7 horas. Mantener el estado antidiurético durante más de 8 horas no es recomendable. La población de pacientes diana puede ser, por ejemplo, niños, niños que pesan menos de 35 kg, niños que pesan entre 35 y 50 kg, mujeres adultas, mujeres pesan entre 50 y 75 kg, hombres adultos, hombres que pesan entre 70 y 85 kg, u hombres que pesan más de 85 kg.

El potenciador de penetración para su uso en la invención reivindicada ciclopentadecanolida, conocida en la industria como CPE-215.

La invención reivindicada proporciona usos del dispensador de seguridad para inducir un efecto antidiurético. El dispensador y formulación de desmopresina pueden comprender cualquiera de las propiedades descritas en el presente documento. Por ejemplo, la  $C_{m\acute{a}x}$  de desmopresina es directamente proporcional a la cantidad de desmopresina administrada por vía nasal en una  $C_{m\acute{a}x}$  que varía de aproximadamente 0,5 pg/ml a aproximadamente 10,0 pg/ml. El valor de la  $C_{m\acute{a}x}$  diana puede ser variado, dependiendo de la duración del intervalo antidiurético de la composición dispensada se diseña para inducir. Por ejemplo, el uso de un dispensador seguro descrito en el presente documento puede producir antidiuresis durante menos de aproximadamente 8 horas, menos de aproximadamente 6 horas, durante entre aproximadamente 2 y 4 horas, o durante entre aproximadamente 4 y 7 horas. Otro uso ejemplar de un producto se puede diseñar para administrar una  $C_{m\acute{a}x}$  en un paciente de no más de aproximadamente 15 pg/ml, 10 pg/ml, 7 pg/ml, o 3 pg/ml.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico de la producción de orina media frente al tiempo (600 minutos) para hombres y mujeres que se tratan con 2000 ng de composición de desmopresina administrada por vía intranasal de la invención.

La Figura 2 es un gráfico de la osmolaridad urinaria media frente al tiempo para hombres y mujeres que se tratan con la misma composición de la invención.

#### 55 DESCRIPCIÓN

El término biodisponibilidad se usa para describir la fracción de una dosis administrada de fármaco que alcanza la circulación sistémica. Por definición, cuando una medicación se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100%. Sin embargo, cuando se administra por otras vías, como por vía intranasal, la biodisponibilidad

disminuye debido a la absorción incompleta y otros factores. Por lo tanto, la biodisponibilidad es una medida del grado que un fármaco terapéuticamente activo alcanza la circulación sistémica y es disponible en el sitio de acción. Difiere ampliamente dependiendo de las propiedades químicas y físicas del fármaco en cuestión y 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 del aerosol y entra en la fosa o fosas nasales. Una cantidad de la composición de la invención suministrada se refiere a la cantidad que actualmente alcanza el torrente sanguíneo, es decir, se vuelve biodisponible. Las proteínas y péptidos son moléculas relativamente grandes y frágiles, cuya actividad generalmente depende de su estructura terciaria. La biodisponibilidad de productos terapéuticos de proteínas y péptidos administrados de forma diferente a la vía parenteral es notablemente deficiente y variable.

10

El coeficiente de variación,  $C_v$ , como se usa en el presente documento, se refiere a un número expresado como un 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 la misma forma de dosis de fármaco se administra en la misma manera, a la misma persona durante muchas administraciones o a muchas personas diferentes. Un coeficiente de variación se puede medir para  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ , o AUC. Frecuentemente se expresa como la relación de la desviación estándar de un conjunto de mediciones con respecto a la media de aquellas mediciones. Generalmente, la administración intravenosa o subcutánea de cualquier fármaco tendrá una  $C_v$  inherentemente más pequeño en comparación con la administración transdérmica u oral. La administración intranasal de desmopresina se caracteriza no sólo por la escasa biodisponibilidad, sino también por una alta  $C_v$ . Por lo tanto, el producto en aerosol nasal Minirin® comercialmente disponible en la base de  $C_{máx}$  alcanzada por dosis en aerosol nasal tiene una  $C_v$  alta, de 2 a 2,5 veces la de la inyección subcutánea. Por lo tanto, dos pacientes con el mismo peso que usan el mismo fármaco aparentemente de la misma manera pueden experimentar concentraciones en sangre que varían ampliamente de desmopresina, como se mide, por ejemplo, usando la  $C_{máx}$ , que puede tener un intervalo de seis a diez veces.

El coeficiente de variación se calcula a partir de las concentraciones en sangre medidas. Por consiguiente, la imprecisión de la técnica analítica utilizada para hacer las mediciones que comprende los datos brutos contribuirá a la  $C_v$ . Un ensayo con una barra de error inherente grande producirá una  $C_v$  medida más alta que un ensayo con una barra de error más pequeña. Cuando las mediciones se hacen en el extremo inferior del intervalo dinámico de un ensayo, donde la desviación estándar de las mediciones es más grande,  $C_v$  como se calcula basada en los datos será mayor que la  $C_v$  de una dosis mayor del mismo fármaco administrado de la misma forma y medida usando el mismo ensayo.

