

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 401**

51 Int. Cl.:

A61M 11/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2011 PCT/US2011/020926**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2011 WO11088071**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11733287 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2523712**

54 Título: **Formulaciones de insulina exentas de conservantes y sistemas y métodos de aerosolización**

30 Prioridad:

12.01.2010 US 335769 P
11.01.2011 US 201113004645

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.02.2019

73 Titular/es:

DANCE BIOPHARM INC. (100.0%)
2 Mint Plaza, Suite 804
San Francisco, CA 94103, US

72 Inventor/es:

PATTON, JOHN S.;
PATTON, RYAN S.;
KUO, MEI-CHANG y
IVRI, YEHUDA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 698 401 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

Formulaciones de insulina exentas de conservantes y sistemas y métodos de aerosolización

Antecedentes de la invención

5 Esta solicitud se refiere de forma general al campo de las formulaciones de insulina, y en particular a formulaciones de insulina que pueden ser aerosolizadas usando un aerosolizador que hace vibrar una malla a elevadas frecuencias.

10 Durante años ha habido ampliamente disponible una diversidad de formulaciones de insulina. Estas formulaciones están diseñadas principalmente para tener un largo período de validez y normalmente son administradas mediante una inyección. Esta solicitud se refiere a formulaciones de insulina que son particularmente adecuadas para su administración mediante inhalación en forma de un aerosol aerosolizado.

A partir del documento WO 2003 030829 A2 se conocen formulaciones de insulina o de análogos de la insulina encapsulados en un liposoma y los métodos para la producción de dichas formulaciones.

El documento US 2001 037805 A1 desvela un método de aerosolización de una formulación que comprende insulina monomérica y la inhalación de la formulación aerosolizada en el pulmón de un paciente en necesidad de insulina.

15 El documento WO 2007 047948 A2 describe composiciones farmacéuticas, formulaciones y usos de las mismas para medicamentos para la administración intranasal de insulina a un paciente, que comprenden una mezcla acuosa de insulina humana, un agente solubilizante y un agente tensioactivo, en las que la insulina humana puede ser una insulina de acción rápida.

20 En Liu, F-Y et al.: "Pulmonary Delivery of Free and Liposomal Insulin", Pharmaceutical Research, Kluwer Academic Publishers, Nueva York, NY, Estados Unidos, vol. 10, nº 2, 1 de febrero de 1993, páginas 228 a 232, se investigaron los efectos de la oligomerización y el atrapamiento liposómico sobre la absorción pulmonar de insulina en ratas usando un método de instilación intratraqueal. Los resultados indicaban que las insulinas tanto diméricas como hexaméricas pueden ser rápidamente absorbidas en la circulación sistémica, produciendo una respuesta hipoglucémica significativa.

25 El documento US 5 915 378 A desvela dispositivos, un envasado y una metodología para la creación de explosiones aerosolizadas de una formulación que contiene insulina.

A partir del documento US 6 312 665 B1 se conoce una formulación farmacéutica micelar mixta en aerosol. La formulación comprende en agente farmacéutico, un alquil sulfato de un metal alcalino, al menos tres compuestos formadores de micelas, un fenol y un propelente.

30 El documento US 6 131 567 A desvela que la necesidad de administrar la insulina mediante una inyección puede ser reducida o eliminada mediante la administración de una formulación de insulina monomérica aerosolizada.

Breve resumen de la invención

La invención se refiere a un método de aerosolización de una formulación de insulina y a un sistema de aerosolización.

35 La formulación está exenta de conservantes para permitir que la formulación sea aerosolizada usando una placa de apertura vibradora sin una espumación sustancial de la formulación de insulina. Por ejemplo, la formulación no incluye meta-cresol, cresol, fenol o similares.

40 En un aspecto, la insulina tiene una concentración de desde aproximadamente 100 UI/ml hasta aproximadamente 1.200 UI/ml, y más preferentemente de desde aproximadamente 200 UI/ml hasta aproximadamente 800 UI/ml de insulina humana. También, el agua puede comprender en volumen desde aproximadamente el 99,8 % hasta aproximadamente el 97,0 %, y la insulina humana puede comprender en volumen desde aproximadamente el 0,2 % hasta aproximadamente el 3,0 %.

45 La formulación es susceptible de ser aerosolizada en forma de un aerosol usando una placa de apertura vibradora que tiene una pluralidad de aberturas que vibran a una frecuencia en el intervalo de desde aproximadamente 50 kHz hasta aproximadamente 150 kHz. También, la cantidad de la formulación de insulina tiene un volumen de hasta aproximadamente 200 µl, y el tiempo para la aerosolización del 97 % es menor de aproximadamente 22 segundos.

5 En una realización del método, se expulsa al menos aproximadamente el 97 % de la formulación. También, la cantidad de la formulación de insulina tiene un volumen de hasta aproximadamente 100 μ l, y el tiempo para la aerosolización de al menos aproximadamente el 97 % es menor de aproximadamente 11 segundos. En otro aspecto, la placa de apertura se hace vibrar con una amplitud que es menor de aproximadamente 4 μ m, en algunos casos es menor de aproximadamente 3 μ m, y en algunos casos más es menor de aproximadamente 2 μ m. Además, el aerosol aerosolizado puede comprender gotitas aerosolizadas que tienen un tamaño medio en el intervalo de desde aproximadamente 3 μ m hasta aproximadamente 8 μ m, y preferentemente de desde aproximadamente 3 μ m hasta aproximadamente 6 μ m. En otro aspecto, la formulación tiene menos de aproximadamente el 3 %, en algunos casos menos de aproximadamente el 1 % y más preferentemente menos de aproximadamente el 0,1 % convertido en espuma cuando se hace vibrar la placa de apertura.

