(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 274 651**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **99962010 .7**
(86) Fecha de presentación : **16.12.1999**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1143931**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2001**

(54) Título: **Formulación farmacéutica en forma de aerosol para aporte bucal y pulmonar y dispensador de dosis medidas que contiene la misma.**

(30) Prioridad: **21.12.1998 US 113243 P**
16.09.1999 US 397102

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

(73) Titular/es: **Generex Pharmaceuticals Inc.**
Suite 202, 33 Harbour Square
Toronto, Ontario M5J 2G2, CA

(72) Inventor/es: **Modi, Pankaj**

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica en forma de aerosol para aporte bucal y pulmonar y dispensador de dosis medidas que contiene la misma.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema de aporte mejorado para la administración de productos farmacéuticos de molécula grande, por ejemplo fármacos peptídicos, vacunas y hormonas. En particular, se refiere a productos farmacéuticos que pueden administrarse por medio de un aerosol a la boca, para aplicación bucal o pulmonar.

Antecedentes de la invención

Durante muchos años se han hecho intentos de proporcionar tecnologías de aporte de fármacos que sean alternativas agradables para el paciente, no invasivas y económicamente viables, para inyectar proteínas macromoleculares grandes. Algunos de los esfuerzos previos implicaban el aporte transdérmico a través de electroporaciones, pero esto se ha abandonado en su mayor parte debido a dificultades técnicas para proporcionar sistemas para transportar moléculas grandes a través de la piel. El aporte oral, que sería claramente la forma de dosificación preferida, ha tenido algún éxito. Sin embargo, un obstáculo principal es la degradación y desnaturalización de proteínas en el tracto gastrointestinal. La probabilidad de que la cantidad correcta de fármaco alcance realmente reproducibilidad en la corriente sanguínea parece difícil incluso con la tecnología de portadores más avanzada. El pulmón parece ventajoso debido a la enorme superficie específica de los alveolos y al hecho de que el pulmón puede absorber moléculas tanto pequeñas como grandes mientras que simultáneamente filtra portadores en forma de micropartículas y otras toxinas no deseadas del aire. Las proteínas grandes, incluyendo los anticuerpos, son fácilmente absorbidas a través de los alveolos directamente hacia el sistema circulatorio o, más frecuentemente, a través del sistema linfático, que subsiguientemente libera el fármaco a la corriente sanguínea. Las proteínas por encima de 50 kilodaltons de peso molecular, que incluyen la aplastante mayoría de todos los productos biológicos del mercado y en desarrollo, se han aportado satisfactoriamente a través del pulmón. Ningún otro sistema de aporte de fármacos no invasivo parece tener el potencial para aportar moléculas grandes tan eficazmente y rápidamente como el aporte pulmonar a través del pulmón.

Los inhaladores de dosis medida convencionales, principalmente usados para el asma, aportan fármacos a las ramas superiores del pulmón. La capacidad para aportar fármacos mediante moléculas pequeñas a través del pulmón profundo y hacia los alveolos era uno de los retos técnicos más significativos en el aporte de fármacos. Los inhaladores de dosis medida (MDIs) convencionales aportan entre 0-80% del fármaco dependiendo de la formulación y la relación propelente-fármaco. En el mercado actual de los EE.UU., para muchos fármacos, las mejoras en la tecnología de aporte de fármacos podrían tener un impacto significativo. El inicio rápido de la acción a través de métodos no inyectables es una oportunidad enorme. Las situaciones de tratamiento del dolor, por ejemplo dolor por rotura, postquirúrgico, migraña y sala de traumatología/emergencias, representan una gran oportunidad. Se necesitan nuevos productos para dirigirse a estas necesidades del aporte de fármacos, mientras que se provea simultáneamente a los pacientes de un mecanismo conveniente agradable para el usuario y a los médicos de una herramienta para mejorar enfermedades globales mejorando la terapia, el cumplimiento y para prevenir o reducir costosas estancias hospitalarias.

