

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 180**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/7012 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2015 PCT/EP2015/055481**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15140125**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2015 E 15711471 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 3062772**

54 Título: **Medicamento de péptido en forma de polvo seco**

30 Prioridad:

18.03.2014 EP 14160540

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2018

73 Titular/es:

**APEPTICO FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG
GMBH (100.0%)
Mariahilferstraße 136
1150 Wien, AT**

72 Inventor/es:

FISCHER, BERNHARD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 665 180 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

Medicamento de péptido en forma de polvo seco

La presente invención se relaciona a una formulación de inhalación de un medicamento de péptido.

5 Los péptidos TIP son péptidos que comprenden el dominio similar a lectina (dominio TIP) del factor de necrosis tumoral humano (TNP, por sus siglas en inglés). El dominio TIP es cubierto por ejemplo por van der Goot et al, 1999, identificador único PubMed (PMID) 10571070. Como se usa en la presente, los péptidos TIP consisten de 7-17 aminoácidos que incluyen el hexámero TX1EX2X3E (SEQ ID NO: 6), en donde Xi, X₂ y X₃ pueden ser cualquier aminoácido natural o no natural, en donde el péptido no exhibe actividad inflamatoria específica a TNF (Hribar et al, 1999, PMID 10540321; Elia et al, 2003, PMID 12842853) y puede ser ciclizado. La actividad biológica de péptidos TIP como AP301 (ciclo-CGQRETPEGAEAKPWYC; CGQRETPEGAEAKPWYC es SEQ ID NO:1) comprende activación del canal de sodio epitelial sensible a amilorida (ENAC por sus siglas en inglés), como se reporta por Tzotzos et al, 2013, PMID 23313096.

15 Los péptidos TIP son conocidos por ejemplo de las Patentes Europeas EP 1 247 531 B1 y EP1 264 599 B1 para usarse en el tratamiento de edema, especialmente edema pulmonar. Los péptidos son también conocidos para usarse en el tratamiento y prevención de complicaciones vasculares en pacientes con diabetes como micro- y macroangiopatía, infarto al miocardio, hipermeabilidad cardiaca microvascular, derrame, neuropatía, retinopatía, nefropatía o enfermedad de pie diabético (Patente Europea 2582385). Por otra parte, los péptidos son conocidos para prevención de edema debido a reducción en hipermeabilidad, provocado por daño de capas endoteliales y/o epiteliales, preferentemente edema que ocurre durante tratamiento de neumonía, daño pulmonar agudo, ARDS, enfermedad pulmonar bacterial o viral, más preferentemente edema que ocurre durante infección por *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, virus de SARS, RSV o virus de influenza (EP 2403519, también publicado como solicitud internacional WO 2010/099556 AI). Además, los péptidos son conocidos para usarse en el tratamiento y prevención de la forma pulmonar de enfermedad de altitud (Solicitud internacional 2014/001177). Finalmente, los péptidos son conocidos para usarse en tratamiento o prevención de influenza, cuando se administra junto con un inhibidor de neuraminidasa viral, preferentemente zanamivir o oseltamivir (solicitud internacional WO 2012/065201 AI).

25 Se ha asignado a un péptido TIP una designación de fármaco huérfano para usarse en el tratamiento y prevención de la forma pulmonar de enfermedad de altitud, por la EMA (EMA/OD/144/12) así como también por la US-FDA (12-3829) el documento WO2010/099556, el documento WO2012/065201, Richard Schwameis y col. Journal of Clinical Pharmacology, 54, 3. 2014. 341-350, el documento XP055134420 revelaron composiciones diversas que comprenden péptidos con 7-17 aminoácidos y el hexámero TX1EX2X3E en el que X₁, X₂ y X₃ pueden ser cualquier aminoácido natural o no natural, no teniendo el péptido actividad de unión al receptor TNF y siendo cíclico. El objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de inhalación estable y efectiva con un péptido TIP como agente activo (es decir, una formulación novedosa de uno o más péptidos TIP) y un procedimiento para fabricar el medicamento. El medicamento debe ser adecuado y efectivo para usarse en tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, en donde el medicamento es administrado al paciente por inhalación.