15 En un determinado aspecto, la insulina tiene una concentración de desde aproximadamente 200 UI/ml hasta aproximadamente 800 UI/ml de insulina humana. También, la placa de apertura puede tener un diámetro en el intervalo de desde aproximadamente 5 mm hasta aproximadamente 8 mm, con unas aberturas que tienen un tamaño en el intervalo de desde aproximadamente 3 μ m hasta aproximadamente 8 μ m, un espesor en el intervalo de desde aproximadamente 50 micrones hasta aproximadamente 70 micrones, y se hace vibrar a una frecuencia en el intervalo de desde aproximadamente 50 kHz hasta aproximadamente 150 kHz.

20 En un aspecto del sistema de aerosolización, la insulina tiene una concentración de desde aproximadamente 200 UI/ml hasta aproximadamente 800 UI/ml de insulina humana. En un aspecto adicional, la placa de apertura tiene unas aberturas que tienen un tamaño en el intervalo de desde aproximadamente 3 μ m hasta aproximadamente 8 μ m. Además, la membrana vibrable puede estar configurada para vibrar con una frecuencia que es menor de aproximadamente 2 μ m.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista en corte parcial en perspectiva de una realización de un aparato de dispensación según la invención.

25 La Fig. 2 es una vista más detallada del aparato de dispensación de la Fig. 1.

La Fig. 3 es una gráfica que ilustra el tiempo necesario para la aerosolización de las diferentes formulaciones de insulina.

La Fig. 4 es una gráfica que ilustra los tiempos de aerosolización de diversas formulaciones de insulina, así como el para agua y una solución salina.

30 La Fig. 5 es una gráfica que ilustra los tiempos de aerosolización de diversas formulaciones de insulina, incluyendo las formulaciones de los Ejemplos 1-3 cuando se añade glicol.

Descripción detallada de la invención

35 En ciertas realizaciones de la invención se usa una formulación de insulina exenta de conservantes con un dispositivo de aerosolización para proporcionar un aerosol aerosolizado de insulina. Más específicamente, las formulaciones de insulina no contienen ningún conservante, incluyendo fenol, metacresol, clorocresol, timol y mezclas de los mismos o similares. La ausencia de dichos conservantes permite que las formulaciones sean aerosolizadas en forma de un aerosol líquido usando una malla o una placa de apertura vibradora que funciona a elevadas frecuencias. La ausencia de dichos conservantes permite que una dosis de la formulación entre en contacto con la malla vibradora sin un espumación sustancial de la formulación. A su vez, la formulación puede ser aerosolizada más rápidamente. Además, sustancialmente todo el líquido es susceptible de ser aerosolizado.

45 Las formulaciones contienen agua en una cantidad importante, e insulina humana en una cantidad menor. Las formulaciones también pueden incluir varias concentraciones de insulina humana. Por ejemplo, las concentraciones pueden estar en el intervalo de desde aproximadamente 100 UI de insulina/ml de la formulación hasta aproximadamente 1.200 UI de insulina/ml de la formulación, y más preferentemente de desde aproximadamente 200 UI de insulina/ml de la formulación hasta aproximadamente 800 UI de insulina/ml de la formulación.

50 Además del agua y de la insulina humana, las formulaciones también pueden incluir cinc, acetato, cloruro y sodio. El ion cinc y el ion acetato proceden de la sustancia farmacológica, por ejemplo, la insulina. El ion cloruro y el ion sodio se añaden durante la disolución de la insulina y el ajuste del pH. Simplemente a modo de ejemplo, la concentración de NaCl puede ser de aproximadamente 20 mM para una formulación de 800 UI de insulina/ml, de aproximadamente 10 mM para una formulación de 400 UI de insulina/ml, y de aproximadamente 5 mM para una formulación 200 UI de insulina/ml.

Los siguientes son diversos ejemplos no limitantes de las formulaciones exentas de conservante que pueden ser usadas según la invención:

Ejemplo 1 - formulación de 800 UI de insulina/ml

5 En este ejemplo, se elaboraron 50 ml de la solución de insulina de 800 UI mediante la suspensión de 1.400 mg de insulina humana (con entre 2 y 4 Zn²⁺ por hexámero de insulina) en 44 ml de agua, después la insulina se disolvió mediante la adición de 1,0 ml de HCl 1 N a un pH de aproximadamente 3,0. Después de que se disolviera toda la insulina, se añadieron lentamente 1,6 ml de NaOH 1 N para ajustar la solución de insulina a un pH de 7,4. Finalmente, se añadió agua hasta 50 ml.

Ejemplo 2 - formulación de 400 UI de insulina/ml

10 En este segundo ejemplo, se elaboraron 50 ml de la solución de insulina de 400 UI mediante la suspensión de 700 mg de insulina humana (con entre 2 y 4 Zn²⁺ por hexámero de insulina) en 44 ml de agua, después la insulina se disolvió mediante la adición de 0,5 ml de HCl 1 N a un pH de aproximadamente 3,0. Después de que se disolviera toda la insulina, se añadieron lentamente aproximadamente 0,8 ml de NaOH 1 N para ajustar la solución de insulina a un pH de 7,4. Finalmente, se añadió agua hasta 50 ml.

15 **Ejemplo 3 – formulación de 200 UI de insulina/ml**

En este tercer ejemplo, se elaboraron 50 ml de la solución de insulina de 200 UI mediante la suspensión de 350 mg insulina humana (con entre 2 y 4 Zn²⁺ por hexámero de insulina) en 44 ml de agua, después la insulina se disolvió mediante la adición de 0,25 ml de HCl 1 N a un pH de aproximadamente 3,0. Después de que se disolviera toda la insulina, se añadieron lentamente aproximadamente 0,4 ml de NaOH 1 N para ajustar la solución de insulina a un pH de 7,4. Finalmente, se añadió agua hasta 50 ml.

