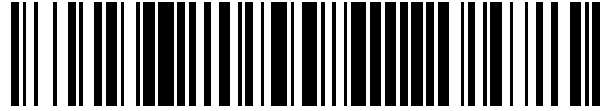


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 867**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/28**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2005 E 05711314 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 1708738**

54 Título: **Un método que reduce los niveles séricos de proinsulina en diabéticos de tipo 2**

30 Prioridad:

**12.01.2004 US 535945 P**

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

**29.09.2016**

73 Titular/es:

**MANKIND CORPORATION (100.0%)  
25134 Rye Canyon Loop, Suite 300  
Valencia, CA 91355, US**

72 Inventor/es:

**CHEATHAM, WAYMAN, WENDELL;  
PFUETZNER, ANDREAS y  
BOSS, ANDERS HASAGER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 584 867 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

Un método que reduce los niveles séricos de proinsulina en diabéticos de tipo 2

**Campo de la invención**

5 Esta invención se encuentra de forma general en el campo del tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 y de las secuelas relacionadas, usando regímenes de sustitución de insulina prandial que imitan la respuesta de insulina de primera fase relacionada con la ingesta de comida. En particular, se refiere a la reducción de los niveles en suero de proinsulina, de estrés pancreático y de factores aterogénicos en los pacientes de diabetes de tipo 2.

**Antecedentes de la invención**

10 La diabetes mellitus está presente en 17 millones de estadounidenses. Su prevalencia crece a un ritmo del 4,5% anual, particularmente el de la diabetes mellitus de tipo 2, también denominada alternativamente diabetes de aparición en adultos y diabetes no insulino dependiente. El defecto paradigmático en la diabetes es la desregulación de los niveles de glucosa en suero. Además de los efectos negativos de la hiperglucemia, la incapacidad para responder de forma apropiada a niveles elevados de glucosa en suero genera estrés en el páncreas, lo que puede acelerar la progresión de la enfermedad de la diabetes de tipo 2. Asimismo, la diagnosis de la diabetes conlleva un riesgo de 2 a 4 veces mayor de apoplejía y ataque al corazón en los individuos con la dolencia. La presencia de diabetes en un individuo sin enfermedad cardíaca conocida eleva su riesgo de nuevo infarto de miocardio al mismo nivel que el de una persona que ya ha sufrido un infarto de miocardio, pero que no tiene diabetes. Por lo tanto, existen importantes metas terapéuticas en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, aparte de la propia hiperglucemia, que no son abordadas de forma adecuada por los tratamientos disponibles actualmente.

20 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar tratamientos alternativos, especialmente tratamientos para la diabetes de tipo 2.

“Cheatham y Pfuetzner, Diabetes Technology & Therapeutics, April 2004, Abstract”, describen un estudio de insulina inhalada en pacientes de diabetes, y no es un antecedente de la técnica para la materia objeto que se postula en prioridad. “Pfuetzner *et al*, 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the EASD, 2001”, describen un estudio exploratorio en el que se administraron dosis pequeñas de insulina preprandial de acción rápida a dos pacientes de diabetes de tipo 2. “Warren *et al*, Diabetes Research & Clinical Practice, October 2004, p23-29”, describen un estudio de dosificación postprandial frente a preprandial de asparto de insulina bifásica en pacientes ancianos diabéticos de tipo II, y no es un antecedente de la técnica para la materia objeto que se postula en prioridad. “Pfuetzner *et al*, Diabetes Technology & Therapeutics, 2002, p589-594”, discuten estudios sobre la farmacocinética de una formulación de Technosphere®/insulina. “Weiss *et al*, Arch. Intern. Med., 2003, p2277-2282”, describen un ensayo clínico de una formulación de insulina inhalada en pacientes con diabetes de tipo 2 controlada inadecuadamente con agentes orales. “Cheatham *et al*, Abstract 457-P, A novel pulmonary insulin formulation replicates first phase insulin release and reduces serum proinsulin levels (<http://professional.diabetes.org/Content/Posters/2004/p457-P.pdf>)” describen un estudio de formulaciones de Technosphere®/insulina administradas a dos pacientes diabéticos de tipo 2, y no es un antecedente de la técnica para la materia objeto que se postula en prioridad.

