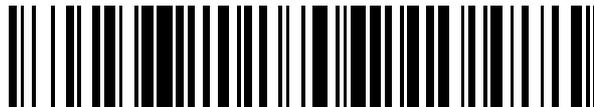


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 853**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2005 E 05791798 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 1791542**

54 Título: **Salas de dicetopiperazina para la administración de fármacos**

30 Prioridad:

23.08.2004 US 603761 P

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

14.07.2015

73 Titular/es:

**MANKIND CORPORATION (100.0%)
28903 NORTH AVENUE PAINE
VALENCIA, CALIFORNIA 91355, US**

72 Inventor/es:

**LEONE-BAY, ANDREA;
MOYE-SHERMAN, DESTARDI y
WILSON, BRYAN R.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 540 853 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

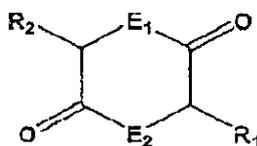
Sales de dicetopiperazina para la administración de fármacos

5 **Campo de la invención**

Esta invención está generalmente en el campo de la administración de fármacos relacionados con fármacos de pequeña molécula y macromoleculares. Más particularmente se refiere a sales de 2,5-dicetopiperazina, su uso en la formulación de tales fármacos, incluyendo agentes terapéuticos, profilácticos y de diagnóstico, agentes estabilizantes y sistemas para su administración.

10 **Antecedentes de la invención**

La administración de fármacos ha sido un desafío persistente en la técnica farmacéutica, sobre todo cuando un fármaco es inestable y/o se absorbe mal en el sitio del cuerpo en el cual se administra. Como remedio, una clase de agentes de administración de fármacos incluye 2,5-dicetopiperazinas, la cual está representada por el compuesto de la Fórmula general 1 como se muestra a continuación, donde \equiv = NH.



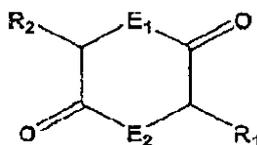
Fórmula 1

20 Estas 2,5-dicetopiperazinas han demostrado ser útiles en la administración de fármacos, en particular aquellos que llevan grupos R ácidos (véase, por ejemplo las Patentes US-5.352.461 titulada "Self Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System"; US-5.503.852 titulada "Method For Making Self-Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System"; US-6.071.497 titulada "Microparticles For Lung Delivery Comprising Diketopiperazine"; y US-6.331.318 titulada "Carbon-Substituted Diketopiperazine Delivery System". Las dicetopiperazinas se pueden formar en partículas que incorporan un fármaco o partículas en las que se puede adsorber un fármaco. La combinación de un fármaco y una dicetopiperazina puede impartir una mayor estabilidad del fármaco. Estas partículas pueden ser administradas por diversas vías de administración. Como polvos secos estas partículas pueden ser administradas por inhalación en áreas específicas del sistema respiratorio, dependiendo del tamaño de las partículas. Además, las partículas se pueden hacer lo suficientemente pequeñas para su incorporación en una forma farmacéutica de suspensión intravenosa. La administración oral también es posible con las partículas incorporadas en una suspensión, comprimidos o cápsulas; o disueltas en un disolvente apropiado. Las dicetopiperazinas también pueden facilitar la absorción de un fármaco asociado. No obstante pueden surgir dificultades cuando las dicetopiperazinas son diácidos, o están en forma de diácido(s), debido a la limitada solubilidad de estos diácidos a pH no básico (es decir, pH neutro o ácido). Otra dificultad que surge es debida a que estas dicetopiperazinas diácidas pueden formar una asociación(es) no ventajosa con algunos fármacos.

Por lo tanto hay una necesidad de composiciones de dicetopiperazina que tengan mayor solubilidad a un pH neutro y/o ácido y métodos para su uso en la fabricación de composiciones terapéuticas. Los documentos US-A-2004/0096403, US-B-6444226 y WO 93/18754 describen todos ellos la preparación y posibles usos de micropartículas de dicetopiperazina. El documento WO-A-02/11676 describe un método de inhibición de los efectos del factor de activación de plaquetas utilizando una dicetopiperazina.

45 **Sumario de la invención**

Un primer aspecto de la invención proporciona una composición terapéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto heterocíclico de acuerdo con la Fórmula 1 como un agente de administración para un agente biológicamente activo:



Fórmula 1

50

y un agente biológicamente activo;
 en la que R₁ o R₂ comprenden al menos un grupo funcional carboxilato;
 E₁ y E₂ son NH;

la sal comprende además al menos un catión;
 en la que la composición es un polvo seco que se puede obtener mediante secado por pulverización;
 en la que dicha sal no es una sal de litio de 2,5-diaspartil-3,6-dicetopiperazina o 2,5-diglutamil-3,6-
 dicetopiperazina;
 5 en la que el compuesto heterocíclico comprende una dicetopiperazina.

La presente invención proporciona sistemas de administración de fármacos mejorados que comprenden sales de
 carboxilato de compuestos heterocíclicos en combinación con uno o más fármacos. En una realización de la
 presente invención los compuestos heterocíclicos forman micropartículas que incorporan el fármaco o fármacos a
 10 ser administrados. Estas micropartículas incluyen microcápsulas, que tienen una cubierta externa compuesta de o
 bien el compuesto heterocíclico solo o en combinación con uno o más fármacos. Los compuestos heterocíclicos de
 la presente invención comprenden dicetopiperazinas. Las composiciones heterocíclicas de la presente invención
 comprenden anillos hexagonales rígidos con heteroátomos opuestos y pares de electrones no unidos.

Realizaciones específicamente preferidas incluyen, derivados de 3,6-di(4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, tales
 como 3,6-di(succinil-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, 3,6-di(maleil-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, 3,6-
 di(citraconil-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, 3,6-di(glutaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, 3,6-di(malonil-4-
 aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, 3,6-di(oxalil-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina y 3,6-di(4-fumaril-aminobutil)-2,5-
 dicetopiperazina (en lo sucesivo fumaril dicetopiperazina o FDCP). Además, también se contemplan derivados
 20 asimétricos de los anteriormente mencionados. Sin embargo, se observa específicamente en la presente memoria
 que las sales de litio de 2,5-diaspartil-3,6-dicetopiperazina y 2,5-diglutamil-3,6-dicetopiperazina (como se define más
 adelante), no se consideran dentro del alcance de la presente invención y como tales quedan descartados
 específicamente.

Fármacos representativos útiles con los sistemas de administración de fármacos de la presente invención incluyen la
 insulina y otras hormonas, péptidos, proteínas, polisacáridos, tales como heparina, ácidos nucleicos (tales como
 plásmidos, oligonucleótidos, antisentido, o ARNip), lípidos y lipopolisacáridos, anticoagulantes, agentes citotóxicos,
 antígenos y anticuerpos y moléculas orgánicas que tienen actividad biológica, tales como muchos de los agentes
 antibióticos, antiinflamatorios, antivirales, vasoactivos y neuroactivos. El grupo carboxilato de la dicetopiperazina
 30 puede estar situado terminalmente. En otra realización de la sal farmacéuticamente aceptable, R₁ y R₂ comprenden
 4-X-aminobutilo y X se selecciona del grupo que consiste en succinilo, glutarilo, maleilo y fumarilo. En otra
 realización más, el catión se selecciona del grupo que consiste en sodio, potasio, calcio, litio, trietilamina, butilamina,
 dietanolamina y trietanolamina.

Los agentes biológicamente activos adecuados para su inclusión en las composiciones de la presente invención
 incluyen hormonas, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, antibióticos, antivirales,
 antisentido, antígenos, anticuerpos y fragmentos activos y análogos de los mismos. En una realización, el agente
 biológicamente activo es insulina.

En una realización, las partículas de dicho polvo seco tienen un diámetro de entre aproximadamente 0,5 μm
 (micrómetros) y 10 μm (micrómetros). En un aspecto de la realización, el polvo seco es adecuado para la
 administración pulmonar.

Un segundo aspecto de la invención proporciona un método de preparación de la composición terapéutica de
 acuerdo con el primer aspecto de la invención, comprendiendo el método: preparar una solución que contiene un
 agente biológicamente activo y una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto heterocíclico en un
 disolvente y secar por pulverización la solución para formar un polvo seco. El polvo seco puede liberar el agente
 biológicamente activo. En una realización, las partículas del polvo seco son adecuadas para la administración
 45 pulmonar. En otra realización más, las partículas del polvo seco tienen una rugosidad de menos de 2.

Se proporciona también un sistema de micropartículas para la administración de fármacos que comprende una
 composición de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto heterocíclico y un agente biológicamente
 activo y en el que la composición libera un agente biológicamente activo. La sal farmacéuticamente aceptable de un
 compuesto heterocíclico tiene la estructura de acuerdo con la Fórmula 1 en la que R₁ o R₂ comprende al menos un
 grupo funcional carboxilato, E₁ y E₂ comprenden N u O, y la sal comprende además al menos un catión. El agente
 biológicamente activo puede incluir hormonas, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos,
 55 antibióticos, antivirales, antisentido, antígenos, anticuerpos y fragmentos activos y análogos de los mismos.

La composición del sistema de micropartículas es un polvo seco que libera un agente biológicamente activo en el
 sistema pulmonar. La composición se puede administrar además al sistema pulmonar. La composición del sistema
 de micropartículas puede ser absorbida en la circulación sanguínea sistémica o actuar localmente en el pulmón
 después de la administración al sistema pulmonar.

También se proporciona en la presente memoria un método para la administración de partículas al sistema pulmonar
 que comprende: administrar por inhalación a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad eficaz de un
 agente biológicamente activo en la forma de un polvo seco, preparándose el polvo seco mediante secado por
 65

pulverización de una solución que comprende una composición de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto heterocíclico y un agente biológicamente activo, en el que el polvo seco libera el agente biológicamente activo en el sistema pulmonar. La sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto heterocíclico tiene la estructura de acuerdo con la Fórmula 1 en la que R_1 o R_2 comprende al menos un grupo funcional carboxilato, E_1 y E_2 comprenden N u O, y la sal comprende además al menos un catión. La invención también proporciona una composición terapéutica de acuerdo con el primer aspecto de la invención para su uso en medicina, para el uso en la administración de un agente biológicamente activo en la circulación sistémica o para su uso en la administración de un agente biológicamente activo en el pulmón.

10 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa un análisis del tamaño de las partículas por difracción con láser producidas usando una sal disódica de fumaril dicetopiperazina (FDCP) de acuerdo con un aspecto de la preparación de la presente invención (A); (B) preparación B.

La Figura 2 representa la determinación del tamaño de las partículas por difracción con láser de una formulación de una sal disódica de FDCP que contiene 25 % de insulina (p:p) preparada de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La Figura 3 representa la microscopía electrónica de barrido (SEM) de una preparación de micropartículas secada por pulverización de una sal disódica de FDCP que contiene 25 % de insulina (p:p) preparada de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La Figura 4 representa un estudio de estabilidad acelerada de micropartículas secadas por pulverización de una formulación de sal disódica de FDCP/insulina que contiene 25 % de insulina preparada de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención (punteado) en comparación con el control de polvo liofilizado (rayado).

La Figura 5 representa el efecto de la concentración de la solución sobre la estabilidad de la insulina de las micropartículas secadas por pulverización de una formulación de sal disódica de FDCP/insulina que contiene 25 % de insulina preparada de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención en comparación con el control de polvo liofilizado.

La Figura 6 representa el análisis SEM de las micropartículas de insulina/sal disódica de FDCP formadas por la precipitación de disolvente/anti-disolvente de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La Figura 7 representa la determinación del tamaño de las partículas por difracción con láser de micropartículas secadas por pulverización de una formulación de sal diamónica de FDCP/insulina que contiene 25 % de insulina (p:p) preparada de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La Figura 8 representa la determinación del tamaño de las partículas por difracción con láser de micropartículas secadas por pulverización de una formulación de sal diamónica de FDCP/insulina que contiene 50 % de insulina (p:p) preparada de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La Figura 9 representa la determinación del tamaño de las partículas por difracción con láser de micropartículas secadas por pulverización de una sal de succinil dicetopiperazina (SDCP) que contiene 25 % de insulina (p:p) preparada de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La Figura 10 representa una SEM de la sal de amonio de FDCP formulada con 25 % de insulina de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La Figura 11 representa una SEM de la sal de amonio SDCP formulada con 25 % de insulina de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La Figura 12 representa un estudio de estabilidad acelerada de las micropartículas secadas por pulverización de una formulación de sal diamónica de FDCP/insulina que contiene 25 % o 50 % de insulina fabricada de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención en comparación con el control de polvo liofilizado.