20 Puede usarse una amplia variedad de inhaladores o aerosolizadores para la aerosolización de la solución exenta de conservantes. Por ejemplo, un aparato de aerosolización puede comprender un alojamiento que define una salida de dispensación, una membrana vibrable que tiene una cara frontal expuesta a la salida y una cara trasera para recibir un líquido que va a ser dispensado, y un mecanismo de vibración conectado con el alojamiento y manipulable para hacer vibrar la membrana para la dispensación del aerosol del líquido a través de la membrana. En algunos casos, también puede usarse un sistema de administración de líquidos para administrar una cantidad dosificada del líquido desde la cara trasera de la membrana. De este modo puede dispensarse una cantidad dosificada del líquido a través de la salida mediante la manipulación del mecanismo de vibración durante un período de manipulación suficiente para aerosolizar completamente la cantidad dosificada de la cara posterior.

30 Algunos ejemplos de ciertos tipos de aerosolizadores que pueden usarse se describen en la solicitud de Estados Unidos relacionada n° 13/004.662, titulada "PRESERVATIVE-FREE SINGLE DOSE INHALER SYSTEMS" y depositada en la misma fecha que la presente solicitud, incorporada previamente como referencia.

Haciendo referencia ahora a la Fig. 1, se describirá una realización de un inhalador. La Fig. 1 ilustra una vista en corte parcial de un inhalador 100. El inhalador 100 puede ser usado en conexión con varios recipientes que suministran la insulina líquida. Por ejemplo, el inhalador 100 puede ser usado con un envase de blíster unidos para suministrar una cantidad dosificada de insulina en el inhalador. El inhalador 100 comprende dos subconjuntos 102 y 112. El primer subconjunto 102 define un compartimento para los circuitos electrónicos y las baterías, y el segundo subconjunto 112 define un alojamiento con una salida de dispensación 105 y contiene un generador de aerosol con una membrana 108 y una tapa 104 que puede ser cerrada según se muestra mediante la flecha 115. El generador de aerosol 108 tiene una cara frontal expuesta al conducto de salida 111 y una cara posterior 109 que durante el uso está en contacto con el líquido que se va a dispensar. El generador de aerosol 108 está conectado con el alojamiento del subconjunto 112 y es manipulable para la dispensación del agente farmacéutico activo en forma de un aerosol a través de la boquilla 105. Algunos ejemplos de generadores de aerosol que pueden ser usados también se describen en las Patentes de Estados Unidos n° 5164740; 6629646; 6926208; 7108197; 5938117; 6540153; 6540154; 7040549; 6921020; 7083112; 7628339; 5586550; 5758637; 6085740; 6467476; 6640804; 7174888; 6014970; 6205999; 6755189; 6427682; 6814071; 7066398; 6978941; 7100600; 7032590; 7195011, incorporadas en el presente documento como referencia. Estas referencias describen ejemplos de generadores de aerosol, las formas de fabricar dichos generadores de aerosol y las formas de suministrar el líquido a los generadores de aerosol, y se incorporan como referencia al menos para estas características. Los generadores de aerosol pueden comprender membranas vibrables que tienen una abertura ahusada con un tamaño en el intervalo de desde aproximadamente 3 µm hasta aproximadamente 8 µm, preferentemente de desde aproximadamente 3 µm hasta aproximadamente 6 µm, y en algunos casos de aproximadamente 4 µm. La membrana puede tener forma de domo y puede hacerse vibrar mediante un elemento piezoeléctrico anular que rodea las aberturas. El diámetro de la membrana puede estar en el intervalo de desde aproximadamente 5 mm hasta aproximadamente 8 mm. La membrana también puede tener un espesor en el intervalo de desde aproximadamente 50 micrones hasta

aproximadamente 70 micrones. Normalmente, la membrana se hará vibrar a una frecuencia en el intervalo de desde aproximadamente 50 kHz hasta aproximadamente 150 kHz.

Además, para minimizar la espumación de las formulaciones de insulina, la membrana puede hacerse vibrar a una amplitud que es menor de aproximadamente 4 μm , preferentemente menor de 3 μm y más preferentemente menor de 2 μm .

Cada vez que se suministra una cantidad dosificada de líquido al inhalador 100, es suministrada en la cara posterior 109 del generador de aerosol. Por lo tanto, en cada uso puede dispensarse una cantidad dosificada del agente farmacéutico aerosolizado a través de la boquilla de salida 105 mediante la manipulación del generador de aerosol.

El inhalador 100 incluye adicionalmente una cavidad 107 para recibir el contenido de un recipiente, de forma que pueda ser suministrado al generador de aerosol 108. La cavidad 107 tiene una forma cóncava y define un paso de fluido hacia el generador de aerosol vibrador 108.

La Fig. 2 ilustra la membrana vibradora 109 del generador de aerosol 108 con mayor detalle. Cuando se dispensa un volumen de líquido, una luz indicadora 120 comienza a parpadear indicando al paciente que el inhalador 100 está listo para su uso. En cualquier momento poco después a continuación, el paciente puede inhalar a través de la boquilla 105. La inhalación del paciente es detectada por un sensor de flujo que a su vez activa el generador de aerosol 108 para producir las partículas de aerosol en el conducto 111. El aerosol es arrastrado por el flujo del aire de inhalación en la dirección mostrada por las flechas 121 y fluye a través del sistema respiratorio hasta los pulmones del paciente. Cuando se aerosoliza la totalidad de la dosis, lo que puede requerir una o más inhalaciones, la luz indicadora de "final de dosis" 121 se enciende una segunda vez para indicar al paciente que se ha administrado la totalidad de la dosis. La administración de la totalidad de la dosis se obtiene cuando se administra al menos aproximadamente el 95 % de la dosis, más preferentemente el 98 % y lo más preferentemente cuando se administra más del 99 % de la dosis. En una realización, el embudo de apertura hacia el generador de aerosol es lo suficientemente grande como para que la administración del líquido al generador de aerosol se realice en su totalidad. Para recibir la dosis, el paciente puede realizar varias inhalaciones o una única inhalación, dependiendo del volumen administrado a la malla y de la capacidad respiratoria del paciente. Cada inhalación debería ser una respiración profunda para asegurar que el aerosol alcanza profundamente los pulmones.

