



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 556**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61M 11/00** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

**A61P 5/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01900300 .3**

96 Fecha de presentación : **02.01.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1289573**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2003**

54 Título: **Formulación antidiabética de aerosol medicinal.**

30 Prioridad: **25.01.2000 US 177922 P**  
**31.10.2000 US 702939**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2009**

73 Titular/es: **Aeropharm Technology Incorporated**  
**Raritan Center, Campus Plaza 9**  
**18 Mayfield Avenue**  
**Edison, New Jersey 08837, US**

72 Inventor/es: **Adjei, Akwete, L.;**  
**Cutie, Anthony, J.;**  
**Sun, John, Z. y**  
**Sexton, Frederick, A.**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 328 556 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**

Formulación antidiabética de aerosol medicinal.

**5 Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

Esta invención se refiere a una formulación de aerosol medicinal, y más particularmente a una formulación de aerosol medicinal que comprende un hipoglucémico de las células  $\beta$  o las células  $\alpha$ .

**Descripción de la técnica afín**

El suministro de fármacos al pulmón por inhalación es un medio importante de tratamiento de una diversidad de afecciones, que incluyen afecciones locales comunes tales como fibrosis quística, neumonía, asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y algunas afecciones sistémicas, con inclusión de reemplazamiento hormonal, tratamiento del dolor, deficiencia inmunitaria, eritropoyesis, diabetes, etc. Esteroides, agonistas  $\beta_2$ , agentes anticolinérgicos, proteínas y polipéptidos se encuentran entre los fármacos que se administran al pulmón para tales propósitos. Dichos fármacos se administran comúnmente al pulmón en la forma de un aerosol de partículas de tamaño respirable (menores que aproximadamente  $10 \mu\text{m}$  de diámetro). La formulación de aerosol puede presentarse como un líquido o un polvo seco. Con objeto de asegurar un tamaño de partícula apropiado en un aerosol líquido, las partículas pueden prepararse en tamaño respirable e incorporarse luego en una dispersión coloidal que contenga un propelente como un inhalador de dosis medidas (MDI) o aire, tal como en el caso de un inhalador de polvo seco (DPI). Alternativamente, pueden prepararse formulaciones en forma de solución a fin de evitar el problema de un tamaño de partícula apropiado en la formulación. Las formulaciones en solución deben dispensarse sin embargo de una manera que produzca partículas o gotitas de tamaño respirable.

Para aplicación MDI, una vez preparada una formulación de aerosol se envasa la misma en un cartucho de aerosol equipado con una válvula de dosis medidas. En las manos del paciente, la formulación se dispensa por un accionador adaptado para dirigir la dosis desde la válvula al paciente.

WO 98/22169 describe un dispositivo que incluye un medio para aerosolizar una formulación que comprende insulina, formulación que puede ser una formulación de polvo seco, una formulación que contenga un propelente de punto de ebullición bajo, pero con preferencia es una formulación líquida que no contiene propelente alguno.

David C. Klonoff en Diabetes Technology and Therapeutics, volumen 1, No. 3, 1999, páginas 307 a 313 describe en un artículo de revisión el estado de la técnica de la administración de insulina por medio de inhalación.

Lo que se necesita y se desea es una formulación estable de aerosol para el tratamiento de la diabetes y afecciones relacionadas con ella.

**40 Sumario de la invención**

Sorprendentemente, se ha encontrado que una formulación de aerosol medicinal nueva y estable de un medicamento hipoglucémico de las células  $\beta$  o células  $\alpha$  puede obtenerse sin el uso de un agente tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán. Un medicamento hipoglucémico de las células  $\beta$  adecuado es uno seleccionado del grupo constituido por una amilina e insulina; sin embargo, otros agentes medicamentosos que poseen actividad antidiabética, con inclusión del glucagón hipoglucémico de las células  $\alpha$ , acetoexamida, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, y glipizida, así como cualquier mezcla de dos o tres cualesquiera de los medicamentos hipoglucémicos de las células  $\beta$  que anteceden pueden incluirse generalmente.

**50 Descripción detallada de la invención**

Esta solicitud hace referencia a la Solicitud U.S. No. de Serie 09/209.228 presentada el 10 de diciembre de 1998.

Esta invención implica una formulación de aerosol estable de acuerdo con la reivindicación 1, adecuada para suministro que comprende (a) un medicamento hipoglucémico de las células  $\beta$ , y (b) un vehículo fluido adecuado.