35 Por lo tanto, la presente invención describe una formulación novedosa de un medicamento de péptido en polvo seco con una concentración no típica de excipiente de carbohidrato, así como también el medicamento para usarse en tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, así como también procedimientos para fabricar el medicamento.

40 En el curso de la presente invención, varias formulaciones de inhalación, incluyendo formulaciones de polvo seco del péptido TIP son estudiadas. Sorpresivamente, se encontró que azúcares o alcoholes de azúcar, los cuales son los excipientes usados más comúnmente en la técnica anterior, inhiben significativamente la actividad biológica de un péptido TIP. Esto no es conocido en la técnica anterior. Evitando la dependencia en portadores de carbohidrato, la presente invención proporciona una solución al problema propuesto con actividad farmacéutica incrementada del medicamento comparado con formulaciones de inhalación de la técnica anterior -especialmente formulaciones en polvo seco- de otros medicamentos que incluyen usualmente un portador de carbohidrato,

45 En una modalidad particularmente preferida de la invención, el medicamento en polvo seco comprende péptido AP301 (ciclo-CGQRETPEGAEAKPWYC) como agente activo simple y no contiene ningún excipiente. Un procedimiento preferido para fabricar la modalidad comprende secado por aspersión.

50 La formulación en polvo seco de acuerdo a la presente invención puede ser usada para cualquier indicación del péptido de acuerdo a la presente invención para la cual es posible administración por inhalación. Preferentemente, la formulación en polvo seco de acuerdo a la presente invención, especialmente si incluye péptido AP301, es para usarse en tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo de tratamiento de edema, complicaciones vasculares en pacientes diabéticos, prevención de edema debido a reducción en hipermeabilidad, la forma pulmonar de enfermedad de altitud y, cuando se administra junto con un inhibidor de neuraminidasa viral, influenza.

55 Las estrategias de suministro no invasivas para terapéuticos de péptido y proteína son vistas como una alternativa

atractiva de la inyección parental, la cual tiene cumplimiento deficiente por parte del paciente y requiere personal entrenado (Patton & Bossard, Drug Development and Delivery 2004, "Drug Delivery Strategies for Proteins & Peptides From Discovery & Development to Life Cycle Management"; Tewes et al, 2010, PMID 20621184; Tiwari et al, 2012, PMID 23071954).

5 El AP301 está actualmente siendo desarrollado como un tratamiento para edema pulmonar (Shabbir et al, 2013, PMID 24077967). Una prueba clínica de fase 2 está actualmente siendo realizada en pacientes de cuidado intensivo para investigar el efecto clínico de dosis inhaladas oralmente repetitivas de AP301 en la depuración de líquido alveolar en daño pulmonar agudo (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01627613). En esta prueba, un líquido en donde AP301 es disuelto es aerolizado para administración del fármaco al paciente. Los aerosoles pueden ser producidos por nebulizantes. Los productos nebulizantes establecidos son por ejemplo Aeroneb® y Pari®. Schwameis et al. publicó una prueba clínica en donde una solución que comprende el péptido AP301 es administrada a sujetos macho saludables usando un nebulizante (Schwameis et al., 2014, PMID:24515273).

15 Los inhalantes en polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés) pueden ofrecer ventajas sobre nebulizantes y otros dispositivos de inhalación (Geller, 2005, PMID 16185367). Los DPI son dispositivos para inhalación de formulaciones en polvo seco por el paciente. Los dispositivos son por ejemplo descritos en las Patentes de los Estados Unidos de América 4,995,385 y 4,069,819. Los productos DPI establecidos son por ejemplo SPINHALER®, ROTAHALER®, FLOWCAPS®, INHALATOR®, DISKHALER®, y AEROLIZER®.