Los términos “que comprende” y “comprende”, cuando se usan en esta memoria descriptiva, se toman para especificar la presencia de las características, los números enteros, las etapas o los componentes indicados pero no impiden la presencia o la adición de una o más de otras características, números enteros, etapas, componentes o grupos de los mismos.

WO 99/40932 describe una formulación farmacéutica micelar mixta que incluye un agente farmacéutico proteínico micelar, un alquil(C8 a C22)-sulfato de metal alcalino, salicilato de metal alcalino, un edetato farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto potenciador de la absorción. Los compuestos potenciadores de la absorción se seleccionan del grupo que consiste en lecitina, ácido hialurónico, sales farmacéuticamente aceptables de ácido hialurónico, octilfenoxipolietoxietanol, ácido glicólico, ácido láctico, extracto de camomila, extracto de pepino, ácido oleico, ácido linoleico, aceite de borraja, aceite de onagra, trihidroxioxocolanilglicina, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína y mezclas de los mismos. La cantidad de cada compuesto potenciador de la absorción está presente en una concentración de 1 a 10% p/p de la formulación total, y la concentración total de compuestos potenciadores de la absorción es menor que 50% p/p de la formulación.

Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora que pueden alcanzarse mejoras en la penetración y la absorción de ciertas formulaciones micelares mezclando la formulación micelar mixta con propelentes tales como tetrafluoroetano, heptafluoroetano, dimetilfluoropropano, tetrafluropropano, butano, isobutano, éter dimetílico y otros propelentes no pertenecientes a los CFC y de CFC, especialmente cuando se aportan (por ejemplo, aplicados a la mucosa bucal) a través de dispositivos para aerosol, por ejemplo inhaladores de dosis medida (MDIs). Los inhaladores de dosis medida son una tecnología probada y una forma de aporte de fármacos popular para muchos tipos de fármaco. El uso de las nuevas formulaciones y los excipientes presentes puede mejorar la calidad (en términos de absorción), la estabilidad y el comportamiento de formulaciones para MDI. Los ingredientes de la formulación se seleccionan específicamente para dar una potenciación en la penetración a través de los poros y facilitar la absorción de los fármacos para alcanzar niveles terapéuticos en

el plasma. Con los cambios apropiados de la formulación y cambios en la técnica de administración, la formulación puede aportarse hasta los pulmones profundos, a través de la cavidad nasal y la cavidad bucal.

Los inhaladores presurizados también ofrecen un amplio intervalo de dosificación y una eficacia de dosificación constante. En este aporte local, se hace que más de 95% de la dosis alcance el área buscada. El pequeño tamaño de partícula (4-15 micras) de los inhaladores presurizados también potencia la dosificación debido a una cobertura más amplia dentro de la cavidad pulmonar. En esta situación, la cobertura incrementada puede ayudar a más absorción de un fármaco como insulina. Por otra parte, debido a que estos dispositivos son autónomos, se evita el potencial de contaminación.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica en forma de aerosol que comprende i) un agente farmacéutico en forma micelar, ii) agua, iii) un compuesto fenólico seleccionado de grupo que consiste en fenol y metilfenol en una concentración de 1 a 10% p/p de la formulación total, y iv) un propelente seleccionado del grupo que consiste en éter dialquílico C1-C2, butanos, propelente fluorocarbonado, propelente fluorocarbonado que contiene hidrógeno, propelente clorofluorocarbonado, propelente clorofluorocarbonado que contiene hidrógeno y mezclas de los mismos, y v) al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en sales, antioxidantes, agentes colorantes, agentes saboreantes, inhibidores de proteasas, estabilizantes, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el agente farmacéutico está en forma micelar.

En otra modalidad, la relación de agente farmacéutico, por ejemplo insulina, a propelente es de 5:95 a 25:75.

En una modalidad adicional, el metilfenol es m-cresol.

En una modalidad adicional más, el propelente se selecciona del grupo que consiste en tetrafluoroetano, tetrafluoropropano, dimetilfluoropropano, heptafluoropropano, éter dimetílico, n-butano e isobutano.

