

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 080**

51 Int. Cl.:

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2007 PCT/US2007/062626**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2007 WO07098500**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2007 E 07757363 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 1986679**

54 Título: **Un método para mejorar las propiedades farmacéuticas de micropartículas que comprenden dicetopiperazina y un agente activo**

30 Prioridad:

22.02.2006 US 776605 P

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

19.12.2017

73 Titular/es:

**MANKIND CORPORATION (100.0%)
30930 Russell Ranch Road Suite 301
Westlake Village CA 91362, US**

72 Inventor/es:

**WILSON, BRYAN R. y
GRANT, MARSHALL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 647 080 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 para mejorar las propiedades farmacéuticas de micropartículas que comprenden dicetopiperazina y un agente activo

Campo de la invención

- 5 La descripción se refiere al campo de los productos farmacéuticos en polvo seco. Se describen en la presente memoria métodos para obtener partículas con rendimiento aerodinámico mejorado o en las que el agente activo es más estable y se suministra eficazmente. Más en particular, la presente descripción se refiere a métodos para secar, en particular secar por atomización partículas de dicetopiperazina-insulina (DKP-insulina). Los polvos secos descritos en la presente memoria son útiles como formulaciones farmacéuticas para el suministro pulmonar.

10 Descripción de la técnica relacionada

Se usa una serie de diferentes metodologías en la técnica para preparar partículas como una composición de polvo seco. Estas metodologías incluyen, por ejemplo, liofilización, evaporación, separación de fase y secado por atomización (véase la solicitud de patente PCT: WO 91/16038). En la fabricación de productos farmacéuticos en polvo seco algunos métodos empiezan con los componentes en solución y forman partículas de polvo eliminando el disolvente. Otros métodos forman partículas en una etapa separada, más temprana, tales como por precipitación y pueden dar como resultado una partícula en suspensión, que después debe secarse. Los métodos tales como la liofilización y evaporación se usan con frecuencia, en particular para seca o eliminar un disolvente de partículas en suspensión, mientras que el secado por atomización se ha usado más típicamente para la formación de partículas a partir de solución. Por ejemplo, véase las patentes de EE.UU. n°: 5.976.574; 5.985.248; 6.001.336; 6.051.256; 6.077.543; 6.365.190; 6.372.258; 6.423.344; 6.479.049; 6.509.006; 6.569.406; 6.572.893; 6.582.728; 6.838.076; y 6.896.906.

La liofilización, o criodesecación, implica un procedimiento en el que el disolvente, típicamente agua, se elimina de un producto después de congelarlo y ponerlo a vacío, permitiendo que el hielo cambie directamente de sólido a vapor sin pasar por una fase líquida. El procedimiento consiste en tres procedimientos separados, únicos e interdependientes; congelación, secado primario (sublimación) y secado secundario (desorción). Durante el secado por atomización, se introduce una solución (en general acuosa) mediante una boquilla (p. ej., una boquilla de dos fluidos), disco giratorio o un dispositivo equivalente, en una corriente de gas caliente. El paso por la boquilla atomiza la solución en gotitas finas. La energía térmica suministrada por la corriente de gas produce la evaporación de agua u otros disolventes, produciendo así partículas finas.

30 El suministro de fármacos usando micropartículas de dicetopiperazina sustituida se ha descrito en las patentes de EE.UU. n°: 5.352.461; 5.503.852; 6.331.318; 6.395.774 y 6.663.898. El suministro pulmonar de micropartículas de dicetopiperazina en forma de polvos secos se describe en las patentes de EE.UU. n°: 5.503.852; 6.428.771; 6.444.226 y 6.652.885. Se describen varios métodos para formar y cargar partículas de dicetopiperazina para el suministro de fármacos en la patente de EE.UU. n° 6.444.226, solicitudes de patentes de EE.UU. n° 11/532.063 y 35 11/532.065 presentadas ambas el 14 de septiembre de 2006, y la solicitud de patente provisional de EE.UU. n° de serie: 60/717.524, presentada el 14 de septiembre, 2005. Los polvos secos hechos de acuerdo con estas enseñanzas funcionan bien para el suministro pulmonar; sin embargo, queda sitio para la mejora de diferentes propiedades farmacéuticas. La presente invención sirve para superar la necesidad en la técnica de obtención de partículas mejoradas que tengan aerodinámica superior y que proporcionen suministro más eficaz y mayor 40 estabilidad del agente activo.

Compendio de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones que acompañan y se dirige a métodos de obtención de una partícula mejorada y/o un polvo seco mejorado, y a partículas/polvos secos que se pueden obtener por estos métodos.

45 Las realizaciones de la invención se describen en los siguientes párrafos numerados:

(1) Un método para preparar un medicamento en polvo seco con una propiedad farmacéutica mejorada, que comprende:

proporcionar una fumaril-dicetopiperazina en solución;

50 precipitar partículas que comprenden la fumaril-dicetopiperazina de una solución a una temperatura controlada entre 15°C y 18°C; y

separar el disolvente por secado por atomización para obtener un polvo seco, en donde el polvo seco tiene una propiedad farmacéutica mejorada comparado con un polvo seco obtenido separando el disolvente por liofilización.

(2) El método del párrafo 1, que además comprende las etapas de proporcionar una solución de un agente activo y combinar la fumaril-dicetopiperazina y el agente activo antes de la etapa de separación del disolvente.

- (3) El método del párrafo 1 o 2, en donde la propiedad farmacéutica mejorada se selecciona del grupo que consiste en mejor estabilidad del agente activo, mayor densidad del polvo y mejor rendimiento aerodinámico del polvo seco.
- (4) El método del párrafo 2 o 3, en donde el agente activo se selecciona del grupo que consiste en insulina o uno de sus análogos, calcitonina, hormona paratiroidea 1-34, fragmento bioactivo de hormona paratiroidea, octreotida, leuprolida, y péptido RSV, felbamato, antagonistas y/o agonistas cannabinoides, antagonistas y/o agonistas muscarínicos, heparina, heparina de bajo peso molecular, cromolina, sildenafil, vardenafil, tadalafilo, hormona del crecimiento, AZT, DDI, GCSF, lamotrigina, factor de liberación de gonadotropina coriónica, hormona liberadora de hormona luteinizante, β -galactosidasa, GLP-1, exendinas 1-4, grelina, y fragmentos de los mismos.
- 5 (5) El método del párrafo 2, en donde el agente activo es un péptido o proteína.
- 10 (6) El método del párrafo 4, en donde el agente activo es insulina o uno de sus análogos y está, en peso de la formulación en polvo seco, dentro del intervalo seleccionado del grupo que consiste en:
- 3 a 50%; y
- 7 a 19%.
- 15 (7) El método del párrafo 4 o 6, en donde el agente activo es insulina o uno de sus análogos y es 11% en peso de la formulación en polvo seco.
- (8) El método de optimización del rendimiento aerodinámico de un polvo seco de dicetopiperazina, que comprende las etapas de:
- precipitar una fumaril-dicetopiperazina de la solución a una temperatura controlada para formar partículas;
- (opcionalmente) cargar las partículas con un agente activo;
- 20 seleccionar un método de secado basado en dicha temperatura; y
- secar las partículas;
- en donde dicha temperatura controlada se selecciona del grupo que consiste en:
- (i) entre 15°C y 18°C, y el método de secado seleccionado es secado por atomización; y,
- (ii) 17°C, y el método de secado seleccionado es secado por atomización.
- 25 (9) El método del párrafo 8, en donde dicha temperatura controlada es aproximadamente 17°C, y el método de secado seleccionado es secado por atomización.
- (10) El método del párrafo 4 o 6, en donde el agente activo es insulina o uno de sus análogos y es 11±1% (es decir, de 10% a 12%) en peso de la formulación en polvo seco.
- (11) El método del párrafo 3, en donde dicha propiedad farmacéutica mejorada es la mayor densidad del polvo.
- 30 (12) El método del párrafo 11, en donde dicha mayor densidad es de 1,7 a 2,3 veces la densidad de un polvo seco obtenido separando el disolvente por liofilización.
- (13) El método del párrafo 12, en donde dicha mayor densidad comprende mayor densidad de compactación.
- (14) El método del párrafo 12, en donde dicha mayor densidad comprende mayor densidad aparente.
- (15) El método del párrafo 13, en donde dicha mayor densidad de compactación es de 0,25 a 0,30 g/cc.
- 35 (16) El método del párrafo 14, en donde dicha mayor densidad aparente es de 0,15 a 0,20 g/cc.
- (17) El método del párrafo 3 u 8, en donde dicho rendimiento aerodinámico se mide por el porcentaje de fracción respirable en una carga del cartucho.
- (18) El método del párrafo 17, en donde la fracción respirable es mayor de 40%.
- (19) El método del párrafo 18, en donde la fracción respirable es mayor de 50%.
- 40 (20) El método del párrafo 19, en donde la fracción respirable es mayor de 60%.
- (21) Un polvo seco que se puede obtener por el método de cualquiera de los párrafos 2-6 u 8-20, en donde el agente activo es insulina o uno de sus análogos y es 11±1% (es decir, de 10% a 12%) en peso de la formulación en polvo seco.

(22) El polvo seco del párrafo 21, para suministrar insulina a un paciente que lo necesite.

Las partículas y polvos contemplados por la presente descripción pueden estar compuestos de un derivado de dicetopiperazina combinado con un agente activo. La partícula descrita en la presente memoria, puede ser una formulación de partículas de dicetopiperazina-insulina que tiene mejores estabilidad, propiedades aerodinámicas y propiedades farmacocinéticas cuando se seca por el procedimiento de secado por atomización comparado con el de liofilización. También se describe en la presente memoria una formulación de partículas o polvo seco de dicetopiperazina-insulina secados por atomización.

En una opción particular de la presente descripción, la partícula que comprende una dicetopiperazina se prepara y proporciona en una suspensión, típicamente una suspensión acuosa, a la que se añade una solución del agente activo. Los agentes activos, como se describe en la presente memoria, pueden incluir uno o más de los siguientes: insulina, calcitonina, hormona paratiroidea 1-34, u otro fragmento bioactivo de la hormona paratiroidea, octreotida, leuprolida, y péptido RSV, felbamato, antagonistas y/o agonistas cannabinoides, antagonistas y/o agonistas muscarínicos, heparina, heparina de bajo peso molecular, cromolina, sildenafil, vardenafil, tadalafil, hormona del crecimiento, zidovudina (AZT), didanosina (DDI), factor estimulador de la colonia de granulocitos (G-CSF), lamotrigina, factor de liberación de gonadotropina coriónica, hormona liberadora de hormona luteinizante, β -galactosidasa, GLP-1, exendinas 1-4, grelina, y fragmentos de los mismos, pero no se limitan a los mismos. En otra realización, el agente activo es un péptido o proteína tal como insulina o uno de sus análogos.

En una opción, el agente activo puede ser insulina o uno de sus análogos.

Se describen en la presente memoria métodos de obtención de partículas con mejor rendimiento aerodinámico y en las que el agente activo es más estable y se suministra eficazmente. Más en particular, la presente descripción se refiere a métodos para el secado, en particular secado por atomización, de partículas de dicetopiperazina-insulina. Los polvos secos son útiles como formulaciones farmacéuticas para el suministro pulmonar. En otras opciones, los polvos secos de dicetopiperazina-insulina se pueden usar para el suministro nasal.

Por lo tanto, en opciones particulares descritas en la presente memoria, se proporciona un método para preparar un medicamento en polvo seco con una propiedad farmacéutica mejorada, que comprende las etapas de: (a) proporcionar una solución de una dicetopiperazina; (b) proporcionar una solución de un agente activo; (c) formar partículas; y (d) combinar la dicetopiperazina y el agente activo; y después (e) separar el disolvente por secado por atomización para obtener un polvo seco, en donde el polvo seco tiene una propiedad farmacéutica mejorada comparado con un polvo seco obtenido separando el disolvente por liofilización.

En otra opción, la propiedad farmacéutica mejorada se selecciona del grupo que consiste en mejor estabilidad del agente activo, mayor densidad del polvo seco, y mejor rendimiento aerodinámico del polvo seco. En otra opción más, un mejor rendimiento aerodinámico del polvo seco se mide por el porcentaje de partículas en el intervalo respirable (fracción respirable) suministrado por el inhalador. La fracción respirable, como se describe en el presente documento, puede ser mayor de aproximadamente 40% o mayor de aproximadamente 50%, o mayor de aproximadamente 60%, pero no se limita a estos.

En otras opciones descritas en la presente memoria, se contempla que el contenido de insulina de las micropartículas está en el intervalo de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% en peso de la formulación en polvo seco. En otros casos, la concentración de insulina puede estar en el intervalo de aproximadamente 7% a aproximadamente 25% en peso. En opciones preferidas, el contenido puede ser aproximadamente 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, o 19,9% en peso. En otra opción preferida, la concentración de insulina puede ser de aproximadamente 11% en peso. En otras opciones preferidas más, el contenido de insulina puede ser aproximadamente 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18% en peso. En varias opciones, aproximadamente se define como $\pm 0,1, 0,2, 0,5, 1$ o 2%, con la condición de que la incertidumbre no supere 10% del contenido de insulina.

Todavía en otra opción más, se describe en la presente memoria una dicetopiperazina que tiene la fórmula 2,5-diceto-3,6-di(4-X-aminobutil)piperazina, en donde X se selecciona del grupo que consiste en succinilo, glutarilo, maleilo y fumarilo. En una opción preferida, la dicetopiperazina es fumaril-dicetopiperazina.

En otra opción particular más, se proporciona un polvo seco preparado de acuerdo con el método de preparación de un medicamento en polvo seco, con una propiedad farmacéutica mejorada, que comprende las etapas de: (a) proporcionar una solución de una dicetopiperazina; (b) proporcionar una solución de un agente activo; (c) formar partículas; y (d) combinar la dicetopiperazina y el agente activo; y después (e) separar el disolvente por secado por atomización para obtener un polvo seco, en donde el polvo seco tiene una propiedad farmacéutica mejorada comparado con un polvo seco obtenido separando el disolvente por liofilización. El polvo seco puede comprender un agente activo tal como insulina o uno de sus análogos, pero no se limita a estos.

Todavía en otra opción particular más, se describe en la presente memoria un método para suministrar insulina a un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del polvo seco.

También se describe en la presente memoria un polvo seco que tiene una propiedad farmacéutica mejorada, en donde la propiedad mejorada es mejor suministro del agente activo de modo que se logra una mejor disposición de

glucosa.

5 Todavía en otra opción particular más, se describe en la presente memoria un método para preparar un medicamento en polvo seco con una propiedad farmacéutica mejorada, que comprende (a) proporcionar una solución de una dicetopiperazina; (b) una etapa para la formación de partículas que comprenden la dicetopiperazina; (c) y separar el disolvente por secado por atomización para obtener un polvo seco, en donde el polvo seco tiene una propiedad farmacéutica mejorada comparado con un polvo seco obtenido separando el disolvente por liofilización. También se describe en la presente memoria una etapa adicional que comprende cargar la partícula con un agente activo antes de la etapa de separación del disolvente.

10 En otra opción particular, se proporciona un método de optimización del rendimiento aerodinámico de un polvo seco de dicetopiperazina, que comprende las etapas de: (a) precipitar una dicetopiperazina de una solución a una temperatura controlada, para formar partículas; (b) seleccionar un método de secado basado en dicha temperatura; y (c) secar las partículas. También se describe en la presente memoria una etapa adicional que comprende cargar las partículas con un agente activo.