Las formulaciones de insulina exentas de conservantes son particularmente útiles ya que no presentan una espumación sustancial cuando entran en contacto con la membrana vibradora. A su vez, esto permite que la formulación sea aerosolizada rápidamente. Esta es una característica crítica ya que la dosis debe ser aerosolizada rápidamente de forma que el usuario pueda inhalar la insulina en un corto espacio de tiempo. En la mayoría de los casos, es deseable limitar el número de inhalaciones necesarias para administrar la formulación. Dependiendo de la capacidad de inhalación del usuario, es deseable administrar la totalidad de la dosis en entre aproximadamente 1 y 3 inhalaciones. Las cantidades de dosis típicas están en el intervalo de desde aproximadamente 40 μl hasta aproximadamente 200 μl . Una aerosolización lo suficientemente rápida de estos volúmenes para permitir que sean inhalados en unas pocas inhalaciones es una característica crítica de la invención. Es deseable aerosolizar estos volúmenes en menos de aproximadamente 22 segundos, y más particularmente en menos de aproximadamente 15 segundos, para permitir que sean inhalados en entre aproximadamente 1 y 3 inhalaciones.

Las gráficas de las Figs. 3 y 4 ilustran cómo las formulaciones de insulina usadas en la invención proporcionan esta característica crítica, mientras que las formulaciones de insulina disponibles comercialmente son incapaces de aerosolizar en un espacio de tiempo aceptable. Según se muestra, las formulaciones Humalin Lantus y Humalog requieren un exceso de 30 segundos para aerosolizar 100 μl de la formulación de insulina. Esto es debido a que ambas formulaciones tienen una espumación significativa que impide que la formulación sea expulsada en forma de gotitas de líquido desde la cara frontal de la membrana vibradora. Además, con la formulación Lantus, quedaban 6,9 μl al final de la prueba. Preferiblemente, sustancialmente todo el líquido será aerosolizado, y normalmente quedarán menos de aproximadamente 3 μl , lo que se corresponde con una eficacia de aerosolización de al menos aproximadamente el 97 % aerosolización.

Al contrario que las formulaciones de insulina que contienen conservantes, las formulaciones de insulina usadas en la invención (con unas concentraciones de 200 UI, 400 IU y 800 UI, correspondientes a los Ejemplos 3, 2 y 1, respectivamente) se aerosolizaron cada una en aproximadamente 10 segundos. Quedando menos de 3 μl de la formulación, se aerosolizó más de aproximadamente el 97 % de la formulación. Mediante la aerosolización de este volumen en aproximadamente 10 segundos, la mayoría de los individuos, incluyendo los niños, eran capaces de inhalar la dosis completa en entre aproximadamente 1 y 3 inhalaciones. Las formulaciones de aislamiento usadas en la invención eran susceptibles de ser aerosolizadas esencialmente a la misma velocidad que el agua y una solución salina.

Una importante razón de la espumación es debida al conservante usado en la formulación. Por ejemplo, muchas formulaciones contienen el conservante meta-cresol a 2,5-3,15 mgs/ml. Sin embargo, se averiguó que este aditivo no tiene ningún efecto sobre la espumación Figura 4. Por lo tanto, la eliminación de dichos conservantes elimina

sustancialmente la espumación y aumenta notablemente los tiempos de aerosolización.

Como un ejemplo específico, cada mililitro de HUMALOG contiene 100 UI de lispro, 16 mg de glicerina, 1,88 mg de fosfato de sodio dibásico, 3,15 mg de meta-cresol, un contenido en óxido de cinc ajustado para proporcionar 0,0197 mg de ion cinc, cantidades traza de fenol y agua para inyección. La insulina lispro tiene un pH de 7,0-7,8, y puede añadirse ácido clorhídrico (10 %) y/o hidróxido de sodio (10 %) para ajustar el pH.

Como otro ejemplo, LANTUS consiste en insulina glargina disuelta en un líquido acuoso transparente. Cada mililitro de LANTUS (inyección de insulina glargina) contiene 100 UI (3,6378 mg) de insulina glargina. Los ingredientes inactivos para el vial de 10 ml son 30 mcg de cinc, 2,7 mg de m-cresol, 20 mg de glicerol al 85 %, 20 mcg de polisorbato 20 y agua para inyección. Los ingredientes inactivos para el cartucho de 3 ml son 30 mcg de cinc, 2,7 mg de m-cresol, 20 mg de glicerol al 85 % y agua para inyección. El pH se ajusta mediante la adición de soluciones acuosas de ácido clorhídrico y de hidróxido de sodio. LANTUS tiene un pH de aproximadamente 4.

Además, cada mililitro de Humulin contiene 500 UI de insulina humana, 16 mg de glicerina, 2,5 mg de meta-cresol como conservante y óxido de cinc calculado para complementar el cinc endógeno, para obtener un contenido total de cinc de 0,017 mg/100 unidades. Puede añadirse hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico durante la fabricación para ajustar el pH.

Como otro ejemplo más, la formulación Humalin R es 100 UI de insulina recombinante humana, 16 mg (174 mM) de glicerina, 2,5 mg de metacresol (22,7 mM, al 0,25 %), HCl y NaOH.