El término "potenciador de penetración", 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 la desmopresina, tienen el efecto de aumentar la fracción de péptido aplicado a una superficie de mucosa nasal que atraviesa la membrana mucosal y entra en el torrente sanguíneo, es decir, aumenta la biodisponibilidad. Se conocen muchos potenciadores de penetración, como se describe en el presente documento. Generalmente, la adición de un potenciador de penetración a una formulación de fármaco de péptido diseñado 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, considerando dos formulaciones intranasales de composición idéntica, excepto que la composición 1 no tiene potenciador, y la composición 2 comprende una sustancia adicional. Si la composición 1, cuando se administra, da como resultado una concentración en sangre de 50 pg/ml, la sustancia está dentro de la definición de un potenciador si la composición 2 da como resultado una concentración en sangre de al menos 62,5 pg/ml (25% de mejora). Un potenciador de penetración preferido produce una concentración en sangre de aproximadamente 100 pg/ml (100% de mejora).

La invención divulgada en el presente documento proporciona mejoras en dispositivos de aerosol nasal de desmopresina caracterizados por administrar a través de las superficies mucosales nasales y en la circulación de una dosis de desmopresina *más consistente*, así como *inferior* para inducir un efecto antidiurético de tiempo limitado predeterminado. El producto de fármaco en aerosol nasal contiene desmopresina y un potenciador de penetración mucosal que funciona para promover el paso del fármaco del péptido a través de la mucosa nasal. El activo típicamente se disuelve o suspende en soluciones o mezclas de excipientes (por ejemplo, conservantes, modificadores de viscosidad, emulsionantes, agentes tamponantes de pH, etc.) en dispensador presurizado, pero preferiblemente no presurizado, que administra una cantidad controlada específicamente de pulverización que contiene una dosis medida en una o ambas fosas nasales. La dosis típicamente se mide por la bomba de rociado, que típicamente se activa con el dedo o la mano. El aerosol nasal está diseñado para la descarga de dosis de pulverizaciones múltiples, por ejemplo, de 10 a 100 o más. Puede ser diseñado para administrar la dosis prevista con pulverizaciones múltiples, por ejemplo, dos pulverizaciones, por ejemplo, una en cada fosa nasal, o como una única pulverización, 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 antidiuresis.

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

La dificultad técnica de lograr este objetivo se presenta por la biodisponibilidad baja y variable de los péptidos administrados por vía intranasal, incluyendo desmopresina, por las cantidades muy pequeñas de activo que se administra, y por las concentraciones en sangre diana bajas. Para promover la biodisponibilidad consistente, la concentración del principio de fármaco activo por pulverización y la masa (cantidad o carga) de activo por pulverización debe ser controlada para controlar con precisión la cantidad de activo que entra en una fosa nasal. Esto implica la formulación del fármaco y selección de parámetros de diseño del rociado de bomba que usa los métodos conocidos. Sin embargo, la cantidad de activos que llega a la mucosa nasal puede depender, en otros factores, de la composición física del rociado, es decir, la cantidad total inyectada, propiedades de fluido, tal como viscosidad, el impulso de la pulverización, y su distribución de tamaño de gota. Estas propiedades también se controlan por la química de la formulación y las características de boquilla de pulverización. Superpuesto en estos factores que determinan la biodisponibilidad es que sólo una porción de la fracción de activo que alcanza la mucosa con éxito atraviesa esta membrana y entra en el torrente sanguíneo. El fármaco no absorbido se ingiere o de otra manera se degrada y no está biodisponible. El paso transmucosa de péptidos se potencia incluyendo en la formulación ciertas sustancias que actúan como potenciadores de penetración. Por supuesto, el procedimiento de pulverización inconsistente y la anatomía nasal particular del paciente, también desempeñan una parte, pero la inconsistencia en la captación de fármaco debido a estos factores no puede controlarse, excepto por las instrucciones del médico y/o el envase para su uso que son explícitas y claras y se siguen por el paciente.

Los solicitantes descubren que es posible administrar de forma segura desmopresina al producir un dispensador de aerosol intranasal que aprovecha estos principios de diseño en combinación como se reivindica en el presente documento.

Un producto diseñado, por ejemplo, para tratar la nocturia (evacuación urinaria en la noche que interrumpe el sueño) en adultos, para tratar enuresis nocturna en niños (enuresis nocturna primaria), o para prevenir enuresis por una persona que padece de incontinencia, idealmente se puede tomar por el paciente después de orinar a la hora de dormir. Idealmente la dosis suprimirá la producción de orina durante al menos cinco horas, idealmente seis a seis y media, y posiblemente como mucho ocho. Un producto diseñado para interrumpir la producción de orina durante algunas horas durante el día, tal como para hacer un viaje en coche de tres o cuatro horas, debe interrumpir la producción de orina durante dos-tres horas. Al final del intervalo antidiurético, el cuerpo sano busca la homeostasis con rapidez y la orina se produce con normalidad. Por lo tanto, la necesidad de orinar regresa en la próxima hora o siguientes par de horas. Los productos descritos en el presente documento por supuesto también se pueden utilizar, preferiblemente bajo el cuidado de un médico, para enfermedad más grave tal como diabetes insípida central.

Por supuesto, todos los momentos citados anteriormente son aproximados, ya que la duración de antidiuresis alcanzada en una determinada persona que toma una dosis dada tendrá una cierta variabilidad inevitable. Sin embargo, el propósito y efecto de la práctica de la invención es asegurar en la medida de lo posible que una dosis diseñada para durar toda la noche de hecho no produce solamente tres horas de antidiuresis, dando como resultado un despertar temprano, o la micción involuntaria. De forma más importante, el efecto de la práctica de la invención es minimizar la posibilidad de que el intervalo de antidiuresis sea inesperadamente largo, por ejemplo, 10 o 12 horas, dando como resultado un paciente despierto que toma líquidos y, posiblemente desarrolle hiponatremia.

