

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 318**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2005 E 09007867 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2106790**

54 Título: **Composiciones de suministro de fármacos de acción rápida**

30 Prioridad:

12.03.2004 US 552637 P

09.09.2004 US 609194 P

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

15.03.2013

73 Titular/es:

**BIODEL, INC. (100.0%)
100 SAW MILL ROAD
DANBURY, CT 06810, US**

72 Inventor/es:

**POHL, RODERIKE y
STEINER, SOLOMON S.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 398 318 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).

DESCRIPCION

Composiciones de suministro de fármacos de acción rápida

Campo de la invención

La invención corresponde al campo general de las formulaciones de suministro de fármacos de acción rápida.

5 Antecedentes de la invención

Un sistema eficaz y no invasivo de suministro oral de péptidos, en general, e insulina, en particular, no se ha desarrollado hasta la fecha, debido a varios factores limitantes. En primer lugar, los comprimidos o líquidos que contienen péptidos, tales como insulina, se digieren fácilmente en el ambiente riguroso del estómago y requieren por tanto una protección considerable para sobrevivir y ser absorbidos. Los efectos de los alimentos y los tiempos individuales de tránsito gastrointestinal (GI) impiden un suministro temporal o cuantitativo fiable.

La falta de medios de suministro oral eficaces se complica adicionalmente en algunos casos. Por ejemplo, la insulina exhibe su máxima estabilidad en su forma hexámera (seis monómeros de insulina ensamblados alrededor de iones cinc). Por consiguiente, es preferible almacenarla en esta forma para mayor estabilidad de vida útil. Sin embargo, esta forma es demasiado grande para absorción rápida a través de las membranas tisulares.

15 El documento US 5 929 627 A describe, por ejemplo, comprimidos de calcitonina sublinguales que contienen ácido cítrico; el documento 97/49386 A describe preparaciones de fármacos de péptidos con un agente quelante para mejorar la absorción de principios activos a través de la mucosa intestinal.

La Patente U.S. No. 6.676.931 otorgada a Dugger, III describe pulverizaciones líquidas que suministran un agente activo a la boca para absorción a través de la mucosa oral. La Patente U.S. No. 6.676.931 indica que el agente activo puede ser insulina LISPRO, que es un análogo de insulina humana de acción rápida que contiene insulina hexámera. Sin embargo, tales pulverizaciones líquidas no son muy útiles para suministro de insulina hexámera debido a su deficiente absorción. Adicionalmente, muchos agentes activos no son estables en la forma líquida y no pueden almacenarse en forma líquida.

25 La administración bucal utilizando pulverizaciones de insulina se ha intentado con biodisponibilidad limitada, debido que la insulina hexámera no se absorbe fácilmente y los líquidos llegan a tragarse finalmente. La dosis administrada no se absorbe rápidamente y tiene un perfil de absorción similar a una inyección subcutánea. Asimismo, debido a su deficiente biodisponibilidad, se requiere una dosis grande para un efecto útil de disminución de la glucosa. Por tanto, no es una alternativa eficaz en costes o terapéutica.

30 Están desarrollándose formulaciones pulmonares que pueden proporcionar una alternativa satisfactoria a la inyección. Sin embargo, estas formulaciones requieren el uso de un inhalador y pueden carecer de aceptación por el paciente si la técnica de suministro es complicada.

Por esta razón, es un objetivo de la invención proporcionar composiciones de suministro oral de fármacos con estabilidad mejorada y comienzo de acción rápido.

35 Es un objetivo adicional de la invención proporcionar procedimientos para almacenamiento de fármacos y suministro rápido de los mismos.

Sumario de la invención

Se describen en esta memoria formulaciones de fármacos para suministro sistémico de fármacos con estabilidad mejorada y comienzo de acción rápido. Las formulaciones pueden administrarse por administración bucal, administración sublingual, suministro pulmonar, administración nasal, administración subcutánea, administración rectal, administración vaginal o administración ocular. En las realizaciones preferidas, las formulaciones se administran por vía sublingual o por inyección subcutánea. Las formulaciones contienen un agente activo y uno o más excipientes seleccionados para aumentar la velocidad de disolución. En la realización preferida, el fármaco es insulina y los excipientes incluyen un quelante de metales tal como EDTA y un ácido tal como ácido cítrico. Después de la administración, estas formulaciones son absorbidas rápidamente por la mucosa oral cuando se administran por vía sublingual y se absorben rápidamente en el torrente sanguíneo cuando se administran por inyección subcutánea. En una realización, la composición se encuentra en la forma de un polvo seco. En otra realización, la composición se encuentra en forma de una película, oblea, pastilla, cápsula o comprimido. En una tercera realización, una insulina pulverizada seca se mezcla con un diluyente que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua o solución salina, un quelante de metales tal como EDTA y un ácido tal como ácido cítrico. Se describen también dispositivos para almacenamiento y mezcla de estas formulaciones.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1a es un dibujo esquemático para el suministro de una composición de insulina en polvo seco; la Figura 1b es un dibujo esquemático para el suministro de una composición de pastilla.

La Figura 2 es una vista en perspectiva de un vial que contiene insulina pulverizada en el tapón, separada por un cierre hermético que puede romperse por giro del tapón, para permitir que la insulina se mezcle con la solución ácido cítrico-EDTA en el vial.

5 La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de insulina total que se transfirió a través de una membrana de corte 30.000 por peso molecular (es decir un filtro) en presencia de cantidades variables de EDTA.

La Figura 4 es un gráfico del efecto de EDTA solo o en combinación con ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido acético y ácido ascórbico, sobre el porcentaje de insulina de peso molecular bajo (es decir, monómera).

10 Las Figuras 5a-5d son gráficos del porcentaje de insulina de peso molecular bajo en presencia de HCl (Figura 5a), ácido ascórbico (Figura 5b), ácido cítrico (Figura 5c) y ácido acético (Figura 5d), solos o en combinación con EDTA, a pH 3,0 o pH 7,0.

La Figura 6 es un gráfico de disminución de la glucosa en sangre después de administración subcutánea de insulina en combinación con ácido cítrico y EDTA.

15 La Figura 7 es un gráfico de la acumulación media de insulina(μ U) a lo largo del tiempo (minutos) en la cámara inferior de una placa de membrana Transwell sembrada con células epiteliales, comparando el efecto de una formulación de insulina que contiene EDTA (\blacklozenge) con una sin EDTA (\blacksquare) y con un control sin células (\blacktriangle).

Descripción detallada de la invención

I. Composiciones

20 En esta memoria se describen formulaciones que incluyen un agente activo, tal como insulina y uno o más excipientes, tales como un quelante y/o agente solubilizante, que se disuelven rápidamente en medios acuosos. En la realización preferida, las formulaciones son adecuadas para administración subcutánea o sublingual. Estas formulaciones se absorben rápidamente a través de las superficies mucosas (parenteral, pulmonar, etc.) y a través del tejido graso cuando se administran por vía subcutánea. Esto se consigue por la adición de excipientes, especialmente solubilizantes tales como ácidos y quelantes de metales.

Definiciones

25 Como se utiliza generalmente en esta memoria, un fármaco se considera "altamente soluble" cuando la concentración máxima de dosis es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso a lo largo del intervalo de pH de 1-7,5. La estimación del volumen de 250 ml se deriva de protocolos típicos de estudio de bioequivalencia (BE) que prescriben la administración de un producto fármaco a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente ocho onzas (235 ml) de agua. Un fármaco se considera altamente soluble cuando se disuelve el 90% o más de una dosis administrada, basado en una determinación de masa o en comparación con una dosis intravenosa de referencia. La solubilidad puede medirse por el procedimiento de matraz de agitación o titulación o análisis por un ensayo validado indicador de estabilidad.

35 Como se utiliza generalmente en esta memoria, se considera que una formulación de fármaco de liberación inmediata "se disuelve rápidamente" cuando no menos del 85% de la cantidad identificada de la sustancia fármaco se disuelve dentro de 30 minutos, utilizando el Aparato I de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los medios siguientes: (1) HCl 0,1 N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) un tampón de pH 4,5; y (3) un tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

Agentes farmacéuticamente activos

40 Aunque se describen con referencia a la insulina, las formulaciones se pueden usar con derivados de insulina, tales como LISPRO. En consecuencia, el agente activo es insulina o un derivado de la misma. La insulina puede ser recombinante o purificada. En la realización preferida, la insulina es insulina humana. La insulina humana recombinante está disponible de diversas fuentes.

45 Las dosis de los agentes activos dependen de su biodisponibilidad y de la enfermedad o trastorno a tratar. La insulina se incluye generalmente en un intervalo de dosificación de 12 a 2000 IU por dosis humana. Así, si la insulina tiene una biodisponibilidad de 5-25%, la dosis sistémica real suministrada a un individuo oscila desde 3 a 100 IU. Para insulina con biodisponibilidad de sólo 2,5%, una dosis oral de 4000 IU suministrará una dosis de 100 IU disponible sistémicamente. Para insulina con una biodisponibilidad mucho mayor, tal como una biodisponibilidad de 50%, el suministro de una dosis de 3 IU sistémicamente disponible requiere una dosis oral de 6 IU.

50 Formulaciones

Las composiciones contienen uno o más excipientes. En la realización preferida, al menos uno de los excipientes se selecciona para enmascarar cualesquiera cargas en el agente activo. Esto facilita el transporte transmembranal para el agente activo y mejora por consiguiente tanto el comienzo de acción como la biodisponibilidad para el agente

activo. Los excipientes se seleccionan también para formar composiciones que se disuelven rápidamente en medio acuoso. Excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales presentes en los comprimidos, perlas, gránulos o partículas que contienen el fármaco incluyen, pero sin carácter limitante, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, colorantes, estabilizadores y agentes tensioactivos.