En otra modalidad más, la formulación farmacéutica en forma de aerosol está contenida en un dispensador de aerosol.

La presente invención también proporciona un dispensador de aerosol de dosis medida con la formulación farmacéutica en forma de aerosol de la presente invención en el mismo.

La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica en forma de aerosol para el uso en un método para administración que comprende pulverizar a la cavidad, sin inhalación, desde un dispensador de pulverización de dosis medida, una cantidad predeterminada de la formulación farmacéutica en forma de aerosol, en donde la formulación comprende i) un agente farmacéutico en forma micelar, ii) agua, iii) un compuesto fenólico seleccionado de grupo que consiste en fenol y metilfenol en una concentración de 1 a 10% p/p de la formulación total, y iv) un propelente seleccionado del grupo que consiste en éter dialquílico C1-C2, butanos, propelente fluorocarbonado, propelente fluorocarbonado que contiene hidrógeno, propelente clorofluorocarbonado, propelente clorofluorocarbonado que contiene hidrógeno y mezclas de los mismos, y v) al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en sales, antioxidantes, agentes colorantes, agentes saboreantes, inhibidores de proteasas y agentes farmacéuticos, particularmente a través de las membranas de la boca o los pulmones. Los agentes farmacéuticos cubren un amplio espectro de agentes, incluyendo proteínas, péptidos, hormonas, vacunas y fármacos. Los pesos moleculares de los agentes farmacéuticos macromoleculares están preferiblemente por encima de 1000, especialmente entre 1000 y 200.000.

Por ejemplo, agentes farmacéuticos preferidos incluyen insulina, heparina, heparina de bajo peso molecular, hirulog, hirugén, hirudina, interferones, interleuquinas, citoquinas, anticuerpos mono- y poli-clonales, inmunoglobulinas, agentes quimioterapéuticos, vacunas, glicoproteínas, toxoides bacterianos, hormonas, calcitoninas, factores de crecimiento similares a insulina (IGF), péptidos similares a glucagón (GLP-1), antibióticos de molécula grande, compuestos trombolíticos basados en proteínas, inhibidores de plaquetas, DNA, RNA, compuestos terapéuticos génicos, oligonucleótidos antisentido, opiáceos, narcóticos, hipnóticos, esteroides y supresores del dolor, por ejemplo fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Como se entenderá, la concentración del agente farmacéutico es una cantidad suficiente para que sea eficaz para tratar o prevenir un trastorno o para regular un estado fisiológico en un animal o un ser humano. La concentración o la cantidad de agente farmacéutico administrada dependerá de los parámetros determinados para el agente y del método de administración, por ejemplo nasal, pulmonar. Por ejemplo, las formulaciones nasales tienden a requerir concentraciones mucho más bajas de algunos ingredientes para evitar la irritación o la quemadura de los pasajes nasales. A veces es deseable diluir una formulación oral hasta 10-100 veces para proporcionar una formulación nasal adecuada.

La cantidad de péptido o proteína fisiológicos en las composiciones de la invención es típicamente una cantidad que proporciona una cantidad eficaz del fármaco para producir la actividad fisiológica (nivel terapéutico en plasma) para la que se está administrando el péptido o la proteína. Teniendo en cuenta el hecho de que la biodisponibilidad de cualquier substancia activa nunca puede ser 100%, es decir la dosis administrada del fármaco activo no se absor-

be completamente, es preferible incorporar una cantidad ligeramente mayor que la dosificación requerida. Cuando la forma de dosificación es una pulverización (aerosol) o similar que se dispensa repetidamente desde el mismo recipiente, está así dispuesta de forma recomendable para que la dosis unitaria sea ligeramente mayor que la dosis deseada. Se entenderá que la dosificación debe variar con las especies de animales de sangre caliente, tales como el hombre, animales domésticos, y sus pesos corporales.

