



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 220**

51 Int. Cl.:
A61K 38/28 (2006.01)
A61P 5/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08075731 .3**
96 Fecha de presentación : **31.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2027870**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2009**

54 Título: **Control de glucosa en sangre en el tratamiento de diabetes usando insulina administrada por vía pulmonar en combinación con insulina basal.**

30 Prioridad: **31.03.2005 US 667393 P**
10.01.2006 US 329686

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.06.2011

73 Titular/es: **Mannkind Corporation**
28903 North Avenue Paine
Valencia, California 91355, US

72 Inventor/es: **Cheatham, Wayman Wendell y**
Boss, Anders

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 362 220 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

Control de glucosa en sangre en el tratamiento de diabetes usando insulina administrada por vía pulmonar en combinación con insulina basal.

Esta aplicación reivindica prioridad en virtud de 35 USC § 119 (e) de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. Nº 60/667,393 presentada en 31 de marzo 2005 y es una continuación en parte de la solicitud de patente Nº 11/329,686, en los EE.UU presentada en enero 10, 2006, cada una de las cuales se incorporan por referencia en este documento en su totalidad.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de la diabetes y un control más eficaz de la glucosa en sangre. En concreto, el método de la presente invención proporciona un control superior de los niveles de glucosa postprandial y reduce el riesgo de hipoglucemia postprandial tardía al imitar la cinética de respuesta de la insulina de un individuo no diabético.

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus afecta actualmente al menos 200 millones de personas en todo el mundo. La diabetes tipo 1 representa alrededor del 10% de este número, y se origina por la destrucción autoinmune de las células beta secretoras de insulina en los islotes de Langerhans en el páncreas. La supervivencia depende de múltiples inyecciones diarias de insulina. La diabetes tipo 2 representa el restante 90% de los individuos afectados, y la tasa de prevalencia va en aumento. La diabetes tipo 2 está a menudo, pero no siempre, asociada con la obesidad, y aunque anteriormente denominada diabetes de aparición tardía o diabetes del adulto, es cada vez más manifiesta en los individuos más jóvenes. Es causada por una combinación de resistencia a la insulina y la secreción inadecuada de insulina

En un individuo normal no estresado, el nivel de glucosa basal tenderá a seguir siendo el mismo de día en día debido a un mecanismo intrínseco de retrocontrol. Cualquier tendencia a aumentar de la concentración de glucosa plasmática se ve compensada por un aumento en la secreción de insulina y una supresión de la secreción de glucagón, que regulan la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis y liberación de las reservas de glucógeno) y la captación de glucosa del tejido para mantener la concentración de glucosa plasmática constante. Si el individuo gana peso o se vuelve resistente a la insulina por cualquier otra razón, los niveles de glucosa sanguínea aumentan, resultando un aumento de la secreción de insulina para compensar la resistencia a la insulina. Por tanto, la glucosa y los niveles de insulina son modulados para minimizar los cambios en estas concentraciones, mientras que la producción normal y la utilización de glucosa se mantienen relativamente.

Han sido identificadas cinco fases diferentes en la secreción de insulina: (1) secreción de insulina basal en la cual la insulina se libera en el estado postabsortivo; (2) fase cefálica en la que la secreción de insulina es desencadenada por la vista, el olfato y el sabor de la comida, antes que cualquier nutriente sea absorbido por el intestino, mediado por la inervación del páncreas; (3) primera fase de secreción de insulina en la que hay una liberación inicial de golpe de la misma en los 5-10 minutos después de que la célula β se expone a un rápido aumento de la glucosa, u otros secretagogos; (4) segunda fase de secreción de insulina en la que los niveles de insulina aumentan de manera más gradual y se relacionan con el grado y la duración del estímulo y (5) una tercera fase de secreción de insulina que sólo se ha descrito *in vitro*. Durante estas etapas, la insulina es secretada, como muchas otras hormonas, de manera pulsátil, resultando unas concentraciones oscilatorias en la sangre. Estas oscilaciones incluyen pulsos rápidos (ocurren cada 8-15 minutos) superpuestos a oscilaciones más lentas (ocurren cada 80-120 minutos) que están relacionadas con fluctuaciones de la concentración de glucosa en la sangre.

La secreción de insulina puede ser inducida por otros sustratos energéticos, además de glucosa (aminoácidos en particular), así como por hormonas y fármacos. Cabe destacar que la respuesta de la insulina observada después de la ingestión de alimentos no se puede explicar exclusivamente por el aumento en los niveles de glucosa en la sangre, sino también depende de otros factores tales como la presencia de ácidos grasos libres y otros secretagogos en la comida, la activación neural de la fase cefálica y las hormonas gastrointestinales.

Cuando a un individuo se le da una sobrecarga de glucosa por vía intravenosa, hay una respuesta bifásica de la insulina que incluye un aumento rápido con un pico, un punto más bajo entre picos y un posterior aumento de fase más lenta. Esta respuesta bifásica sólo se ve cuando aumenta la concentración de glucosa rápidamente, como después de un bolo de glucosa o infusión de glucosa. Un aumento más lento en la administración de glucosa, lo que se ve en condiciones fisiológicas, induce a un aumento más gradual en la secreción de insulina sin la bien definida respuesta bifásica vista en la respuesta a un bolo o infusión de glucosa.

El modelo de la primera fase de la respuesta de la insulina bajo condiciones fisiológicas normales ha demostrado que, después de una comida, aumenta la concentración de glucosa de manera más gradual (C_{max} se alcanza en aproximadamente 20 minutos) a la observada con inyecciones en bolo intravenoso de glucosa (C_{max} se alcanza en aproximadamente 3-10 minutos).

ES 2 362 220 T3

Las células β pancreáticas sanas generan una respuesta temprana a la exposición de glucosa de las comidas que rápidamente eleva la insulina en suero, tanto en la circulación portal como en la periférica. Por el contrario, las células β defectuosas, que tienen una primera fase de respuesta alterada de insulina, generan una respuesta lenta a la exposición de la glucosa de las comidas.

5 Cada vez más, la evidencia indica que una respuesta temprana y relativamente rápida de la insulina después de la ingesta de glucosa juega un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa postprandial. Un aumento temprano de la concentración de insulina puede limitar la salida inicial de glucosa, principalmente a través de la inhibición de la producción de glucosa endógena. Por lo tanto la inducción de una respuesta rápida de insulina
10 en una persona diabética se espera que produzca una mejora en la homeostasis de glucosa en sangre.

En un individuo normal, una comida induce la secreción de una liberación de insulina, generando un pico relativamente rápido en la concentración sérica de insulina, que luego se descompone con relativa rapidez (ver Figura 1). Esta fase de respuesta temprana de insulina es responsable del cierre de la liberación de glucosa desde el hígado. Los
15 mecanismos homeostáticos entonces adaptan la secreción de insulina (y los niveles séricos de insulina) a la carga de glucosa. Esto es observado como una ligera disminución de niveles de insulina sérica modestamente elevados que vuelven a niveles basales y es cinética de segunda fase.

Los diabéticos tipo 2 presentan típicamente un retraso en la respuesta a los aumentos en los niveles de glucosa en
20 la sangre. Mientras que los individuos normales por lo general comienzan a liberar insulina dentro de los 2-3 minutos después del consumo de alimentos, los diabéticos tipo 2 no pueden secretar insulina endógena hasta que la glucosa en sangre empieza a subir, y luego con la cinética de la fase segunda, que es un lento ascenso hacia una larga meseta en concentración. Como resultado, la producción de glucosa endógena no se apaga y continúa después del consumo y el paciente experimenta hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en la sangre).

25 La pérdida de secreción de insulina inducida por la toma de alimentos es una de las primeras alteraciones de la función de células β . Si bien los factores genéticos juegan un papel importante, algunas alteraciones en la secreción de insulina parecen ser adquiridas y pueden ser al menos parcialmente reversibles mediante el control óptimo de la glucosa. El control óptimo de la glucosa a través de la terapia con insulina después de una comida puede llevar a una mejora significativa en la secreción de insulina inducida por glucosa de forma natural que requiere tanto la capacidad de respuesta del tejido normal a la insulina administrada como un brusco aumento en las concentraciones séricas de insulina. Por lo tanto, el reto en el tratamiento de la fase inicial de los diabéticos tipo 2, los que no tienen una excesiva
30 pérdida en la función de las células β , es restaurar el rápido aumento de la insulina después de las comidas.

35 Además de la pérdida de la primera fase cinética, la fase temprana en los diabéticos tipo 2 no disminuye la liberación de glucosa después de una comida. A medida que la enfermedad progresa, las demandas exigidas al páncreas degradan aún más su capacidad de producir insulina y el control de los niveles de glucosa en la sangre se deteriora gradualmente. Si no se controla, la enfermedad puede progresar hasta el punto que el déficit en la producción de insulina se aproxima a la típica diabetes tipo 1 plenamente desarrollada. Sin embargo, la diabetes tipo 1 puede implicar una
40 temprana etapa "luna de miel", a raíz de una crisis inicial, en la cual se sigue produciendo insulina, pero los defectos en la liberación de la misma son similares a los de la fase temprana de la enfermedad tipo 2.

La mayoría de los diabéticos tipo 2 en fase temprana son tratados con agentes orales, pero con un éxito limitado. Las inyecciones subcutáneas son rara vez también ideales en el suministro de insulina para diabéticos tipo 2 y pueden
45 empeorar la acción de la insulina a causa de un inicio retrasado, variable y bajo. Se ha demostrado, sin embargo, que si la insulina se administra por vía intravenosa con una comida, los diabéticos tipo 2 en fase temprana experimentan la suspensión en la liberación de la glucosa hepática y exhiben aumento en el control fisiológico de la glucosa. Además, sus niveles de ácidos grasos libres caen a un ritmo más rápido que sin terapia con insulina. Mientras que el tratamiento en la diabetes tipo 2 por la administración intravenosa de insulina sea posiblemente eficaz, no es una solución
50 razonable, ya que no es segura ni factible para los pacientes administrar vía intravenosa insulina en cada comida.

La patología significativa (y morbilidad) en los diabéticos están asociadas con un inadecuado control de la glucosa en sangre. Las salidas de concentración de glucosa en sangre tanto por encima como por debajo del valor deseado, como rango normal es problemático. En tratamientos que fallan la imitación de la secreción fisiológica de insulina, el
55 aumento de la concentración de insulina no produce la eliminación de las altas tasas de glucosa de forma suficiente como para responder completamente a la carga de glucosa como resultado de una comida. Esto puede verse exacerbado por una falta de corte en la liberación de glucosa desde el hígado. Además, con muchas formas de terapia con insulina, los niveles séricos de insulina y la eliminación de las tasas de glucosa también se mantienen elevados después de que la carga de glucosa postprandial haya disminuido, provocando hipoglucemia. Los intentos para tener mejor control del pico en las cargas de glucosa mediante el aumento en la dosis de insulina incrementan aún más este riesgo. De hecho, la hipoglucemia postprandial es un resultado común causado en la terapia de insulina incluso hay veces que los pacientes necesitan comer snacks entre comidas, dependiendo de la severidad de la hipoglucemia. Esto contribuye al aumento de peso a menudo asociado con la terapia de insulina. Estos riesgos, su frecuencia y severidad son bien conocidos.

65 Las modalidades de terapia actual con insulina pueden complementar o sustituir a la insulina producida de forma endógena para proporcionar perfiles basales y de la cinética de segunda fase pero que no imitan a la cinética de primera fase (ver Figura 2). Además, la terapia convencional con insulina a menudo implica sólo una o dos inyecciones diarias

de insulina. Sin embargo, una terapia más intensiva, como tres o más administraciones al día, proporcionan un mejor control de los niveles de glucosa en sangre, son claramente beneficiosos (véase, por ejemplo Nathan, DM, *et al.*, N Engl J Med 353:2643-53, 2005), pero muchos pacientes son reacios a aceptar inyecciones adicionales.

5 Hasta hace poco, la inyección por vía subcutánea (SC) ha sido la única vía de administración de insulina a los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Sin embargo, la administración de insulina SC no conducía a una óptima farmacodinámica para la insulina administrada. La absorción en la sangre (incluso con los análogos que actúan como la insulina rápida) no imitan el patrón de la secreción de la insulina prandial fisiológica de una subida rápida en la concentración sérica de insulina. Desde el descubrimiento de la insulina, han sido investigadas vías alternativas de administración por su viabilidad en la mejora de la farmacodinámica de la insulina administrada que mejoran la ejecución mediante la reducción de las molestias asociadas con inyecciones subcutáneas.

15 Las vías alternativas de administración de insulina que han sido evaluadas en detalle incluyen la dérmica, oral, bucal, nasal y pulmonar. La aplicación de insulina dérmica no resulta reproducible y suficiente en la transferencia de insulina a través de la altamente eficiente barrera de la piel. La administración oral de insulina efectiva no se ha logrado aún, debido principalmente a la digestión de la proteína y la falta de un sistema transportador de péptido específico en el intestino. La aplicación de insulina nasal conduce a una más rápida absorción de la insulina a través de la mucosa nasal, sin embargo no con la cinética de primera fase. La relativa biodisponibilidad de la insulina administrada por vía nasal es baja y existe una alta tasa de efectos secundarios y fracasos terapéuticos.

20 La insulina absorbida vía bucal también falla al imitar la liberación de la primera fase (Raz, I. *et al.*, Cuarta Reunión Anual de Diabetes, Filadelfia, PA, 2004).

25 Recientemente, la aplicación de la insulina administrada por vía pulmonar se ha convertido en un sistema de administración de insulina viable. Algunas formulaciones de insulina administrada por vía pulmonar en desarrollo proporcionan una más rápida aparición de la insulina en la sangre que los típicos productos administrados por vía subcutánea (ver Figura 3), pero al parecer no reproducen adecuadamente todos los aspectos de la cinética de la primera fase.

30 Por lo tanto, existe la necesidad de una formulación de insulina que pueda imitar la cinética de la primera fase y proporcionar la farmacocinética y farmacodinámica de la insulina fisiológica postprandial para mejorar el control de los niveles de glucosa en la sangre.

Resumen de la invención

35 La presente invención proporciona métodos de tratamiento de la diabetes y un rendimiento superior en el control de los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes. El método permite la reafirmación del control homeostático de los niveles de glucosa postprandial y reduce el riesgo de hipoglucemia mediante la administración de una composición de insulina inhalada en o poco después del comienzo de una comida que imita la cinética de la liberación de insulina de una persona no-diabética.

45 En una realización de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para reducir la salida de glucosa postprandial en un paciente con un trastorno relacionado con la insulina que consiste en la administración de una composición de insulina en una forma adecuada para la administración vía pulmonar en donde la incidencia de la hipoglucemia postprandial tardía se reduce clínicamente de forma relevante.

50 En otra realización de acuerdo con la presente invención, la composición de la insulina se administra justo antes de comenzar una comida. En una realización la composición de insulina es administrada desde aproximadamente 10 minutos antes de comenzar una comida a aproximadamente 30 minutos después de comenzar una comida.

55 Y aún en otra realización, la composición de insulina consta de un complejo entre una dicetopiperazina y la insulina humana y dicetopiperazina es una fumaril dicetopiperazina. En una realización según la presente invención, la composición se administra por inhalación en forma de polvo seco.

60 En otra realización más de la aplicación de la presente invención, el método para reducir la salida de la glucosa postprandial en un paciente con un trastorno relacionado con la insulina se proporciona y consiste en administrar una composición de la insulina de forma adecuada para la administración vía pulmonar en donde la incidencia de la hipoglucemia postprandial tardía se reduce clínicamente de forma relevante y además comprende la administración de una insulina basal de larga duración.

65 En una realización, el trastorno relacionado con la insulina es la diabetes mellitus. En otra realización, el trastorno relacionado con la insulina es la diabetes mellitus tipo 2. Y aún en otra realización, el trastorno relacionado con la insulina es la diabetes mellitus tipo 1.

En otra realización, se proporciona un método para reducir la salida de glucosa postprandial en un paciente con un trastorno relacionado con la insulina que consiste en administrar una composición de la insulina de forma adecuada para la administración vía pulmonar, en el que la salida de glucosa postprandial es menor que la salida de glucosa postprandial resultante de una dosis de insulina administrada por vía subcutánea proporcionando sustancialmente una

ES 2 362 220 T3

exposición similar a la insulina y en donde la principal salida de glucosa es por lo menos un 25% menor que por administración subcutánea.

5 En otra realización más, la salida de glucosa postprandial se redujo respecto a la producida por el tratamiento con solo una dosis adecuada de insulina subcutánea.

En otra realización, la frecuencia de episodios de hipoglucemia postprandial tardía clínicamente relevante se reduce en comparación con el tratamiento con solo una dosis apropiada de insulina subcutánea.

10 En otra realización de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para reducir la salida de glucosa postprandial en un paciente con un trastorno relacionado con la insulina que incluye la administración de una composición que comprende la administración de una composición de insulina inhalada cuya composición es insulina humana y fumaril dicetopiperazina poco antes de comenzar una comida en donde la incidencia de hipoglucemia postprandial tardía se reduce clínicamente de forma relevante. En una realización la composición de insulina administra
15 de aproximadamente 10 minutos antes de comenzar una comida a aproximadamente 30 minutos después de comenzar una comida. En otra realización, el trastorno relacionado con la insulina es la diabetes mellitus. En otra realización más, el método comprende la administración de insulina basal de larga duración.

20 En una realización de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para reducir la salida de glucosa postprandial en un paciente con un trastorno relacionado con la insulina en tratamiento con insulina basal que incluye la administración de una composición que comprende la administración de una composición de insulina inhalada cuya composición es insulina humana y fumaril dicetopiperazina poco antes de comenzar una comida en donde la incidencia de hipoglucemia postprandial tardía se reduce clínicamente de forma relevante.

25 En otra realización de la presente invención, se proporciona un método para reducir la salida de glucosa postprandial en un paciente con un trastorno relacionado con la insulina que comprende la administración de una composición de insulina en una forma adecuada para la administración por vía pulmonar en el que la exposición total a la insulina del paciente ($INS-AUC_{0-y}$, $3 \leq y \leq 6$ horas) no excede sustancialmente a la producida por una dosis adecuada de insulina subcutánea, y en donde la salida de glucosa postprandial se reduce. En otra realización del procedimiento, el riesgo de hipoglucemia postprandial tardío no aumenta.
30

Breve descripción de los gráficos

35 La figura 1 muestra la medida de la primera fase cinética de la liberación de insulina después de la estimulación artificial por la infusión de glucosa en bolo.

40 La figura 2 muestra la concentración sérica de insulina tras la administración regular de una inyección subcutánea (SC) de insulina humana o insulina de acción rápida SC (NovologTM). NovologTM es una marca registrada de Novo Nordisk Pharmaceuticals, Bagsvaerd, Dinamarca.

45 La figura 3 muestra una combinación de perfiles tiempo-acción de una variedad de formas de insulina inhalada (MannKind, Pfizer/Aventis/Nektar, Alkermes, Aerogen, KOS, Novo Nordisk/Aradigm) e insulina inyectada (Lispro SC) de diferentes fabricantes (de: Br J Vasc Diab. Dis 4:295-301, 2004).

50 La Figura 4 muestra la relación a lo largo del tiempo entre la concentración de insulina sérica y la tasa de eliminación de la glucosa, como tasa de la infusión de glucosa (GIR) bajo de un clamp de glucosa, para una insulina de acción rápida administrada vía subcutánea (SC) y la insulina en polvo seco vía pulmonar formulada con fumaril dicetopiperazina (Tecnosphere[®]/insuline, TI) de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención.

55 La figura 5 muestra el aumento en la eliminación de la glucosa postprandial para Tecnosphere[®]/insuline(48 U TI) frente a una administración subcutánea de insulina de acción rápida (24 UI SC) en individuos con diabetes mellitus tipo 2 según las enseñanzas de la presente invención.

60 Las figuras 6A-B muestran las comparaciones en pacientes internos en la variabilidad GIR (Figura 6A) y la concentración de insulina (Figura 6B) en individuos con diabetes mellitus tipo 2 en distintos momentos para la inyección subcutánea (SC) y vía pulmonar (TI) de insulina de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención.

65 Las figuras 7A-B representan la concentración de insulina sérica media (Figura 7A) y la absorción de la insulina, como AUC (Figura 7B), en individuos con diabetes mellitus tipo 2 a diferentes dosis de TI y insulina SC de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención

La figura 8 muestra una comparación de la concentración de insulina y tasa de eliminación de glucosa con respecto al tiempo en individuos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de 48 U de TI de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención.