**Sumario de la invención**

40 Un primer aspecto de la invención proporciona una dosis de insulina que es eficaz para reducir los niveles de proinsulina en suero y que imita una respuesta a insulina de primera fase, para uso como medicamento prandial para reducir factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en un paciente que se encuentra en las etapas tempranas de la diabetes de tipo 2.

Un segundo aspecto de la invención proporciona un uso de insulina que es eficaz para reducir los niveles de proinsulina en suero y que imita una respuesta a insulina de primera fase, en la fabricación de un medicamento prandial para reducir factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en un paciente que se encuentra en las etapas tempranas de la diabetes de tipo 2.

45 La dosis de insulina es para reducir niveles de proinsulina en suero, atenuar el estrés pancreático post-prandial y reducir factores de riesgo de aterosclerosis en sujetos con diabetes mellitus, tipo 2. La dosis de insulina es para administración en un modo que imite la respuesta a insulina de primera fase relacionada con la ingesta de alimentos, en donde la dosis de insulina puede ser mayor que 24 IU, lo cual es suficiente para reducir los niveles en suero de proinsulina. Imitando la cinética de primera fase, se pueden obtener niveles máximos de insulina en suero en aproximadamente 18 minutos desde la administración. En realizaciones crecientemente preferidas, los niveles máximos de insulina en suero pueden obtenerse en aproximadamente 15, 12 ó 10 minutos desde la administración. Los niveles en suero de insulina retornan a la línea base en aproximadamente 2 horas desde la administración. En una realización, la insulina es para administración en la primera hora desde el inicio de una ingesta de alimento. En una realización preferida, la insulina es para administración aproximadamente en los primeros 10 minutos desde el inicio de una ingesta de alimento.

En varias realizaciones de la invención, se usan sistemas de administración de fármaco en micropartículas de

dicetopiperacina. En otras realizaciones adicionales, la insulina es para administración por vía pulmonar usando micropartículas de dicetopiperacina o poliméricas biodegradables sintéticas que incorporan la insulina. En las realizaciones preferidas, la administración se consigue mediante inhalación de un polvo seco. En aspectos de la invención que utiliza micropartículas de dicetopiperacina, la dicetopiperacina de fumarilo es un tipo preferido de dicetopiperacina, la insulina es dimérica o monomérica, y las dosis preferidas son de hasta 90 IU de insulina. En las realizaciones preferidas, la inhalación del polvo seco se facilita mediante el uso de un inhalador de dosis unitaria. Según la invención, pueden reducirse los factores de riesgo para aterosclerosis, que incluyen aquellos en los que el factor de riesgo es el tamaño de partícula de LDL y el tamaño de partícula de LDL aumenta; y en donde el factor de riesgo es inhibidor de activador de plasminógeno de tipo 1 (PAI-1), y la expresión de PAI-1 se reduce.

## 10 Breve descripción de las figuras

Figura 1: es un gráfico de los cambios en los niveles de proinsulina con el tiempo, después de una administración pulmonar de partículas de dicetopiperacina/insulina.

### Descripción detallada de la invención

15 El desarrollo de formulaciones de insulina pulmonares se diseña para proporcionar alternativas nuevas y efectivas para la sustitución de la insulina relacionada con la ingesta de alimentos (prandial) en pacientes diabéticos. La cinética ideal de las formulaciones de insulina para sustitución prandial incluye un inicio rápido y temprano de la acción y una duración de la acción suficientemente larga para cubrir la absorción de glucosa relacionada con la ingesta de alimentos. Un problema de las formulaciones existentes de insulina para inyecciones subcutáneas (s.c.) ha sido la variabilidad impredecible de la absorción, que supera el 50% en algunos casos, y el aumento relativamente lento de los niveles de insulina en suero en comparación con la respuesta de insulina de primera fase relacionada con la ingesta de alimentos de origen fisiológico, en donde los niveles de insulina en suero pueden alcanzar un máximo en aproximadamente 6 minutos.