La supresión de la producción de orina comienza cuando la concentración en la sangre de desmopresina del paciente supera el umbral de activación de los canales de agua en los túbulos proximales renales, y termina cuando la concentración cae por debajo de ese umbral. La concentración exacta que es suficiente en un individuo determinado para 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 un poco menor de 1,0 pg/ml, o aproximadamente 0,5 pg/ml y posiblemente un poco menor.

La Tabla 1 muestra algunas características importantes de diversas realizaciones de la invención. En referencia a la Tabla, divulga parámetros de dosificación, intervalos de concentraciones máximas esperadas en sangre, el peso promedio de miembros de diversas poblaciones de pacientes, y duraciones esperadas de antidiuresis para cada

población. Todas las formas de dosis enumeradas en la lista sólo son ejemplares y no se deben considerar como limitantes, excepto cuando se indique otra cosa en las reivindicaciones. Todos estos productos suponen que una pulverización es igual a una dosis. Por supuesto varias pulverizaciones se pueden emplear para lograr la misma dosis y esto puede ser deseable para promover la captación consistente.

5

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

25

Tabla 1

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

Pasando ahora a los detalles del diseño del dispensador de seguridad, el depósito del fármaco adecuado tal como botellas de vidrio y botellas de plástico comprimible, está ampliamente disponible y se usan para dispensar productos farmacéuticos. Preferentemente el depósito y la bomba de pulverización son desechables. Los aerosoles de bomba accionados con el dedo que comprenden partes de plástico y resortes de metal están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Pfeiffer de America, Inc, Princeton Nueva Jersey. Estos están disponibles en diseños para controlar la distribución del tamaño de gota para cumplir las diversas especificaciones. Para su uso en productos intranasales, las bombas suelen suministrar una carga de 100 µl en un patrón de pulverización estrecho, aunque en diversas realizaciones de la invención el volumen por pulverización puede variar, por ejemplo, entre 50 µl y 150 µl. Muchos diferentes diseños de bomba de fármacos dosificados se pueden adaptar para su uso en la invención. Se divulgan ejemplos no limitantes en las patentes de Estados Unidos números 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 aparato de aerosol preferido actualmente se vende como la bomba de APF Pfeiffer y está equipado con una botella de vidrio de 5,0 ml. Administra una carga medida de 100 µl en un patrón de pulverización estrecho. Preferiblemente, para promover la consistencia, la pulverización suministra la formulación activa como una



multiplicidad de gotitas con una distribución de volumen promedio en el intervalo de 20  $\mu\text{m}$  para D10 a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  para D90. Esto significa que aproximadamente el 10% de las gotitas son más pequeñas de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  de diámetro y el 90% son más pequeñas de 300  $\mu\text{m}$  de diámetro. Pueden usarse otras distribuciones. Las gotitas muy pequeñas tienden a ser inhaladas y pueden o no pueden llegar a la circulación. Las gotitas grandes no pueden penetrar suficientemente el lumen de la fosa nasal y pueden dar lugar a fugas y pérdida. Dichas bombas de dosis medida aseguran que, con el protocolo de inyección adecuado, cada uso dé como resultado una expulsión de una cantidad de dosis medida y que una cantidad relativamente constante termine en contacto con la superficie de la mucosa nasal.

10 La composición reivindicada dispuesta en el depósito comprende desmopresina, también denominada hormona anti-diurética, 1-desamino-8-D-arginina vasopresina o dDAVP. Es un análogo de vasopresina soluble en agua con un peso molecular de 1069,23. El material de grado fármaco se comercializa ampliamente 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 otros análogos de este tipo que tienen actividad anti-diurética, incluyendo análogos de variantes alélicas activos de vasopresina humana, e incluyendo otros aniones. Véase, por ejemplo, los documentos U.S. 3.980.631, y U.S. 4.148.787.

La composición reivindicada también necesariamente incluye al menos una sustancia que actúa como un potenciador de penetración, es decir, una sustancia que aumenta el transporte peptídico neto a través de las membranas de la mucosa del lumen nasal al lecho capilar detrás de ésta. Se conocen en la técnica muchos potenciadores de penetración, y hay muchas maneras de formular tales potenciadores con fármacos peptídicos para aumentar eficazmente su biodisponibilidad. Los potenciadores de penetración generalmente funcionan al abrir las uniones estrechas formadas entre las células epiteliales de la membrana de la mucosa, lo que permite la difusión del agente terapéutico en y a través de la membrana.

25 Se han realizado importantes investigaciones para mejorar la biodisponibilidad a través de las membranas 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 para mejorar la biodisponibilidad de la trans mucosa. Generalmente, los potenciadores usados para promover el transporte de insulina son más eficaces para mejorar la biodisponibilidad de desmopresina trans mucosa como la concentración en sangre diana de desmopresina en órdenes de magnitud menores que la dosis de insulina eficaz, y la desmopresina es un polipéptido mucho menor (PM 1069 frente a 5808).