65 Las figuras 9A-B muestran los niveles de insulina (Figura 9A) y de glucosa (Figura 9B) en sangre en individuos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de 14 IU de insulina SC o 48 U TI de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención.

La figura 10 muestra la mejora de la exposición de la glucosa postprandial con una exposición similar en individuos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de 14 UI de insulina SC o 48 U TI de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención.

5 La figura 11 muestra el mantenimiento del efecto de la insulina inhalada en los niveles de la glucosa postprandial tras tres meses de terapia con insulina en individuos con diabetes mellitus tipo 2 con TI o placebo (PL), de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención.

10 Las figuras 12A-B representan el total (Figura 12A) y el máximo (Figura 12B) en salida de la glucosa postprandial en individuos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de TI o PL según las enseñanzas de la presente invención.

15 La figura 13 muestra el efecto de la dosis en la salida máxima de la glucosa postprandial tras la administración de TI en comparación con la dosis asumida a un grupo de control (Control) en individuos con diabetes mellitus tipo 2 según las enseñanzas de la presente invención.

Las figuras 14A-B representan la tasa de aparición de la insulina con el tiempo de TI y de la insulina endógena después de la administración de TI en los pacientes con diabetes tipo 2 según las enseñanzas de la presente invención

20 La figura 15 muestra la relación entre la concentración de insulina y la tasa de eliminación de glucosa en individuos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de insulina intravenosa (IV, 5 UI), SC (10 UI) o inhalada (TI, 100 U) de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención.

25 La figura 16 muestra los niveles de péptido C tras la administración de TI o insulina SC en personas con diabetes mellitus tipo 2 según las enseñanzas de la presente invención.

30 La figura 17 muestra el cambio en los niveles de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) después de 12 semanas de la administración de TI o un placebo en personas con diabetes mellitus tipo 2 según las enseñanzas de la presente invención.

La figura 18 muestra el peso en los individuos con diabetes mellitus tipo 2 administrados con TI o placebo (PL), de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención.

35 Las figuras 19A-B representan la función pulmonar, expresado en volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1, Figura 19A) y la capacidad vital forzada (FVC, Figura 19B) con respecto al tiempo un estudio clínico controlado de de tres meses con placebo y con TI de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención.

La figura 20 muestra el esquema de estudio para el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 6.

40 Las figuras 21A-B representan corrección en la línea de base de la concentración de glucosa en sangre función del tiempo por grupo de tratamiento después de la administración de TI y una comida isocalórica (Figura 21 A) o una comida hipercalórica (Figura 21 B) de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención.

45 Las figuras 22A-B representan corrección en la línea base de la concentración de insulina basal corregido en función del tiempo por grupo de tratamiento después de la administración de TI y una comida isocalórica (Figura 22A) o de una comida hipercalórica (Figura 22B) de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención.

50 Las figuras 23A-B representan los niveles medios de glucosa en sangre (Figura 23A) o los niveles de péptido C (Figura 23B) con respecto al tiempo después de la administración de insulina IV, SC o TI (inhalado) de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

55 Las figuras 24A-B representan la tasa de infusión de glucosa (Figura 24A) o la concentración media de insulina (Figura 24B) con respecto al tiempo después de la administración de insulina IV, SC o TI (inhalado) de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

Definición de los términos

60 Antes de exponer la invención, puede ser útil proporcionar la comprensión de ciertos términos que se utilizarán en lo sucesivo:

Polvo seco: Como es usado aquí “polvo seco” se refiere a una composición en la que las partículas finas no son suspendidas o disueltas en un propulsor, transporte, o cualquier otro líquido. Esto no significa una completa ausencia de todas las moléculas de agua.

65 En la etapa temprana: Como se usa aquí la “primera fase” se refiere al aumento de la concentración sanguínea de insulina inducida en respuesta a una comida. Este aumento de insulina al principio en respuesta a una comida a veces se refiere como la primera fase.

ES 2 362 220 T3

Salida: Como se usa aquí, “salida” se refiere a las concentraciones de glucosa en la sangre que caen o por encima o por debajo de una línea de base antes de las comidas o cualquier otro punto de partida. Las salidas son por lo general expresadas en el área bajo la curva (AUC) de un gráfico de glucosa en la sangre a lo largo del tiempo. AUC se puede expresar de varias formas. En algunos casos habrá tanto una caída por debajo y una subida por encima de la línea base creando un área positiva y un área negativa. Algunos cálculos restarán el negativo AUC del positivo, mientras que otros sumaran sus valores absolutos. El AUC positivo y negativo también pueden considerarse por separado. Pueden ser utilizadas también evaluaciones estadísticas más sofisticadas. En algunos casos también puede referirse a las concentraciones de glucosa en la sangre que aumentan o disminuyen fuera de un rango normal. Una concentración normal de glucosa en sangre suele estar entre 70 y 110 mg/dl en un individuo en ayunas, a menos de 120 mg/dl dos horas después de tomar una comida, y menos de 180 mg/dl después de comer.

Primera Fase: Como se usa aquí, “primera fase” se refiere al pico en los niveles de insulina inducida por la inyección de un bolo intravenoso de glucosa. Una primera fase de la secreción de insulina genera una subida de la concentración de insulina en sangre con un pico rápido que luego decrece con relativa rapidez.

Tasa de eliminación de glucosa (Glucose Elimination Rate): como se usa aquí, “tasa de eliminación de glucosa” es la velocidad con la cual la glucosa desaparece en la sangre y se determina por la cantidad de infusión de glucosa necesaria para mantener estable la glucosa en sangre, con frecuencia alrededor de 120 mg/dl durante el período de estudio. Esta tasa de eliminación de glucosa es igual a la tasa de infusión de glucosa, abreviadamente como GIR.

Hiper glucemia: como se usa aquí, “hiper glucemia” es una de concentración en sangre de glucosa en ayunas más alto que lo normal, por lo general de 126 mg/dl o mayor. En algunos estudios los episodios de hiper glucemia se definen como una concentración de glucosa en la sangre superior a 280 mg/dl (15.6 mM).

Hipo glucemia: como se usa aquí, “hipo glucemia” es una concentración de glucosa en sangre más baja que lo normal, por lo general menos de 63 mg/dl (3,5 mM). La hipogluce mia clínicamente relevante se define como la concentración de glucosa sanguínea por debajo de 63 mg/dl que causa síntomas en el paciente como la hipotonía, rubor y la debilidad, que se reconocen como síntomas de la hipogluce mia y que desaparecen con una ingesta calórica adecuada. La hipogluce mia severa se define como un episodio hipogluce mico que requiere inyecciones de glucagón, infusiones de glucosa, o ayuda de otra parte.

En proximidad: como se usa aquí, “en proximidad” se utiliza en relación a una comida, se refiere a un período de tiempo cercano para el comienzo de una comida.

La composición insulina: tal como se utiliza en este documento, “composición de insulina” se refiere a cualquier forma de insulina adecuada para su administración a un mamífero, e incluye la insulina aislada de mamíferos, la insulina recombinante, insulina asociada con otras moléculas y también incluye la insulina administrada por cualquier vía incluida la pulmonar, subcutánea, nasal, oral, bucal y sublingual. Las composiciones de insulina pueden ser formuladas como polvos secos o soluciones acuosas para la inhalación, las soluciones acuosas para administración subcutánea, sublingual, bucal, nasal u oral y formas de dosificación sólidas para la administración oral y sublingual.

Trastorno relacionado con la insulina. Como se utiliza aquí, “los trastornos de la insulina” se refiere a los trastornos que afectan la producción, la regulación, el metabolismo y la acción de la insulina en un mamífero. Los trastornos relacionados con la insulina incluyen, pero no están limitados a, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hiper glucemia, hiper glucemia, resistencia a la insulina, pérdida de función de célula pancreática beta y pérdida de las células beta del páncreas.

Macropartículas: Como se utiliza aquí, el término “micropartículas” incluye microcápsulas con una capa externa compuesta bien por dicetopiperazina sola o una combinación de un dicetopiperazina y uno o más fármacos. También incluye microesferas que contienen fármacos dispersos en toda la esfera; partículas de forma irregular, y partículas en las que se recubre la superficie(s) del fármaco de la partícula o llena vacíos en el mismo.

Peri prandial: como se usa aquí, “peri prandial” se refiere a un período de tiempo comenzando poco antes y poco después de la ingestión de una comida o refrigerio.

Post prandial: Como se usa aquí, “post prandial” se refiere al período de tiempo después de la ingestión de una comida o aperitivo. Como se utiliza aquí, el periodo post prandial tardío se refiere a un período de tiempo de 3, 4 o más horas después de la ingestión de una comida o merienda.

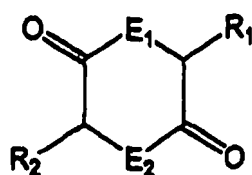
Potenciación: Por lo general, se refiere a la potenciación de una condición o acción que aumenta la eficacia o la actividad de un agente sobre el nivel que de otra manera el agente lograría. Del mismo modo, puede referirse directamente al incremento de efecto o actividad. Tal como se utiliza en este documento, “potenciación” particularmente se refiere a la capacidad para elevar de las concentraciones sanguíneas de insulina para impulsar la eficacia de los niveles de insulina después de, por ejemplo, elevar la tasa de eliminación de la glucosa.

Prandial: Como se usa aquí, “prandial” se refiere a una comida o un aperitivo.

Segunda fase: Como se utiliza aquí, “segunda fase” se refiere a la descomposición lenta de los niveles elevados de insulina en sangre hasta niveles basales después de que la primera fase ya ha pasado. “Segunda fase” también puede referirse a la liberación de insulina sin llegar a picos altos en respuesta a elevados niveles de glucosa en sangre.

5 Tecnosphere®/Insulina: Como se usa aquí, “Tecnosphere®/Insulina” o “TI” se refiere a una composición que comprende la insulina humana regular y micropartículas Tecnosphere®, un sistema de administración de fármacos. Micropartículas Tecnosphere® que comprende una dicetopiperazina, específicamente 3,6-di(fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina (fumaril dicetopiperazina, FDKP). En concreto, Tecnosphere®/Insulina está compuesto de

10 Como se usa aquí, “dicetopiperazina” o “DKP” incluye dicetopiperazinas y sales, derivados, análogos y sus modificaciones que correspondan dentro del ámbito de aplicación de la fórmula general 1, donde los átomos de E₁ y E₂ en las posiciones 1 y 4 son o bien O o N y al menos una de las cadenas laterales R₁ y R₂ situadas en las posiciones 3 y 6, respectivamente, contienen un grupo ácido carboxílico (carboxilato). Los compuestos de acuerdo con la Fórmula 1 incluyen, sin limitación, dicetopiperazinas, dicetomorfolinas y dicetodioxanos y sus análogos de sustitución.



Formula 1

20 Las dicetopiperazinas además de hacer micropartículas aerodinámicamente adecuadas, también facilitan el transporte a través de capas de células, acelerando aún más la absorción en la circulación. Las dicetopiperazinas se pueden formar en partículas que incorporan un medicamento o partículas en las cuales puede ser adsorbido un fármaco. La combinación de un fármaco y una dicetopiperazina puede proporcionar una mejora de la estabilidad del fármaco. Estas partículas pueden ser administradas por distintas vías de administración. Como polvos secos estas partículas pueden ser administradas por inhalación a áreas específicas del sistema respiratorio, dependiendo del tamaño de las partículas. Además, las partículas pueden hacerse lo suficientemente pequeñas como para su incorporación en forma de suspensión en una dosis por vía intravenosa. La administración oral es también posible con las partículas incorporadas en una suspensión, tabletas o cápsulas. Las dicetopiperazinas también pueden facilitar la absorción de un fármaco asociado.

25 En otra realización de la presente invención, el DKP es un derivado de 3,6-di(4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, que puede estar formado por condensación (térmica) del aminoácido lisina. Por ejemplo, los derivados incluyen de 3,6-di(succinil-4-aminobutil)-, 3,6-di(maleil-4-aminobutil)-, 3,6-di(glutaril-4-aminobutil)-, 3,6-di(malonil-4-aminobutil)-, 3,6-di(oxalil-4-aminobutil)- y 3,6-di(fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina. El uso de DKPs para la presentación del fármaco se conoce en la materia (véase, por ejemplo patente de EE.UU. Nos. 5, 352.461, 5.503.852, 6.071.497, y 6.331.318, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia para todo lo que expone sobre dicetopiperazinas y dicetopiperazina- mediada por la administración del fármaco). El uso de sales de DKP para la administración del fármaco es ya conocida (Ver el ejemplo: solicitud de patente EE.UU. No. 11/210, 710 presentada el 23 de agosto 2005, que se incorpora por referencia a todo lo que expone con respecto a las sales de dicetopiperazina. La presentación del fármaco vía pulmonar usando micropartículas DKP se presenta en Patente de EE.UU. N° 6.428.771, que se incorpora por referencia en su totalidad.

30 Tecnosphere®/Placebo: Como se usa aquí, “Tecnosphere®/Placebo” se refiere a las partículas de Tecnosphere® que no están asociadas con insulina.

35 Unidades de medida: las dosis por vía subcutánea e intravenosa de insulina se expresan en UI las cuales se definen por una medida biológica estándar. Las cantidades de insulina formuladas con fumaril dicetopiperazina se informan también en IU como son las mediciones de insulina en sangre. Las dosis de Tecnosphere®/Insulina se expresan en unidades arbitrarias (U), que son numéricamente equivalentes a la cantidad de insulina formulada en la dosis.

Descripción detallada de la invención

40 Un problema común en la terapia de insulina para el tratamiento de la diabetes es que la dosis suficiente de insulina para controlar la glucosa prandial produce elevadas tasas de eliminación de glucosa para amplios intervalos que pueden persistir después de la comida, dando lugar a la hipoglucemia postprandial. El aumento de los niveles en sangre de insulina, después de una administración subcutánea, es significativamente más lenta en los diabéticos que la respuesta fisiológica a la glucosa postprandial observada en individuos normales. Por lo tanto las composiciones de insulina y los métodos que den como resultado un rápido aumento en los niveles de insulina en suero, que luego disminuyen, dan como resultado un comportamiento más fisiológico para alcanzar las máximas tasas de eliminación de la glucosa. Esto

45 tiene el efecto de comprimir la mayor parte del efecto de la insulina administrada al intervalo de tiempo periprandial

reduciendo así los riesgos de hipoglucemia postprandial y dando como resultado una respuesta fisiológica más normal de la insulina a la glucosa prandial.

5 Generalmente se ha asumido que la tasa de eliminación de glucosa en cualquier momento esta en función de la concentración de insulina en ese punto en el tiempo. En realidad, la tasa de eliminación de glucosa tomada para una concentración de insulina en particular, está influenciada por la concentración de insulina previa. Por lo tanto la velocidad de eliminación de glucosa se potencia por altos niveles previos de insulina de forma que, para cualquier concentración de insulina en particular, la tasa de eliminación de glucosa es mayor cuando el sujeto ha tenido gran concentración de insulina en un intervalo de tiempo previo. Los presentes inventores han descubierto sorprendente-
10 mente que esta potenciación conduce a la tasa de la eliminación de glucosa hasta un máximo mucho más rápidamente en respuesta a un rápido y gran pico en la concentración de insulina que cuando el pico de la concentración de insulina se aproxima de manera más gradual.

15 Cuando la composición de la insulina inhalada de la presente invención, una insulina de acción/Micropartículas de dicetopiperazina (Tecnosphere®/Insulin, TI), es administrada en o poco después del comienzo de la comida, los niveles de glucosa en sangre después de la comida son más estrechamente controlados que si los pacientes controlan su enfermedad con insulina subcutánea o medicamentos orales.

20 Con la típica insulina de acción rápida administrada por vía subcutánea (SC) la máxima concentración de insulina se puede lograr en unos 30 a 45 minutos y permanece en esta meseta durante varias horas (Figura 2). La tasa de eliminación de glucosa (medida como la tasa de infusión de glucosa [GIR]), sin embargo sigue aumentando a lo largo de esta fase de meseta (Figura 5) alcanzando el máximo solamente cuando la concentración de insulina comienza a bajar (Figura 4). Por el contrario, con una administración que imita una primera fase de la secreción de insulina fisiológica, la concentración de de los picos insulina en niveles mucho altos comienzan a caer en 15 minutos aproximadamente
25 (Figura 1). El GIR, sin embargo, continúa aumentando después del pico en la concentración de insulina, pero alcanza su máximo en menos de una hora y luego cae a la vez que la concentración de insulina (Figura 4). A las tres horas, la mayor parte de la eliminación de la glucosa se lleva a cabo por esta insulina, sin embargo la insulina subcutánea ha ejercido menos de un tercio de su efecto (Figura 5).

30 Al aprovechar los efectos de potenciación de un rápido aumento en la concentración de insulina, una metodología de terapia con insulina que imite la cinética de primera fase puede ofrecer varias ventajas. Tales formulaciones de insulina se administran generalmente a pocos minutos del comienzo de una comida, a diferencia de las insulinas de absorción más lenta que son las que por lo general se toman en un periodo determinado antes de una comida. El intervalo se basa generalmente en el tiempo necesario para lograr la máxima concentración de insulina en el supuesto
35 tácito de que la tasa de eliminación de glucosa sea función de la concentración de insulina. Sin embargo, como velocidad de eliminación de glucosa sigue aumentando en toda la meseta en la concentración de insulina, las dosis son suficientemente grandes como para mantener los niveles de glucosa y no rebasar los límites normales que entrañan un riesgo de que una eliminación rápida de glucosa horas después de la comida pueda dar lugar a una hipoglucemia. Debido al efecto de potenciación de un preparado de insulina que causa un pico de concentración de insulina rápida
40 en suero, puede ser más fácil coordinarse con las comidas. La rápida adquisición de la máxima tasa de eliminación en la glucosa se adapta bien a la administración en el momento de comer, o incluso hasta una hora después de comenzar una comida. La segunda fase de caída en la concentración de insulina reduce el riesgo de inducir a hipoglucemia horas después de la comida. Otras ventajas se realizan en los diabéticos que mantienen cierta capacidad para producir insulina en la segunda fase endógena y la insulina basal también será potenciada, aumentando la eficacia de esta insulina limitada y reduciendo el estrés del páncreas. Los métodos de reducción del estrés del páncreas con la administración
45 de composiciones de insulina exógena de la presente invención se describen en EE.UU. correspondiente Solicitud provisional de Patente N° 60/704, 295 titulado "Métodos de preservación de la función de las células productoras de insulina en Diabetes", que se incorpora por referencia en este documento por todo lo que enseña acerca de los métodos de reducir el estrés del páncreas mediante la administración de dicetopiperazina/composiciones insulina. La administración de insulina exógena también suprime la secreción de insulina del páncreas. El retorno más rápido a los valores basales obtenidos con un pico de insulina rápida permite la reafirmación anterior de la secreción pancreática y el restablecimiento del control homeostático de los niveles de glucosa en la sangre, reduciendo aún más el riesgo de hipoglucemia post-tratamiento y salidas de los niveles de glucosa en la sangre. Ventajas similares se contemplan desde el tratamiento combinado con un pico rápido y de larga duración de insulina exógena para los diabéticos que no
55 producen niveles significativos de insulina.

Como se usa aquí, imitando la fisiología de la primera fase de liberación de insulina tras una comida (o farmacocinética) no indica necesariamente una reproducción exacta de todas las características de la respuesta fisiológica. Puede referirse a las metodologías en la producción de un pico de concentración de insulina en la sangre que constituye a la vez un aumento relativamente rápido (menos de 15 minutos de la administración o primera desviación del valor basal) y caída (descenso a través de una media máxima de 80 minutos, preferiblemente 50 minutos, más preferiblemente 35 minutos después del pico) en la concentración. Esto contrasta con los métodos para producir un gradual aumento (de más de 20 minutos a varias horas) hacia una concentración máxima de insulina y una meseta prolongada cerca de las concentraciones máximas. También puede hacer referencia a las metodologías en las que el pico de concentración de insulina puede ser coordinado de forma fiable con el inicio de una comida. También puede hacer referencia a las metodologías que logran una eliminación de la tasa máxima de glucosa en unos 30-90 minutos, preferiblemente
65 en torno a 45-60 minutos, después de la administración. Una metodología que imita la liberación en la primera fase también puede ser practicada por los diabéticos a sí mismos sin formación médica especial, como la capacitación en

inyección intravenosa. La formación médica especial no se incluye en el entrenamiento para utilizar los productos sanitarios, como los inhaladores de polvo seco, que se utilizan habitualmente por personas que no son profesionales de la medicina. Como se usa aquí “comida”, “comidas” y/o “la hora de comer”, etc.. Incluyen las comidas tradicionales y los tiempos de comida, sin embargo, estos también incluyen la ingestión de cualquier alimento, independientemente de su tamaño y/o coordinación.