20 Otra razón para formular péptidos TIP como un medicamento en polvo seco (en lugar de administrarlos como un aerosol) es que la terapia de inhalación sistémica todavía tiene que ser optimizada; la mayoría de los sistemas de aerosol existentes han sido diseñados para suministro de - fármacos de molécula pequeña y no protegen macromoléculas lábiles como péptidos y proteínas. Muchos procesos de formulación son muy estresantes para un péptido frágil o ingrediente farmacéutico activo de proteína (API, también llamado "agente activo" en la presente), llevando a una pérdida potencial de su actividad biológica.

25 El procedimiento más común para estabilizar fármacos de proteína es remover agua a partir de la formulación (Chang and Pikal, 2009, PMID 19569054). Los excipientes específicos, como disacáridos, están usualmente presentes para evitar desdoblamiento de proteínas debido a tensión de deshidratación (Allison et al, 1999, PMID 10328824). La unión de grupos de polietilenglicol (PEG por sus siglas en inglés) a péptidos y proteínas (PEGilación)(Roberts et al, 2002, PMID 12052709) estabiliza su estructura secundaria (Morris et al., 2012, PMID 22430978) y los lleva a ser más resistentes a la digestión proteolítica por enzimas pulmonares (Lee et al, 2009, PMID 18951927; Baginski et al, 2012, PMID 22322897), así como también mejora su retención al incrementar la masa molecular (Veronese & Pasut, 2005, PMID 16243265; Patton & Byron, 2007, PMID 17195033) .

Sin embargo, muy contrario a las formulaciones de la técnica anterior, el péptido de acuerdo a la presente invención mantuvo estabilidad sin los estabilizantes, especialmente sin estabilizantes de carbohidrato.

35 Esto es también contrario a la vista aceptada de que es difícil formular péptidos como medicamentos en polvo seco. Solamente unas cuantas formulaciones de péptidos inhalables han sido ya vendidas, como Pulmozyne y Exubera, aunque la última ha sido ya retirada debido a problemas con el uso por parte del paciente y complejidad del dispositivo inhalador (Patton & Bossard, Drug Development and Delivery 2004, "Drug Delivery Strategies for Proteins & Peptides From Discovery & Development to Life Cycle Management", Mack, 2007, PMID 18066009; Tewes et al, 2010, PMID 20621184).

40 Para suministro pulmonar el tamaño de partícula, distribución de tamaño de partícula y contenido de humedad son críticos (Patton a Byron, 2007, PMID 17195033). Para péptidos pequeños parece importante lograr deposición de fármaco profundamente en los pulmones para absorción óptima más que en las vías respiratorias superiores (Patton & Byron, 2007, PMID 17195033). Con el fin de tener un efecto sistémico, las partículas terapéuticas inhaladas deben alcanzar los alvéolos y su diámetro aerodinámico no debe exceder de 5 micrómetros para deposición óptima en el pulmón distal (Maltesen et al, 2013, PMID 22585372). En el caso de aerosoles, las partículas con un diámetro aerodinámico de 1-2 micrómetros pueden ser depositadas con 90% de eficacia, con la mayoría del aerosol depositándose en regiones ricas en alvéolos (Patton & Byron, 2007, PMID 17195033).

Esta dificultad puede también ser resuelta por la presente invención, proporcionando un proceso de fabricación en polvo seco robusto y adecuado que puede comprender secado por aspersión.

50 Partículas con el tamaño de partícula aerodinámico óptimo pueden ser fabricadas en varias formas, incluyendo molido de chorro de aire y secado por aspersión (Malcolmson & Embleton, PSTT, 1998, doi: 10.1016/S1461-5347(98) 00099-6). El secado por aspersión es usado en la industria farmacéutica para producir partículas para inhalación. La insulina secada por aspersión ha sido un candidato de desarrollo de varias compañías farmacéuticas y es la primera proteína terapéutica para suministro pulmonar en recibir autorización de venta (Mack, 2007, PMID 18066009). Varios dispositivos comerciales son disponibles para suministrar soluciones aerolizadas de terapéuticos de proteína y péptido para los pulmones (Brand et al, 2008, PMID 12952258).