El potenciador de penetración utilizado en la composición divulgada de la invención puede incluir cualquier entidad que sea compatible con la administración de péptidos y facilita la absorción del péptido a través de la membrana de la mucosa nasal. La invención reivindicada comprende además un potenciador de permeación seleccionado del grupo ésteres macrocíclicos, diésteres, amidas, diamidas, amidinas, diamidinas, tioéster, ditioéster, tioamidas, cetonas o lactonas. El resto macrocíclico a menudo contiene por lo menos doce átomos de carbono. La ciclopentadecanolida es el potenciador de permeación reivindicado, vendido bajo el nombre comercial de CPE-215 por CPEX, Inc de Exeter, New Hampshire.

Es muy difícil predecir qué potenciador funciona mejor para un determinado fármaco. Para mejorar la penetración de desmopresina, la eficacia real de un potenciador debe verificarse por experimentos rutinarios de una naturaleza bien conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo, utilizando el modelo porcino o de rata. La cantidad de ciclopentadecanolida incluida en el componente de la formulación de la presente invención generalmente variará entre aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 30% en peso. La naturaleza precisa y la cantidad de potenciador variarán dependiendo, por ejemplo, del potenciador de penetración particular o la composición de potenciador seleccionada, y de la naturaleza de otros componentes de la formulación. Por lo tanto, la concentración de ciclopentadecanolida en el medio de medicamento puede variar dependiendo de la potencia del potenciador. Se ajusta el límite superior para la concentración del potenciador por efecto tóxico o límites de irritación de la membrana de la mucosa. La solubilidad del potenciador en el medio del medicamento también puede limitar la concentración del potenciador.

La composición puede formularse como una solución sencilla, típicamente moderadamente ácida, acuosa de desmopresina, que contiene una molécula de potenciador de penetración soluble en agua o una composición de potenciador de penetración de multicomponentes. La composición puede formularse como un sistema de dos fases con una fase hidrófoba y una fase hidrófila. Por supuesto la composición puede incluir otros componentes convencionales tales como emulsionantes o agentes tensioactivos para ayudar en la estabilización y mejora de la formación de gotas dentro de la estructura de la boquilla de pulverización, conservantes para mejorar la semivida o

5 permitir el almacenamiento a temperatura ambiente, estabilizadores, controles de osmolaridad (sales), y un tampón o sistema tamponante de pH. Las formulaciones se optimizan mejor empíricamente. Cualquier formulación candidata dada, se puede probar por administración intranasal a animales experimentales, por ejemplo, cerdos o ratas, o con aprobaciones adecuadas después de pruebas preclínicas, en seres humanos. El muestreo periódico de sangre  
 15 revelará la concentración de desmopresina en diversas veces después de la administración para permitir el cálculo de  $C_{m\acute{a}x}$  y otras variables y la consistencia de suministro a la circulación entre dosis sucesivas inter-paciente e intra-paciente.

Ejemplo de protocolo de prueba de formulación

10 Este ejemplo describe cómo ensayar una formulación candidata dada para determinar la eficiencia en el transporte a través de las membranas nasales. Asume la prueba de composiciones que comprenden potenciadores de penetración solubles en agua "A" y "B" y pretende medir la fracción de desmopresina que penetra la mucosa nasal y entra en el torrente sanguíneo en un intervalo de dosis baja, y cómo se altera esta biodisponibilidad en función de la  
 15 identidad y concentración de estos diferentes potenciadores.

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

Composiciones de prueba 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

20 Una gota de 10 µl de cada formulación contendrá 0,02 µg (20 ng) de desmopresina. Una gota de cada composición candidata se aplica a un orificio nasal en cada una de las tres ratas anestesiadas, con un peso, por ejemplo, de entre 225 y 250 gramos. La sangre se extrae antes de la dosificación y a los 10, 20, 40, 60 y 120 minutos tras la administración. La concentración de desmopresina de cada muestra de sangre se determina usando, por ejemplo,  
 25 un ensayo inmunológico con suficiente sensibilidad a bajas concentraciones de desmopresina pg en las muestras. De estos datos se puede calcular la  $C_{m\acute{a}x}$  para cada formulación y todas las composiciones ensayadas se pueden valorar para el paso eficiente de desmopresina a través de tejido de la mucosa nasal de rata. Formulaciones prometedoras se pueden probar además, por ejemplo, por la introducción de una pulverización de una determinada formulación, volumen y concentración de desmopresina en la fosa nasal de cerdos de ensayo. Una vez más, se  
 30 extraen muestras de sangre y se pueden determinar la  $C_{m\acute{a}x}$ , AUC u otras medidas de biodisponibilidad de fármacos. Estos datos permiten a su vez, la preparación de formulaciones de ensayo para su uso en un ensayo clínico de fase I, con el objetivo de diseñar un dispensador de seguridad que cuando se utiliza correctamente, produce una concentración de fármaco de desmopresina dentro de un intervalo de concentración diana de dosis baja.

35 Formulación ejemplar

Solución madre en emulsión Para producir una solución madre en emulsión, se añaden los siguientes ingredientes en partes en peso en un recipiente equipado con una barra de agitación, y se mezclan durante 15 minutos a 60-65 °C.

- 40 180 partes de una solución acuosa de monolaurato de sorbitán (Span-20) (12 mg/ml)  
 30 partes de una 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)  
 45 Agua para producir un tamaño de lote total de 1.500 gramos

Después de la mezcla, la preparación se homogeniza utilizando una mezcla de alta velocidad a 6500 RPM+ durante 20-25 minutos para producir una emulsión fina. Esta solución se somete a autoclave para asegurar la esterilidad.