La Figura 13 representa la generación de un degradante A_{21} durante un estudio de estabilidad acelerada de las micropartículas secadas por pulverización de una formulación de sal diamónica de FDCP/insulina que contiene 25 % o 50 % de insulina preparada de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención en comparación con el control de polvo liofilizado.

La Figura 14 representa un estudio de estabilidad acelerada de las micropartículas secadas por pulverización de una formulación de sal diamónica de SDCP/insulina que contiene 25 % de insulina preparada de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención en comparación con el control de polvo liofilizado.

La Figura 15 representa la generación de un degradante A_{21} durante un estudio de estabilidad acelerada de las micropartículas secadas por pulverización de una formulación de sal diamónica de SDCP/insulina que contiene 25 % de insulina preparada de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención en comparación con el control de polvo liofilizado.

5 La Figura 16 representa el rendimiento aerodinámico de partículas de sal disódica de FDCP/insulina secadas por pulverización que contienen concentraciones crecientes de insulina preparadas de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

10 La Figura 17 representa el rendimiento aerodinámico de partículas de sal diamónica de FDCP/insulina secadas por pulverización que contienen concentraciones crecientes de insulina preparadas de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

Definición de términos

15 Antes de exponer la invención, puede ser útil proporcionar una aclaración de ciertos términos que se utilizarán en lo sucesivo:

20 Ácido: Como se usa en la presente memoria, "ácido" se refiere a un intervalo de pH de 0 hasta 6, no inclusive.

Básico: Como se usa en la presente memoria, "básico" se refiere a un intervalo de pH de 8 hasta 14, inclusive.

Agentes biológicos: Consulte "Fármacos" a continuación.

25 Carga: Consulte "Fármacos" a continuación.

Dicetopiperazina: Como se usa en la presente memoria, "dicetopiperazinas" o "DCP" incluye dicetopiperazinas y derivados y modificaciones de las mismas que entran dentro del alcance de la Fórmula 1.

30 Fármacos: Como se usa en la presente memoria, "fármaco", "carga" o "agente biológico" se refieren al agente farmacológicamente activo incorporado con las micropartículas descritas en la presente memoria. Los ejemplos incluyen proteínas y péptidos (en los que la proteína se define que consisten en 100 residuos de aminoácidos o más y un péptido es menos de 100 residuos de aminoácidos), tales como la insulina y otras hormonas; polisacáridos, tales como la heparina; ácidos nucleicos, tales como plásmidos, oligonucleótidos, antisentido, o ARNip; lípidos y lipopolisacáridos; y moléculas orgánicas que tienen actividad biológica, tales como muchos de los antibióticos, antiinflamatorios, antivirales, agentes vasoactivos y neuroactivos. Ejemplos específicos incluyen hormonas, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, antibióticos, antivirales, antisentido, antígenos y anticuerpos.

40 Polvo seco: Como se usa en la presente memoria, "polvo seco" se refiere a una composición de partículas finas que no está suspendida o disuelta en un propulsor, vehículo u otro líquido. No se pretende dar a entender una ausencia completa de todas las moléculas de agua.

45 Micropartículas: Como se usa en la presente memoria, el término "micropartículas" incluye microcápsulas que tienen una envoltura externa compuesta de cualquiera de una dicetopiperazina sola o una combinación de una dicetopiperazina y uno o más fármacos. También incluye microesferas que contienen fármaco disperso en toda la esfera; partículas de forma irregular; y partículas en las que el fármaco está recubierto en la superficie(s) de la partícula o llena los huecos de las mismas.

50 Neutro: Como se usa en la presente memoria, "neutro" se refiere a un intervalo de pH de 6, hasta, pero sin incluir 8.

Débilmente alcalino: Como se usa en la presente memoria, "débilmente alcalino" se refiere a un intervalo de pH de 8, hasta, pero no incluyendo 10.

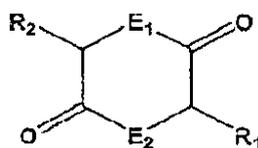
55 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona sistemas de administración de fármacos mejorados que comprende sales de carboxilato de compuestos heterocíclicos en combinación con uno o más fármacos. En una realización de la presente invención los compuestos heterocíclicos forman micropartículas que incorporan el fármaco o fármacos que se van a administrar. Estas micropartículas incluyen microcápsulas, que tienen una cubierta externa compuesta del compuesto heterocíclico solo o en combinación con uno o más fármacos. Los compuestos heterocíclicos comprendidos en las composiciones de la presente invención son dicetopiperazinas. Las composiciones de heterocíclicos de la presente invención comprenden anillos hexagonales rígidos con heteroátomos opuestos y pares de electrones no unidos.

Un aspecto de la presente invención incluye un sistema de administración de fármacos que comprende las sales carboxilato de compuestos heterocíclicos en combinación con uno o más fármacos. En una realización de la presente invención los compuestos heterocíclicos forman micropartículas que incorporan el fármaco o fármacos que se van a administrar. Estas micropartículas incluyen microcápsulas, las cuales tienen una cubierta externa compuesta del compuesto heterocíclico solo o en combinación con uno o más fármaco(s). Esta cubierta externa puede rodear un material de núcleo. Esta capa externa también puede rodear o constituir microesferas que son o bien sólidas o huecas, o una combinación de las mismas, que contienen uno o más fármacos dispersos en toda la esfera y/o adsorbidos sobre la superficie de la esfera. La capa externa también puede rodear micropartículas que tienen forma irregular, ya sea solas o en combinación con las microesferas antes mencionadas.

En una realización preferida para la administración pulmonar, las micropartículas son de aproximadamente 0,1 nm (micrómetros) a aproximadamente 10 nm (diez micrómetros) de diámetro. Dentro de los sistemas de administración de fármacos, estas micropartículas exhiben distribuciones de tamaño deseables así como una buena tolerancia de carga.

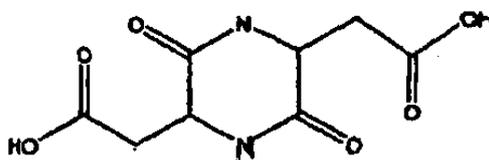
Los compuestos heterocíclicos compuestos en la composición de la presente invención son dicetopiperazinas. Estas composiciones de heterocíclicos comprenden anillos hexagonales rígidos con heteroátomos opuestos y pares de electrones no unidos. La fórmula general para la dicetopiperazina y sus análogos se muestra a continuación en el compuesto de Fórmula 1.



Fórmula 1

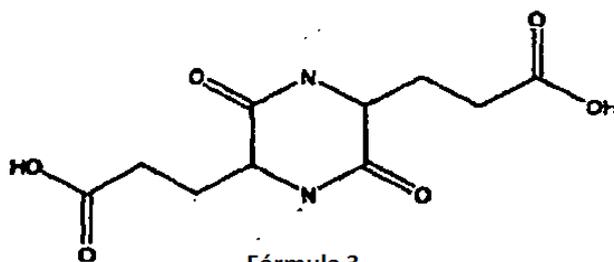
En el compuesto de Fórmula 1 los átomos del anillo E₁ y E₂ en las posiciones 1 y 4 son NH. Al menos una de las cadenas laterales R₁ y R₂ situadas en las posiciones 3 y 6, respectivamente, contiene un grupo carboxilato (es decir, OR). En una realización de la presente invención, estos grupos carboxilato están situados a lo largo de las cadenas laterales (R₁ y/o R₂) como grupos colgantes, en otra realización el carboxilato se encuentra dentro de la cadena (un éster) y aún en otra realización, los grupos carboxilato son terminales.

Los métodos generales para la síntesis de dicetopiperazinas se conocen en la técnica y se han descrito en las patentes US-5.352.461, 5.503.852 y 6.331.318. En una realización preferida de la invención, la dicetopiperazina es un derivado de 3,6-di(-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, la cual se puede formar por condensación del aminoácido lisina. Ejemplos de derivados incluyen 3,6-di(succinil-4-aminobutil)- (succinil dicetopiperazina o SDCP), 3,6-di(maleil-4-aminobutil)-, 3,6-di(citraconil-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 (en lo sucesivo fumaril dicetopiperazina o FDCP). Además, también se contemplan derivados asimétricos de los compuestos mencionados anteriormente. Sin embargo, se observa específicamente en la presente memoria que las sales de litio de 2,5-diaspartil-3,6-dicetopiperazina y 2,5-diglutamil-3,6-dicetopiperazina no se consideran dentro del alcance de la presente invención y como tales son descartados específicamente. Los ácidos libres de estos compuestos descartados se muestran a continuación en la Fórmula 2 y la Fórmula 3, respectivamente.



Fórmula 2

Ácido (5-carboximetil-3,6-dioxo-piperazin-2-il)-acético



Ácido 3-[5-(2-carboxi-etil)-3,6-dioxo-piperazin-2-il]-propiónico

Por conveniencia, el compuesto de Fórmula 2 se denominará en lo sucesivo como 2,5-diaspartil-3,6-dicetopiperazina. El compuesto de Fórmula 3 se denominará en lo sucesivo como 2,5-diglutamil-3,6-dicetopiperazina. Se entiende que todos los demás compuestos heterocíclicos basados en la Fórmula 1 se consideran dentro del alcance de la presente invención.

A modo de ejemplo, las sales dicetopiperazina y sus derivados se describirán en detalle. Estos compuestos son las realizaciones preferidas de la presente invención. Sin embargo, esto no excluye otros compuestos heterocíclicos basados en el compuesto de Fórmula 1.

El uso de sales de DCP para la administración de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 se describe en la Solicitud de Patente US-11/210.709 (US 2006 099269) presentada el 23 de agosto de 2005 y titulada "Administración pulmonar de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5". La administración pulmonar de fármacos utilizando micropartículas de DKP se da a conocer en la Patente US-6.428.771 "Método para la administración de fármacos al sistema pulmonar".

La dicetopiperazina facilita el transporte transcelular de agentes biológicamente activos a través de los tejidos biológicos, sin embargo, no son potenciadores de la penetración. Los potenciadores de la penetración son compuestos que mejoran el movimiento del fármaco a través de los tejidos biológicos mediante la alteración de las membranas celulares. Ejemplos de potenciadores de la penetración son tensioactivos y jabones. Las dicetopiperazinas no alteran las membranas celulares ya sea *in vitro* o *in vivo*. Los estudios *in vitro* demuestran que la FDCP no altera las membranas celulares ni las uniones estrechas y no comprometen la viabilidad celular. Las composiciones en polvo de dicetopiperazina/insulina son solubles en el pH fisiológico de la superficie del pulmón y se disuelven rápidamente después de la inhalación. Una vez disuelto, la DCP facilita el transporte transcelular pasivo de la insulina.

Los solicitantes han descubierto composiciones mejoradas de dicetopiperazina que tienen mayor solubilidad en un pH neutro y/o ácido. Los solicitantes también han descubierto que se pueden formar complejos terapéuticos entre dicetopiperazinas mejoradas y el fármaco(s) de interés.

Las sales de la presente invención se pueden preparar haciendo reaccionar el ácido libre dicetopiperazina con una solución de una base apropiada tal como se describe en los Ejemplos 1 y 2 a continuación. En una realización preferida, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, las sales de sodio (Na), potasio (K), litio (Li), magnesio (Mg), calcio (Ca), amonio, o mono-, di- o tri-alquilamonio (derivada de trietilamina, butilamina, dietanolamina, trietanolamina o piridinas, y similares) de dicetopiperazina. La sal puede ser una mono-, di-, o sal mixta. También se contemplan sales de orden superior para las dicetopiperazinas en las que los grupos R contienen más de un grupo ácido. En otros aspectos de la invención, una forma básica del agente se puede mezclar con la DKP con el fin de formar una sal de fármaco de la DKP, de modo que el fármaco es el contracción de la DKP.

Para la administración de fármacos, se pueden administrar agentes o fármacos biológicamente activos que tienen actividades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas utilizando dicetopiperazinas. Esencialmente, el agente biológicamente activo se asocia con las partículas de dicetopiperazina de la presente invención. Como se usa en la presente memoria, "asociado" significa una composición de agente biológicamente activo-dicetopiperazina formado por, entre otros métodos, co-precipitación, secado por pulverización o de unión (complejación) de la dicetopiperazina con el agente biológicamente activo. Las partículas resultantes de dicetopiperazina incluyen aquellas que tienen atrapadas, encapsuladas y/o han sido recubiertas con el agente biológicamente activo. Mientras que el mecanismo exacto de la asociación no ha sido identificado de manera concluyente, se cree que la asociación es una función de atrapamiento físico (entrelazamiento molecular) además de atracción electrostática incluyendo enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals y adsorción.