15 En opciones particulares, la temperatura de entrada durante el secado por atomización es 105°C, 110°C, 120°C, 130°C, 140°C, o un intervalo definido por cualquier pareja de estos valores. En otras opciones particulares, la presión de optimización es 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1 baro un intervalo definido por cualquier pareja de estos valores. En otras opciones particulares, la velocidad de atomización es 4,4, 7,6, 12,2 g/min, o un intervalo definido por cualquier pareja de estos valores. En otra opción particular más, la temperatura de salida es 75°C.

20 En una opción adicional, la dicetopiperazina es fumaril-dicetopiperazina, en donde la temperatura controlada es entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 18°C y el método de secado seleccionado es el secado por atomización. En otras opciones, la temperatura controlada es aproximadamente 17°C. En otras opciones más, la temperatura controlada es menor de o igual a aproximadamente 13°C o mayor de o igual a aproximadamente 19°C.

25 En opciones particulares adicionales se contempla una partícula que contiene aproximadamente 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%, 12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9%, 13,0%, 13,1%, 13,2%, 13,3%, 13,4%, 13,5%, 13,6%, 13,7%, 13,8%, 13,9%, 14,0%, 14,1%, 14,2%, 14,3%, 14,4%, 14,5%, 14,6%, 14,7%, 14,8%, 14,9%, 15,0%, 15,1%, 15,2%, 15,3%, 15,4%, 15,5%, 15,6%, 15,7%, 15,8%, 15,9%, 16,0% o más, en peso de insulina. En una opción particular se describe en la presente memoria una partícula que contiene aproximadamente 11,4% en peso de insulina. En otra opción particular se contempla una partícula que comprende hasta 50% en peso de insulina.

30 El agente activo tal como, pero no limitado a la insulina comprendido en una solución o suspensión se mezcla con una suspensión de dicetopiperazina en donde la solución o suspensión está en un disolvente adecuado tanto para el agente activo como para la dicetopiperazina.

35 En algunas opciones, se describe un método de obtención de un polvo seco que comprende una dicetopiperazina y un agente activo tal como insulina, que tiene propiedades farmacéuticas mejoradas, por precipitación de partículas de una solución a una temperatura controlada entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 18°C. En otras opciones la temperatura controlada es aproximadamente 17°C. En otras opciones más, la temperatura controlada es menor que o igual a aproximadamente 13°C o mayor que o igual a aproximadamente 19°C.

40 En otras opciones descritas en la presente memoria, la expresión "peso de carga del cartucho" como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad de fármaco contenido en un cartucho para un inhalador, típicamente 5-10 mg o más. En otras opciones, el peso de carga del cartucho puede variar de aproximadamente 2,5 a 15 mg, de 10 a 20 mg, o de 5 a 30 mg.

45 En opciones adicionales la densidad aparente o de compactación del polvo secado por atomización es mayor comparado con un polvo similar secado por liofilización. En dicha opción la densidad es mayor en un factor de aproximadamente 2 (1,7-2,3). Opciones adicionales particulares incluyen las limitadas a valores descritos en los ejemplos o un intervalo definido por cualquier pareja de esos valores. En varias opciones, la densidad aparente del polvo secado por atomización es 0,150-0,200 g/cc. Opciones particulares incluyen las limitadas a valores descritos en los ejemplos o un intervalo definido por cualquier pareja de esos valores. En varias opciones la densidad de compactación del polvo secado por atomización es 0,250-0,300 g/cc. Opciones particulares incluyen las limitadas a valores descritos en los ejemplos o un intervalo definido por cualquier pareja de esos valores.

50 En otra opción más, la expresión "vaciado del cartucho" se usa en la presente memoria para referirse al porcentaje (%) de polvo que se descarga del inhalador tras activación (o descarga). Este valor típicamente se obtiene pesando el cartucho antes y después de la descarga. Opciones particulares incluyen aquellas limitadas a valores descritos en los ejemplos o un intervalo definido por cualquier pareja de esos valores.

55 Todavía en otra opción más, la expresión "fracción respirable (RF)" como se usa en la presente memoria, se refiere al porcentaje (%) de partículas en el intervalo respirable (0,5-5,8 µm). La "fracción respirable (RF)" se refiere al

porcentaje de ingrediente activo capaz de alcanzar las vías aéreas del pulmón donde se ejerce el efecto farmacéutico. Opciones particulares incluyen aquellas limitadas a valores descritos en los ejemplos o un intervalo definido por cualquier pareja de esos valores.

- 5 En otra opción, la expresión “fracción respirable basada en la carga” (“RF basada en la carga”, “% de RF en carga” o “% de RF/carga”) como se usa en la presente memoria, se refiere al porcentaje (%) de polvo en el intervalo respirable normalizado por la cantidad de polvo en el inhalador. Opciones particulares incluyen aquellas limitadas a valores descritos en los ejemplos o un intervalo definido por cualquier pareja de esos valores.

Breve descripción de los dibujos

- 10 Los siguientes dibujos forman parte de la presente solicitud y se incluyen para demostrar mejor algunos aspectos de la presente descripción. La descripción se puede entender mejor por referencia a uno o más de esos dibujos en combinación con la descripción detallada de opciones específicas presentadas en la presente memoria.

Figura 1. Demostración de que una mayor presión de atomización tiene un efecto positivo en la aerodinámica de las formulaciones de dicetopiperazina-insulina. La temperatura de entrada está en el intervalo de 110°C a 140°C y la temperatura de salida se mantenía constante a 75°C.

- 15 Figuras 2A-2E. Evaluación de la estabilidad acelerada de las formulaciones de dicetopiperazina-insulina. Las condiciones de estabilidad acelerada eran 40°C y 75% de HR (humedad relativa) durante 10 días. En la figura 2A se representa una reducción en la pérdida de insulina en las formulaciones secadas por atomización. La figura 2B representa una disminución correspondiente en la formación de A-21, el producto de degradación principal de la insulina en esas condiciones. Las figuras 2C-2E demuestran que las partículas principales presentan una tendencia menor a agregarse cuando la presión de atomización se aumenta de 0,4 bar (fig. 2C) a 0,6 bar (fig. 2D) a 0,7 bar (fig. 2E). Las mediciones se obtuvieron usando difracción láser.
- 20

- Figura 3. Demostración del efecto de la temperatura en la aerodinámica de las formulaciones de dicetopiperazina-insulina. La temperatura de salida se mantuvo a 75°C y la presión de atomización se mantuvo a 0,6 bar. El % RF en carga (porcentaje de fracción respirable en una carga de cartucho) permanecía relativamente uniforme a lo largo del intervalo de temperatura.
- 25

- Figuras 4A-4F. Demostración de que el aumento de la temperatura de entrada (velocidad de secado) no tenía un impacto negativo en la estabilidad de las formulaciones. Las condiciones de estabilidad aceleradas eran 40°C y 75% de HR durante 10 días. La figura 4A representa el porcentaje de pérdida de insulina. La figura 4B representa la formación de A-21, el producto de degradación más predominante. Las figuras 4C-4F representan una tendencia hacia mayor agregación de las partículas primarias (como se muestra por la distribución del tamaño de partículas obtenida de la difracción láser) al aumentar la temperatura de entrada de 105°C (fig. 4C) a 120°C (figs. 4D y 4E) a 140°C (fig. 4F).
- 30

- Figuras 5A-5E. Distribución de insulina y morfología de las partículas. La figura 5A muestra que la insulina está uniformemente distribuida por toda la formulación independientemente del tamaño de partículas. Las figuras 5B-5E muestran que la morfología de las partículas secadas por atomización (figs. 5C y 5E) y las partículas liofilizadas (figs. 5B y 5D) es la misma.
- 35

- Figuras 6A-6B. Mejora de la aerodinámica de las partículas y estabilidad de la insulina. La figura 6A muestra que el % de RF en la carga aumenta con la presión de atomización a 0,7, 0,9 y 1,1 bar, respectivamente. La figura 6B muestra que el % de RF en la carga no cambia con la temperatura de entrada a 110°C, 120°C y 130°C, respectivamente.
- 40

- Figuras 7A-7K. Demostración de que la estabilidad de la insulina aumenta con mayores temperaturas de entrada y presiones de atomización. La figura 7A representa la medición de la estabilidad acelerada como porcentaje de pérdida de insulina para polvos secados por atomización a una presión de 0,7 bar y temperaturas de entrada 110°C, 120°C y 130°C, respectivamente. La figura 7B representa la medición de la estabilidad acelerada como porcentaje de pérdida de insulina para polvos secados por atomización a una presión de 1,1 bar y temperaturas de entrada de 110°C, 120°C y 130°C, respectivamente. Las figuras 7C-7K representan la agregación mínima de las partículas primarias (mostrado por la distribución del tamaño de partículas obtenida de la difracción láser) al variar la presión de atomización de 0,7-1,1 bar y la temperatura de entrada de 110°C, 120°C y 130°C, respectivamente.
- 45

- Figura 8. Comparación de los perfiles farmacodinámicos (reducción de la glucosa en la sangre) después de insuflación de FDKP/insulina al 11,4% liofilizada y FDKP/insulina al 11,4% secada por atomización en ratas. Cada animal recibió 3 mg de polvo que contenían 11,4% en peso de insulina. Cada grupo contenía 4 animales.
- 50

Figura 9. Rendimiento aerodinámico de polvos de FDKP/insulina secados por atomización o liofilización. Se ensayaron dos conjuntos de suspensiones (representadas por cuadrados y círculos). Los símbolos blancos representan polvos secados por atomización; los símbolos negros representan los polvos liofilizados.

- 55 Figuras 10A-10B. Los datos de estabilidad indican que la pérdida de insulina (fig. 10A) y la formación de A-21 (fig.

10B) se reducen en el polvo secado por atomización comparado con el polvo liofilizado. Ambos polvos se ajustaron a pH 4,5 antes de secado.

Descripción detallada de las realizaciones de la descripción

5 El éxito de cualquier partícula farmacéutica depende no solo de su eficacia en el tratamiento de una enfermedad o afección, sino también de que tenga propiedades farmacéuticas superiores frente a otros tratamientos conocidos. Las propiedades farmacéuticas deseables buscadas en una partícula de polvo seco incluyen mejores aerodinámica, farmacodinámica y estabilidad. Sin embargo, la producción de partículas con dichas propiedades es un desafío continuo en la técnica. Un planteamiento para lograr este objetivo en la técnica se basa en la metodología usada para fabricar partículas.

10 Por lo tanto, la presente invención proporciona el descubrimiento nuevo e inesperado de que las propiedades farmacéuticas del polvo seco en general se pueden mejorar usando el secado por atomización preferiblemente a la liofilización para separar el disolvente de las partículas.

15 La presente invención sirve para superar los inconvenientes en la técnica proporcionando partículas de dicetopiperazina (DKP) combinadas con un agente activo que se cargan y/o secan por un procedimiento para proporcionar un polvo seco que tiene propiedades farmacéuticas mejoradas. En opciones particulares, se describe en la presente memoria una partícula que comprende una dicetopiperazina combinada con insulina, secada por secado por atomización. También se describe en la presente memoria un polvo secado por atomización que demuestra mejor estabilidad, aerodinámica o mayor densidad, mientras se mantiene al menos una farmacodinámica similar, comparado con el polvo liofilizado previamente descrito (véase la patente de EE.UU. 6.444.226 titulada "Purification and Stabilization of Peptide and Protein Pharmaceutical Agents" ("Purificación y estabilización de agentes farmacéuticos de péptidos y proteínas") y las solicitudes de patentes de EE.UU. de nº de serie: 20 60/717.524, presentada el 14 de septiembre, 2005 y 11/532,063 presentada el 14 de septiembre, 2006, ambas tituladas "Method of Drug Formulation Based on Increasing the Affinity of Active Agents for Crystalline Microparticle Surfaces" ("Método de formulación de fármacos basado en el aumento de la afinidad de agentes 25 activos por superficies de micropartículas cristalinas").

30 Las partículas de dicetopiperazina para el suministro de fármacos se pueden formar y cargar con agente activo por una variedad de métodos. Se pueden mezclar soluciones de dicetopiperazina con soluciones o suspensiones de un agente activo y después hacer que precipiten para formar partículas que comprenden el agente activo. Alternativamente, se puede precipitar la DKP para formar partículas y posteriormente mezclar con una solución del agente activo. La asociación entre la partícula y el agente activo se puede producir espontáneamente, estar dirigida por la eliminación de disolvente, se puede incluir una etapa específica antes de secado, o cualquier combinación de estos mecanismos, aplicada a promover la asociación. Otras variaciones de estas líneas serán evidentes para un experto en la técnica.

35 En un protocolo particular, las partículas de dicetopiperazina precipitadas se lavan, se añade una solución de insulina, la mezcla se congela por la adición gota a gota de nitrógeno líquido y las gotitas congeladas (gránulos) resultantes se liofilizan (criodesecan) para obtener un polvo seco de dicetopiperazina-insulina. En otras opciones, la mezcla se puede dispersar en nitrógeno líquido por otros medios, por ejemplo, por pulverización. En otros protocolos, las partículas de dicetopiperazina precipitada de la invención se lavan, se añade una solución de insulina, el pH de la solución se ajusta para promover la adsorción de insulina sobre las partículas, y se separa el disolvente bien por secado por atomización o bien por liofilización, para obtener un polvo seco de dicetopiperazina-insulina. Previamente, la liofilización se ha usado para separar disolvente y se esperaba que el uso del secado por atomización para este fin diera resultados similares. Como se describe en la presente memoria, se descubrió sorprendentemente que el polvo seco secado por atomización tenía mejores características farmacéuticas. En particular, el polvo secado por atomización tenía una fracción respirable mejor (% RF), la insulina contenida en las partículas tenía mayor estabilidad frente a la degradación y las partículas tenían una mayor densidad que permitía 40 cargar dosis más altas en cualquier volumen particular. Tras la administración pulmonar, se suministraron cantidades de insulina al menos comparables en el torrente sanguíneo como se puso de manifiesto por reducciones en la glucosa en la sangre al menos comparables. El rendimiento de los polvos secados por atomización era superior a los polvos liofilizados, incluyera o no la preparación de las muestras liofilizadas un ajuste del pH para promover la asociación del fármaco con la partícula.

50 En un ajuste adicional de la metodología, se controló la temperatura de la solución de la cual precipitaba la DKP. Sorprendentemente, para partículas de FDKP precipitadas de soluciones a temperaturas menores de aproximadamente 13°C o mayores de aproximadamente 19°C, se obtuvieron polvos secos con mayor % de RF usando la liofilización para separar el disolvente. Para partículas de FDKP precipitadas de soluciones a temperaturas de aproximadamente 17°C, se obtuvieron polvos secos con mayor % de RF usando el secado por atomización para separar el disolvente. En las partes restantes del intervalo ensayado, el rendimiento aerodinámico era similar con cualquiera de los métodos de secado. Por lo tanto, el rendimiento aerodinámico de partículas de DKP se puede optimizar seleccionando un procedimiento de separación de disolvente basándose en la temperatura de la solución de la que precipitan las partículas. Se determinaron las propiedades aerodinámicas de los polvos secos obtenidos 55 (% de RF, vaciado del cartucho, % de RF/carga, diámetro aerodinámico mediano de la masa [MMAD], desviación

estándar geométrica [GSD]) y propiedades fisicoquímicas (contenido de insulina [% de carga], rendimiento, densidad) como se describe en los ejemplos proporcionados en la presente memoria.