Un medicamento hipoglucémico adecuado de las células  $\beta$  es uno seleccionado de una amilina o insulina y cualquiera de sus derivados. Un agente sintético antidiabético adecuado es uno seleccionado de una acetoexamida, clorpropamina, tolazemida, tolbutamida, glipizida, gliburida, glucofago, fentolamina, etc., y una mezcla o dos o tres cualesquiera de los medicamentos anteriores.

Se entenderá que el término "insulina" abarca insulina humana natural extraída, insulina humana producida recombinantemente, insulina extraída de fuentes de bovino y/o porcino, insulina de porcino y bovino producida recombinantemente y mezclas de cualesquiera de estos productos de insulina. El término tiene por objeto abarcar el polipéptido utilizado normalmente en el tratamiento de los diabéticos en una forma sustancialmente purificada, pero abarca el uso del término en su forma farmacéutica disponible comercialmente, que incluye excipientes adicionales. La insulina se produce con preferencia recombinantemente, y puede estar deshidratada (completamente seca) o en solución.

## ES 2 328 556 T3

Los términos “análogo de insulina”, “insulina monómera” y similares se utilizan intercambiamente en esta memoria y debe entenderse que abarcan cualquier forma de “insulina” como se ha definido arriba en donde uno o más de los aminoácidos comprendidos en la cadena polipeptídica se ha reemplazado con un aminoácido alternativo y/o en donde uno o más de los aminoácidos ha sido delecionado o en donde uno o más aminoácidos adicionales se han añadido a la cadena del polipéptido, o secuencias de aminoácidos que actúan como la insulina para disminuir los niveles de glucosa en sangre. En general, los “análogos de insulina” de la presente invención incluyen “análogos de insulina lispro”, como se describen en la Patente U.S. No. 5.547.929, análogos de insulina que incluyen insulina LysPro e insulina humalog, y otros “análogos super-insulina”, en donde la capacidad del análogo de insulina para afectar a los niveles de glucosa en sangre está sustancialmente incrementada en comparación con la insulina convencional, así como análogos de insulina hepatoselectivos que son más activos en el hígado que en el tejido adiposo. Los análogos preferidos son análogos de insulina monómeros, que son compuestos semejantes a la insulina utilizados para el mismo propósito general que la insulina tales como insulina lispro, es decir, compuestos que se administran para reducir los niveles de glucosa en sangre.

Una “amilina” incluye amilina natural humana, amilina de bovino, porcino, rata, conejo, así como amilina sintética, semisintética o recombinante o análogos de amilina con inclusión de pramlintida y otros agonistas de amilina como se describen en la Patente U.S. No. 5.686.411 y la Patente U.S. No. 5.854.215.

Para los propósitos de las formulaciones de esta invención, que están destinados a inhalación a los pulmones, el medicamento está con preferencia micronizado, con lo cual una cantidad o fracción terapéuticamente eficaz (v.g. noventa por ciento o más) del medicamento se encuentra en forma particulada. Típicamente, las partículas tienen un diámetro menor que aproximadamente 10 micrómetros, y con preferencia menor que aproximadamente 5 micrómetros, a fin de que las partículas puedan ser inhaladas en el tracto respiratorio y/o los pulmones.

El medicamento o fármaco particulado está presente en las formulaciones de la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, una cantidad tal que el fármaco puede administrarse como una dispersión o un aerosol, por ejemplo por vía tópica, vía oral o inhalación nasal, y producir su efecto terapéutico deseado, de modo típicamente preferido con una sola dosis, o mediante varias dosis. El medicamento hipoglucémico de las células  $\beta$  particulado se administra como un aerosol mediante una válvula convencional, v.g. una válvula de dosis medidas, a través de un adaptador de aerosoles conocido también como un accionador.

El término “cantidad”, como se utiliza en esta memoria, se refiere a cantidad o concentración según sea apropiado para el contexto. La cantidad del medicamento o mezcla de medicamentos hipoglucémico(s) de las células  $\beta$  que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía de acuerdo con factores tales como la potencia del medicamento o medicamentos hipoglucémico(s) de las células  $\beta$  particular(es) utilizados, la ruta de administración de la formulación, y el sistema mecánico utilizado para administrar la formulación. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco o fármacos particular(es) puede ser seleccionada por quienes tienen una experiencia ordinaria en la técnica prestando la debida consideración a dichos factores. Por lo general, una cantidad terapéuticamente eficaz será desde aproximadamente 0,001 partes en peso a aproximadamente 5 partes en peso basada en 100 partes en peso del vehículo fluido, v.g. el propelente.