25 La insulina de primera fase relacionada con la ingesta de alimentos se origina en vesículas de almacenamiento en las células beta de las isletas de Langerhans del páncreas, en las que la proinsulina es sometida a una ruptura enzimática para dar lugar a insulina y péptido-C. La diabetes de tipo 2, al contrario que la de tipo 1, se caracteriza por una pérdida de la respuesta de insulina de primera fase relacionada con la ingesta de alimentos. Esta pérdida se produce pronto en el proceso de la enfermedad. La diabetes de tipo 2, nuevamente al contrario que la de tipo 1, se caracteriza además por niveles elevados de proinsulina en suero. Dicha proinsulina intacta en circulación (iPi, del inglés "intact Proinsulin") probablemente significa que los requerimientos de insulina exceden la capacidad de las células beta, provocando un estrés pancreático que conduce a la liberación prematura de las vesículas de almacenamiento.

35 El modelo de rata de diabetes de tipo 2 ha sido usado para determinar qué ocurre si se administra la insulina, frente a inyecciones simuladas, para determinar cómo de rápido desarrolla la cohorte diabetes de tipo 2. En los animales tratados con inyecciones pequeñas de insulina se ha demostrado que necesitan más del doble de tiempo para desarrollar la prevalencia de diabetes que los animales con inyecciones simuladas. Del mismo modo, cuando son sacrificados, los que recibieron las inyecciones de insulina presentan un mayor número de células beta viables en sus páncreas. La interpretación aceptada es que las inyecciones de insulina eliminan estrés del páncreas y que algo relacionado con el estrés del páncreas hace que las células beta mueran más rápidamente. Por tanto, la proinsulina en suero es un indicador útil del estrés pancreático, y se puede observar un alivio de dicho estrés según se reducen los niveles de proinsulina en suero.

45 La diabetes de tipo 2 está tipificada por niveles elevados de proinsulina en suero desde las primeras etapas de la progresión de la enfermedad. Además de indicar estrés pancreático, la proinsulina en suero puede ser perjudicial en sí misma. La proinsulina en suero está asociada positivamente a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en humanos (Haffner et al., *Stroke*. 29: 1498-1503, 1998; Hanley et al., *Diabetes Care* 24: 1240-1247, 2001; Zethelius et al., *Circulation*. 105: 2153, 2002). También se asocia a factores de riesgo aterogénicos conocidos tales como el tamaño de partícula de LDL reducido (Festa et al. *Diabetes Care* 22: 1688-1693, 1999) y un aumento de la expresión de inhibidor de activador de plasminógeno de tipo 1 (PAI-1) (Schneider et al., *Diabetes*, 41: 890-895, 1992). La administración de proinsulina a humanos en ensayos clínicos en los años 1980s dio como resultado un aumento de la incidencia de infarto de miocardio y de muerte entre los sujetos que recibieron el agente. Por tanto, la reducción de los niveles de proinsulina en suero es una meta terapéutica adicional, y una que no está siendo abordada por las terapias actuales en las etapas tempranas de la enfermedad, que se centran en el nivel de glucosa en suero.

### Formulaciones de insulina

La insulina se encuentra disponible comercialmente, tanto en forma monoméricas como dimérica.