Para obtener partículas con propiedades aerodinámicas y de deposición óptimas es, sin embargo, práctica común en la técnica anterior agregar un portador para lograr propiedades de aerosolización efectivas (Ogain et al, 2011, PMID

21129458). Ejemplos de portadores usados en secado por aspersión son azúcares o alcoholes de azúcar como lactosa, manitol y sacarosa (Steckel & Bolzen, 2004, PMID 14726144), polisacáridos como quitosano (Sinsuebpol et al, 2013 PMID 24039397) y varios polímeros como polietilenglicol (PEG)(Patton & Bossard, Drug Development and Delivery 2004, "Drug Delivery Strategies for Proteins & Peptides From Discovery & Development to Life Cycle Management", Jevsevar et al, 2010, PMID 20069580; Pisal et al, 2010, PMID 20049941), polivinilpirrolidona (PVP) (Tewes et al, 2010, PMID20621184), poli(ácido láctico)(PLA) y poli(ácido láctico- coglicólico) (PLGA) (Pisal et al, 2010, PMID 20049941; Pirooznia et al, 2012, PMID 22607685). Casi todos los productos de inhalador en polvo seco ya en el mercado dependen de lactosa, una azúcar, como material portador (Pilcer & Amighi, 2010, PMID 20223286), en donde lactosa es el único excipiente (Edge et al, 2008, PMID 18800257). Desafortunadamente, se ha encontrado en el curso de la presente invención que los portadores de carbohidrato tienen efecto dañino en la actividad del péptido a ser administrado de acuerdo a la presente invención. Por lo tanto, la formulación estándar no es usable para un péptido de acuerdo a la invención.

En conclusión, se sostenía como consenso antes de la presente invención que la estabilización de fármacos de proteína y péptido suministrados como aerosoles inhalados o partículas de polvo seco es esencial para el mantenimiento de la estabilidad biológica (Tewes et al, 2010, PMID 20621184). En la vasta mayoría de productos PDI, esto es logrado por medio de la lactosa como portador. En el caso de Exubera, el único medicamento de péptido DPI, el cual ha sido incluso aprobado por la FDA, la formulación en polvo seco consiste de insulina (aproximadamente 60%, p/p) y excipientes, principalmente manitol como un estabilizante (Owens et al, 2003, PMID 14632713). Una proporción de agente activo a portador típica para medicamentos de péptido seco puede ser una proporción de 3 a 2 (p/p).

A pesar de esta vista de consenso, en el curso de la presente invención, se encuentra que un medicamento de péptido de polvo seco puede en efecto ser formulado sin estabilización por excipientes (Figuras 1A-2C). Sorpresivamente, además del éxito inesperado en proporcionar formulaciones de polvo seco usables de un péptido de acuerdo a la presente invención sin estabilizantes de carbohidrato, resulta en un medicamento de péptido en polvo seco que comprende el péptido, sin una cantidad reducida de excipientes de carbohidrato, o sin excipientes, ofrece la ventaja de actividad biológica superior del péptido, comparada con .las formulaciones en polvo seco del péptido estabilizado de acuerdo al consenso (cf. Figura 3).

El medicamento de péptido en polvo seco de acuerdo a la presente invención comprende un péptido TIP como agente activo. El péptido es un péptido de acuerdo a la presente invención. Un péptido de acuerdo a la presente invención consiste de 7-17 aminoácidos e incluye el hexámero TX1EX2X3E, en donde X₁, X₂ y X₃ puede ser cualquier aminoácido natural o no natural, y en donde el péptido no exhibe actividad de enlace de receptor de TNF. Los péptidos de acuerdo a la invención son conocidos *per se*, por ejemplo, de los siguientes documentos de patente: Patente Europea EP 1 264 599 B1, Solicitud de patente de los Estados Unidos de América 2007/299003 A1, solicitudes internacionales WO 94/18325 A1, WO 00/09149 A1, WO 2006/013183 A1 y WO 2008/148545 A1.