Se selecciona un vehículo fluido adecuado. Un vehículo fluido adecuado incluye aire, un hidrocarburo, tal como n-butano, propano, isopentano, etc. o un propelente. Un propelente adecuado es cualquier fluorocarbono, v.g. un fluorocarbono que contenga 1-6 átomos de hidrógeno tal como  $\text{CHF}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{F}_2\text{CH}_3$  y  $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$ , un perfluorocarbono, v.g. un perfluorocarbono de 1-4 carbonos, tal como  $\text{CF}_3\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ ; o cualquier mezcla de los anteriores, que tenga una presión de vapor suficiente para hacerlos eficaces como propelentes. Algunos propelentes típicos adecuados incluyen propelentes de clorofluorocarbono (CFC) convencionales tales como los propelentes 11, 12 y 114 o una mezcla de cualquiera de los propelentes que anteceden. Se prefieren propelentes distintos de los CFC tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (Propelente 134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (Propelente 227) o mezclas de los mismos. El propelente está presente con preferencia en una cantidad suficiente para impulsar una pluralidad de las dosis seleccionadas del fármaco desde un cartucho de aerosol.

Se selecciona un estabilizador adecuado. Un estabilizador adecuado es una “adición de agua”. Como se utiliza en esta memoria, una “adición de agua” es una cantidad de agua que (1) se añade, sea inicialmente con otros componentes de la formulación de aerosol, v.g. medicamento y vehículo fluido, o después que los otros componentes, v.g. medicamento y vehículo fluido, se combinan y procesan, (2) es adicional al agua que está siempre presente y que se desarrolla durante el procesamiento y/o almacenamiento de la formulación de aerosol, es decir agua de formulación “desarrollada o naciente”, y (3) está presente en una cantidad que estabiliza adicionalmente una formulación de aerosol medicinal que tenga agua de formulación naciente.

Una formulación de aerosol comprende con preferencia la adición de agua en una cantidad eficaz para estabilizar de modo más eficaz la formulación con relación a una formulación idéntica que no contenga la adición de agua, es decir que contenga únicamente agua de formulación naciente, tal que el fármaco no se sedimenta, forma nata o se flocula después de agitación tan enérgicamente que evite la dosificación reproducible del fármaco. Una dosificación reproducible puede conseguirse si la formulación retiene una concentración de fármaco sustancialmente uniforme durante aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 5 minutos después de la agitación.

## ES 2 328 556 T3

La cantidad particular de la adición de agua que constituye una cantidad eficaz depende del vehículo fluido particular, v.g. el propelente, y del fármaco o fármacos particulares utilizados en la formulación. Por consiguiente, no es factible enumerar cantidades eficaces específicas para uso con formulaciones específicas de la invención, pero tales cantidades pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica prestando la consideración debida a los factores expuestos anteriormente. Por regla general, sin embargo, la adición de agua debe estar presente en una formulación en una cantidad que excede de la concentración del agua de formulación naciente. Dicha concentración de agua de formulación naciente varía típicamente hasta 300 partes en peso por millón de partes en peso del peso total de la formulación de aerosol. De acuerdo con ello, la adición de agua en exceso de esta concentración naciente de agua varía típicamente desde aproximadamente 10 partes en peso a 5.000 partes en peso por millón de partes en peso del peso total de la formulación de aerosol. Es muy preferido que la concentración de la adición de agua por encima de esta concentración de agua naciente sea de 500 partes en peso a 5.000 partes en peso por millón de partes en peso del peso total de la formulación de aerosol medicinal.

Debe resaltarse que ésta es una cantidad que excede de la cantidad de agua de formulación naciente o desarrollada. Debe subrayarse también que con preferencia esta cantidad de adición de agua puede añadirse y combinarse inicialmente con los otros componentes de la formulación, v.g. una amilina, glucogán y vehículo fluido, v.g. 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Sin embargo, la adición de agua puede añadirse a la formulación resultante después que se han procesado dichos otros componentes, v.g. antes de o después del almacenamiento.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la formulación de la invención es estable sin necesidad de emplear un codisolvente, tal como etanol, o agentes tensioactivos. Sin embargo, componentes adicionales, tales como lubricantes o agentes tensioactivos convencionales, codisolventes, etanol, etc., pueden estar presentes también en una formulación de aerosol de la invención en cantidades adecuadas que son fácilmente determinadas por los expertos en la técnica. A este respecto, se hace referencia a la Patente U.S. No. 5.225.183. Típicamente, se añade un co-disolvente tal como etanol en una cantidad que oscila desde 0,5 a 10% en peso del peso total de la formulación.