5 **Agentes solubilizantes**

En la realización preferida, se incluyen uno o más agentes solubilizantes con el agente activo para promover la disolución rápida en medios acuosos. Los agentes solubilizantes adecuados incluyen agentes humectantes tales como polisorbatos y poloxámeros, agentes tensioactivos no iónicos e iónicos, ácidos y bases alimentarios (v.g. bicarbonato de sodio) y alcoholes, y sales tampón para control del pH. Ácidos adecuados incluyen ácido acético, ácido ascórbico, ácido cítrico y ácido clorhídrico. Por ejemplo, si el agente activo es insulina, un agente solubilizante preferido es ácido cítrico.

Quelantes

En la realización preferida, se mezcla un quelante de metales con el agente activo o en un recubrimiento que rodea el agente activo. El quelante puede ser iónico o no iónico. Quelantes adecuados incluyen ácido etilendiamina-tetraacético (EDTA), ácido cítrico, dimercaprol (BAL), penicilamina, ácido algínico, clorella, cilantro, ácido alfa-lipoico, ácido dimercaptosuccínico (DMSA), dimercaptopropano-sulfonato (DMPS) y ácido oxálico. En la realización preferida, el quelante es EDTA. El hidrógeno del quelante se une con el agente activo, enmascarando con ello la carga del agente activo y facilitando el transporte transmembranal del agente activo. Por ejemplo, cuando el agente activo es insulina, además del enmascaramiento de la carga, se cree que el quelante desplaza el cinc lejos de la insulina, favoreciendo con ello la forma monómera de la insulina respecto a la forma hexámera y facilitando la absorción de la insulina por los tejidos que rodean el sitio de administración (v.g. mucosa o tejido graso). Opcionalmente, el quelante y el agente solubilizante son el mismo compuesto.

Los iones pueden formar parte del agente activo, añadirse al agente estabilizador, mezclarse con el quelante y/o incluirse en el recubrimiento. Iones representativos incluyen cinc, calcio, hierro, manganeso, magnesio, aluminio, cobalto, cobre o cualquier ión metálico o de metal de transición divalente. Zn^{+2} tiene una preferencia de fijación más fuerte para EDTA que Ca^{+2} .

Diluyentes y cargas

Los diluyentes, a los que se hace referencia también en esta memoria como cargas, son típicamente necesarios para aumentar el volumen de una forma de dosificación sólida de tal modo que se proporcione un tamaño práctico para la compresión de comprimidos o la formación de perlas y gránulos. Cargas adecuadas incluyen, pero sin carácter limitante, fosfato dicálcico dihidratado, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicón (sic), óxido de titanio, silicato de magnesio y aluminio, carbonato de calcio, azúcar compresible, esferas de azúcar, azúcar pulverizado (glasé), dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato de calcio dibásico deshidratado (sic), palmitoestearato de glicerilo, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, polimetacrilatos, cloruro de potasio, talco y fosfato de calcio tribásico.

Aglutinantes

Los aglutinantes se utilizan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de dosificación sólida y aseguran así que un comprimido, perla o gránulo se mantenga intacta(o) después de la conformación de las formas de dosificación. Materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (con inclusión de sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), dextrina, maltodextrina, zeína, polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma guar, tragacanto, alginato, alginato de sodio, celulosas, con inclusión de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, Veegum, aceite vegetal hidrogenado, tipo I, silicato de magnesio y aluminio, y polímeros sintéticos tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, Carbomer, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilatos de aminoalquilo, ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico y polivinilpirrolidona.

Lubricantes

Los lubricantes se utilizan para facilitar la fabricación de los comprimidos. Ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, tipo I, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearil-fumarato de sodio, polietilenglicol, talco, estearato de cinc, y aceite mineral y aceite mineral ligero.

Disgregantes

Los disgregantes se utilizan para facilitar la disgregación o "desintegración" de la forma de dosificación después de

la administración, e incluyen generalmente, pero sin carácter limitante, almidón, almidón-glicolato de sodio, carboximetil-almidón sódico, metilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboxi-metilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, celulosa pulverizada, almidón pregelatinizado, almidón-glicolato de sodio, alginato de sodio, ácido algínico, goma guar, silicato de magnesio y aluminio, polacrilin-potasio y polímeros reticulados, tales como PVP o crospovidona (POLYPLASDONE® XL de GAF Chemical Corp) reticulados.

Estabilizadores

Los estabilizadores se utilizan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición de los fármacos que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones de oxidación. Pueden utilizarse cierto número de estabilizadores. Estabilizadores adecuados incluyen polisacáridos, tales como celulosa y derivados de celulosa, y alcoholes simples, tales como glicerol; agentes bacteriostáticos tales como fenol, m-cresol y metilparabén; agentes isotónicos, tales como cloruro de sodio, glicerol y glucosa; lecitinas, tales como por ejemplo lecitinas naturales (v.g. lecitina de yema de huevo o lecitina de soja) y lecitinas sintéticas o semisintéticas (v.g. dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina o diestearoilfosfatidilcolina; ácidos fosfatídicos; fosfatidiletanolaminas; fosfatidilserinas tales como diestearoil-fosfatidilserina, dipalmitoilfosfatidilserina y diaraquidoil-fosfatidilserina; fosfatidilglicerol; fosfatidilinositoles, cardiolipinas; esfingomielinas; y detergentes sintéticos, tales como dioctanoilfosfatidilcolina y polietilen-polipropilenglicol). Otros estabilizadores adecuados incluyen goma arábica, albúmina, ácido algínico, bentonita, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, ciclodextrinas, monoestearato de glicerilo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de magnesio y aluminio, propilenglicol, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, cera blanca, goma de xantano y cera amarilla. En la realización preferida, el agente es insulina y estabilizador puede ser una combinación de uno o más polisacáridos y glicerol, agentes bacteriostáticos, agentes isotónicos, lecitinas o detergentes sintéticos.

Agentes tensioactivos

Los agentes tensioactivos pueden ser agentes con actividad superficial aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Agentes tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, los que contienen iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Ejemplos de agentes tensioactivos aniónicos incluyen alquilsulfonatos y alquilarilsulfonatos de cadena larga de sodio, potasio y amonio tales como dodecibenceno-sulfonato de sodio; dialquilsulfosuccinatos de sodio, tales como dodecibencenosulfonato de sodio (sic); dialquil-sulfosuccinatos de sodio, tales como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato de sodio; y alquilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio. Agentes tensioactivos catiónicos incluyen, pero sin carácter limitante, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearildimetilbencilamonio, polioxietileno y amina de coco. Ejemplos de agentes tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, 4-oleato de poliglicerilo, acilato de sorbitán, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400, monolaurato de polioxietileno, polisorbato, polioxietilen-octilfeniléter, PEG-1000-cetiléter, polioxietilen-trideciléter, polipropilen-glicol-butiléter, Poloxamer® 401, estearoil-monoisopropanolamida y polioxietilen-seboamida hidrogenada. Ejemplos de agentes tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-β-alanina sódica, N-lauril-β-iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, laurilbetaína y laurilsulfobetaína.

Si se desea, los comprimidos, obleas, películas, pastillas, perlas, gránulos o partículas pueden contener también cantidades menores de sustancias adyuvantes no tóxicas tales como tintes, edulcorantes, agentes colorantes y saborizantes, agentes amortiguadores del pH o conservantes.

Polímeros

Una combinación o copolimerización suficiente para proporcionar cierto grado de carácter hidrófilo puede ser útil para mejorar la humectabilidad de los materiales. Por ejemplo, aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de monómeros pueden ser monómeros hidrófilos. Para este propósito se utilizan comúnmente polímeros hidrófilos tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC) y carboximetilcelulosa (CMC). Son también adecuados polímeros hidrófobos tales como poliésteres y poliimidas. Es bien conocido por los expertos en la técnica que estos polímeros pueden mezclarse con polianhídridos para conseguir composiciones con perfiles de liberación de fármaco y resistencias mecánicas diferentes. Preferiblemente, los polímeros son bioerosionables, con pesos moleculares preferidos que oscilan desde 1000 a 15.000 Dalton y más preferiblemente de 2000 a 5000 Dalton.

Formulaciones

Los compuestos activos (o sus sales farmacéutica-mente aceptables) pueden administrarse en la forma de una composición farmacéutica en la cual el o los compuestos activos se encuentra(n) agregados o en mezcla con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Formas de dosificación adecuadas incluyen polvos, películas, obleas, pastillas, cápsulas y comprimidos. Las composiciones pueden administrarse de una diversidad de modos, que incluyen administración bucal, administración nasal, administración pulmonar, administración sublingual y administración subcutánea. Después de la administración, la forma de dosificación se disuelve rápidamente liberando el fármaco o formando partículas pequeñas que contienen fármaco y que contienen opcionalmente uno o más excipientes.

La formulación puede disolverse en un periodo de tiempo que oscila de 1 segundo a 3 minutos, 3 a 5 minutos, 5 a 8 minutos, u 8 a 12 minutos. El tiempo preferido de disolución es menor que 30 segundos. Con preferencia, el fármaco es absorbido y transportado al plasma rápidamente, dando como resultado un comienzo de acción rápido (que comienza con preferencia dentro de aproximadamente 5 minutos después de la administración y alcanza el máximo aproximadamente 15-30 minutos después de la administración).

En una realización preferida, la formulación es una formulación sólida sublingual que contiene un agente activo y al menos un agente solubilizante, junto con otros excipientes estándar, tales como poli(alcohol vinílico), glicerina, carboximetilcelulosa (CMC) y opcionalmente poli(etilenglicol) y agua. En la realización preferida, el agente activo es insulina y los agentes solubilizantes son ácido etilendiamina-tetraacético (EDTA) y ácido cítrico. La composición sublingual puede encontrarse en forma de un polvo seco, película monocapa, bicapa o tricapa, o una oblea, pastilla, cápsula o comprimido liofilizado.