Los agentes biológicamente activos que se pueden asociar con las partículas de dicetopiperazina de la presente invención incluyen, compuestos orgánicos o inorgánicos, proteínas, o una amplia variedad de otros compuestos,

incluyendo agentes nutricionales tales como vitaminas, minerales, aminoácidos, hidratos de carbono, azúcares y grasas. En realizaciones preferidas, los fármacos incluyen agentes biológicamente activos que se liberan en el sistema circulatorio después del transporte desde el tracto GI después de la administración oral. En otras realizaciones preferidas, los materiales son agentes biológicamente activos que se liberan al sistema circulatorio después de la administración pulmonar o nasal. En otras realizaciones preferidas, los materiales son agentes biológicamente activos que se van a liberar en el sistema nervioso central después de la administración nasal. Además, el fármaco puede ser absorbido a través del tejido mucosal tal como el tejido rectal, vaginal, y/o bucal. Ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen proteínas y péptidos (en los que la proteína se define como que consiste en 100 residuos de aminoácidos o más y un péptido es de menos de 100 residuos de aminoácidos), tales como la insulina y otras hormonas, polisacáridos, tales como heparina, ácidos nucleicos (tales como plásmidos, oligonucleótidos, antisentido o ARNip), lípidos y lipopolisacáridos y moléculas orgánicas que tienen actividad biológica, tal como muchos de los antibióticos, antiinflamatorios, agentes vasoactivos (incluyendo los agentes utilizados para tratar la disfunción eréctil) y agentes neuroactivos. Ejemplos específicos no limitativos incluyen esteroides, hormonas, descongestionantes, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, antibióticos, antivirales, anestésicos, sedantes, antidepresivos, los cannabinoides, anticoagulantes, agentes antisentido, antígenos y anticuerpos. En algunos casos, las proteínas pueden ser anticuerpos o antígenos que de otro modo tendrían que ser administrados mediante inyección para provocar una respuesta apropiada. Más particularmente, los compuestos que pueden estar asociados con las composiciones de dicetopiperazina de la presente invención incluyen insulina, heparinas, calcitonina, felbamato, hormona paratiroidea y fragmentos de los mismos, hormona de crecimiento, eritropoyetina, péptido similar al glucagón-1, hormona liberadora de la somatotropina, estimulante del folículo hormonal, cromolina, adiponectina, ARNasa, grelina, zidovudina, didanosina, tetrahidrocannabinol (es decir, cannabinoides), atropina, factor estimulante de las colonias de granulocitos, lamotrigina, factor liberadora de gonadotropina coriónica, liberación de la hormona luteinizante, beta-galactosidasa y Argatrobán. Los compuestos con una amplia gama de peso molecular se pueden asociar, por ejemplo, entre 100 y 500.000 g/mol (gramos por mol).

Agentes de imagen incluyendo metales, isótopos radiactivos, agentes radiopacos, y agentes radiotransparentes, también se pueden incorporar en sistemas de administración de dicetopiperazina. Los radioisótopos y los agentes radiopacos incluyen galio, tecnecio, indio, estroncio, yodo, bario y fósforo.

Además, los fármacos pueden ser de diversas formas, tales como moléculas sin carga, sales metálicas u orgánicas o profármacos. Para fármacos ácidos, en algunos casos se pueden usar sales metálicas, aminas o cationes orgánicos (por ejemplo, amonio cuaternario).

En alguna realización, los fármacos incluyen agentes biológicamente activos que van a ser liberados en el sistema circulatorio después de su transporte desde el tracto gastrointestinal tras la administración oral. En otras realizaciones, los agentes biológicamente activos están destinados a ser liberados en el sistema circulatorio tras la administración pulmonar o nasal. En otras realizaciones más, los agentes biológicamente activos están destinados a ser liberados en el sistema nervioso central tras la administración nasal. Además, los fármacos pueden ser absorbidos a través del tejido mucosal tal como rectal, vaginal, y/o tejido bucal.

Algunos de estos agentes biológicos son inestables en ácido gástrico, se difunden lentamente a través de las membranas gastrointestinales, son poco solubles a pH fisiológico, y/o son susceptibles de destrucción enzimática en el tracto gastrointestinal. Los agentes biológicos se combinan con las sales de dicetopiperazina para protegerlos en el tracto gastrointestinal antes de su liberación en el torrente sanguíneo. En una realización preferida, las dicetopiperazinas no son biológicamente activas y no lo son según las propiedades farmacológicas de los agentes terapéuticos.

Para asociar uno o más fármacos con una sal de DCP, el fármaco y la sal DCP se mezclan preferiblemente en solución o suspensión y posteriormente se secan. Cualquier componente puede estar presente como soluto o suspendido. En diferentes realizaciones, la mezcla se seca por pulverización o liofilizado.

El secado por pulverización es un método de tratamiento térmico utilizado para formar, cargar o secar sólidos en partículas de varias soluciones o suspensiones. El uso del secado por pulverización para la formación de productos farmacéuticos en partículas secas se conoce en la técnica, sin embargo, en el pasado su uso se ha limitado por su incompatibilidad con fármacos biológicos macromoleculares, incluyendo proteínas, péptidos y ácidos nucleicos debido a la naturaleza del proceso de secado por pulverización. Durante el secado por pulverización, se forma una solución o suspensión en gotitas mediante aerosolización y a continuación se pasa a través de una corriente de gas calentado que tiene suficiente energía térmica para evaporar el agua y los disolventes en las partículas hasta un nivel deseado antes de recoger las partículas. La temperatura de entrada es la temperatura de la corriente de gas que sale de su fuente y su nivel se selecciona basándose en la labilidad de la macromolécula que se va a tratar. La temperatura de salida es una función de la temperatura de entrada de la carga de calor requerida para secar el producto junto con otros factores.

Los presentes inventores han determinado inesperadamente que las partículas de la presente invención, tienen un rendimiento aerodinámico que mejora al aumentar el contenido de un agente biológicamente activo que no se ha

visto con otras partículas. La fracción respirable (% FR), el porcentaje de partículas entre 0,5 y 5,8 μm (micrómetros) de diámetro, de las partículas secadas por pulverización de la presente invención aumenta con el aumento de contenido de insulina, en lugar de disminuir como se esperaba. Por lo tanto, usando los métodos de la presente invención, se pueden formar micropartículas de dicetopiperazina que tienen mayor contenido de agente biológicamente activo que el que previamente se podía conseguir.

Además, los presentes inventores han determinado, sorprendentemente, que las composiciones de sal disódica de FDCP/insulina secadas por pulverización aumentan la estabilidad de la insulina a medida que aumenta la concentración de la sal disódica de FDCP en la solución de partida. La estabilidad se midió por la pérdida de insulina después de 17 días a 40 °C/humedad relativa 75 %. Por ejemplo, se observó una pérdida de 8,5 % del polvo secado por pulverización de una solución que contiene 37 mg/ml de sólidos (peso total de sal disódica de FDCP/insulina). En comparación, se observó una pérdida de 4,5 % de insulina del polvo secado por pulverización de una solución que contiene 45 mg/ml de sólidos y una pérdida de 2,7 % de insulina del polvo secado por pulverización de una solución que contiene 67 mg/ml de sólidos.

En una observación adicional, se observó que la temperatura de entrada tenía efectos sorprendentes sobre la estabilidad de la insulina. Los datos indican que la estabilidad de la insulina en el polvo aumenta con el aumento de la temperatura de entrada tal como se mide por la pérdida de insulina después de 17 días a 40 °C/75 % de HR. Por ejemplo, se observó una pérdida de aproximadamente 4 % de insulina del polvo secado por pulverización a una temperatura de entrada de 180 °C. En comparación, se perdió <1 % de insulina del polvo secado por pulverización a una temperatura de entrada de 200 °C.

En una realización de la presente invención, se proporcionan micropartículas adecuadas para su administración al sistema pulmonar en el que las micropartículas tienen una rugosidad de menos de 2. Otro aspecto de la presente invención influenciado por el secado por pulverización es la morfología de las partículas, medida por la rugosidad, la cual es la relación entre el área específica y el área superficial calculada a partir de la distribución del tamaño de las partículas y la densidad de las partículas. La operación de secado se puede controlar para proporcionar partículas secas que tienen características particulares, tales como rugosidad. La rugosidad de las partículas secadas por pulverización es una medida de la morfología de la superficie de las partículas, tales como el grado de plegado o convolución.

Anteriormente se había pensado que era necesaria una rugosidad superior a 2 para obtener partículas con suficiente capacidad de dispersión para formar un polvo fluido. Sorprendentemente, los presentes inventores han producido partículas adecuadas para la administración pulmonar con una rugosidad por debajo de 2.

Las formulaciones de micropartículas de la presente invención se pueden administrar como una forma líquida o sólida. Estas pueden incluir soluciones, suspensiones, polvos secos, comprimidos, cápsulas, supositorios, parches para la administración transdérmica y similares. Estas diferentes formas ofrecen distintas ventajas, aunque superpuestas. Las formas sólidas proporcionan un transporte a granel conveniente de los fármacos y pueden mejorar su estabilidad. También se pueden formar en micropartículas que permiten la administración por inhalación específicamente a la mucosa nasal o en áreas profundas del pulmón, dependiendo del tamaño de la micropartícula. Las dicetopiperazinas también pueden facilitar la absorción del fármaco asociado incluso cuando se administran como una solución. Algunas de las sales de DCP (por ejemplo, las sales de sodio y potasio) ofrecen una mejor solubilidad a pH neutro y ácido en comparación con el ácido libre, lo que puede conducir a una mayor absorción en el estómago de formas sólidas de administración oral.

Los contracciones de la sal de dicetopiperazina se pueden seleccionar para producir sales que tienen diferentes solubilidades. Estas diferentes solubilidades pueden ser el resultado de diferencias en la velocidad de disolución y/o solubilidad intrínseca. Mediante el control de la velocidad de la disolución de la sal de DCP, la velocidad de absorción del fármaco de la combinación sal de FDCP/fármaco también se puede controlar para proporcionar formulaciones que tienen perfiles de liberación inmediata y/o sostenida. Por ejemplo, las sales de sodio de los compuestos orgánicos son característicamente muy solubles en sistemas biológicos, mientras que las sales de calcio son característicamente ligeramente solubles en los sistemas biológicos. Por lo tanto, una formulación comprendida por una combinación de sal de sodio de DCP/fármaco proporcionaría la absorción inmediata del fármaco, mientras que una formulación comprendida por una combinación de sal de sodio de DCP/fármaco proporcionaría una absorción más lenta del fármaco. Una formulación que contiene una combinación de ambas de las últimas formulaciones podría ser utilizada para proporcionar una absorción inmediata del fármaco seguido por un periodo de absorción sostenida.

Las formulaciones de sal de dicetopiperazina de agentes biológicamente activos se pueden administrar por vía oral. Las micropartículas, dependiendo de la naturaleza química y del tamaño, son absorbidas a través del revestimiento epitelial del tracto gastrointestinal en el torrente sanguíneo o el sistema linfático. Alternativamente, la composición puede administrarse como una solución en la que la sal de DCP sirve para facilitar la absorción del fármaco. Además, las micropartículas pueden administrarse como una suspensión o una forma farmacéutica sólida que se disuelve completamente y se absorbe después de la disolución.

Para la administración parenteral, las micropartículas de menos de 5 µm (cinco micrómetros) pasan fácilmente a través de una aguja para la administración intravenosa. Los vehículos farmacéuticos adecuados, por ejemplo, tampón fosfato salino, son conocidos y están disponibles comercialmente. Del mismo modo, las micropartículas pueden ser inyectadas o implantadas por vía subcutánea, intramuscular o intraperitoneal. Además, las micropartículas pueden ser colocadas en un dispositivo implantable para facilitar la liberación sostenida y/o controlada.

Para la administración tópica o transdérmica, las micropartículas pueden ser suspendidas en un vehículo farmacéutico adecuado para la administración utilizando métodos apropiados para el vehículo y sitio de administración. Por ejemplo, las micropartículas se administran al ojo en una solución salina tamponada, a un pH de aproximadamente 7,4, o en una pomada tal como aceite mineral. La administración dependerá del compuesto que se va a liberar, así como de la velocidad de liberación. Las micropartículas, o agregaciones de micropartículas en forma de películas, discos, o comprimidos, con compuesto incorporado se pueden administrar a la piel en un ungüento, crema o parche. Los vehículos farmacéuticos adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y están disponibles comercialmente. También se contempla la administración mucosal, incluyendo bucal, vaginal, rectal y nasal.

