

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 694**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 17168865 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3278809**

54 Título: **Administración segura de la desmopresina**

30 Prioridad:

18.06.2009 US 268954 P

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

14.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

FEIN, SEYMOUR

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 773 694 T3

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

DESCRIPCIÓN

Administración segura de la desmopresina

5 **Referencia a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud se basa y reclama prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 61/268,954 presentada el 18 de junio de 2009, cuya completa divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia.

10 **Campo de la invención**

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

15

Antecedentes de la invención

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

20

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

25

30

La hiponatremia es una afección en la que la concentración de sodio en el plasma es demasiado baja, por ejemplo, inferior a aproximadamente 135 mmol/L. La hiponatremia severa puede provocar anomalías electrolíticas que pueden causar arritmias cardíacas, ataques cardíacos, convulsiones o derrames cerebrales. Un estado de hiponatremia en pacientes que reciben terapia con desmopresina ocurre cuando los canales de agua en los riñones del paciente son activados por el fármaco y el paciente consume líquidos acuosos. Esto puede, pero no siempre, provocar una disminución de la osmolaridad de la sangre, una disminución de la concentración de sodio y el consiguiente daño neurológico. Algunos pacientes en un régimen de desmopresina exhiben hiponatremia repentinamente después de haber tomado el fármaco sin incidentes durante largos períodos. Otros desarrollan la condición muy temprano en el régimen terapéutico. En resumen, la incidencia de hiponatremia se ha considerado en gran medida como un efecto secundario estocástico de la terapia antidiurética de desmopresina, evitable solo evitando la ingesta de líquidos mientras está bajo el efecto del fármaco.

35

40

45

Las muertes recientes por hiponatremia se han atribuido a la ingesta excesiva de agua bajo la influencia de la desmopresina. Como resultado de estas experiencias, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos advirtió recientemente a los médicos que el uso de la desmopresina debería reducirse, que ya no está indicado como apropiado para ciertas afecciones, como la enuresis nocturna primaria (PNE) y el fármaco está "Metida en la Caja Negra". La advertencia reciente indicó que "[c]iertos pacientes, incluidos los niños tratados con la formulación intranasal de [acetato de desmopresina] para la enuresis nocturna primaria (PNE), están en riesgo de desarrollar hiponatremia severa que puede provocar convulsiones o la muerte".

50

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

60

El documento de la Patente de los Estados Unidos 7,405,203 divulga procedimientos de terapia antidiurética y formas de dosificación de la desmopresina. Divulga que el umbral de concentración plasmática para la activación del efecto antidiurético de la desmopresina en el ser humano es muy bajo, menos de aproximadamente 1,0 pg/ml, y en parte de

65

esta observación, propone el uso y enseña cómo hacer y usar nuevas formas de dosificación de dosis bajas de desmopresina que pueden evitar sustancialmente la aparición estocástica e impredecible de hiponatremia. Esto se logra mediante la administración de una dosis muy baja del fármaco, una dosis suficiente para elevar la concentración de la desmopresina en la sangre solo ligeramente por encima de su umbral (por ejemplo, aproximadamente 0,5 pg/ml) de aproximadamente 1,0, a aproximadamente 10, y tal vez tan alto como 15 pg del fármaco por ml de sangre en algunos pacientes, pero preferentemente no más de aproximadamente 10 pg/ml. Se descubrió que esta baja concentración es suficiente para inducir potentes efectos antidiuréticos de duración limitada y controlada. Por consiguiente, la baja concentración en la sangre en combinación con la vida media de más de 90 minutos de la desmopresina en una persona sana puede funcionar para controlar el "interruptor de apagado" de la actividad del fármaco y, del mismo, limitar la duración de la antidiuresis. Esto reduce significativamente la probabilidad de que el paciente tome suficientes líquidos durante el intervalo en que el fármaco es fisiológicamente activo, de modo que los mecanismos de homeostasis del paciente se ven abrumados y la concentración de sodio en la sangre cae a niveles peligrosos.

Por ejemplo, en el tratamiento de la nocturia (despertar del sueño para vaciar en la noche), se puede administrar una dosis baja, por ejemplo, una concentración sanguínea de 5-7 pg/ml a la hora de acostarse. En menos de aproximadamente media hora, la concentración de la desmopresina está en su máximo de aproximadamente 7 pg/ml, y se suprime la producción de orina. Después de dos horas (una vida media), la concentración de la desmopresina cae a aproximadamente 3,5 pg/ml, a las 3,5 h (segunda vida media), la concentración es de aproximadamente 1,75, a las 5 h, aproximadamente 0,85, y a las 6 horas la concentración ha caído por debajo del umbral de activación (en muchos pacientes alrededor de 0,5 pg/ml) y el paciente está produciendo orina normalmente. Si se retira a las 11:00 p.m., durante las primeras seis horas el paciente produce poca o nada de orina, su vejiga está esencialmente vacía y, por lo tanto, su deseo de orinar se suprime. Alrededor de las 5 a.m., la producción de orina se restablece y en una o dos horas el paciente se despierta para orinar. Como otro ejemplo, una pequeña dosis, digamos 2-3 pg/ml administrada por vía intranasal o mediante un parche transdérmico o intradérmico, puede inducir una antidiuresis segura durante aproximadamente tres horas antes de que se restablezca la producción normal de orina.

La administración intranasal es una ruta de dosis atractiva, y si se pudiera formular una forma de dosis intranasal que produjera consistentemente una concentración sanguínea de la desmopresina dentro o cerca del rango de dosis baja deseado divulgado en la patente número 7,405,203, la incidencia del efecto secundario de hiponatremia se reduciría o eliminaría, y el fármaco podría usarse de manera segura como una conveniencia, así como para el manejo de condiciones graves y molestas. Si bien está dentro de la habilidad de la técnica producir una formulación de la desmopresina intranasal de baja dosis que sea útil e induzca una antidiuresis segura reproducible, la forma de dosis intranasal ideal produciría, de una administración a la siguiente, y de un lote a otro, de manera consistente una concentración sanguínea dentro de un rango de concentración de sangre objetiva relativamente estrecha. También sería deseable formular un producto de este tipo para minimizar las posibilidades de abuso (dosis múltiple) que podría conducir a una antidiuresis de mayor duración y potencialmente al desarrollo de hiponatremia. Debido a la variabilidad en la mucosa nasal del ser humano, su permeabilidad, la pequeña cantidad de péptido activo por dosis y muchos factores físicos involucrados en la autoadministración de un fármaco intranasal, la biodisponibilidad del producto varía necesariamente de persona a persona y de uso a uso.

40 Sumario de la invención

La invención proporciona un dispensador intranasal seguro de la desmopresina conveniente para inducir a los miembros de una población de pacientes objetivo un efecto antidiurético al tiempo que reduce el riesgo de que un miembro de la población pueda desarrollar hiponatremia. El dispensador comprende un depósito que tiene dispuesta en el mismo una composición que comprende una preparación de la desmopresina y un potenciador de la permeación de la membrana nasal en una cantidad suficiente para constituir múltiples dosis de fármaco. El depósito está en comunicación con una salida y está equipado con una bomba, preferentemente una bomba desechable, y preferentemente una que pueda ser accionada manualmente, como un dispensador accionado por botella comprimida, o una bomba de émbolo instalada en una botella de vidrio. La bomba permite dispensar en serie múltiples dosis medidas desde el depósito a través de la salida en forma de pulverización en una fosa nasal o fosas nasales de un paciente para depositar una dosis de tamaño constante en una mucosa intranasal u otra superficie. La bomba puede incluir una junta estanca que evita que el aire ambiental contaminado con bacterias ingrese al dispensador después de liberar una dosis de la desmopresina.

55 Cada pulverización comprende una multiplicidad de gotículas, preferentemente con una distribución de volumen promedio en el rango de 20 μm para D10 a aproximadamente 300 μm para D90. Esto significa que aproximadamente el 10 % de las gotículas son más pequeñas que aproximadamente 20 μm de diámetro y el 90 % son más pequeñas que 300 μm de diámetro. Cada dosis de pulverización es preferiblemente de una concentración de peso y desmopresina de manera que comprende entre 0,5 ng de la desmopresina por kilogramo del peso corporal del paciente y 75 ng de desmopresina por kilogramo del peso corporal del paciente. Por ejemplo, una dosis de pulverización puede incluir entre 60 aproximadamente 0,05 μg y 5,0 μg de la desmopresina, dependiendo principalmente del tamaño del paciente y la duración deseada del efecto antidiurético. El pulverización se caracteriza por una biodisponibilidad de la desmopresina mayor de aproximadamente 5 %, es decir, entre aproximadamente 5 % y 25 % del activo en la composición realmente ingresa al torrente sanguíneo del paciente y contribuye al efecto del fármaco, y el resto se degrada, típicamente por 65 digestión. En general, cuanto mayor es la biodisponibilidad de un pulverización, se necesita administrar menos

desmopresina por pulverización en una cavidad nasal y viceversa, el objetivo es lograr de manera más constante una concentración sanguínea máxima objetivo de la desmopresina ($C_{m\acute{a}x}$) en miembros de la población de pacientes.

5 Las gotículas de la dosis de pulverización forman una columna cuando son expulsadas de la boquilla del dispensador. Las gotículas no se expulsan en una corriente lineal, sino que forman una columna que generalmente tiene forma cónica. Además, las gotículas no se dispersan uniformemente dentro de la columna, sino que viajan principalmente cerca del perímetro del cono, de modo que el número de gotículas por unidad de volumen en el cono aumenta en una dirección normal al eje central del cono. De esta manera, una sección transversal axial del volumen cónico a una distancia tal como tres centímetros de su vértice (en la boquilla del dispositivo de pulverización) describe preferiblemente un disco anular de gotículas, con pocas gotículas en el centro y una concentración sustancial a lo largo el perímetro. En la mayoría de los casos, la sección transversal de la columna es sustancialmente circular, aunque evidentemente se puede tolerar un cierto grado de elipticidad. Una columna de pulverización de la desmopresina en la que más gotículas viajan más cerca del perímetro del volumen cónico promueve el contacto con las superficies mucosas 10 lumbinales intranasales y una biodisponibilidad más predecible.

15 De acuerdo con la invención, la combinación de propiedades del dispensador de pulverización y la composición que contiene permite que las dosis respectivas de pulverización sean eficaces para restringir la concentración de la desmopresina producida en el torrente sanguíneo de los pacientes, por kilogramo, a un nivel relativamente estrecho, para lograr una duración de la antidiuresis relativamente constante y limitada en el tiempo. Dicho de otra manera, las respectivas sucesivas dosis de pulverización se establecen en un paciente mediante el transporte de fármacos a través de las membranas mucosas intranasales a una $C_{m\acute{a}x}$ de la desmopresina que es relativamente consistente. La cantidad de fármaco liberado al torrente sanguíneo para dosis repetidas desde el mismo dispensador a la misma persona preferentemente no debe diferir en más del 100 %, y preferentemente menos del 50 %. El coeficiente de variación del dispensador es similar al coeficiente de variación de la $C_{m\acute{a}x}$ producido por dosis *subcutáneas* seriadas de la desmopresina diseñadas para alcanzar la misma $C_{m\acute{a}x}$ objetivo. Preferentemente, las respectivas sucesivas dosis de pulverización son suficientes para establecer en un paciente mediante administración intranasal de una $C_{m\acute{a}x}$ de la desmopresina que tiene un coeficiente de variación dentro de aproximadamente 50 %, más preferentemente de aproximadamente 25 %, del coeficiente de variación de $C_{m\acute{a}x}$ producido por una dosis subcutánea de la desmopresina diseñada para lograr la misma $C_{m\acute{a}x}$ objetivo. 20 25 30

Esta consistencia de biodisponibilidad también se refleja en otra propiedad de los dispensadores de la invención, específicamente, sirven para establecer en un paciente mediante el transporte del fármaco a través de las membranas de las mucosas intranasales el suministro de concentraciones sanguíneas de la desmopresina sustancialmente directamente proporcional a la masa de la desmopresina dispensada en la nariz(s) de dicho paciente. Esto permite la autovaloración de la duración de la antidiuresis deseada por un paciente. En general, la $C_{m\acute{a}x}$ de la desmopresina es directamente proporcional a la cantidad de desmopresina administrada por vía nasal sobre una $C_{m\acute{a}x}$ que varía de aproximadamente 0,5 pg/ml a aproximadamente 10,0 pg/ml. 35