En una segunda realización preferida, la formulación se encuentra en forma adecuada para inyección subcutánea. En esta realización, la formulación se forma por mezcla de un agente activo pulverizado con un diluyente líquido que contiene un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes solubilizantes. En la realización preferida, el agente activo es insulina y el diluyente contiene solución salina, EDTA y ácido cítrico. Antes de la administración, el polvo y el diluyente se mezclan uno con otro para formar una composición inyectable.

Polvo seco

La composición puede encontrarse en la forma de un polvo seco que contiene el agente farmacéuticamente activo y uno o más excipientes. Típicamente, la composición de polvo seco se encuentra en una forma adecuada para administración oral, nasal o pulmonar. Rutas típicas para administración oral incluyen suministro bucal y suministro sublingual. Preferiblemente, la composición se suministra por vía sublingual. El agente activo y el excipiente pueden guardarse juntos o por separado. El agente activo y los excipientes pueden guardarse juntos si el agente activo es estable en presencia de los excipientes. Alternativamente, los mismos pueden guardarse por separado y mezclarse luego antes, durante o después de la dispensación a la cavidad oral. El polvo se disuelve rápidamente después de mezclarse con la saliva y suministra eficazmente el agente activo a la circulación sistémica por absorción a través del epitelio sublingual.

Los agentes activos y los excipientes pueden encontrarse en forma de partículas que tienen el mismo o diferentes tamaños. En una realización, las partículas del excipiente son mayores que las partículas del agente. Esto permitirá que las partículas pequeñas del agente recubran la partícula mayor de tal modo que ambas partículas se administren de modo simultáneo. Típicamente, el diámetro medio de partícula para las partículas del agente es menor que o igual a la décima parte del diámetro medio de partícula para las partículas del excipiente. Para suministro sublingual, las partículas grandes tienen por lo general diámetros mayores que 8 μm , preferiblemente mayores que 20 μm . Los diámetros medios para las partículas grandes varían típicamente desde 8 μm a 500 μm , preferiblemente desde 50 μm a 150 μm . Las partículas pequeñas tienen por lo general un diámetro que varía desde 1 nm a 9 μm , preferiblemente desde 100 nm a 400 nm. Para administración bucal y nasal, las partículas tienen generalmente intervalos de tamaño similares a los descritos para la administración sublingual. Para administración pulmonar, las partículas grandes tienen típicamente un diámetro medio que varía desde 1 μm a 10 μm , preferiblemente desde 2 μm a 5 μm , y las partículas pequeñas tienen típicamente un diámetro medio que varía desde 10 nm a 1 μm .

Si las partículas del excipiente tienen generalmente el mismo tamaño, los diámetros medios serán generalmente mayores que 8 μm , preferiblemente mayores que 20 μm , con intervalos de tamaño típicos de 8 μm a 500 μm , y preferiblemente desde 50 μm a 150 μm (para administración sublingual, bucal y nasal); y desde 1 μm a 10 μm , preferiblemente desde 2 μm a 5 μm (para administración pulmonar).

Opcionalmente, las partículas tienen carga opuesta, de tal modo que las partículas del excipiente contienen una carga y las partículas del agente contienen la carga opuesta, a fin de que las partículas se administren simultáneamente. Las partículas pueden cargarse por soplado de las mismas en una cámara formada por superficies de plástico, que imparten carga a las partículas. Pueden utilizarse dos cámaras con carga opuesta. Las partículas cargadas pueden conformarse por utilización de una solución ácida para producir una clase de las partículas y una solución básica para formar las otras partículas. Alternativamente, la carga puede transferirse por descarga de iones (v.g. utilizando un estatizador o desestatizador). Si las partículas del agente y el excipiente tienen carga opuesta, pueden tener el mismo diámetro medio o diámetros medios diferentes.

En una realización, los componentes se guardan por separado, sea en envases separados, en un envase burbuja o en cápsulas, que se combinan en el momento de la administración. En una realización, representada en la Figura 2, el envase es una ampolla 20 en la cual la insulina está presente en forma pulverizada en el tapón 22, separada de una solución 24 que contiene ácido cítrico y EDTA. En el momento de la administración, la insulina se añade a la solución 24 y se administra. Esto puede realizarse por rotura de un cierre hermético localizado en el fondo 26 del tapón 22, por ejemplo, hecho de polietileno, que se rompe haciendo girar el tapón 22.

Película

La composición puede encontrarse en la forma de una película. La película es un material transparente u opaco, flexible y delgado. Los espesores típicos están comprendidos entre 0,01 y 2 mm. La película puede tener cualquier forma adecuada, con inclusión de forma redonda, ovalada, rectangular o cuadrada. La película puede ser una película monocapa, bicapa o tricapa. En la realización preferida, la película está diseñada de modo que sea adecuada para administración sublingual. La película monocapa contiene un agente activo y uno o más excipientes. La película bicapa contiene uno o más excipientes, tales como un agente solubilizante y/o un quelante de metales, en una primera capa y un agente activo en la segunda capa. Esta configuración permite que el agente activo se guarde por separado de los excipientes y puede aumentar la estabilidad del agente activo, aumentando opcionalmente la vida útil de la composición comparada con el caso en que los excipientes y el agente activo estuvieran contenidos en una sola capa. La película tricapa contiene tres capas de película. Cada una de las capas puede ser diferente o dos de las capas, tales como las capas inferior y superior, pueden tener sustancialmente la misma composición. En una realización, las capas inferior y superior rodean una capa de núcleo que contiene el agente activo. Las capas inferior y superior pueden contener uno o más excipientes, tales como un agente solubilizante y un quelante de metales. Preferiblemente, las capas inferior y superior tienen la misma composición. Alternativamente, las capas inferior y superior pueden contener excipientes diferentes o cantidades diferentes de los mismos excipientes. La capa de núcleo contiene típicamente el agente activo, opcionalmente con uno o más excipientes.

En la realización preferida, la película es una película bicapa que contiene EDTA y ácido cítrico en una capa, e insulina en la segunda capa. Cada capa puede contener excipientes adicionales, tales como glicerina, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa y opcionalmente PEG (tal como PEG 400 o PEG 1600). En una realización, puede estar localizada una tercera capa entre la capa de agente activo y la capa que contiene los otros ingredientes para proteger adicionalmente el agente activo contra los ingredientes degradantes localizados en la otra capa durante el almacenamiento. Materiales adecuados para la capa protectora incluyen carboximetil-celulosa sódica, cera carnauba, acetato-ftalato de celulosa, alcohol cetílico, azúcar glasé, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, glucosa líquida, maltodextrina, metilcelulosa, cera microcristalina, polimetacrilatos, poli(alcohol vinílico), goma laca, sacarosa, talco, dióxido de titanio y zeína.

Por alteración de la composición de los excipientes, la película puede diseñarse para disolución rápida (menos de 30 segundos) o lenta (hasta 15 minutos) a fin de conseguir el perfil de absorción deseado y el efecto subsiguiente. La película puede disolverse en un periodo de tiempo que va de 3 a 5 minutos, 5 a 8 minutos, u 8 a 12 minutos. Preferiblemente, la película se disuelve en un periodo de tiempo comprendido entre 15 segundos y 2 minutos.

Pastilla, comprimido, cápsula, u oblea

En otra realización, la composición se encuentra la forma de una pastilla, comprimido, cápsula u oblea que contiene el agente activo y uno o más excipientes, tales como quelantes, agentes estabilizadores y agentes solubilizantes.

Pastilla

El núcleo de la pastilla se compone de un gel sólido o una oblea liofilizada, que contiene un agente activo en el núcleo. Opcionalmente, el núcleo contiene también un agente estabilizador, opcionalmente con uno o más excipientes adicionales. Opcionalmente, las superficies superior e inferior del núcleo de la pastilla están recubiertas con un quelante, tal como EDTA sódico. Alternativamente, el quelante puede estar mezclado con el agente activo en el núcleo. En la realización preferida, el núcleo contiene alginato (preferiblemente alginato estabilizado con calcio), ácido cítrico, EDTA, e insulina. La pastilla cubre una extensa superficie con una capa delgada y puede estar hecha de cualquier forma conveniente. Típicamente, la misma tiene una forma redonda u ovalada. Por lo general, la pastilla tiene un diámetro y un espesor que son aproximadamente iguales al diámetro y espesor de una moneda de diez centavos. En una realización, la pastilla contiene glicerina.

Comprimido

En una realización, el comprimido es un polvo homogéneo comprimido de todos los ingredientes. En otra realización, los incidentes inactivos, tales como la carga y el agente aglutinante, y uno o más excipientes, con inclusión de los agentes solubilizantes, se conforman en un comprimido. El agente activo junto con la carga, el aglutinante y otros excipientes se conforman en otro comprimido. A continuación, se unen los dos comprimidos y se recubren para formar un solo comprimido. Opcionalmente, el comprimido se recubre con un recubrimiento entérico.