5 Sorprendentemente, la densidad de las partículas secadas por atomización era casi el doble que la de las partículas liofilizadas. Esto puede ser ventajoso para proporcionar dosis más altas. Los inhaladores de polvo seco en general imponen un límite en el volumen de polvo, y por lo tanto en la dosis de agente activo, que puede ser suministrado en una sola operación. Un polvo de mayor densidad, pero fracción respirable al menos similar, permite administrar dosis mayores en una sola operación, en lugar de requerir más operaciones por dosis, formulaciones con mayor % de carga del agente activo o diseños de inhaladores o de cartuchos de inhaladores alternativos para acomodar diferentes volúmenes de polvo. Cualquiera de estas alternativas implica mayores costes de desarrollo y/o producción y también introduce problemas de complejidad del producto. La complejidad del producto y los requisitos de múltiples operaciones por dosis crean además problemas con la aceptación del producto y la observancia del paciente. Por lo tanto, este aumento inesperado en la densidad del polvo ofrece múltiples ventajas para el uso de polvos secados por atomización como productos farmacéuticos.

1. Preparación de partículas preformadas por secado por atomización

15 El secado por atomización, como se usa en la presente descripción, es un método de procesamiento térmico usado para cargar y/o secar partículas en una suspensión en un medio líquido (disolvente). Como se describe en los ejemplos de la presente memoria, se mezcla una suspensión de partículas de dicetopiperazina y una solución de insulina. Algunas o todas las moléculas de insulina se unen después a las partículas de dicetopiperazina. En diferentes opciones las partículas de dicetopiperazina-insulina después se cargan y/o secan por secado por atomización y se obtiene un polvo seco. En una opción alternativa, se añade el agente activo a una solución de dicetopiperazina antes de la precipitación de las partículas.

20 Durante el secado por atomización, la mezcla acuosa de partículas de dicetopiperazina o partículas de dicetopiperazina-insulina, se introduce mediante una boquilla (p. ej., una boquilla de dos fluidos o boquilla de alta presión), disco giratorio, o un dispositivo equivalente, en una corriente de gas calentado. Antes de pasarla por la corriente de gas calentado, la solución o suspensión se atomiza en gotitas finas. Esta energía térmica suministrada por la corriente de gas produce la evaporación de agua y otros disolventes, en los que están suspendidas las partículas, produciendo así composiciones de polvo seco.

25 Al obtener un polvo seco que comprende una dicetopiperazina combinada con insulina, como en las opciones descritas en la presente memoria, los autores de la invención encontraron que el método de secado por atomización en general proporcionaba partículas con propiedades farmacéuticas superiores comparadas con partículas similares obtenidas por liofilización. Al obtener las partículas, los autores de la invención tuvieron en cuenta una serie de parámetros. Estos parámetros incluían temperatura, presión de atomización, contenido de sólidos de las suspensiones, porcentaje de pérdida de insulina, formación de A-21, agregación de las partículas y rendimiento aerodinámico y biológico.

35 La temperatura de entrada es la temperatura de la corriente de gas que sale de su fuente. La temperatura de salida es una medida de la temperatura final de la formulación en polvo y una indicación del uso de la energía en el aire de entrada para el secado y es una función de la temperatura de entrada y la carga de calor necesaria para secar el producto, junto con otros factores. La temperatura de salida se selecciona basándose en la capacidad de la macromolécula para ser tratada.

40 La mezcla de dicetopiperazina/agente activo puede ser una suspensión. El disolvente, en general agua, se evapora rápidamente de las gotitas produciendo un polvo seco fino.

45 El secado por atomización se lleva a cabo en condiciones que producen un polvo de constitución homogénea que tiene un tamaño de partículas que es respirable, con bajo contenido de humedad y otras características que permiten la aerosolización. Preferiblemente, el tamaño de partículas del polvo resultante es tal que más de aproximadamente 98% de las partículas (en masa) tiene un diámetro de aproximadamente 10 μm o menos, con aproximadamente 90% de las partículas (en masa) que tiene un diámetro menor de 5 μm . Alternativamente, aproximadamente 95% de las partículas (en masa) tiene un diámetro menor de 10 μm , con aproximadamente 80% de las partículas (en masa) que tiene un diámetro menor de 5 μm . En algunas realizaciones, el polvo seco tiene un tamaño medio de partículas de 1 a 5 μm . Las opciones precedentes se refieren en especial al uso del polvo en el suministro pulmonar. El tamaño medio de partículas puede influir en donde se depositan las partículas en el tracto respiratorio y también puede influir en sus propiedades de manipulación en masa. Por ejemplo, la deposición nasal está favorecida para partículas con diámetros medios mayores de 20 μm . En otras opciones, el polvo se puede usar para formar comprimidos, empaquetar en cápsulas o volver a suspender para la administración oral o por inyección. Por lo tanto, en diferentes realizaciones, el polvo seco puede comprender partículas que tienen un tamaño medio de partículas mayor que 10 μm , 20 μm , 30 μm , 40 μm , 50 μm , 60 μm , 70 μm , 80 μm , 90 μm , 100 μm . En otra opción, el polvo seco puede comprender partículas que tienen un tamaño medio de partículas de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 500 μm . En otras opciones, el polvo seco puede comprender partículas que tienen un tamaño medio de partículas menor de aproximadamente 1 mm.

Las suspensiones descritas en la presente memoria, que comprenden un agente activo y unadacetopiperazina, se pueden secar por atomización en un equipamiento de secado por atomización convencional tal como el secador por atomización PHARMASD™ PSD-1 o el secador por atomización SD-Micro™, como se sabe bien en la técnica, y se pueden obtener de un proveedor comercial (Niro Inc., Columbia, MD), dando como resultado un polvo seco compuesto de dichas partículas. Hay que indicar que se pueden usar otro equipamiento de secado por atomización convencional.

Cuando se lleva a cabo experimentación de secado por atomización, se pueden usar métodos tales como atomización rotatoria, atomización por presión y atomización de dos fluidos (por ejemplo, boquilla de dos fluidos de corrientes paralelas y/o boquilla de dos fluidos en modo fuente). Los dispositivos usados en la metodología de secado por atomización son bien conocidos para un experto en la técnica.

Aunque no se ponen restricciones especiales en la boquilla del atomizador usada en el procedimiento de atomización, para una boquilla que puede producir una composición secada por atomización con un diámetro de grano adecuado para administración nasal, faríngea o pulmonar, se recomienda en la técnica usar boquillas tales como las de los siguientes ejemplos. Por ejemplo, se pueden usar boquillas de tipo "1A," "1," "2A," "2," "3" y similares (fabricadas por Yamato Chemical Co.), o boquillas de la serie SB de SprayDry® (fabricadas por Spraying Systems Co.), con el secador por atomización. Además, se pueden usar discos de tipo "MG50," "MC-65" o "MC-85," (fabricados por Okawara Kakoki Co.), como discos giratorios del atomizador del secador por atomización.

En otras opciones, la temperatura del gas de entrada usado para secar el material atomizado es tal que no produce desactivación por calor del agente activo. El intervalo de temperaturas de entrada puede variar entre aproximadamente 50°C a aproximadamente 200°C, preferiblemente entre aproximadamente 110°C y 160°C. Con agentes bien estabilizados, la temperatura de entrada puede superar 200°C. La temperatura del gas de salida usado para secar el material atomizado puede variar entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 100°C, preferiblemente entre 55°C y 85°C. En otras opciones, la temperatura de salida puede ser preferiblemente 75°C. En otra realización de la presente invención, las temperaturas de entrada y salida se pueden mantener a 120°C y 75°C, respectivamente.

Como se ha descrito antes y en otra parte en la presente memoria, la terminología útil y aplicable a los métodos y composiciones de la presente descripción son como sigue:

El término "polvo" significa una composición que consiste en partículas sólidas finas que pueden ser dispersadas en un dispositivo de inhalación y ser inhaladas por un sujeto. En realizaciones preferidas, las partículas llegan a los pulmones o alveolos. Se dice que dicho polvo es "respirable". Preferiblemente, el tamaño medio de partículas es menor de aproximadamente 10 micrómetros (μm) de diámetro con una distribución de forma esférica relativamente uniforme. Más preferiblemente, el diámetro es menor de aproximadamente 7,5 μm y lo más preferiblemente menor de aproximadamente 5,0 μm . Habitualmente, la distribución del tamaño de partículas es entre aproximadamente 0,1 μm y aproximadamente 8 μm de diámetro, en particular de aproximadamente 0,3 μm a aproximadamente 5 μm .

El término "seco" significa que la composición de polvo no está suspendida o disuelta en unpropulsor, vehículo u otro líquido. No se pretende que implique una ausencia completa de agua. La composición puede tener un contenido de humedad tal que las partículas son fácilmente dispersables en un dispositivo de inhalación para formar un aerosol. Este contenido de humedad en general es inferior a aproximadamente 10% en peso (% en p) de agua, normalmente inferior a aproximadamente 5% en peso y preferiblemente inferior a aproximadamente 3% en peso.

La expresión "cantidad eficaz" es la cantidad que es necesaria para proporcionar una respuesta deseada en el sujeto que se va a tratar. La dosis precisa variará de acuerdo con una variedad de factores que incluyen, pero no se limitan a la edad y tamaño del sujeto, la enfermedad y el tratamiento que se está llevando a cabo. La "cantidad eficaz" también se determinará basándose en la respuesta farmacodinámica o biodisponibilidad anticipada.

2. Dicotopiperazinas

Las dicotopiperazinas se pueden formar en partículas que incorporan un agente activo o partículas sobre las que se puede adsorber un agente activo. Las dicotopiperazinas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a la 3,6-di(fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicotopiperazina también conocida como (E)-3,6-bis[4-(N-carboxil-2-propenil)amidobutil]-2,5-dicotopiperazina (que también se puede denominar fumaril-dicotopiperazina o FDKP).

Otras dicotopiperazinas que están contempladas en la presente invención incluyen la 3,6-di(4-aminobutil)-2,5-dicotopiperazina; 3,6-di(succinil-4-aminobutil)-2,5-dicotopiperazina (succinil-dicotopiperazina o SDKP); 3,6-di(maleil-4-aminobutil)-2,5-dicotopiperazina; 3,6-di(citraconil-4-aminobutil)-2,5-dicotopiperazina; 3,6-di(glutaril-4-aminobutil)-2,5-dicotopiperazina; 3,6-di(malonil-4-aminobutil)-2,5-dicotopiperazina; 3,6-di(oxalil-4-aminobutil)-2,5-dicotopiperazina y derivados de las mismas,

Brevemente, las dicetopiperazinas se pueden formar por ciclodimerización de derivados de éster de aminoácidos, como describen Katchalski, et al., (*J. Amer. Chem. Soc.* 68:879-80; 1946), por ciclación de derivados de éster de dipéptidos, o por deshidratación térmica de derivados de aminoácidos en disolventes de alto punto de ebullición, como describen Kopple, et al., (*J. Org. Chem.* 33(2):862-64; 1968).

5 Los métodos para la síntesis y preparación de dicetopiperazinas son bien conocidos para los expertos en la técnica y se describen en las patentes de EE.UU. 5.352.461; 5.503.852; 6.071.497; 6.331.318; y 6.428.771; y solicitud de patente de EE.UU. n° 11/208.087. La solicitud de patente de EE.UU. n° 6.444.226 describe la preparación y proporciona micropartículas de dicetopiperazinas en suspensión acuosa a la que se añade una solución de agente activo. Esta patente describe además un método de separación de un medio líquido por liofilización para dar micropartículas que comprenden un agente activo. Véase también la patente de Estados Unidos n° 6.440.463 y solicitudes de patente de EE.UU. de n° de serie: 11/532.063 y 11/532.025 ambas presentadas el 14 de septiembre, 2006, y solicitud de patente provisional de EE.UU. n° de serie: 60/717.524, presentada el 14 de septiembre, 2005.

15 Está contemplado además que las formulaciones de partículas de dicetopiperazina-insulina descritas en la presente memoria, se pueden administrar por varias vías de administración. Como polvos secos, estas partículas se pueden suministrar por inhalación a zonas específicas del sistema respiratorio, dependiendo del tamaño de partículas. Además, las partículas se pueden hacer suficientemente pequeñas para incorporarlas en una forma farmacéutica de suspensión intravenosa. También es posible el suministro oral con las partículas incorporadas en una suspensión, comprimidos o cápsulas.

20 3. Agentes activos

Opciones de la presente descripción usan partículas que combinan un agente activo con una dicetopiperazina. La expresión "agente activo" se refiere en la presente memoria al agente terapéutico o molécula (tal como proteína o péptido o molécula biológica), que se va a encapsular, asociar, unir, formar complejo o atrapar en o con la dicetopiperazina de la presente invención. Hablando en general, cualquier forma de un agente activo se puede 25 combinar con una dicetopiperazina de la presente invención. Los agentes activos, como se contemplan en la presente invención, pueden estar o no cargados.

Los agentes activos contemplados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente memoria, pueden incluir cualquier polímero o moléculas orgánicas grandes, lo más preferiblemente péptidos y proteínas. Los ejemplos incluyen compuestos orgánicos sintéticos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos y 30 secuencias de ácidos nucleicos, que tienen actividades terapéutica, profiláctica o de diagnóstico. Los agentes activos también pueden incluir moléculas pequeñas y vitaminas. Un agente activo como se describe en la presente memoria también puede ser un agente vasoactivo, un agente neuroactivo, una hormona, un agente regulador del metabolismo, peso o niveles de glucosa en la sangre, un anticoagulante, un agente inmunomodulador, un agente citotóxico, un antibiótico, un antivírico, una molécula de sentido contrario, o un anticuerpo.

35 Los ejemplos de agentes activos ilustrativos específicos se han citado antes. Opciones particulares del agente activo es la insulina o uno de sus análogos. Los análogos con perfiles de acción más rápidos, más lentos, más cortos o más prolongados son conocidos en la técnica. Dichos análogos incluyen los que tienen secuencias de aminoácidos alteradas y los que se han modificado covalentemente con otros restos, tales como polietilenglicol, o aminoácidos adicionales, tales como en una proteína de fusión. Finalmente, cualquier molécula con una parte sustancial de una 40 molécula de insulina de tipo natural y actividad de insulina fisiológicamente relevante está comprendida por este término.

Las proteínas como se describen en la presente memoria se definen como que contienen 100 restos de aminoácidos o más; además, los péptidos contemplados por la invención tienen menos de 100 restos de aminoácidos.

4. Agentes estabilizantes contemplados en la presente invención

45 En opciones adicionales, está contemplado por la presente descripción el uso de agentes estabilizantes que pueden estar contenidos en una suspensión o solución que comprende una dicetopiperazina y un agente activo que se puede incorporar en la formulación de la partícula.

Se pueden incluir agentes estabilizantes para la estabilidad conformacional durante el procedimiento de secado. Además, estos agentes estabilizantes pueden mejorar más la aerodinámica o biodisponibilidad de las formulaciones 50 de partículas de dicetopiperazina-insulina en polvo seco de la presente invención. Dichos agentes estabilizantes pueden comprender, pero no se limitan a azúcares, agentes modificadores de la superficie, tensioactivos, aminoácidos hidrófobos tales como triptófano, tirosina, leucina, fenilalanina, vehículos o excipientes farmacéuticos, y similares.