El valor objetivo de la $C_{m\acute{a}x}$ objetivo puede variar, dependiendo de la duración del intervalo antidiurético que la composición dispensada está diseñada para inducir. Por ejemplo, un producto diseñado para un intervalo de supresión de producción de orina de 7-8 horas podría estar diseñado para administrar una $C_{m\acute{a}x}$ de no más de 15 +/- 3 pg/ml. Por consiguiente, a modo de ilustración, un producto de 7 horas diseñado para niños podría tener una biodisponibilidad del 20 % y una carga de desmopresina por pulverización de 0,75 μ g o 750 ng. Esto significaría que aproximadamente 150 ng de fármaco alcanzarían el torrente sanguíneo del paciente, y que un niño de 33 kg (-75 lb.) alcanzaría la $C_{m\acute{a}x}$ objetivo de aproximadamente 15 pg/ml. Otra realización del mismo producto podría tener una biodisponibilidad del 10 % y una carga de desmopresina por pulverización de 1,5 μ g o 1.500 ng, produciendo nuevamente aproximadamente 150 ng de fármaco en el torrente sanguíneo del paciente y la $C_{m\acute{a}x}$ objetivo de aproximadamente 15 pg/ml. Otro producto ejemplar puede estar diseñado para una interrupción de orina de 3-4 horas y puede administrar una $C_{m\acute{a}x}$ de no más de aproximadamente 3 pg/ml. Tal producto, diseñado, por ejemplo, para el uso por mujeres con un promedio de 60 kg (-130 lb), podría estar biodisponible en un 25 % y comprender una carga de desmopresina de 250 ng por pulverización, o 15 % biodisponible con una carga de 350 ng. En ambos casos, la dosis biodisponible sería de aproximadamente 50 ng de la desmopresina, y la $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 3 pg/ml. 40 45 50

Alternativamente, un dispensador único que administra, por ejemplo, 200 ng o 500 ng por pulverización, cuando se usa de acuerdo con el prospecto o las instrucciones del médico, puede servir para lograr, por ejemplo, diferentes duraciones de antidiuresis en la misma persona o la misma duración de antidiuresis en un niño de 75 kg o un adulto de 150 kg, simplemente variando el número de esterilizaciones entregadas por evento de administración. Típicamente, aproximadamente 20 minutos después de la administración de la composición farmacéutica de la presente invención, la producción media de orina por minuto en un individuo tratado disminuye a menos de aproximadamente 4 ml/minuto, preferentemente menos de aproximadamente 1 ml/min, y permanece en este rango bajo para un período de tiempo deseado, 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 permanece en alta concentración durante un período de tiempo que varía hasta 180 minutos, 240 minutos, 300 minutos, 360 minutos o 420 minutos. 55 60 65

Una propiedad primaria e importante de las formas de dosificación de la invención es que entregan consistentemente por pulverización una concentración sanguínea máxima dentro de un intervalo de tiempo y dosis relativamente estrecho, y por lo tanto evitan o minimizan la administración accidental de una dosis mayor que da como resultado un efecto antidiurético más largo de lo esperado efecto y la posibilidad de inducción de hiponatremia. El suministro consistente, como se usa la frase en la presente memoria, debe entenderse que significa repetible dentro de un rango similar al rango observado cuando se administran dosis muy bajas de desmopresina por inyección subcutánea, o quizás algo mayor. Tal consistencia generalmente se logra explotando más fácilmente formulaciones con mayor biodisponibilidad y, por lo tanto, se prefiere una biodisponibilidad de al menos 5 %, preferentemente de al menos 10 %, con mayor preferencia de al menos 15 % y preferentemente incluso más alta. Se logra una mayor biodisponibilidad explotando la tecnología de formulación, especialmente el uso de potenciadores de la permeación, y mediante ingeniería química de la composición de pulverización como se divulga en la presente memoria.

En una realización, el dispensador puede comprender además medios para bloquear la dispensación de un segundo pulverización de la desmopresina, o una serie de pulverizaciones por encima de una dosis determinada, por ejemplo, por encima de una dosis suficiente para producir una concentración sanguínea superior a aproximadamente 10 a 12 pg/ml, para un intervalo de tiempo predeterminado después de dispensar una primera dosis. Esto se puede lograr pasivamente como consecuencia del diseño del mecanismo de pulverización como divulgado, por ejemplo, en Patente estadounidense número 7,335,186, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia. Alternativamente, se puede incluir un temporizador activo, alimentado por una batería, un resorte mecánico o gas comprimido dentro del dispensador, junto con mecanismos conocidos per se diseñados para impedir una segunda dispensación hasta el paso de un intervalo predeterminado, por ejemplo, 8 horas, o en algún lugar entre 6 y 24 horas. Tal mecanismo puede desalentar el abuso del producto y minimizar aún más las posibilidades de que un paciente pueda autoinducir inadvertida o intencionalmente la antidiuresis durante demasiado tiempo.

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

Además de proporcionar dispensadores de seguridad de la desmopresina, la invención también proporciona las columnas de pulverización para administrar la desmopresina a las superficies de la mucosa luminal intranasal. Cada columna es una composición de materia que incluye una dosis de la desmopresina intranasal en forma de columna, preferentemente expulsada durante un intervalo de tiempo desde la boquilla de un dispositivo de pulverización de dosis medida. La columna incluye un volumen de gotículas en movimiento que juntas definen un volumen cónico que tiene un eje central y un vértice en la boquilla del dispositivo de pulverización, de modo que una sección transversal axial del volumen cónico en una superficie a unos 3 centímetros o menos del vértice describe preferentemente un disco anular de gotículas. La densidad de las gotículas dentro del volumen cónico aumenta en una dirección normal al eje. Las gotículas que forman la columna durante el intervalo de tiempo eventualmente incluyen entre aproximadamente 0,05 µg y 5,0 µg de la desmopresina, aunque no se requiere que la dosis completa esté en la columna en ningún instante particular en el tiempo. Las gotículas de la columna se forman preferentemente de una emulsión de aceite en agua; pueden incluir uno o más potenciadores de la permeación; y están opcionalmente libres de conservantes.

Los potenciadores de la permeación preferidos actualmente para su uso en la formulación son los "potenciadores Hsieh" (véase el documento de los Estados Unidos 5,023,252) disponible comercialmente de CPEX Pharmaceuticals (anteriormente Bentley) de Exeter, New Hampshire. Se prefieren dentro de la clase de potenciadores de Hsieh útiles en los artículos de fabricación de la invención son aquellos divulgados en el documento de los Estados Unidos 7,112,561 y el documento de los Estados Unidos 7,112,561, y los más preferidos actualmente divulgados en el documento de los Estados Unidos 7,244,703, como la ciclopentadecanolda, conocida en el comercio como CPE-215. Se pueden usar muchos otros potenciadores.

La columna de la desmopresina se puede formular para administrar la desmopresina por vía transmucosal suficiente al torrente sanguíneo de un paciente para producir un pico deseado de la concentración sanguínea de la desmopresina (como una concentración sanguínea máxima no mayor a 15 +/- 3 pg/ml, 10 +/- 3 pg/ml, o 7 +/- 3 pg/ml). La población de pacientes objetivo (en quienes se debe alcanzar la concentración sanguínea máxima de la desmopresina) puede incluir, por ejemplo, niños que pesen 35 kg, adultos que pesen 70 kg, niños que pesen menos de 35 kg, niños que pesen entre 35 y 50 kg, mujeres adultas, hombres adultos, mujeres que pesen entre 50 y 75 kg, hombres que pesen entre 70 y 85 kg y hombres que pesen más de 85 kg. Dependiendo de la población objetivo, los rangos de dosis ejemplares (es decir, la cantidad total de la desmopresina liberada en la columna con el tiempo) puede incluir, entre aproximadamente 0,05 µg y 5,0 µg de la desmopresina, entre aproximadamente 0,2 µg y 1,0 µg de desmopresina, aproximadamente 0,5 µg de desmopresina, o aproximadamente 0,75 µg de desmopresina.

La invención proporciona además procedimientos para inducir un efecto antidiurético en un paciente mediante la administración intranasal al paciente de una columna de desmopresina como se describió anteriormente. Estos procedimientos permiten la administración confiable de la desmopresina para lograr una concentración máxima segura y efectiva de la desmopresina en el torrente sanguíneo del paciente. Dependiendo del paciente y la duración deseada de

la anti diuresis, los picos objetivo de las concentraciones de la desmopresina pueden incluir, por ejemplo, 15 +/- 3 pg/ml, 10 +/- 3 pg/ml o 7 +/- 3 pg/ml de la desmopresina en la sangre. Si se desea, los procedimientos de la invención pueden usarse para lograr períodos relativamente breves de anti diuresis, tales como un período de menos de seis horas o de dos a cuatro horas, o un período más extenso, tal como entre aproximadamente cuatro y siete horas.

5

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un diagrama esquemático de la cavidad nasal.

10

La figura 2 muestra un diagrama esquemático de un dispositivo de pulverización nasal para usar con la presente invención.

La figura 2A muestra el dispositivo de pulverización nasal antes de la actuación. La figura 2B muestra la formación de una columna por el dispositivo de pulverización nasal después de la activación del dispositivo.

15

La Figura 3 es una serie de fotografías de las etapas de formación de una columna de pulverización tradicional, que incluye la fase de formación, la fase estable y la fase de disolución.

20

La figura 4 es una serie de fotografías de las etapas de formación de una columna de pulverización de la presente invención, que incluye fase de formación, fase estable y fase de disolución.

La Figura 5 es un diagrama esquemático de un patrón de pulverización.

25

La Figura 6 muestra cuatro patrones de pulverización de una solución salina.

La Figura 7 muestra cuatro patrones de pulverización de una desmopresina placebo.

30

La Figura 8 es un gráfico de la producción media de orina frente al tiempo (600 minutos) para hombres y mujeres tratados con 2.000 ng de composición de la desmopresina administrada por vía intranasal de la invención.

La figura 9 es un gráfico de la osmolaridad urinaria media frente al tiempo para hombres y mujeres tratados con la misma composición de la invención.

35

La Figura 10 muestra patrones de pulverización creados en cada una de las seis activaciones de un dispositivo de pulverización que contiene desmopresina. Las Figuras 10A-10C muestran el patrón de pulverización a una altura de 3 cm, y las Figuras 10D-10F muestran el patrón de pulverización a una altura de 6 cm.

Descripción

40

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

50

55

El coeficiente de variación, C_v , como se usa en la presente memoria, se refiere a un número que se expresa como un porcentaje que es una medida de la variabilidad de la cantidad y la rapidez con que el fármaco activo ingresa al torrente sanguíneo cuando la misma forma de dosis del fármaco se administra de la misma manera, a la misma persona en muchas administraciones o para muchas personas diferentes. Se puede medir el coeficiente de variación para la $C_{m\acute{a}x}$, el $T_{m\acute{a}x}$ (tiempo en que la $C_{m\acute{a}x}$ se logra), o el AUC (área bajo la curva). A menudo se expresa como la relación entre la desviación estándar de un conjunto de mediciones y la media de esas mediciones. En general, la administración intravenosa o subcutánea de cualquier fármaco tendrá una C_v inherentemente menor en comparación con la administración transdérmica u oral. La administración intranasal de la desmopresina se caracteriza no solo por una baja biodisponibilidad, sino también por un alto C_v . Por consiguiente, el producto de pulverización nasal Minirin® disponible en el mercado sobre la base de la $C_{m\acute{a}x}$ lograda por dosis de pulverización nasal tiene una alta C_v , de 2 a 2,5 veces mayor que la inyección subcutánea. Por consiguiente, dos pacientes del mismo peso que usan el mismo fármaco aparentemente de la misma manera pueden experimentar concentraciones sanguíneas de la desmopresina muy variables, según se mide, por ejemplo, usando una $C_{m\acute{a}x}$, que puede tener un rango de seis a diez veces.