La composición de esta invención se prepara preferiblemente como micelas microfinas (de 1 a 10 nm o menos) en virtud de sus métodos de preparación usados. La utilización de dispositivos atomizadores o de pulverización de aerosol (inhaladores o nebulizadores de dosis medida) proporciona una reducción suficiente de tamaño de partícula para la absorción eficaz desde la cavidad nasal o pulmonar, de modo que el fármaco pueda ser absorbido o alcanzar satisfactoriamente la zona específica. La experiencia del presente inventor ha mostrado que una variedad de proteínas retiene su actividad biológica incluso después de una exposición prolongada a propelentes para MDI.

Para formulaciones que contienen insulina y algunas otras, la formulación también puede contener al menos una sal inorgánica que abre canales del tracto gastrointestinal y puede proporcionar estimulación adicional para liberar insulina. Ejemplos no limitativos de sales inorgánicas son sales de sodio, potasio, calcio y zinc, especialmente cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro cálcico, cloruro de zinc y bicarbonato sódico.

Será reconocido por los expertos en la técnica que para muchas formulaciones farmacéuticas es habitual añadir al menos un antioxidante para evitar la degradación y la oxidación de los ingredientes farmacéuticamente activos. También será entendido por los expertos en la técnica que pueden incluirse colorantes, agentes saboreantes y cantidades no terapéuticas de otros compuestos en la formulación. Típicamente, los agentes saboreantes son mentol y otros sabores frutales.

El antioxidante se selecciona del grupo que consiste en tocoferol, mesilato de deteroxima, metilparabén, etilparabén y ácido ascórbico y mezclas de los mismos. Un antioxidante preferido es el tocoferol.

En una modalidad preferida, al menos un inhibidor de proteasa se añade a la formulación para inhibir la degradación del agente farmacéutico mediante la acción de enzimas proteolíticas. De los inhibidores de proteasas conocidos, la mayoría son eficaces a concentraciones de 1 a 3% p/p de la formulación.

Ejemplos no limitativos de inhibidores de proteasas eficaces son bacitracina, tripsina de habas de soja, aprotinina y derivados de bacitracina, por ejemplo metilendisalicilato de bacitracina. La bacitracina es el más eficaz de los nombrados cuando se usa en concentraciones de 1,5 a 2% p/p. La tripsina de habas de soja y la aprotinina pueden usarse las dos en concentraciones de aproximadamente 1 a 2% p/p de la formulación.

Se cree que los compuestos fenólicos actúan principalmente como conservantes y agentes complejantes para estabilizar los fármacos, por ejemplo insulina. Además de su función como un estabilizante y conservante, también pueden actuar como agentes antisépticos y además pueden ayudar a la absorción. El metilfenol puede ser o-cresol, m-cresol o p-cresol, pero se prefiere el m-cresol.

Típicamente, la formulación farmacéutica en forma de aerosol se prepara mezclando vigorosamente el agente farmacéutico, agua, el compuesto fenólico y el excipiente de modo que se forme una formulación micelar.

Después de la formación de la formulación micelar, la formulación se carga a un recipiente presurizable. Preferiblemente, el recipiente es un vial adecuado para usar con un dispensador de dosis medida, por ejemplo un inhalador o aplicador de dosis medida. A continuación, el vial se carga con propelente. A medida que el propelente se introduce en el vial, hay una gran turbulencia en el vial y el propelente y la formulación farmacéutica se mezclan. Algunas de las formulaciones con glicerina o poliglicerina en ellas tienden a no separarse al reposar. Otras pueden separarse. Para las formulaciones en forma de aerosol que son substancialmente homogéneas, puede no ser necesario batir el vial antes de usar, aunque, a través del hábito con otras formulaciones, muchos usuarios pueden batir el vial. Sin embargo, se recomienda batir el vial para asegurar una buena exactitud de dispensación farmacéutica de "disparo" a "disparo" y desde el primer disparo hasta el último desde el recipiente. Como se sabe, para aportar el agente farmacéutico al pulmón, es necesario que el usuario respire profundamente cuando la pulverización de aerosol se libera desde el recipiente presurizado. Sin aspirar, el agente farmacéutico se aporta a la cavidad bucal. El método elegido dependerá de un número de factores, incluyendo el tipo de agentes farmacéuticos, la concentración en el aerosol, la velocidad de absorción deseada requerida y similares.