Los agentes estabilizantes contemplados por la presente descripción son los preferiblemente adecuados para la 55 administración por vía respiratoria y pulmonar. En algunas opciones, se prefiere que el agente estabilizante se incorpore simultáneamente en la partícula de dicetopiperazina-insulina para producir un polvo homogéneo. Alternativamente, el agente estabilizante se puede preparar por separado en una forma de polvo seco y combinar

con una partícula de dicetopiperazina-insulina por mezclado.

- En otros casos, se pueden usar vehículos en polvo tales como, pero no limitados a hidratos de carbono, p. ej., monosacáridos tales como fructosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa, y similares; disacáridos tales como lactosa, trehalosa, celobiosa, y similares; ciclodextrinas, 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina; y polisacáridos tales como rafinosa, maltodextrinas, dextranos, y similares; aminoácidos tales como glicina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, lisina, y similares; sales orgánicas preparadas a partir de ácidos orgánicos y bases, tales como citrato de sodio, ascorbato de sodio, gluconato de magnesio, gluconato de sodio, hidrocloreto de trometamina, y similares; péptidos y proteínas tales como aspartamo, albúmina de suero humano, gelatina, y similares; alditoles, tales como xilitol y similares. Un grupo preferido de vehículos puede incluir trehalosa, rafinosa, maltodextrinas, glicina, citrato de sodio, hidrocloreto de trometamina, albúmina de suero humano, y manitol. Dichos vehículos en polvo normalmente serán cristalinos (para evitar la absorción de agua), pero en algunos casos pueden ser amorfos o mezclas de formas cristalinas y amorfas. El tamaño de las partículas del agente estabilizante se puede seleccionar para mejorar la fluidez, del producto en polvo secado por atomización.
- Los azúcares contemplados por la presente invención incluyen, pero no se limitan a dextrosa, lactosa y manitol.

Los tensioactivos contemplados por la presente invención incluyen, pero no se limitan a polisorbato 80 (PS80), lecitina, fosfatidilcolina, DPPC, dodecilsulfato de sodio y detergentes iónicos.

Ejemplos

- Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las opciones preferidas de la presente descripción. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas descritas en los siguientes ejemplos, representan técnicas descubiertas por los autores de la invención para funcionar bien en la práctica de la invención, y por lo tanto, se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán a la luz de la presente descripción, que se pueden hacer cambios en las opciones específicas que se describen y obtener todavía un resultado parecido o similar.

Ejemplo 1

Efecto de la presión de atomización en la aerodinámica, estabilidad y agregación

- El derivado de dicetopiperazina, 3,6-bis[*N*-fumaril-*N*-(*n*-butil)amino]-2,5-dicetopiperazina (también denominado 3,6-di(fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, fumaril-dicetopiperazina o FDKP; también llamado (E)-3,6-bis[4-(*N*-carboxi-2-propenil)amidobutil]-2,5-dicetopiperazina) se precipitó y se lavó. Se cargó insulina sobre las partículas de FDKP por ajuste a un pH de aproximadamente 4,45, y las partículas de FDKP-insulina se secaron por atomización para obtener un polvo seco de FDKP-insulina. Se encontró que un pH de aproximadamente 4,45 aumentaba la unión de la insulina a las partículas de FDKP como se describe en las solicitudes de patente de EE.UU. n.º de serie: 11/532.063 y 11/532.025 ambas presentada el 14 de septiembre, 2006, y solicitud de patente provisional de EE.UU. n.º de serie: 60/717.524, presentada el 14 de septiembre, 2005.

Se determinaron varias propiedades de los polvos secos (% de RF, vaciado del cartucho, % de RF/carga, diámetro aerodinámico mediano de masa [MMAD], y desviación estándar geométrica [GSD]).

- La tabla 1 y la figura 1 demuestran el efecto de la presión de atomización (boquilla) en el rendimiento aerodinámico de las partículas. Las presiones de la boquilla estaban en el intervalo de 0,4 bar a 1,1 bar (tabla 1). La fracción respirable en la carga (% de RF en carga) mejoró al aumentar la presión de atomización de 0,4 bar a 1,1 bar.

Tabla 1. Efecto de la presión de atomización en propiedades aerodinámicas. La temperatura de salida era 75°C.

Presión de atomización (bar)	T de entrada (°C)	% RF suministrado	% Vaciado de cartucho	% RF en carga	MMAD (μ m)	GSD
0,4	105	34,7	95,5	33,1	2,7	2,2
0,5	105	30,3	92,1	27,9	3,3	2,3
0,6	105	39,4	95,6	37,7	2,5	2,3
	120	45,5	91,9	41,8	2,7	2,2
	120	45,4	92,2	41,9	2,5	2,2

	140	42,4	91,4	38,8	2,5	2,2
0,7	105	48,2	92,7	44,7	2,7	2,2
	110	71,9	68,9	49,5	2,3	2,0
	120	57,7	77,6	44,8	2,5	2,0
	130	63,5	71,6	45,5	1,9	2,0
0,9	110	68,4	70,2	48,0	2,3	2,0
	120	68,3	74,9	51,2	2,1	2,0
	130	55,4	90,2	49,9	2,7	2,0
1,1	110	64,2	84,0	54,0	2,5	1,9
	120	70,4	70,8	49,8	2,0	2,0
	130	71,7	74,9	53,7	2,2	2,0

5 La estabilidad de la insulina se evaluó como el porcentaje de pérdida de insulina (fig. 2A) y el porcentaje de conversión en el producto de degradación de la insulina, la A21-desamido-insulina (% de A21) en condiciones de estrés (10 días a 40°C, 75% de HR) (véase, la fig. 2B). Para comparación, la barra inferior en cada figura representa datos obtenidos con partículas liofilizadas. Los datos demuestran que, al aumentar la presión de atomización, había una tendencia general hacia una mayor estabilidad de la insulina en las partículas de dicetopiperazina-insulina. Se observó menor formación del producto de degradación de insulina A21 en todas las partículas secadas por atomización, comparado con partículas liofilizadas (fig. 2B).

10 Para evaluar la agregación de las partículas primarias, se determinó la distribución del tamaño de partículas por difracción láser de una suspensión de partículas secadas por atomización, usando un Malvem Mastersizer 2000. En las condiciones de ensayo anteriores, se observó una tendencia hacia la menor agregación de las partículas de dicetopiperazina-insulina primarias con una mayor presión de atomización (fig. 2C-2E). Se observa que el tamaño del pico de la derecha, que representa las partículas agregadas, disminuye al aumentar la presión de atomización de 0,4 bar (fig. 2C) a 0,6 bar (fig. 2D), a 0,7 bar (fig. 2E).

15 Ejemplo 2

Efecto de las temperaturas de entrada en la aerodinámica, estabilidad y agregación de partículas

20 Usando partículas preparadas como antes, se evaluaron la temperatura de entrada en el secador por atomización y la estabilidad del procedimiento, como se muestra en la siguiente tabla 2. En estos experimentos, la temperatura de entrada se varió de 105°C a 140°C y la temperatura de salida se mantuvo constante a 75°C. La presión de la boquilla se mantuvo constante a 0,6 bar.

25 Se observó que las mayores temperaturas de entrada requerían un aumento de la velocidad de atomización para mantener una temperatura de salida constante (tabla 2). Las velocidades de pulverización mayores producían partículas secas a una mayor velocidad de producción. Se evaluó la aerodinámica de las partículas secadas por atomización (tabla 2). El % de RF en carga permanecía constante a lo largo del intervalo de temperaturas estudiado (fig. 3).

Tabla 2. Efecto de la temperatura de entrada en la aerodinámica de las partículas. La presión de la boquilla se mantuvo a 0,6 bar y la temperatura de salida era 75°C.

Escala (g)	Velocidad de atomización (g/min)	Temp. de entrada (°C)	% de RF	% Vaciado de cartucho	% RF en carga	MMAD (µm)	GSD
11,3	4,4	105	39,4	95,6	37,7	2,5	2,3
11,3	7,6	120	45,5	91,9	41,8	2,7	2,2
45,2	7,6	120	42,4	91,4	38,8	2,5	2,2
11,3	12,2	140	45,4	92,2	41,9	2,5	2,2

Además, los datos demostraban que el aumento de la temperatura de entrada (velocidad de secado) no tenía impacto negativo en la estabilidad de la insulina sobre las partículas. Había una tendencia hacia la mayor estabilidad de la insulina con el aumento de la temperatura de entrada. La estabilidad se midió como pérdida de insulina y A21 formado (figs. 4A y 4B) después de 10 días a 40°C/75% de HR. Sin embargo, en las condiciones de ensayo anteriores, se observó una tendencia a la mayor agregación de las partículas de dicetopiperazina-insulina primarias, con un aumento en la temperatura de entrada (figs. 4C-4F).

Ejemplo 3

Recuperación y distribución de insulina

En estos experimentos, se suspendió en agua una masa conocida de partículas de dicetopiperazina. Se añadió suficiente solución de insulina de concentración conocida a la suspensión para dar una composición teórica de 11,4% de insulina. La suspensión de fumaril-dicetopiperazina-insulina se valoró a un pH de aproximadamente 4,45 antes del secado por atomización.

La distribución de insulina por las partículas se evaluó como se muestra en la fig. 5A. Estos experimentos se llevaron a cabo usando un impactador de cascada de Andersen. El polvo se cargó en cartuchos y se descargó a través de un inhalador MedTone® en el impactador de cascada de Andersen. (El inhalador MedTone® se describe en la solicitud de patente de EE.UU. nº 10/655.153 titulada "Unit Dose Cartridge and Dry Powder Inhaler" ("Cartucho de dosis unitaria e inhalador de polvo seco")). El impactador clasifica las partículas por el tamaño aerodinámico. Después de la descarga, se recuperó el polvo de cada etapa y se ensayó el contenido (carga) de insulina. Se muestra que la insulina está uniformemente distribuida por toda la formulación. Se encontró que el aumento de escala (gramos de polvo), como se muestra en la tabla 2 anterior, por un factor de 4, era aceptable.

Se comparó la morfología de partícula de las partículas secadas por atomización y liofilizadas por microscopía de barrido electrónico (SEM). Las figuras 5B-5E muestran las morfologías de las partículas para la formulación liofilizada (figs. 5B y 5D) que son comparables a las de la formulación secada por atomización (figs. 5C y 5E).

Resumen de los ejemplos 1-3

Los datos anteriores muestran que: 1) el aumento de la presión de atomización disminuía la agregación de las partículas primarias; 2) el aumento de la temperatura de entrada tenía un impacto pequeño en la aerodinámica de las partículas; 3) no se observó que el aumento de la temperatura de entrada tuviera un impacto negativo sobre la estabilidad de la insulina; 4) el aumento de la temperatura de entrada produjo mayor agregación de las partículas primarias; 5) las partículas secadas por atomización tenían mayor estabilidad de la insulina cuando se comparaban con las partículas liofilizadas de composición idéntica; y 6) las partículas secadas por atomización tenían una morfología similar a las partículas liofilizadas.

Ejemplo 4

Determinación de parámetros de secado por atomización para maximizar el rendimiento aerodinámico

Se evaluaron además la temperatura de entrada y la presión de atomización usando temperaturas de entrada de 110, 120 y 130°C y presiones de atomización de 0,7, 0,9, y 1,1 bar (tabla 3).

Tabla 3. Efecto de los parámetros de secado por atomización en la aerodinámica de las partículas

Presión de atomización (bar)	Temperatura de entrada (°C)	% de RF	% Vaciado de cartucho	% RF en carga	MMAD (µm)	GSD
0,7	110	71,9	68,9	49,5	2,3	2,0
0,7	120	57,7	77,6	44,8	2,5	2,0
0,7	130	63,5	71,6	45,5	1,9	2,0
0,9	110	68,4	70,2	48,0	2,3	2,0
0,9	120	68,3	74,9	51,2	2,1	2,0
0,9	130	55,4	90,2	49,9	2,7	2,0
1,1	110	64,2	84,0	54,0	2,5	1,9
1,1	120	70,4	70,8	49,8	2,0	2,0
1,1	130	71,7	74,9	53,7	2,2	2,0

La figura 6A resume los resultados de la tabla 3 como el % de RF en la carga frente a la presión de atomización; la figura 6B resume los resultados como % de RF en la carga frente a la temperatura de entrada. Por lo tanto, los datos muestran que el aumento de la presión de atomización conduce a mejor rendimiento aerodinámico y la temperatura de entrada no afecta a este parámetro.

5 Ejemplo 5

Efecto de la temperatura de entrada y la presión de atomización en la estabilidad y la agregación

Se analizó en las muestras indicadas en la tabla 3 la estabilidad de la insulina y la agregación de partículas. Como se muestra en las figuras 7A y 7B, los resultados estaban de acuerdo con los de los ejemplos 1-3 en cuanto que las muestras secadas por atomización mostraban menos pérdida de insulina que los polvos liofilizados comparables (la barra inferior en las figs. 7A y 7B; la carga de las partículas usadas en las muestras liofilizadas incluía el ajuste a pH 4,5, que como se ha descrito en el ejemplo 1 anterior, aumenta la unión de la insulina a las partículas de FDKP).

La agregación de la partícula de dicetopiperazina-insulina primaria se evaluó en las condiciones de aumento de la temperatura de entrada y aumento de la presión de atomización (figs. 7C y 7K). Las distribuciones del tamaño de partículas por difracción láser en general eran insensibles a la presión de atomización y la temperatura a lo largo de los intervalos cubiertos en este ejemplo. Se observó un pequeño grado de agregación a 0,7 bar y temperaturas de entrada de 110°C y 120°C, pero se obtuvo una distribución unimodal en todas las demás condiciones.

Los resultados para las muestras secadas por atomización comparados con las muestras liofilizadas muestran: 1) la presión de atomización se puede aumentar para mejorar la aerodinámica; 2) la temperatura de entrada tiene un efecto despreciable en el % de RF en la carga; 3) la estabilidad de la insulina aumenta con el aumento de la temperatura de entrada; y 4) el aumento de la temperatura de entrada y la presión de atomización reducen la agregación de las partículas de insulina primarias.

Ejemplo 6

25 Farmacodinámica de la insulina con partículas secadas por atomización

Los datos del estudio de insuflación en ratas indicaban que el polvo de FDKP-insulina secado por atomización proporciona una disposición de glucosa al menos comparable a la proporcionada por el material liofilizado. La figura 8 muestra una comparación de los perfiles farmacocinéticos (reducción de glucosa en la sangre) después de insuflación de partículas de FDKP-insulina al 11,4% liofilizadas y secadas por atomización. Se encontró que la capacidad de reducción de la glucosa del polvo de FDKP-insulina secado por atomización era equivalente a la del polvo de FDKP-insulina liofilizado.

Ejemplo 7

Aerodinámica y estabilidad del polvo de FDKP-insulina secado por atomización

Se prepararon partículas de fumaril-dicetopiperazina (FDKP)-insulina de una forma similar a la descrita antes. Es decir, las partículas se mezclaron con una solución de insulina para dar partículas que contenían 11,4% en peso de insulina, y después el pH se ajustó para promover la adsorción de insulina sobre las partículas. Las suspensiones de partículas resultantes se secaron bien por secado por atomización o bien por liofilización. La tabla 4 muestra la comparación de dos lotes de 200 g preparados usando un secador por atomización a escala comercial con muestras liofilizadas similares. Se ensayó el rendimiento aerodinámico de los polvos en masa. Muestras adicionales de polvos en masa se almacenaron a 40°C/75% de HR durante 15 días antes de evaluar la pérdida de insulina y la formación de A21-desamido-insulina. El polvo secado por atomización presentaba una fracción respirable media en la carga (% de RF/carga) de 62%: comparado con un valor medio de 54% para el polvo liofilizado. El polvo secado por atomización también demostró estabilidad superior. La pérdida de insulina y formación de A-21 del polvo secado por atomización era aproximadamente la mitad que la del polvo liofilizado.