60

65

- El coeficiente de variación se calcula a partir de las concentraciones sanguíneas medidas. Por lo tanto, la imprecisión de la técnica analítica utilizada para realizar las mediciones que comprenden los datos en bruto contribuirá a la C_v . Un ensayo con una barra de error inherente grande producirá una C_v medida mayor que un ensayo con una barra de error menor. Cuando las mediciones se realizan en el extremo inferior del rango dinámico de un ensayo, donde la desviación estándar de las mediciones es mayor, el C_v según lo calculado en base a los datos será mayor que el C_v de una dosis mayor del mismo fármaco administrado de la misma manera y medido mediante el uso del mismo ensayo.
- El término "potenciador de la permeación", como se usa en la presente memoria, se refiere a una o una mezcla de sustancias que, cuando se formulan junto con un péptido activo, como la desmopresina, tienen el efecto de aumentar la fracción del péptido aplicado a una superficie de la mucosa nasal que atraviesa la membrana mucosa y entra en el torrente sanguíneo, es decir, aumenta la biodisponibilidad. Se conocen muchos de estos potenciadores de la permeación, como se describe en la presente memoria. Generalmente, la adición de un potenciador de la permeación a una formulación de fármaco peptídico diseñada para la administración intranasal aumentará la fracción de péptido que alcanza la circulación en al menos aproximadamente 25 %, preferentemente al menos 50 %, y aún más preferentemente de al menos aproximadamente 100 %. Por consiguiente, considere 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 sanguínea de 50 pg/ml, la sustancia cae 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 (mejora del 25 %). Un potenciador de la permeación preferido produciría una concentración sanguínea de aproximadamente 100 pg/ml (mejora del 100 %).
- El término "eje principal", como se usa en la presente memoria, se refiere al acorde más grande que se puede dibujar dentro del patrón de pulverización ajustado que cruza el patrón en unidades de la base (mm).
- El término "eje menor", como se usa en la presente memoria, se refiere a la cuerda más pequeña que se puede dibujar dentro del patrón de pulverización ajustado que cruza el patrón en unidades de la base (mm).
- El término "elipticidad", como se usa en la presente memoria, se refiere a la relación del eje mayor al eje menor.
- El término " D_{10} ", como se usa en la presente memoria, se refiere al diámetro de gotícula para el cual el 10 % del volumen total de líquido de la muestra consiste en gotículas de un diámetro menor (μm).
- El término " D_{50} ", como se usa en la presente memoria, se refiere al diámetro de la gotícula para el cual el 50 % del volumen total de líquido de la muestra consiste en gotículas de un diámetro menor (μm), también conocido como el diámetro medio de la masa.
- El término " D_{90} ", como se usa en la presente memoria, se refiere al diámetro de gotícula para el cual el 90 % del volumen total de líquido de la muestra consiste en gotículas de un diámetro menor (μm).
- El término "tramo", como se usa en la presente memoria, se refiere a la medición del ancho de la distribución, en la que un valor más pequeño se correlaciona con una distribución más estrecha.
- El término "% RSD", como se usa en la presente memoria, se refiere al porcentaje de desviación estándar relativa, la desviación estándar dividida por la media de la serie y multiplicada por 100, también conocida como C_v .
- La invención en la presente memoria proporciona mejoras en los dispositivos de pulverización nasal de la desmopresina caracterizados por la administración a través de las superficies de la mucosa nasal y hacia la circulación de una *mayor consistente* así como una dosis inferior de la desmopresina para inducir un efecto antidiurético predeterminado de tiempo limitado. El producto del fármaco en pulverización nasal contiene desmopresina y un potenciador de la permeación de la mucosa que funciona para promover el paso del fármaco peptídico a través de la mucosa nasal. El principio activo normalmente se disuelve o suspende en soluciones o mezclas de excipientes (por ejemplo, conservantes, modificadores de la viscosidad, emulsionantes, agentes tamponantes, etc.) en un dispensador presurizado, pero preferentemente no presurizado, que suministra una cantidad específica controlada de pulverización que contiene una dosis medida en una o ambas fosas nasales. La dosis generalmente se mide mediante la bomba de pulverización, que normalmente se acciona con los dedos o con la mano. El pulverización nasal está diseñado para la descarga de múltiples dosis de pulverización, por ejemplo, de 10 a 100 o más. Puede estar diseñado para administrar la dosis prevista con múltiples pulverizaciones, por ejemplo, dos pulverizaciones, por ejemplo, uno en cada fosa nasal, o como un único pulverización, o para variar la dosis de acuerdo con el peso, el sexo o la madurez del paciente, o para permitir la variación por parte del paciente de la duración de la antidiuresis.
- El objeto del diseño del dispositivo de pulverización con seguridad es garantizar en la medida de lo posible que la baja concentración consistente de la desmopresina (la "concentración objetivo") se administra al torrente sanguíneo, por ejemplo, generalmente no más que una cantidad suficiente para producir una concentración sanguínea máxima de 15 +/- 3 pg/ml, y preferentemente menos de 10 pg/ml. En muchos casos, el dispositivo administrará una cantidad del fármaco que logre una concentración sanguínea de 5 +/- 3 pg/ml o menor.

La dificultad técnica para lograr este objetivo se presenta por la baja y variable biodisponibilidad de los péptidos administrados por vía intranasal, incluida la desmopresina, por las muy pequeñas cantidades de activo que se administran y por las bajas concentraciones sanguíneas objetivo. Para promover una biodisponibilidad constante, la concentración del ingrediente activo del fármaco por pulverización y la masa (cantidad o carga) de activo por pulverización deben controlarse para controlar con precisión la cantidad de activo que ingresa a un conducto nasal. Esto implica la formulación del fármaco y la selección de parámetros de diseño de la bomba de pulverización mediante el uso de procedimientos conocidos. Sin embargo, la cantidad de activo que alcanza la mucosa nasal puede depender, de otros factores, de la composición física del pulverización, es decir, la cantidad total inyectada, las propiedades del fluido como la viscosidad, el momento del pulverización y su distribución del tamaño de gotícula. Estas propiedades también están controladas por la química de la formulación y las características de la boquilla de pulverización. La superposición de estos factores que determinan la biodisponibilidad es que solo una parte de la fracción de activo que llega a la mucosa atraviesa con éxito esta membrana y entra en el torrente sanguíneo. El fármaco no absorbido se ingiere o se degrada de otra manera y no está biodisponible. El paso transmucosal de péptidos se mejora al incluir en la formulación ciertas sustancias que actúan como potenciadores de la permeación. Evidentemente, el procedimiento de pulverización inconsistente y la anatomía nasal particular del paciente también juegan un papel importante, pero la inconsistencia en la absorción del fármaco debido a estos factores no se puede controlar, excepto por el médico y/o las instrucciones de uso del paquete que son explícitas, claras y seguidas por el paciente. .

Los solicitantes descubrieron que es posible administrar la desmopresina de manera segura mediante la producción de un dispensador de pulverización intranasal que explota estos principios de diseño en combinación como se divulga en la presente memoria.

Un producto diseñado, por ejemplo, para tratar la nocturia (evacuación urinaria por la noche que interrumpe el sueño) en adultos, para tratar la enuresis en niños (enuresis nocturna primaria) o para evitar la enuresis de una persona que sufre de incontinencia, idealmente sería tomado por el paciente después de orinar antes de acostarse. Idealmente, la dosis suprimiría la producción de orina durante al menos cinco horas, idealmente de seis a seis y media, y posiblemente hasta ocho. Un producto diseñado para interrumpir la producción de orina durante algunas horas durante el día, tal como hacer un viaje en automóvil durante tres o cuatro horas, debe interrumpir la producción de orina durante dos o tres horas. Al final del intervalo antidiurético, el cuerpo sano busca la homeostasis rápidamente y la orina se produce normalmente. Por consiguiente, la necesidad de orinar regresa en la próxima hora o en las próximas horas. Los productos descritos en la presente memoria, evidentemente, también pueden usarse, preferentemente bajo el cuidado de un médico, para enfermedades más graves tal como la diabetes insípida central.

Evidentemente, todos los tiempos mencionados anteriormente son aproximados, ya que la duración de la antidiuresis lograda en una persona dada que toma una dosis dada tendrá una cierta variabilidad inevitable. Sin embargo, la intención y el efecto de la práctica de la invención es asegurar en la medida de lo posible que una dosis diseñada para durar de la noche a la mañana no produzca solo tres horas de antidiuresis, lo que resulta en un despertar temprano o una evacuación involuntaria. Más importante, el efecto de la práctica de la invención es minimizar la posibilidad de que el intervalo de antidiuresis dure inesperadamente mucho, por ejemplo, 10 o 12 horas, resultando en que un paciente despierto beba líquidos y posiblemente desarrolle hiponatremia.

La supresión de la producción de orina comienza cuando la concentración sanguínea de la desmopresina del paciente excede el umbral de activación de los canales de agua en los túbulos renales proximales, y termina cuando la concentración cae por debajo de ese umbral. La concentración exacta que es suficiente en un individuo dado 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 número 7,405,203, los experimentos sugieren que el umbral es algo menor que 1,0 pg/ml, o aproximadamente 0,5 pg/ml, y posiblemente algo más bajo.

La tabla 1 ilustra ciertas características importantes de diversas realizaciones de la invención. En referencia a la Tabla, divulga los parámetros de dosificación, los rangos de las concentraciones sanguíneas máximas esperadas, el peso promedio de los miembros de varias poblaciones de pacientes y las duraciones esperadas de antidiuresis para cada población. Todas las formas de dosis son solo ejemplares y no deben considerarse limitantes, salvo que se indique lo contrario en las reivindicaciones. Todos estos productos suponen que una pulverización equivale a una dosis. Evidentemente, podrían emplearse múltiples pulverizaciones para lograr la misma dosis y esto puede ser deseable como promoción de una absorción constante.

Los primeros dos productos ejemplifican formas alternativas de lograr la antidiuresis para el tratamiento de la nocturia en hombres adultos. Ambos generan una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 5-8 pg/ml, pero el primero tiene una biodisponibilidad del 10 % y entrega de 1,0 a 1,6 μg de la desmopresina por pulverización, mientras que el segundo tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 20 %, por lo que solo requiere aproximadamente la mitad de la cantidad activa por pulverización. Ambos administran alrededor de 100 a 160 ng de fármaco al torrente sanguíneo del paciente, y esta cantidad circula para producir la concentración sanguínea deseada ($C_{m\acute{a}x}$) El producto ejemplar 3 está diseñado para tratar la enuresis en niños. Si el niño tiene un peso promedio de 35 kg, experimentará de 5 a 7 horas de antidiuresis con una dosis intranasal de 300-400 ng y una biodisponibilidad del 15 %. Esto administrará de 45-70 ng de la desmopresina a la circulación del niño y producirá la concentración deseada de 5-8 pg/ml que caerá por debajo de la concentración umbral a medida que los mecanismos de depuración normales reducen la concentración del fármaco hasta que el

umbral se supere de cinco a siete horas más tarde. El producto ejemplar 4 está diseñado para inducir la supresión de orina de corta duración en, por ejemplo, mujeres con un promedio de 60 kg. En este caso, el intervalo deseablemente es corto, por ejemplo, de aproximadamente tres horas. Esto se puede lograr mediante la administración intranasal de una dosis que produzca una $C_{m\acute{a}x}$ de 1-2 pg/ml. Esta concentración sanguínea se puede lograr de manera confiable con el uso adecuado de un dispensador que entrega una carga de 100-200 ng caracterizada por una biodisponibilidad del 15 %.

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, los depósitos de medicamentos adecuados, como las botellas de vidrio y las botellas de plástico, están ampliamente disponibles y se utilizan para la dispensación farmacéutica. Preferentemente, el depósito y la bomba de pulverización son desechables. Los pulverizadores de bomba accionados por el dedo que comprenden piezas de plástico y resortes metálicos están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Pfeiffer of America, Inc, Princeton New Jersey. Estos están disponibles en diseños para controlar la distribución del tamaño de gotícula para cumplir con varias especificaciones. Para su uso en productos intranasales, las bombas suministran típicamente 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 diseños diferentes de bombas dosificadoras de fármacos de este tipo pueden adaptarse para su uso en la invención. Ejemplos no limitantes se divulgan 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 patrón de pulverización administrado por la bomba puede afectar sustancialmente la reproducibilidad de la dosis biodisponible del fármaco administrado. Como se muestra en la Figura 1, las fosas nasales se abren en una cavidad nasal que es más grande hacia la parte frontal de la cabeza y se extiende hacia la parte posterior. La cavidad nasal incluye las "cornetes", una serie de protuberancias que dividen la vía aérea nasal de adelante hacia atrás. Estas cornetes están cubiertas con membranas mucosas y juntas constituyen la mayoría de las membranas mucosas en la cavidad nasal. En el extremo más alejado de la cavidad nasal se encuentra la parte superior de la faringe (la "nasofaringe"), que se extiende hacia el esófago.

Cuando se administra una pulverización nasal, las gotículas depositadas sobre las membranas mucosas de la cavidad nasal, como las de la cornete, permiten el suministro transmucosal de la desmopresina con una biodisponibilidad sustancial y confiable. Por el contrario, es probable que las gotículas que alcanzan la faringe se eliminen más rápidamente por los flujos de la mucosa, llegando finalmente al sistema digestivo donde la desmopresina administrada esencialmente se pierde. Es mejor evitar el suministro intranasal de gotículas en una corriente o de otro modo a lo largo de un eje central: es posible una variación sustancial en la biodisponibilidad, dependiendo de si el ángulo de administración conduce las gotículas a la cornete o a la faringe. Por el contrario, la presente invención produce columnas de pulverización donde relativamente pocas gotículas viajan a lo largo de un eje central. Como resultado, la desmopresina dispensada se deposita preferentemente sobre las membranas mucosas de la cavidad nasal, minimizando la variabilidad de la absorción. Una ventaja adicional: al minimizar el tránsito de la formulación de la desmopresina a través de la faringe, se minimizan los sabores o gustos posteriores desagradables que pueden estar asociados con la formulación de la desmopresina.