Una formulación muy preferida comprende el medicamento, el vehículo líquido, el codisolvente de etanol y la adición de agua, por ejemplo, una amilina, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, etanol y la adición de agua.

Generalmente, las formulaciones de la invención pueden prepararse por combinación (i) del fármaco o fármacos hipoglucémicos de las células  $\beta$  en una cantidad suficiente para proporcionar una pluralidad de dosis terapéuticamente eficaces; (ii) el fluido, v.g. propelente, en una cantidad suficiente para impulsar una pluralidad de dosis, v.g. desde un cartucho de aerosol; (iii) opcionalmente, la adición de agua en una cantidad eficaz para estabilizar adicionalmente cada una de las formulaciones; y (iv) cualesquiera componentes opcionales adicionales, v.g. etanol como codisolvente; y dispersión de los componentes. Los componentes pueden dispersarse utilizando un mezclador u homogeneizador convencional, por agitación mediante sacudidas, o por energía ultrasónica así como por el uso de un molino de bolas o un microfluidizador. Las formulaciones a granel pueden transferirse a viales de aerosol individuales más pequeños utilizando métodos de transferencia de válvula a válvula, llenado a presión o por utilización de métodos convencionales de llenado en frío. No se requiere que un componente utilizado en una formulación de aerosol en suspensión sea soluble en el vehículo fluido, v.g. el propelente. Aquéllos que no son suficientemente solubles pueden aplicarse como recubrimiento sobre las partículas del fármaco en una cantidad apropiada y las partículas recubiertas pueden incorporarse luego en una formulación como se ha descrito arriba.

Los cartuchos de aerosol equipados con válvulas convencionales, con preferencia válvulas de dosis medidas, pueden utilizarse para suministrar las formulaciones de la invención. Se ha encontrado, sin embargo, que la selección de ensamblajes de válvula apropiados para uso con formulaciones de aerosol depende del componente particular y otros adyuvantes utilizados (en su caso), del fluido, v.g. el propelente, y del fármaco particular que se utilice. Los cauchos convencionales de neopreno y buna para válvulas utilizados en válvulas de dosis medidas para suministrar formulaciones CFC convencionales tienen a menudo características de suministro por válvula y facilidad de operación subóptimas cuando se utilizan con formulaciones que contienen HCF-134a o HFC-227. Por esta razón, ciertas formulaciones de la invención se dispensan con preferencia mediante un ensamblaje de válvula en el cual el diafragma está hecho de un caucho de nitrilo tal como DB-218 (American Gasket and Rubber, Schiller Park, Ill.) o un caucho EPDM tal como Vistalon™ (Exxon), Royalene™ (UniRoyal), BunaEP (Bayer). Son también adecuados diafragmas moldeados por extrusión, moldeo por inyección o moldeo por compresión a partir de un material termoplástico elastómero tal como FLEXOMER™ GERS 1085 NT Poly-olefin (Union Carbide).

Los cartuchos de aerosol convencionales, con o sin recubrimiento, anodizados o no anodizados, v.g. los de aluminio, vidrio, acero inoxidable, polibutilo o poli(tereftalato de etileno), y cartuchos o botes recubiertos con epon, epoxi, etc., pueden utilizarse para contener una formulación de la invención.

La formulación de la invención puede suministrarse al tracto respiratorio y/o al pulmón por inhalación oral a fin de tratar la diabetes y una afección afín a la diabetes susceptible de tratamiento por inhalación. Las formulaciones de la invención pueden suministrarse también por inhalación nasal a fin de tratar, v.g., diabetes (sistémica), o pueden suministrarse por administración oral (v.g. bucal) a fin de tratar, v.g. diabetes y una afección afín a la diabetes.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de aerosol medicinal, que comprende:

- 5 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento hipoglucémico de las células  $\beta$ ;
- (b) un vehículo fluido; y
- 10 (c) un estabilizador que comprende una adición de agua en una cantidad que (i) es adicional al agua de formulación naciente y (ii) está presente en una cantidad que estabiliza la formulación a fin de prevenir la sedimentación, formación de nata o floculación durante un tiempo suficiente para permitir una dosificación reproducible del fármaco después de agitación de la formulación.