El control superior de la glucosa en sangre puede ser estimado como una exposición reducida a concentraciones de glucosa (elevadas) (AUC_{GLU}), niveles reducidos de HbA1c (hemoglobina glicosilada), disminución del (riesgo) potencial o la incidencia de hipoglucemia, reducción de la variabilidad de la respuesta al tratamiento, y similares. Los niveles de hemoglobina glicosilada se correlacionan con el control de glucosa en sangre total en los últimos tres meses. Generalmente se comparan los resultados de los diferentes procedimientos a niveles similares de exposición a la insulina (AUC_{INS}) para distintos intervalos de tiempo. La exposición de glucosa y el riesgo de hipoglucemia en última instancia dependen de cómo sea la tasa de eliminación de glucosa que coincide con la carga de glucosa en el tiempo. A su vez, en general, dependerá de la forma de la curva de concentración de insulina en lugar de simplemente el área bajo la curva. El rápido aumento y la caída de la concentración de insulina típica de la primera fase de respuesta fisiológica se adapta bien a la velocidad de eliminación de la carga de glucosa postprandial.

Las primeras fases cinéticas deseables pueden ser obtenidas a través de la administración vía pulmonar de insulina en polvo seco, con una formulación de 3,6-di(fumaril-4-aminobutil)-dicetopiperazina (en lo sucesivo dicetopiperazina fumaril-2,5 o FDKP). El uso de dicetopiperazinas como vehículo del fármaco es ya conocido (véase, por ejemplo patente de EE.UU. N° 5.352.461, titulada “Auto-Montaje del sistema dicetopiperazina administración del fármaco; 5.503.852 titulada ” Método de auto-ensamblaje de dicetopiperazina administración del fármaco; 6.071.497 titulada Micropartículas para la administración vía pulmonar incluyendo dicetopiperazina, y 6.331.318 titulada “Sustitución del Carbono por Dicetopiperazina en la administración del fármaco” cada uno de los cuales se incorporan aquí por referencia a todo lo que enseñan en relación con la dicetopiperazina y dicetopiperazina distribuida con un fármaco. El sistema de suministro de fármacos por vía pulmonar utilizando dicetopiperazina y otras micropartículas se presentan en la patente de EE.UU. 6.428.771 “Método de presentación de fármacos para el sistema pulmonar”, que se incorpora por referencia para todo lo que enseña sobre la distribución de composiciones basadas en dicetopiperazina con el sistema pulmonar. Los complejos de la insulina y FDKP, su formación, propiedades y uso son descritos en la Patente de EE.UU. Nos. 6.444.226 y 6.652.885 ambos titulados “Purificación y Estabilización de péptidos y agentes farmacéuticos proteicos” cada uno de los cuales se incorpora al presente como referencia para todo lo que enseñan sobre la formación y la administración de agentes FDKP-complejo. Métodos adicionales de fabricación de complejos de dicetopiperazinas e insulina se exponen en espera de la patente provisional EE.UU. Solicitud N° 60/717, 524, titulado “Método de formulación de fármacos basado en el aumento de la afinidad de los agentes activos para superficies de micropartículas cristalinas”, la cual se incorpora aquí por referencia a todo lo que enseña sobre la fabricación de complejos de dicetopiperazinas y la insulina. Se describen los dispositivos particularmente ventajosos para la distribución del polvo descritos en en EE.UU. Solicitud de Patente N° 10/655, 153 titulado “Cartucho de unidosis de y polvo seco inhalador” y en la patente U.S. N° 6.923.175, titulada “Aparatos de inhalación”, cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia por todo lo que enseñan sobre la distribución de las composiciones de la insulina por vía pulmonar.

La administración de Tecosphere[®]/Insulin, por inhalación, conduce a los niveles séricos de insulina que aumentan más rápidamente que los niveles en una administración subcutánea de insulina (Figura 9A), que más se aproxima a la respuesta de la insulina asociada a la glucosa de la comida en los individuos normales. Además, las salidas de glucosa tras una comida están limitados después de la administración de TI en el período posterior a las comidas en mayor medida que con la insulina administrada SC (Figura 10). En ensayos clínicos controlados, la exposición total del paciente a la insulina es la misma si al paciente se le ha administrado TI o SC, sin embargo las salidas de glucosa postprandial con TI son significativamente menores (aproximadamente la mitad) que con la insulina SC (Figura 10). Por lo tanto la distribución de la insulina de una manera que se aproxima a la respuesta de la insulina de los individuos sanos permite a los pacientes con diabetes lograr un mayor control sobre sus niveles de glucosa en la sangre durante el período posterior a las comidas.

En los pacientes con un aumento moderadamente severo de HbA1c (un marcador de control de los niveles de glucosa en la sangre para un período de tres meses), el tratamiento con TI dio como resultado una reducción de los niveles de HbA1c en comparación con los individuos control tratados (Figura 17) demostrando un mayor control de los niveles de glucosa en la sangre en el tiempo en un tratamiento con TI.

Por otra parte, la adición de TI a la administración regular de insulina regular basal produce una reducción estadísticamente significativa, dependiente de la dosis en los niveles HbA1c y dependiente del efecto de la dosis en salidas de glucosa después de las comidas.

La capacidad de TI para imitar la respuesta normal de la insulina a la glucosa y la de reducir sustancialmente las salidas de glucosa postprandial pueden tener beneficios adicionales en la salud general de los diabéticos. Una salida excesiva de glucosa después de comer está vinculada la aterosclerosis y a la enfermedad vascular diabética, una complicación de la diabetes que afecta al ojo, a la cinesia y a los sistema nerviosos autónomos periféricos del. Por lo tanto la administración de TI de acuerdo a las enseñanzas de la presente invención proporciona un control superior de los niveles de glucosa en la sangre conduciendo a un mejor manejo de los síntomas de la diabetes y una mejor salud general del paciente diabético.

ES 2 362 220 T3

La complejación de polímeros de gran tamaño, como proteínas y péptidos, con dicetopiperazinas se puede utilizar para eliminar las impurezas o contaminantes como los iones metálicos u otras moléculas pequeñas. Las dicetopiperazinas también sirven tanto para estabilizar como para mejorar la distribución de los materiales complejos. Las formulaciones también se han desarrollado para facilitar el transporte de agentes activos a través de membranas biológicas. Estas formulaciones incluyen micropartículas formadas por (I) el agente activo, las cuales pueden estar cargadas o neutras, y (II) un facilitador de transporte que enmascara la carga del agente y/o enlaces de hidrógeno que forma uniones con la membrana. Las formulaciones pueden proporcionar un rápido incremento en la concentración del agente activo en la sangre tras la administración de estas.

Tecnosphere® se refiere a un sistema de administración de fármacos basado en dicetopiperazina que puede complejar y estabilizar los péptidos en pequeñas partículas. Las dicetopiperazinas, en particular fumaril dicetopiperazina (FDKP), se auto-ensamblan en micropartículas con un diámetro medio de alrededor de 2 micras. En el proceso pueden atrapar o formar complejos con péptidos, como la insulina, presente en la solución durante o después del auto-ensamblaje. Una vez secas, estas micropartículas se convierten en una composición adecuada para la distribución vía pulmonar hacia la circulación sistémica. Cuando se administra por vía pulmonar, las partículas de Tecnosphere® se disuelve en el entorno de pH neutro profundamente en el pulmón y facilita la absorción rápida y eficiente del péptido en la circulación sistémica. Las moléculas FDKP se excretan sin metabolizar por la orina al poco tiempo de la administración.

Además, las sales de dicetopiperazinas pueden ser usadas en las composiciones de la presente invención como se revela en la co-pendiente solicitud de patente EE.UU. No. 11/210, 710 titulada "Sales de dicetopiperazina para el suministro de fármacos y métodos relacionados", que se incorporan por referencia en este documento por todo lo que enseñan con respecto a las sales de dicetopiperazina y su uso en el suministro vía pulmonar de insulina.

La insulina, un polipéptido con un peso molecular de 6.000 daltons, tradicionalmente ha sido producida por el procesamiento del páncreas del cerdo y de la vaca para aislar el producto natural. Más recientemente, sin embargo, se ha utilizado la tecnología recombinante para producir insulina humana *in vitro*. La insulina humana natural y recombinante en solución acuosa se encuentra en una conformación hexamérica, es decir, seis moléculas de insulina recombinante están unidas de forma no covalente en un complejo hexamérico cuando se disuelven en agua en presencia de iones de zinc. La insulina hexamérica no se absorbe rápidamente. Para que la insulina humana recombinante sea absorbida en la circulación de el paciente, la forma hexamérica primero debe disociarse en forma dimérica y/o monomérica antes de que el material pueda pasar al torrente sanguíneo.

Por ejemplo, se ha descubierto que la insulina puede ser liberada en el pulmón en la formulación de fumaril dicetopiperazina, alcanzando un pico de concentración en sangre entre los 3-10 minutos. En contraste, la insulina hexamérica administrada por vía pulmonar sin fumaril dicetopiperazina normalmente tarda entre 25-60 minutos para llegar a las concentraciones máximas en la sangre, mientras que la insulina hexamérica tarda de 30 a 90 minutos para alcanzar el nivel máximo en sangre cuando se administra por inyección subcutánea. Este logro ha sido reproducido con éxito en varias ocasiones y en varias especies, incluyendo seres humanos.

La eliminación del zinc de la insulina normalmente ocasiona una insulina inestable con una vida útil excesivamente corta. La purificación para eliminar el zinc, la estabilización y una mejor prestación de la insulina se ha demostrado empleando micropartículas de dicetopiperazina. Formulaciones de insulina complejada con fumaril dicetopiperazina resultaron ser estables y tienen una vida útil aceptable. La medida de los niveles de zinc ha demostrado que cuando se incluyó un paso de lavado, el zinc se eliminó en gran parte durante el proceso de complejación, dando como resultado insulina monomérica en una formulación estable.

Las composiciones de insulina de la presente invención puede ser administradas a los pacientes que necesitan tratamiento con insulina. Las composiciones se administran preferentemente en forma de micropartículas, que pueden ser en forma de polvo seco para la administración por vía pulmonar o suspendidas en un vehículo farmacéutico apropiado, como una solución salina.

Las micropartículas preferentemente se almacenan en forma seca o liofilizada hasta inmediatamente antes de la administración. Las micropartículas pueden ser administradas directamente como polvo seco, por inhalación, utilizando, por ejemplo, inhaladores de polvo seco conocidos en el arte. Por otra parte, las micropartículas pueden ser suspendidas en un volumen suficiente de un vehículo farmacéutico, por ejemplo, una solución acuosa para la administración en forma de aerosol. Las micropartículas también se pueden administrar por vía oral, subcutánea e intravenosa.

Las composiciones de insulina inhalada pueden ser administradas para cualquier membrana biológica, preferentemente la membrana mucosa de un paciente. En una realización, el paciente es una persona que sufre de un trastorno relacionado con la insulina como la diabetes mellitus. En otra realización, la composición de la insulina inhalable distribuye la insulina en una forma biológicamente activa en el paciente, que proporciona un pico en la concentración sérica de insulina que simula la respuesta normal al comer.

En otra realización, la composición de insulina inhalada es administrada a un paciente en combinación con una insulina basal de acción prolongada. La dosis y administración de la insulina basal de acción prolongada es establecida por el médico de acuerdo con la práctica médica estándar. La composición de insulina inhalada es administrada de forma periprandial según las enseñanzas de la presente invención, con independencia de los parámetros de administra-

ción de la insulina basal. Por lo tanto a los efectos de esta descripción “en combinación” se refieren a la administración a un paciente de ambas, tanto la composición de insulina inhalada de la presente invención como de una de insulina basal acción prolongada, sin embargo, las dos formas de insulina son administradas de forma independiente.

5 En una realización de la presente invención, se ofrece una composición farmacéutica que comprende la insulina en una forma adecuada para la administración vía pulmonar que, cuando se administra cerca del comienzo de una comida, induce a un menor coeficiente de variación en un 95% de intervalo de confianza de la exposición a la insulina, $INS-AUC_{0-x}$, $x \leq 3$, que la insulina administrada por vía subcutánea, en la que la exposición total de insulina $[INS-AUC_{0-y}$, $3 \leq y \leq 6]$ es muy similar.

10 En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende insulina en una forma adecuada para la administración vía pulmonar que, cuando se administra cerca del comienzo de una comida, induce a un menor coeficiente de variación en un 95% de intervalo de confianza en la eliminación de glucosa que la insulina administrada vía subcutánea, en donde la eliminación de glucosa se mide como la tasa de infusión de glucosa (GIR) AUC_{0-x} , $x \leq 3$ horas, en la que la exposición total de insulina $[INS-AUC_{0-y}$, $3 \leq y \leq 6]$ es substancialmente similar.

20 En otro ejemplo de realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende insulina en una forma adecuada para la administración vía pulmonar que, cuando se administra cerca del comienzo de una comida, produce una media en la salida de la glucosa que es menor que para la administración de una dosis subcutánea de insulina, proporcionando una exposición substancialmente similar a la insulina en donde la media de la salida de glucosa es al menos un 28%, particularmente por lo menos un 25%, menos que para la administración subcutánea.

25 En una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende insulina en una forma adecuada para la administración vía pulmonar que, cuando se administra cerca del comienzo de una comida, produce una media en la exposición de la glucosa que es menor que para la administración de una dosis subcutánea de insulina, proporcionando una exposición substancialmente similar a la insulina en donde la media en la exposición de glucosa es al menos de un 35% menor que para la administración subcutánea, preferiblemente por lo
30 menos un 50% menos que para la administración subcutánea.

35 En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende insulina en una forma adecuada para la administración vía pulmonar que, cuando se administra cerca del comienzo de una comida, presenta una relación de HbA1c después del tratamiento y HbA1c antes del tratamiento, que es menor que para la administración de una dosis subcutánea de insulina proporcionando una exposición substancialmente similar a la insulina.

40 En una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende insulina en una forma adecuada para la administración vía pulmonar que, cuando se administra cerca del comienzo de una comida, presenta una relación entre la exposición de glucosa, AUC_{GLU} en $\text{min}^* \text{mg/dL}$, y la exposición de la insulina, AUC_{INS} en $\mu\text{U/ml}$, que es menor que la relación para la administración de una dosis subcutánea de insulina proporcionando una exposición substancialmente similar a la insulina.

45 En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende insulina en una forma absorbible con rapidez adecuada para su administración a un paciente ambulatorio que, cuando se administra cerca del comienzo de una comida, muestra una relación entre la exposición de glucosa, AUC_{GLU} en $\text{min}^* \text{mg/dL}$, y la exposición de la insulina, AUC_{INS} en $\mu\text{U/ml}$, que es menor que 1. En una realización de la presente invención la composición farmacéutica es adecuada para la distribución vía pulmonar.

50 En una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica en donde la insulina forma un complejo con micropartículas dicetopiperazina, preferiblemente fumaril dicetopiperazina.

55 En otra realización de la presente invención, se proporciona un método para mejorar la reproducibilidad de la terapia con insulina que comprende la administración de la composición farmacéutica cerca del comienzo de una comida.

60 En una realización de la presente invención, se proporciona un método para tratar a un paciente con un trastorno relacionado con la insulina que comprende la administración de forma exógena de una composición de insulina tal que imite la cinética de la primera fase de la insulina, y en donde la composición de insulina administrada de forma exógena no se administra por vía intravenosa.

65 En otra realización del método de tratamiento en un trastorno relacionado con la insulina de la presente invención, la administración exógena de una composición de insulina comprende un complejo entre una dicetopiperazina y la insulina humana. En otra realización, la dicetopiperazina es dicetopiperazina fumaril. En otra realización más, la administración de una composición de insulina exógena es inhalada.

En otra realización aún del método de tratamiento de un trastorno relacionado con la insulina de la presente invención, el trastorno relacionado con la insulina es diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

ES 2 362 220 T3

En una realización de la presente invención, se proporciona un método para mantener los niveles de glucosa en sangre en un paciente con un trastorno relacionado con la insulina en un rango normal que comprende la administración de una composición de insulina exógena donde la primera fase farmacocinética de la insulina se obtiene en unos 30 minutos desde su administración, alternativamente entre aproximadamente 15 minutos de la administración y en donde la administración de una composición de insulina exógena no es administrada por vía intravenosa.

En otra realización del método para mantener los niveles de glucosa en sangre de la presente invención, la administración de una composición insulina exógena comprende un complejo entre una dicetopiperazina e insulina humana. En otra realización, la dicetopiperazina es fumaril dicetopiperazina.

En otra realización del método de la presente invención para mantener los niveles de glucosa en sangre, la composición de la insulina exógena administrada es una forma no natural de insulina.

En una realización de la presente invención, se proporciona un método para restaurar la cinética normal de la insulina en un paciente que necesita la misma y que comprende la administración a un paciente que tiene un trastorno relacionado con la insulina una composición de insulina inhalada tal que la composición de insulina inhalada imita la primera fase cinética de la insulina. En otra realización, el trastorno relacionado con la insulina es la diabetes mellitus. En otra realización, el método comprende además la administración de una insulina basal de acción prolongada.

Ejemplos

Ejemplo 1

La concentración de insulina a diferentes niveles de dosis indica una absorción lineal

Varias dosis de Tecnosphere[®]/insulin (TI, MannKind Corporation) fueron administradas a sujetos humanos y se midió la de concentración de insulina en la sangre (Figura 7A). La absorción de la insulina, como AUC, fue lineal hasta dosis de 100 U TI (Figura 7B).

Ejemplo 2

Imitación de la fase temprana de respuesta de la insulina en humanos con insulina rápida biodisponible inhalada que acelera la eliminación de glucosa postprandial comparada con insulina de biodisponibilidad mas lenta.

La relación entre el tiempo, la concentración de insulina y la tasa de eliminación de glucosa en un grupo de 12 sujetos con diabetes tipo 2, fueron estudiada en una pinza isoglucémica. Cada sujeto recibió 24 UI de insulina subcutánea (Actrapid[®], Novo Nordisk) o 48 U de Tecnosphere[®]/insulina (TI) en días separados en un estudio cruzado.

La velocidad de eliminación de glucosa (GIR) se determinó por la cantidad de infusión de glucosa necesaria para mantener la glucosa en sangre en 120 mg/dL durante un período de estudio de 540 min. (Figura 4). Cuarenta y ocho unidades de TI proporcionan una concentración media máxima de insulina (C_{max}) de 114.8 ± 44.1 (media \pm SD) mUI/L, y tuvo una mediana de tiempo a concentración máxima (T_{max}) de 15 minutos, mientras que 24 UI de insulina subcutánea (SC) tuvo una C_{max} de 63 ± 10.1 mUI/L con una T_{max} de 150 min. Tecnosphere[®]/insulin alcanzó valores máximos de GIR, 3.33 ± 1.35 mg/min/kg, a los 45 min, mientras que en ese punto de tiempo, SC era sólo de 1.58 ± 1.03 y no alcanzó el valor máximo 3.38 ± 1.45 antes de 255 min, a pesar de las concentraciones de insulina constantes. Los datos para GIR y para la concentración de insulina para TI también son trazados de forma individual en función del tiempo en la Figura 8. Una vez alcanzado el máximo efecto de la insulina, la relación concentración-efecto fue la misma para TI y SC (Figura 4). A los 180 minutos, la eliminación de glucosa fue de 326 ± 119 mg/kg o 61% del total para TI y 330 ± 153 mg/kg (27% del total) para SC.

Un rápido y brusco aumento de la concentración de insulina, similar a la respuesta de la insulina en la fase temprana, proporciona una máxima tasa de eliminación de la glucosa. Cuarenta y ocho unidades de TI alcanzan el máximo efecto dentro de los 45 min, mientras que con 24 UI SC se tardó 270 minutos para alcanzar un efecto similar. Este fenómeno no es causado por diferencias en la relación dosis-efecto para los dos tipos de insulina, sino que refleja una diferencia en la respuesta cuando el incremento en la concentración de insulina es más modesto en el tiempo en contraposición a la insulina mas rápida biodisponible proporcionada por Tecnosphere[®]/insulin. Esto puede tener consecuencias para el control de la glucosa postprandial.