Oblea

La composición puede encontrarse en la forma de una oblea. La oblea es una forma de dosificación sólida aplastada. Los espesores típicos están comprendidos entre 0,1 mm y 1,5 cm. Los diámetros típicos varían desde 0,2 a 5 cm. La oblea puede encontrarse en cualquier forma adecuada, con inclusión de forma redonda, ovalada, rectangular o cuadrada. La oblea puede ser una monocapa, bicapa o tricapa. En la realización preferida, la oblea está diseñada de modo que sea adecuada para administración sublingual. La oblea monocapa contiene un agente activo y uno o más excipientes. La oblea bicapa contiene uno o más excipientes, tales como un agente solubilizante y/o un quelante de metales, en una primera capa y un agente activo en la segunda capa. Esta configuración permite que el agente activo se guarde por separado de los excipientes y puede aumentar la estabilidad del agente activo y

5 aumentar opcionalmente la vida útil de la composición comparada con el caso en que los excipientes y el agente activo estuvieran contenidos en una sola capa. La oblea tricapa contiene tres capas. Cada una de las capas puede ser diferente o dos de las capas, tales como las capas superior e inferior, pueden tener sustancialmente la misma composición. En una realización, las capas inferior y superior rodean una capa de núcleo que contiene el agente activo. Las capas inferior y superior pueden contener uno o más excipientes, tales como un agente solubilizante y un quelante de metales. Preferiblemente, las capas inferior y superior tienen la misma composición. Alternativamente, las capas inferior y superior pueden contener diferentes excipientes o cantidades diferentes del mismo excipiente. La capa de núcleo contiene típicamente el agente activo, opcionalmente con uno o más excipientes.

Cápsulas

10 Otra forma de dosificación adecuada es una cápsula. La cápsula contiene una envoltura exterior que se disuelve rápidamente, que está compuesta típicamente de azúcares, almidones, polímeros (y otros materiales farmacéuticos adecuados). La cápsula contiene polvos o gránulos de agente y excipiente. La cápsula está diseñada de modo que libere rápidamente los polvos o gránulos pequeños que se disuelven rápidamente en la cavidad oral después de la administración.

15 Formulaciones para inyección subcutánea

La formulación puede ser una formulación inyectable que es adecuada para inyección subcutánea. La formulación inyectable contiene el agente activo, un quelante, un agente solubilizante y solución salina. En una realización preferida, la formulación inyectable contiene insulina, EDTA, ácido cítrico y solución salina.

II. Procedimientos de fabricación de las formulaciones

20 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional utilizando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que puedan utilizarse farmacéuticamente. La formulación de fármacos se expone, por ejemplo, en Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1975), y en Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y. (1980). La formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida.

25 Los compuestos pueden complejarse con otros agentes cuando los mismos se formulan en la forma de dosificación deseada. Si es soluble en agua, dicho complejo formulado puede formularse luego en un tampón apropiado, por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato u otras soluciones fisiológicamente compatibles. Alternativa-mente, si el complejo resultante tiene solubilidad deficiente en disolventes acuosos, entonces el mismo puede formularse con un agente tensioactivo no iónico tal como TWEEN™ o polietilenglicol.

30 Procedimientos preferidos para fabricación de las películas, comprimidos, obleas y formulaciones subcutáneas inyectables se describen a continuación.

Películas

35 La película monocapa se forma típicamente suspendiendo en primer lugar los ingredientes inactivos y el agente activo en agua. La suspensión se transfiere, por ejemplo por vertido o pipeteado, a una hoja o molde. A continuación, la suspensión se seca por liofilización a fin de eliminar el agua y formar una película. Las películas pueden hacerse como una hoja de gran tamaño y cortarse al tamaño deseado, basándose en la dosificación deseada. Alternativamente, pueden fabricarse formulaciones que contienen una sola dosis por conformación de la película utilizando un molde. Las películas bicapa y tricapa se forman generalmente de la misma manera que la película monocapa, con la excepción de que cada capa contiene solamente ciertos ingredientes (v.g. una capa contiene el agente activo y la otra capa contiene uno o más excipientes).

Comprimidos

45 Los comprimidos se producen utilizando una máquina tradicional de compresión con troqueles planos. Los ingredientes activos secos se combinan con una cantidad apropiada de un excipiente de carga inerte tal como un excipiente de agente aglutinante, junto con otros excipientes adecuados. Después de mezclar completamente, se introduce una cantidad predeterminada de la mezcla en una prensa de comprimidos y se forma un comprimido. El espesor del comprimido viene determinado por la cantidad de ingredientes. La compresión debería ser suficiente para mantener los ingredientes unidos durante la administración de la dosis, permitiendo al mismo tiempo la penetración de agua en el comprimido para su fácil disolución en la boca.

50 Obleas

La oblea puede formarse por compresión de un polvo, liofilización de una torta o evaporación de una suspensión, emulsión o gel (v.g. un hidrogel). Puede utilizarse también una máquina de compresión para producir obleas utilizando un troquel más plano y de mayor tamaño. Alternativamente, los materiales mezclados secos podrían aplastarse o comprimirse entre rodillos para conformar el polvo en una hoja que puede cortarse a un tamaño

apropiado que se puede introducir en la boca, preferiblemente bajo la lengua. La dosificación de las obleas puede determinarse por procedimientos estándar, tales como la alteración de la concentración del agente activo en el polvo y el mantenimiento uniforme del tamaño de la oblea. Alternativamente, la concentración del polvo puede mantenerse y la superficie de la oblea puede aumentarse para obtener dosis mayores o reducirse para disminuir la dosificación.

5 En una realización, la oblea se conforma por suspensión del agente activo, agentes solubilizantes, agente aglutinante, u otros excipientes en un disolvente tal como agua. Se introduce una cantidad predeterminada de la suspensión en los pocillos de un molde de plástico y se liofiliza en los pocillos para eliminar el agua y formar una oblea. Alternativamente, una oblea bicapa puede conformarse con el uno o más excipientes (v.g. agente solubilizante y/o agente aglutinante) en una sola capa y el agente activo junto con el agente aglutinante u otros
10 componentes inertes en la segunda capa.

También pueden producirse obleas por combinación de los polvos secos en solución acuosa, pipeteado de la cantidad apropiada de solución en moldes, congelación súbita y liofilización del material. De este modo se forma una oblea muy ligera que se disuelve muy rápidamente y requiere poca carga y material aglutinante.

Formulaciones para inyección subcutánea

15 En la realización preferida, la formulación subcutánea inyectable se produce por mezcla de solución salina, ácido cítrico y EDTA para formar una solución y esterilización de la solución (a la que se hace referencia como el "diluyente"). La insulina se añade por separado a agua estéril para formar una solución, se filtra y se pone la cantidad indicada en cada una de cierto número de botellas de inyección estériles separadas. La solución de insulina se liofiliza para formar un polvo y debe guardarse por separado del diluyente a fin de mantener su estabilidad. Antes
20 de la administración, el diluyente se añade a la botella de inyección de insulina. Después que se ha inyectado subcutáneamente la cantidad predeterminada de insulina al paciente, la solución de insulina restante puede guardarse, preferiblemente por refrigeración. La solución de insulina debería mantenerse estable durante al menos una semana.

III. Procedimientos de utilización de las formulaciones

25 Las formulaciones pueden administrarse de una diversidad de maneras, que incluyen administración bucal, administración nasal, administración pulmonar, administración sublingual, administración subcutánea, administración rectal, administración vaginal, o administración ocular. Después de la administración, la forma de dosificación se disuelve rápidamente liberando el fármaco o formando partículas pequeñas que contienen el fármaco y que contienen opcionalmente uno o más excipientes. La formulación está diseñada para absorberse y transportarse
30 rápidamente al plasma para suministro sistémico.

Las formulaciones que contienen insulina como el agente activo pueden administrarse a un paciente diabético tipo 1 o tipo 2 antes de o durante una comida. La formulación se administra típicamente por vía sublingual o por inyección subcutánea. La formulación puede administrarse también por administración bucal, nasal o pulmonar. Debido a la rápida absorción, las composiciones pueden interrumpir la conversión de glucógeno en glucosa en el hígado,
35 evitando con ello la hiperglucemia, causa principal de las complicaciones de la diabetes, y el primer síntoma de diabetes tipo 2. Como se observa en el Ejemplo 2, las formulaciones sublinguales de insulina suministran insulina al torrente sanguíneo del paciente con prontitud, dando como resultado un comienzo de acción rápido (que se inicia aproximadamente a los 5 minutos de la administración y alcanza el máximo aproximadamente 15-30 minutos después de la administración). En contraste, las inyecciones estándar subcutáneas de insulina humana disponibles actualmente deben administrarse aproximadamente una hora antes de la comida proporcionando un efecto menor
40 que el deseado, dado que la insulina se absorbe con demasiada lentitud para detener la producción de glucosa en el hígado. Además, si se administran suficientemente pronto en la progresión de la enfermedad, las composiciones de insulina sublingual o subcutánea pueden ser capaces de ralentizar o detener la progresión de la diabetes tipo 2.