55 También están disponibles vehículos útiles, o pueden prepararse usando tecnología publicada. La insulina pulmonar administrada mediante micropartículas de dicetopiperacina es absorbida rápidamente, alcanzando niveles máximos en suero en aproximadamente de 10 a 15 minutos. Esto es suficientemente rápido para imitar la cinética de la

respuesta de insulina de primera fase relacionada con la ingesta de alimentos, como demuestra la interrupción de la gluconeogénesis que se observa. Dicho tratamiento también conduce a niveles reducidos de proinsulina en suero, algo que no se observa en preparaciones de insulina de acción más lenta. La relativa facilidad de administración a través de este modo de tratamiento también facilita el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en una etapa mucho más temprana del curso de la enfermedad de lo que se ha aplicado tradicionalmente. Por tanto, usando una administración de insulina que imita la cinética de la primera fase, se pueden reducir los niveles de proinsulina en suero y la bibliografía indica que esto vendrá acompañado de reducciones similares en los factores de riesgo aterogénicos. Comenzando la terapia de insulina en una etapa temprana del curso de la enfermedad, la reducción del estrés pancreático puede frenar la progresión de la propia enfermedad.

Los sistemas de administración de fármacos de micropartículas de dicetopiperacina y los métodos asociados se describen en las Patentes de EE.UU. 5.352.461 y 5.503.852, tituladas "Self Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System" and "Method for Making Self Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System", respectivamente. El uso de micropartículas de dicetopiperacina y polímero biodegradable en la administración pulmonar se describe en las Patentes de EE.UU. 6.428.771 y 6.071.497, tituladas "Method for Drug Delivery to the Pulmonary System" y "Microparticles for Lung Delivery Comprising Diketopiperazine", respectivamente. Los detalles relativos a los diversos aspectos de la posible formulación y los procesos de fabricación se pueden encontrar en las Patentes de EE.UU. 6.444.226 y 6.652.885, ambas tituladas "Purification and Stabilization of Peptide and Protein Pharmaceutical Agents", y en la Patente de EE.UU. 6.440.463 titulada "Methods for Fine Power Formation". Las propiedades y el diseño de un sistema de inhalación de polvo seco activado por aliento preferido se describe en el documento PCT/US00/40454 y en el documento PCT/US2004/028699.

Otras formulaciones pueden constar únicamente de partículas de fármaco, partículas de fármaco más tensioactivo y partículas de fármaco-polímero, tal como las partículas de poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) que encapsula al fármaco que va a administrarse.

#### Método de administración

Se proporciona una dosis de insulina para reducir los niveles de proinsulina en suero, atenuando el estrés pancreático post-prandial, y reduciendo factores de riesgo para aterosclerosis en sujetos con diabetes mellitus, tipo 2. La insulina debe administrarse de una manera que imite la respuesta de insulina de primera fase relacionada con la ingesta de alimento. Se proporciona una dosis de insulina superior a 24 IU, que es suficiente para reducir los niveles de proinsulina en suero. La administración de insulina se inicia en etapas tempranas del curso de la enfermedad. Imitando la cinética de la primera fase, se pueden alcanzar las concentraciones máximas de insulina en suero aproximadamente a los 18 minutos de la administración. Las formulaciones y métodos de administración, preferiblemente mediante administración pulmonar, se seleccionan de tal modo que se puedan alcanzar los niveles máximos de insulina en suero en aproximadamente a los 15, 12 ó 10 minutos de la administración. Los niveles de insulina en suero retornan a la línea base aproximadamente a las 2 horas de la administración. En una realización, la insulina se debe administrar en la primera hora desde el inicio de la ingesta de alimentos. En una realización preferida, la insulina debe administrarse aproximadamente en los primeros 10 minutos tras el comienzo de la ingesta de alimentos. Según la invención, pueden reducirse los factores de riesgo para aterosclerosis, incluyendo aquellos en los que el factor de riesgo es el tamaño de partícula de LDL y el tamaño de partícula de LDL aumenta; y en donde el factor de riesgo es el inhibidor de activador de plasminógeno de tipo 1 (PAI-1), y la expresión de PAI-1 se reduce.