Además, tres horas después de la administración de la dosis de 48 U TI y 24 UI SC habían generado el mismo efecto en la disminución de la glucosa. Sin embargo, se obtuvo menos de un tercio del total en la bajada de glucosa por efecto de la dosis SC. El porcentaje de reducción de la actividad total de glucosa se mantuvo dentro de los 180 minutos después de una comida y fue de 74% para TI y el 29% para insulina SC (Figura 5). Si la dosis de insulina prandial se valora hacia una meta de normoglucemia tres horas después de una comida, el efecto en la reducción de la glucosa restante por la insulina SC puede aumentar el riesgo de hipoglucemia postprandial tardía, en comparación con TI. Además de limitar la actividad en la reducción de la carga de glucosa a un período de tiempo más similar a la carga

de glucosa creada por una comida, la cinética exhibida por TI también permitió la reafirmación de que la secreción endógena de insulina es más temprana, y que el control glucémico retornó a los mecanismos homeostáticos. En los puntos de tiempo finales (>150 minutos), la disminución de la concentración de insulina va con retraso a lo que habría podido esperarse del descenso visto en los primeros momentos. Esto puede ser entendido como la superposición de la caída de la insulina exógena (de TI) y el aumento de la insulina endógena (Figura 14).

La secreción de insulina endógena debe ir acompañada de la producción del péptido-C. La media de las concentraciones séricas del péptido-C en el periodo de inhalación de TI e insulina regular inyectada SC se presentan en la Figura 16. Las concentraciones de péptido C se mantuvieron esencialmente sin cambios durante el tratamiento SC pero aumentaron con el tratamiento de TI en un tiempo coincidente con el modelo representado en la Figura 14.

Uno de los propósitos más importantes del tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes tipo 2 es restaurar o sustituir la primera fase de la respuesta de la insulina relacionada con la comida que se pierde en las primeras etapas en el curso de la diabetes mellitus tipo 2. El inicio rápido y la corta duración de la acción de la inhalación de TI debería hacerlo adecuado para la reposición de la secreción de insulina prandial en pacientes con diabetes mellitus.

Ejemplo 3

Un rápido pico de insulina no incrementa el riesgo de hipoglucemia

Se podría temer que grandes concentraciones de insulina, especialmente combinadas sus efectos de potenciación, podrían llevar a una eliminación de las tasas de glucosa tan altas que supondrían un peligro de inducir hipoglucemia. Sin embargo, este no es el caso. Sujetos humanos sanos en una pinza euglucémica recibieron insulina intravenosa, subcutánea, o pulmonar y el GIR se representó gráficamente frente a la concentración de insulina en sangre a partir de los 20 minutos después de la administración. En los sujetos normales la tendencia de la curva o histéresis de GIR en respuesta a la insulina es mucho menos pronunciada que para los diabéticos tipo 2 como se describe en el Ejemplo 1. Así, para los sujetos normales, 20 minutos después de la administración de insulina y en adelante la relación entre el GIR y la concentración de insulina se aproxima a una verdadera función matemática. Se observó que mientras que a bajas concentraciones de insulina la función es lineal, sin embargo a concentraciones más elevadas mostró una relación logarítmica; según sube la concentración de insulina, se obtienen unos incrementos en GIR cada vez más pequeños. (Figura 15). Por lo tanto la eliminación de glucosa no llegó a altas tasas de manera catastrófica y parecía no poder hacerlo.

Ejemplo 4

Variabilidad en perfil tiempo - acción de Tecnosphere® insulín inhalada comparada favorablemente con la insulina regular subcutánea humana

La medida del tiempo, la reproducibilidad y el efecto metabólico de la insulina son críticos para lograr un control de la glucosa cercano a la normalidad para permitir que los pacientes y los médicos hagan los ajustes apropiados de la dosis. Se compararon los perfiles de tiempo-acción y la variabilidad entre sujetos en la absorción de la insulina y efecto de la insulina entre dosis repetidas de 48 U inhaladas de Tecnosphere®/insulín (TI) y la inyección de 24 UI inyectada por vía subcutánea de insulina regular humana (SC).

Tecnosphere®/insulín y SC se dieron en tres ocasiones por separado cada una, en jornadas de estudio independientes en una secuencia asignada aleatoriamente a 12 sujetos con diabetes tipo 2 tratados con insulina (10 varones y 2 mujeres de 56 años (rango 40-65) años, duración de la diabetes de 14.4 (3-29) años, HbA1c $6.9 \pm 0.9\%$ (media \pm SD), toda la función pulmonar normal (FVC, FEV1 y VC = 80% del valor normal previsto)). Utilizando una pinza de glucosa euglucémica (nivel de la pinza de 120 mg/dL), los perfiles tiempo-acción farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) se midieron por encima de 540 minutos después de cada forma de administración de insulina. La variabilidad de absorción y el efecto, expresado en % de la CV de AUC_{0-t} , se determinó a 120, 180 y 540 minutos tras la administración.

Tecnosphere®/insulín mostró un más rápido inicio de acción ($INS-T_{max}$ 17 ± 6 vs. 135 ± 68 min, TI vs SC, $p < 0.0001$) y un pico más alto en las concentraciones de insulina ($INS-C_{max}$) que SC (Tabla 1). Tecnosphere®/Insulín alcanzó la máxima tasa de infusión de glucosa (GIR) con valores de 79 ± 47 minutos, mientras que el máximo efecto de la dosis SC se produjo a 293 ± 83 min ($p < 0.00001$). Las curvas de AUC tanto para INS como para GIR fueron más altas para TI en comparación con SC en las primeras dos y tres horas después de la administración (Tabla 1). La variabilidad tanto en las concentraciones de insulina como en la acción de insulina fue menor para TI en comparación con la SC en las tres primeras horas después de la administración. En concreto, para TI la variabilidad del efecto de la insulina (GIR) fue del 23%, 22% y 26% a los 120, 180 y 540 minutos respectivamente, en comparación con el 39%, 33% y 18% para SC (Figura 6A). *La variabilidad en las concentraciones de insulina (Figura 6B) siguió un patrón similar* (19%, 18% y 16% para TI y 27%, 25% y 15% para SC). A los 270 minutos, el GIR de TI había vuelto a los valores basales, y la variabilidad en la medida de la insulina plasmática a los 540 min fue comparable a la variación de la SC (CV% : GIR- AUC_{0-540} min 26% vs. 18% (TI vs SC); INS- AUC_{0-540} min 16% vs 15%).

ES 2 362 220 T3

Tecnosphere®/insulin mostró un inicio más rápido y una duración de la acción más corta que la insulina regular subcutánea humana lo cual puede hacer que sea adecuado para el reemplazo de la secreción de insulina prandial en pacientes con diabetes tipo 2. En particular, TI puede proporcionar un menor riesgo de hipoglucemia postprandial tardía ya que, en contraste con la SC, la mayor parte del efecto en la reducción de glucosa se produjo antes del punto de tres horas. Además, la variabilidad intra-paciente de inhalaciones repetidas de TI fue superior a la insulina SC durante las primeras tres horas después de la dosis que puede facilitar el ajuste de la dosis.

TABLA 1

Parámetros farmacocinéticos tras la administración pulmonar de TI

	Insulina inhalada Tecnosphere®		SC insulina regular humana	
	Media±SD	CV (%) [95% CI]	Media ±SD	CV (%) [95% CI]
Parámetros de Farmacodinámicos (PD), basados en las tasas de infusión de glucosa (GIR)				
GIR-AUC0-2h (mg/kg)	265±83 (44% of total)	23.4 [13.9-33.0]	211±84 (16% of total)	39.2 [23.2-55.2]
GIR-AUC0-3h (mg/kg)	3556119 (59% del total)	21.7 [12.9-30.6]	3636153 (27% del total)	33.4 [19.8-47.1]
GIRmax (mg/kg/min)	4.5±1.0*	22.0 [13.0-30.9]	5.5±1.4	17.3 [10.3-24.4]
Parámetros farmacocinéticos (PK), basados en las concentraciones de insulina en plasma (SIN)				
INS-AUC0-2h(mU/ml)	6965±2233* (56% of total)	19.1 [11.3-26.9]	550961094 (24% of total)	27.1 [16.1-38.2]
INS-AUC0-3h(μU/ml)	8030±2561 (64% del total)	18.2 [10.8-24.6]	8672±1442 (38% del total)	25.0 [14.8-35.2]
INS-Cmax(mU/ml)	124±44*	20.4 [12.1-28.8]	63±10	29.2 [17.3-41.2]
CI: Intervalo de confianza				
*p<0.05 vs. SC, +p<0.0005 vs. SC (ANOVA, Modelos de efectos mixtos)				

Ejemplo 5

Un estudio asignado aleatoriamente, doble ciego, controlado con placebo de la eficacia y seguridad de Tecnosphere®/insulin inhalado en pacientes con diabetes tipo 2

Insulina pulmonar en polvo seco Tecnosphere® se presenta a través de un pequeño inhalador MannKind™, tiene una biodisponibilidad que imita la normal, relacionada con la comida, para la primera fase o la fase temprana de liberación de la insulina. Este estudio multicéntrico, asignado aleatoriamente, doble ciego, controlado con placebo se llevó a cabo en pacientes de diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dieta o tratamiento antidiabético oral (HbA1c >6.5% a 10.5%). Fueron registrados un total de 123 pacientes y 119, con la intención de tratar a la población (ITT), fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir Tecnosphere/insulin (TI)® prandial inhalado en cartuchos de unidosis que contienen de 6 a 48 unidades de insulina humana (origen rADN) o Tecnosphere®/placebo inhalado durante 12 semanas. TI se inhala en el momento del primer bocado de alimentos en cada comida principal o ingestión importante diaria, en una cantidad de 3 ó 4 administraciones al día durante el ensayo de 12 semanas. Los sujetos continuaron usando sus medicamentos orales para la diabetes como antes de empezar el estudio. Se determinaron las diferencias en la HbA1c desde el la primera consulta y la última y entre la primera y las dos consultas intermedias, así como la modificación de la glucosa en sangre, como AUC en distintos momentos, y la C_{max} y T_{max}, después de una comida.

ES 2 362 220 T3

Los pacientes recibieron una comida estándar en varias ocasiones durante el estudio y se midieron sus niveles de glucosa en sangre. El fármaco en estudio se administró en el sitio de estudio conjuntamente con un desayuno estándar (Uncle Ben's Breakfast Bowl™) que se preparó en el lugar. Se midió la glucosa plasmática en ayunas inmediatamente antes de la comida. La espirometría se realizó antes de que el sujeto tomara la primera dosis del fármaco en estudio. Después los sujetos inhalaron el medicamento en estudio y, dentro de los 60 segundos, se realizó una sola prueba de espirometría. Dentro de los 90 segundos de la inhalación del fármaco en estudio, y después de la prueba de espirometría, el sujeto comenzó a consumir la comida de la prueba. Una vez que la comida se terminó, se determinaron los valores de glucosa en plasma del medidor de lecturas de glucosa inmediatamente antes y en 30, 60 y 120 minutos después de comenzar la comida.

En los pacientes que recibieron TI o placebo, la glucosa en sangre subió después de la comida de la prueba, pero fue significativamente menor para el grupo tratado con TI que volvió a los valores basales más pronto (Figura 11). Así, la exposición de glucosa total, expresada en AUC_{0-120} , (Figura 12A) y salida máxima de glucosa (C_{max} ; Figura 12B) se redujeron. La figura 13 muestra la diferencia observada en las salidas máximas de glucosa entre los pacientes tratados con diferentes dosis de TI frente a los del control. Nótese que a una dosis de 30 U las salidas de glucosa máxima para los pacientes de TI fueron un 50% del nivel que para los pacientes en el grupo de control. También tenga en cuenta que la salida de glucosa promedio fue de 28 mg/dL frente a 50 mg/dL cuando los pacientes TI entraron al estudio. Una salida de sólo 28 mg/dL está dentro del rango que es un objetivo en el tratamiento clínico.

Los resultados de la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) fueron analizados mediante un plan estadístico pre-determinado para la población principal de eficacia (PEP, definido anteriormente como no-ciego como aquellos que se adherieron a los requerimientos del estudio, incluyendo la dosis mínima y sin ajustes de medicamentos para la diabetes concomitante), para un subgrupo A de PEP (aquellos con niveles basales de HbA1c de 6.6 a 7.9%), y para un subgrupo B de PEP (aquellos con niveles basales de HbA1c de 8.0 a 10.5%), así como para el ITT. Estos resultados se resumen en la Tabla 2, y para el subgrupo B de PEP en la Figura 17. En este estudio de "dosis individualizada", la dosis media de TI utilizada antes de cada comida en el grupo de tratamiento activo fue de aproximadamente 30 unidades, con 28 unidades utilizadas en el PEP subgrupo A y el 33.5 unidades utilizadas en el PEP subgrupo B.

TABLA 2
HbA1c Farmacocinéticas

	Placebo Technosphere®	Insulina Technosphere®
PEP n = 90	n = 42	n = 48
Línea Basal HbA1c Promedio (%)	7,75	7,74
Promedio Δ de baselina	-0,32 (p = 0,0028)	-0,76 (p < 0,0001)
Comparación al Placebo		p = 0,0019
PEP Sub grupo B n = 35	n = 18	n = 17
Línea Basal HbA1c Promedio (%)	8,52	8,72
Promedio Δ desde la Línea Basal	-0,51 (p = 0,0094)	-1,37 (p < 0,0001)
Comparación al Placebo		p = 0,0007
PEP Sub grupo A n = 55	n = 24	n = 31
Línea Basal HbA1c Promedio (%)	7,16	7,19
Promedio Δ desde la Línea Basal	-0,18 (p = 0,1292)	-0,43 (p < 0,0001)
Comparación al Placebo		p < 0,05
ITT (LOCF) n = 119	n = 61	n = 58
Línea Basal HbA1c Promedio (%)	7,78	7,87
Promedio Δ desde la Línea Basal	-0,31 (p = 0,0020)	-0,72 (p < 0,0001)
Comparación al Placebo		p = 0,0016

No se produjeron episodios de hipoglucemia severa en el grupo TI. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de episodios hipoglucémicos entre aquellos sujetos que recibieron placebo y los que recibieron TI. (Tabla 3).

5

TABLA 3

Incidencia de la Hipoglucemia después de la Administración Pulmonar de la IT

10

	Insulina Technosphere®	Placebo Technosphere®
Hipoglucemia (% de pacientes)	42,6%	35,5%
Hipoglucemia (eventos/semana)	0,16	0,20

15

Las pruebas de función pulmonar, incluyendo DL_{CO} (capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono) (Tabla 4), FEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo), y volumen alveolar total (capacidad vital forzada, FVC) no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con TI en comparación con sus valores basales o con los resultados de los que recibieron placebo (Figura 19).

20

TABLA 4

Función Pulmonar Después de la Administración Pulmonar de la IT

25

DLco	Insulina Technosphere®	Placebo Technosphere®
0 semanas	24,9 ± 4,8	26,5 ± 5,6
12 semanas	25,0 ± 4,5	25,7 ± 5,2

30

35

No hubo evidencia de inducción de anticuerpos anti-insulina con TI (Tabla 5) o un aumento de peso (Figura 18) durante el período de 12 semanas de exposición.

40

TABLA 5

Incidencia de los Anticuerpos a la Insulina después de la Administración Pulmonar de la IT

45

	Insulina Technosphere®	Placebo Technosphere®
Negativa en la Visita 1/ Negativa en la Visita 9	38	34
Negativa en la Visita 1/ Positiva en la Visita 9	2	3
Positiva en la Visita 1/ Positiva en la Visita 9	8	10
Positiva en la Visita 1/ Negativa en la Visita 9	2	4

50

55

60

En conclusión, este estudio ha demostrado que Tecnosphere® insulina pulmonar, en respuesta a la cinética de la fase temprana de la liberación de insulina, cuando se utiliza en pacientes con un control glucémico inadecuado previo, con dieta únicamente y solo ejercicio o en terapia con un fármaco por vía oral, mejoró seguramente y significativamente el control glucémico sin aumento significativo de la incidencia de hipoglucemia, sin inducción de anticuerpos anti-insulina, sin tendencia hacia el aumento de peso, y sin pruebas de impacto global sobre la función pulmonar.

65

ES 2 362 220 T3

Ejemplo 6

FDKP/Insulin proporciona control glucémico cuando se administra desde 10 minutos antes a 30 minutos después del comienzo de una comida

5 Se llevó a cabo un ensayo clínico para evaluar la cadencia en la administración vía pulmonar de la insulina compleja FDKP en forma de polvo seco (FDKP/Insulin; también conocida como Tecnosphere®/Insulin, TI). Los sujetos fueron
10 pacientes con diabetes tipo 1 que no estaban recibiendo ningún medicamento, salvo la insulina, para el tratamiento de su diabetes, ni ningún otro fármaco que afectara al metabolismo de hidratos de carbono. El ensayo fue un estudio
15 prospectivo, de un solo centro, aleatorio, cruzado, y abierto. En cada una de las 8 visitas del tratamiento, los sujetos inhalaban una dosis única individualizada 10 minutos antes (B10), inmediatamente antes (C0), 15 min después (A15), o 30 minutos después (A30) de ingerir una comida isocalórica (I; de aproximadamente 500 kcal) o hipercalórica (H; de aproximadamente 720 kcal). Cada participante recibió cada uno de los ocho posibles tiempos en la combinación
administración/comida (i.e., B10I, B10H, C0I, C0H, A15I, A15H, A30I y A30H) en distintas ocasiones y en orden
aleatorio, dejando transcurrir de 1 a 14 días entre las visitas durante el tratamiento (ver Figura 20). Las muestras de
sangre tomadas antes y después de la inhalación de TI y el consumo de comida se utilizaron para determinar los
parámetros farmacocinéticos de la glucosa y la insulina.

20 La dosis de TI fue individualizada para cada sujeto. La dosis individualizada se basó en el contenido de carbohidratos de la comida que iba a ser consumida en la visita durante el tratamiento, el factor de corrección para la biodisponibilidad de TI, y el factor individual “factor insulina” (Fi), fue determinado durante una visita preliminar antes de la primera visita durante el tratamiento. El método de la individualización de dosis se calculó en cada visita durante el tratamiento de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$25 \quad IU_{dose} = (BE * Fi) / 0.30$$

Donde:

30 la dosis IU era el número de IU que debían de ser administradas

BE (la unidad de pan, Brot-Einheit,) era 1/10 del contenido de carbohidratos (en gramos) de la comida que se consumía (5 para la isocalóricas y 8.5 para las comidas hipercalóricas, respectivamente)

35 Fi es el factor individual de insulina, equivalente a las unidades de insulina necesaria para cubrir un BE.

0,30 es el factor de corrección de la biodisponibilidad de TI.

40 Después del cálculo, la dosis de TI se redondeó a dosis más próximas que pueden ser administradas utilizando los múltiples cartuchos de TI, que contienen 6 U, 12 U, o 24 U de insulina.

45 En las visitas durante el tratamiento, la insulina se administró por vía intravenosa a una velocidad de 1 UI/hora y la glucosa se administró a una tasa ajustada para alcanzar una concentración de glucosa estable en sangre capilar dentro del rango de 80 a 140 mg/dl antes de las comidas y/o inhalación de TI. Esta infusión se mantuvo sin ajustes durante el estudio. Muestras de sangre venosa se recogieron a intervalos variables, comenzando a los 45 min antes de la comida principal y continuando hasta cuatro horas después de la ingesta. Las muestras se utilizaron para la determinación de las concentraciones de glucosa en sangre (suero) e insulina sérica.

50 La variable principal de eficacia fue la concentración de glucosa en sangre. Además de ofrecer un perfil de la concentración de glucosa en sangre antes y después de TI y la administración de comida, los valores de la concentración de glucosa en la sangre se utilizaron para calcular los siguientes parámetros farmacocinéticos a fin de describir la salida total de glucosa:

55 Concentraciones de glucosa máxima (C_{max}) y mínima (C_{min}) en sangre después empezar a comer, corregidas para valores basales.

Concentración de glucosa mínima (C_{min}) en sangre después de la inhalación de TI, corregida para valores basales.

60 Tiempo para C_{max} (T_{max}), y tiempo para C_{min} (T_{min}), y el tiempo para la última salida de glucosa por encima de los niveles basales después del inicio de una ingesta (T_x).