Una ventaja particular con el uso de dispensadores de dosis medida es que la formulación puede aportarse en una dosis relativamente precisa, por ejemplo equiparable a una inyección dentro de 1 unidad de dosis de insulina. El tamaño de las gotículas de la formulación preferiblemente está entre 1-5 μm para que las gotículas penetren en la mucosa bucal o alcancen la superficie del pulmón profundo. Así, la presente invención es adecuada para el aporte de fármacos proteínicos tales como insulina para el tratamiento de la diabetes.

Los dispensadores presurizados también ofrecen un amplio intervalo de dosificación y una eficacia de dosificación constante. Con tal aporte, más de aproximadamente 95% de la dosis puede alcanzar el área buscada. El tamaño de partícula menor (1-5 μm) obtenido usando inhaladores presurizados también potencia la dosificación debido a una cobertura más amplia dentro de la cavidad pulmonar. En esta situación, una cobertura incrementada puede ayudar a

más absorción de un fármaco como insulina. Por otra parte, debido a que estos dispositivos son autónomos, se evita la contaminación potencial.

La administración de la formulación a la cavidad bucal se realiza pulverizando la formulación en la boca, substancialmente sin inhalación, de modo que las gotículas permanezcan en la boca en vez de aspirarse a los pulmones.

Las ventajas de la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos en los que la insulina es el agente farmacéutico.

Ejemplo 1

Una cantidad apropiada de polvos de insulina (para elaborar 200 unidades, 400 unidades o 600 unidades por ml, dependiendo de la actividad (27,5-28,3 unidades/mg) se pesó exactamente en una balanza analítica. El polvo se transfirió al vaso de precipitados equipado con agitador. Se añadió agua destilada y la solución se agitó a baja velocidad. Se añadió a esto gota a gota solución de HCl 5M (pH 2) hasta que el polvo de insulina se solubilizaba completamente. Esta solución se neutralizó a continuación con NaOH 5M gota a gota hasta pH 7-8. La solución se agitó continuamente a baja velocidad. Se añadió a esta solución glicerina o poliglicerina (10-20 mg/ml). La glicerina o poliglicerina se añadió para potenciar adicionalmente la absorción y también para hacer más pequeño el tamaño de las gotículas dentro de 1-5 micras para el aporte pulmonar profundo. La solución se agitó adicionalmente durante 30 minutos y se almacenó a 10ºC o a temperatura ambiente. Esto daba soluciones que contenían insulina (200U, 400U o 600U/ml). Se añadieron a estas mezclas 15 mg de fenol y 15 mg de m-cresol disueltos en agua para estabilizar la formulación y proteger contra el crecimiento bacteriano y también para potenciar adicionalmente la absorción desde la orofaringe y la tráquea, desde los pulmones y desde la cavidad bucal.

La solución de insulina (U200 o U400 o U600/ml) se pipeteó (1 ml/viales) a viales de vidrio revestidos exteriormente con fundas de plástico como cobertura protectora. Los viales se cargaron a continuación con un propelente de tetrafluoroetano no perteneciente a los CFC (134a) con la ayuda de un equipo de carga de gas semiautomático Pamasol 2008. La cantidad de propelente (HFA 134a) se ajustó hasta un tamaño del disparo de 9 ml para aportar una cantidad exacta de insulina (2, 4 ó 6 unidades/accionamiento) cuando se accionaba a través de la válvula del vial. Las válvulas se diseñaron para aportar una pulverización de 100 μl por accionamiento que contenía 2, 4 ó 6 unidades de insulina.