En aspectos de la invención que utilizan micropartículas de dicetopiperacina, la dicetopiperacina de fumarilo es un tipo preferido de dicetopiperacina, la insulina es dimérica o monomérica, y las dosis preferidas son de hasta 90 IU de insulina. En realizaciones preferidas, la inhalación del polvo seco se facilita mediante el uso de un inhalador de dosis unitaria.

La presente invención se entenderá en mayor extensión en referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Los siguientes ejemplos utilizan Technosphere®/insulina, un producto registrado compuesto por insulina acomplejada en micropartículas de dicetopiperacina de fumarilo, administrado como aerosol en polvo seco para inhalación.

Ejemplo 1. La administración pulmonar de Technosphere®/Insulina a ratas da como resultado una absorción rápida.

El perfil farmacocinético (PK) de las partículas de Technosphere®/insulina pulmonares administradas como aerosol de polvo seco fue comparado con el perfil PK de insulina humana administrada mediante inyección subcutánea (s.c.) a las ratas. Para administrar los aerosoles se usó un sistema de exposición de inhalación de flujo pasado, sólo en el hocico. En el primer experimento, todos los animales recibieron la misma formulación (9,1% de insulina) pero la duración de la dosis se ajustó a dosis de administración de aproximadamente 1 IU y 3 IU por rata (200 g de peso corporal). Se observó una respuesta lineal dependiente de dosis: la concentración de insulina en suero máxima ( $C_{MAX}$ ) fue de  $76 \pm 12$  TIU/mL tras una dosis de 0,9 IU de Technosphere®/insulina y de  $240 \pm 49$  TIU/mL tras una dosis de 2,7 IU. Los niveles de insulina en suero máximos se obtuvieron en muestras tomadas inmediatamente después de haber completado la dosificación, lo que indica una absorción rápida de Technosphere®/insulina en el sistema circulatorio. El tiempo para alcanzar la  $C_{MAX}$  ( $T_{MAX}$ ) tras la inhalación de 0,9 IU de Technosphere®/insulina fue menor que el tiempo medio de exposición de 14,5 minutos, mientras que el  $T_{MAX}$  fue de 20 minutos para la

inyección s.c. de 1,5 IU. Adicionalmente, la Technosphere®/insulina inhalada demostró una relativamente alta biodisponibilidad de 50-70%, en comparación con la insulina s.c.

5 En un experimento adicional, el tiempo de exposición se mantuvo constante, mientras que el contenido de insulina de Technosphere®/insulina varió entre 2,9 y 11,4% para administrar dosis de insulina de aproximadamente 0,8 IU, 1,5 IU y 3 IU. Nuevamente, se observó un aumento dependiente de la dosis de la insulina en suero en todos los grupos, lo que indica que la velocidad de absorción es independiente de la composición exacta del polvo de Technosphere®/insulina en este rango.

10 En resumen, la carga precisa de insulina en las partículas de dicetopiperacina de fumarilo Technosphere® y la administración pulmonar de precisión de la insulina hace de la Technosphere®/insulina una opción terapéutica no invasiva para el manejo de la diabetes mellitus.

Ejemplo 2. Las partículas de dicetopiperacina de fumarilo Technosphere® facilitan la absorción de insulina en un modelo de cultivo celular primario de epitelio alveolar sin evidencias de citotoxicidad.