Además del patrón de pulverización beneficioso, el ángulo de divergencia de la pulverización al salir del dispositivo; la elipticidad y uniformidad de la sección transversal de la pulverización; y la evolución temporal de la pulverización en desarrollo puede contribuir a limitar la variación en la $C_{m\acute{a}x}$ producido por el dispositivo dispensador. Proveris Scientific Corporation de Marlborough, dispone de un aparato para medir la geometría de la columna y el patrón de pulverización.

En la figura 2 se muestra un diagrama esquemático de un dispositivo de pulverización adecuado para usar con la presente invención. Las figuras 2A y 2B muestran un dispensador de seguridad **10** antes del enganche (Figura 2A) y después del enganche (Figura 2B). El dispensador de seguridad **10** incluye un depósito **12**, en este caso una botella, en la cual se coloca la desmopresina, y una bomba **14** unida al depósito **12** y en conexión fluida con la preparación de la desmopresina en el depósito **12**. Cuando la bomba **14** es accionada o enganchada, fuerza una columna de pulverización **16** de la desmopresina a través de la salida **15** de la bomba **14**. La columna de pulverización **16** tiene un ángulo de eyección **20** cuando sale de la bomba **14**. La columna de pulverización **16** está formada por las gotículas móviles de la preparación de la desmopresina, definiendo juntas un volumen cónico que tiene un eje central **21** y un vértice **23** adyacente a la boquilla del dispositivo de pulverización.

El dispensador de seguridad de la presente invención permite una columna con características mejoradas en comparación con las columnas producidas por los dispositivos tradicionales de pulverización nasal. Como se muestra en la Figura 3, las etapas en la formación de la columna de pulverización de un dispositivo tradicional de pulverización nasal son la fase de formación, la fase estable y la fase de disolución. Durante la fase de formación (Figura 3A), inicialmente se producen grandes gotículas de líquido y viajan hacia arriba de manera lineal. Durante la fase estable (Figura 3B), se produce la formación de una niebla fina. En la fase de disolución, la presión de vacío en la botella comienza a descender, lo que hace que la columna se estreche y colapse (Figura 3C). Finalmente, en la etapa final de la columna (Figura 3D), el pulverización en las etapas de formación y disolución cae en el centro de la columna, produciendo una vez más una corriente lineal de líquido.

Por el contrario, la Figura 4 muestra la formación de la columna de la presente invención. Tan pronto como la presión hidráulica es mayor que la fuerza del resorte, la junta estanca de la punta (válvula) se abre y el líquido se dispensa a través del actuador de pulverización nasal. La geometría de la boquilla permite que el producto se rompa en una niebla fina, creando una columna cónica incluso desde la etapa de formación (Figura 4A), a diferencia de la corriente lineal que inicialmente se forma mediante el uso de un dispositivo tradicional de pulverización nasal. La columna cónica se mantiene durante toda la fase estable (Figura 4B) y la etapa de disolución (Figura 4C), a diferencia de la corriente lineal que se forma durante la etapa de disolución mediante el uso de un dispositivo tradicional de pulverización nasal. Al final del golpe de dispensación, la presión hidráulica cae y el resorte de la válvula diferencial en el actuador nasal cierra la junta estanca de la punta justo debajo del orificio, cerrando la columna (Figura 4D). La formación de una columna cónica a lo largo de las etapas de formación de la columna aumenta el contacto de las gotículas con las superficies mucosas intraluminales y, por lo tanto, puede aumentar la biodisponibilidad y reducir la variación de una administración a la siguiente.

Las características de una columna de pulverización también se pueden evaluar analizando el patrón de pulverización. Volviendo a la Figura 2, se determina un patrón de pulverización tomando una fotografía de una sección transversal de la columna de pulverización. **16** a una altura predeterminada de la columna. En la Figura 5 se muestra una representación esquemática de un patrón de pulverización. El patrón de pulverización de la Figura 5 es elíptico con un eje mayor **24** y un eje menor **26**.

En la Figura 6 se muestran patrones de pulverización ejemplares resultantes del pulverización de una solución salina estándar. Se representan cuatro actuaciones de un pulverización salino. El patrón de pulverización de la solución salina muestra que la solución salina se distribuye uniformemente a lo largo de la sección transversal de la columna de pulverización.

Por el contrario, los patrones de pulverización logrados al dispensar la formulación descrita en el ejemplo 2 (pero omitiendo la desmopresina) mediante el uso de dispensadores idénticos son notablemente diferentes, como se muestra en la Figura 7. Se representan cuatro actuaciones ejemplares. A diferencia de los patrones de pulverización en la Figura 6, en los que las gotículas estaban presentes en toda la sección transversal de la columna, las gotículas del placebo de la desmopresina se concentran de forma reproducible en el perímetro exterior de la columna de pulverización. El placebo de la desmopresina es una emulsión que tiene una tensión superficial más baja que un pulverización nasal típico. Sin desear limitarse a la teoría, se cree que la tensión superficial descendente proporciona gotículas más pequeñas que se expulsan de manera más confiable a lo largo del perímetro de la columna de pulverización.

El aparato de pulverización actualmente preferido es una bomba disponible de Pfeiffer of America (Princeton, NJ), comercializada como la bomba nasal "Advanced Preservative Free" o "APF", instalada en una botella de vidrio de 5,0 ml. Administra una carga medida de 100 µl en un patrón de pulverización estrecho. La bomba incluye una válvula en la punta y un microfiltro para evitar la contaminación microbiana. La válvula sella la punta hasta que el accionamiento de la bomba crea suficiente presión hidráulica para vencer la fuerza del resorte, en cuyo punto la válvula se abre y la formulación se dispensa como una neblina. A medida que se completa la administración de la dosis y disminuye la presión hidráulica, el resorte vuelve a sellar la punta y detiene la liberación adicional del fármaco.

Preferentemente, para promover la consistencia, el pulverización administra la formulación activa como una multiplicidad de gotículas con una distribución de volumen promedio en el rango de 30 µm para D10 a aproximadamente 200 µm para D90. Esto significa que aproximadamente el 10 % de las gotículas son más pequeñas que aproximadamente 30 µm de diámetro y el 90 % son más pequeñas que 200 µm de diámetro. Se pueden usar otras distribuciones. Las

gotículas muy pequeñas tienden a inhalarse y pueden o no alcanzar la circulación. Las gotículas grandes no pueden penetrar la luz de la fosa nasal lo suficiente y provocar fugas y pérdidas. Tales bombas dosificadas aseguran que, con el protocolo de inyección adecuado, cada uso da como resultado la expulsión de una cantidad medida y que una cantidad relativamente constante termina en contacto con la superficie de la mucosa nasal.

La composición divulgada dentro del reservorio comprende la desmopresina, también llamada hormona antidiurética, vasopresina 1-desamino-8-D-arginina o dDAVP. Es un análogo de la vasopresina soluble en agua que tiene un peso molecular de 1069.23. El material de grado farmacológico está ampliamente disponible comercialmente como la sal de acetato. El término desmopresina, como se usa en la presente memoria, se refiere a la 1-desamino-8-D-arginina vasopresina y todos los demás análogos de este tipo que tienen actividad antidiurética, incluidos los análogos de las variantes alélicas activas de la vasopresina humana, y que incluyen otros aniones. Véase, por ejemplo, los documentos de Estados Unidos 3,980,631 y de Estados Unidos 4,148,787.

La composición también incluye necesariamente al menos una sustancia que actúa como un potenciador de la permeación, es decir, una sustancia que aumenta el transporte neto de péptidos a través de las membranas mucosas desde la luz nasal hasta el lecho capilar detrás de él. Se conocen muchos potenciadores de la permeación en la técnica, y hay muchas formas de formular dichos potenciadores con fármacos peptídicos para aumentar efectivamente su biodisponibilidad. Los potenciadores de la permeación generalmente funcionan al abrir las uniones estrechas formadas entre las células epiteliales de la membrana mucosa, lo que permite la difusión del agente terapéutico dentro y a través de la membrana.

Se han realizado importantes investigaciones para mejorar la biodisponibilidad a través de las membranas nasales dirigidas al desarrollo de la administración intranasal de insulina. Véase, por ejemplo, los documentos de los Estados Unidos 5,112,804 y de los Estados Unidos 7,112,561. El aprendizaje de estos esfuerzos se puede aplicar en la formulación de composiciones de la desmopresina para mejorar la biodisponibilidad transmucosal. En general, los potenciadores utilizados para promover el transporte de insulina son más efectivos para mejorar la biodisponibilidad de la desmopresina transmucosal, ya que la concentración sanguínea objetivo de la desmopresina es de un orden de magnitud menor que las dosis efectivas de insulina, y la desmopresina es un polipéptido mucho más pequeño (MM 1069 frente a 5808).

El potenciador de la permeación usado en la composición de la invención puede incluir cualquier entidad que sea compatible con la administración de péptidos y facilite la absorción del péptido a través de la membrana mucosa nasal. Los potenciadores preferidos actualmente son los denominados potenciadores Hsieh. Véase los documento de los Estados Unidos 5,023,252, 5,731,303, 7,112,561 y 7,244,703. Estos son ésteres macrocíclicos, diésteres, amidas, diamidas, amidinas, tioésteres, ditioésteres, tioamidas, cetonas o lactonas. El resto macrocíclico a menudo contiene al menos doce átomos de carbono. Los grupos preferidos son los ciclopentadecanólicos divulgados en el documento 5,023,252 y 7,112,561. Actualmente se prefieren la ciclopentadecalactona o la ciclohexadecanona, véase el documento 7,244,703. La especie actualmente preferida es la ciclopentadecanolida, comercializada con el nombre comercial de CPE-215 por CPEX, Inc de Exeter, New Hampshire.

Muchos otros potenciadores menos preferidos divulgados en la técnica como útiles para mejorar el paso a través de barreras de tejido mucoso tales como la piel, el tracto gastrointestinal u otras superficies mucosas también pueden adaptarse para uso en los productos de la invención. Ejemplos no limitantes incluyen sales biliares y otros ácidos grasos, ésteres de azúcar o ésteres de alcohol de azúcar, tales como ésteres de sorbitán de ácidos alifáticos de cadena larga (Véase Pat. de los Estados Unidos Nos. 5,122,383; 5,212,199 y 5,227,169) La mejora de la permeación de la membrana (piel) mediante el uso de ésteres de alcohol alifático de ácido láctico se divulgan en el documento de los Estados Unidos 5,154,122. El documento de los Estados Unidos 5,314,694 divulga el uso de ésteres de alcoholes de ácidos grasos, es decir, alcohol laurílico y ácido láctico. Potencialmente útiles potenciadores de la permeación incluyen sales biliares tales como colato de sodio, sodio glicocolato, sodio glicodesoxicolato, taurodesoxicolato, desoxicolato de sodio, taurodihidrofusidato de sodio, taurocolato, y ursodesoxicolato, litocolato de sodio, quenocolato, quenodesoxicolato, ursocolato, ursodesoxicolato, hiodeoxicolato, dehidrocolato, glicoquenocolato, tauroquenocolato, y tauroquenodeoxicolato. También son útiles otros potenciadores de la permeación como el dodecil sulfato de sodio ("SDS"), dimetil sulfóxido ("DMSO"), laurilsulfato de sodio, sales y otros derivados de ácidos grasos saturados e insaturados, tensioactivos, análogos de sales biliares o naturales o sintéticos derivados de sales biliares. El documento de Estados Unidos 5,719,122 divulga glicéridos poliglicolados que pueden emplearse como potenciadores de la permeación e incluyen glicéridos poliglicolizados saturados que consisten en C₈- C₁₈ glicéridos y ésteres de polietilenglicol, tales como los disponibles con los nombres comerciales Gelucire RTM., por ejemplo, Gelucire RTM.33/01, 35/10, 37/02 o 44/14; glicéridos poliglicolizados insaturados que consisten en C₁₆- C₂₀ glicéridos y ésteres de polietilenglicol tales como los disponibles con el nombre comercial Labrafil RTM, por ejemplo, Labrafil RTM WL 2609 BS o M 2125 CS; y glicéridos poliglicolizados saturados C₈- C₁₀, como los disponibles con el nombre comercial Labrasol. Se puede emplear una mezcla de tales glicéridos poliglicolizados, por ejemplo, Gelucire 44/14 y Labrasol.