50 Solución de tampón Para producir un tampón de ácido cítrico, se añaden los siguientes ingredientes en partes en peso en un recipiente equipado con una barra de agitación, y se mezclan durante 5 minutos a 60-65 °C.

- 6200 partes de agua
- 16 partes de una solución acuosa de ácido cítrico anhidro (1,85 mg/ml)
- 76 partes de citrato de sodio, solución acuosa dihidratada (8,9 mg/ml)
- 5 104 partes de una solución acuosa de polisorbato 20 (Tween-20) (12 mg/ml)
- Agua para producir un tamaño de lote total de 8.500 gramos

Solución de desmopresina Para producir una solución madre de desmopresina, se añaden 0,111 partes de acetato de desmopresina trihidrato a suficiente solución madre tamponante de pH 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 prepara una solución 10 µg/ml por dilución.

Las alícuotas de la solución de 10 µg/ml se filtran para eliminar cualquier contaminación bacteriana y se diluyen con un volumen igual de solución madre de emulsión para producir formas de dosis libres de conservante, asépticas que comprenden 5 µg/ml de desmopresina, pH 5,5, que contiene ciclopentadecanolida al 2%. Éstas se embotellan en botellas de aerosol de bomba estéril con aerosoles de bomba Pfeiffer APF que administran 100 µl por pulverización medida, o 0,50 µg de desmopresina, o 500 ng de desmopresina por pulverización. El líquido no contiene microorganismos detectables. La bomba de Pfeiffer APF desechable, comercialmente disponible comprende un mecanismo que evita el relleno de aire potencialmente contaminado después que la bomba se ha accionado y, por lo tanto, mantiene la esterilidad sustancial de cada dosis dispensada. Estas se ensayan en seres humanos para determinar la concentración en sangre que administran, duración de antidiuresis, sus propiedades farmacocinéticas, etc., como se expone a continuación.

Prueba clínica de producto prototipo

Un estudio clínico usando un dispensador de seguridad que incorpora la invención descrito anteriormente en sujetos humanos adultos en un estado cargado con agua demuestra que las dosis administradas por vía intranasal de 500 ng a 2000 ng (una a cuatro pulverizaciones) produjeron efectos antidiuréticos en una relación proporcional de dosis durante periodos de 2 a 7 horas. Las concentraciones en sangre pico variaron de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 10 pg/ml. Ninguno de los sujetos de ensayo presentan ningún fármaco relacionado con la disminución de sodio en suero.

El estudio preliminar abierto de los efectos y parámetros farmacocinéticos de los dispensadores prototipo se realizó con seis voluntarios no fumadores, hombres y seis mujeres sanas, cargados con agua, voluntarios, siguiendo el protocolo descrito generalmente a continuación. En resumen, a cada sujeto se le dosificó hasta cuatro veces en un periodo de una semana con dosis administradas en días alternos. En los días uno, tres y cinco, a los sujetos se les dosificó por vía intranasal dosis en aumento de la formulación de aerosol nasal de desmopresina de baja dosis descrita anteriormente. En el día siete, los sujetos recibieron una inyección de bolo sencilla de desmopresina de dosis baja por vía intradérmica o subcutánea como comparación. Todos los sujetos se seleccionaron antes del primer tratamiento, incluyendo evaluaciones de la historia clínica, examen físico completo incluyendo examen nasofaríngeo, química sérica, incluyendo osmolalidad en suero, análisis de orina, incluyendo osmolalidad urinaria.

El día uno se pidió a todos los sujetos que orinaran por la mañana antes del desayuno, y posteriormente, los sujetos iniciaron el proceso de carga de agua. La carga de agua asegura que un paciente no genere vasopresina endógena y, por consiguiente, permite el aislamiento del efecto de la desmopresina exógena. Para lograr una diuresis en estado estable, los sujetos toman un volumen de agua correspondiente al menos al 1,5% y hasta el 3% de peso corporal. El proceso de carga de agua empieza aproximadamente dos horas antes a la dosificación del primer sujeto. A los sujetos se les pide orinar cada 20 minutos. Para garantizar un estado continuo de carga de agua, los sujetos reemplazan la pérdida de producción urinaria con una cantidad equivalente de fluido. La pérdida insensible no se midió ni se reemplazó. Cuando la velocidad de producción urinaria supera 10 ml/min en dos mediciones consecutivas (definidas como estado cargado de agua) en los sujetos, comienza la dosificación. Los sujetos se mantienen en el estado de carga de agua con la ingesta equivalente de fluido frente a la pérdida de fluido.

A cada sujeto se le dosifica entonces por vía intranasal un aerosol (100 µl que contiene 0,5 µg de desmopresina) de la formulación de aerosol nasal en la fosa nasal derecha o izquierda. El volumen de orina se mide en intervalos de 20 minutos desde el inicio de la carga de agua (al menos dos horas antes de la dosificación) en el momento que la producción de orina del sujeto vuelve al valor inicial (nivel de producción urinaria que supera los 10 ml/minuto en tres mediciones consecutivas de 20 minutos) después de la dosis. La osmolalidad en suero y el sodio se miden antes a la dosificación y 2, 4, 6 y 8 horas después de la dosis.