La administración pulmonar puede realizarse de manera muy eficaz usando polvos secos que comprenden las micropartículas de la invención y puede conducir a la absorción rápida en la circulación (torrente sanguíneo). Los inhaladores de polvo seco son conocidos en la técnica y sistemas de inhaladores particularmente adecuados se describen en las solicitudes de patente US-09/621.092 y 10/655.153, ambas tituladas "Cápsulas de dosis unitaria e inhalador en polvo seco". La información sobre la administración pulmonar usando micropartículas que comprenden dicetopiperazina se puede encontrar en la Patente US-6.428.771 titulada "Método para la administración de fármacos al sistema pulmonar". Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar una o más realizaciones de la invención y no están destinados a limitar la invención que se describe a continuación.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación A de la sal disódica de FDCP

Se colocaron trece g (gramos) de fumaril dicetopiperazina (FDCP) (28,73 mmol, 1 equiv.) en un matraz de 250 ml de fondo redondo de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo, barra de agitación magnética y termómetro. La reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron secuencialmente al matraz agua (150 ml) e hidróxido sódico al 50 % (4,48 g, 1,95 equiv.). La solución amarilla resultante se calentó a 50 °C y se mantuvo durante 2 horas. Después, la solución se filtró en caliente para eliminar cualquier material insoluble. El agua se eliminó de la muestra mediante evaporación rotatoria. Los sólidos recuperados se secaron en la estufa de vacío (50 °C, 762 mm de mercurio) durante la noche. La sal se sometió a un ensayo para determinar el contenido de humedad (Karl Fischer) y el contenido de sodio (análisis elemental y titulación). El rendimiento de la sal era de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 %.

Fórmula molecular: C₂₀H₂₆N₄Na₂O₄ 1,4809 H₂O
 % De agua por Karl Fischer: 5,1 %
 Análisis elemental:

Calc.	C 45,92	H 5,58 N 10,71	Na 8,79
Hallado	C 45,05	H 5,23 N 10,34	Na 9,18

Titulación: 97 % de sal disódica (porcentaje en peso)

Tabla 1- Análisis del tamaño de las partículas por difracción por láser (partículas de la Preparación A):

Lote N°	X ₁₀	X ₁₆	X ₅₀	X ₈₄	X ₉₀	X ₉₉	VMD	GSD
Preparación A	1,60 µm	1,44 µm	2,89 µm	4,60 µm	5,47 µm	19,20 µm	3,70 µm	1,59

Lote N°	Tamaño de las partículas		
	<0,3 µm	0,5-5 µm	Fracción de partículas finas (<5,8 µm)
Preparación A	53,39 %	87,91 %	91,46 %

VMD = Volumen del diámetro medio; GSD = Desviación estándar geométrica

Ejemplo 2. Preparación B de la sal disódica de FDCP

Se colocaron 13 (trece) g (gramos) de FDCP (28,73 mmol, 1 equiv.) y etanol (150 ml) en un matraz de 250 ml de fondo redondo de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo, barra de agitación magnética y termómetro. La reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se calentó a 50 °C. Se añadió en una porción una solución acuosa de hidróxido sódico al 50 % p/p (4,71 g, 2,05 equiv.). La suspensión resultante se mantuvo a

50 °C durante 2 horas. Los contenidos de la reacción se enfriaron después a la temperatura ambiente (20-30 °C) y los sólidos se aislaron por filtración a vacío. La sal recuperada se lavó con etanol (300 ml) y acetona (150 ml) y se secó en la estufa de vacío (50 °C, 762 mm de mercurio) durante la noche. No se requirió purificación adicional. La sal se sometió a un ensayo para determinar el contenido de humedad (Karl Fischer) y el contenido de sodio (análisis elemental y titulación). El rendimiento de la sal era de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 %.

Fórmula molecular: $C_{20}H_{26}N_4Na_2O_8 \cdot 1,4503 H_2O$

% De agua por valoración Karl Fischer: 5 %

Análisis Elemental:

Calc.	C 45,97	H 5,57N10,72	Na 8,8
Hallado	C 46,28	H 5,26N10,60	Na 8,96

Titulación: 98,8 % de sal disódica (porcentaje en peso)

Tabla 2. Análisis del tamaño de las partículas por difracción por láser (Partículas de la Preparación B):

Lote N°	X ₁₀	X ₁₆	X ₅₀	X ₈₄	X ₉₀	X ₉₉	VMD	GSD
Preparación A	1,55 µm	1,36 µm	3,11 µm	5,53 µm	6,64 µm	14,09 µm	3,76 µm	1,75

Lote N°	Tamaño de las partículas		
	<0,3 µm	0,5-5 µm	Fracción de partículas finas (<5,8 µm)
Preparación A	47,37 %	80,13 %	86,01 %

VMD = Volumen del diámetro medio; GSD = Desviación estándar geométrica

Ejemplo 3. Preparación A de la sal de litio de FDCP

Se colocaron 10 g (diez gramos) de FDCP (22,10 mmol, 1 equiv.) y 100 ml de agua en un matraz de 200 ml de fondo redondo de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo, barra de agitación magnética y termómetro. La reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. En un matraz separado, se preparó una solución acuosa de hidróxido de litio (1,81 g, 1,95 equiv.) en 40 ml de agua. Una vez que todo el hidróxido de litio se había disuelto, se añadió esta solución en una porción a la suspensión acuosa de FDCP. La solución resultante se calentó a 50 °C y se mantuvo durante 1 hora. Los contenidos de la reacción se enfriaron después a la temperatura ambiente y se filtró para eliminar las partículas no disueltas. El agua se eliminó del vial de la muestra por evaporación rotatoria. Los sólidos recuperados se secaron en un horno de vacío (50 °C, 762 mm de mercurio) durante la noche. La sal se sometió a un ensayo para determinar el contenido de humedad (Karl Fischer) y el contenido de litio (análisis elemental y titulación). El rendimiento de la sal era aproximadamente 98 %.

Fórmula molecular: $C_{20}H_{26}N_4Li_2O_8 \cdot 0,0801 H_2O$

Karl Fischer: 0,31 %

Análisis Elemental:

Calc.	C 51,57	H 5,66 N 12,03	Li 2,98
Hallado	C 50,98	H 5,74 N 11,95	Li 2,91

Titulación: 98,3 % de sal de dilutio (porcentaje en peso)

Ejemplo 4. Preparación A de sal dipotásica de FDCP

Se colocaron 12 g (gramos) de FDCP (26,52 mmol, 1 equiv.) en un matraz de 250 ml de fondo redondo de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo, barra de agitación magnética y termómetro. La reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió al matraz hidróxido de potasio (0,5 N 105 g, 1,98 equiv.). La solución resultante se calentó a 50 °C y se mantuvo durante 2 horas. Los reactantes se enfriaron a temperatura ambiente y se eliminó el agua de la muestra mediante evaporación rotatoria. Los sólidos recuperados se secaron en la estufa de vacío (50 °C, 762 mm de mercurio) durante la noche. La sal se sometió a un ensayo para determinar el contenido de humedad (Karl Fischer) y el contenido de potasio (análisis elemental y titulación). El rendimiento de la sal era de aproximadamente 95 % a aproximadamente 98 %.

Fórmula molecular: $C_{20}H_{26}N_4K_2O_8 \cdot 0,4529 H_2O$

Karl Fischer: 4,98 %

Análisis Elemental:

Calc.	C 44,75	H 5,05 N 10,44	K 14,56
Hallado	C 44,88	H 4,74 N 10,36	K 14,34

Titulación: 97,0 % de la sal dipotásica (porcentaje en peso)

Ejemplo 5. Preparación B de la sal dipotásica de FDCP

Se colocaron 10 g (diez gramos) de FDCP (22,10 mmol, 1 equiv.) y etanol (150 ml) en un matraz de 250 ml de fondo redondo de 3 bocas matraz equipado con un condensador de reflujo, barra de agitación magnética y termómetro. La reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se calentó a 50 °C. Se añadió en una porción hidróxido de potasio (10 N, 4,64 g, 2,10 equiv.). La suspensión resultante se mantuvo a 50 °C durante un mínimo de 3 horas. Los contenidos de la reacción se enfriaron a temperatura ambiente (20-30 °C) y los sólidos se aislaron por filtración a vacío. La sal recuperada se lavó con etanol (100 ml) y acetona (200 ml) y se secó en un horno de vacío (50 °C, 762 mm de mercurio) durante la noche. No se requirió purificación adicional. La sal se sometió a un ensayo para determinar el contenido de humedad (Karl Fischer) y el contenido de potasio (análisis elemental y titulación). El rendimiento de la sal era de aproximadamente 94 % a aproximadamente 98 %.

Fórmula molecular: $C_{20}H_{26}N_4K_2O_6 \cdot 0,6386 H_2O$

Karl Fischer 2,13 %

Análisis Elemental:

Calc.	C 44,47	H 5,09 N 10,37	K 14,47
Hallado	C 44,48	H 5,03 N 10,31	K 13,92

Titulación: 97 % de sal dipotásica (porcentaje en peso)

Ejemplo 6. Preparación A de micropartículas de FDCP disódica-insulina

Se colocaron 2,5 g (dos gramos y medio) de sal disódica de FDCP (Preparación A) en un vaso de precipitados de 250 ml con una barra de agitación magnética. El material se suspendió en 75 ml de agua desionizada. Se añadió insulina (0,84 g) a la suspensión de sal de FDCP. La suspensión resultante se ajustó a un pH de 8,3 con NH_4OH para formar una solución. La solución de sal disódica de FDCP e insulina se enrasó hasta un volumen de 100 ml con agua desionizada y se filtró a través de una membrana de 0,22 μm de polietersulfona. La solución se secó por pulverización usando un BUCHI® Mini Spray Dryer B-191 (Buchi Labortechnik AG, Suiza) en las siguientes condiciones.

Temperatura de entrada fijada a 170 °C

Temperatura de salida = 75 °C

Velocidad de aspiración 80 % del máximo

Atomización = 600 l/h de nitrógeno seco

Velocidad de la bomba de alimentación 25 % del máximo (8,5 ml/min)

Agua de retorno de enfriamiento de la boquilla 22 °C.

Ejemplo 7. Preparación B de micropartículas de FDCP disódica-insulina

Se colocaron cinco gramos de sal disódica de FDCP (Preparación B) en un vaso de precipitados de 250 ml con una barra de agitación magnética. El material se suspendió en 75 ml de agua desionizada. Se añadió insulina (1,68 g) a la suspensión de sal de FDCP. La suspensión resultante se ajustó a un pH de 8,3 con NH_4OH para formar una solución. La solución de sal disódica de FDCP e insulina se enrasó hasta un volumen de 100 ml con agua desionizada y se filtró a través de una membrana de 0,22 μm de polietersulfona. La solución se secó por pulverización usando un BUCHI® Mini Spray Dryer B-191 (Buchi Labortechnik AG, Suiza) en las siguientes condiciones.

Temperatura de entrada fijada a 149 °C

Temperatura de salida = 75 °C

Velocidad de aspiración 80 % del máximo

Atomización = 600 l/h de nitrógeno seco

Velocidad de la bomba de alimentación 25 % del máximo (8,5 ml/min)

Agua de retorno de enfriamiento de la boquilla 23 °C.

Ejemplo 8. Caracterización de micropartículas de FDCP disódica-insulina

Las micropartículas descritas en los Ejemplos 6 y 7 se sometieron a análisis del tamaño de partículas por difracción con láser (Sympatec GmbH, Alemania) (Figs. 1A y 1B). Las partículas del Ejemplo 6 mostraron una fracción respirable media (de acuerdo con la definición de la USP de 0,5 a 5,8 μm (micrómetros) de 87,93 % con una desviación estándar de 1,60 y un % CV (coeficiente de variación) de 1,82. Las partículas del Ejemplo 7 mostraban una fracción respirable media de 81,36 % con una desviación estándar de 4,20 y un 5,16 % de CV.

Ejemplo 9. Administración pulmonar de FDCP disódica-insulina

Un polvo seco que contiene la sal disódica de FDCP y la insulina se inhala al comienzo de la comida. Las partículas que comprenden el polvo seco están preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 5,8 μm

(micrómetros) de tamaño. La dosificación exacta es específica del paciente, pero por lo general es del orden de 5-150 unidades de insulina por dosis. La absorción de la insulina a partir de este régimen de dosificación imita la liberación de insulina de primera fase fisiológica y atenúa las desviaciones post-prandiales de la glucosa sanguínea.

5 **Ejemplo 10. Preparación de una forma farmacéutica oral**

Un polvo de FDCP disódica/insulina secada por pulverización como se describe en los Ejemplos 6 o 7 se envasa en cápsulas de gelatina dura. Las cápsulas pueden contener aproximadamente 50-100 mg de polvo. Los polvos de sal de FDCP/insulina preparados en los Ejemplos 6 y 7 fueron de 25 % de insulina en peso y la actividad de la insulina era de aproximadamente 26 unidades/mg. De este modo 50 mg sería del orden de 1.300 unidades, lo que es significativamente mayor que una dosis típica. Se mezclan aproximadamente 2-30 mg de polvo de sal de FDCP/insulina con la metilcelulosa (otros agentes de carga son bien conocidos en la técnica) para compensar el balance de la masa deseada.