La Figura 1A es un esquema de administración de la composición preferida de polvo seco, a saber, insulina, alginato, ácido cítrico y polvo de EDTA. Como se muestra en la Figura 1A, el polvo está compuesto de un polvo sólido seco de ácido cítrico, insulina y polvo de EDTA. Se utiliza un dispositivo para dispensar una sola dosis de polvo seco bajo la lengua, a fin de que la dosis se disperse uniformemente por toda la región sublingual de la cavidad oral. El EDTA disódico se disuelve rápidamente en la saliva. El ácido cítrico solubiliza la insulina,
45 permitiendo que la misma pase al estado de solución en proximidad estrecha al EDTA. El EDTA forma luego el quelato con el cinc en la insulina, liberando con ello sus iones sodio y desplazando el cinc lejos de la insulina. Esto hace que la insulina adopte su forma dímera y monómera e impide su reensamblaje en hexámeros. La forma monómera tiene un peso molecular que es menor que un sexto del peso molecular de la forma hexámera, aumentando con ello notablemente tanto la velocidad como la cantidad de absorción de la insulina. Los dímeros y monómeros están en equilibrio. Así, a medida que los monómeros de insulina se absorben a través de la membrana epitelial, se disocian dímeros adicionales para formar más monómeros.
50

Un proceso similar tiene lugar si se incluye un agente de aumento de volumen en el polvo de fármaco. Por ejemplo, si se utiliza alginato como agente de aumento de volumen para la insulina, el calcio embebido en el alginato es convertido en quelato por el EDTA, separándolo de la matriz del gel. Esto desestabiliza la matriz, que libera la insulina en la saliva local, quedando ahora la insulina en proximidad estrecha al EDTA. El EDTA identifica el cinc-
55

insulina en proximidad estrecha, e intercambia su calcio por el cinc, para el cual tiene mayor afinidad. Esto libera la insulina hexámera en su forma dímera, una porción de la cual se disocia en monómeros. Dado que estas dos formas existen en un equilibrio regido por la concentración, a medida que se absorben los monómeros, se crean más monómeros. Estos pequeños polipéptidos de ~5800 Da están listos ahora para la absorción epitelial. Dado que el epitelio es relativamente delgado en la región sublingual y están disponibles fácilmente vasos sanguíneos, la absorción sistémica es rápida y eficiente. En la medida en que el EDTA y/o el hidrógeno del ácido cítrico se unen con la insulina, ello enmascara la carga en la insulina, facilitando su transporte transmembranal y mejorando con ello tanto el comienzo de acción como la biodisponibilidad de insulina. Dado que el epitelio es relativamente delgado en la región sublingual y están disponibles fácilmente vasos sanguíneos, la absorción sistémica es rápida y eficiente, requiriendo de 1 segundo a 15 minutos después de la administración. El polvo puede disolverse en un periodo de tiempo comprendido entre 1 segundo y 3 minutos, 3 a 5 minutos, 5 a 8 minutos, u 8 a 12 minutos. El tiempo de disolución preferido es menor que 5 minutos.

Como se describe en la Figura 1B, antes de una comida, se introduce una pastilla bajo la lengua y se relaja la lengua sobre la pastilla 10. La pastilla podría reemplazarse con una película, oblea, comprimido o cápsula. El EDTA sódico se disuelve a partir de las superficies 12 pasando a la saliva local. La superficie 12 de la pastilla es mojada por la eliminación de la capa de EDTA, proporcionando al calcio embebido en el gel 10 acceso a la superficie 12. El EDTA es un formador de quelatos con el calcio y elimina el calcio de la matriz de gel, eliminando su estructura de soporte. Una vez eliminado el calcio, el alginato se licúa y libera la insulina de cinc hexámera en la saliva. El EDTA es atraído por el cinc en proximidad estrecha y elimina el cinc de la insulina (para el cual tiene mayor afinidad), liberando la insulina hexámera en su forma dímera, de la cual una porción se disocia en monómeros. Dado que los monómeros y los dímeros existen en un equilibrio regido por la concentración, a medida que se absorben los monómeros, se crean más monómeros.

IV. Kits

El agente activo puede guardarse en un envase y los excipientes pueden guardarse en un segundo envase. Inmediatamente antes de la administración, se mezclan los contenidos de ambos envases.

Como se ilustra en la Figura 2, el kit puede contener un vial que contiene insulina pulverizada en el tapón (22), separada por un cierre hermético (26) que puede romperse por giro del tapón, a fin de permitir que la insulina se mezcle con el excipiente, v.g. la solución ácido cítrico-EDTA, en el vial (24).

Los procedimientos y composiciones descritos anteriormente se comprenderán mejor con referencia a los ejemplos no limitantes siguientes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Efecto de soluciones de insulina que contienen diferentes concentraciones de EDTA sobre la conversión de la insulina de una forma hexámera a monómeros/dímeros.

Materiales

En este experimento se utilizaron insulina humana recombinante (Akzo-Nobel), ácido cítrico y EDTA disódico en agua destilada. Se utilizaron microtubos Nanosep con punto de corte 30.000 MW (Pall Scientific) para separar los hexámeros (36.000 MW) de los dímeros/monómeros (6-12.000 MW) en las soluciones de insulina. El análisis se realizó por HPLC utilizando un módulo de separación Waters 2695 provisto de una columna Symmetry 300™ C4 5 µm (Waters Corp, Milford, MA, #186000285) y un detector de red de fotodiodos (a 220 nm de absorbancia). Se utilizó un procedimiento de gradiente (25-32% ACN en agua, 0,05% TFA) para separar la insulina de los otros ingredientes.

Procedimientos

Se disolvió insulina humana recombinante en ácido cítrico de 2 mg/ml para formar una solución de 1 mg/ml y se pipetearon subsiguientemente 1,5 ml de esta solución en tubos de ensayo. Se añadió EDTA a cada tubo a fin de alcanzar una concentración de 0, 1, 2, 3 ó 4 mg EDTA/ml. Se añadieron 0,5 ml de los ingredientes combinados a la parte superior de los microtubos Nanosep y se centrifugaron los tubos a 10.000 rpm durante 10 minutos en una microcentrífuga (Fisher Scientific). Se ensayó la insulina antes y después de la centrifugación y se determinó el porcentaje recuperado en el filtrado dividiendo la cantidad de insulina que pasaba a través del filtro por la cantidad puesta inicialmente en la parte superior del mismo.

Disposición**Tabla 1: Cuatro condiciones experimentales y control**

Formulación No.	Insulina (mg/ml)	EDTA (mg/ml)	Ácido cítrico (mg/ml)
0	1	0	2
1	1	1	2
2	1	2	2
3	1	3	2
4	1	4	2

Resultados

- 5 Como se muestra en la Figura 3, las cantidades crecientes de EDTA dieron como resultado mayores concentraciones de monómeros/dímeros con relación al hexámero en la solución de insulina. Aproximadamente 8% de la insulina total se filtraba a través del filtro cuando no estaba presente cantidad alguna de EDTA (control "0"). La cantidad de monómeros/dímeros recuperada en el filtrado aumentaba hasta más de 20% después de la adición de EDTA, con un efecto máximo para 2 mg/ml. La adición ulterior de EDTA no mejoraba el efecto. Así pues, la adición de EDTA a una solución de insulina (en presencia de ácido cítrico), aumenta la concentración de monómeros/dímeros.

Ejemplo 2: Efecto de la administración de una formulación de insulina sublingual en polvo seco sobre los niveles de insulina y glucosa en un paciente

- 15 Se midieron los niveles de insulina y glucosa en sangre después de una sola administración sublingual de una formulación de insulina en polvo seco en un paciente diabético Tipo 1 varón, de 35 años. La dosis administrada al paciente contenía 6 mg de insulina, 4 mg de ácido cítrico y 4 mg de EDTA. La insulina en la formulación era aproximadamente 28 UI/mg.

- 20 El paciente se mantuvo en ayunas durante una noche e ingresó en la clínica a primera hora de la mañana. Se conectó al paciente una vía IV con un goteo de solución salina. El paciente fue instruido en el sentido de abrir la boca y tocar la parte superior del paladar con la lengua, después de lo cual se espolvoreó la formulación de polvo seco bajo la lengua. Se instruyó al paciente en el sentido de que bajara la lengua, cerrara la boca y no tragara durante un minuto.

- 25 Se midió la glucosa en sangre a los 5 minutos antes de la aplicación de la formulación sublingual de insulina. Después de la administración de la formulación de insulina, se monitorizó la glucosa en sangre en tiempo real mediante el uso de tiras de glucosa y se tomaron muestras de sangre de acuerdo con los momentos indicados en las Tablas 2 y 3 para una determinación en laboratorio de la concentración de glucosa en sangre por el procedimiento de la glucosa-oxidasa y de la concentración de insulina en sangre por un ensayo LINKO inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

Resultados y discusión

- 30 Los datos obtenidos utilizando el procedimiento de la tira de glucosa y el procedimiento de la glucosa-oxidasa se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Concentraciones de glucosa a lo largo del tiempo

Tiempo (minutos)	Procedimiento de la tira Concentración de glucosa (mg/dl)	Procedimiento de la oxidasa Concentración de glucosa (mg/dl)
-5	N/A	99,5
3	84	96,3
7	83	87,0

(continuación)

Tiempo (minutos)	Procedimiento de la tira Concentración de glucosa (mg/dl)	Procedimiento de la oxidasa Concentración de glucosa (mg/dl)
10	75	90,1
15	70	83,2
20	73	78,3
30	63	75,5
45	59	68,0
60	46	61,8
61	42	60,2
62	42	57,7
80 (ingestión de glucosa)	33	53,7
90	136	143
120	97	122,0
145	N/A	122,0
180	N/A	80,5

5 Por el procedimiento de la tira de glucosa en tiempo real, la concentración de glucosa en sangre descendía rápida y bruscamente, comenzando 10-15 minutos después de la administración. Una hora después de la administración, la glucosa en sangre era peligrosamente baja (46 mg/dl por el procedimiento de la tira). El protocolo inicial se modificó en este momento y las lecturas de glucosa en sangre se tomaron más frecuentemente. Ochenta minutos después de la administración, la glucosa en sangre del paciente era 33 mg/dl por el procedimiento de la tira y se administró por vía oral al paciente una formulación líquida de glucosa. Esta administración de intervención de glucosa fue eficaz para elevar los niveles de glucosa en sangre del paciente hasta el intervalo normal (95-140 mg/dl) por el procedimiento de la tira. En contraste con esta dosificación oral, una inyección subcutánea de insulina humana comienza típicamente a rebajar la glucosa en sangre aproximadamente 30 minutos después de la administración y produce un efecto máximo entre 90 minutos y 3 horas después de la administración.

15 Como se observa basándose en los datos de la Tabla 2, los datos obtenidos utilizando el test más exacto para glucosa en sangre, el procedimiento de la oxidasa, reflejaban el procedimiento de la tira en tiempo real, pero eran más altos en aproximadamente 12-20 mg/dl sobre una base absoluta.

La Tabla 3 muestra las concentraciones de insulina en sangre a lo largo del tiempo obtenidas por el test LINKO ELISA.