El área bajo la curva de concentración de glucosa en sangre (AUC) se calculó mediante el método trapezoidal para tres períodos distintos:

65 AUC: de 10 minutos antes a 240 minutos después del inicio de la ingesta

AUC1: desde 10 minutos antes de Tx, y

ES 2 362 220 T3

AUC2: desde Tx a 240 minutos después del inicio de la ingesta.

Concentración de glucosa en sangre en una hora (BG1) y 2 horas (BG2) después del inicio de la ingesta.

5 Para asegurar que los valores basales fueran similares entre los tratamientos, los valores de la glucosa en sangre e insulina sérica inicial se calcularon sobre un promedio en las medidas tomadas en los -45, -30 y -20 min. anteriores a una ingesta.

10 La variable secundaria de eficacia fue la concentración sérica de insulina. La absorción de la insulina se supone que es independiente del tiempo de la dosis en relación con las comidas. El perfil farmacocinético para la insulina se determinó en base a valores de insulina en suero normalizados para la dosis y usando como tiempo de la dosificación $T = 0$ para todas las series de datos. Se calcularon las medias de C_{max} (pico de concentración de insulina), AUC (área bajo la curva de concentración de insulina- tiempo), T_{max} (tiempo desde la dosificación hasta el pico de concentración), tiempo de dosificación para alcanzar el 50% de la C_{max} ($T_{50\%}$ temprano), y el tiempo desde T_{max} a una disminución de 15 50% en C_{max} ($T_{50\%}$ tardío). Siguiendo la normalización (a un hipotético 100 UI) para la dosis individual, se determinó la variación inter e intra individual como el CV% para la media de C_{max} individual y AUC.

20 La variable principal de eficacia fue la concentración de glucosa en sangre. El efecto del ritmo de administración de TI en la media (SD) de concentraciones de glucosa en sangre corregidas en la línea basal antes y después de una comida isocalórica o hipercalórica se ilustra en la Figura 21 para la principal población de eficacia. En general, comparando las salidas de glucosa en sangre, mientras que fue mayor después de la comida hipercalórica que la comida isocalórica, fueron similares en el perfil de los dos tipos de comida, pero dependiendo del tiempo de administración de TI (Figura 21). En particular, cuando se inhala TI 10 minutos antes o comida, se produjo un descenso inicial en los niveles de glucosa en la sangre. Después de alcanzar su punto más bajo cerca de 10 minutos después del comienzo de la 25 comida, los niveles de glucosa sanguínea se elevaron por encima de los niveles basales aproximadamente 30 minutos más tarde. En comparación, cuando se inhala TI 15 o 30 minutos después del comienzo de la comida, los niveles de glucosa subieron por encima del valor basal en aproximadamente 10-15 minutos después de iniciar el consumo de comida (Figura 21).

30 Una comparación de los parámetros farmacocinéticos de glucosa en la sangre después de cada tipo de comida y para cada tiempo de administración de TI se muestra en la Tabla 6 para la población principal de eficacia. Según lo indicado por la media de los niveles mínimos de glucosa en sangre (C_{min} , expresado como el cambio desde el valor basal) y el período inicial del área bajo la curva de concentración de glucosa (AUC1), la mayor reducción de la glucosa en la sangre se produjo cuando TI fue inhalado 10 min antes de que los sujetos empezaran a comer ya 35 sea la comida isocalórica o hipercalórica (C_{min} -21 mg/dL y -27 mg/dl, respectivamente, AUC1 -722 y -907 min* mg/dl, respectivamente) (tabla 6). Cuando TI se inhaló o 10 minutos antes o inmediatamente antes del consumo de comidas, los niveles de glucosa sanguínea alcanzaron su punto más bajo en aproximadamente 10 a 13 minutos (según lo indicado por la mediana T_{min}), y no aumentaron por encima de los niveles basales hasta 20 o 30 minutos más tarde (según lo indicado por la mediana Tx) (Tabla 6). En comparación, cuando TI se inhaló 15 minutos o 30 minutos 40 después del inicio del consumo de comida, la reducción de la glucosa en la sangre fue menor (C_{min} -10 a -13 mg/dl; AUC1 -141 a -176 min * mg/dl), ocurrió antes (T_{min} 3 a 5 minutos), y fue de más corta duración (aproximadamente de 6 a 7 minutos). Las mayores disminuciones individuales de la glucosa en sangre fueron en sujetos que inhalaban TI inmediatamente antes del consumo de una comida isocalóricas ó hipercalórica (C_{min} -58 mg/dl y -57 mg/dl, respectivamente).

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 362 220 T3

TABLA 6

Sumario de los Parámetros Farmacocinéticos de la Glucosa en Sangre por la Comida y Cronometraje de la Administración de Insulina Technosphere®

Parámetro	Comida Isocalórica				Comida Hipercalórica			
	Cronometraje de la Dosificación				Cronometraje de la Dosificación			
	B10	C0	A15	A30	B10	C0	A15	A30
	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12
C_{min} (mg/dL)	-21 (14)	-18 (15)	-11 (14)	-13 (7)	-27 (8)	-16 (14)	-11 (7)	-10 (7)
T_{min} (minutos)	10	13	5	5	13	10	5	3
C_{max} (mg/dL)	86 (28)	84 (38)	88 (36)	81 (23)	119 (46)	130 (40)	116 (50)	113 (47)
T_{max} (minutos)	165	135	150	120	180	180	150	165
ABC1 (min*mg/dL)	-122 (950)	-648 (840)	-154 (180)	-176 (176)	-907 (511)	-418 (549)	-149 (148)	-141 (149)
ABC2 (min*mg/dL)	11499 (4640)	10989 (7030)	13055 (7616)	12431 (4682)	14818 (6018)	17395 (6050)	16346 (8326)	18402 (8968)
ABC (min*mg/dL)	10777 (5339)	10342 (7349)	12901 (7739)	12255 (4895)	13911 (5840)	16977 (6008)	16197 (8407)	18261 (8982)
BG1 (mg/dL)	21 (32)	23 (25)	41 (32)	55 (23)	16 (23)	33 (21)	38 (31)	65 (24)
BG2 (mg/dL)	68 (34)	71 (34)	78 (32)	68 (32)	81 (28)	101 (33)	82 (47)	89 (46)
T_x (minutos)	36,6	36,9	11,7	11,3	42,2	33,2	12,4	10,3
Todos los valores son presentados como promedios excepto para T_{min} , T_{max} y T_x , los cuales son intermedios.								

Los valores medios de C_{max} (expresado como el cambio desde el valor basal), AUC, y AUC2 fueron generalmente comparables si TI se administra antes o después de un determinado tipo de comida, aunque todos fueron más bajos después de la comida isocalórica que los de la comida hipercalórica (Tabla 6). El tiempo medio para C_{max} (T_{max}) osciló entre 120 y 165 minutos para la comida isocalórica y entre 150 y 180 minutos para la comida hipercalórica. Los niveles medios de glucosa en la sangre una hora (BG1) y dos horas (BG2) después del inicio de la ingesta no mostraron relación con el tiempo de inhalación de TI relativos a cualquiera de las comidas (Tabla 6), aunque BG1 fue la más baja cuando TI se dio 10 minutos antes el inicio de una comida y más alta cuando se dio 30 minutos después del comienzo de una ingesta.

Los efectos comparativos para diferentes tiempos de la inhalación de TI sobre los parámetros farmacocinéticos de glucosa seleccionados se expresaron como la relación entre el valor en el correspondiente C0 (i.e., B10/C0, A15/C0 y A30/C0) para cada tipo de comida. Estas relaciones, junto con sus intervalos de confianza del 95% (IC), se resumen en la Tabla 7 (población principal de eficacia). Estos resultados indicaron que los efectos comparativos en la inhalación de TI inmediatamente antes del consumo de comidas no eran diferentes a los inhalados 10 minutos antes del consumo de las comidas en cualquier parámetro farmacocinético (i.e. la mayoría de relaciones B10/C0 estaban cerca de 1 y el 95% CI dentro de un rango de 1). La mayoría de las comparaciones tampoco mostraron ninguna diferencia entre TI inmediatamente antes de su consumo de comidas y 15 o 30 minutos después.

ES 2 362 220 T3

TABLA 7

Comparación de los Parámetros Farmacocinéticos de Glucosa en Sangre Relativos a la Inhalación de Insulina Technosphere® Inmediatamente Antes del Consumo de Comida

	Comida Isocalórica			Comida Hipercalórica		
	Índice de la Prueba al Parámetro de Referencia			Índice de la Prueba al Parámetro de Referencia		
	B10/C0	A15/C0	A30/C0	B10/C0	A15/C0	A30/C0
Parámetro	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12
C _{min}	0,997 (0,47; 2,112)	0,425 (0,21; 0,860)	0,581 (0,302; 2,112)	1,748 (0,47; 1,112)	0,988 (0,47; 1,112)	0,532 (0,47; 2,112)
AUC1	0,608 (0,133; 2,775)	0,300 (0,067; 1,334)	0,214 (0,053; 0,863)	1,995 (0,803;4,762)	0,381 (0,154; 0,942)	0,334 (0,137;0,814)
C _{max}	1,002 (0,809; 1,240)	1,088 (0,887;1,334)	0,953 (0,784;1,157)	0,848 (0,630;1,143)	0,778 (0,581;1,041)	0,814 (0,616; 1,076)
ABC2	1,077 (0,727; 1,596)	1,035 (0,711;1,506)	1,158 (0,809;1,657)	0,780 (0,49; 1,226)	0,771 (0,496;1,198)	0,907 (0,594; 1,385)
ABC	1,105 (0,555; 2,200)	0,722 (0,378; 1,380)	1,245 (0,671; 2,310)	0,727 (0,426;1,238)	0,753 (0,448; 1,266)	0,910 (0,553; 1,500)
BG1	0,833 (0,451;1,536)	1,203 (0,656; 2,207)	7,932 (1,143; 3,267)	0,768 (0,491;1,20)	1,256 (0,810; 1,948)	1,985 (1,379; 2,857)
BG2	0,630 (0,258; 1,536)	1,109 (0,468; 2,627)	0,906 (0,399; 2,058)	0,771 (0,53; 1,114)	0,665 (0,464; 0,953)	0,758 (0,537; 1,069)
Todos los valores están presentados como índice (95% de intervalo de confianza).						

La variable de eficacia secundaria fue la concentración de insulina en suero. El perfil de la media (SD) de las concentraciones séricas basales corregidas de insulina después de la inhalación de TI se ilustra en la Figura 22 para la población principal de eficacia. Hubo un fuerte aumento de la insulina en suero inmediatamente después de la inhalación de TI, que era independiente del tiempo de dosificación y del tipo de comida. Las concentraciones séricas de insulina alcanzaron un pico en aproximadamente 15 minutos después de la dosis y posteriormente disminuyó rápidamente hasta 60 minutos tras la administración, después de lo cual se produjo una disminución más lenta, consistente en una eliminación de primer orden.

Una comparación de los parámetros farmacocinéticos de la insulina en suero para cada momento de la administración de TI en relación con cada tipo de ingesta se muestra en el cuadro 8 para la población principal de eficacia. En general, la media C_{max} (expresada como el cambio del valor basal) y los valores de AUC de insulina en suero fueron generalmente comparables, independientemente del tipo de comida y si TI se dio antes o después de la ingesta (Cuadro 8). Independientemente del tipo de comida y del tiempo de la administración en relación con la comida, las concentraciones séricas de insulina aumentaron rápidamente después de la inhalación de TI, con el T_{50%} temprano en un intervalo de tres a cinco minutos y observándose un pico en las concentraciones de 10 a 20 min después de la administración. A partir de entonces, las concentraciones séricas de insulina disminuyeron, con el T_{50%} tardío de entre 33 y 43 minutos, y de nuevo no mostraron variación en consonancia con el tiempo de inhalación de TI o el tipo de comida (Cuadro 8).

ES 2 362 220 T3

TABLA 8

Sumario de los Parámetros Farmacocinéticos de Insulina en Suero por Comida y Cronometraje de la Administración de Insulina Technosphere®

5

10

15

20

25

	Comida Isocalórica				Comida Hipercalórica			
	Cronometraje de Dosificación				Cronometraje de Dosificación			
	B10	C0	A15	A30	B10	C0	A15	A30
Parámetro	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12
C_{max} (mIU/L)	207 (145)	179 (125)	188 (137)	215 (196)	211 (138)	137 (74)	191 (114)	193 (163)
T_{max} (minutos)	13	15	15	15	10	20	15	15
ABC (min*mIU/L)	12635 (15681)	11291 (17449)	11642 (18373)	12649 (14838)	10654 (7623)	7710 (7313)	12874 (16785)	11662 (13210)
T_{50%} Temprano (min)	4	4	3	3	4	5	4	3
T_{50%} Tardío (min)	40	40	33	43	43	42	39	39
Todos los valores son presentados como promedios excepto para T_{max} y T_{50%}, los cuales son intermedios.								

Por lo tanto la inhalación de una dosis individualizada de TI proporciona un control glucémico en pacientes con diabetes tipo 1 que consumen comidas isocalóricas ó hipercalóricas. No hubo diferencias en la farmacocinética de la insulina basadas en el tiempo de administración en relación con las comidas. La administración de TI entre 10 minutos antes de la hora del primer bocado de comida y hasta 30 minutos después de comenzar la ingesta proporciona un control glucémico comparable en el período postprandial.

Ejemplo 7

35

Biodisponibilidad de la insulina en la formulación de dicetopiperazina pulmonar

Sujetos y métodos

El estudio se realizó con 5 voluntarios masculinos sanos. Los criterios de inclusión fueron una buena salud, a juzgar por el examen físico, edad: 18 a 40 años, índice de masa corporal: 18-26 kg/m², capacidad para alcanzar flujo inspiratorio con un pico de $\geq 4 U_{sec}$ medida por un equipo de espirometría asistido por ordenador y un FEV1 igual o superior al 80% del valor previsto como normal (VEF1 = volumen espiratorio forzado en un segundo). Los criterios de exclusión fueron la diabetes mellitus tipo 1 o 2, la prevalencia de anticuerpos anti-insulina humana, un historial de hipersensibilidad a la medicación del estudio o a medicamentos con estructuras químicas similares, historia o alergias severas o múltiples, el tratamiento con cualquier otro fármaco en investigación en los últimos tres meses antes de entrar en el estudio, enfermedad mortal progresiva, historia de abuso de drogas o alcohol, tratamiento farmacológico actual con otro fármacos, historial significativo de enfermedades cardiovasculares, respiratorias, gastrointestinales, hepáticas, renales, neurológicas, psiquiátricas y/o hematológicas, infección del tracto respiratorio en curso o afecciones definidas como en los fumadores con evidencias en el historial de tabaquismo o el consumo de nicotina.

50

Realización del estudio

En la mañana de las jornadas de estudio, los sujetos llegaron al hospital (en ayunas, a excepción de agua, desde la medianoche en adelante) a las 7:30 am a los sujetos se les restringió la actividad física excesiva y la ingesta de alcohol durante 24 horas antes de cada día de tratamiento. Fueron asignados al azar a uno de los tres grupos de tratamiento. Los sujetos recibieron una infusión constante de insulina regular humana intravenosa, que se mantuvo a $0.15 \text{ mU min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, de modo que las concentraciones de insulina en suero se establecieron en 10 a $15 \mu \text{ mU/ml}$ durante un período de dos horas antes del punto de tiempo 0. Esta infusión de dosis baja se continuó durante toda la prueba para suprimir la secreción endógena de insulina. El nivel de glucosa en sangre se mantiene constante en un nivel de 90 mg/dl a lo largo de la pinza de glucosa por un sistema que controla la infusión de glucosa (BiostatorTM). El algoritmo de la pinza de glucosa se basó en la concentración de glucosa en la sangre real medido y el grado de variabilidad en los minutos previos para calcular las tasas de infusión de glucosa para mantener la concentración de glucosa en sangre constante. La aplicación de insulina (5 UI IV o 10 UI SC inyectado o inhalado en tres respiraciones profundas por cápsula (2 cápsulas con 50 U cada una) se aplica con un dispositivo de inhalación comercial (Boehringer Ingelheim)) y finalizó inmediatamente antes del punto de tiempo 0. La duración del experimento pinza fue de seis horas desde el punto de tiempo 0. Se midieron las tasas de infusión de glucosa, la glucosa en sangre, la insulina en suero y péptido C.

65

ES 2 362 220 T3

Bioeficacia y biodisponibilidad

Para determinar la bioeficacia, se calcularon las áreas bajo la curva de la tasa de infusión de glucosa se calcularon para las primeras tres horas (AUC_{0-180}) después de la administración y para un período total de observación de seis horas después de la administración (AUC_{0-360}) y se correlacionaron con la cantidad de insulina aplicada. Para determinar la biodisponibilidad, se calcularon las áreas bajo la curva de las concentraciones de insulina para las tres primeras horas (AUC_{0-180}) después de la administración y para el período de observación global de seis horas después de la administración (AUC_{0-360}) y se correlacionaron con la cantidad de la insulina aplicada.

En este estudio de pinza, la inhalación de 100 U de Tecnosphere®/Insulin fue bien tolerado y demostró un importante efecto en la disminución de la glucosa en sangre con una relativa biodisponibilidad de 25,8% para las primeras tres horas según lo calculado a partir de las concentraciones de insulina en suero obtenidas. Technospheres® son micropartículas (también conocido aquí como microesferas) formadas por dicetopiperazina que se auto-ensamblan ordenadas en una red matriz a pHs particulares, por lo general a pH bajo. Por lo general, se fabrican con un diámetro medio entre aproximadamente 1 y 5 μm .

Resultados

Los resultados farmacocinéticos se ilustran en las figuras. 23 y 24 y en la Tabla 9.

Resultados de eficacia

La inhalación de 100 U de TI mostró un pico de concentración de insulina después de 13 minutos (por vía intravenosa (IV) (5 UI): 5 minutos, por vía subcutánea (SC) (10 UI): 121 min) y el retorno de los niveles de insulina a los valores basales después de 180 minutos (IV: 60 min, SC: 360 min). La acción biológica, medida por la tasa de infusión de glucosa alcanzó su punto máximo después de 39 min IV: 14 min, SC: 163 min) y se prolongó durante más de 360 min (IV: 240 min, SC>360 min). La biodisponibilidad absoluta (respecto a la aplicación IV) fue de $14,6 \pm 5,1\%$ para las primeras tres horas y $15,5 \pm 5,6\%$ para las primeras seis horas. La biodisponibilidad relativa (en comparación a la aplicación de SC) fue de $25,8 \pm 11,7\%$ para las primeras tres horas y $16,4 \pm 7,9\%$ para las primeras seis horas.

TABLA 9

Parámetros Farmacocinéticos después de la Administración Pulmonar de la IT

Parámetros Farmacocinéticos			
	Administración Intravenosa	IT Inhalada	Administración Subcutánea
Parámetro Calculado sobre el Índice de Infusión de Glucosa			
$T_{50\%}^*$	9 min	13 min	60 min
T_{max}	14 min	39 min	163 min
$T_{-50\%}^{**}$	82 min	240 min	240 min
T a Línea Basal	240 min	> 360 min	> 360 min
Parámetro Calculado sobre los Niveles de Insulina			
$T_{50\%}^*$	2 min	2,5 min	27 min
T_{max}	5 min	13 min	121 min
$T_{-50\%}^{**}$	6 min	35 min	250 min
T a Línea Basal	60 min	180 min	360 min
*tiempo desde la línea basal a la mitad de los valores máximos			
**tiempo desde la línea basal a la mitad de los valores máximos después de pasar la T_{max}			

Resultados de seguridad

Tecnosphere®/Insulina ha demostrado ser segura en todos los pacientes. Un paciente estuvo tosiendo durante la inhalación, sin otros síntomas o signos de deterioro del sistema respiratorio.

Contusiones

La inhalación de 100 U de TI fue bien tolerado y ha demostrado tener un efecto sustancial en la reducción de glucosa en sangre con una biodisponibilidad relativa de 25,8% para las primeras tres horas calculadas a partir de las concentraciones alcanzadas de insulina en suero.

Resumen

En este estudio, la inhalación de TI ha demostrado en seres humanos sanos tener un perfil de acción-tiempo con un pico rápido de concentración de insulina (T_{\max} : 13 min) un inicio de acción rápido (T_{\max} : 39 min) y una acción sostenida durante más de seis horas. El efecto metabólico total medido después de la inhalación de 100 U de TI era más grande que después de la inyección subcutánea de 10 UI de insulina. La bioeficacia relativa de TI se estableció en el 19,0%, mientras que la biodisponibilidad relativa se determinó que era un 25,8% en las primeras tres horas.