15 **Ejemplo 11. Administración oral de FDCP disódica-insulina**

Las cápsulas que contienen la sal de FDCP y la insulina se toman antes de una comida. La dosificación exacta es específica del paciente, pero en general se administra del orden de aproximadamente 10-150 unidades de insulina. La absorción de insulina posterior atenúa las desviaciones postprandiales de la glucosa sanguínea. Esta formulación de insulina oral se utiliza para reemplazar las inyecciones de insulina antes de las comidas en los pacientes con diabetes. Además, la insulina absorbida a través del tracto gastrointestinal imita la secreción endógena de insulina. La insulina endógena es secretada por el páncreas en la circulación portal. La insulina absorbida después de la administración oral también va directamente a la circulación portal. Por lo tanto, la vía oral de administración de insulina dispensa la insulina en su sitio de acción en el hígado, ofreciendo la posibilidad de controlar los niveles de glucosa al tiempo que limita la exposición sistémica a la insulina. La administración de insulina oral usando una combinación de insulina y la forma diácido de FDCP se ve dificultada por la escasa solubilidad del diácido de FDCP en el entorno de bajo pH del tracto gastrointestinal. Las sales de FDCP, sin embargo, proporcionan un efecto amortiguador local que facilita su disolución en un pH bajo.

30 **Ejemplo 12. Preparación C de la sal disódica de FDCP**

Se cargaron 50 g (cincuenta gramos) de fumaril dicetopiperazina (FDCP, 221,01 mmol, 1 equiv.), agua (200 ml) e hidróxido sódico 10 N (21,9 ml, 437,61 mmol, 1,98 equiv.) en un matraz de 1 litro de fondo redondo de 4 bocas equipado con un condensador de reflujo, agitador superior, entrada de nitrógeno y termómetro. La mezcla se calentó a 50 °C obteniéndose una solución de color amarillo y se añadió etanol (650 ml) durante 15 minutos. Cuando la adición finalizó, la suspensión se mantuvo a 50 °C durante 30 - 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró a vacío y los sólidos aislados se lavaron con etanol (150 ml) y acetona (150 ml x 2) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 762 mm de mercurio) durante la noche. No se requirió purificación adicional. La sal se sometió a un ensayo para determinar el contenido de humedad (Karl Fischer) y el contenido de sodio (análisis elemental y titulación). El rendimiento de la sal era de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 %.

Karl Fischer 7,19 %
Análisis Elemental:

Calc.	C 44,91	H 5,70 N 10,47	Na 8,6
Hallado	C 45,29	5,47 N 10,59	Na 8,24

45 Titulación: 98,8 % de sal disódica (porcentaje en peso)

Los siguientes son varios procesos descritos con respecto a las diversas formulaciones de la presente invención.

50 **Ejemplo 13: Polvo de sal de FDCP/insulina preparado mediante secado por pulverización**

La sal disódica de FDCP (5 g) se disolvió en agua desionizada (150 ml) y se añadió insulina (1,69 g). El pH de la suspensión se ajustó a 8,3 con hidróxido de amonio (NH₄OH) para dar una solución que se diluyó posteriormente hasta 200 ml con agua desionizada y se filtró. La solución se secó por pulverización usando las siguientes condiciones:

- 55 Temperatura de entrada - 200 °C
- Temperatura de salida - 80 °C
- Gas de atomización - 600 l/ de N₂/h
- Gas del proceso - 80 % del máximo
- 60 La boquilla de pulverización se enfrió hasta 28 °C.

Se analizaron las partículas resultantes en cuanto a sus propiedades aerodinámicas y los datos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Propiedades aerodinámicas de la FDCP disódica/insulina secada por pulverización

Muestra	% Fr	% Vacío	% Fr por llenado	MMAD	gsd	Entrada °C	% Carga	LOD
Sal disódica de FDCP con 25 % de insulina (p:p)	44,5	85,6	38,1	3,1	1,9	200	25,00	5,4

5 La Tabla 3 muestra la fracción respirable (% Fr), que es el porcentaje de partículas entre 0,5 y 5,8 μm (micrómetros) de diámetro, el porcentaje de polvo que se vacía desde el cartucho después de la descarga (% Vacío), el porcentaje de fracción respirable por llenado (% Fr por llenado, % de Fr X % vacío - esto mide el % de las partículas respirables en el polvo de vaciado desde el cartucho), el diámetro de masa mediana aerodinámico (MMAD), entrada en °C (la temperatura de entrada en grados Celsius), el porcentaje de carga (% de carga - el contenido de insulina de las partículas en % en peso) y la pérdida por desecación (LOD), una medida del agua residual en el polvo expresada como el % de material volátil eliminado cuando el polvo se seca en un horno durante la noche.

10 El tamaño de las partículas medido por difracción con láser demostró un intervalo de tamaño de aproximadamente 2 μm – 15 μm y los datos se muestran en la Tabla 4 y en la figura 2.

Tabla 4

15

Lote N°	Análisis	X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	VMD	GSD	Fracción de partículas finas (<5,8 μm)
Sal disódica de FDCP con 25 % de insulina (p:p)	168	2,14 μm	5,88 μm	15,16 μm	7,76 μm	2,10	49,21 %

20 Se utilizó la microscopía electrónica de barrido (SEM) para estudiar la morfología de las partículas. Una SEM representativa se muestra en la Figura 3. La morfología de las partículas concuerda con la de una esfera hueca colapsada.

25 La estabilidad de las partículas de sal disódica/insulina se evaluó en condiciones aceleradas de temperatura ambiente (40 °/75 % de humedad relativa [HR]). En comparación con una formulación de control preparada por liofilización, las partículas secadas por pulverización demostraron una estabilidad de la insulina superior como se mide por la degradación de la insulina (Figura 4).

30 La concentración inicial de la solución de sal disódica de FDCP/insulina 25 % antes del secado por pulverización se evaluó en cuanto a su efecto sobre la estabilidad de la partícula final. Los datos (Figura 5) muestran que la estabilidad de la insulina sobre la partícula aumenta a medida que aumenta la concentración de la solución tal como se mide por la pérdida de insulina después de 17 días a 40 °/75 % HR.

Ejemplo 14. Precipitación con disolvente/anti-disolvente de una solución de sal de FDCP/insulina con un disolvente orgánico

35 La precipitación se controló usando atomización ultrasónica armónica. También son aplicables métodos alternativos de cavitación, así como el mezclado de alta cizalla y la homogeneización.

40 La sal disódica de FDCP (5 g) se disolvió en agua desionizada (80 ml). Se añadió insulina (0,65 g) a la solución para producir una suspensión. El pH de la suspensión se ajustó a 8,3 con NH_4OH para obtener una solución que se diluyó hasta 100 ml con agua desionizada y se filtró. Las partículas se precipitaron mediante el bombeo de la solución de insulina/sal disódica de FDCP y etanol en una proporción de 1:5 a través de un atomizador de doble entrada que vibra a una frecuencia entre 20 kHz y 40 kHz. El precipitado se recogió en una botella de medios que contiene etanol (200 ml). Después de la precipitación el material se lavó con etanol y se secó mediante evaporación rotatoria o burbujeando nitrógeno a través de la suspensión. Las partículas contenían 12,5 % de insulina en peso. La morfología de las partículas se evaluó mediante SEM (Figura 6).

45 Las partículas ilustradas en la FIG. 6A (10k x) y en la FIG. 6B (20K x) están en el intervalo de 1 a 5 micrómetros, mientras que con un aumento menor (FIG. 6C, 2,5kx y FIG. 6D, 1.0kx) se observan partículas en el intervalo de 10 a 40 μm (micrómetros). Es la hipótesis no vinculante de los presentes inventores que los métodos de secado utilizados en este estudio tuvieron como resultado la recristalización de las partículas primarias en partículas secundarias mucho más grandes y que el uso de un método que mantiene una relación constante entre componentes orgánicos y acuosos a través del proceso de secado, tales como el secado por pulverización, puede evitar que las partículas primarias den lugar a la formación de un número significativo de partículas secundarias.

50

Ejemplo 15. Formación *in situ* de la sal diamónica y formulación.

Se formaron partículas de sal diamónica de FDCP o SDCP (succinil DCP)/insulina mediante secado por pulverización. Se presenta un procedimiento representativo para la formulación de la sal de amonio de FDCP /insulina que contiene 25 % de insulina.

Se suspendió FDCP (5 g) en agua desionizada (150 ml) y se ajustó a un pH de 7,5 a 8,0 con hidróxido de amonio (NH₄OH). Se añadió insulina (1,69 g) a la solución resultante (FDCP) para dar una suspensión. El pH de la suspensión se ajustó a 8,3 con hidróxido de amonio (NH₄OH) para dar una solución que se diluyó hasta 200 ml con agua desionizada y se filtró. El polvo fue producido por secado por pulverización de la solución en las siguientes condiciones.

Temperatura de entrada - 200 °C
 Temperatura de salida - 80 °C
 Gas de atomización - 600 litros de N₂/h
 Gas del proceso - 80 % del máximo
 La boquilla de pulverización se enfrió hasta 28 °C.

El % de Fr de las sales de diamonio es aproximadamente 10 % mayor que el % de Fr de la sal disódica. El contracción tiene un gran efecto sobre el rendimiento de las partículas. Además, el polvo de sal de amonio de FDCP/insulina 50 % tiene un % de Fr comparable al del correspondiente polvo de sal de amonio de FDCP polvo/insulina 25 %. Esto es sorprendente porque con los polvos preparados por liofilización a partir del ácido libre de FDCP, el % de Fr disminuye a medida que aumenta el contenido de insulina.

Se analizaron las partículas resultantes por sus propiedades aerodinámicas y los datos se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Propiedades aerodinámicas de FDCP diamónica/insulina y SDCP diamónica/insulina secadas por pulverización

Muestra	% Fr	% Vacío	% Fr por llenado	MMAD	gsd	Entrada °C	% Carga	LOD
Sal disódica de FDCP con 25 % de insulina (p:p)	52,1	88,7	46,2	2,9	1,9	200	25,00	6,6
Sal diamónica de FDCP con 50 % de insulina (p:p)	55,7	85,4	47,5	2,9	1,8	200	50,00	6,2
Sal diamónica de SDCP con 25 % de insulina (p:p)	56,0	90,1	55,7	3,0	2,0	200	25,00	3,8

El tamaño de las partículas medido por difracción con láser y los datos se muestran en la Tabla 6 y en las Figuras 7-9.

Tabla 6

Lote N°	Análisis	X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	VMD	GSD	Fracción de partículas finas (<5,8 µm)
Sal diamónica de FDCP con 25 % de insulina (p:p)	078	1,70 µm	4,10 µm	8,40 µm	4,68 µm	1,86	72,13 %

El tamaño de las partículas de una preparación de la sal diamónica de FDCP que contiene 25 % de insulina (p:p) se determinó por difracción con láser y demostró un intervalo de tamaño de aproximadamente 1,7 µm – 8,4 µm para la sal de amonio de FDCP formulada con 25 % de insulina (Figura 7 y la Tabla 7).

Tabla 7

Lote N°	Análisis	X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	VMD	GSD	Fracción de partículas finas (<5,8 µm)
Sal diamónica de FDCP con 50 % de insulina (p:p)	076	1,57 µm	4,51 µm	8,79 µm	4,97 µm	1,91	66,95 %

El tamaño de las partículas de una preparación de la sal diamónica de FDCP que contiene 50 % de insulina (p:p) se determinó por difracción con láser y demostró un intervalo de tamaño de aproximadamente 1,6 µm – 8,8 µm para la sal de amonio de FDCP formulada con 50 % de insulina (Tabla 8).

Tabla 8

Lote Nº	Análisis	X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	VMD	GSD	Fracción de partículas finas (<5,8 µm)
Sal diamónica de SDCP con 25 % de insulina (p:p)	084	1,66 µm	4,64 µm	9,27 µm	5,17 µm	1,92	64,69 %

5 El tamaño de las partículas de la sal diamónica de SDCP formulada con 25 % de insulina (p:p) se determinó por difracción con láser y demostró un intervalo de tamaño de aproximadamente 1,7 µm – 9,3 µm para la sal diamónica de SDCP formulada con 25 % de insulina.

10 Para estudiar la morfología de las partículas se utilizó la microscopía electrónica de barrido. Las SEM representativas se muestran en la Figura 10 (FDCP) y la Figura 11 (SDCP). La morfología de las partículas concuerda con la de una esfera hueca colapsada.