Los potenciadores de la permeación adecuados para su uso en la formulación de preparaciones de fármacos que ingresan al torrente sanguíneo a través del tracto GI también pueden adaptarse para su uso en la presente invención. Estos, sin limitación, incluye aquellos divulgados en el documento de los Estados Unidos 20030232078 tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), potenciadores de la permeación de sales biliares como los mencionados

anteriormente y potenciadores de la permeación de ácidos grasos, como caprato de sodio, laurato de sodio, capilato de sodio, ácido cáprico, ácido láurico y ácido caprílico, acilo carnitinas, como palmitoil carnitina, estearoil carnitina, miristoil carnitina y lauroil carnitina, y salicilatos, como salicilato de sodio, 5-metoxi salicilato y metil salicilato. El documento de los Estados Unidos 4,548,922 y 4,746,508 también divulga un sistema para administrar proteínas y polipéptidos por vía intranasal u otras vías transmucosales mediante el uso de potenciadores de la permeación de baja toxicidad de la familia de esteroides anfífilicos, por ejemplo, derivados del ácido fusídico, para promover el transporte eficiente del fármaco a través de la superficie de la mucosa. Se ha demostrado que las composiciones divulgadas, que generalmente están basadas en agua, son útiles para el suministro intranasal en seres humanos de una variedad de proteínas y péptidos, incluyendo insulina, hormona de crecimiento humano y calcitonina de salmón, y son potencialmente útiles en el componente de las composiciones de los dispensadores de la invención.

Es muy difícil predecir qué potenciador funcionará mejor para un fármaco determinado. Para mejorar la permeación de la desmopresina, la eficacia real de un potenciador debe verificarse mediante experimentos de rutina de una naturaleza bien conocida por el experto en la materia, por ejemplo, mediante el uso del modelo porcino o de rata. La cantidad de potenciador de la permeación incluido en el componente de formulación de la presente invención generalmente oscilará entre aproximadamente 1 % en peso y aproximadamente 30 % en peso. La naturaleza precisa y la cantidad de potenciador variarán dependiendo, por ejemplo, del potenciador de la permeación particular o composición potenciadora seleccionada, y de la naturaleza de otros componentes en la formulación. Por consiguiente, la concentración del potenciador de la permeación dentro del medio del medicamento puede variar dependiendo de la potencia del potenciador. El límite superior para la concentración del potenciador se establece por efecto tóxico o límites de irritación de la membrana de la mucosa. La solubilidad del potenciador dentro del medio del medicamento también puede limitar la concentración del potenciador.

La composición puede formularse como una solución acuosa simple, típicamente ligeramente ácida, de la desmopresina, que contiene una molécula potenciadora de la permeación soluble en agua o una composición potenciadora de la permeación multicomponente. Alternativamente, la composición puede formularse como un sistema de dos fases con una fase hidrófoba y una hidrófila. La composición, evidentemente, puede incluir otros componentes convencionales tales como emulsionantes o agentes tensioactivos para ayudar a estabilizar y mejorar la formación de gotículas dentro de la estructura de la boquilla de pulverización, conservantes para mejorar la vida útil o permitir el almacenamiento a temperatura ambiente, estabilizadores, controles de osmolaridad (sales), y un tampón o un sistema tampón. Las formulaciones se optimizan mejor empíricamente. Cualquier formulación candidata dada puede ser probada por la administración intranasal en animales experimentales, por ejemplo, cerdos o ratas, o con las aprobaciones adecuadas después de las pruebas preclínicas apropiadas, en seres humanos. El muestreo periódico de sangre revelará la concentración de la desmopresina en varios momentos después de la administración para permitir el cálculo de la $C_{\text{máx}}$ y otras variables y la consistencia de la entrega a la circulación entre dosis sucesivas tanto entre pacientes como entre pacientes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Ejemplo del protocolo de prueba de la formulación

Este ejemplo describe cómo probar una formulación candidata dada para la eficiencia en el transporte a través de las membranas nasales. Asume la prueba de composiciones que comprenden potenciadores de la permeación "A" y "B" solubles en agua y busca medir la fracción de la desmopresina que impregna la mucosa nasal y entra al torrente sanguíneo en un rango de dosis baja, y cómo se altera esta biodisponibilidad en función de la identidad y concentración de estos diferentes potenciadores.

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

Tabla 2

Composiciones de prueba de la formulación nasal				
Formulación	1	2	3	4
Desmopresina (µg/ml)	2	2	2	2
Na ₂ HPO ₄ (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 la permeación mg/ml	"A" 2 mg/ml	"A" 10 mg/ml	"B" 2 mg/ml	"B" 10 mg/ml

Una gotícula de 10 µl de cada formulación contendrá 0,02 µg (20 ng) de desmopresina. Se aplica una gotícula de cada composición candidata a una fosa nasal en cada una de las tres ratas anestesiadas, con un peso, por ejemplo, entre

225 y 250 gramos. Se extrae sangre antes de la dosificación y a los 10, 20, 40, 60 y 120 minutos después de la dosificación. La concentración de la desmopresina de cada muestra de sangre se determina mediante el uso, por ejemplo, de un inmunoensayo con suficiente sensibilidad a las bajas concentraciones de la desmopresina de pg en las muestras. De estos datos la $C_{máx}$ puede calcularse para cada formulación y todas las composiciones probadas pueden clasificarse para el paso eficiente de la desmopresina a través del tejido de la mucosa nasal de la rata. Las formulaciones prometedoras pueden probarse adicionalmente, por ejemplo, mediante la introducción de un pulverización de una formulación, volumen y concentración de desmopresina dados en la fosa nasal de los cerdos de prueba. Nuevamente, se extraen muestras de sangre y la $C_{máx}$, el AUC u otras medidas de la biodisponibilidad del fármaco pueden determinarse. Estos datos, a su vez, permiten la preparación de formulaciones de prueba para su uso en un ensayo clínico de fase I, con el objetivo de diseñar un dispensador de seguridad que, cuando se usa correctamente, produce consistentemente una concentración de fármaco de desmopresina dentro de un rango de concentración objetivo de dosis baja.

Ejemplo 2: Formulación ejemplar

Solución Madre de Emulsión Para producir una solución madre de emulsión, los siguientes ingredientes en partes en peso se agregan a un recipiente equipado con una barra de agitación y se mezclan durante 15 minutos a 60-65 °C.
 180 partes de solución acuosa de monolaurato de sorbitán (Span-20) (12 mg/ml)
 30 partes de solución acuosa de Polisorbato 20 (Tween-20) (2 mg/ml)
 400 partes de emulsión acuosa de aceite de semilla de algodón (26,6 mg/ml)
 600 partes de emulsión acuosa de ciclopentadecanolido (CPE-215) (40 mg/ml)
 Agua para producir 1.500 gramos de tamaño total del lote
 Después de mezclar, la preparación se homogeneiza mediante el uso de una mezcla de alta velocidad a 6.500 RPM+ durante 20-25 minutos para producir una emulsión fina. Esta solución se somete a autoclave para asegurar la esterilidad.

Solución tampón Para producir una solución madre de tampón de ácido cítrico, los siguientes ingredientes en partes en peso se agregan a un recipiente equipado con una barra de agitación y se mezclan durante 5 minutos a 60-65 °C.
 6.200 partes de agua
 16 partes de solución acuosa de ácido cítrico anhidro (1,85 mg/ml)
 76 partes de citrato de sodio, solución acuosa dihidratada (8,9 mg/ml)
 104 partes de solución acuosa de Polisorbato 20 (Tween-20) (12 mg/ml)
 Agua para producir 8.500 gramos de tamaño total del lote

Solución de Desmopresina Para producir una solución madre de desmopresina, se añaden 0,111 partes de trihidrato de acetato de desmopresina a una solución madre de tampón suficiente para producir 100,0 ml de solución, y se agita hasta que toda la desmopresina se disuelve para producir una solución madre que tiene una concentración de 100 µg de desmopresina/ml. A partir de esta solución madre, se preparó una solución de 10 µg/ml por dilución.

Se filtraron alícuotas de la solución de 10 µg/ml para eliminar cualquier contaminación bacteriana y se diluyeron con un volumen igual de solución madre de emulsión para producir formas de dosis asépticas, sin conservantes que comprenden 5 µg/ml de la desmopresina, pH 5,5, que contiene 2 % de ciclopentadecanolida. Estos fueron embotellados en botellas de pulverización de bomba estériles equipadas con pulverizaciones de bomba Pfeiffer APF que entregan 100 µl por pulverización medido, o 0,50 µg de la desmopresina, o 500 ng de la desmopresina por pulverización. El líquido no contiene microorganismos detectables. La bomba Pfeiffer APF disponible comercialmente comprende un mecanismo que evita el llenado de aire potencialmente contaminado después de que la bomba ha sido accionada y, por consiguiente, mantiene una esterilidad sustancial de cada dosis dispensada. Estos se probaron en seres humanos para determinar la concentración sanguínea que administraron, la duración de la antidiuresis, sus propiedades farmacocinéticas, etc., como se establece a continuación.

Ejemplo 3: Pruebas Clínicas del Producto Prototipo

Un estudio clínico que utilizó un dispensador de seguridad que incorpora la invención descrita anteriormente en seres humanos adultos en un estado cargado de agua demostró que las dosis administradas por vía intranasal de 500 ng a 2.000 ng (una a cuatro pulverizaciones) produjeron efectos antidiuréticos en una relación proporcional a la dosis para duración de 2 a 7 horas. Los picos de las concentraciones sanguíneas oscilaron entre aproximadamente 1,25 y aproximadamente 10 pg/ml. Ninguno de los sujetos de prueba exhibió ninguna disminución relacionada con el fármaco en el sodio sérico.

El estudio preliminar abierto de los efectos y la farmacocinética de los dispensadores prototipo se realizó con seis sujetos voluntarios sanos, hombres y seis mujeres sanas, cargados de agua y no fumadores, siguiendo el protocolo que se describe generalmente a continuación. En resumen, cada sujeto fue dosificado hasta cuatro veces durante un período de una semana con la dosis administrada en días alternos. En los días uno, tres y cinco los sujetos se dosificaron por vía intranasal con dosis crecientes de la formulación de pulverización nasal de dosis bajas de la desmopresina descrita anteriormente. El día siete, a los sujetos se les administró una inyección en bolo único de dosis bajas de la desmopresina, ya sea por vía intradérmica o subcutánea como una comparación. Todos los sujetos fueron

examinados antes del primer tratamiento, incluidas las evaluaciones del historial médico, el examen físico completo, incluido el examen nasofaríngeo, la química del suero, incluida la osmolalidad del suero, el análisis de orina, incluida la osmolalidad de la orina.

5 El primer día, se pidió a todos los sujetos que dejaran el vacío de la mañana antes del desayuno, y luego comenzaron el proceso de carga de agua. La carga de agua asegura que un paciente no esté generando vasopresina endógena y, por lo tanto, permite el aislamiento del efecto de la desmopresina exógena. Para lograr una diuresis en estado estacionario, se indicó a los sujetos que bebieran un volumen de agua que correspondiera al menos al 1,5 % y hasta el 3 % del peso corporal. El proceso de carga de agua comenzó aproximadamente dos horas antes de la dosificación del primer sujeto.
10 Se pidió a los sujetos que vaciaran cada 20 minutos. Para garantizar un estado de carga continua de agua, los sujetos reemplazaron su pérdida de producción urinaria con una cantidad equivalente de líquido. La pérdida insensible no se midió ni se reemplazó. Cuando la tasa de salida urinaria excedió los 10 ml/min en dos mediciones consecutivas (definidas como estado de carga de agua) en los sujetos, comenzó la dosificación. Los sujetos se mantuvieron en el estado cargado de agua con una ingesta de líquidos equivalente frente a la pérdida de líquidos.

15 Cada sujeto se dosificó por vía intranasal con un pulverización (100 µl que contenía 0,5 µg de la desmopresina) de la formulación nasal en la fosa nasal derecha o izquierda. El volumen de orina se midió en intervalos de 20 minutos desde el inicio de la carga de agua (al menos dos horas antes de la dosificación) hasta el momento en que la producción de orina del sujeto vuelve a la línea de base (nivel de producción urinaria que excede los 10 ml/minuto en tres minutos consecutivos de mediciones en 20 minutos) post dosis. La osmolalidad sérica y el sodio se midieron antes de la dosificación y a las 2, 4, 6 y 8 horas después de la dosis.