Los datos también demuestran que la inhalación de TI tiene un inicio mucho más rápido en la acción que la inyección de insulina SC que estaba cerca del inicio de la acción de la inyección de insulina IV, mientras que la duración de acción de TI fue comparable a la de la insulina SC inyectada.

El fármaco fue bien tolerado y no se registraron efectos adversos graves durante todo el ensayo.

Ejemplo 8

Tecnosphere®/insulina prandial proporciona significativamente un mejor control de las salidas de glucosa en las comidas que la insulina prandial subcutánea

Tecnosphere®/insulin (TI) es una formulación en polvo seco de insulina humana compuesta por insulina formando un complejo con micropartículas de fumaril dicetopiperazina. Tecnosphere®/Insulin fue administrado por vía pulmonar con un inhalador de polvo seco (MedTone® inhalador) logrando un inicio de acción rápida y una duración de acción en el tiempo suficiente para cubrir la absorción de glucosa de las comidas. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia de la TI administrada pre-prandial en comparación con la insulina regular subcutánea (SC) sobre la concentración de glucosa en sangre durante un período de 7 días de tratamiento.

Dieciséis sujetos no fumadores con diabetes tipo 2 (de 59 años (rango 39-69) años, IMC 29.6 (23.8-34.9) kg/m²; duración media de la diabetes 12,3 años, con función pulmonar normal (volumen espiratorio forzado en 1 seg. y capacidad vital forzada > 80% del valor normal previsto)) y tratados con la terapia insulínica intensiva se inscribieron en este estudio aleatorio, abierto y cruzado de dos fases. Los individuos cubrieron sus necesidades en insulina prandial, ya sea por inhalación de TI o por la insulina SC durante un período de tratamiento de una semana, respectivamente, mientras que continúan su tratamiento con insulina basal. La dosis de insulina TI y SC se determinaron durante un período de 24 horas en casa antes de la aleatorización. Tecnosphere®/insulin se inhaló utilizando un cartucho de 12U ó 24 U a través de un inhalador de mano. Después de un período ambulatorio durante el cual se administró la terapia antes de las comidas asignada, ya sea con SC o TI, se realizaron automediciones de 4 puntos de glucosa en sangre, prosiguieron sus actividades cotidianas y una dieta de 5 a 7 días, y se determinaron las tasas de la glucemia postprandial y de insulina (INS) en suero en casa en condiciones después de la ingestión de un desayuno estándar (496 kcal, 55% carbohidratos) que incluía, bien 48± 9 (media ± SD) U de TI o 14± 5 UI de insulina SC.

Cuando se trataron con insulina SC, los sujetos mostraron la mediana de insulina T_{\max} a 120 minutos con una mediana C_{\max} de 54 μ U/ml. En comparación, cuando fueron tratados con TI, los sujetos mostraron la mediana de insulina T_{\max} de 14 min y la mediana de C_{\max} de 102 μ U/mL (Figura 9). La exposición total de insulina para cada ciclo de tratamiento fue similar en SC y de TI con AUC_{INS} medias medidas de 9155 y 9180 μ U/ml, respectivamente (Figura 10). Las medias de las salidas de glucosa de los valores basales para SC fueron de 85 mg/dL y AUC_{GLU} fue 10.925 min * mg/dl. En comparación, la media de la salida de glucosa de los valores basales para TI fue de 59 mg/dL y AUC_{GLU} fue 6.969 min * mg/dl (Figura 10). Así, la proporción de la salida de glucosa y la exposición a la insulina en las unidades anteriores, es una indicación de la eficacia de la dosis de insulina absorbida, que fue sólo de 0,76 en comparación con alrededor de 1,2 para TI y SC, respectivamente. Los datos demuestran una reducción del 31% ($p = 0,0022$) de la media en la salida de glucosa y una reducción del 36% ($p = 0,0073$) de la exposición a la glucosa durante los 240 minutos medidos para TI en relación con SC.

Con una exposición comparable a la insulina (medida en el plasma) para la cantidad de comida, y composición de la comida, TI prandial resultó ser una mejora significativa para el control del pico de la glucosa postprandial y la cantidad total de glucosa en comparación con SC prandial. Las únicas diferencias entre los tratamientos fueron las formulaciones y los métodos de administración de insulina. TI proporciona T_{\max} insulina que imitaba la cinética de la primera fase en la liberación de insulina, que se produjo en el momento en el que se esperaba que tuviera un efecto sobre la liberación de glucosa hepática. Los niveles de insulina subcutánea fueron muy inferiores a TI durante el primer período postprandial, no muestran un "pico" claro al igual que TI, y han demostrado tener un crecimiento lento hasta un máximo de concentración demasiado tarde de lo esperado para el control en la liberación de glucosa hepática pero suficiente para representar un riesgo de hipoglucemia postprandial tardía.

ES 2 362 220 T3

Ejemplo 9

Reducción marcada de las salidas de glucosa postprandial por inhalación de Tecnosphere®/insulin en comparación con la insulina regular inyectada SC en sujetos con diabetes tipo 2 - Ejemplo 8 reanálisis de datos con ANOVA

5 El valor basal ajustado a la exposición total de insulina postprandial (INS-AUC₀₋₂₄₀ min) fue comparable para TI y para SC (8187±4269 vs. 8302±4025 min* μ U/dl; ns), mientras que el valor basal ajustado de salida de glucosa postprandial (GB-AUC₀₋₂₄₀ min) para TI fue de sólo un 50% de la de SC (5095 ± 5923 min* mg/dL vs 9851 ± 5593 min* mg/dL; p <0.008). En consecuencia, la proporción de salida de glucosa a la exposición a la insulina en las unidades anteriores, fue una indicación de la eficacia de la dosis de insulina absorbida que era alrededor de 0.62 para TI frente a 1.2 para SC. En otras palabras, unidad por unidad de insulina absorbida, para TI fue casi dos veces más eficiente en la eliminación de la glucosa de la sangre. Con TI, la mediana de insulina T_{max} fue más corto (15 vs. 120 min., p <0,001) y la mediana de la C_{max} fue mayor (100 vs. 54 μ U/mL, p = 0,001) que con SC. En consecuencia, el máximo ajuste de salida de la glucosa postprandial en sangre fue un 28% inferior comparando TI con SC (49 vs. 82 mg/dl; p <0,003). La incidencia de hipoglucemia (GB <63 mg/dl o síntomas de hipoglucemia) fue comparable entre TI y SC (6 vs.5 episodios) aunque fue el número de tratamientos lo que presentó (de leve a moderado) los acontecimientos adversos (5 vs. 4 episodios). La hiperglucemia (GB> 280 mg/dl) se presentó más frecuentemente con TI (12 vs. 4 episodios) - con sólo dos pacientes representando 8 episodios.

20 Tecnosphere®/insulin ha mejorado notablemente el control de la glucosa post-prandial en comparación con SC prandial, mientras que las concentraciones totales de insulina en suero fueron comparables entre ambos tratamientos. Esto se atribuyó a un rápido inicio de acción de TI en la que T_{max} de insulina se asemeja a la primera fase de la cinética de la liberación de insulina. Por el contrario, los niveles de insulina SC fueron muy inferiores a los de TI durante el primer período post-prandial y no presentan el pico neto observado con TI. Estos resultados apoyan la conclusión de que TI preprandial fue superior a la insulina SC en proporcionar las necesidades de insulina prandial y en la reducción de la salida de glucosa relacionada con la comida.

Ejemplo 10

30 *Estudio multicéntrico en pacientes tipo 2 que toman TI prandial de forma ambulatoria*

35 Estudios de la farmacocinética y la farmacodinámica de la administración de la insulina humana regular por inhalación pulmonar con Tecnosphere®/insulin (TI) han indicado que la máxima concentración plasmática de insulina se puede lograr en una media de unos 10 a 14 minutos después de la inhalación, que es perfecto para la reproducción de la primera fase de liberación de insulina. La administración de insulina con este perfil cinético de alta reproducibilidad a los pacientes ambulatorios con diabetes no ha sido posible con otros sistemas de insulina disponibles en la actualidad. Estudios, como ejemplos anteriores, han demostrado una reducción del 48% en la salida de glucosa post-prandial con TI en comparación con el equivalente de dosis bio-disponibles de insulina subcutánea (SC) administrado antes de las comidas. En otro estudio multicéntrico de pacientes tipo 2 que toman TI prandial en forma ambulatoria durante 12 semanas, la frecuencia de la hipoglucemia monitorizada prospectivamente fue inferior al 10% de la frecuencia histórica mencionadas para SC de uso ambulatorio.

45 En un estudio asignado aleatoriamente, prospectivo, doble ciego controlado con placebo de titulación forzada de Tecnosphere®/insulin prandial en pacientes con diabetes mellitus del tipo 2, los sujetos recibieron Tecnosphere®/insulin (TI) inhalada, dosificada prandialmente, además de la administración basal de SC de insulina glargina (Lantus®, una forma de insulina de acción prolongada), 227 pacientes fueron estudiados durante 18 semanas. Durante las 4 primeras semanas, los pacientes fueron seguidos en su terapia y después se suprimieron todos los tratamientos anti-hiperglucémico por vía oral y se puso una dosis fija de insulina glargina SC una vez al día, en una dosis suficiente para reproducir los niveles manipulados previamente documentados de glucosa plasmática en ayunas y se estabilizaron en esta dosis. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dosis ciegas de placebo inhalado añadido o dosis ciegas de TI inhaladas que contienen 14, 28, 42 o 56 U de insulina regular humana tomada en el momento de cada comida principal del día en un contexto de titulación forzada durante 4 semanas. En concreto, los sujetos, divididos en cinco cohortes, inicialmente recibieron placebo (micropartículas de Tecnosphere® sin ningún tipo de insulina), junto con la insulina de acción prolongada SC. Después de una semana una cohorte siguió recibiendo placebo y cuatro grupos fueron cambiados a una dosis de TI de 14 U de insulina. Después de una semana tres cohortes fueron cambiados a una dosis de TI de 28 U, y así sucesivamente hasta que la cohorte final alcanzó una dosis de TI de 56 U. Todas las cohortes entonces continuaron con la misma dosis en las restantes ocho semanas del ensayo.

60 Los niveles de HbA1c y las pruebas de comidas (300 min) fueron evaluados en la visita inicial, al inicio del tratamiento asignado aleatoriamente y a su término. Se realizaron comparaciones entre los grupos de tratamiento y el grupo del placebo. La seguridad fue evaluada por la frecuencia de episodios de hipoglucemia definidos y por la medida de una serie de pruebas de función pulmonar, incluyendo FEV₁ y DL_{CO}. La incorporación de TI a la insulina glargina produjo una reducción dosis-dependiente de HbA1c. En los pacientes tratados durante ocho semanas con 56 unidades, la reducción media fue de 0,79% mayor que la observada para el grupo con insulina glargina/placebo. (p = 0,0002). Tecnosphere®/insulin también produce una reducción dosis-dependiente en las salidas de glucosa postprandial con una salida máxima promedio de sólo 34 mg/dL a 56 U (p <0,0001). No hubo episodios de hipoglucemia severa, y la frecuencia de episodios de hipoglucemia moderada o leve no aumenta por encima que la de los sujetos con insulina

glargina sola. No se observaron cambios en los valores basales o entre grupos de dosis en el peso o la función pulmonar. Por lo tanto TI inhalado fue capaz de mejorar el control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2 sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.

5 Ejemplo 11

Comparación en 3 meses en la diabetes tipo 1 para Tecnosphere®/insulina inhalada administrada y la SC insulina de rápida acción análoga a la insulina prandial en un régimen basal/prandial

Este estudio representa la primera evaluación de control a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 1, comparando Tecnosphere®/insulin (TI) con uno análogo de insulina de acción-rápida (RAA, NovoLog®) como elemento de comparación. Los estudios previos de TI han demostrado un control postprandial significativamente mejor que la insulina regular humana por encima de 240 min en los pacientes con diabetes tipo 2.

Los pacientes con diabetes tipo 1 (111 sujetos, de 18 a 80 años de edad; HbA1c $\geq 7,0\%$ y $\leq 11,5\%$) fueron reclutados en un estudio asignado aleatoriamente, abierto, para recibir TI o RAA como insulina en la comida, además de la insulina basal (Lantus®) durante 12 semanas. La valoración de ambos, insulina prandial y basal, quedó a criterio del médico. Al inicio del estudio, semana 8 y semana 12, se llevaron a cabo pruebas de comidas estandarizadas para evaluar las salidas de glucosa por encima de los 300 minutos (420 minutos en la semana 12), los niveles de HbA1c y la función pulmonar (FEV₁ y DL_{CO}) fueron evaluados en ambos grupos. Se observó un máximo más bajo en las salidas de glucosa en las primeras dos horas después de una comida estándar en el grupo que recibió insulina TI en comparación con aquellos que fueron tratados con insulina SC. Durante las siguientes 3-4 horas, la glucemia se mantuvo cerca de los niveles basales en el grupo de TI, pero cayó por debajo en los pacientes tratados con insulina de acción rápida. No se observaron diferencias significativas en los niveles de HbA1c entre los dos grupos de tratamiento. La reducción respecto al valor basal fue de 0.83 (1,11); p <0.001 (media (SD) en el grupo de TI y 0.99 (1.07); p <0.001 en el grupo que recibió SC RAA, sin diferencia estadística entre los grupos (p = 0.458). Al mismo tiempo, el peso corporal disminuyó en un 0.41 (2.22) kg en el grupo de TI, mientras que aumentó en un 0.89 (1.92) kg en el grupo que recibió insulina SC. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa (p = 0.0016). Se observó una mejora en las salidas de glucosa postprandial en sangre en los sujetos que recibieron TI en comparación con RAA. La salida postprandial máxima en la visita 10 fue de 0.92 mmol/L para TI frente a 3.0 mmol/L para RAA. La elevación total de la glucosa postprandial (AUC_{GLU}) fue del 96.7 mmol/L* min. para TI y 400.6 mmol/L * min para RAA. No se observaron efectos adversos sobre la función pulmonar después de 3 meses de tratamiento (el cambio en VEF1 fue -0.064 l (0.189) para TI y -0.072 (0.193) para RAA (p = 0.82, ns), y para DL_{CO} -1.62 (3.29) y -1.094 (3.08) (p = 0.39; ns) respectivamente. Por lo tanto, en un régimen basal/prandial en pacientes con diabetes tipo 1, inhalar TI fue una alternativa adecuada a SC administrada como RAA proporcionando un control glucémico global similar (expresado como el cambio del valor basal de HbA1c) para RAA, mientras que las salidas de glucosa postprandial fueron significativamente menores.

A menos que se indique lo contrario, todos los números expresan las cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción, y así sucesivamente utilizados en la especificación y las reivindicaciones, han de entenderse como modificación en todos los casos por el término “aproximadamente”. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la especificación siguiente y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las características deseadas que se pretende obtener por la presente invención. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico al menos debería ser interpretado a la luz del número de dígitos significativos y aplicando técnicas de redondeo ordinario. A pesar de que los rangos numéricos y los parámetros establecidos en el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se informan tan precisamente como es posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene de manera inherente algunos errores que necesariamente resultan de la desviación estándar que se encuentra en sus respectivas pruebas de medidas.

Los términos “un”, “uno” y “el” y similares referentes utilizados en el contexto para describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se han de ser interpretadas para incluir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o esté claramente en contradicción con el contexto. La relación de rangos de valores aquí tiene como único objetivo servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor por separado dentro del rango. A menos que se indique lo contrario en este documento, cada valor individual se incorpora en la especificación como si fuera citado por separado en este documento. Todos los métodos descritos en este documento se pueden realizar en cualquier orden conveniente a menos que se indique lo contrario en este documento o esté claramente en contradicción con el contexto. El uso de cualquiera o de todos los ejemplos, o el lenguaje del ejemplo (por ejemplo, “tales como”) dispuesto en el mismo, sólo tiene por objeto ilustrar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención como de otro modo se reivindicó. Ningún lenguaje en la especificación debería interpretarse como una indicación de que cualquier elemento que no se reivindica es esencial para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos alternativos o realizaciones de la invención descritos en este documento no deben ser interpretados como limitaciones. Cada miembro del grupo puede ser denominado y reclamado de forma individual o en combinación con otros miembros del grupo o de otros elementos que se encuentran aquí. Se prevé que uno

o más miembros de un grupo puedan ser incluidos o eliminados de un grupo por razones de conveniencia y/o de patentabilidad. Cuando tal inclusión o eliminación se produce, el pliego de condiciones adjunto se considera que contiene el grupo modificado cumpliendo así con la descripción escrita de todos los grupos Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

5

La principal realización de esta invención se describe a continuación, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para realizar la invención. Por supuesto, las variaciones principales en las realizaciones serán evidentes para los expertos en la materia sobre la lectura de la descripción anterior. El inventor espera expertos artesanos para emplear tales variaciones apropiadamente. Y los inventores tratan que la invención pueda ser utilizada de otra manera que la concretamente descrita. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia citada en las reivindicaciones adjuntas como lo permite la ley vigente. Por otra parte, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variantes posibles son abarcadas por la invención a menos que se indique lo contrario en este documento o de otra manera vaya claramente en contradicción con el contexto.

10

Por otra parte, se han hecho numerosas referencias a las patentes y publicaciones a lo largo de esta especificación. Cada una de las referencias citadas anteriormente y las publicaciones están aquí incorporadas de forma individual por referencia en su totalidad.

15

Para terminar, se debe entender que las realizaciones de la invención descritas aquí son ilustrativas de los principios de la presente invención. Otras modificaciones que puedan ser empleadas están dentro del alcance de la invención.

20

Así, a modo de ejemplo, pero no de limitación, las configuraciones alternativas de la presente invención pueden ser utilizadas de acuerdo con lo enseñado aquí. En consecuencia, la presente invención no se limita a lo que, precisamente, muestra y describe la invención.

25

Lo que sigue representa las posibles realizaciones de acuerdo con la invención:

1. El uso de una composición de la insulina en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un paciente con un trastorno relacionado con la insulina en donde la composición es adecuada para la administración pulmonar y es usada en combinación con una insulina basal de acción prolongada para la reducción de las salidas de glucosa postprandial en un paciente con un trastorno relacionado con la insulina donde la incidencia clínicamente relevante de hipoglucemia postprandial tardía se reduce.

30

2. El uso de acuerdo con la realización 1 en donde la composición de la insulina se administra próxima al comienzo de las comidas.

35

3. El uso de acuerdo con la realización 1 en donde dicha composición comprende un complejo entre dicetopiperazina e insulina humana.

40

4. El uso de acuerdo con la realización 3 en donde la citada dicetopiperazina es fumaril dicetopiperazina.

5. El uso de acuerdo con la realización 4 en donde la insulina se administra por inhalación en forma de polvo seco.

6. El uso de acuerdo con la realización 2 en donde la composición de la insulina se administra a partir de aproximadamente 10 minutos antes de comenzar una comida a unos 30 minutos después de comenzar una comida.

45

7. El uso de acuerdo con la realización 1 en donde el trastorno relacionado con la insulina es la diabetes mellitus.

8. El uso de acuerdo con la realización 7 en donde el trastorno relacionado con la insulina es la diabetes mellitus tipo 2.

50

9. El uso de acuerdo con la realización 7 en donde el trastorno relacionado con la insulina es la diabetes mellitus tipo 1.

10. El uso de acuerdo con la realización 1 en donde la salida de glucosa postprandial es menor que las salidas de glucosa postprandial que resultan de una dosis de insulina administrada por vía subcutánea proporcionando una exposición a la insulina prácticamente similar y en donde la salida de glucosa media es al menos un 25% inferior que para la administración subcutánea.

55

11. El uso de acuerdo con la realización 1 en donde las salidas de glucosa postprandial son reducidas respecto a las producidas por el tratamiento con una dosis subcutánea apropiada de insulina sola.

60

12. El uso de acuerdo con la realización 1 en donde la frecuencia de episodios de hipoglucemia postprandial tardía clínicamente relevante es reducida en comparación con el tratamiento con una dosis subcutánea apropiada de insulina sola.

65

13. El uso de una composición de la insulina en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un paciente con un trastorno relacionado con la insulina donde la composición es adecuada para la administración

ES 2 362 220 T3

pulmonar y se utiliza en combinación con una insulina basal de acción prolongada para la reducción de las salidas de la glucosa postprandial en un paciente con un trastorno relacionado con la insulina, y en donde la exposición a la insulina total del paciente ($INS-AUC_{0-y}$, < 3 y <6 horas) no excede sustancialmente a la producida por una dosis adecuada de insulina subcutánea, y donde la salida de glucosa postprandial se reduce.