Tabla 3: Concentraciones de Insulina a lo largo del Tiempo

Tiempo (minutos)	Concentración de insulina (µU/ml)
-5	16,9
3	13,9
7	22,7
10	21

(continuación)

Tiempo (minutos)	Concentración de insulina (μ U/ml)
15	22,95
20	23,4
30	19,7
45	21,2
60	21,9
80 (ingestión de glucosa)	21,1
120	18,9
180	13,9

5 Como se observa en base a los datos presentados en la Tabla 3, la concentración de insulina en sangre aumentaba muy rápidamente, comenzando a los 7 minutos después de la administración y alcanzaba un efecto máximo entre 15 y 20 minutos después de la administración. En contraste, una inyección subcutánea de insulina humana alcanza una concentración máxima en sangre aproximadamente 2 horas después de la administración. Así pues, la formulación sublingual de polvo seco es aproximadamente 6 a 8 veces más rápida que una inyección subcutánea de insulina humana.

Ejemplo 3: Determinación del efecto de EDTA y diversos ácidos sobre el tamaño de las partículas de insulina

10 Se realizó un estudio para determinar el efecto de EDTA, un formador de quelatos, en combinación con diversos ácidos: ácido acético, ácido clorhídrico, ácido ascórbico y ácido cítrico, sobre el tamaño de las partículas de insulina. Los controles incluían insulina con EDTA y sin ácido alguno, e insulina con ácido y sin EDTA.

15 Utilizando las mismas técnicas descritas en el Ejemplo 1, se disolvió insulina (1 mg/ml) en un ácido alimentario, se añadió EDTA y la mezcla sobre un filtro de punto de corte 30.000 por peso molecular en un microtubo y se centrifugó luego durante 10 minutos a 10.000 rpm. Cada mezcla se testó a pH 3 (sin tampón) y pH 7,0 (con tampón de fosfato). Los resultados se calcularon como porcentaje de insulina recuperado en el filtrado, comparados con la cantidad inicial (porcentaje).

20 Los resultados se representan gráficamente en las Figuras 4 y 5a-d. Los resultados muestran que la combinación de EDTA y ácido cítrico produce una cantidad significativamente mayor de insulina de menor peso (es decir, monómera en lugar de hexámera).

Ejemplo 4: Administración subcutánea de EDTA-insulina a cerdos

25 La formulación de insulina EDTA-ácido cítrico se administró por inyección subcutánea a cerdos para comparar el efecto de EDTA y ácido cítrico sobre la insulina administrada por administración subcutánea con insulina humana normal (hexámera). La insulina se administró en una dosis de 25 U/ml, 2 mg EDTA/ml y 2 mg ácido cítrico/ml. Se administró una dosis de insulina de 0,125 U/kg. El efecto sobre la glucosa en sangre se comparó con el efecto de 100 unidades de insulina humana regular, dosis 0,125 U/kg.

30 La insulina humana normal produce normalmente su nivel mínimo de glucosa aproximadamente 120 minutos después de la administración, volviendo los niveles al valor basal después de un periodo de 6 horas. En contraste, como se muestra por los resultados de la Figura 6, la formulación de insulina EDTA-ácido cítrico produce una disminución más rápida y significativamente mayor de la glucosa en sangre.

Ejemplo 5: Determinación del efecto de EDTA sobre la absorción de insulina a través de una membrana recubierta con una monocapa de células epiteliales

Se realizó un estudio para demostrar el efecto de EDTA sobre la absorción a través de una membrana recubierta con una monocapa de células epiteliales.

35 Se mezclaron dos soluciones salinas que contenían 1 mg/ml de insulina, 2 mg/ml de EDTA y 2 mg/ml de ácido cítrico ("solución 1") o 1 mg/ml de insulina y 2 mg/ml de ácido cítrico ("solución 2"). La solución de control contenía únicamente EDTA y ácido cítrico. Se sembraron cultivos de líneas de células epiteliales inmortalizadas en

5 membranas Transwell. Cuando las células alcanzaron la confluencia, en el tiempo 0, el fluido contenido en las cámaras superiores de las placas Transwell se reemplazó con 0,5 ml de solución de insulina (a saber, solución 1 o solución 2). Se testaron simultáneamente dos placas con solución 1, dos placas con solución 2 y una placa con la solución de control (sin células). La cámara inferior de cada placa contenía 1,5 ml de solución salina. Para cada momento puntual, se retiraron 100 µl de fluido de la cámara inferior y se analizaron con el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Se añadieron 100 µl de solución salina a la cámara inferior para mantener un volumen constante de 1,5 ml a lo largo del estudio.

10 La cantidad de insulina retirada de la cámara inferior en cada momento puntual se añadió a la cantidad retirada en el o los momentos puntuales anteriores a fin de determinar la cantidad acumulada de insulina recuperada en la cámara inferior. Estos datos se presentan en la Figura 7.

Las células se tiñeron para comprobar la viabilidad antes y después del experimento. No había diferencia estadística alguna en la viabilidad de las células para cada una de las placas.

15 La insulina media acumulada en la cámara inferior (cámara receptora) a lo largo del tiempo se muestra en la Figura 7. Como se muestra en la Figura 7, la solución 1, que contenía EDTA, se movía a lo largo de la monocapa de células epiteliales y a través de la membrana más eficazmente que la solución 2, que no contenía EDTA.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de insulina o derivado de insulina, iones de ácido acético, ácido ascórbico, o ácido cítrico, y un quelante de metal de cinc eficaz para disociar la insulina en monómeros o dímeros, en una forma adecuada para administración sublingual o subcutánea.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1, que está liofilizada en un vial.
3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, que se ha preparado en una solución.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los iones son iones cítricos.
- 10 5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el quelante es EDTA.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el derivado de insulina es insulina LISPRO.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en medicina.
- 15 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el suministro de insulina o un derivado de insulina a un paciente mediante la administración de la composición por vía sublingual o por inyección por vía subcutánea al paciente.
9. Uso de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el suministro de insulina o un derivado de insulina a un paciente por la administración de la composición por vía sublingual o por inyección por vía subcutánea al paciente.
- 20 10. La composición de la reivindicación 8, o el uso de la reivindicación 9, en donde el paciente sufre de diabetes tipo 1 o tipo 2.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicación 1 a 6, para su uso en el tratamiento de diabetes tipo 1 o tipo 2.
- 25 12. El uso de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes tipo 1 o tipo 2.