Tabla 4. Aerodinámica y estabilidad del polvo de FDKP-insulina secado por atomización

Procedimiento de fabricación	Impactador de cascada de Andersen			Estabilidad acelerada	
	% RF	% Vaciado de cartucho	% RF/carga	% Pérdida de insulina	% A-21 formado
Liofilizado (media de dos lotes*)	55	98	54	16,98	6,32
Secado por atomización (media de dos lotes*)	66	94	62	8,83	2,63

* Los lotes se prepararon de una forma similar.

Ejemplo 8

Caracterización de polvos de FDKP-insulina secados por atomización frente a liofilizados

- 5 En un ajuste adicional del procedimiento, se controló la temperatura de alimentación de la solución de FDKP. Se prepararon soluciones madre de fumaril-dicetopiperazina (FDKP) y se enfriaron a 11°C, 13°C, 15°C, 17°C, o 19°C y se precipitaron las partículas de FDKP. Se usaron dos estrategias diferentes para la carga y secado de las partículas. En una estrategia, las partículas de dicetopiperazina precipitadas se lavaron, se añadió una solución de insulina y el pH se ajustó para promover la adsorción de insulina sobre la partícula, la mezcla se congeló por adición gota a gota a nitrógeno líquido y los sedimentos resultantes se liofilizaron (criodesecaron) para obtener un polvo seco de dicetopiperazina-insulina. En otro protocolo paralelo las partículas de dicetopiperazina se lavaron, se añadió una solución de insulina, se ajustó el pH y la suspensión de partículas de dicetopiperazina-insulina se secó por atomización para obtener un polvo seco de dicetopiperazina-insulina.
- 10
- 15 Se prepararon dos grupos de repeticiones y se determinó en los polvos secos el rendimiento aerodinámico (% de RF/carga, vaciado del cartucho, diámetro aerodinámico mediano de masa [MMAD], desviación estándar geométrica [GSD]). Estos datos se resumen en la tabla 5. El % de RF/carga de estas muestras se presenta en la figura 9. La estabilidad de los polvos se compara en las figuras 10A y 10B. Como se ha indicado antes, los polvos secados por atomización muestran menos pérdida de insulina y menos formación de A21-desamido-insulina que las muestras liofilizadas.
- 20 Se evaluaron la densidad aparente y la densidad de compactación del polvo de FDKP-insulina secado por atomización frente al liofilizado. Se determinó en los dos conjuntos de repeticiones la densidad aparente y de compactación. La tabla 5 muestra que el polvo secado por atomización es más denso (en aproximadamente un factor de 2) que el polvo liofilizado. La densidad aparente y de compactación para los materiales secados por atomización promedio eran 0,2 g/cc y 0,29 g/cc, respectivamente. Las densidades aparente y de compactación para la FDKP-insulina liofilizada promedio eran 0,09 g/cc y 0,13 g/cc. Estos resultados eran inesperados y sorprendentes. Este aumento de la densidad permite poner más polvo en un solo cartucho, proporcionando así dosis más altas.
- 25

Tabla 5. Efecto de la temperatura de la solución en las partículas de FDKP-insulina secadas por atomización y liofilizadas

Temperatura de la solución (°C)	Método de secado	% RF/carga	% Vaciado de cartucho	MMAD (µm)	GSD	Densidad aparente (g/cc)	Densidad por compactación (g/cc)
11	secado por atomización	46,0	87,0	2,8	1,9	0,171	0,260
		43,8	92,1	3,2	1,8	0,182	0,267
	liofilizado	48,4	98,4	2,7	2,1	0,077	0,121
		50,2	96,1	2,4	2,1	0,080	0,122
13	secado por atomización	57,4	93,6	2,4	2,0	0,157	0,261
		54,9	93,2	2,2	2,0	0,156	0,260
	liofilizado	55,4	94,7	2,6	1,9	0,089	0,159
		54,8	95,3	2,3	2,1	0,077	0,143

15	secado por atomización	60,2	93,9	2,2	2,1	0,153	0,254
		58,3	94,2	2,3	2,0	0,181	0,274
	liofilizado	NM	NM	NM	NM	0,078	0,127
		59,8	94,5	2,3	2,1	0,087	0,141
17	secado por atomización	62,4	94,0	2,4	2,0	0,177	0,269
		61,5	93,4	2,2	2,0	0,186	0,291
	liofilizado	52,3	96,1	2,4	2,1	0,087	0,141
		58,6	91,8	2,2	2,1	0,083	0,134
19	secado por atomización	51,6	81,8	2,4	1,8	0,179	0,279
		53,8	86,8	2,2	2,0	0,198	0,300
	liofilizado	52,7	97,2	2,3	2,0	0,083	0,126
		60,4	94,7	2,4	2,1	0,100	0,142

NM - No medido

5 Salvo que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción y similares, usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, debe entenderse que están modificadas en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener mediante la presente descripción. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe considerarse al menos a la luz del número de cifras significativas dadas y aplicando las técnicas de redondeo habituales. A pesar de que los intervalos numéricos y parámetros que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se dan de la forma más precisa posible. Sin embargo, cualquier valor numérico, contiene inherentemente algunos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de ensayo.

15 Es fácilmente evidente para los expertos en la técnica, que se pueden hacer diferentes opciones y modificaciones en la materia objeto descrita en la presente memoria.

20 Siguiendo la ley de patentes existente desde hace tiempo, y como se usa en la presente memoria, el uso de la palabra “un” o “una” cuando se usa conjuntamente con el término “comprende” en las reivindicaciones y/o memoria descriptiva, puede significar “uno”, pero también está de acuerdo con el significado de “uno o más”, “al menos uno” y “uno o más de uno” salvo que se indique específicamente.

25 La cita de intervalos de valores en la presente memoria se pretende que sirva simplemente como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que está dentro del intervalo. Salvo que se indique otra cosa en la presente memoria, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara individualmente en la presente memoria.

Está contemplado que cualquier método o composición descritos en la presente memoria se puede implementar con respecto a cualquier otro método o composición descritos en la presente memoria.

El uso del término “o” en las reivindicaciones se usa para indicar “y/o” salvo que se indique explícitamente que se refiere a solo alternativas o las alternativas sean mutuamente excluyentes, aunque la descripción apoya una definición que se refiere solo a alternativas y “y/o”.

30 A lo largo de esta solicitud, el término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error para el dispositivo o método que se esté usando para determinar el valor.

35 Otros objetos, características y ventajas de la presente descripción se harán evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada en la presente memoria. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indiquen opciones específicas descritas en la presente memoria, se dan solo a modo de ilustración, puesto que serán evidentes diferentes cambios y modificaciones para los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un medicamento en polvo seco con una propiedad farmacéutica mejorada, que comprende:
proporcionar una fumaril-dicetopiperazina en solución;
- 5 precipitar partículas que comprenden la fumaril-dicetopiperazina de una solución a una temperatura controlada entre 15°C y 18°C; y
separar el disolvente por secado por atomización para obtener un polvo seco, en donde el polvo seco tiene una propiedad farmacéutica mejorada comparado con un polvo seco obtenido separando el disolvente por liofilización.
2. El método de la reivindicación 1, que además comprende las etapas de proporcionar una solución de un agente activo y combinar la fumaril-dicetopiperazina y el agente activo antes de la etapa de separación del disolvente.
- 10 3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde la propiedad farmacéutica mejorada se selecciona del grupo que consiste en mejor estabilidad del agente activo, mayor densidad del polvo y mejor rendimiento aerodinámico del polvo seco.
- 15 4. El método de la reivindicación 2 o 3, en donde el agente activo se selecciona del grupo que consiste en insulina o uno de sus análogos, calcitonina, hormona paratiroidea 1-34, fragmento bioactivo de la hormona paratiroidea, octreotida, leuprolida, y péptido RSV, felbamato, antagonistas y/o agonistas canabinoides, antagonistas y/o agonistas muscarínicos, heparina, heparina de bajo peso molecular, cromolina, sildenafil, vardenafilo, tadalafilo, hormona del crecimiento, AZT, DDI, GCSF, lamotrigina, factor de liberación de gonadotropina coriónica, hormona liberadora de hormona luteinizante, β-galactosidasa, GLP-1, exendinas 1-4, grelina, y fragmentos de los mismos.
- 20 5. El método de la reivindicación 2, en donde el agente activo es un péptido o proteína.
6. El método de la reivindicación 4, en donde el agente activo es insulina o uno de sus análogos y está, en peso de la formulación en polvo seco, dentro del intervalo seleccionado del grupo que consiste en:
3 a 50%; y
7 a 19%.
- 25 7. El método de la reivindicación 4 o 6, en donde el agente activo es insulina o uno de sus análogos y es 11% en peso de la formulación en polvo seco.
8. El método de optimización del rendimiento aerodinámico de un polvo seco de dicetopiperazina, que comprende las etapas de:
30 precipitar una fumaril-dicetopiperazina de la solución a una temperatura controlada para formar partículas;
(opcionalmente) cargar las partículas con un agente activo;
seleccionar un método de secado basado en dicha temperatura; y
secar las partículas;
en donde dicha temperatura controlada se selecciona del grupo que consiste en:
- 35 (i) entre 15°C y 18°C, y el método de secado seleccionado es secado por atomización; y,
(ii) 17°C, y el método de secado seleccionado es secado por atomización.
9. El método de la reivindicación 8, en donde dicha temperatura controlada es aproximadamente 17°C, y el método de secado seleccionado es secado por atomización.
- 40 10. El método de la reivindicación 4 o 6, en donde el agente activo es insulina o uno de sus análogos y es 11±1% (es decir, de 10% a 12%) en peso de la formulación en polvo seco.
11. El método de la reivindicación 3, en donde dicha propiedad farmacéutica mejorada es la mayor densidad del polvo.
12. El método de la reivindicación 11, en donde dicha mayor densidad es de 1,7 a 2,3 veces la densidad de un polvo seco obtenido separando el disolvente por liofilización.
- 45 13. El método de la reivindicación 12, en donde dicha mayor densidad comprende mayor densidad de

compactación.

14. El método de la reivindicación 12, en donde dicha mayor densidad comprende mayor densidad aparente.
15. El método de la reivindicación 13, en donde dicha mayor densidad de compactación es de 0,25 a 0,30 g/cc.
16. El método de la reivindicación 14, en donde dicha mayor densidad aparente es de 0,15 a 0,20 g/cc.
- 5 17. El método de la reivindicación 3 u 8, en donde dicho rendimiento aerodinámico se mide por el porcentaje de fracción respirable en una carga del cartucho.
18. El método de la reivindicación 17, en donde la fracción respirable es mayor de 40%.
19. El método de la reivindicación 18, en donde la fracción respirable es mayor de 50%.
20. El método de la reivindicación 19, en donde la fracción respirable es mayor de 60%.
- 10 21. Un polvo seco que se puede obtener por el método de cualquiera de las reivindicaciones 2-6 u 8-20, en donde el agente activo es insulina o uno de sus análogos y es $11\pm 1\%$ (es decir, de 10% a 12%) en peso de la formulación en polvo seco.
22. El polvo seco de la reivindicación 21, para suministrar insulina a un paciente que lo necesite.