La extracción de muestras de sangre para determinaciones farmacocinéticas se realiza 1, 1,5, 2, 3, 4 y 6 horas después de la dosis. Se recogen dos muestras de sangre de siete ml en cada punto del tiempo. La concentración de desmopresina se determina por un radio-inmunoensayo validado. La concentración de desmopresina en plasma se analiza para los voluntarios individuales en cada grupo, por el uso de métodos no departamentales usando software disponible en el mercado WinNonlin™ Pro, ver. 3.2 (Pharsight Corporation, Estados Unidos). Un valor de concentración de plasma por debajo del límite de cuantificación ("LOQ") seguido por los valores por encima del límite se ajustó en "LOQ/2" para el análisis y la estadística descriptiva sobre las concentraciones. Los valores por debajo de LOQ no seguidos por los valores por encima de LOQ se excluyeron del análisis, y se ajustaron a cero en la estadística descriptiva en las concentraciones.

Los días dos, cuatro y seis los sujetos inician su ayuno a las 8 pm hasta el desayuno al día siguiente y se les anima a beber dos litros de agua entre las 7 pm y 9 pm. Posteriormente, beben fluido *ad libitum* hasta el inicio de la carga de agua al día siguiente.

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

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

El día siete, tres hombres y tres mujeres recibieron una inyección intradérmica de bolo sencillo de solución de desmopresina (150 µl de 0,8 µg/ml de solución equivalente a 120 ng de desmopresina), y los otros seis sujetos recibieron una inyección subcutánea de bolo sencillo de desmopresina (150 µl de 0,8 µg/ml de solución equivalente a 120 ng de desmopresina). Además del paradigma de la dosificación, todos los procedimientos fueron los mismos que los descritos el día uno.

Los parámetros farmacocinéticos se derivaron de la concentración individual de desmopresina encontrada en muestras de sangre frente a curvas de tiempo de desmopresina, incluyendo AUC y C<sub>máx</sub>. Los valores de ensayo por debajo del límite de detección del inmunoensayo de desmopresina (<1,25 pg/ml) se ajustaron igual a cero a fin de promediar las concentraciones. Los valores de ensayo por debajo del nivel de detección que se producen entre dos concentraciones diferentes de cero se consideran "ausentes" para efectos del cálculo del AUC. Las mediciones de concentración en sangre del estudio de dosis de 0,5 µg no se realizaron ya que a menudo son poco fiables y están por debajo del límite de detección. Dado que el análisis tradicional dio como resultado muchas combinaciones sujeto/tratamiento que no eran evaluables para T<sub>1/2</sub> o AUC, se formuló la hipótesis de que para un sujeto dado, la semivida sería consistente de un tratamiento a otro. Por lo tanto, ya que uno de los tres tratamientos generó una semivida terminal evaluable, ese valor se puede usar para extrapolar el AUC para los tratamientos que no tenían semividas evaluables. Por consiguiente, se calcula una semivida terminal promedio (T<sub>1/2</sub> promedio) para cada sujeto que incluye un tratamiento con semividas evaluables en ese sujeto. Diez de los doce sujetos tenían semividas evaluables para al menos un tratamiento. El AUC puede calcularse para cada tratamiento y sujeto utilizando el valor promedio calculado de T<sub>1/2</sub>.

Se determinó que, aparte de un paciente anómalo, los 11 pacientes del estudio tenían concentraciones de fármaco desmopresina pico en el 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 solo ilustra la consistencia de la concentración en sangre conseguida usando dispensador prototipo descrito anteriormente. Además, como un resultado del estudio, se calculan los siguientes valores de AUC y C<sub>máx</sub>. El coeficiente calculado de variación de cada punto de datos se indica entre paréntesis.

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

- Se pueden obtener dos conclusiones de estos datos. En primer lugar, el coeficiente de variación de  $C_{m\acute{a}x}$  de desmopresina administrada por vía intranasal usando 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 la  $C_{m\acute{a}x}$  de una dosis de 5 desmopresina administrada por vía *subcutánea* y diseñada para producir concentraciones en sangre bajas comparables. El coeficiente medido de variación de  $C_{m\acute{a}x}$  de desmopresina administrada por vía intranasal usando la composición dispensada de la invención para la dosis de 2000 ng (36,0%) es aproximadamente igual al coeficiente de variación de la  $C_{m\acute{a}x}$  de la dosis subcutánea. Estos datos preliminares apoyan la hipótesis de que la formulación de la invención verdaderamente se caracteriza por un coeficiente de variación de  $C_{m\acute{a}x}$  comparable con el de la dosis 10 subcutánea de desmopresina diseñada para lograr una concentración en sangre baja comparable. Esto contrasta fuertemente con las formas de dosis de desmopresina intranasal disponibles en el mercado que, a pesar de estar diseñadas para administrar concentraciones en sangre mucho más altas, tienen mayor variación en la  $C_{m\acute{a}x}$ , una variación que contribuye a la inducción estocástica de un estado de hiponatremico.
- 15 En segundo lugar, se observa que la AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  producidas por esta formulación dispensada por vía intranasal de acuerdo con la invención parece ser directamente proporcional de manera lineal a la dosis. Por lo tanto, la dosis intranasal de 1000 ng produce una  $C_{m\acute{a}x}$  de 2,79 +/- 1,44 pg/ml, mientras que la dosis de 2000 ng produce un valor de 6,24 +/- 2,25; la dosis intranasal de 1000 ng da como resultado una AUC de 5,36 +/- 5,92, que es aproximadamente el doble a 11,59 +/- 7,9 cuando se duplica la dosis. Esto sugiere que la desmopresina se puede 20 dispensar de forma fiable por vía intranasal para lograr un efecto antidiurético de duración limitada sin riesgo sustancial de los miembros de una población de pacientes a desarrollar hiponatremia. También sugiere que un dispensador que administra una dosis baja se puede utilizar mediante varias pulverizaciones para lograr cualquiera de las varias duraciones antidiuresis en un paciente determinado, o que un dispensador puede venderse para servir a diferentes poblaciones de pacientes siempre que haya una instrucción adecuada para saber cómo usar muchos 25 aerosoles para producir una determinada duración del efecto en una determinada población.