FIG. 1A

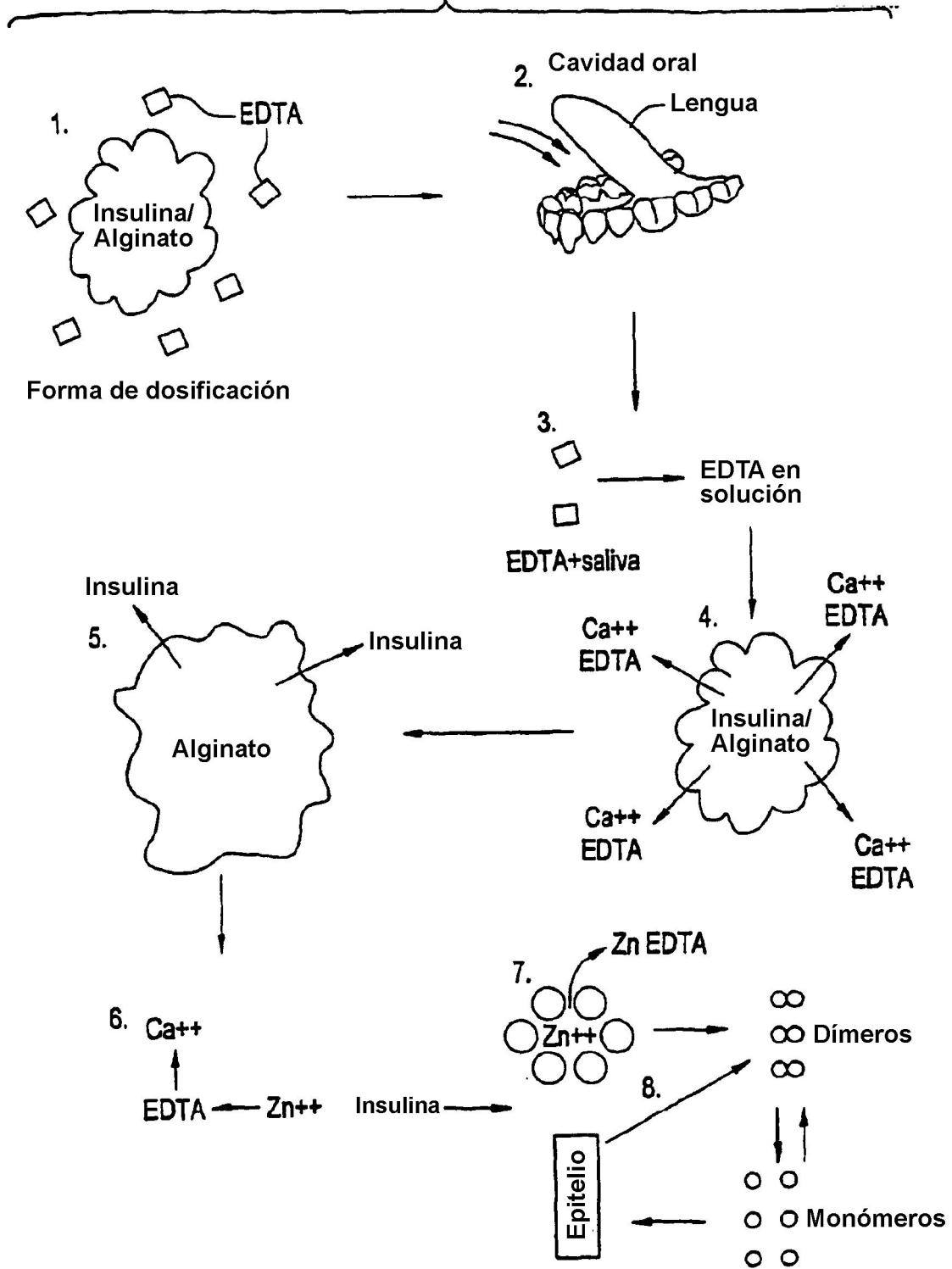


FIG. 1B

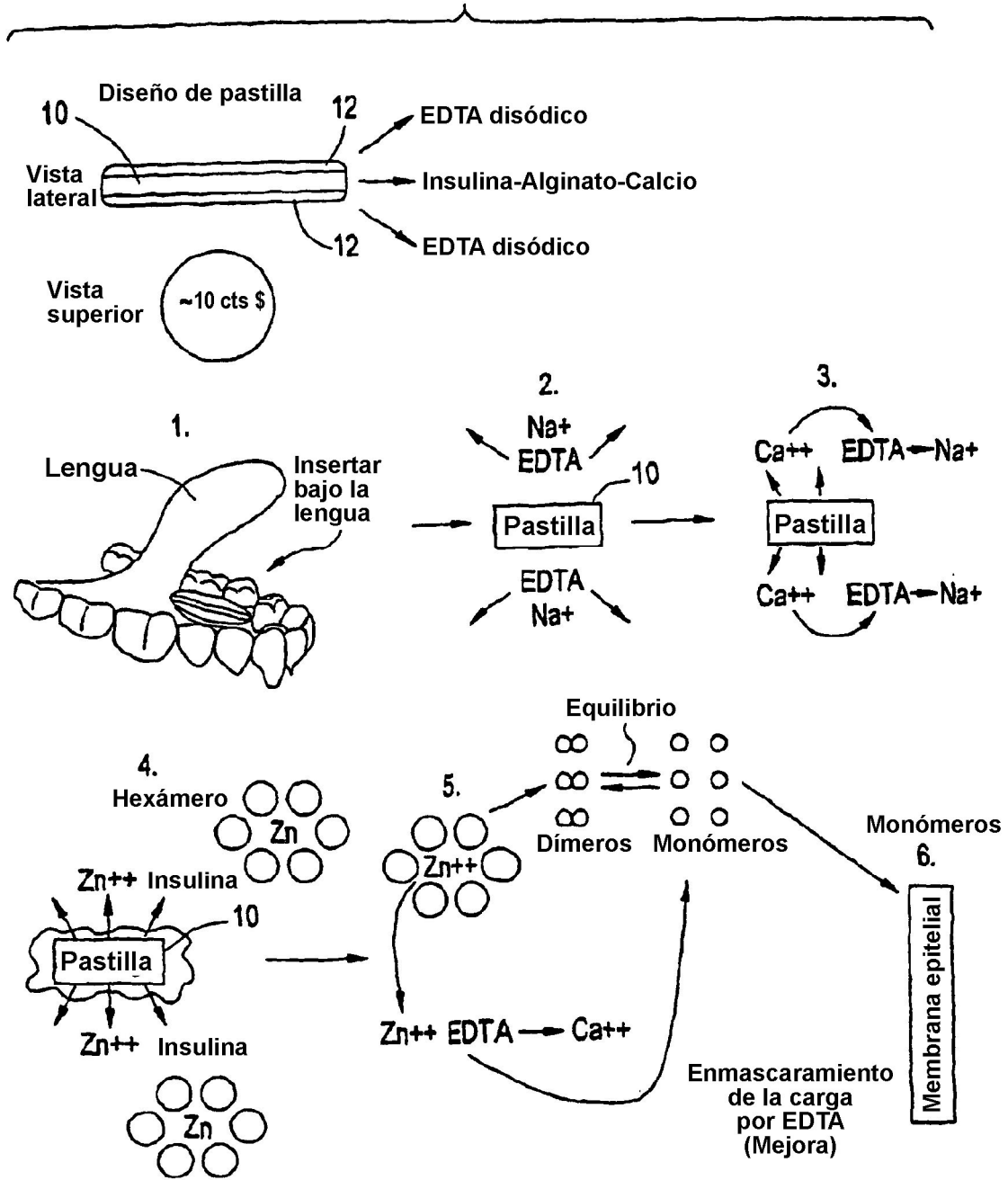


FIG. 2

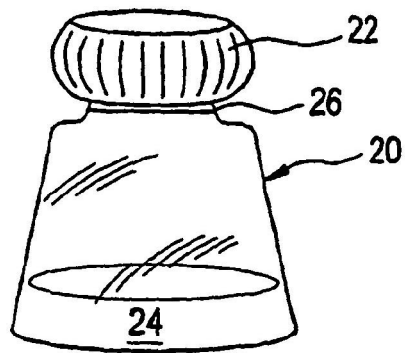


FIG. 3

Efecto de la concentración de EDTA sobre la insulina < 30.000

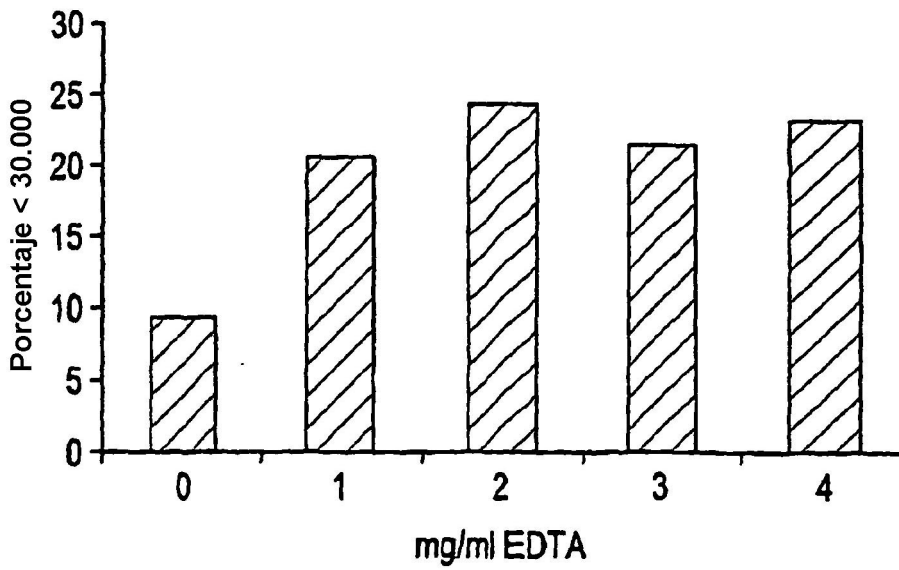


FIG. 4

Efecto de EDTA sobre el tamaño de la insulina
Estudio de filtro, 12 de agosto de 2004