15 Para investigar el mecanismo mediante el cual el producto Technosphere®/Insulina atraviesa la barrera epitelial del pulmón profundo, se llevaron a cabo experimentos con monocapas de epitelio alveolar de rata en cultivo primario. Las células alveolares de tipo II fueron aisladas y cultivadas en membranas de policarbonato semi-permeables hasta que se formaron monocapas ajustadas con una alta resistencia eléctrica trans-epitelial (TEER). A continuación se realizaron experimentos de transporte de insulina con el producto Technosphere®/Insulina y un control de insulina sin formular, a través de dichas monocapas en la dirección apical a basolateral a 37°C. La insulina demostró una permeabilidad aparente ( $P_{ap}$ ) de  $1,90 \pm 0,34 \times 10^{-8}$  cm/s, mientras que el producto Technosphere®/Insulina demostró una  $P_{ap}$  que fue diez veces mayor a  $2,08 \pm 0,82 \times 10^{-7}$  cm/s. La TEER no cambió de forma apreciable entre estos dos grupos, o el control inocente (no tratado), lo que indica que las partículas de Technosphere® no facilitan la absorción de insulina mediante la disrupción de las uniones intercelulares ajustadas como lo hacen los quelantes de calcio. También se analizaron muestras de pocillo apicales (donante) para evaluar la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH), que constituye un ensayo bien establecido para la citotoxicidad. La actividad de LDH en el medio apical de todos los grupos fue inferior a la de los controles inocentes (liberación de LDH espontánea), lo que indica que las partículas de Technosphere® no facilitan la absorción de insulina mediante la permeabilización de la membrana celular como sí lo hacen los tensioactivos no iónicos y las sales biliares. Estos datos indican que el producto Technosphere®/Insulina aumenta enormemente la absorción de insulina a través del epitelio alveolar sin exhibir ningún efecto perjudicial sobre las uniones intercelulares ajustadas o la integridad de la membrana celular.

30 Ejemplo 3. El tratamiento de humanos con insulina pulmonar reduce los niveles de proinsulina en suero.

35 La inhalación de Technosphere®/Insulina (TI) proporciona un aumento en la insulina en suero, comparable a la respuesta de primera fase. Este estudio investigó la farmacodinámica de TI y su impacto en la liberación de proinsulina intacta, liberación de iPi. Veinticuatro pacientes con diabetes de Tipo 2 recibieron 0, 12 IU, 24 IU ó 48 IU de insulina humana regular recombinante, cinco minutos después del inicio de una ingesta de alimentos estandarizada, en días de estudio separados. Se midió la glucosa en sangre (BG, del inglés "blood glucose"), la insulina en suero y la iPi en suero antes (0 min), a los 60 min y a los 120 min del inicio de cada ingesta de alimento.

40 El TI redujo los niveles BG post-prandiales de un modo dependiente de la dosis. A los sesenta minutos del almuerzo, la BG (mg/dL) ( $\pm$  SD) fue de 183,2 ( $\pm$  44,4) para el placebo; 170,8 ( $\pm$  30,5) para 12 IU ( $p = 0,266$ ); 156,3 ( $\pm$  31,9) para 24 IU ( $p = 0,020$ ); y 132,6 ( $\pm$  29,1) para 48 IU ( $p < 0,001$ ). Todas las dosis produjeron un aumento del nivel de insulina en suero a los 60 minutos ( $p < 0,05$ ), pero no a los 120 minutos desde la inhalación. La administración de TI con 24 IU y 48 IU de dosis de carga de insulina suprimió los niveles de iPi para todos los tiempos a lo largo del día ( $p < 0,05$ ) (Figura 1).

45 El uso de TI inhalada para imitar el inicio rápido y la duración corta de la respuesta de insulina de primera fase debería, por tanto, reducir el estrés post-prandial en la población de células beta. Esto puede mejorar la función de las células beta y la homeostasis de glucosa endógena.