Es esencial que el medicamento en polvo seco de la presente invención tenga una concentración de carbohidrato (p/p) menor a 5%, preferentemente menor a 1%, más preferentemente menor a 0.1%, especialmente menor a 0.01%. Esto es debido al descubrimiento sorprendente que los carbohidratos inhiben la actividad biológica de un péptido TIP (Figura 3). El efecto inhibitorio de carbohidrato en el medicamento en polvo seco llega a ser marcadamente dañino (pero tolerable en ciertas modalidades) en una concentración de carbohidrato de 1% (p/p) o superior (con la condición de que es menor de 5%) e intolerablemente dañino en una concentración de carbohidrato de 5% (p/p) o superior (con referencia a los ejemplos 2 y 3). Es, sin embargo, claro que cantidades bajas o cantidades en trazas de los carbohidratos inhibitorios puedan ser toleradas, si es necesario.

En una modalidad preferida de la invención, el medicamento comprende un péptido de acuerdo a la presente invención como agente activo único. Esto puede ofrecer una ventaja, ya que la adición de más agentes activos posee riesgos de seguridad y puede incrementar el costo de producción.

En una modalidad particularmente preferida de la presente invención, el medicamento no contiene ningún excipiente. Esto puede ser ventajoso sobre cualquier otra modalidad ya que cualquier excipiente agregado posee riesgos de seguridad (debido a impurezas de potencial, etc.) y puede incrementar el costo de producción (debido a requerimientos regulatorios, etc.). Las figuras 1A-2C muestran propiedades de material de la modalidad preferida en comparación con formulaciones en polvo seco de AP301 con sacarosa o manitol. Estas respaldan el descubrimiento sorprendente que una formulación que no contiene ningún excipiente es adecuada para usarse en DPI.

En otra modalidad preferida de la presente invención, el medicamento no contiene ningún excipiente de carbohidrato. En otra modalidad preferida de la presente invención, el medicamento no contiene ningún excipiente de azúcar. En otra modalidad preferida de la presente invención, el medicamento; no contiene ningún excipiente de alcohol de azúcar. En otra modalidad preferida de la presente invención, el medicamento no contiene ningún excipiente de carbohidrato seleccionado de uno o más de lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa, glucosa, sorbitol, maltitol, manitol y xilitol. En otra modalidad preferida de la presente invención, el medicamento no contiene ningún excipiente de manitol y no contiene ningún excipiente de sacarosa.

En una modalidad preferida de la presente invención, el péptido de acuerdo a la presente invención es cíclico (o

circularizado), con el fin de retener la conformación TNF-alfa original tanto como sea posible (Elia et al, 2003, PMID 12842853), lo cual puede llevar a actividad biológica superior. Esto es una característica opcional, ya que, de acuerdo a Marquard et al, 2007, PMID 17918767, ciclización de péptido no puede ser esencial para enlace de carbohidrato importante para actividad biológica.

- 5 En una modalidad preferida, en el medicamento de la presente invención la concentración (p/p) de cualquier compuesto seleccionado del grupo de azúcar o alcohol de azúcar como lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa, glucosa, sorbitol, maltitol, manitol y xilitol es menor a 5%, preferentemente menor a 1, más preferentemente menor a 0.1%, especialmente menor a 0.01%. Hay evidencia experimental de que un azúcar (alcohol) inhibe la actividad biológica de un péptido de acuerdo a la invención (Figura 3). Lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa, glucosa, sorbitol, maltitol, manitol y xilitol son todos conocidos como portadores potenciales en formulaciones de inhalación (Pilcer & Amighi, 2010, PMID 20223286).

Preferentemente, el péptido de acuerdo a la invención incluye el hexámero aminoácido TPEGAE (SEQ ID NO:2), el cual es el motivo de enlace de carbohidrato potencial (Marquardt et al, 2007, PMID 17918767) y puede incrementar actividad biológica.