FIG. 1

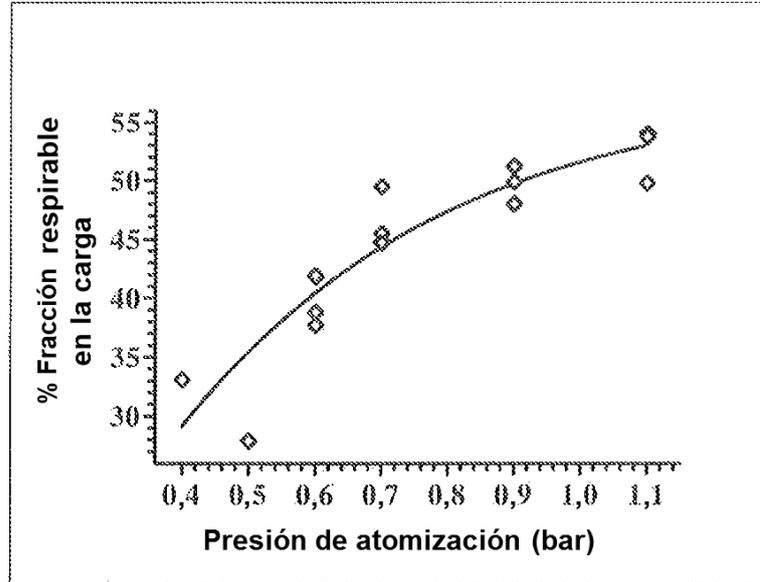


FIG. 2A

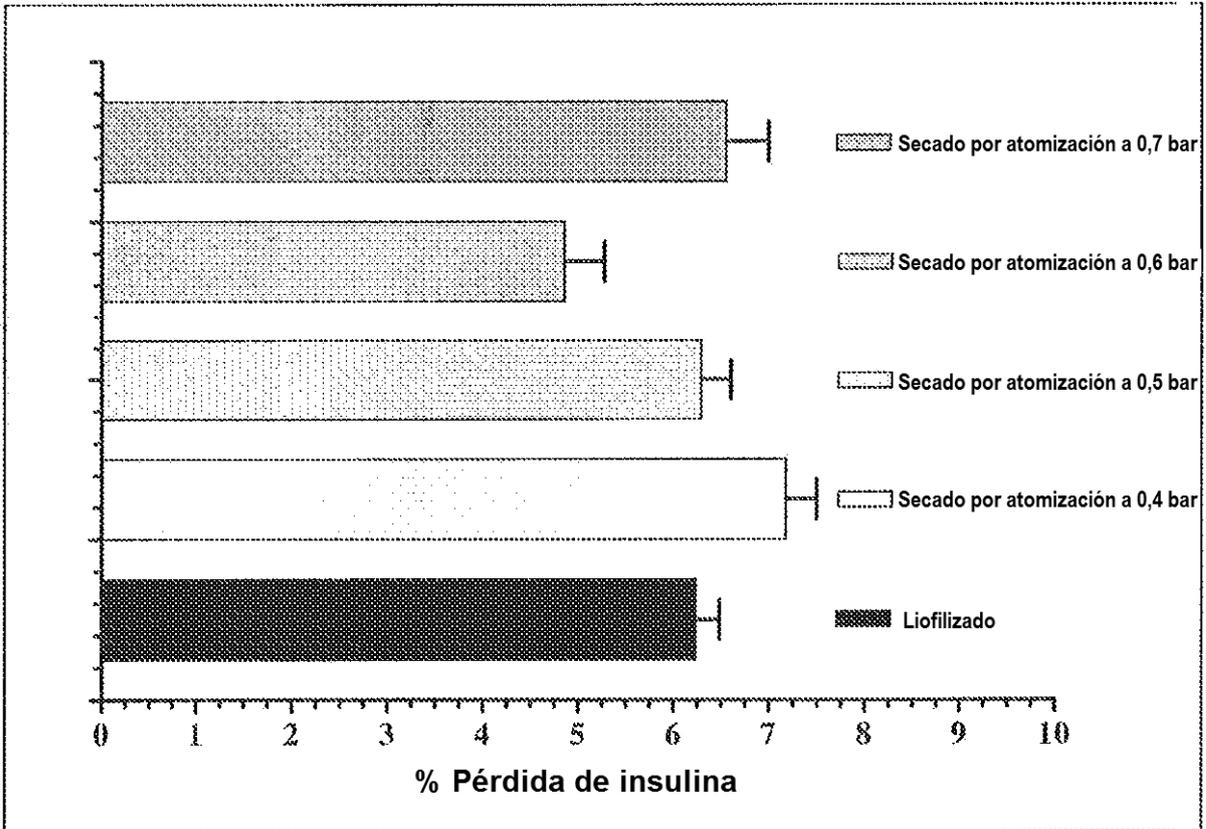


FIG. 2B

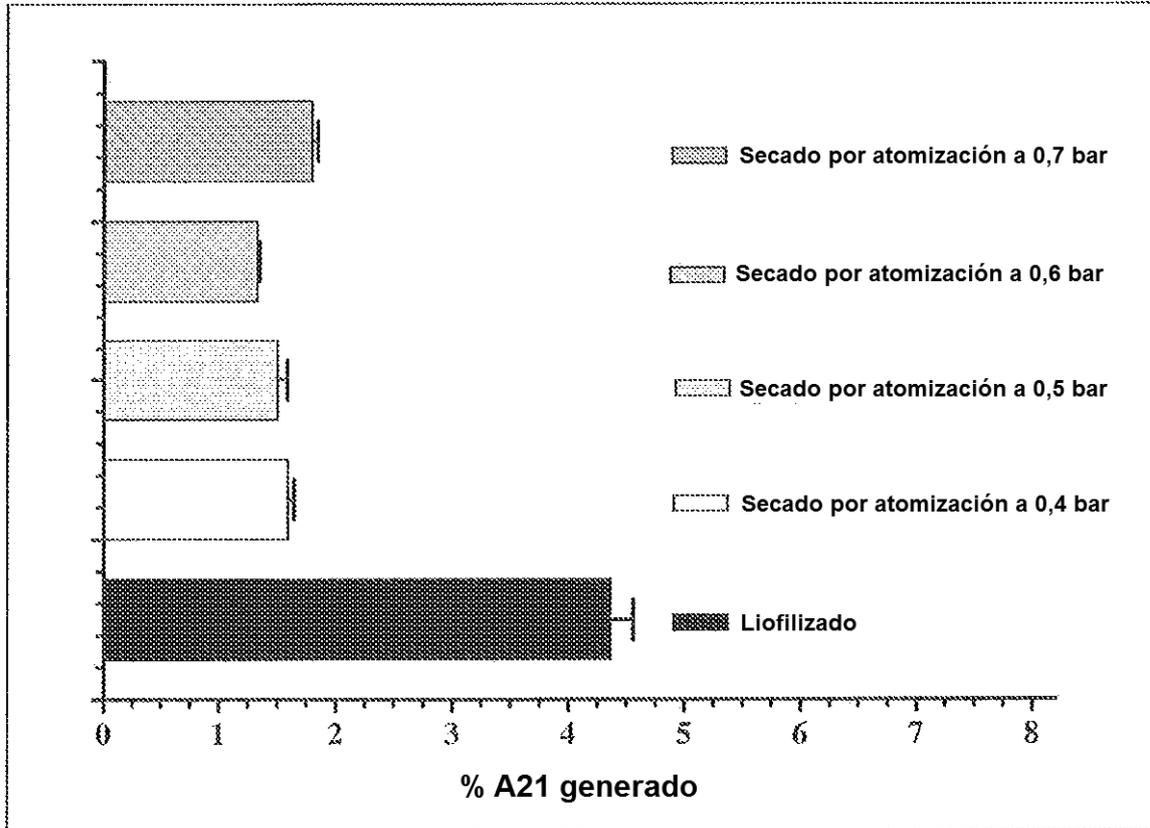
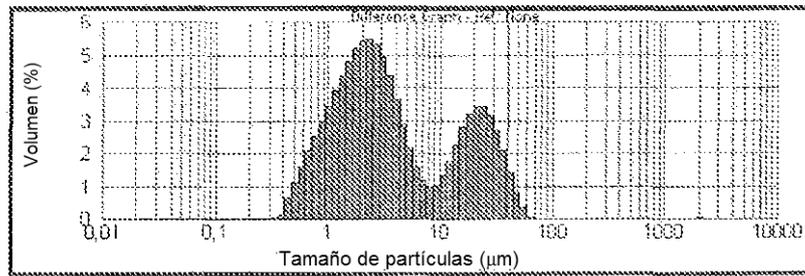
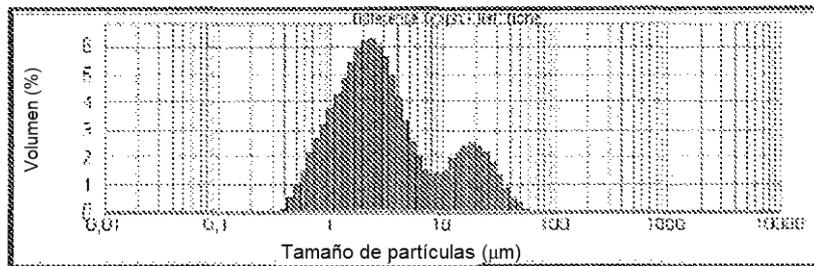


FIG. 2C



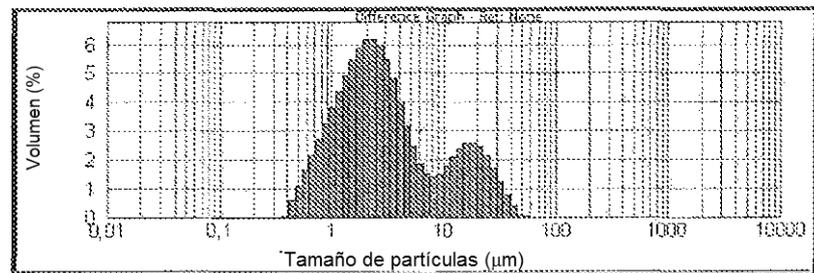
Secado por atomización a 0,4 bar

FIG. 2D



Secado por atomización a 0,6 bar

FIG. 2E



Secado por atomización a 0,7 bar

FIG. 3

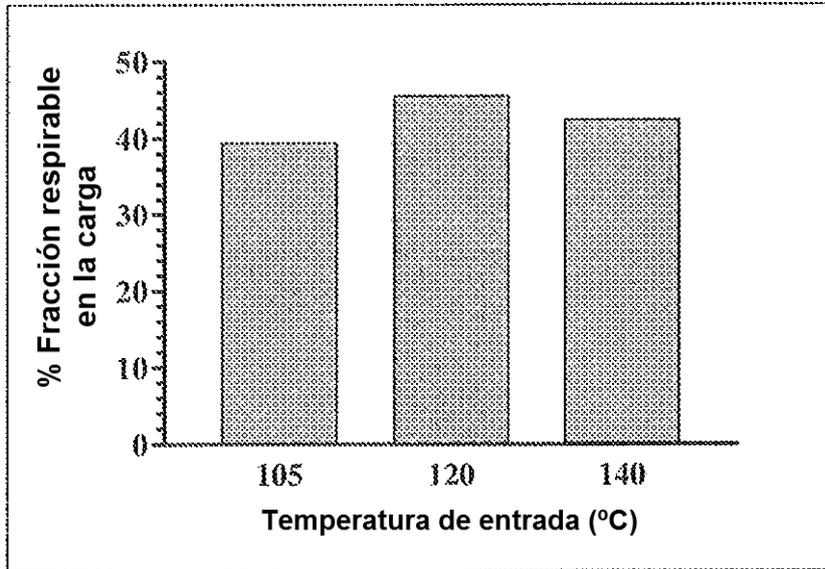


FIG. 4A

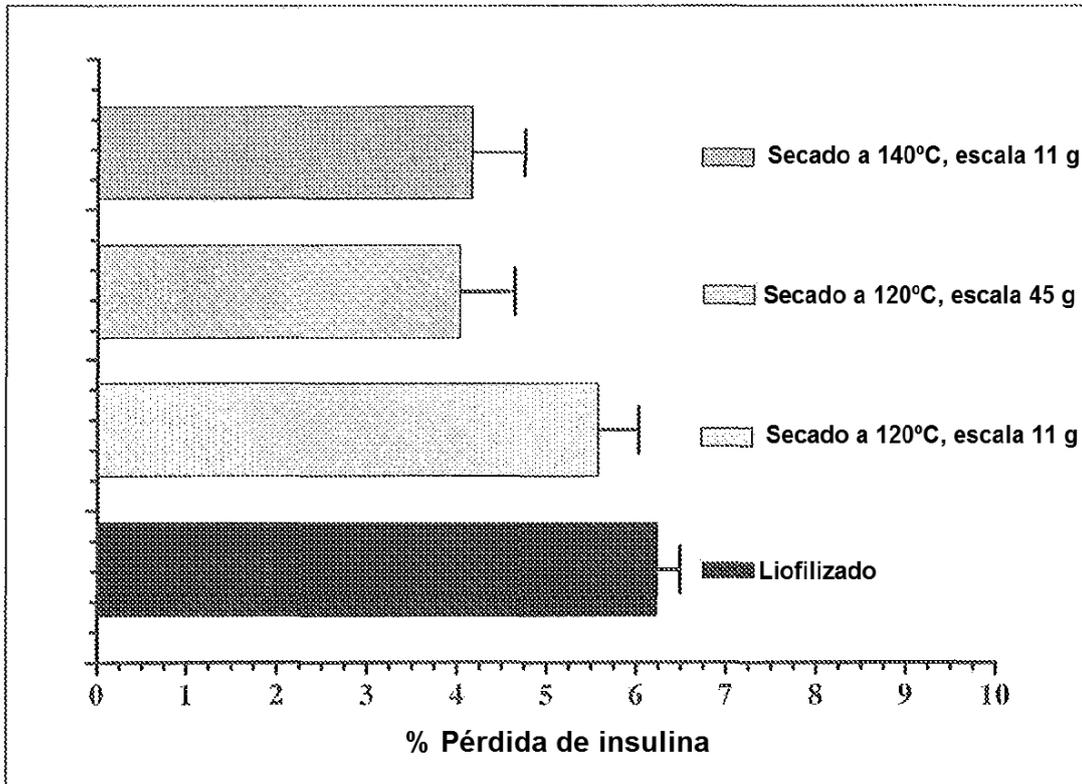


FIG. 4B

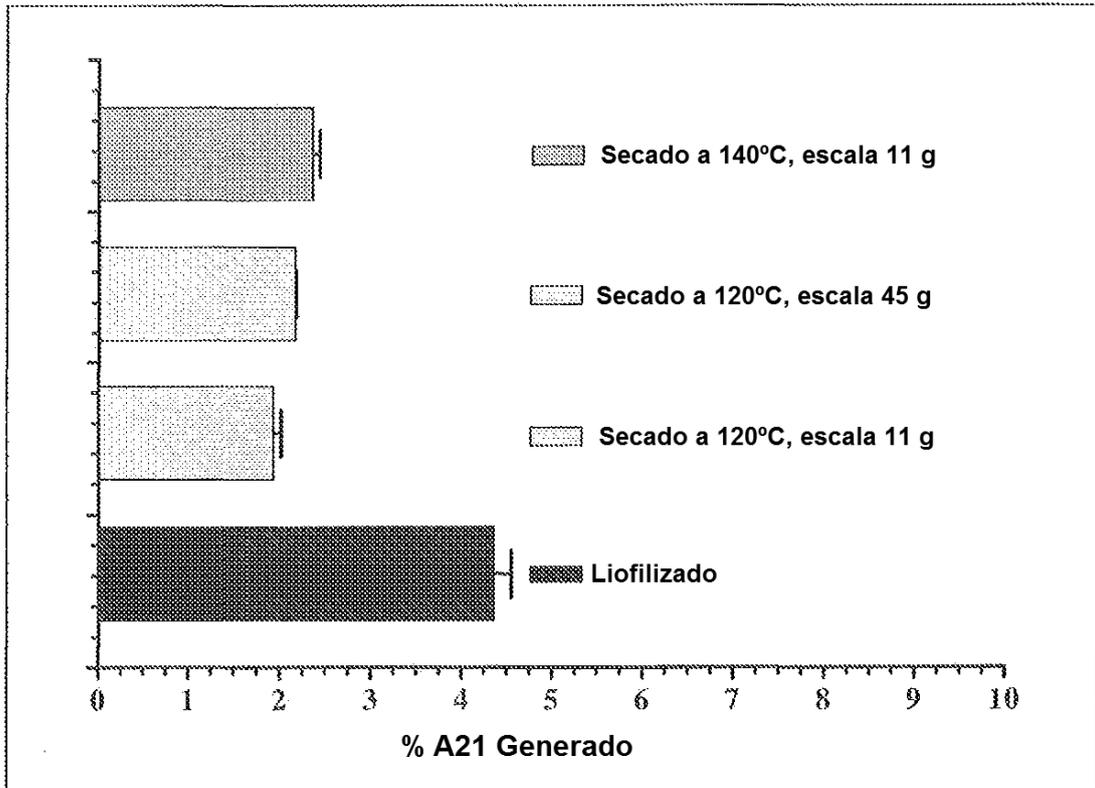
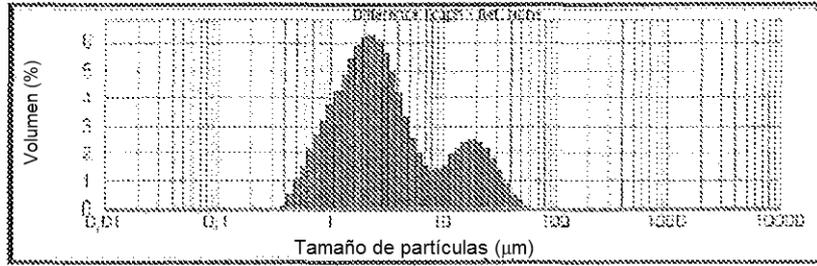
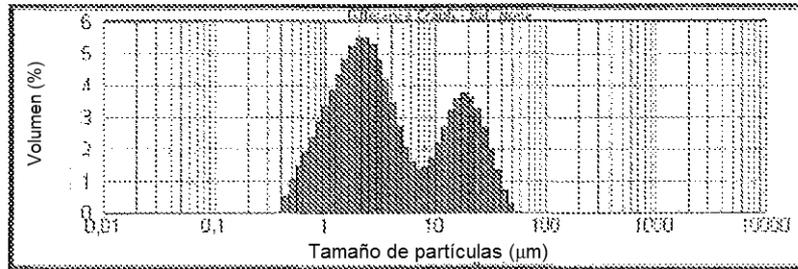


FIG. 4C



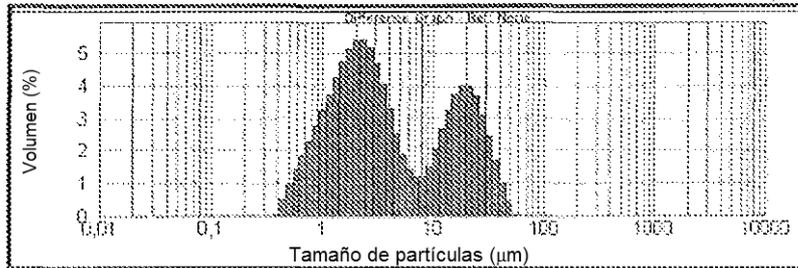
Secado por atomización a 105°C, escala 11 gramos