20 El muestreo de sangre para las determinaciones farmacocinéticas se realizó a las 1, 1,5, 2, 3, 4 y 6 horas posteriores a la dosis. Se recogieron dos muestras de sangre de siete ml en cada punto de tiempo. La concentración de la desmopresina se determinó mediante un inmunoensayo de radio validado. La concentración de la desmopresina en plasma se analizó para un voluntario individual en cada grupo, mediante el uso de métodos no compartimentales mediante el uso del software WinNonlin™Pro disponible comercialmente, ver. 3.2 (Pharsight Corporation, Estados Unidos). Se estableció un valor de concentración en plasma por debajo del límite de cuantificación ("LOQ") seguido de valores por encima del límite en 'LOQ/2' para el análisis y para las estadísticas descriptivas sobre las concentraciones.
25 Los valores por debajo de LOQ no seguidos por valores por encima de LOQ se excluyeron del análisis y se pusieron a cero en las estadísticas descriptivas sobre las concentraciones.

30 En los días dos, cuatro y seis, los sujetos ayunaron a partir de las 8 pm hasta el desayuno del día siguiente y se les animó a beber de uno a dos litros de agua entre las 7 pm y las 9 pm. A partir de entonces, debían beber líquidos *ad libitum* hasta el inicio de la carga de agua al día siguiente.

35 En el día tres, los sujetos recibieron un pulverización de formulación de pulverización nasal de la desmopresina en cada fosa nasal (volumen total de 200 µl equivalente a 1.000 ng de la desmopresina). Distinto del nivel de dosis, todos los procedimientos fueron los mismos que los descritos para el primer día.

40 En el día cinco, todos los sujetos recibieron un volumen total de 2.000 ng de la desmopresina (un pulverización nasal en cada fosa nasal seguido cinco minutos más tarde por un segundo pulverización en cada fosa nasal). Distinto del nivel de dosis, todos los procedimientos fueron los mismos que los descritos para el primer día.

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

50 Los parámetros farmacocinéticos se derivaron de la concentración individual de la desmopresina encontrada en las muestras de sangre frente a las curvas de tiempo de la desmopresina, incluidos el AUC y la $C_{máx}$. Los valores de ensayo por debajo del límite de detección del inmunoensayo de la desmopresina (<1,25 pg/ml) se establecieron iguales a cero a efectos de promediar las concentraciones. Los valores de ensayo por debajo del nivel de detección que se produjo entre dos concentraciones distintas de cero se consideraron "faltantes" para calcular el AUC. Las mediciones de concentración en sangre del estudio de dosis de 0,5 µg no se realizaron con tanta frecuencia como poco confiables y por debajo del límite de detección. Dado que, el análisis tradicional resultó en muchas combinaciones de sujeto/tratamiento no evaluable para el $T_{1/2}$ o el AUC, se hizo una hipótesis de que para un sujeto determinado, la vida media sería consistente de un tratamiento a otro. Por lo tanto, siempre que uno de los tres tratamientos genere una vida media terminal evaluable, ese valor podría usarse para extrapolar el AUC para los tratamientos que no tuvieron vidas medias evaluables. Por lo tanto, una vida media terminal promedio ($T_{promedio1/2}$) se calculó para cada sujeto que incluía un tratamiento con vidas medias evaluables en ese sujeto. Diez de los doce sujetos tenían vidas medias evaluables para al menos un tratamiento. El AUC podría calcularse para cada tratamiento y sujeto mediante el uso del promedio del valor del $T_{1/2}$ calculado.
55
60
65

Se determinó que, aparte de un paciente anómalo, los 11 pacientes en el estudio tenían concentraciones máximas de fármaco de desmopresina en el nivel de dosis de 2.000 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 sanguínea lograda mediante el uso del dispensador prototipo descrito anteriormente. Además, como resultado del estudio, se calcularon los valores siguientes el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$. El coeficiente de variación calculado de cada punto de datos se indica entre paréntesis.

Tabla 3

	1.000 ng Nasalmente (2 pulverizaciones)	2.000 ng Nasalmente (4 pulverizaciones)	120 ng de Inyección Subcutánea	120 ng de Inyección Intradérmica
$C_{m\acute{a}x}$ (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 %)
$T_{1/2}$ (hr)	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 %)

Dos conclusiones pueden derivarse de estos datos. Primero, el coeficiente de variación de la $C_{m\acute{a}x}$ de la desmopresina administrada por vía intranasal mediante el uso del dispensador de seguridad de la invención para la dosis de 1.000 ng (51,6 %) es solo aproximadamente un 30 % mayor que el coeficiente de variación de la $C_{m\acute{a}x}$ de una dosis de la desmopresina administrada *por vía subcutánea* y diseñado para producir concentraciones sanguíneas bajas comparables. El coeficiente de variación medido de la $C_{m\acute{a}x}$ de la desmopresina administrada por vía intranasal mediante el uso de la composición dispensada de la invención para la dosis de 2.000 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 se caracteriza por un coeficiente de variación de la $C_{m\acute{a}x}$ comparable al de las dosis de la desmopresina subcutánea diseñada para lograr una concentración sanguínea baja comparable. Esto está en marcado contraste con las formas de dosis de la desmopresina intranasal disponibles comercialmente que, a pesar de estar diseñadas para administrar concentraciones sanguíneas mucho más altas, tienen una variación mucho mayor de la $C_{m\acute{a}x}$, una variación que contribuye a la inducción estocástica de un estado hiponatémico.

En segundo lugar, tenga en cuenta que tanto el AUC como la $C_{m\acute{a}x}$ producidos por esta formulación distribuida por vía intranasal de acuerdo con la invención parecen ser directamente proporcional a la dosis. Por consiguiente, la dosis intranasal de 1.000 ng produce una $C_{m\acute{a}x}$ de 2,79 +/- 1,44 pg/ml, mientras que la dosis de 2.000 ng produce un valor de 6,24 +/- 2,25; la dosis intranasal de 1.000 ng da como resultado un AUC de 5,36 +/- 5,92, que se duplica aproximadamente a 11,59 +/- 7,9 cuando la dosis se duplica. Esto sugiere que la desmopresina se puede dispensar de manera confiable por vía intranasal para lograr de manera reproducible un efecto antidiurético de duración limitada sin riesgo sustancial de que miembros de una población de pacientes desarrollen hiponatremia. También sugiere que un dispensador que administre una dosis baja se puede usar a través de múltiples aerosoles para lograr cualquiera de varias duraciones de antidiuresis en un paciente determinado, o que se puede vender un dispensador para atender a diferentes poblaciones de pacientes, siempre que haya instrucciones adecuadas sobre cuántos aerosoles deben ser usado para producir una duración de efecto dada en una población dada.

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

La producción de orina y la osmolaridad de la orina se midieron justo antes de la administración nasal de 2.000 ng de la composición farmacéutica de la desmopresina y durante un período de hasta aproximadamente 10 horas (600 minutos) después de la administración. La Figura 8 muestra la producción media de orina para sujetos masculinos y femeninos. Como lo demuestran los datos, la producción de orina cayó a menos de 8 ml/minuto dentro de los 20 minutos posteriores a la administración de la desmopresina por la nariz (en individuos cargados con agua). La producción de orina permaneció por debajo de 8 ml/minuto durante un período de hasta aproximadamente 400 minutos después de la administración. La Figura 9 muestra la osmolaridad urinaria media para el mismo grupo de sujetos masculinos y femeninos que en la Figura 8. La osmolaridad de la orina aumentó a más de aproximadamente 400 mOsmol/kg dentro de los 40 minutos posteriores a la administración de 2 µg de desmopresina por vía nasal y permaneció superior a

aproximadamente 400 mOsmol/kg durante aproximadamente 250 minutos después de la administración de la desmopresina por la nariz.

5 Un segundo estudio separado en pacientes adultos con nocturia estableció que dosis de 500 y 1.000 ng (uno o dos aerosoles administrados por vía intranasal) produjeron una disminución terapéutica dramática en el número de vacíos urinarios nocturnos iguales o menores a uno por noche en 41 de 43 pacientes. Los niveles séricos de sodio se mantuvieron dentro de los límites normales durante todo el tratamiento.

10 **Ejemplo 4: Prueba de Patrón de Pulverización**

Para evaluar las características de las columnas de pulverización de la formulación de la desmopresina, se utilizó la instrumentación Spray VIEW que funciona a través de la plataforma de software Viota® de Proveris. Se determinó un patrón de pulverización tomando una fotografía de una sección transversal de la columna de pulverización por encima de una altura predeterminada de la columna. Las medidas del patrón de pulverización incluyeron eje mayor, eje menor, elipticidad, inclusión, inclinación, D_{mín}, D_{máx}, ovalidad, perímetro, área y % de área. Las columnas se generaron mediante el uso de una bomba disponible de Pfeiffer of America (Princeton, NJ) y se comercializó como la bomba nasal "Advanced Preservative Free" o "APF".

20 La Figura 10 muestra patrones de pulverización ejemplares creados en cada una de las seis activaciones de un dispositivo de pulverización nasal que contiene la desmopresina. Las figuras 10A-10C muestran un patrón de pulverización medido desde 3 cm por encima de la punta del dispositivo, y las figuras 10D-10F muestran un patrón de pulverización medido desde 6 cm por encima de la punta del dispositivo. Las áreas de la sección transversal con densidades de gotículas altas e intermedias se muestran en tonos más claros de gris y blanco. Las áreas de la sección transversal con las densidades de gotícula más bajas se muestran en tonos más oscuros de gris y negro. Cada patrón de pulverización muestra que la densidad de las gotículas es más alta a lo largo del perímetro exterior de la columna y más baja en el centro de la columna. La Tabla 4 muestra las medidas del patrón de pulverización de las Figuras 10A-F.

Tabla 4

	Eje mayor (mm)	Eje menor (mm)	Elipticidad	Inclusión	Inclinación (grados)	D _{mín} (mm)	D _{máx} (mm)	Ovalidad	Perímetro (mm)	Área	% de Área (mm ²)	
30	A	48,7	46,4	1,051	0,046	64,8	45,3	50,6	1,118	154,8	1.811,7	9,5
35	B	31,0	24,3	1,134	0,090	18,2	25,2	32,2	1,276	95,5	685,2	3,6
	C	32,5	22,8	1,426	0,130	101,2	20,6	33,0	1,602	94,4	597,7	3,1
40	D	103,2	94,2	1,096	0,040	54,2	91,2	107,7	1,180	329,5	7.723,3	20,1
	E	63,4	55,0	1,153	0,083	54,3	52,2	68,6	1,314	205,6	2.771,9	7,2
45	F	72,3	51,0	1,417	0,130	62,8	46,5	72,4	1,562	218,1	2.927,0	7,6

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

"D₁₀", se refiere al diámetro de la gotícula para el cual el 10 % del volumen total de líquido de la muestra consiste en gotículas de un diámetro menor (µm). "D₅₀", se refiere al diámetro de la gotícula para el cual el 50 % del volumen total de líquido de la muestra consiste en gotículas de un diámetro más pequeño (µm), también conocido como el diámetro medio de la masa. "D₉₀", se refiere al diámetro de la gotícula para el cual el 90 % del volumen total de líquido de la muestra consiste en gotículas de un diámetro menor (µm).

60 "Tramo" se refiere a la medida del ancho de la distribución, en la cual un valor más pequeño se correlaciona con una distribución más estrecha. "% DER" se refiere al porcentaje de desviación estándar relativa, la desviación estándar dividida por la media de la serie y multiplicada por 100, también conocida como % Cv.