El tamaño de partícula aerodinámico se determinó mediante 8-stage USP Anderson Cascade Impactor-Mark II (marca registrada). El Multistage Cascade Impactor se limpió con metanol y se secó al aire a 30ºC. Filtros de fibra de vidrio se pusieron sobre las placas de recolección. Las juntas se alinearon apropiadamente y el impulsor se unió a la boquilla y se montó sobre la compuerta de inducción y las fases del chorro USP. Una bomba de vacío se conectó y el caudal del aire se fijó a 28,3 litros/min. El vial se cebó batiendo durante 10 segundos y se accionó dos veces para eliminar residuo. El disparo se aportó descargando el impulsor en la boquilla y se repitió 25 veces. La insulina depositada se recogió enjuagando la boquilla con 0,6 mg/ml de EDTA en 10 ml de agua a pH 8,7. Los filtros se retiraron cuidadosamente y se pusieron en viales de centelleo y se sometieron a sonicación durante 15 minutos. La cantidad de la insulina se analizó a continuación usando RP-HPLC.

(Tabla pasa a página siguiente)

Resultados

Fase Nº	volumen ml	mg	unidades	accionamiento	unidades/ accionamiento	Tamaño de partícula µm
0	10					
1	10					
2	10					
3	10	0,77	10,1	5	2,0	4,0
4	10	0,78	10,1	5	2,0	3,8
5	10	0,81	10,0	5	2,0	3,0
6	10	0,80	10,3	5	2,0	2,1
7	10	0,80	10,1	5	2,0	1,0
8	10	0,79	10,1	5	2,0	0,7
0	10					
1	10					
2	10					
3	10	0,77	20,1	5	4,0	3,8
4	10	0,78	20,1	5	4,0	3,3
5	10	0,81	20,0	5	4,0	3,0
6	10	0,80	20,3	5	4,0	2,0
7	10	0,80	20,1	5	4,0	1,0
8	10	0,79	20,1	5	4,0	0,6

(U400, 4 unidades/accionamiento)

Conclusión

Se determinó que el tamaño de partícula era aproximadamente 3 micras y las fases 0-2 no mostraban deposición de insulina, indicando que la mayoría de las partículas eran menores que 6 micras. Así, este análisis indica que había habido deposición pulmonar profunda, debido a que el tamaño de las gotículas es generalmente menor que 4 micras.

Además, la exactitud del tamaño del disparo se determinó lanzando disparos a tubos de Thiel de vidrio especialmente diseñados y pesando los tubos antes y después de la recogida de la muestra.

Para 4 unidades por accionamiento: (Determinación de la exactitud del tamaño del disparo) (U400), los resultados eran:

Número de Disparo	Peso del Disparo (g)
10	0,078
15	0,083
20	0,076
25	0,079
30	0,070

Para 6 unidades por accionamiento: (Determinación de la exactitud del tamaño del disparo) (U600), los resultados eran:

Número de Disparo	Peso del Disparo (g)
10	0,17
20	0,18
30	0,182
40	0,174
70	0,177

Conclusión

El análisis indica la uniformidad del tamaño de disparo aportado a través de las válvulas.

Volumen Aportado por Dosis de Insulina (unidades/accionamiento) (análisis por HPLC)

El vial se cebó batiendo durante 10 segundos y accionando dos veces para eliminar el residuo. El disparo se aportó descargando el impulsor en la boquilla y se repitió 25 veces. La insulina depositada se recogió enjuagando la boquilla con 0,6 mg/ml de EDTA en 10 ml de agua pH 8,7. Los filtros se retiraron cuidadosamente y se pusieron en viales de centelleo. Los viales se sometieron a sonicación durante 15 minutos. La cantidad de la insulina se ensayó de nuevo usando RP-HPLC. El procedimiento se repitió para la formulación de 4 y 6 unidades/accionamiento.