FIG. 4D



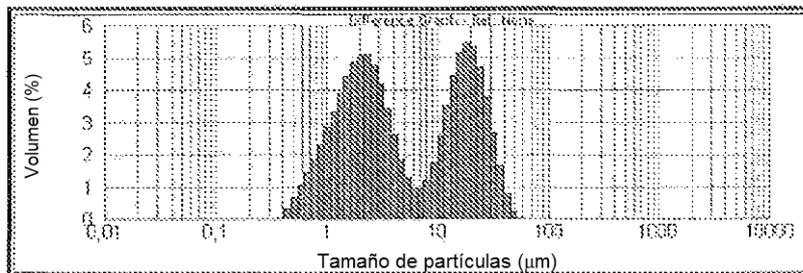
Secado por atomización a 120°C, escala 11 gramos

FIG. 4E



Secado por atomización a 120°C, escala 45 gramos

FIG. 4F



Secado por atomización a 140°C, escala 11 gramos

FIG. 5A

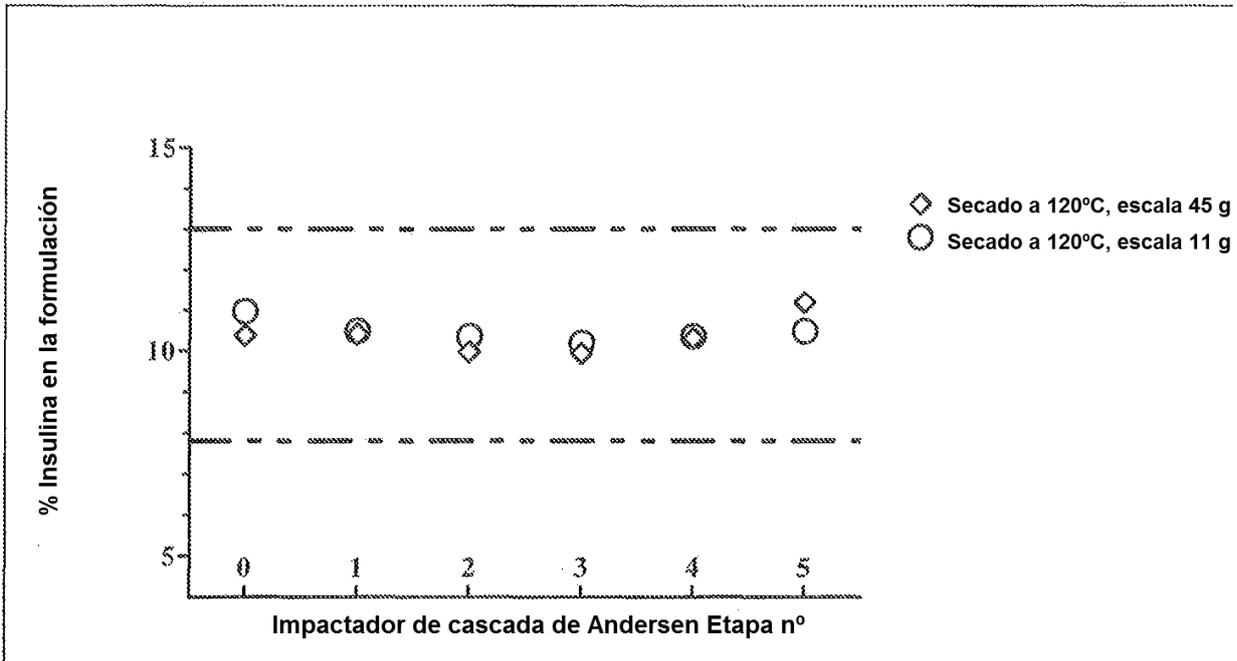
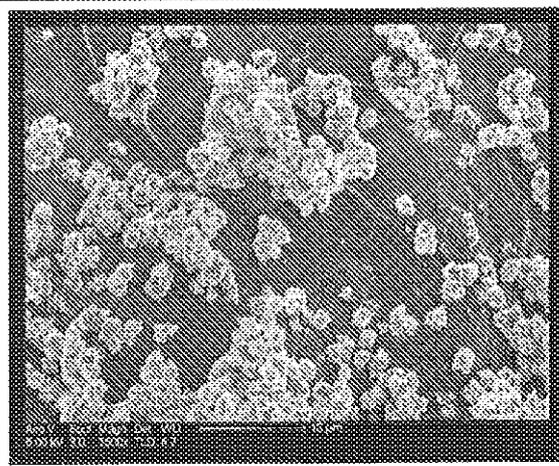
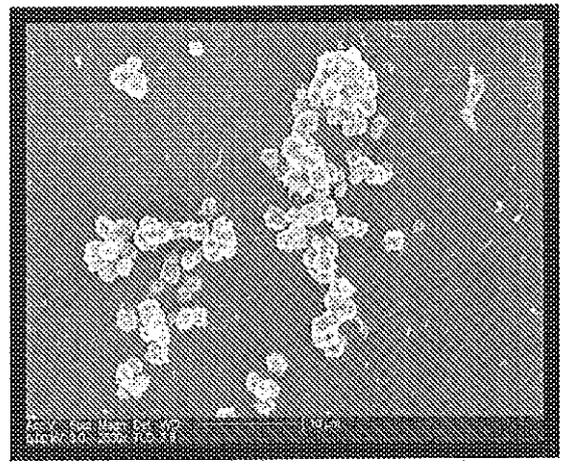


FIG. 5B

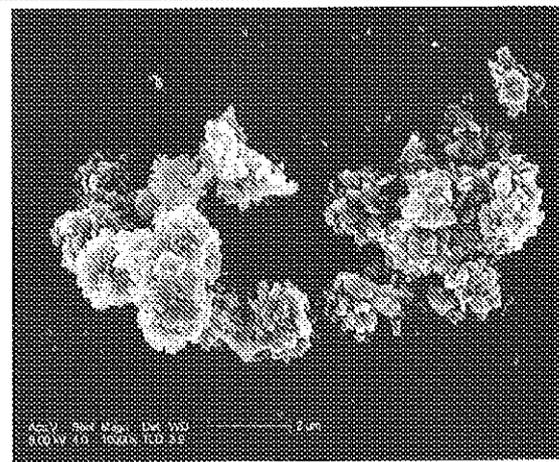


Formulación liofilizada - 2.500 x

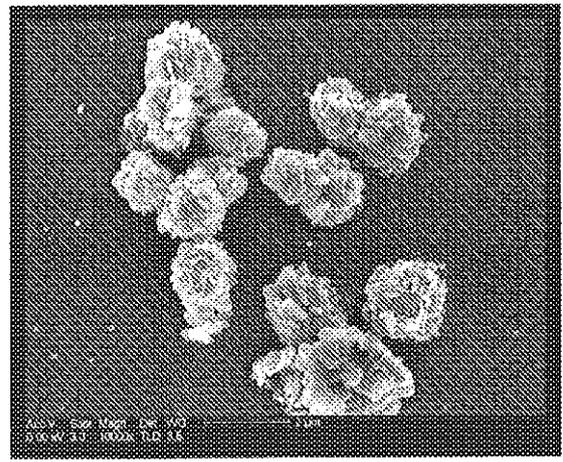
FIG. 5C



Formulación secada por atomización -2.500 x



Formulación liofilizada - 10.000 x



Formulación secada por atomización-10.000 x

FIG. 5D

FIG. 5E

FIG. 6A

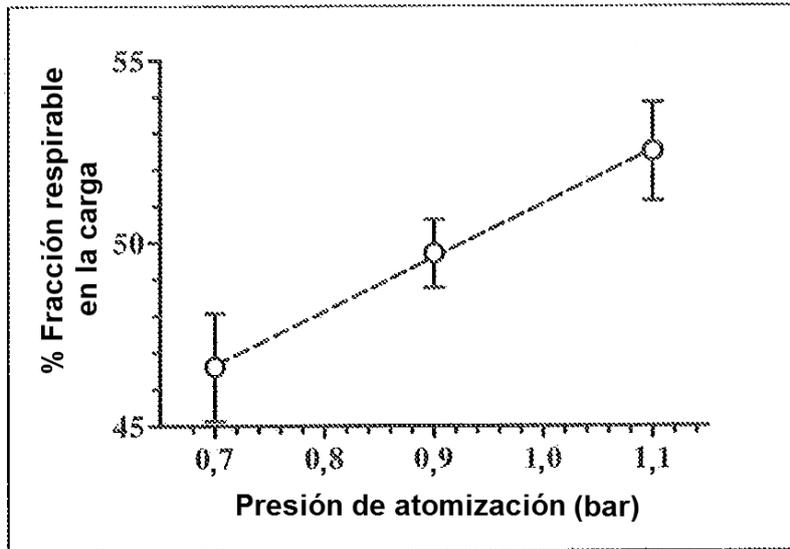


FIG. 6B

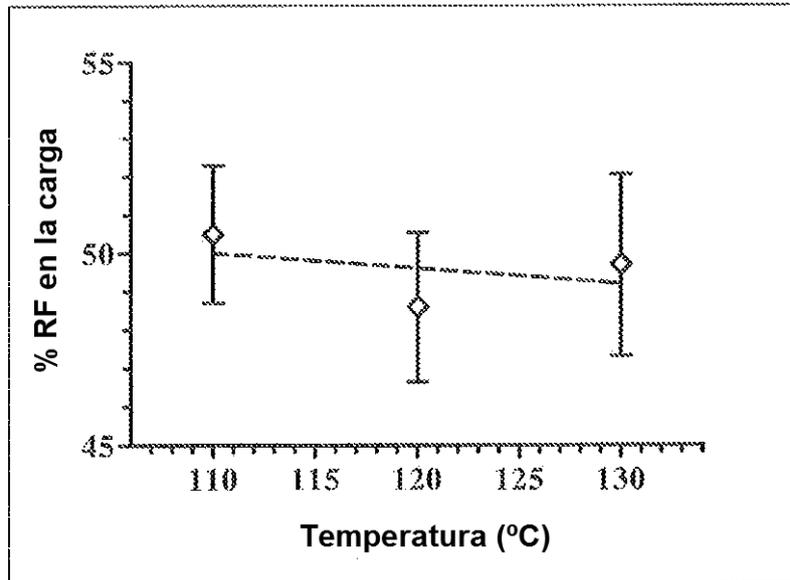


FIG. 7A

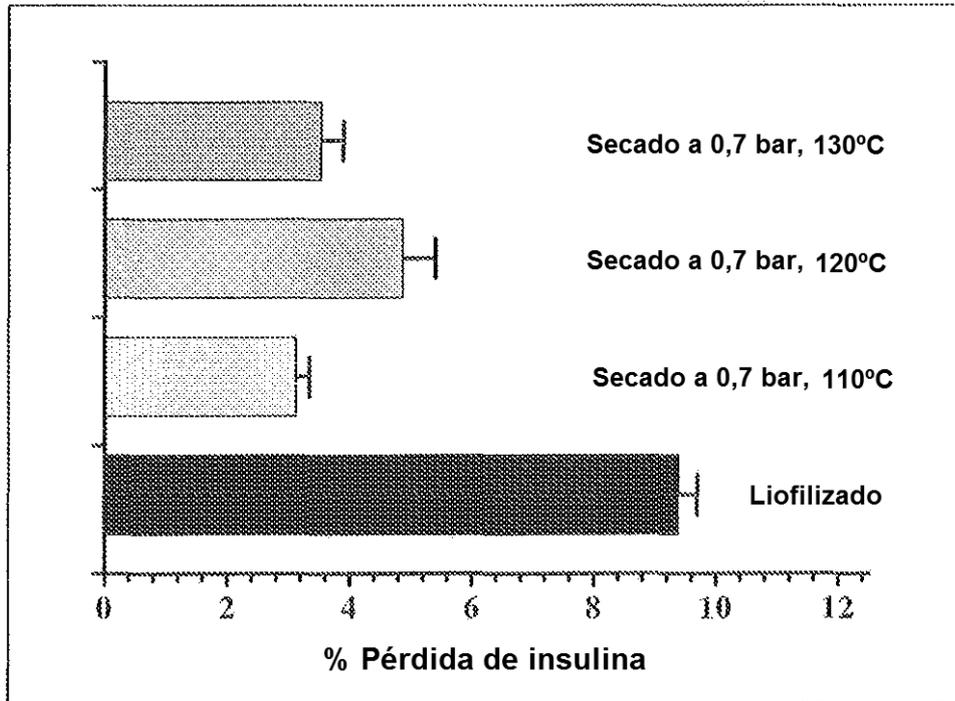


FIG. 7B

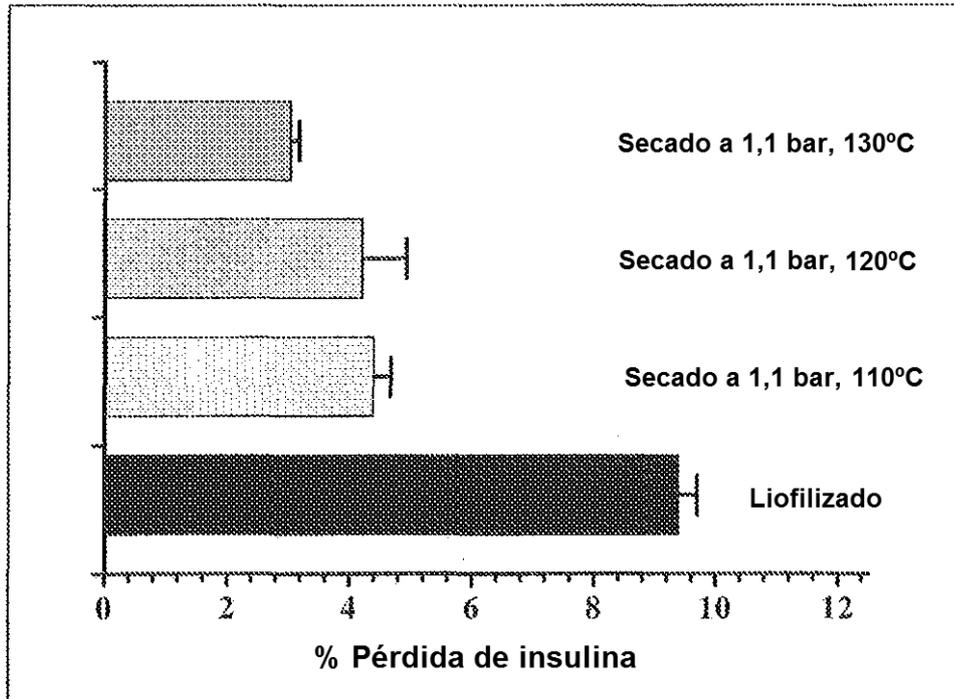
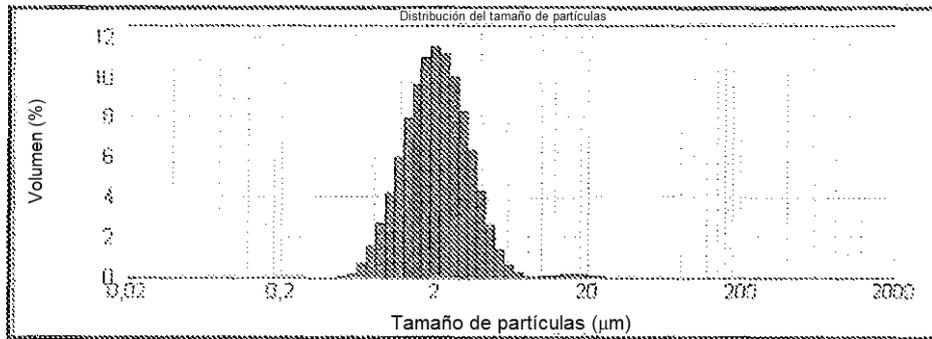
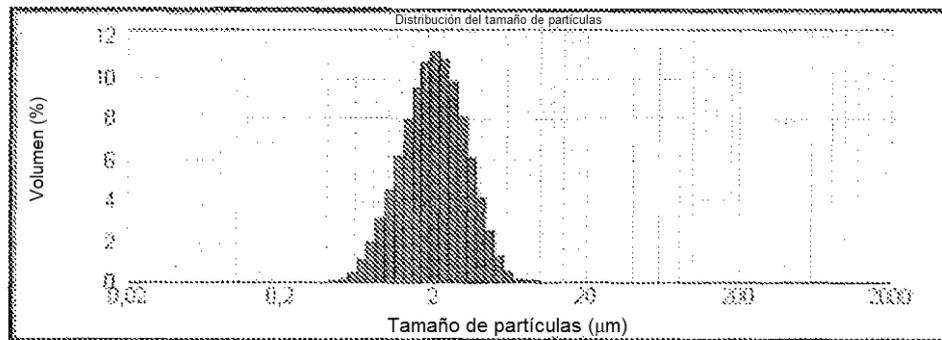