5

14. El uso de acuerdo con la realización 13 en donde el riesgo de hipoglucemia postprandial tardía no aumenta.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

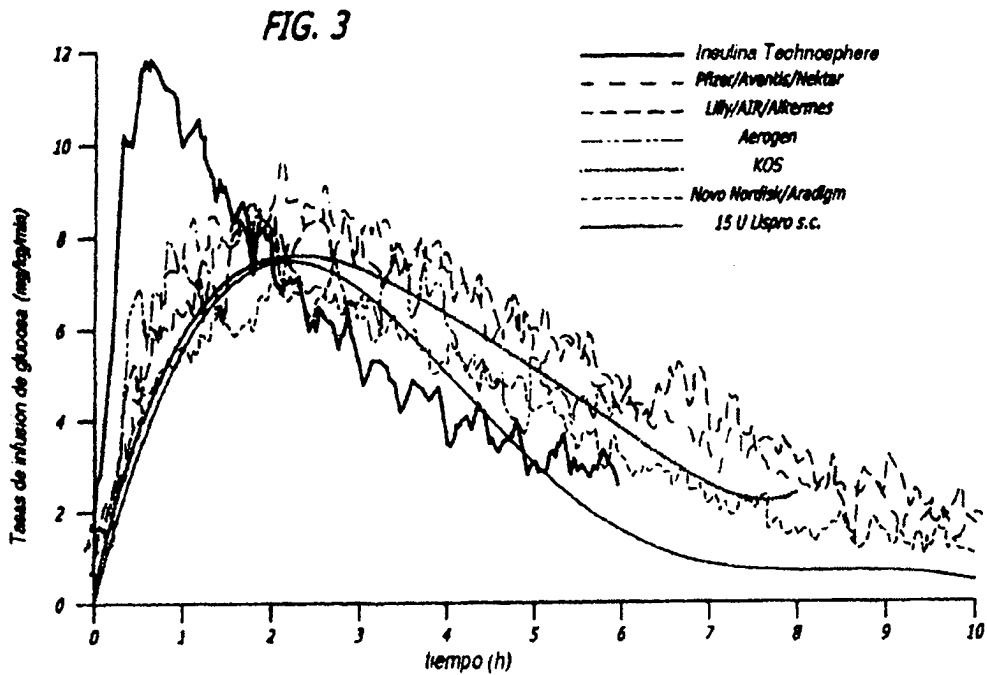
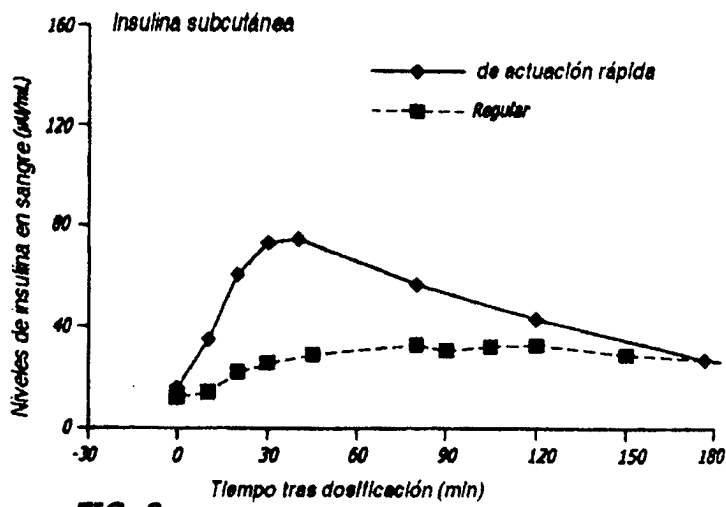
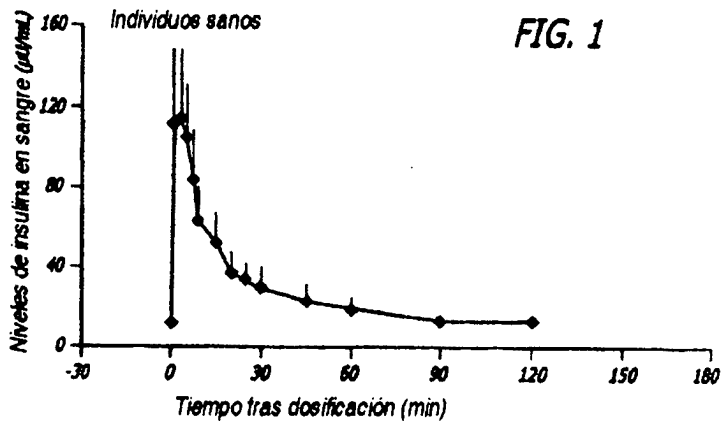
55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una composición de insulina en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un paciente con un trastorno relacionado con la insulina en donde la composición comprende dicetopiperazina e insulina, es adecuado para la administración por vía pulmonar y se utiliza en combinación con una insulina basal acción prolongada.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1 en donde la composición de la insulina se administra próxima al comienzo de las comidas.
3. El uso según la reivindicación 1 en donde la dicetopiperazina es fumaril dicetopiperazina.
- 15 4. El uso según la reivindicación 1 en donde la composición de la insulina es administrada por inhalación en forma de polvo seco.
- 20 5. El uso según la reivindicación 4 en donde la composición de insulina es administrada desde aproximadamente 10 minutos antes de comenzar una comida a unos 30 minutos después del comienzo de una comida.
- 25 6. El uso según la reivindicación 1 en donde el trastornos relacionado con la insulina es la diabetes mellitus.
7. El uso según la reivindicación 6 en donde el trastorno relacionado con la insulina es la diabetes mellitus tipo 2 o diabetes mellitus tipo 1.
- 30 8. El uso según la reivindicación 1 en donde la hipoglucemia postprandial tardía clínicamente relevante se reduce.
9. El uso según la reivindicación 1 en donde el aumento de peso se reduce.
- 35 10. El uso según la reivindicación 1 en donde las salidas de glucosa postprandial son menores que las salidas de glucosa postprandial que resultan de una dosis de insulina administrada por vía subcutánea proporcionando una exposición a la insulina prácticamente similar y en donde la salida de glucosa media es al menos un 25% inferior que para la administración subcutánea.
- 40 11. El uso según la reivindicación 10 en donde las salidas de glucosa postprandial son reducidas respecto a las producidas por el tratamiento con una dosis subcutánea apropiada de insulina sola.
- 45 12. El uso según la reivindicación 10 en donde la frecuencia de episodios de hipoglucemia postprandial tardía clínicamente relevante es reducido en comparación con el tratamiento con una dosis subcutánea apropiada de insulina sola.
- 50 13. El uso de una composición de la insulina en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un paciente con un trastorno relacionado con la insulina cuya composición comprende una dicetopiperazina e insulina, es adecuado para la administración por vía pulmonar reduciendo las salidas de glucosa postprandial en un paciente con un trastorno relacionado con la insulina, y en donde la exposición a la insulina total del paciente ($INS-AUC_{0-y}$, ≤ 3 y ≤ 6 horas) no excede sustancialmente a la producida por una dosis adecuada de insulina subcutánea.
- 55 14. El uso según la reivindicación 13 en donde el riesgo de hipoglucemia postprandial tardía no se incrementa.
- 60 15. El uso según la reivindicación 13 en donde la dicetopiperazina es fumaril dicetopiperazina.
- 65 16. El uso según la reivindicación 13 en donde la composición de insulina es administrada por inhalación en forma de polvo seco.
17. El uso de una composición de insulina en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un paciente con un trastorno relacionado con la insulina en donde la composición comprende dicetopiperazina e insulina, y es adecuada para la administración por vía pulmonar y se utiliza en combinación con un medicamento oral para la diabetes.



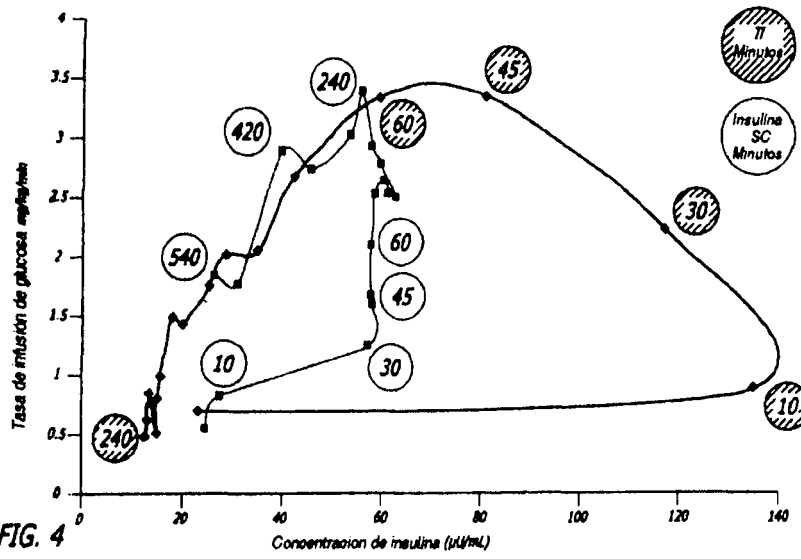


FIG. 5

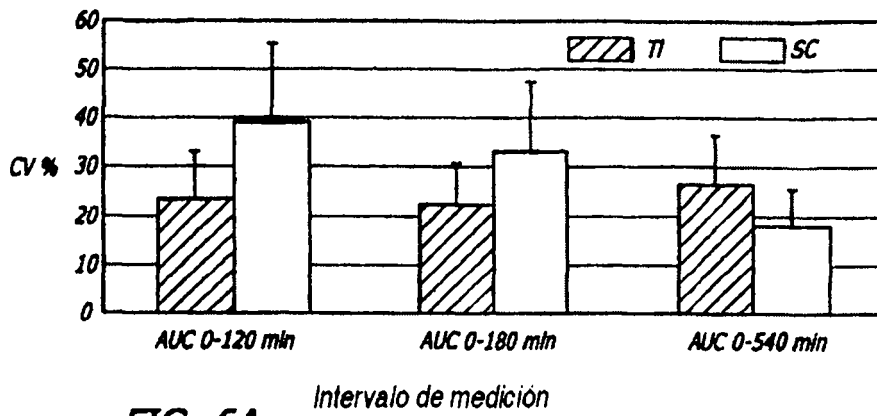
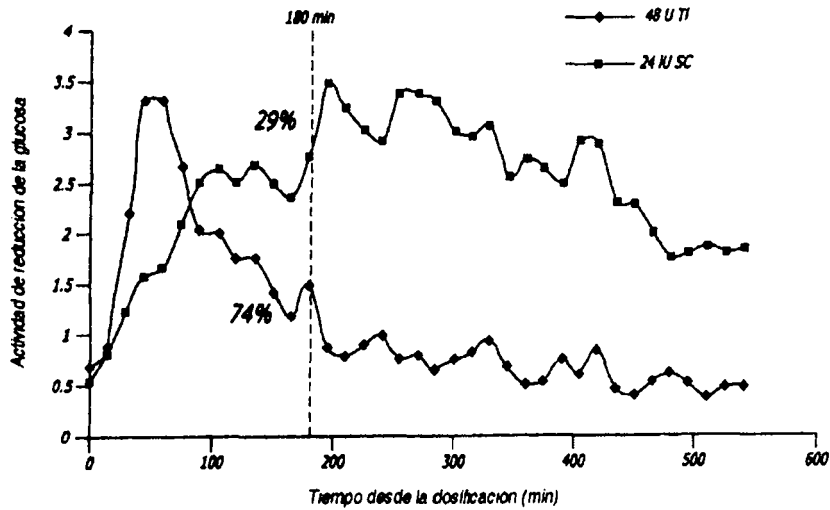