Volumen Aportado por Dosis de Insulina (unidades/accionamiento) (análisis por HPLC)

2 unidades/accionamiento			
Disparo Nº	Área del Pico (HPLC)	Dosis (µg)	Dosis (unidades)
(5-10) comienzo	1796558	64,7	2,01
(45-50) medio	1679410	63,8	2,0
(85-90) final	1686757	65,0	2,06

4 unidades/accionamiento			
Disparo Nº	Área del Pico (HPLC)	Dosis (µg)	Dosis (unidades)
(5-10) comienzo	2356780	118	4,2
(45-50) medio	2298510	110	4,0
(85-90) final	2199182	105	3,9

6 unidades/accionamiento			
Disparo Nº	Área del Pico (HPLC)	Dosis (µg)	Dosis (unidades)
(5-10) comienzo	3017765	173,3	6,1
(45-50) medio	2984450	171,1	5,9
(85-90) final	3003560	172,7	6,0

Conclusión

El análisis indica la uniformidad de la dosis aportada por accionamiento a través de las válvulas.

Resultados Clínicos

A 15 voluntarios sanos se les administraron las siguientes dosis de insulina durante tres días.

Día 1: 5 inhalaciones de 2 unidades cada una (total 10 unidades)

Día 2: 5 inhalaciones de 4 unidades cada una (total 20 unidades)

Día 3: 5 inhalaciones de 6 unidades cada una (total 30 unidades)

Los niveles de insulina en plasma se midieron, en pmol/l, cada 15 minutos durante los primeros 90 minutos y a continuación cada 30 minutos durante 2 horas.

Tiempo	Día 1 Insulina 10 unidades	Día 2 Insulina 20 unidades	Día 3 Insulina 30 unidades
0	35	38	42
15	56	62	72
30	89	97	112
45	119	138	178
60	160	178	202
75	160	175	190
90	142	157	173
120	78	112	141
150	62	87	92
180	37	49	67

Estos datos muestran una acción significativa de insulina a través de los pulmones y las regiones orofaríngeas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en forma de aerosol que comprende i) un agente farmacéutico en forma micelar, ii) agua, iii) un compuesto fenólico seleccionado de grupo que consiste en fenol y metilfenol en una concentración de 1 a 10% p/p de la formulación total, y iv) un propelente seleccionado del grupo que consiste en éter dialquílico C1-C2, butanos, propelente fluorocarbonado, propelente fluorocarbonado que contiene hidrógeno, propelente clorofluorocarbonado, propelente clorofluorocarbonado que contiene hidrógeno y mezclas de los mismos, y v) al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en sales, antioxidantes, agentes colorantes, agentes saboreantes, inhibidores de proteasas, estabilizantes, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina y mezclas de los mismos.

2. Una formulación farmacéutica en forma de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación de agente farmacéutico a propelente es de 5:95 a 25:75.

3. Una formulación farmacéutica en forma de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el metilfenol es m-cresol.

4. Una formulación farmacéutica en forma de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el propelente se selecciona del grupo que consiste en tetrafluoroetano, tetrafluoropropano, dimetilfluoropropano, heptafluoropropano, éter dimetílico, n-butano e isobutano.

5. Una formulación farmacéutica en forma de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en insulina, heparina, heparina de bajo peso molecular, hirulog, hirugén, hirudina, interferones, interleuquinas, citoquinas, anticuerpos mono- y poli-clonales, inmunoglobulinas, agentes quimioterapéuticos, vacunas, glicoproteínas, toxoides bacterianos, hormonas, calcitoninas, factores de crecimiento similares a insulina (IGF), péptidos similares a glucagón (GLP-1), antibióticos de molécula grande, compuestos trombolíticos basados en proteínas, inhibidores de plaquetas, DNA, RNA, compuestos terapéuticos génicos y oligonucleótidos antisentido y muchos opiáceos, narcóticos, hipnóticos, esteroides, supresores del dolor y fármacos antiinflamatorios no esteroideos inyectables.

6. Una formulación farmacéutica en forma de aerosol de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el agente farmacéutico es insulina.