15 La estabilidad de la formación de la sal *in situ* y la formulación de las partículas de sal diamónica/insulina se evaluó en condiciones aceleradas de temperatura ambiente (40 °/75 % HR). En comparación con una formulación de control preparada por liofilización, las partículas secadas por pulverización demostraron una estabilidad de insulina superior medida por la degradación de insulina (FDCP, Figura 12 y SDCP, Figura 14) y la formación del degradante desamino (A₂₁) (FDCP, Figura 13 y SDCP, Figura 15).

Ejemplo 16. Características de las micropartículas secadas por pulverización

20 Las partículas de sal de FDCP/insulina secadas por pulverización demuestran una tendencia sorprendente e inesperada en el rendimiento aerodinámico. Las micropartículas que contienen insulina previamente observadas, que se habían formado a partir de micropartículas de ácido libre de DCP sobre las que se había cargado insulina y el disolvente se había eliminado por liofilización, demostraron un menor rendimiento aerodinámico a medida que aumentaba el contenido de insulina. Por ejemplo, el % de Fr (fracción respirable) para partículas cargadas con un 25 % fue significativamente menor que el % de Fr de las partículas cargadas con un 5 %. Para las micropartículas de sal de FDCP secadas por pulverización que contienen insulina, se observa la tendencia opuesta. A medida que aumenta la carga de insulina, aumenta el % de Fr.

30 Los polvos secados por pulverización de la sal disódica de FDCP se prepararon con contenidos de insulina de 11,4 %, 50,0 %, 70,0 % o 90,0 % (p:p). La Figura 16 muestra que el % de Fr aumenta con la carga de insulina.

Una tendencia similar se observó también en los polvos de sal diamónica de FDCP/insulina secados por pulverización que tienen un contenido de insulina de 11,4 %, 50,0 %, 70,0 % o 90,0 % (p:p). El % de Fr aumentó con la carga de insulina (Figura 17).

35 La concentración inicial de la solución de sal disódica de FDCP antes del secado por pulverización se evaluó por su efecto sobre la estabilidad de la insulina en la partícula final. Los datos indican que la estabilidad de la insulina en el polvo aumenta a medida que aumentan las concentraciones de la solución medida por la pérdida de insulina después de 17 días a 40 °/75 % de HR. Por ejemplo, se perdió 8,5 % de insulina del polvo secado por pulverización de una solución que contiene 37 mg/ml de sólidos. En comparación, se perdió 4,5 % de insulina del polvo secado por pulverización de una solución que contiene 45 mg/ml de sólidos y se perdió 2,7 % de insulina del polvo secado por pulverización de una solución que contiene 67 mg/ml de sólidos.

45 Las temperaturas de entrada utilizadas para secar por pulverización soluciones de la sal disódica de FDCP e insulina para formar partículas que contienen 50 % de insulina se evaluó por su efecto sobre la estabilidad final de la insulina en la partícula final. Los datos indican que la estabilidad de la insulina en el polvo aumenta a medida que aumenta la temperatura de entrada medida por la pérdida de insulina después de 17 días a 40 °/75 % de HR. Por ejemplo, se perdió aproximadamente 4 % de insulina del polvo secado por pulverización a una temperatura de entrada de 180 °C. En comparación, se perdió <1 % de insulina del polvo secado por pulverización a una temperatura de entrada de 200 °C.

Además, los presentes inventores han observado inesperadamente que estas partículas, que son adecuadas para la administración pulmonar, tienen una rugosidad de aproximadamente 1.

55 A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc. usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas buscadas para ser obtenidas por la presente invención.

60

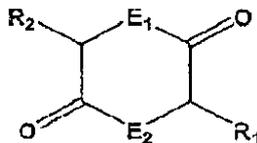
Los términos “un(una)” y “el(la)” y referencias similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se deben interpretar que abarcan el singular y el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en la presente memoria pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquier y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en la presente memoria está destinado únicamente a ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención, salvo que se reivindique lo contrario. Ningún lenguaje en la especificación debería interpretarse como una indicación de cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos o realizaciones alternativas de la invención divulgada en la presente memoria no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede ser denominado y reivindicado de forma individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en la presente memoria. Se prevé que uno o más miembros de un grupo pueden estar incluidos en, o ser eliminados de, un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce cualquier inclusión o supresión, se considera que la presente memoria descriptiva contiene el grupo modificado cumpliendo así la memoria descriptiva escrita cualquiera y todos los grupos Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

Las realizaciones preferidas de esta invención se describen en la presente memoria, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones en las realizaciones preferidas se harán evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos empleen dichas variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención pueda ser practicada de otra manera distinta a la descrita específicamente en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición terapéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto heterocíclico de acuerdo con la Fórmula 1 como un agente de administración para un agente biológicamente activo:



Fórmula 1

y un agente biológicamente activo;

en donde R₁ o R₂ comprenden al menos un grupo funcional carboxilato;

E₁ y E₂ son NH;

la sal comprende además al menos un catión;

en donde la composición es un polvo seco que se puede obtener mediante secado por pulverización;

en donde dicha sal no es una sal de litio de 2,5-diaspartil-3,6-dicetopiperazina o 2,5-diglutamil-3,6-dicetopiperazina;

en donde el compuesto heterocíclico comprende una dicetopiperazina.

2. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en la que el grupo carboxilato está situado terminalmente.

3. La composición terapéutica de las reivindicaciones 1 o 2, en la que R₁ y R₂ comprenden 4-X-aminobutilo y en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en succinilo, glutarilo, maleilo y fumarilo.

4. La composición terapéutica de la reivindicación 3, en la que X es fumarilo.

5. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en la que la dicetopiperazina es 3,6-di(succinil-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, 3,6-di(maleil-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, 3,6-di(citraconil-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, 3,6-di(glutaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, 3,6-di(malonil)-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina o 3,6-di(oxalil-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina.

6. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en la que el catión se selecciona de entre el grupo que consiste en sodio, potasio, calcio, litio, trietilamina, butilamina, dietanolamina y trietanolamina.

7. La composición terapéutica de la reivindicación 6, en la que el catión es sodio.

8. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en la que el agente biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en hormonas, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, antibióticos, antivirales, antisentido, antígenos, anticuerpos y fragmentos activos y análogos de los mismos.

9. La composición terapéutica de la reivindicación 8, en la que el agente biológicamente activo comprende insulina.

10. La composición terapéutica de la reivindicación 1 para la administración oral, bucal, rectal o vaginal.

11. La composición terapéutica de la reivindicación 10 en forma de una cápsula, un comprimido o un supositorio.

12. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en la que las partículas del polvo seco tienen un diámetro de entre aproximadamente 0,5 μm (micrómetros) y aproximadamente 10 μm (micrómetros).

13. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en la que las partículas del polvo seco son adecuadas para la administración pulmonar.

14. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en la que las partículas del polvo seco tienen una rugosidad de menos de 2.

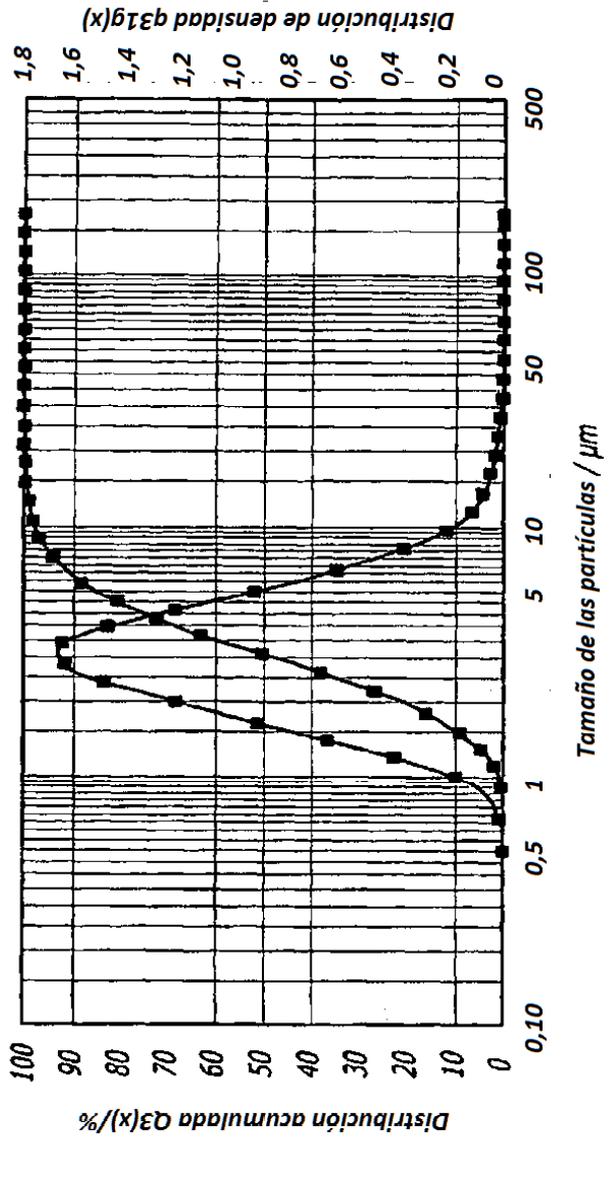
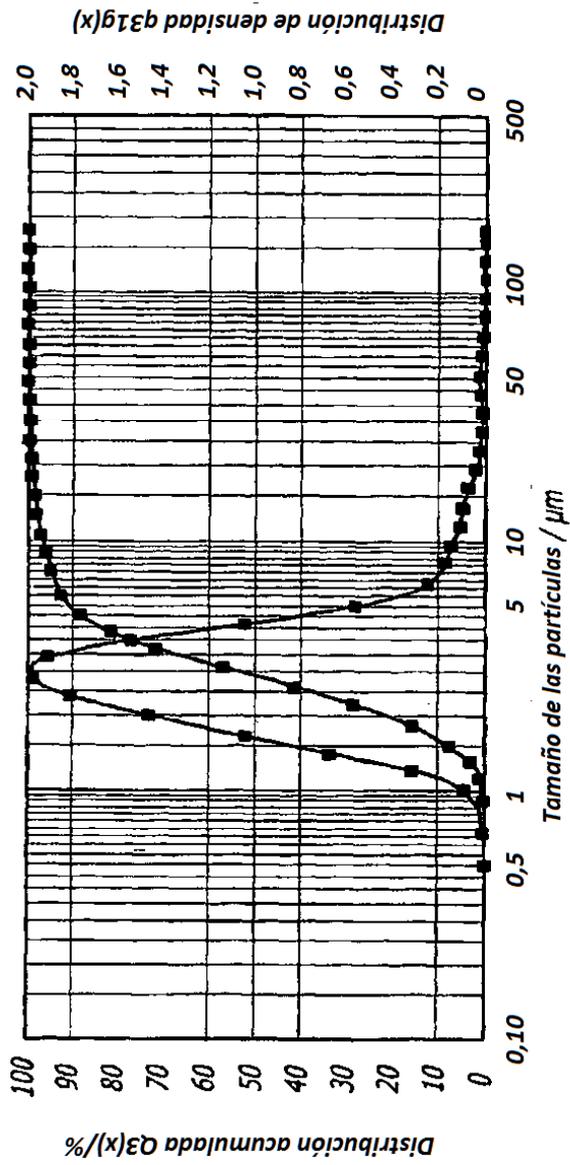
15. La composición terapéutica de la reivindicación 1, para su uso en la administración de un agente biológicamente activo en la circulación sanguínea sistémica.