Finalmente, la formulación Novolin R es 100 UI de insulina recombinante humana, glicerina, metacresol, HCl y NaOH.

Otras formulaciones que contienen conservantes se describen en las Patentes de Estados Unidos nº 6.489.292 y 6.211.144. Dichos conservantes pueden incluir fenol, m-cresol, clorocresol, timol y mezclas de los mismos. Algunos conservantes no fenólicos similares incluyen alcoholes alifáticos bi- o tricíclicos y purinas, tales como un alcohol alifático bicíclico, incluyendo un monoterpenol, tal como isopinocaneol, 2,3-pinandiol, mirtanol, borneol, norborneol o fencol, un alcohol alifático tricíclico, tal como 1-adamantanol, y una purina, tal como adenina, guanina o hipoxantina. Según se describe en estas patentes, dichos conservantes son incluidos para asegurar la estabilidad de la insulina. Sin embargo, los conservantes incluidos en las formulaciones descritas en estas patentes provocan la espumación de las formulaciones cuando son sometidas a placas de apertura vibratorias, aumentando significativamente el tiempo de aerosolización.

Las formulaciones usadas en la invención no contienen dichos conservantes o estabilizantes. Por ello se produce poca o ninguna espumación, lo que permite que sustancialmente todo el generador de aerosol aerosolice rápidamente las formulaciones.

Algunas formulaciones de insulina también incluyen tensioactivos o detergentes. Éstos también pueden causar una espumación en presencia de una placa de apertura o de una malla vibratoria. Las formulaciones usadas en la invención también evitan el uso de dichos tensioactivos o detergentes.

Aunque las formulaciones usadas en la invención carecen del uso de conservantes, la integridad de las formulaciones todavía puede mantenerse mediante un apropiado empaquetamiento y gestión del periodo de validez. De este modo, las formulaciones pueden estar exentas de conservantes y todavía ser comercialmente viables.

La Fig. 5 ilustra lo que sucede cuando se añadieron 20 µl de glicol por 100 UI (1 ml) a las formulaciones de los Ejemplos 1-3. Después, éstas se compararon con los ejemplos de Humalin Lantus y Humalog, de solución salina y de agua de la Fig. 4. Según se muestra, la inclusión de glicol no tenía esencialmente ningún efecto sobre los tiempos de aerosolización de los Ejemplos 1-3, lo que confirma que el glicol no contribuye a la espumación, siendo la principal contribución a la espumación debida a los conservantes, según se ha descrito previamente.

La invención se ha descrito ahora con detalle con fines de claridad y comprensión. Sin embargo, se apreciará que pueden practicarse ciertos cambios y modificaciones en el ámbito las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un método de aerosolización de una formulación de insulina, método que comprende:

proporcionar una formulación de insulina que comprende una cantidad importante de agua y cantidades menores de insulina, HCl y NaOH, **caracterizada por**

5 suministrar una cantidad de la formulación de insulina en el intervalo de entre 40 μ l y 200 μ l en una cara posterior de una placa de apertura que tiene una pluralidad de aberturas, en la que la cantidad es almacenada mientras reposa en la cara posterior, en la que la placa de apertura tiene una geometría en forma de domo, y en la que la placa de apertura se hace vibrar mediante un elemento piezoeléctrico anular que rodea las aberturas;
10 la vibración de la placa de apertura con el elemento piezoeléctrico anular mientras la cantidad de la formulación de insulina está en la cara posterior, en el que la vibración causa que la insulina suministrada sea expulsada desde una cara frontal de la placa de apertura en forma de un aerosol aerosolizado sin la espumación de la formulación de insulina.

2. Un método como en la reivindicación 1, en el que se expulsa al menos el 97 % de la formulación.

15 3. Un método como en la reivindicación 2, en el que la cantidad de la formulación de insulina tiene un volumen de hasta 100 μ l, y en el que el tiempo para aerosolizar hasta al menos el 97 % es menor de 11 segundos.

4. Un método como en la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la vibración de la placa de apertura con una amplitud que es menor de 2 μ m.

5. Un método como en la reivindicación 1, en el que el aerosol aerosolizado comprende gotitas aerosolizadas que tienen un tamaño medio en el intervalo de entre 3 μ m y 8 μ m.

20 6. Un método como en la reivindicación 1, en el que la formulación tiene menos del 3 % convertido en espuma cuando se hace vibrar la placa de apertura.

7. Un método como en la reivindicación 1, en el que la insulina tiene una concentración de entre 100 UI/ml y 1.200 UI/ml de insulina humana.

25 8. Un método como en la reivindicación 1, en el que la placa de apertura tiene unas aberturas que tienen un tamaño en el intervalo de entre 3 μ m y 8 μ m, y se hace vibrar a una frecuencia en el intervalo de entre 50 kHz y 150 kHz.

9. Un sistema de aerosolización, que comprende:

30 un inhalador (100) que comprende un alojamiento que define una boquilla (105), un generador de aerosol (108) dispuesto en el alojamiento, **caracterizado por que** el generador de aerosol (108) comprende una membrana vibrable (109) que tiene una cara frontal, una cara trasera y una pluralidad de aberturas, en el que la cara frontal está expuesta a la atmósfera y se usa un elemento vibrable para hacer vibrar la membrana (109), en el que la membrana (109) tiene una geometría en forma de domo, y en el que el elemento vibrable tiene una geometría anular y rodea las aberturas;

35 un recipiente que contiene un volumen de una formulación de insulina que comprende una cantidad importante de agua, una cantidad menor de insulina, una cantidad menor de HCl y una cantidad menor de NaOH, en el que la formulación está exenta de conservantes, de forma que la formulación puede ser aerosolizada usando una placa de apertura vibratoria sin la espumación de la formulación, y en el que el volumen de insulina es suministrado a la cara posterior en la que se mantiene hasta que es aerosolizado únicamente por la vibración de la placa de apertura, en el que el recipiente está configurado para dispensar una cantidad dosificada de la formulación de insulina, y en el que la cantidad dosificada de la formulación de insulina está en el intervalo de
40 entre 40 μ l y 200 μ l, en el que el diámetro de la membrana es de entre 5 mm y 8 mm de forma que la cantidad dosificada puede ser mantenida en la cara posterior hasta que sea aerosolizada.