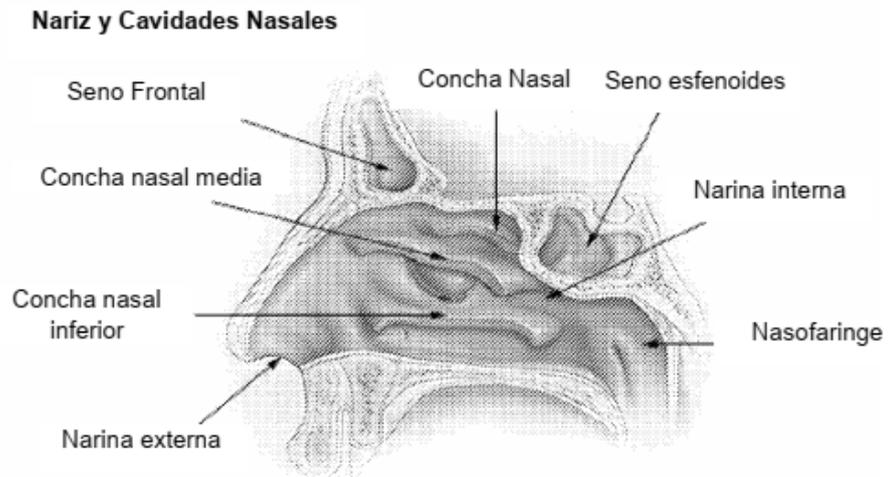
Tabla 5

Distribución del Tamaño de la Gotícula por Difracción Láser						
Pulverización	Frasco	Diámetro			Tramo	Volumen < 10 µm (%)
		D10	D50	D90		
Pulverización 6 3 cm	1	46,7	134,5	308,8	1,9	0,2
	2	27,4	69,2	168,4	2,0	0,5
	3	27,2	66,0	162,2	2,0	0,5
	Promedio	33,8	89,9	213,1	2,0	0,4
	RSD (%)	33,2	43,0	38,9	2,7	51,1
Pulverización 29 3 cm	1	25,8	59,1	143,8	2,0	0,7
	2	23,5	55,0	141,0	2,1	0,8
	3	26,4	62,8	158,6	2,1	0,6
	Promedio	25,2	59,0	147,8	2,1	0,7
	RSD (%)	6,0	6,7	6,4	3,6	18,2
Promedio		29,5	74,4	180,5	2,0	0,5
RSD (%)		29,0	40,1	35,3	3,4	40,9
Pulverización 6 6 cm	1	37,0	84,1	242,2	2,4	0,2
	2	25,9	48,7	112,9	1,8	0,5
	3	31,5	55,3	135,1	1,9	0,4
	Promedio	31,5	62,7	163,4	2,0	0,4
	RSD (%)	17,7	30,0	42,3	17,5	40,3
Pulverización 29 6 cm	1	40,1	110,3	285,7	2,2	0,2
	2	26,9	47,3	96,0	1,5	0,6
	3	28,5	51,7	111,5	1,6	0,5
	Promedio	31,8	69,8	164,4	1,8	0,4
	RSD (%)	22,6	50,4	64,1	23,0	52,9
Promedio		31,7	66,2	163,9	1,9	0,4
RSD (%)		18,2	38,5	48,6	19,6	43,5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de materia que comprende una dosis de desmopresina intranasal en forma de una columna expulsada durante un intervalo de tiempo desde la boquilla de un dispositivo de dosis medida, comprendiendo la columna un volumen de gotículas en movimiento que definen un volumen cónico que tiene un eje central y un vértice en la boquilla del dispositivo de pulverización, en el que la densidad de la gotícula (número de gotículas por unidad de volumen) dentro del volumen cónico aumenta en una dirección normal al eje, comprendiendo las gotículas juntas : (a) entre 1 µg y 5,0 µg de desmopresina; o (b) aproximadamente 0,75 µg de desmopresina, sirviendo la columna para aumentar el contacto de las gotículas con las superficies de la mucosa luminal intranasal, en la que dichas gotículas comprenden además:
- 10 (a) una emulsión de aceite en agua; y
(b) un potenciador de la permeación,
- 15 para su uso en un procedimiento para inducir un efecto antidiurético en un paciente, comprendiendo el procedimiento la administración intranasal de la composición para inducir antidiuresis durante menos de aproximadamente seis horas.
- 20 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que una sección transversal axial del volumen cónico en una superficie de aproximadamente 3 cm o menor desde su vértice describe un disco anular de gotículas.
- 25 3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 **caracterizada porque** la columna es efectiva para administrar desmopresina transmucosalmente suficiente al torrente sanguíneo de un paciente que pesa 70 kg o 35 kg para producir una concentración sanguínea de la desmopresina no mayor a 15 +/- 3 pg/ml.
- 30 4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 **caracterizada porque** la columna es efectiva para producir una concentración sanguínea de la desmopresina no mayor a 10 +/- 3 pg/ml.
- 35 5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 **caracterizada porque** la columna es efectiva para producir una concentración sanguínea de la desmopresina no mayor a 7 +/- 3 pg/ml.
6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la administración produce una concentración de desmopresina no mayor a 15 +/- 3 pg/ml en el torrente sanguíneo del paciente.
- 40 7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la administración produce una concentración de desmopresina no mayor a 10 +/- 3 pg/ml en el torrente sanguíneo del paciente.
- 45 8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la administración produce una concentración de desmopresina no mayor a 7 +/- 3 pg/ml en el torrente sanguíneo del paciente.
9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha dosis tiene un coeficiente de variación similar al coeficiente de variación de la $C_{m\acute{a}x}$ producida por una dosis subcutánea de desmopresina diseñada para lograr la misma $C_{m\acute{a}x}$.
- 50 10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la dosis es suficiente para establecer en un paciente por administración intranasal una $C_{m\acute{a}x}$ de la desmopresina con coeficiente de variación dentro de aproximadamente 50 % o dentro de aproximadamente 25 % del coeficiente de variación de la $C_{m\acute{a}x}$ producida por una dosis subcutánea de desmopresina diseñada para lograr la misma $C_{m\acute{a}x}$ objetivo.
- 55 11. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el potenciador de la permeación es un potenciador de la permeación de Hsieh.
12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el procedimiento induce la aparición de antidiuresis en 20 minutos.

Figura 1



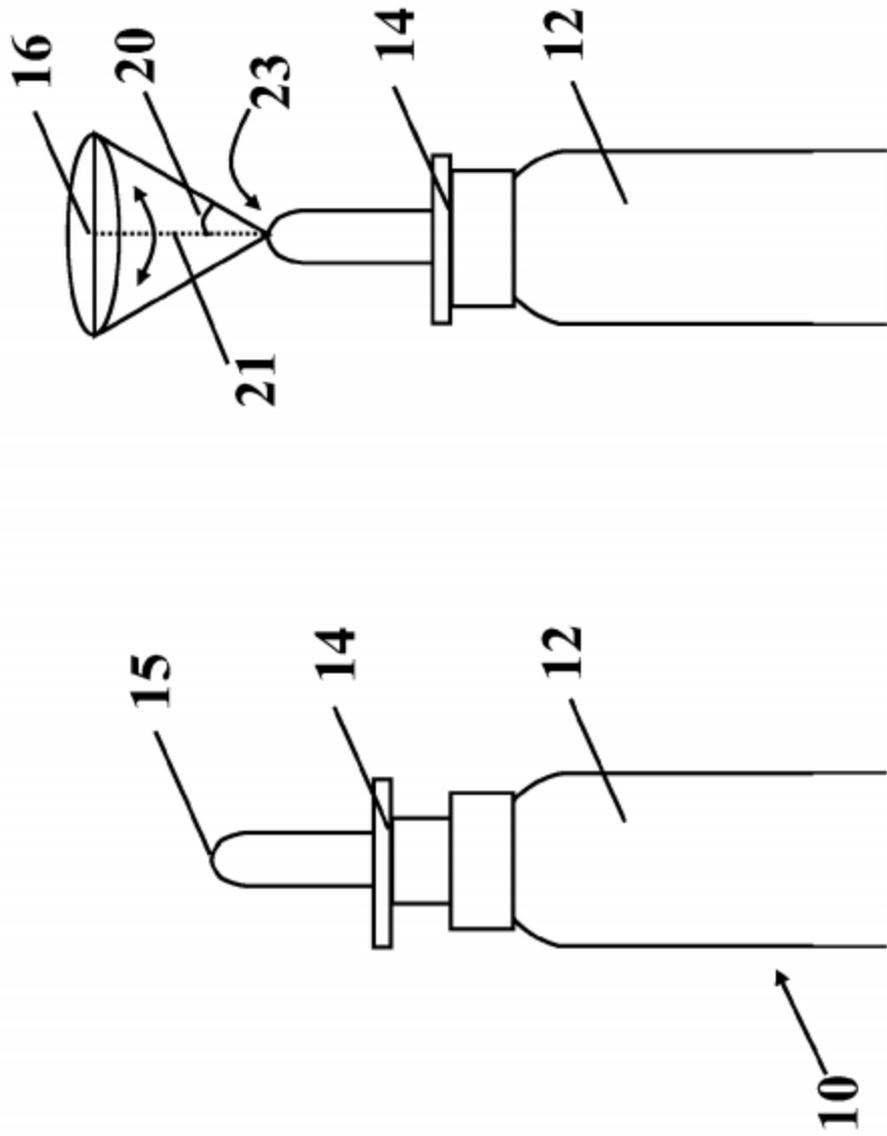


Figure 2

Figura 3

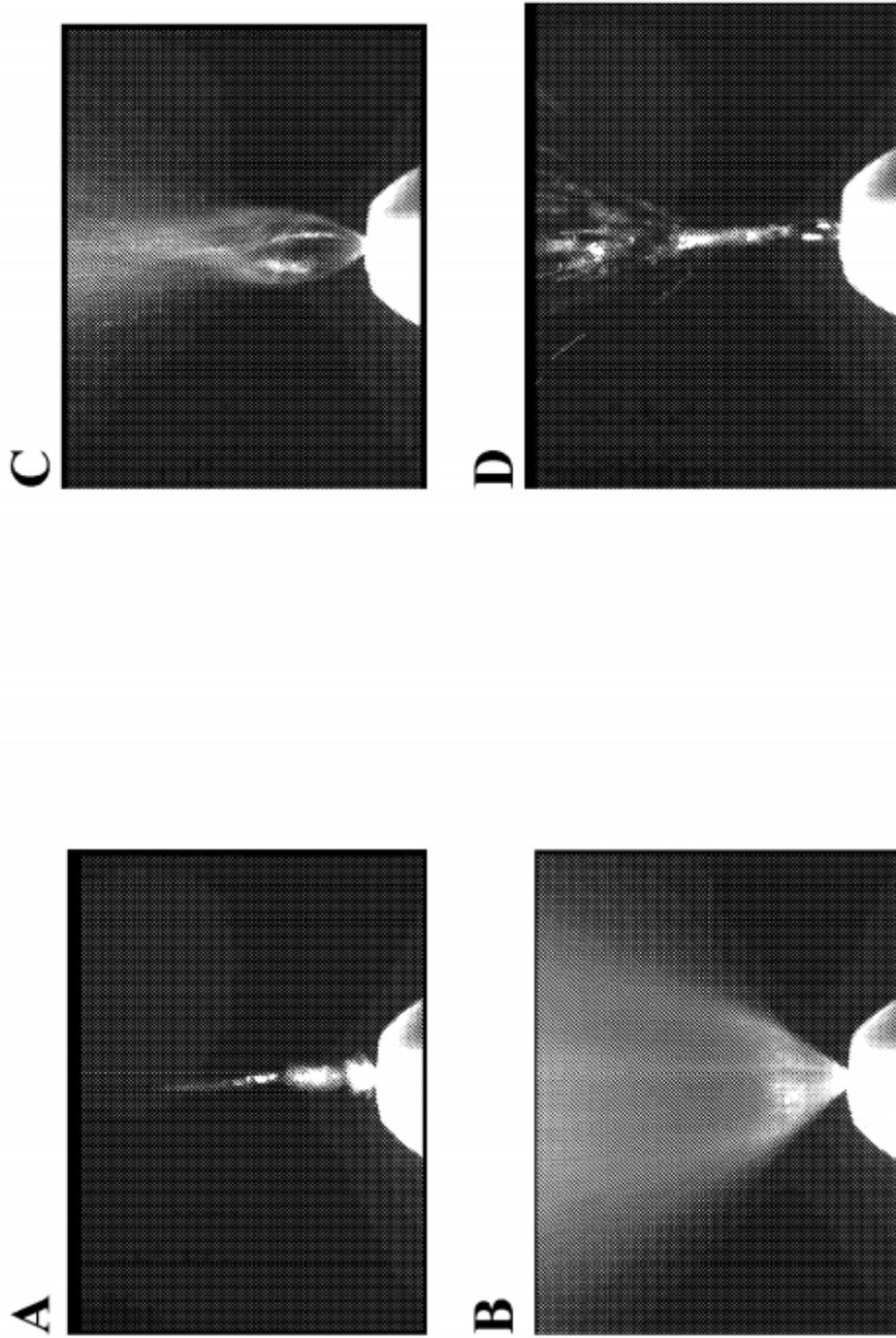
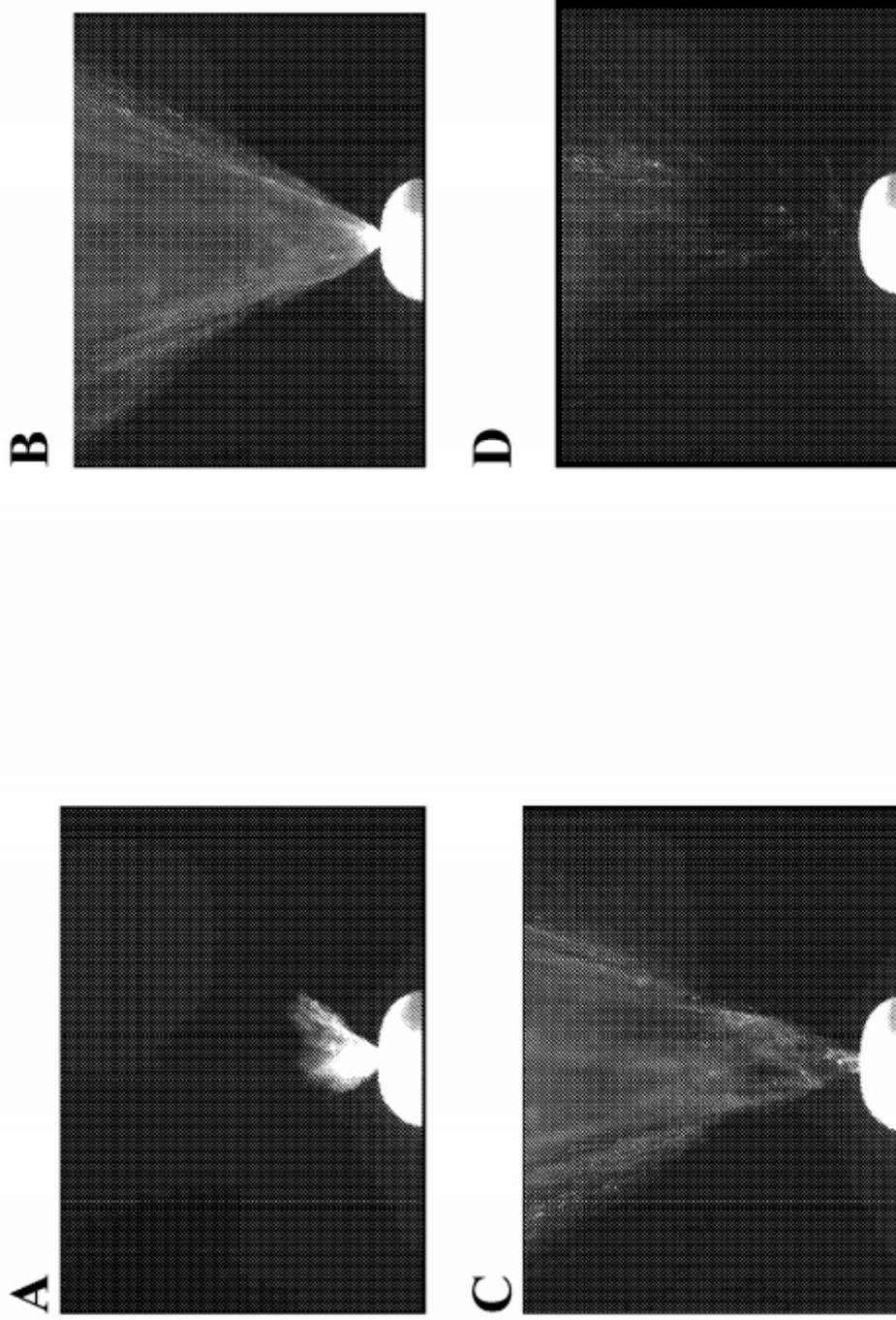