- 15 En una modalidad preferida, el péptido de la presente invención incluye el hexámero aminoácido TPEGAE (SEQ ID NO:2). Preferentemente, el péptido es cíclico y contiene una secuencia de aminoácidos consecutivos seleccionados del grupo que comprende

- QRETPEGAEAKPWY (SEQ ID NO:3)
- PKDTPEGAEALKPWY (SEQ ID NO:4)
- 20 - CGQRETPEGAEAKPWYC (SEQ ID NO:1)
- CGPKDTPEGAEALKPWYC (SEQ ID NO: 5) y
- fragmentos de por lo menos siete aminoácidos que contienen el hexámero TPEGAE (SEQ ID NO.2). Los péptidos o fragmentos de los mismos pueden tener una actividad biológica como por ejemplo mostrada en la solicitud internacional WO 2014/001177.

- 25 En una modalidad particularmente preferida, el péptido de acuerdo a la presente invención es el péptido AP3 01 (CGQRETPEGAEAKPWYC), en donde AP3 01 es ciclizado por medio de los ■residuos C, preferentemente por un enlace disulfuro entre los residuos C. El péptido es ya conocido a partir de una prueba clínica de fase 2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0162763), lo cual implica que por usar la modalidad de la presente invención se puede construir ya sea datos de seguridad existentes, etc.

- 30 Preferentemente, el medicamento de la presente invención consiste de partículas de polvo de un diámetro promedio de 0.5 a 10 micrómetros, preferentemente de un diámetro medio de 1 a 5 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de 1 a 3.5 micrómetros. Esto es para lograr deposición eficiente en los pulmones, como también se explica anteriormente.

- 35 En una modalidad preferida, el medicamento de la presente invención es para usarse en tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, en donde el medicamento es administrado al paciente por inhalación, preferentemente de un DPI. La enfermedad o afección pueden ser seleccionados del grupo de:

- tratamiento de edema, preferentemente edema pulmonar; y
- complicaciones vasculares en pacientes con diabetes como micro- y macroangiopatía, infarto al miocardio, hipermeabilidad cardiaca microvascular, derrame, neuropatía, retinopatía, nefropatía o enfermedad de pie diabético; y
- 40 - prevención de edema debido a reducción en hipermeabilidad, provocado por daño de capas endoteliales y/o epiteliales, preferentemente edema que ocurre durante tratamiento de neumonía, daño pulmonar agudo, ARDS, enfermedad pulmonar bacterial o viral, más preferentemente edema que ocurre durante infección por *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, virus SARS, RSV o virus de influenza; Y
- 45 - la forma pulmonar de enfermedad de altitud;
- influenza, si el medicamento es administrado junto con un inhibidor de neuraminidasa viral, preferentemente zanamivir u oseltamivir. Un péptido de la invención es ya conocido para usarse en tratamiento o prevención para todos los anteriores a partir de Patentes Europeas EP 1 264 599 BI, EP 2 403 519 AI, solicitud internacional WO 2014/001177 AI, y Patente Europea EP 2 640 410 AI.

- 50 En la modalidad, en cada administración de la formulación en polvo seco de acuerdo a la presente invención, la cantidad eficiente requerida (o dosis) que comprende el agente activo es administrada al individuo en necesidad de la administración. En la misma, "cantidad eficiente" es la cantidad suficientemente eficiente para provocar el efecto terapéutico o profiláctico propuesto, por ejemplo para someter un empeoramiento adicional de la enfermedad o afección, tratar el empeoramiento o fomentar curación o curar la enfermedad o afección. Usualmente, la cantidad eficiente es formulada para un paciente promedio. Sin embargo, las cantidades realmente eficientes (o dosis) pueden ser formuladas como para depender de uno o más seleccionados del grupo que comprende: modo particular de administración; edad, peso corporal, salud general del paciente; severidad y progresión de la enfermedad o afección.