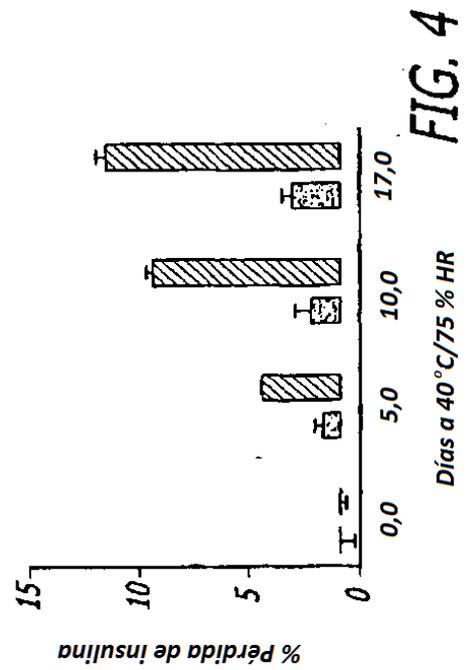
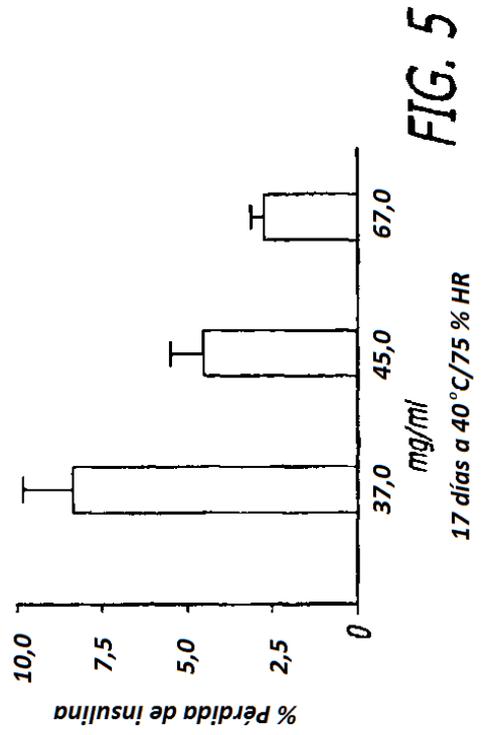
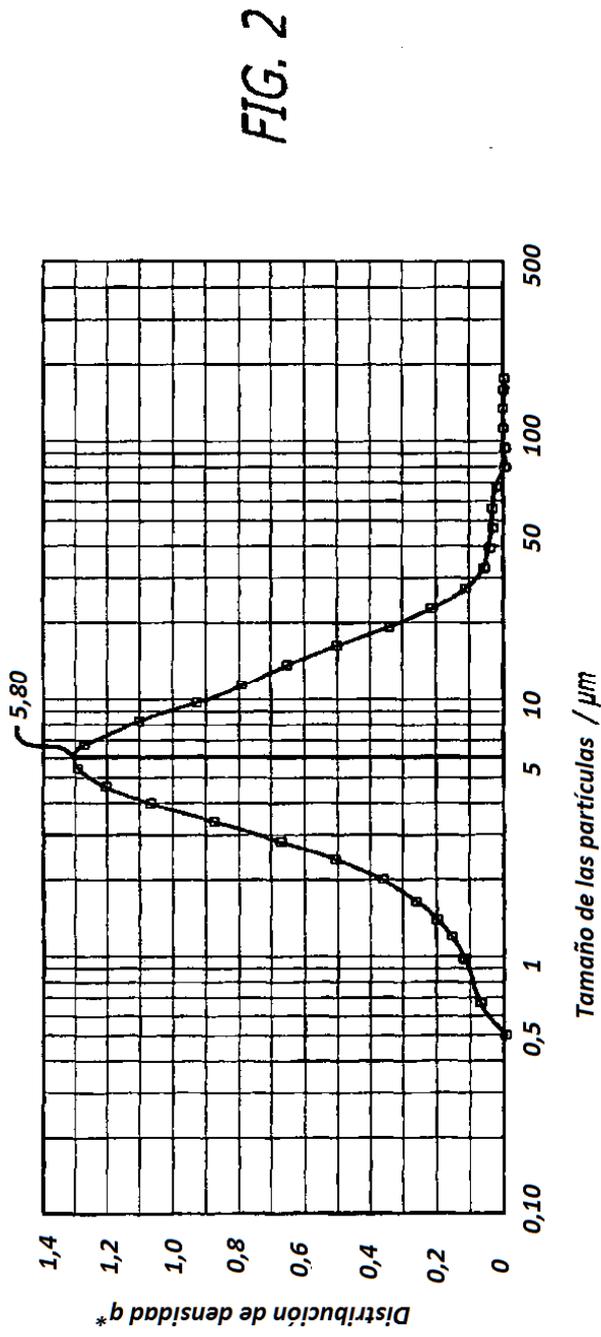
16. La composición terapéutica de la reivindicación 1, para su uso en la administración de un agente biológicamente activo al pulmón.

17. Un método de preparación de la composición terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende:

preparar una solución que contiene un agente biológicamente activo y una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto heterocíclico de acuerdo con la fórmula 1 de la reivindicación 1 en un disolvente y secar por pulverización la solución para formar un polvo seco.

- 5 18. El método de la reivindicación 17, en el que las partículas del polvo seco son adecuadas para la administración pulmonar.
19. El método de la reivindicación 17, en el que las partículas del polvo seco tienen una rugosidad de menos de 2.
- 10 20. La composición terapéutica de la reivindicación 1 para su uso en medicina.
21. La composición terapéutica de la reivindicación 1 para su uso en medicina de acuerdo con la reivindicación 20 mediante la administración de un agente biológicamente activo al pulmón.
- 15 22. La composición terapéutica de la reivindicación 1 para su uso en medicina de acuerdo con la reivindicación 20 mediante la administración de un agente biológicamente activo en la circulación sanguínea sistémica.





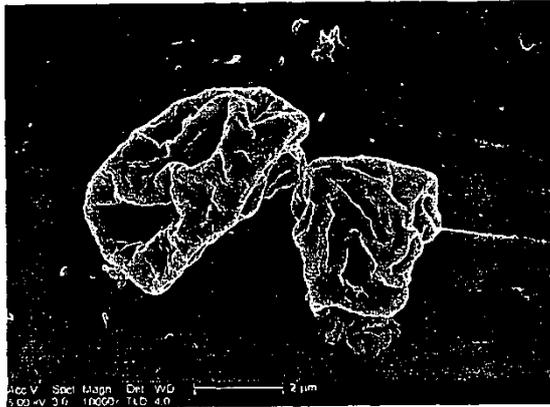
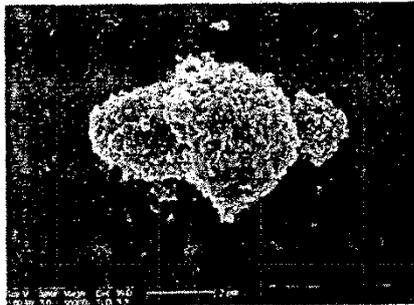
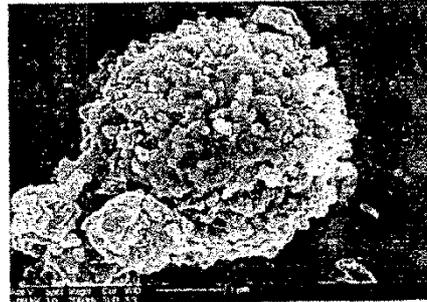


FIG. 3

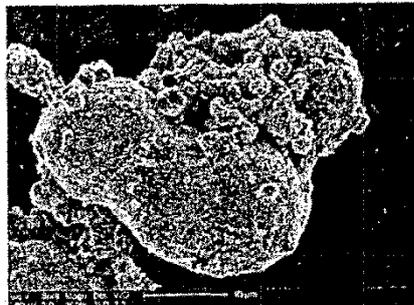
FIG. 6



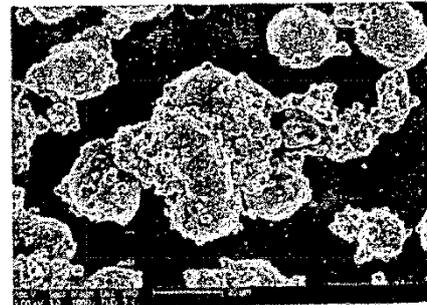
A



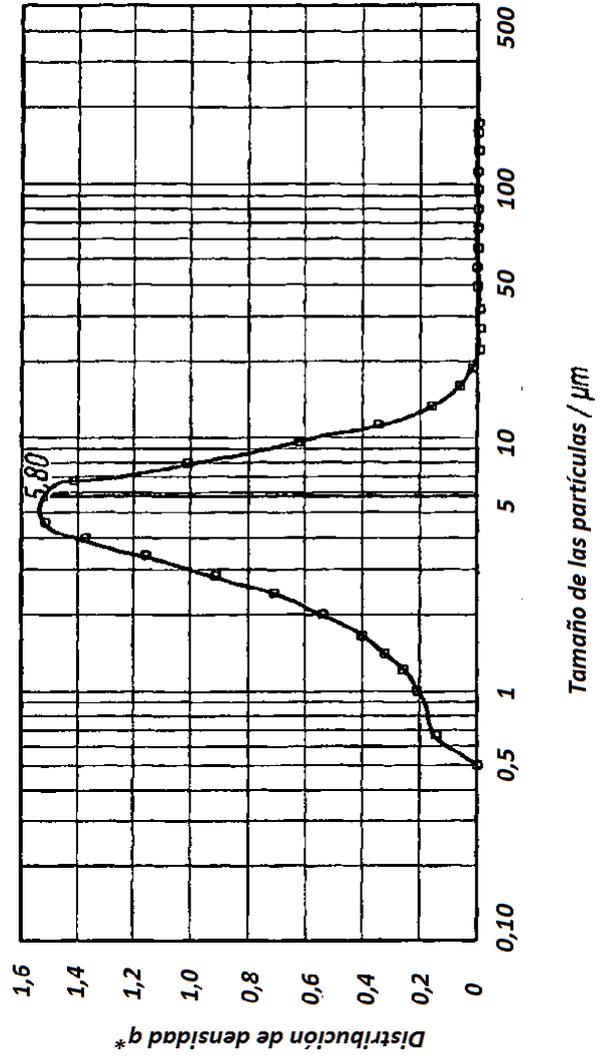
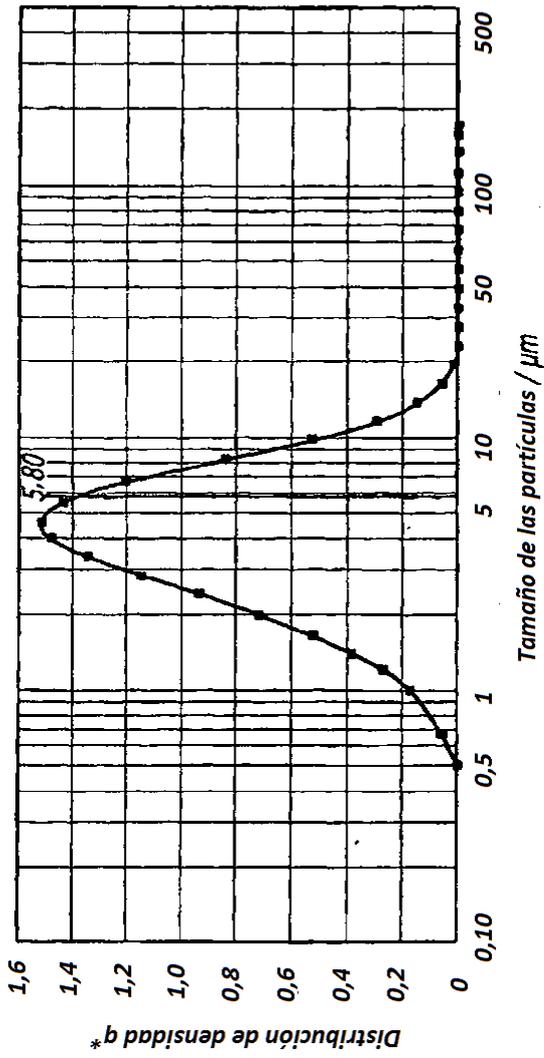
B