Figura 4



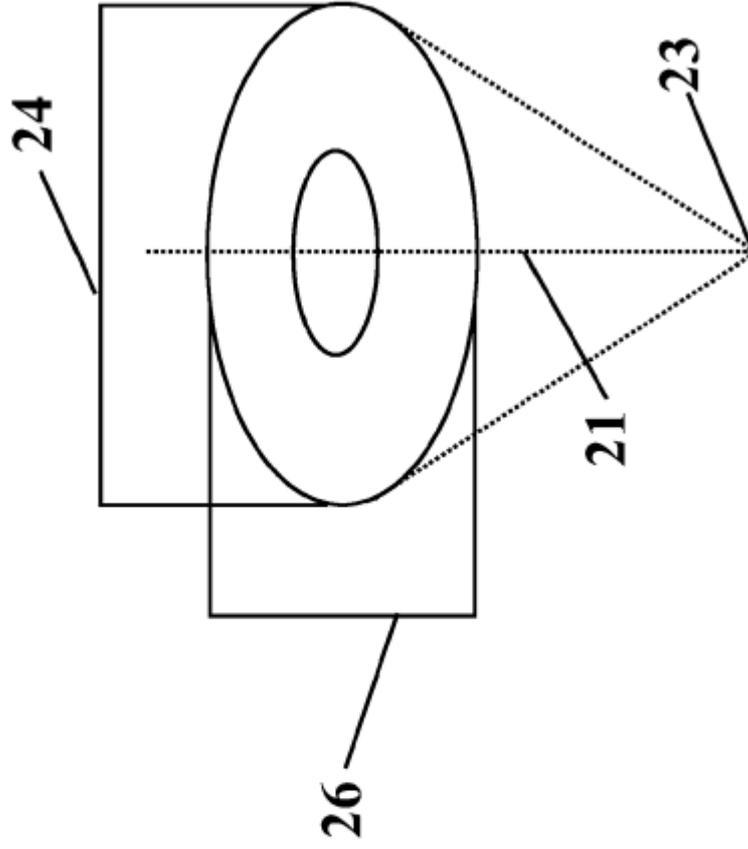


Figura 5

Figura 6



Figura 8: Salida Media de Orina en Hombres y Mujeres

Salida Media de Orina en Hombres y Mujeres

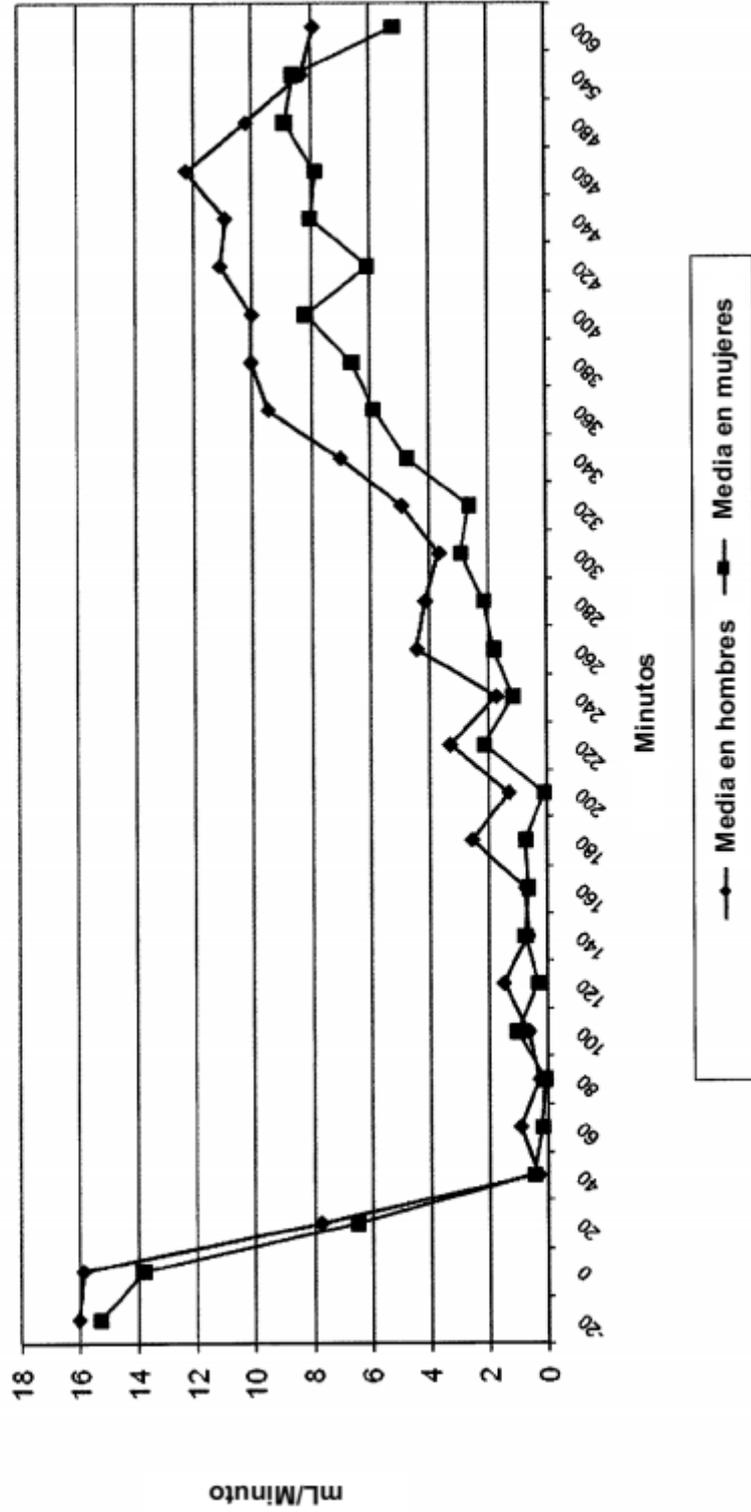


Figura 9: Osmolaridad Media de Orina en Hombres y Mujeres

Osmolaridad Media de Orina en Hombres y Mujeres

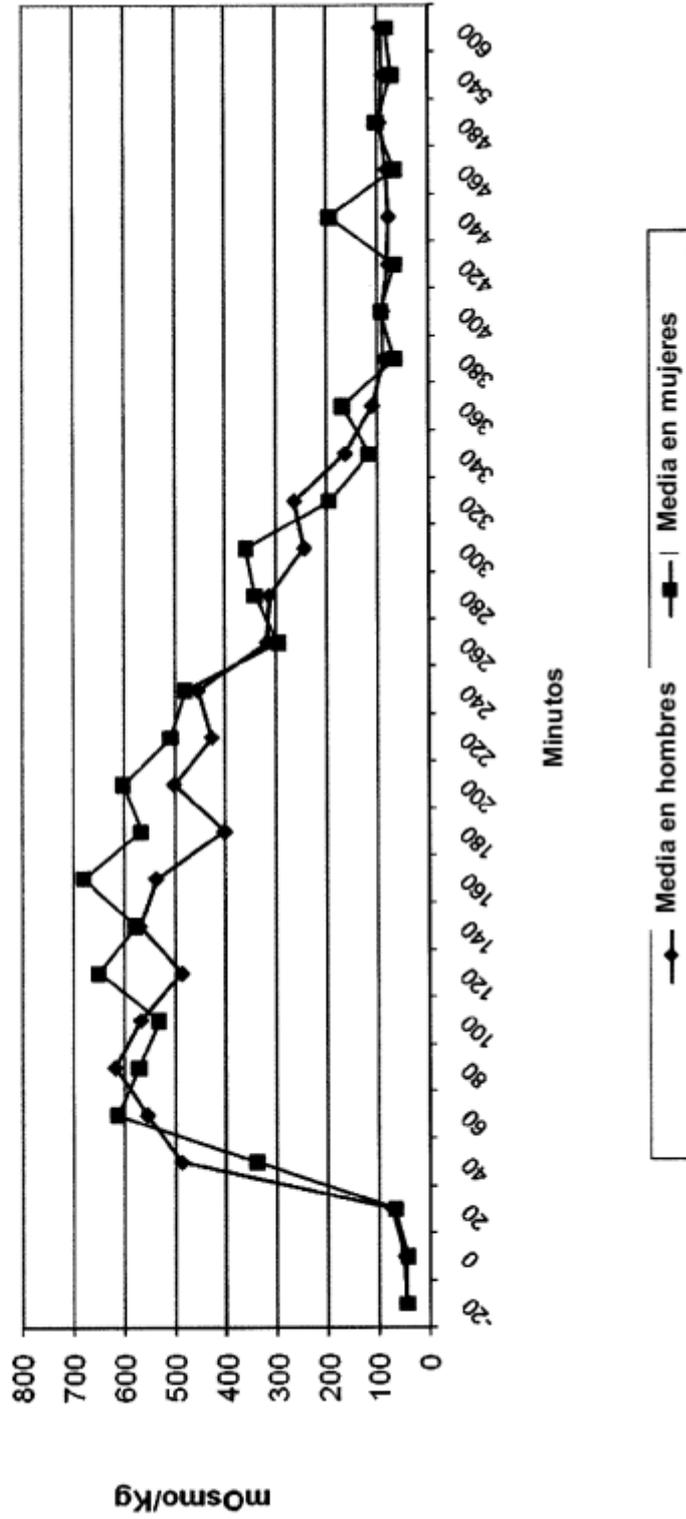


Figura 10