FIG. 6A

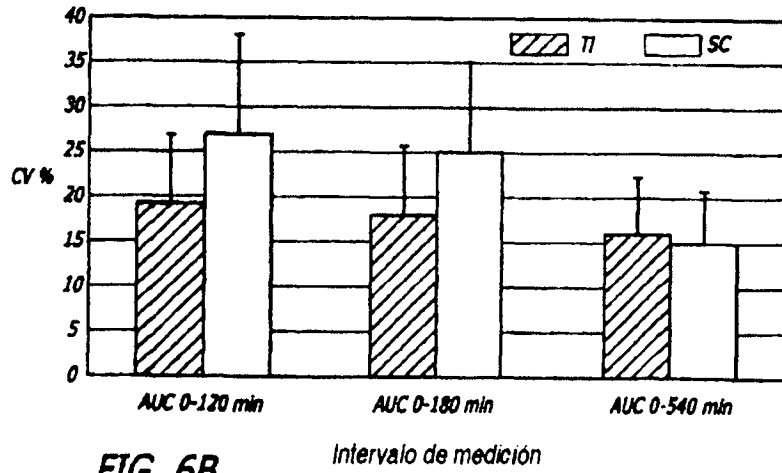


FIG. 6B

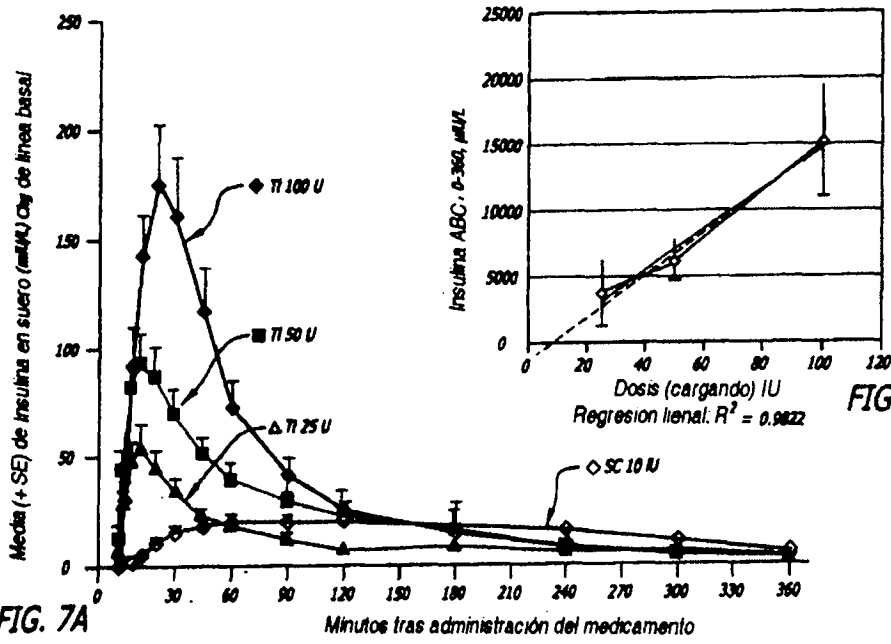


FIG. 7A

FIG. 7B

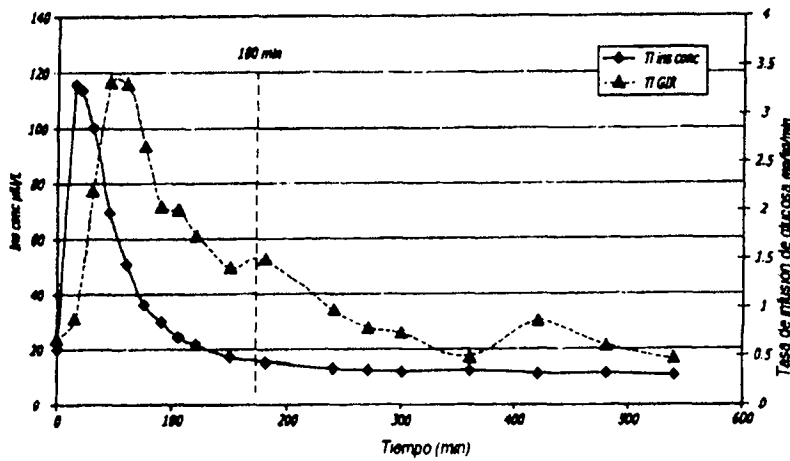


FIG. 8

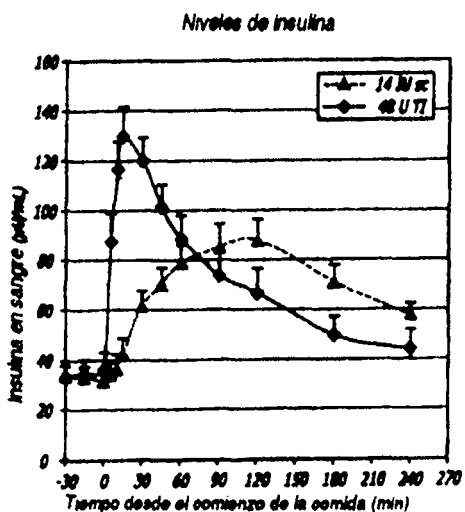


FIG. 9A

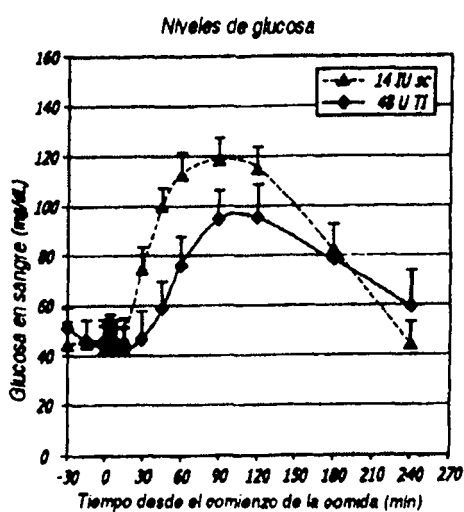


FIG. 9B

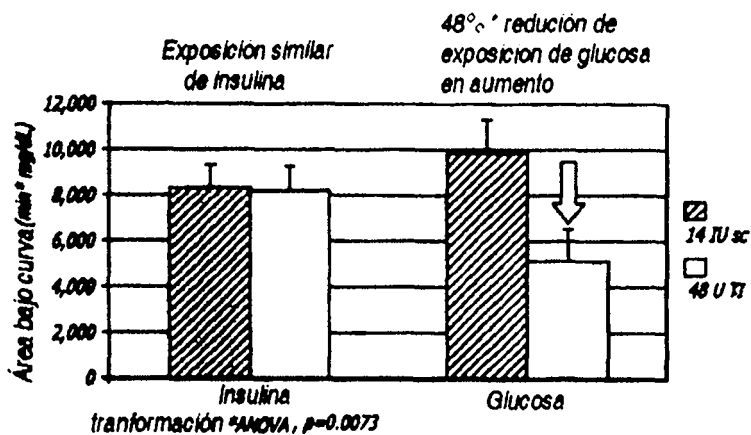


FIG. 10

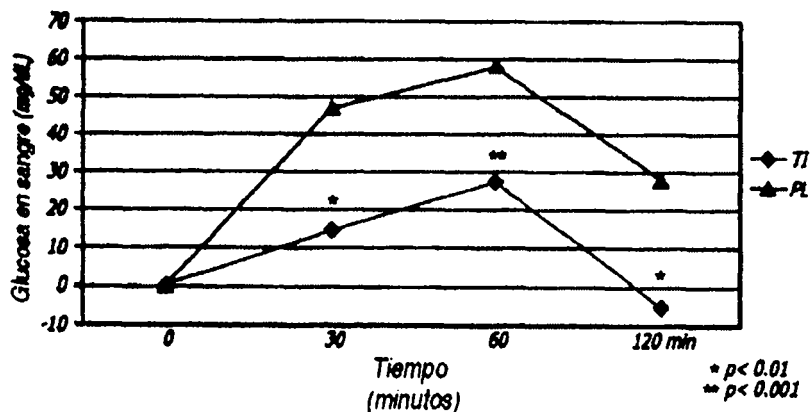


FIG. 11

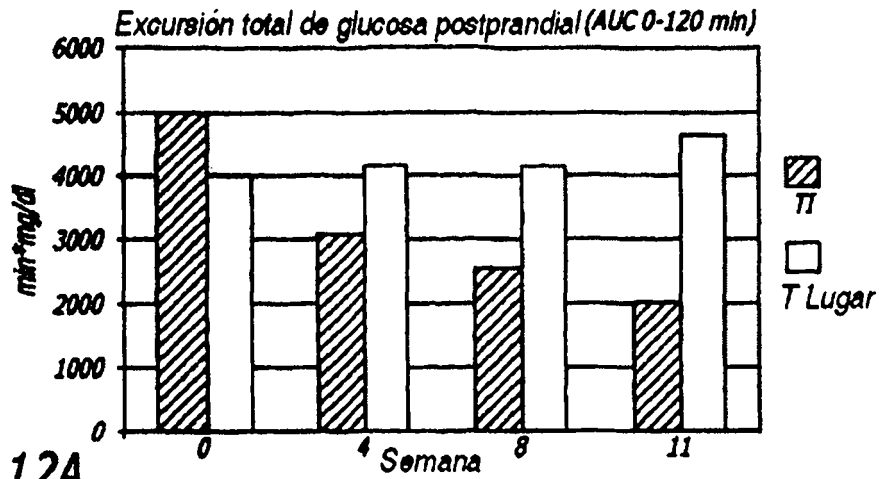


FIG. 12A

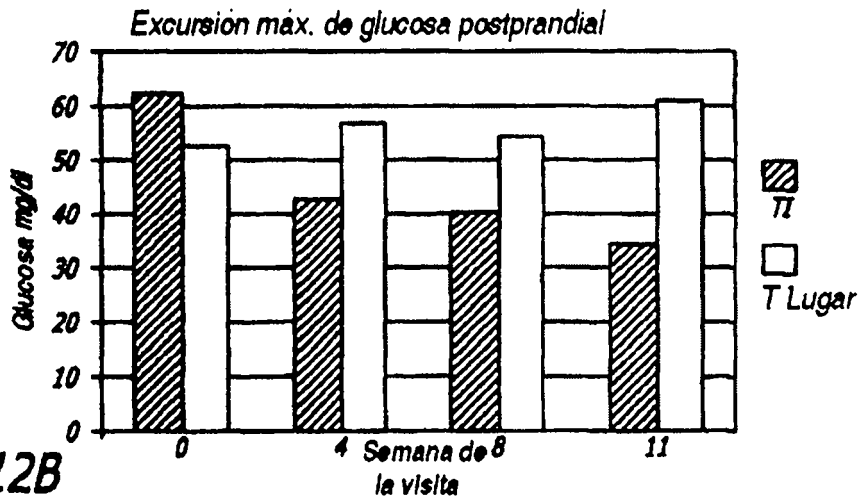
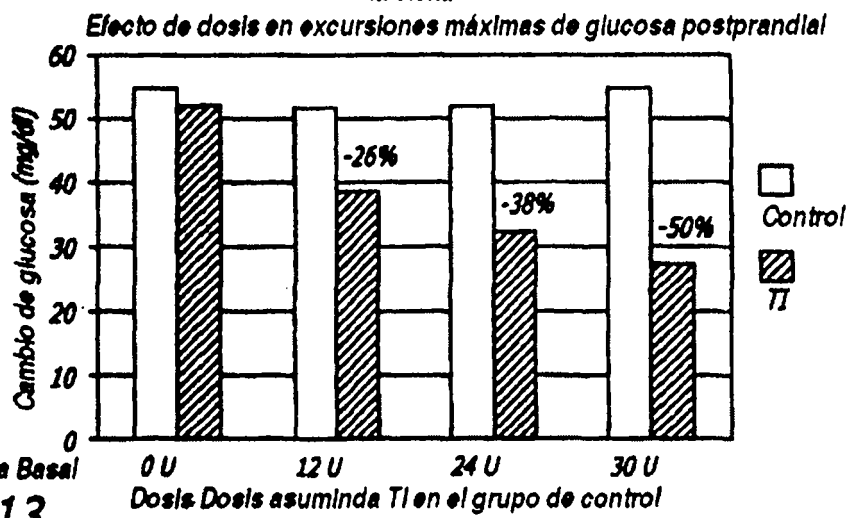


FIG. 12B



Línea Basal
FIG. 13

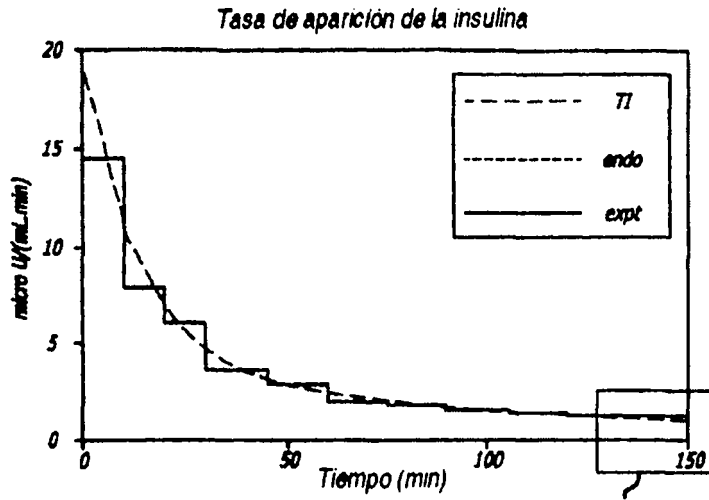


FIG. 14A

14B

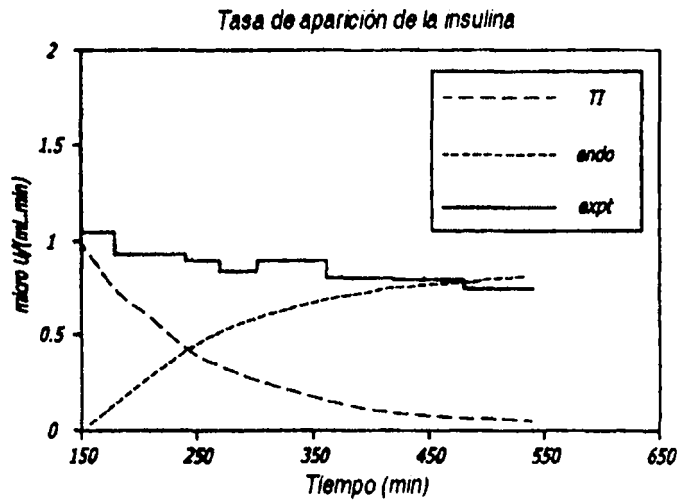


FIG. 14B

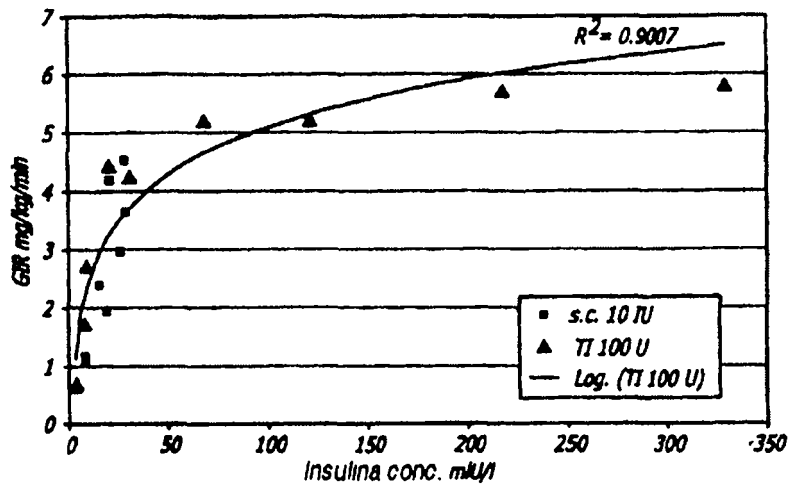


FIG. 15

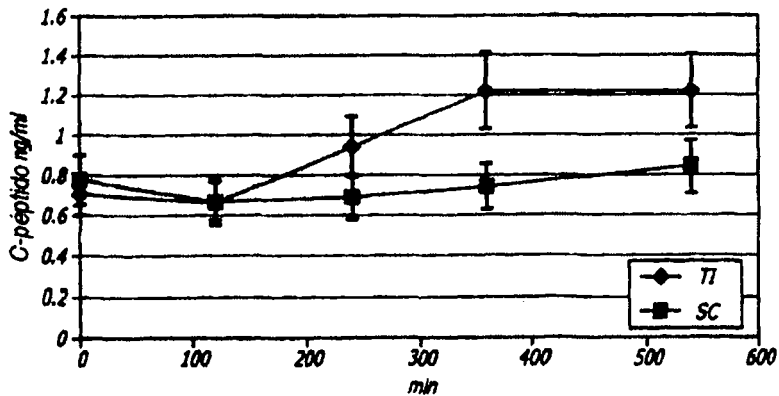


FIG. 16

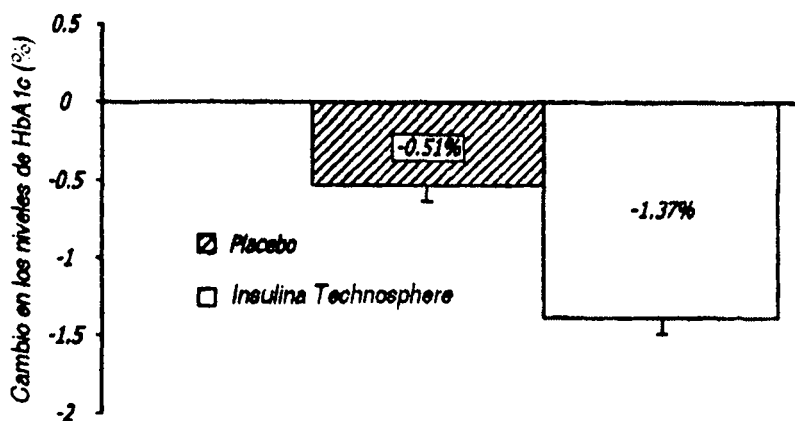


FIG. 17

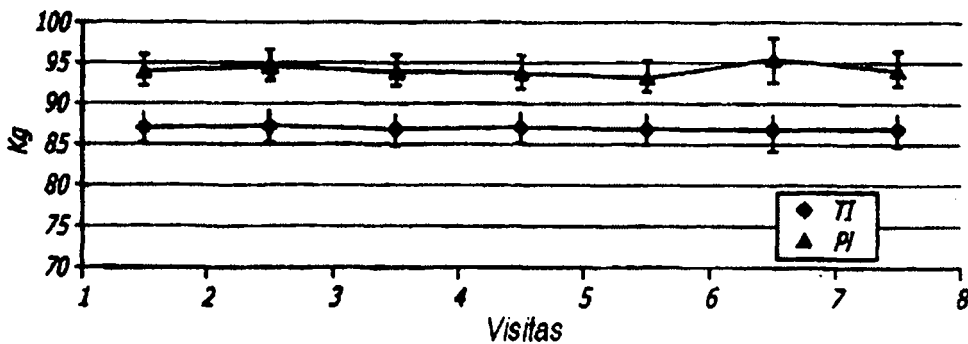


FIG. 18

FIG. 19A

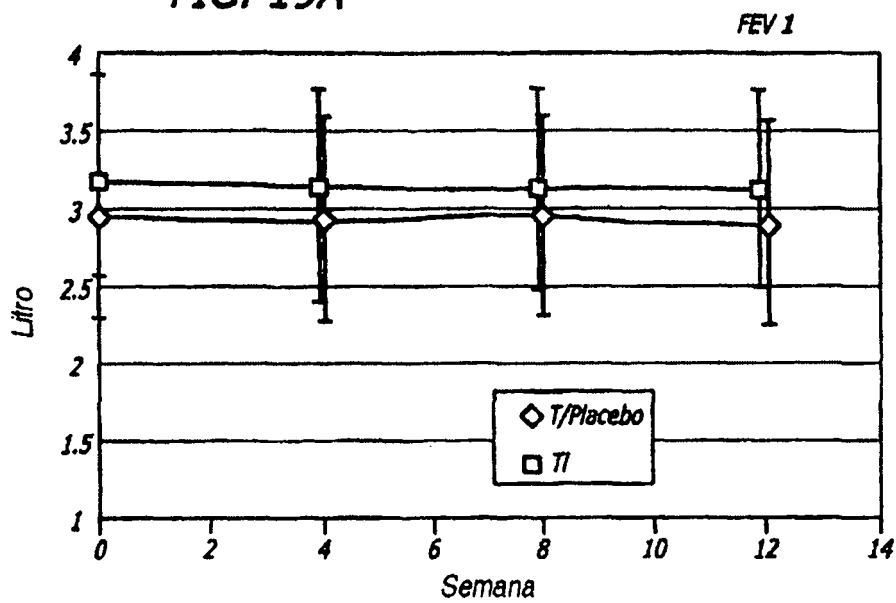
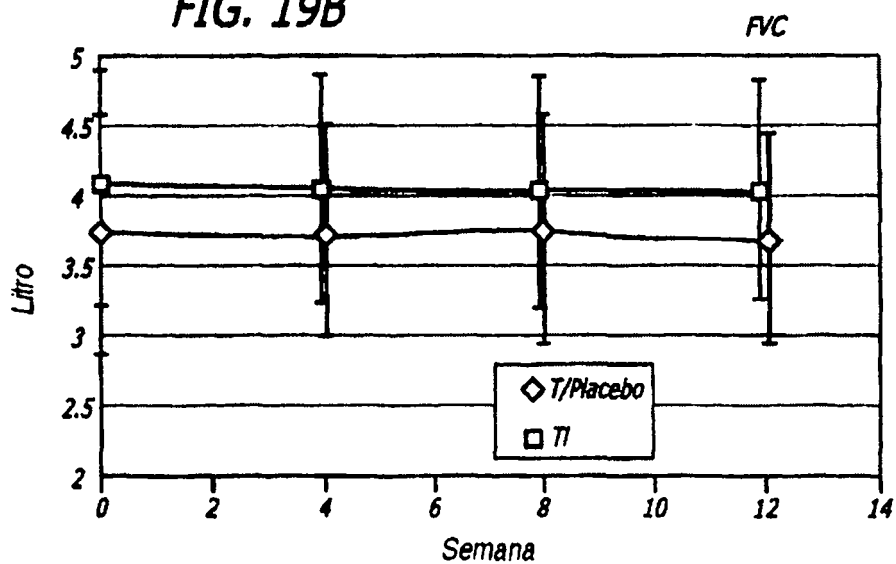
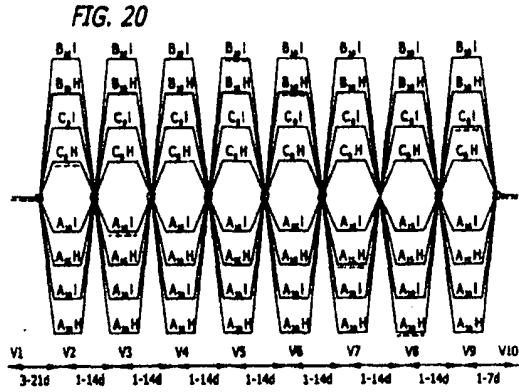


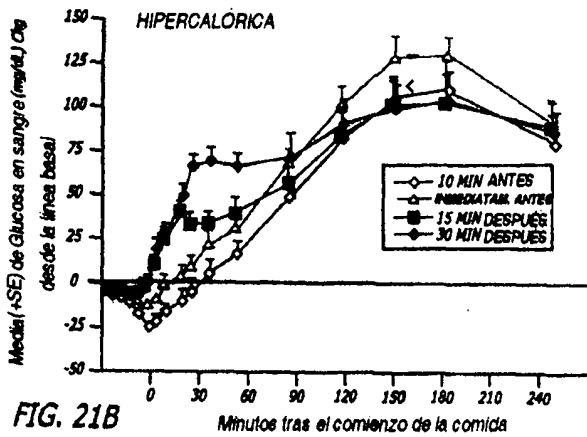
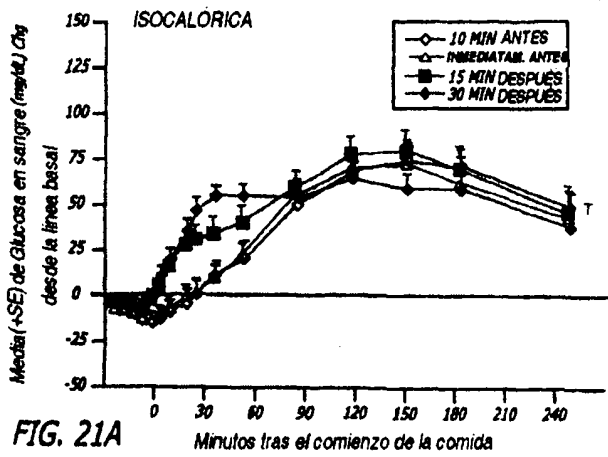
FIG. 19B





----- ejemplo para un paciente

- B₁₀I — Inhalación de Insulina Technosphere 10 min ANTES de una comida isocalórica.
- B₁₀H — Inhalación de Insulina Technosphere 10 min ANTES de una comida hipercalórica.
- C₀I — Inhalación de Insulina Technosphere INMEDIATAMENTE ANTES DE una comida isocalórica.
- C₀H — Inhalación de Insulina Technosphere INMEDIATAMENTE ANTES DE una comida hipercalórica.
- A₁₅I — Inhalación de Insulina Technosphere 15 min DESPUÉS de una comida isocalórica.
- A₁₅H — Inhalación de Insulina Technosphere 15 min DESPUÉS de una comida hipercalórica.
- A₃₀I — Inhalación de Insulina Technosphere 30 min DESPUÉS de una comida isocalórica.
- A₃₀H — Inhalación de Insulina Technosphere 30 min DESPUÉS de una comida hipercalórica.



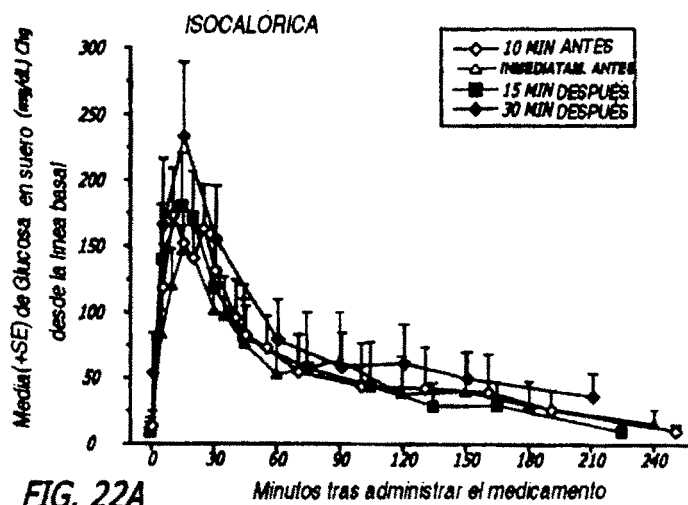


FIG. 22A

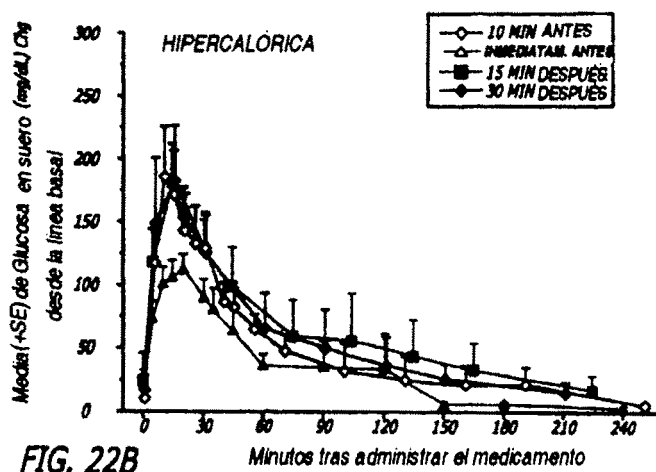


FIG. 22B

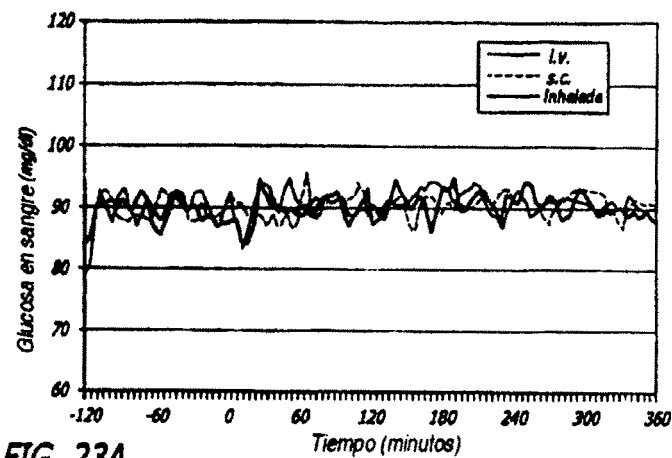


FIG. 23A