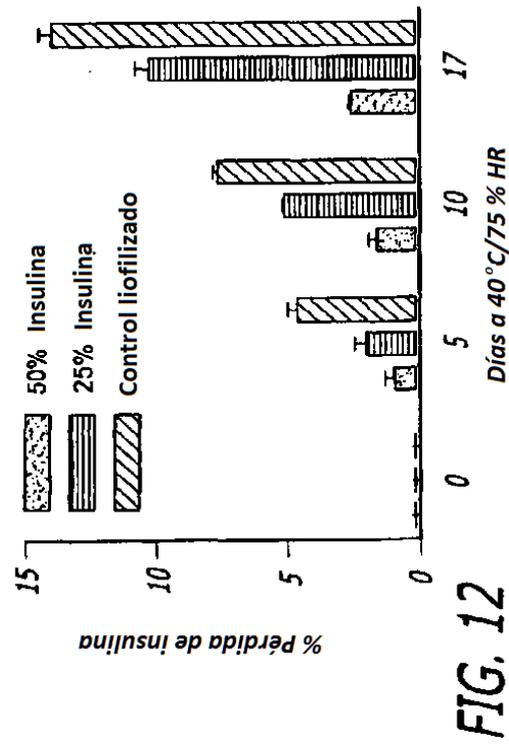
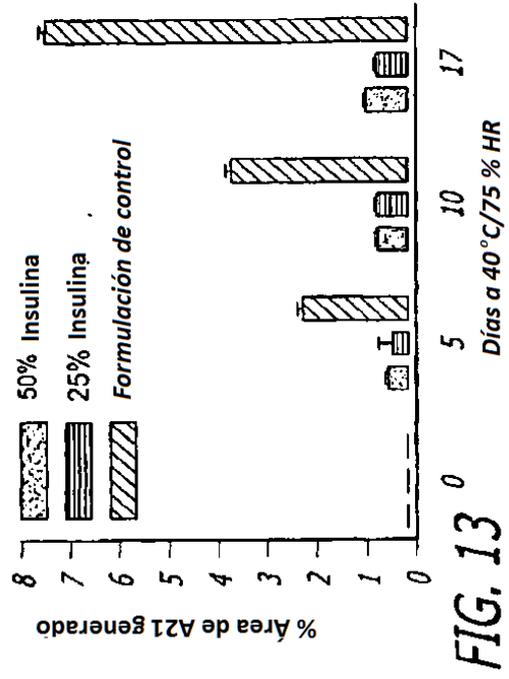
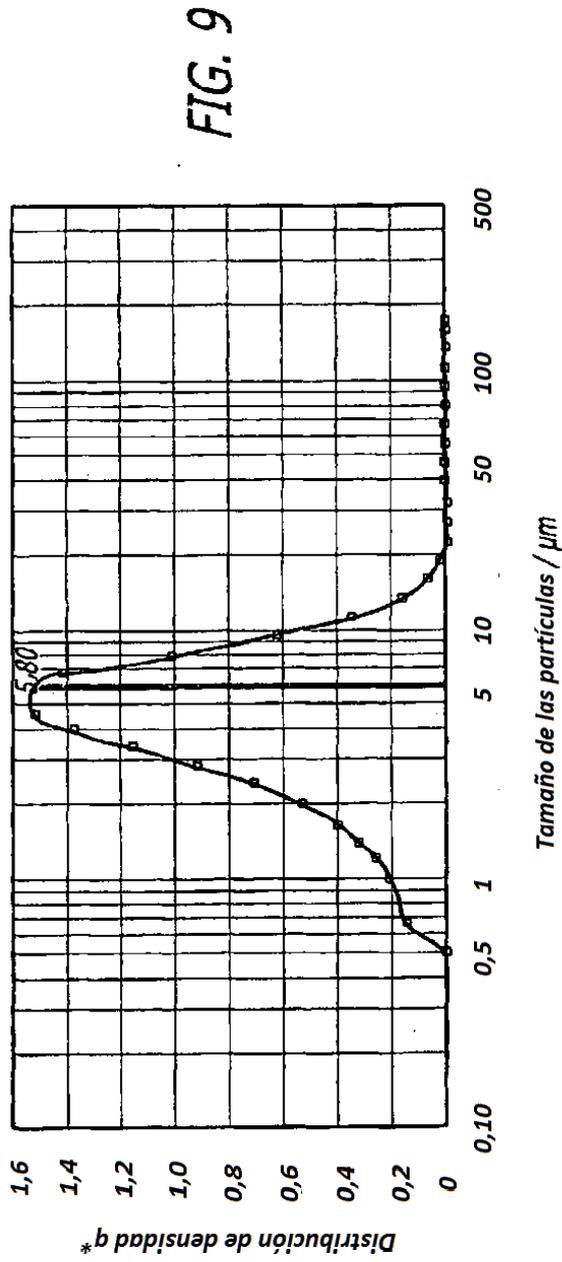


C



D





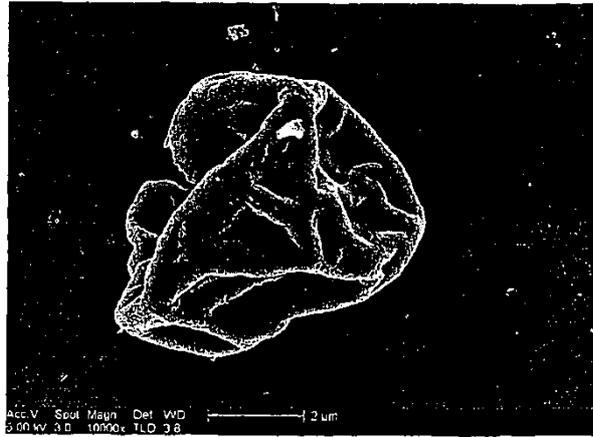


FIG. 10

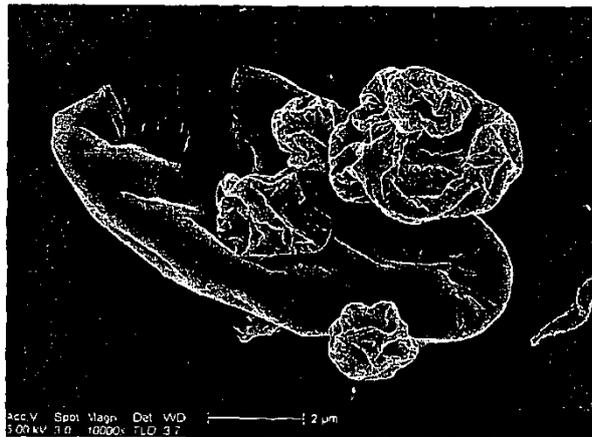


FIG. 11

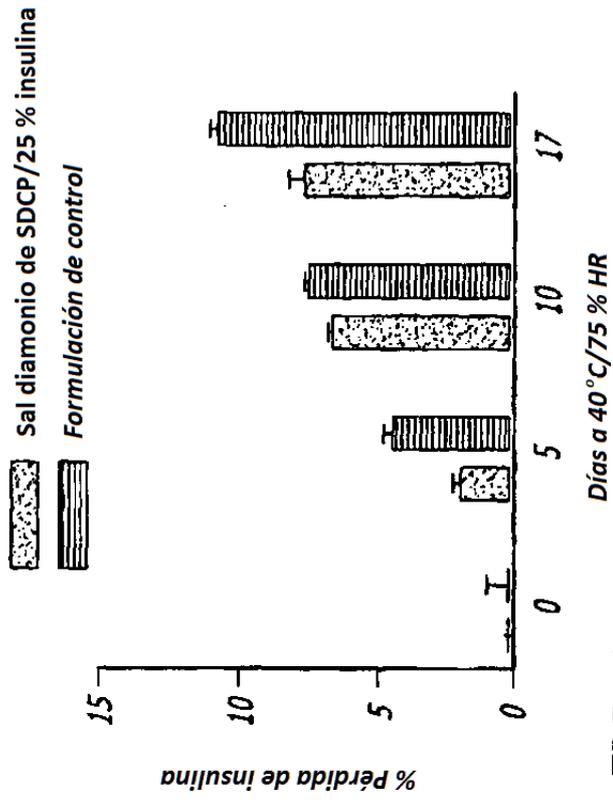


FIG. 14

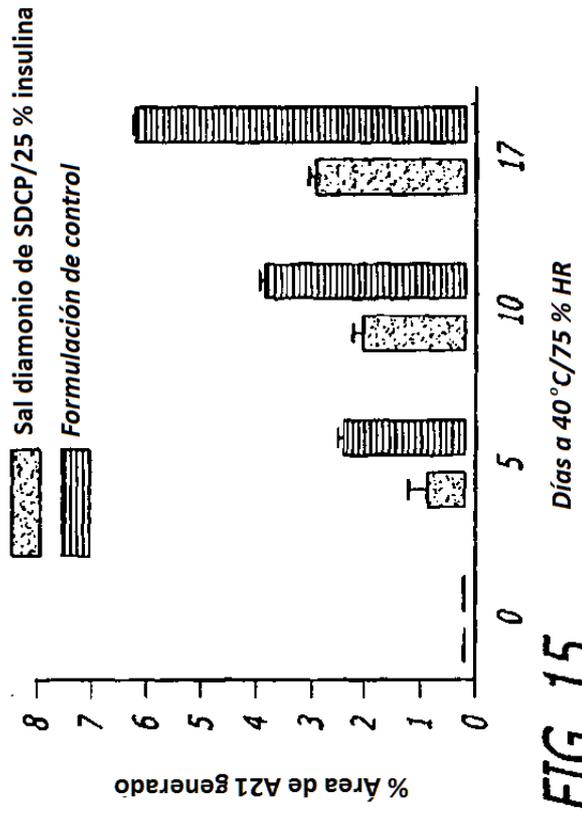


FIG. 15

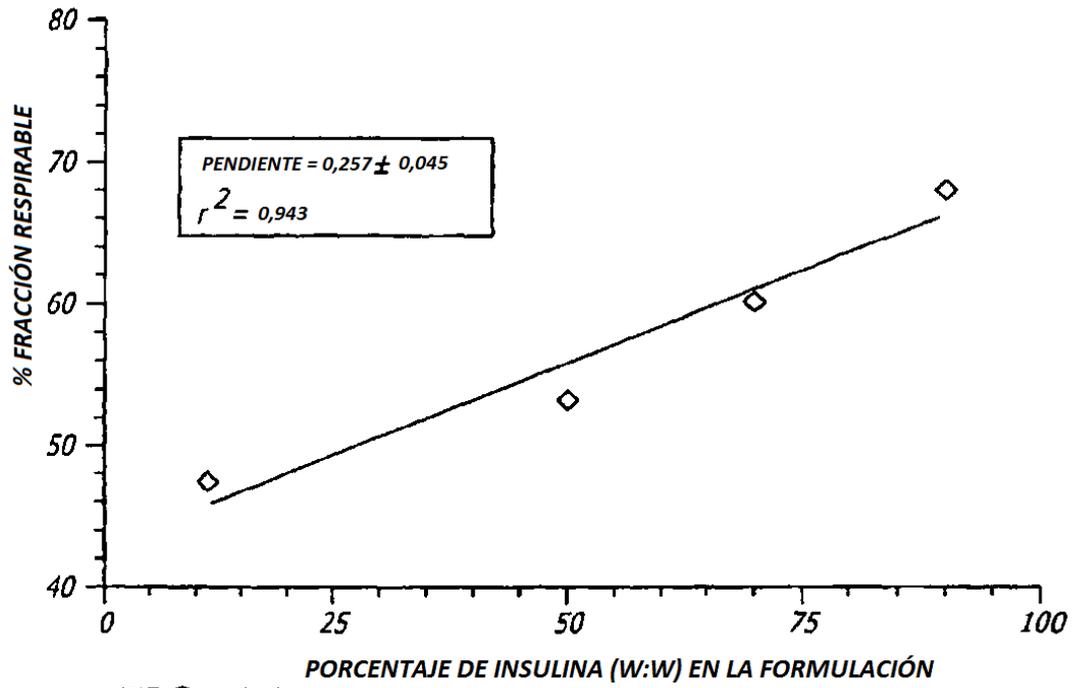


FIG. 16

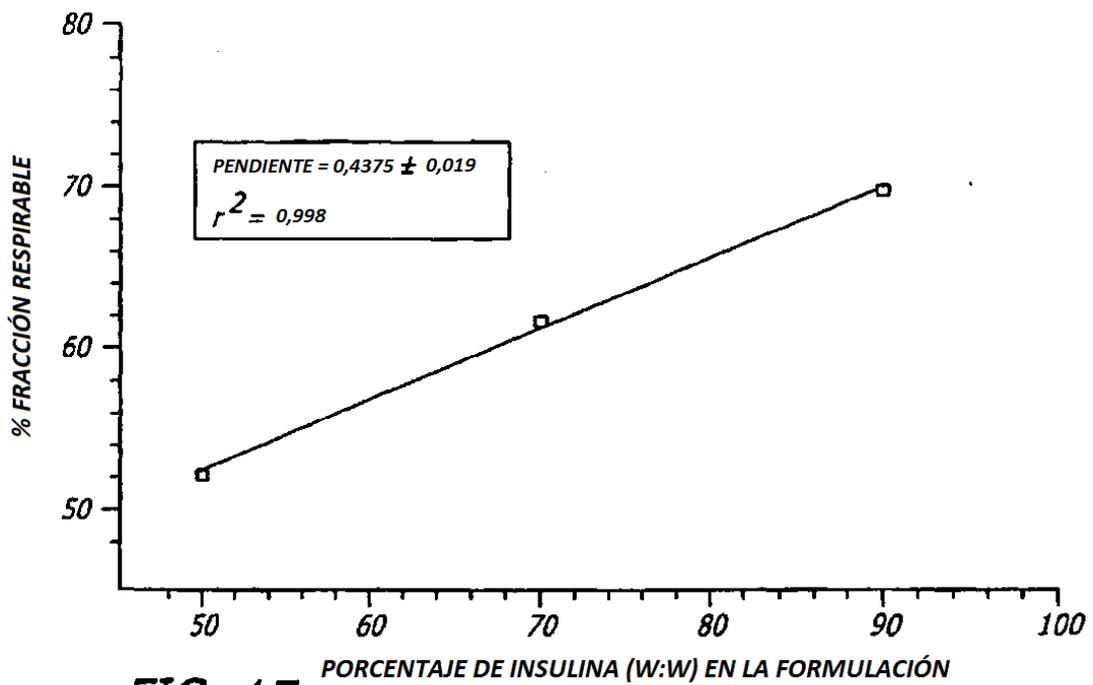


FIG. 17