7. Un dispensador de aerosol de dosis medida que contiene una formulación farmacéutica en forma de aerosol que comprende i) un agente farmacéutico en forma micelar, ii) agua, iii) un compuesto fenólico seleccionado de grupo que consiste en fenol y metilfenol en una concentración de 1 a 10% p/p de la formulación total, y iv) un propelente seleccionado del grupo que consiste en éter dialquílico C1-C2, butanos, propelente fluorocarbonado, propelente fluorocarbonado que contiene hidrógeno, propelente clorofluorocarbonado, propelente clorofluorocarbonado que contiene hidrógeno y mezclas de los mismos, y v) al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en sales, antioxidantes, agentes colorantes, agentes saboreantes, inhibidores de proteasas, estabilizantes, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina y mezclas de los mismos.

8. Un dispensador de dosis medida de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la relación de agente farmacéutico a propelente es de 5:95 a 25:75.

9. Un dispensador de dosis medida de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que el metilfenol es m-cresol.

10. Un dispensador de dosis medida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el propelente se selecciona del grupo que consiste en tetrafluoroetano, tetrafluoropropano, dimetilfluoropropano, heptafluoropropano, éter dimetílico, n-butano e isobutano.

11. Un dispensador de dosis medida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el agente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en insulina, heparina, heparina de bajo peso molecular, hirulog, hirugén, hirudina, interferones, interleuquinas, citoquinas, anticuerpos mono- y poli-clonales, inmunoglobulinas, agentes quimioterapéuticos, vacunas, glicoproteínas, toxoides bacterianos, hormonas, calcitoninas, factores de crecimiento similares a insulina (IGF), péptidos similares a glucagón (GLP-1), antibióticos de molécula grande, compuestos trombolíticos basados en proteínas, inhibidores de plaquetas, DNA, RNA, compuestos terapéuticos génicos y oligonucleótidos antisentido y muchos opiáceos, narcóticos, hipnóticos, esteroides, supresores del dolor y fármacos antiinflamatorios no esteroideos inyectables.

12. Un dispensador de dosis medida de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el agente farmacéutico es insulina.

13. Una formulación farmacéutica en forma de aerosol para usar en un método de administración que comprende pulverizar una cantidad predeterminada de la formulación en la boca con un dispensador de aerosol de dosis medida, comprendiendo la formulación i) un agente farmacéutico en forma micelar, ii) agua, iii) un compuesto fenólico seleccionado de grupo que consiste en fenol y metilfenol en una concentración de 1 a 10% p/p de la formulación total, y iv) un propelente seleccionado del grupo que consiste en éter dialquílico C1-C2, butanos, propelente fluorocarbonado,

propelente fluorocarbonado que contiene hidrógeno, propelente clorofluorocarbonado, propelente clorofluorocarbonado que contiene hidrógeno y mezclas de los mismos, y v) al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en sales, antioxidantes, agentes colorantes, agentes saboreantes, inhibidores de proteasas, estabilizantes, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina y mezclas de los mismos.

14. Una formulación farmacéutica en forma de aerosol de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el método de administración comprende pulverizar en la cavidad bucal de un ser humano, sin inhalación.

15. Una formulación farmacéutica en forma de aerosol de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en la que el agente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en insulina, heparina, heparina de bajo peso molecular, hirulog, hirugén, hirudina, interferones, interleuquinas, citoquinas, anticuerpos mono- y poli-clonales, inmunoglobulinas, agentes quimioterapéuticos, vacunas, glicoproteínas, toxoides bacterianos, hormonas, calcitoninas, factores de crecimiento similares a insulina (IGF), péptidos similares a glucagón (GLP-1), antibióticos de molécula grande, compuestos trombolíticos basados en proteínas, inhibidores de plaquetas, DNA, RNA, compuestos terapéuticos génicos y oligonucleótidos antisentido y muchos opiáceos, narcóticos, hipnóticos, esteroides, supresores del dolor y fármacos antiinflamatorios no esteroideos inyectables.

16. Una formulación farmacéutica en forma de aerosol de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el agente farmacéutico es insulina.