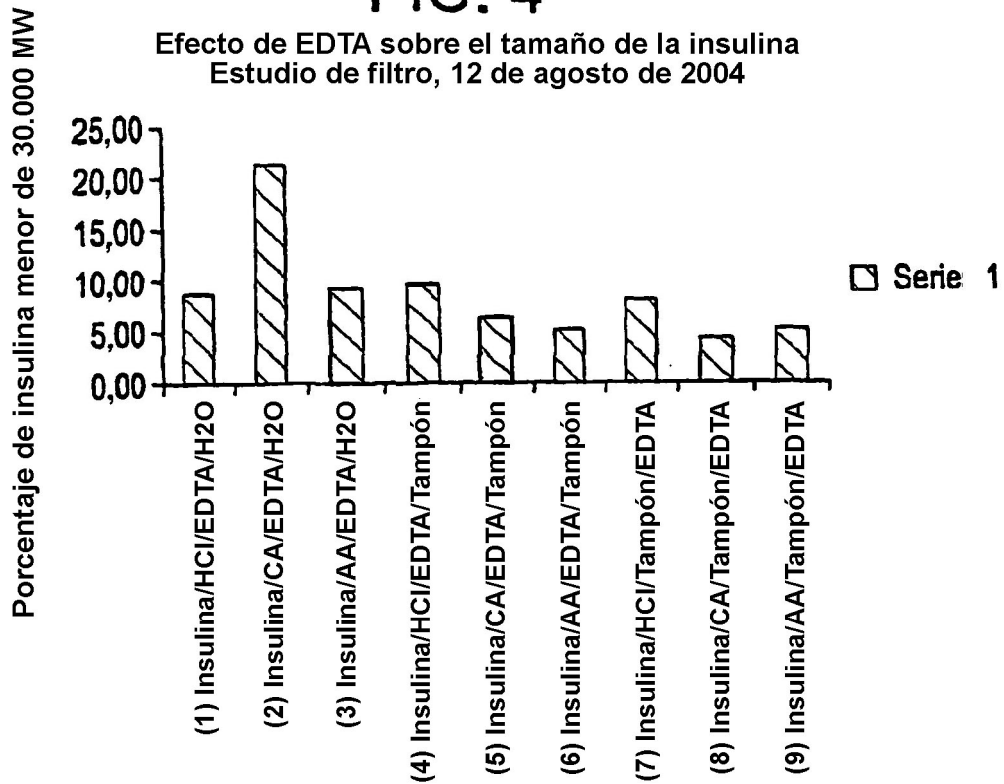


FIG. 6

Cambio en la glucosa desde el valor basal

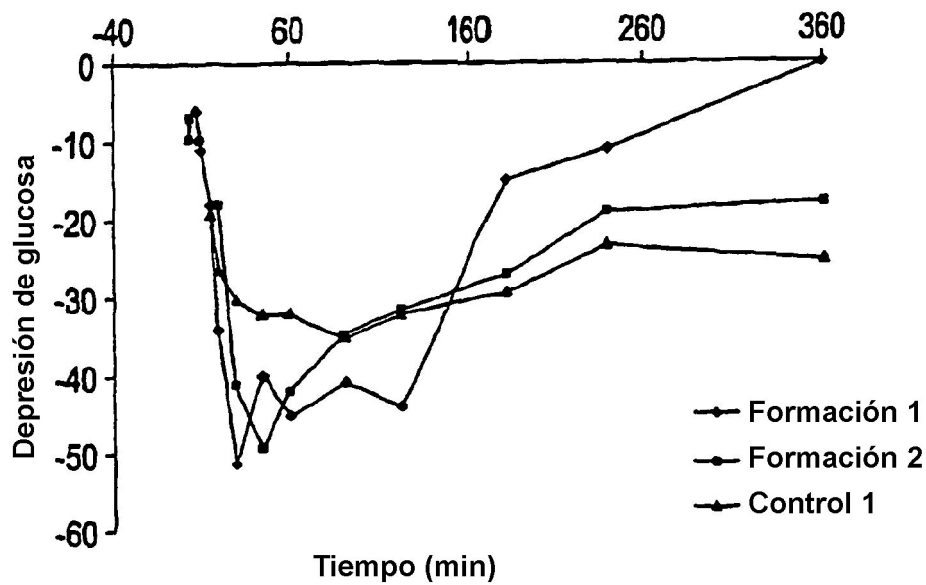


FIG. 5A

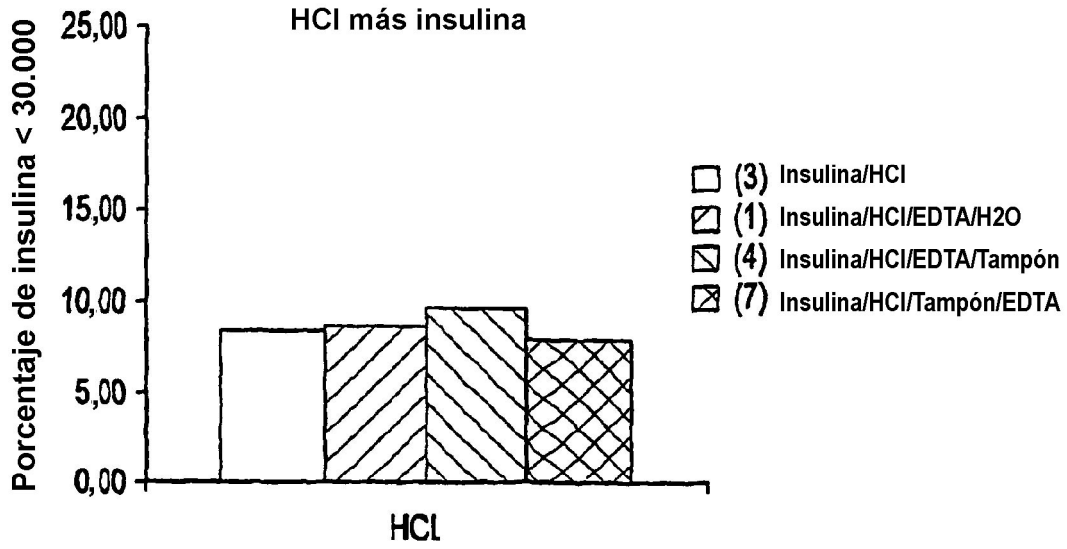


FIG. 5B

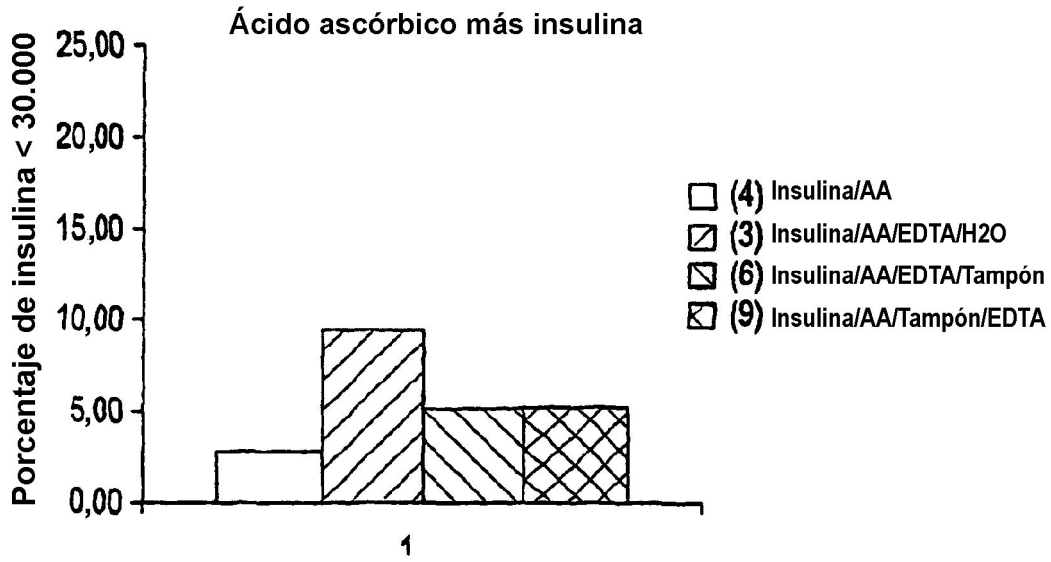


FIG. 5C

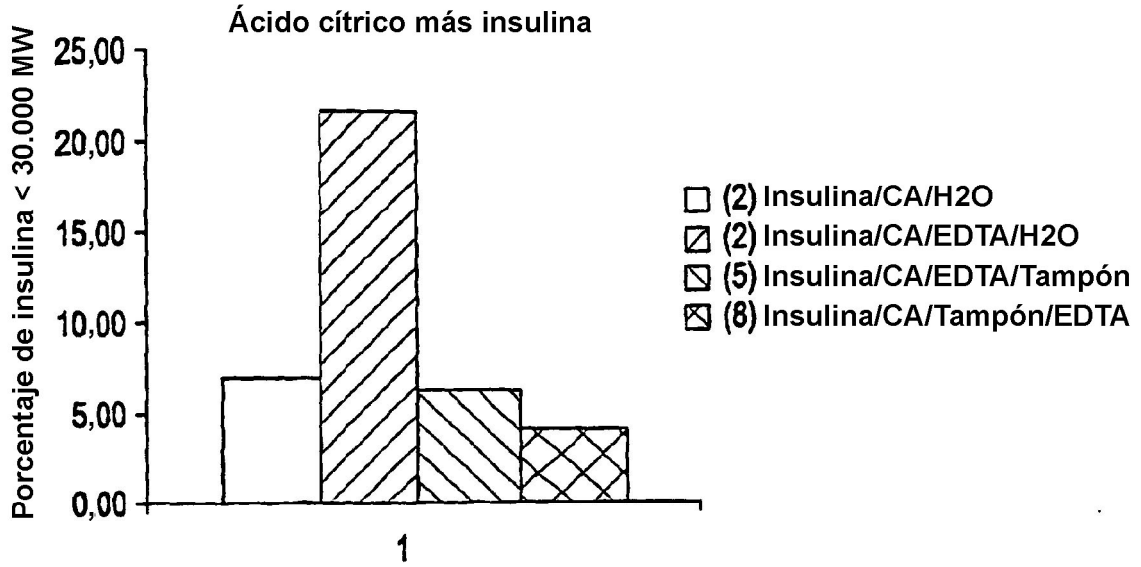


FIG. 5D

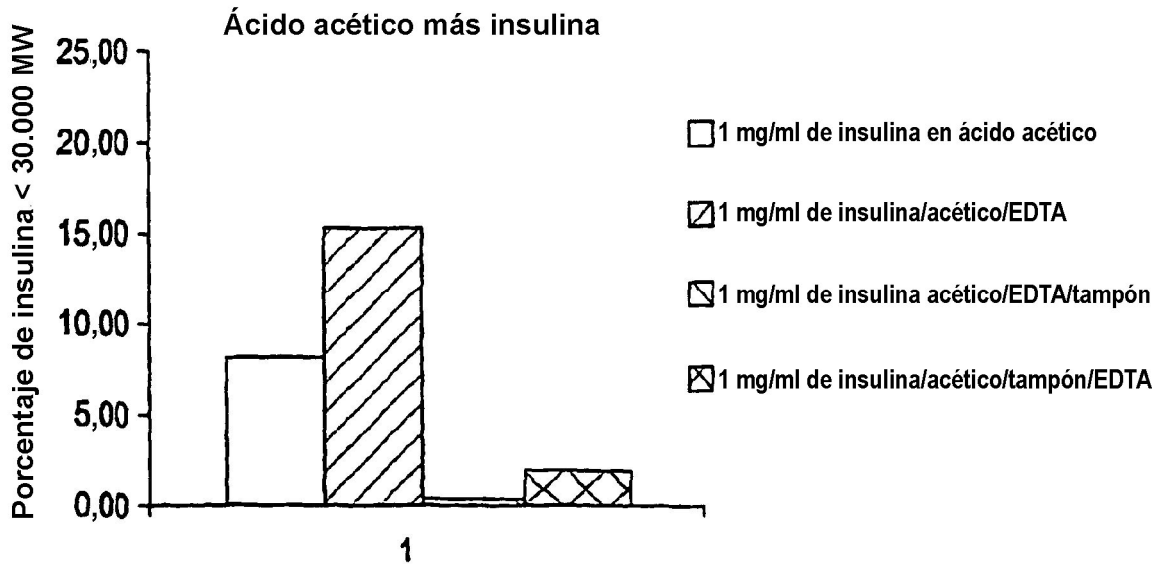


FIG. 7

Insulina media acumulada en la Camara receptora de Transwell