Los resultados de este estudio sugieren que el aerosol nasal de desmopresina de dosis bajas que incorpora la invención proporciona parámetros farmacocinéticos mejorados, más reproducibles en las concentraciones en sangre bajas, relativamente coherentes, y administra una  $C_{m\acute{a}x}$  proporcional a las dosis administradas.

- 30 La producción de orina y la osmolaridad urinaria se midieron justo antes de la administración nasal de 2000 ng de la composición farmacéutica de desmopresina y durante un período de aproximadamente hasta 10 horas (600 minutos) después de la administración. La Figura 1 muestra la producción de orina media para sujetos masculinos y femeninos. Como demuestran los datos, la producción de orina desciende a menos de 8 ml/minuto en 20 minutos 35 después de la administración de la desmopresina por la nariz (en individuos cargados de agua). La producción de orina permanece en menos de 8 ml/minuto durante un periodo que varía hasta aproximadamente 400 minutos después de la administración. La Figura 2 muestra la osmolaridad urinaria media para el mismo grupo de sujetos masculinos y femeninos que en la Figura 1. La osmolaridad urinaria aumenta a más de aproximadamente 400 mOsmol/kg en 40 minutos después de la administración de 2 µg de desmopresina por vía nasal y permanece en 40 más de aproximadamente 400 mOsmol/kg durante aproximadamente 250 minutos después de la administración de la desmopresina por la nariz.

- Un segundo estudio independiente en pacientes adultos con nocturia establece que la dosis de 500 y 1000 ng (una o dos pulverizaciones administradas por vía intranasal) produjo disminuciones terapéuticas drásticas en el número de 45 micciones urinarias durante la noche iguales o inferiores a una por noche en 41 de 43 pacientes. Los niveles de sodio en suero permanecieron dentro de los límites normales durante todo el tratamiento.

Otras realizaciones están dentro de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispensador de seguridad para inducir en miembros de una población de pacientes un efecto antidiurético mientras reduce el riesgo de que un miembro de la población desarrolle hiponatremia, comprendiendo el dispensador: un depósito que tiene dispuesto en el mismo una composición formulada como un sistema de dos fases con una fase hidrófoba y una fase hidrófila que comprende una preparación de desmopresina y un potenciador de permeación de la membrana nasal que comprende una emulsión acuosa de ciclopentadecanolida en una cantidad suficiente para constituir múltiples dosis de fármaco, dicha composición **caracterizada por** una biodisponibilidad de desmopresina del 5% al 25%; una salida en comunicación con dicho depósito; una bomba accionable manualmente para dispensar en serie desde dicho depósito a través de dicha salida, y a una superficie intranasal de un paciente, dosis medidas de dicha composición en forma de aerosol, restringiéndose las dosis respectivas de aerosol dentro del intervalo de 0,5 ng de desmopresina por kilogramo del peso corporal del paciente y 75 ng de desmopresina por kilogramo del peso corporal del paciente para alcanzar una  $C_{máx}$  diana en los miembros de dicha población de pacientes menor de 15 +/- 3 pg/ml de sangre, siendo dicho dispensador suficiente para establecer en dicho paciente, mediante el transporte de fármaco a través de las membranas mucosas intranasales, la administración de concentraciones sanguíneas de desmopresina en el intervalo inferior a 15 +/- 3 pg/ml sustancialmente directamente proporcional a la masa de desmopresina dispensada en la fosa o fosas nasales de dicho paciente.
- 20 2. El dispensador de seguridad de la reivindicación 1, en el que el dispensador dispensa una dosis de pulverización medida que comprende una multiplicidad de gotas de dicha composición con una distribución de volumen promedio en el intervalo de 20 µm para D10 a 300 µm para D90.
3. El dispensador de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además medios para bloquear la dispensación de una segunda dosis de desmopresina de dicho depósito durante un intervalo de tiempo después de dispensar dicha dosis.
4. El dispensador de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores formulado: (a) para inducir la antidiuresis en una población de pacientes diana durante menos de seis horas; (b) para inducir la antidiuresis en una población de pacientes diana durante entre 2 y 4 horas; (c) para inducir la antidiuresis en una población de pacientes diana durante entre 4 y 7 horas; (d) para una población diana seleccionada de niños, niños que pesan menos de 35 kg, niños que pesan entre 35 y 50 kg, mujeres adultas, hombres adultos, mujeres que pesan entre 50 y 75 kg, hombres que pesan entre 70 y 85 kg y hombres que pesan más de 85 kg.
- 35 5. El dispensador de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho potenciador de la permeación comprende además un potenciador seleccionado del grupo que consiste en ésteres macrocíclicos, diésteres, amidas, diamidas, amidinas, diamidinas, tioéster, ditioéster, tioamidas, cetonas o lactonas.
6. El dispensador de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición está **caracterizada por** una biodisponibilidad de desmopresina superior al 10%, superior al 15% o superior al 20%.
7. El dispensador de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores está libre de conservantes.
8. El dispensador de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha bomba evita el relleno de aire ambiente contaminado con bacterias después de una dispensación de dicha composición.
- 45 9. El dispensador de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho dispensador establece en dicho paciente mediante el transporte de fármacos a través de membranas mucosas intranasales la administración de concentraciones sanguíneas de desmopresina directamente proporcionales a la masa de desmopresina dispensada en la fosa o fosas nasales de dicho paciente.
- 50 10. Una dosis de pulverización dosificada dispensada por un dispensador de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método para inducir un efecto antidiurético en un paciente, comprendiendo el método administrar por vía intranasal al paciente desmopresina desde dicho dispensador.
- 55 11. La dosis dispensada para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho método: (a) produce una concentración de desmopresina no mayor de 15 +/- 3 pg/ml en el torrente sanguíneo del paciente; (b) produce una concentración de desmopresina no mayor de 10 +/- 3 pg/ml en el torrente sanguíneo del paciente; (c) produce una concentración de desmopresina no mayor de 7 +/- 3 pg/ml en el torrente sanguíneo del paciente; (d)