**REIVINDICACIONES**

- 1.** Una dosis de insulina que es efectiva para reducir los niveles de proinsulina en suero y que imita una respuesta de insulina de primera fase, para uso como medicamento prandial para reducir factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica en un paciente que se encuentra en las etapas tempranas de la diabetes de tipo 2.
- 5 **2.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 1, en donde la dosis de la insulina es suficiente para controlar los niveles de glucosa en sangre.
- 3.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 1, en donde una dosis de la insulina es suficiente para controlar los niveles de glucosa en sangre, mediante lo cual se atenúa el estrés pancreático.
- 10 **4.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 1, en donde el factor de riesgo es el tamaño de partícula de LDL y el tamaño de partícula de LDL aumenta, o el factor de riesgo es el inhibidor de activador de plasminógeno de tipo-1 (PAI-1) y la expresión de PAI-1 se reduce.
- 5.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 1, en donde la dosis de la insulina es suficiente para cortar la gluconeogénesis.
- 15 **6.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 1, en donde la insulina se administra en los primeros 10 minutos tras comenzar la ingesta de alimentos.
- 7.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 1, en donde la insulina se administra como una formulación pulmonar o en polvo seco.
- 8.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 7, en donde la formulación es un sistema de administración de fármaco en micropartículas de dicetopiperacina.
- 20 **9.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 8, en donde la dicetopiperacina es dicetopiperacina de fumarilo.
- 10.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 9, en donde la insulina se administra mediante administración pulmonar como micropartículas de tensioactivo o poliméricas biodegradables que incorporan la insulina.
- 25 **11.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 1, en donde la insulina es dimérica o monomérica.
- 12.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 1, en donde una dosis de la insulina es de hasta 90 IU.
- 13.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 12, en donde la dosis es de hasta 48 IU.
- 14.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 1, en donde los niveles en suero de insulina alcanzan un máximo a los 18 minutos de la administración.
- 30 **15.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 1, en donde los niveles en suero de insulina retornan a la línea base en 2 horas desde la administración.
- 16.** La dosis de insulina para uso según la reivindicación 1, en donde la insulina se administra en la primera hora tras el comienzo de una ingesta de alimentos.
- 35 **17.** El uso de una dosis de insulina que es efectiva para reducir los niveles en suero de proinsulina y que imita una respuesta de insulina de primera fase, en la fabricación de un medicamento prandial para reducir factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica en un paciente que se encuentra en las etapas tempranas de la diabetes de tipo 2.

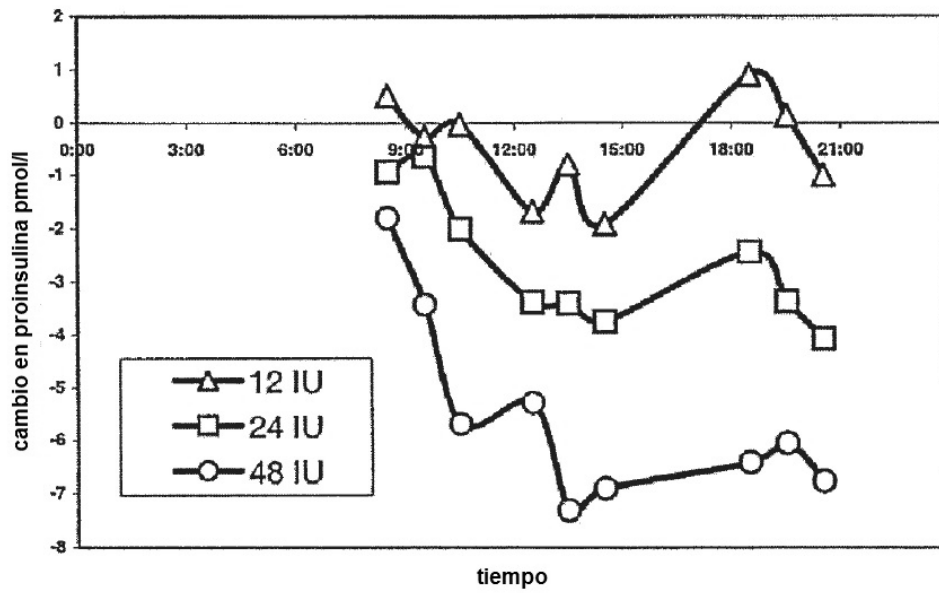


Figura 1