FIG. 7C



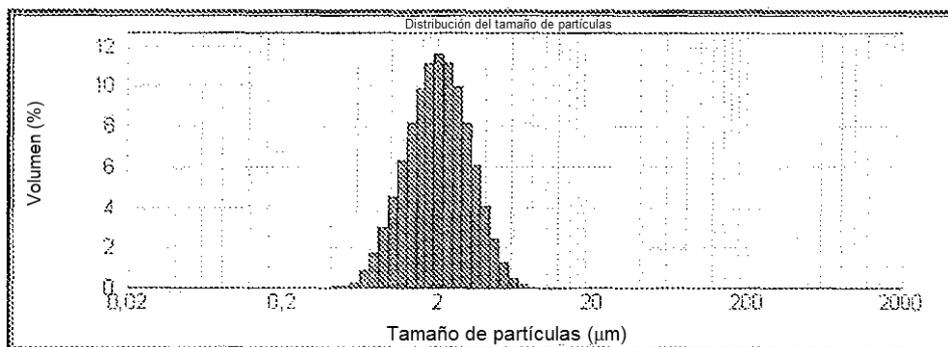
Secado por atomización a 110°C, 0,7 bar

FIG. 7D



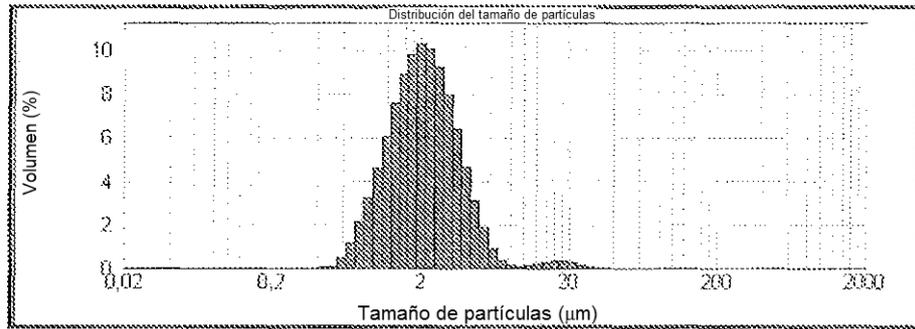
Secado por atomización a 110°C, 0,9 bar

FIG. 7E



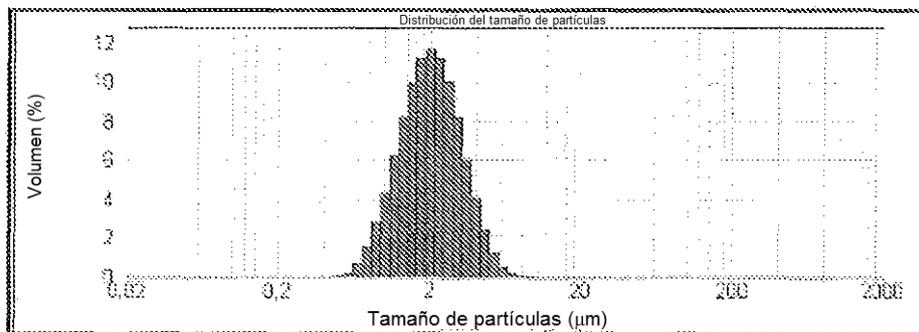
Secado por atomización a 110°C, 1,1 bar

FIG. 7F



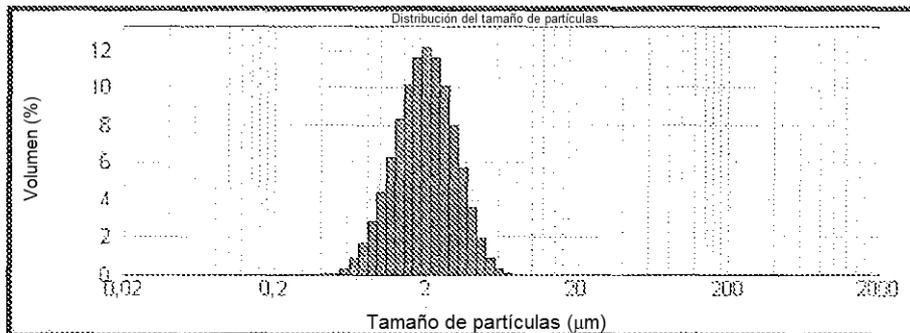
Secado por atomización a 120°C, 0,7 bar

FIG. 7G



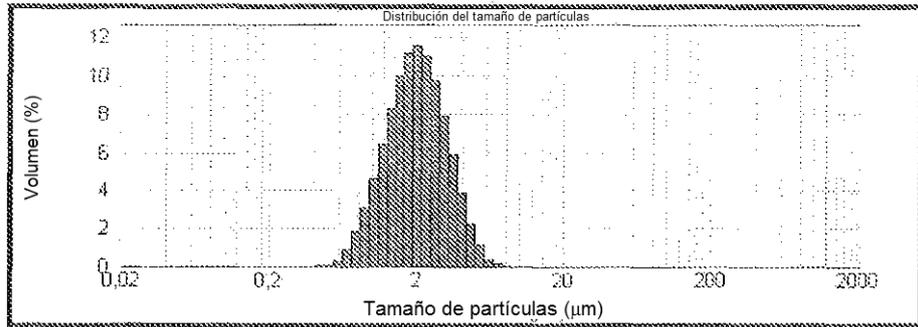
Secado por atomización a 120°C, 0,9 bar

FIG. 7H



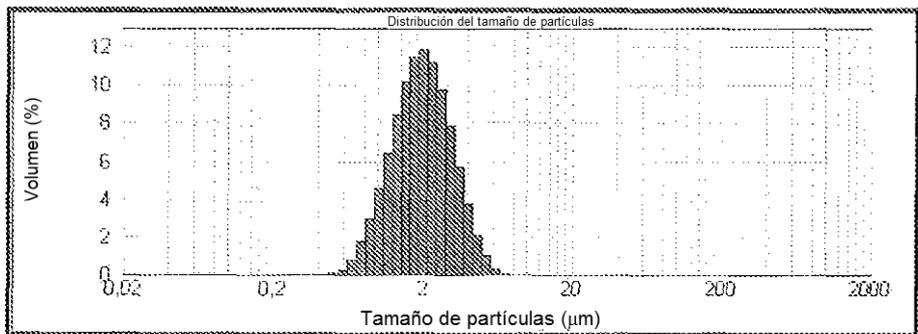
Secado por atomización a 120°C, 1,1 bar

FIG. 7I



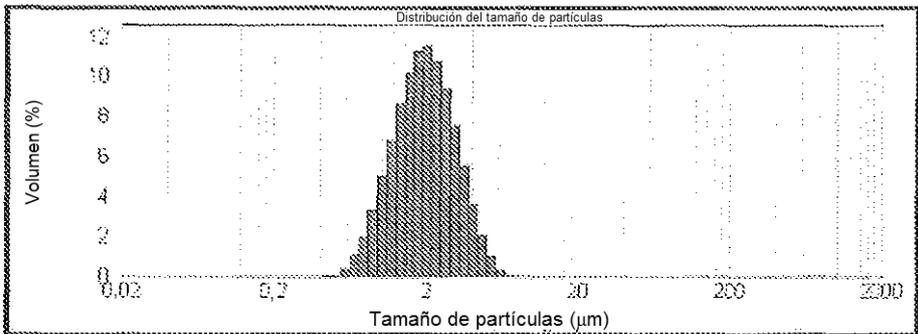
Secado por atomización a 130°C, 0,7 bar

FIG. 7J



Secado por atomización a 130°C, 0,9 bar

FIG. 7K



Secado por atomización a 130°C, 1,1 bar

FIG. 8

**Niveles de glucosa con diferentes formulaciones de FDKP/insulina administradas por
insuflación pulmonar en ratas Sprague Dawley hembra**

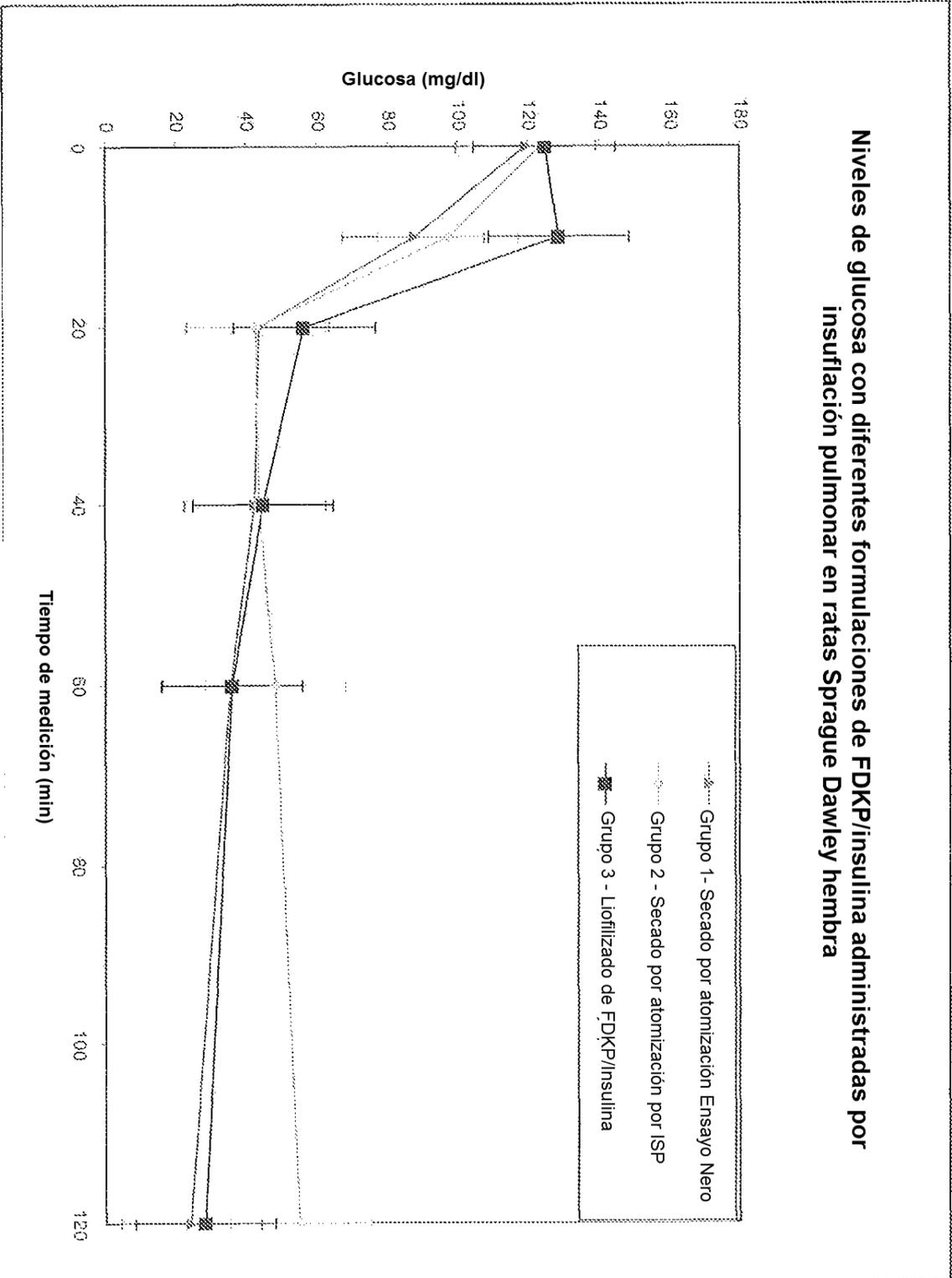


FIG. 9

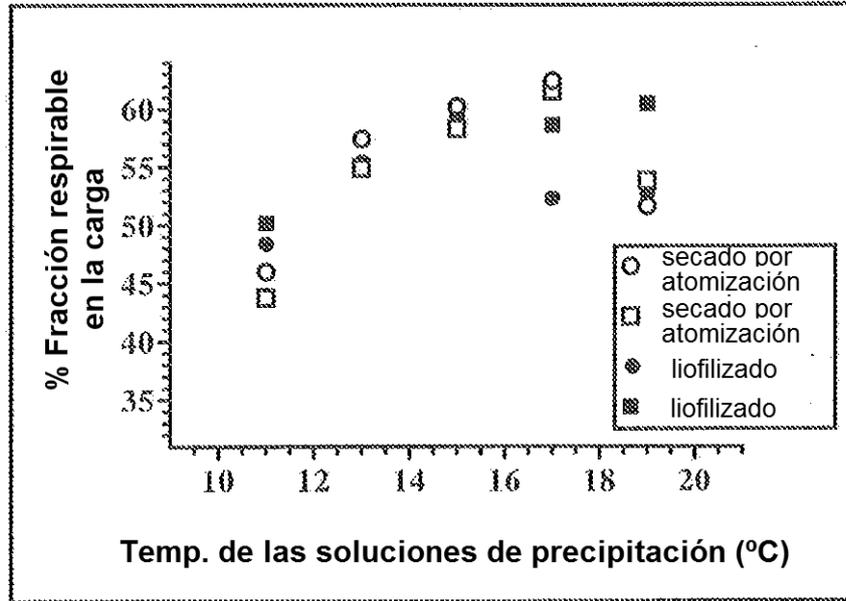


FIG. 10A

**Degradación acelerada
Pérdida de insulina**
Comparación producción secada por
atomización frente a polvo liofilizado

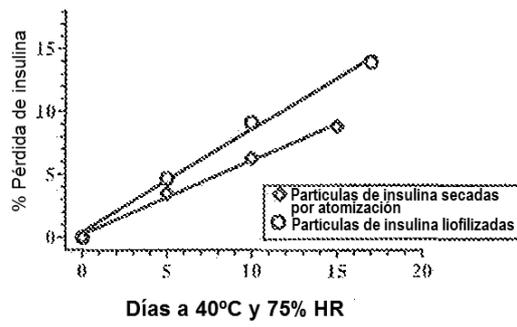


FIG. 10B

**Degradación acelerada
Generación de A21**
Comparación producción secada por
atomización frente a polvo liofilizado