15 2. Una formulación como se define en la reivindicación 1, en donde dicho medicamento hipoglucémico de las células  $\beta$  se selecciona del grupo constituido por una amilina, una insulina y una mezcla de cualesquiera de las anteriores.

3. Una formulación como se define en la reivindicación 1 en donde dicho vehículo fluido se selecciona del grupo de propelentes constituidos por 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos.

20 4. Una formulación como se define en la reivindicación 1, en donde dicho vehículo fluido es un hidrocarburo seleccionado del grupo constituido por n-butano, propano, isopentano y una mezcla de cualquiera de los anteriores.

5. Una formulación como se define en la reivindicación 1 que incluye adicionalmente un codisolvente.

25 6. Una formulación como se define en la reivindicación 5, en donde dicho codisolvente es etanol.

7. Un método de preparación de una formulación de aerosol medicinal de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- 30 (a) combinar
- (i) dicho medicamento en una cantidad suficiente para proporcionar una pluralidad de dosis terapéuticamente eficaces, con
- 35 (ii) dicho vehículo fluido en una cantidad suficiente para impulsar una pluralidad de dichas dosis terapéuticamente eficaces desde un cartucho de aerosol; y
- (b) dispersar los componentes (i) y (ii).

40 8. Un método como se define en la reivindicación 7 **caracterizado** porque el paso (a) comprende adicionalmente combinar (iii) un estabilizador en una cantidad eficaz y en donde el paso (b) comprende dispersar los componentes (i) y (ii) con dicho estabilizador.

45 9. Un método como se define en la reivindicación 8, **caracterizado** porque el paso (a) comprende adicionalmente combinar (iv) un codisolvente y en donde el paso (b) comprende dispersar los componentes (i), (ii) y (iii) con dicho codisolvente.

50 10. Uso de una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la diabetes o una afección afín a la diabetes susceptible de tratamiento por inhalación oral o nasal, comprendiendo dicho tratamiento o prevención administrar dicha formulación por inhalación oral o nasal.

11. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en un cartucho de aerosol equipado con una válvula de dosis medidas.

55 12. Un inhalador de dosis medidas que contiene una formulación de aerosol medicinal, comprendiendo dicha formulación:

- 60 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento hipoglucémico de las células  $\beta$ ;
- (b) un vehículo fluido; y
- (c) un estabilizador que comprende una adición de agua en una cantidad que (i) es adicional al agua de formulación naciente y (ii) está presente en una cantidad que estabiliza la formulación a fin de prevenir la sedimentación, formación de nata o floculación durante un tiempo suficiente para permitir la dosificación reproducible del fármaco después de agitación de la formulación.
- 65

## ES 2 328 556 T3

13. El inhalador de dosis medidas como se define en la reivindicación 12, en donde dicho estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente 10 partes en peso a aproximadamente 5.000 partes en peso basadas en un millón de partes referido al peso total de la formulación de aerosol medicinal.

5 14. El inhalador de dosis medidas como se define en la reivindicación 12, en donde dicho agente hipoglucémico de las células  $\beta$  se selecciona del grupo constituido por una amilina, una insulina y una mezcla de las anteriores.

15. El inhalador de dosis medidas como se define en la reivindicación 12, que comprende adicionalmente un agente antidiabético sintético.

10 16. El inhalador de dosis medidas como se define en la reivindicación 15, en donde dicho agente antidiabético sintético se selecciona del grupo constituido por acetohexamida, clorpropamida, tolazemida, tolbutamida, glipizida, gliburida, glucofago y una mezcla de cualesquiera de los agentes anteriores.

15 17. El inhalador de dosis medidas como se define en la reivindicación 12, en donde dicho vehículo fluido se selecciona del grupo de propelentes constituidos por 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-propano y una mezcla de los mismos.

20 18. El inhalador de dosis medidas como se define en la reivindicación 12, en donde dicho vehículo fluido es un hidrocarburo seleccionado del grupo constituido por n-butano, propano, isopentano y una mezcla de cualquiera de los anteriores.

19. El inhalador de dosis medidas como se define en la reivindicación 12, que incluye adicionalmente un codisolvente.

25 20. El inhalador de dosis medidas como se define en la reivindicación 12, en donde dicho codisolvente es etanol.

30

35

40

45

50

55

60

65