induce antidiuresis durante menos de seis horas; (e) induce antidiuresis entre 2 y 4 horas; o (f) induce antidiuresis entre 4 y 7 horas.

Figura 1: Producción de orina media

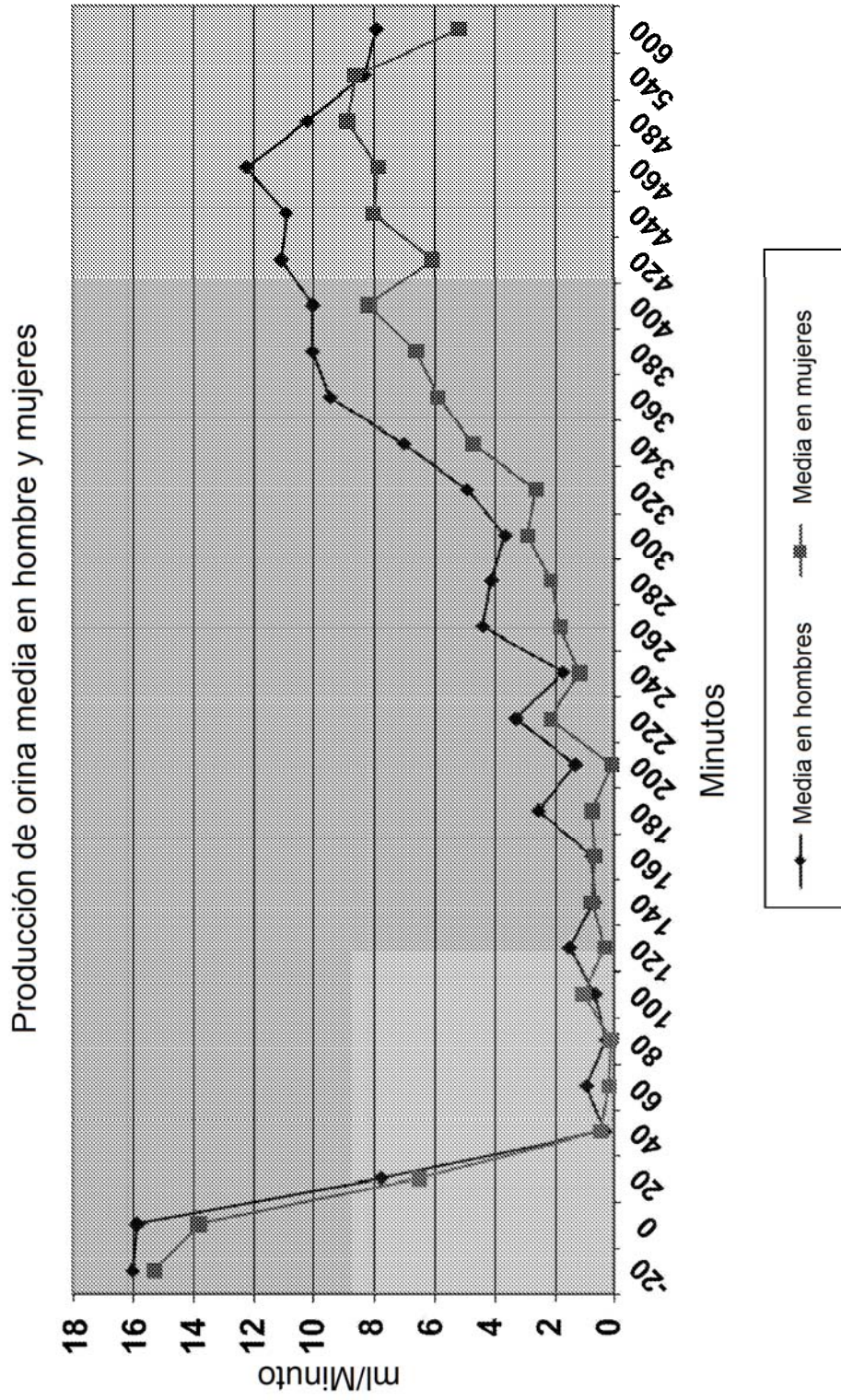




Figura 2: Osmolaridad urinaria media