10. Un sistema como en la reivindicación 9, en el que la insulina tiene una concentración de entre 100 UI/ml y 1.200 UI/ml de insulina humana.

45 11. Un sistema como en la reivindicación 10, en el que la placa de apertura tiene unas aberturas que tienen un tamaño en el intervalo de entre 3 μ m y 8 μ m.

12. Un sistema como en la reivindicación 10, en el que la membrana vibrable (109) está configurada para vibrar con una frecuencia que es menor de 2 μ m.

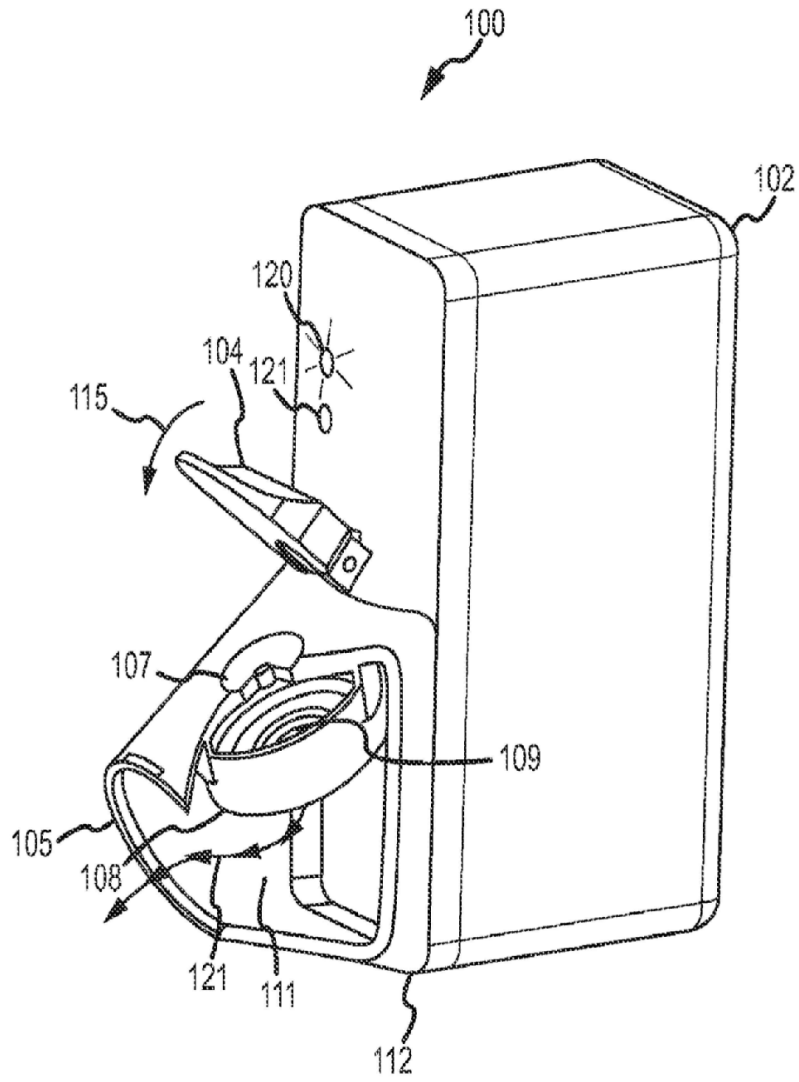


FIG.1

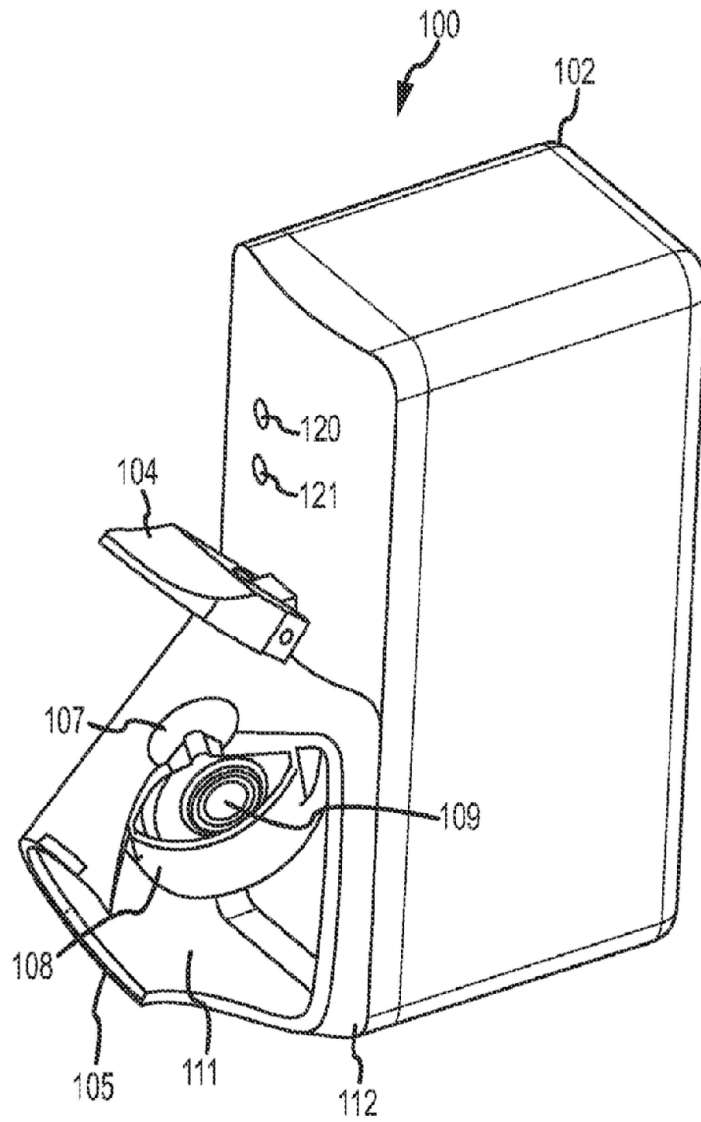


FIG.2

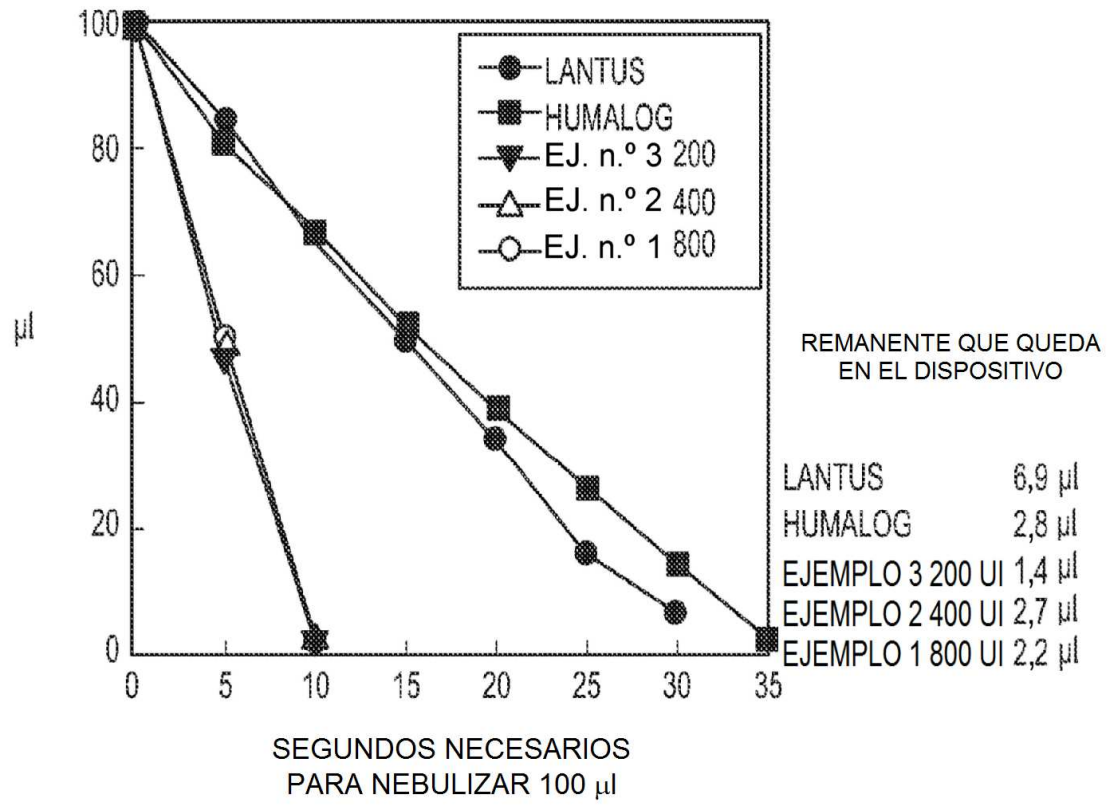


FIG.3

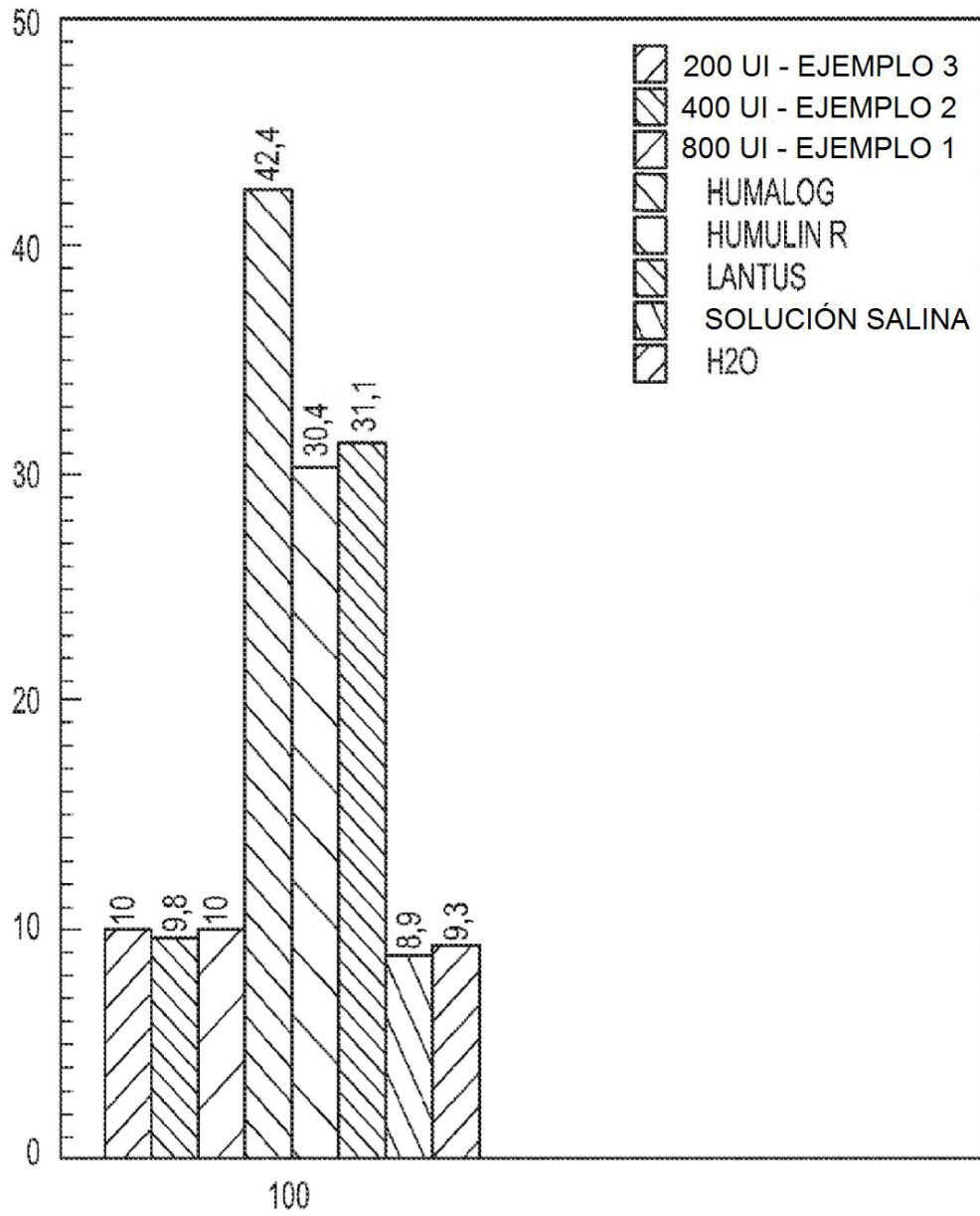


FIG.4

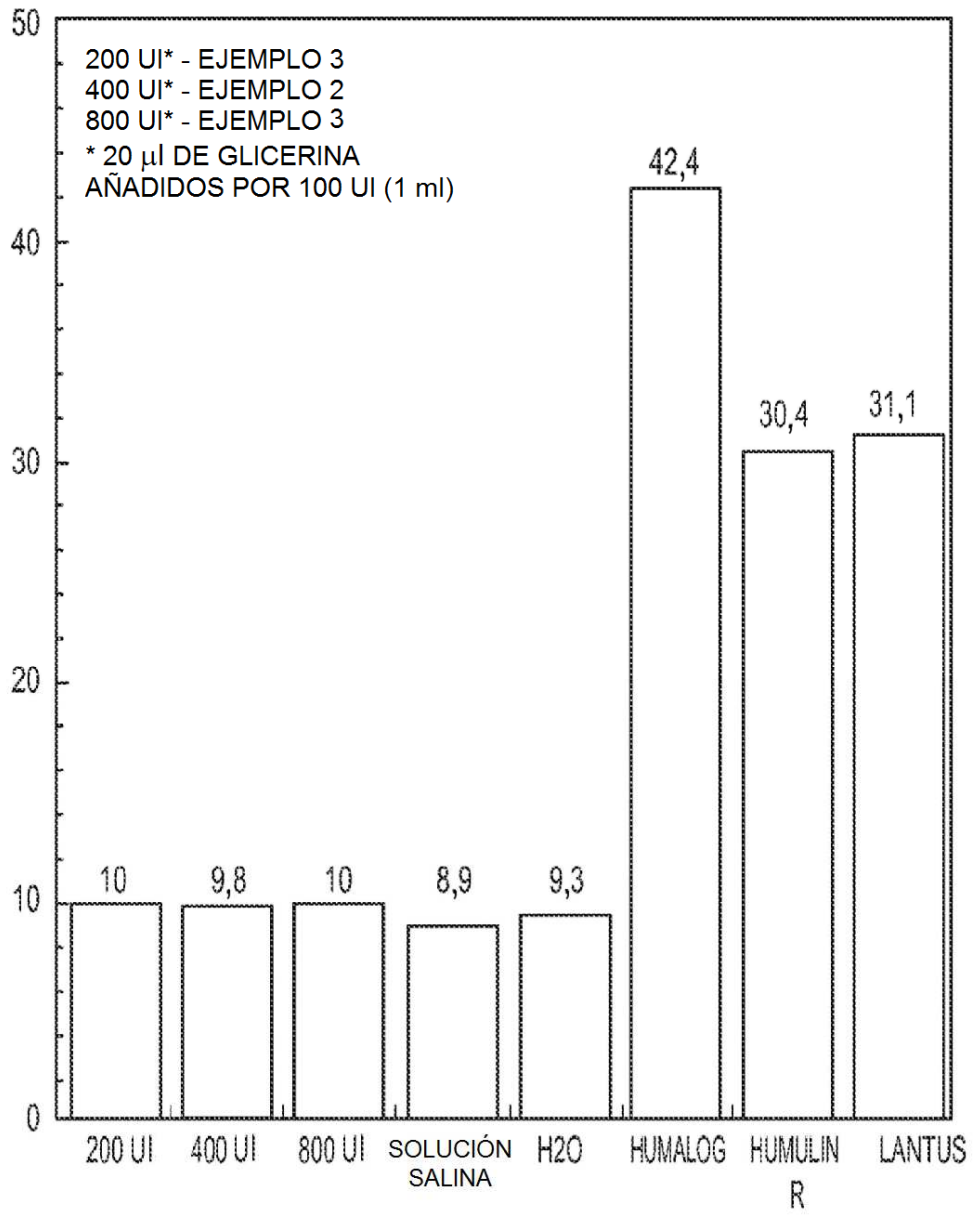


FIG.5