En otra modalidad, el medicamento de la presente invención es para usarse en tratamiento o prevención de influenza, en donde el medicamento es administrado junto con un inhibidor de neuraminidasa viral, preferentemente zanamivir u oseltamivir. La administración puede ser preferentemente por una formulación en polvo seco simple de acuerdo a la presente invención que incluye adicionalmente el inhibidor, o por administrar separadamente el inhibidor.

En la última modalidad, el inhibidor puede ser administrado al paciente por medio de un modo seleccionado del grupo que consiste de administración oral, parental, intranasal, inhalación, rectal y tópica. Ejemplos de inhibidores de neuraminidasa adecuados son enlistados en la solicitud internacional WO 2012/065201 A1. De acuerdo a la invención, los inhibidores de neuraminidasa están comprendidos en todas las formas químicas eficientes, como sales, formas racémicas, puras enantioméricamente y menos salinas, así como también enantiómeros y diastereómeros del inhibidor. Zanamivir u oseltamivir son preferidos ya que son particular y exitosamente usados en el tratamiento de pacientes humanos.

En otra modalidad, el medicamento de la presente invención además comprende un inhibidor de neuraminidasa viral (es decir, el medicamento es una formulación de combinación), preferentemente zanamivir u oseltamivir, especialmente para usarse en tratamiento o prevención de influenza, en donde el medicamento es administrado a un paciente por inhalación, preferentemente de un inhalador de polvo seco. La formulación de combinación puede simplificar administración al paciente. Zanamivir es ya aprobado como un medicamento de polvo seco (por ejemplo por la US-FDA), para usarse con el DPI DISKHALER®. Por lo tanto, zanamivir puede ser especialmente atractivo para formulación de combinación. Además, una formulación de polvo seco de oseltamivir es encontrado adecuado para administración pulmonar (Tang et al., 2013, PMID 24299495, resumen).

De acuerdo a otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar el medicamento de acuerdo a la presente invención.

El procedimiento de acuerdo a la presente invención comprende:

- disolver o diluir el agente activo en un líquido, que produce una solución en donde el contenido de carbohidrato de sólidos totales en solución es menor a 5% (p/p), preferentemente menor a 1% (p/p), más preferentemente menor a 0.1% (p/p), especialmente menor a 0.01% (p/p), o, en una modalidad más preferida, el contenido de carbohidrato es 0%.
- remover el solvente de la solución por secado por aspersion, secado por aspersion en congelamiento, precipitación de fluido supercrítico, molido de chorro de aire, liofilización o evaporación rotatoria, preferentemente por secado por aspersion.

El ejemplo 1 muestra una modalidad particularmente preferida del procedimiento de acuerdo a la presente invención. Las figuras 1A-2C muestran propiedades de material de producto fabricado por la modalidad.

El contenido de carbohidrato en el procedimiento de acuerdo a la presente invención puede ser formado por azúcar o alcohol de azúcar como lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa, glucosa, sorbitol, maltitol, manitol y xilitol.

En una modalidad preferida, en el procedimiento de la presente invención la concentración de sólidos total antes de remoción del solvente está entre 1-10% (p/v), preferentemente entre 2-4% (p/v). En una modalidad particularmente preferida del procedimiento de la presente invención (ver también Ejemplo 1), el solvente es removido por secado por aspersion y la temperatura de entrada del secador por aspersion está entre 50-110°C, preferentemente 70-90°C, más preferentemente 75- 85°C y la temperatura de salida del secador por aspersion está entre 20-80°C, preferentemente 40-60°C, más preferentemente 45-55°C.

Definiciones:

Como se usa en la presente, un péptido de acuerdo a la presente invención que "no tiene actividad de enlace a receptor TNF" o "no inhibe actividad de enlace de receptor TNF" debe significar: el péptido que tiene/exhibe ninguna actividad de enlace de receptor TNF que es suficiente para provocar actividad inflamatoria específica a TNF dañina para el tratamiento exitoso de un paciente.

En particular, "actividad inflamatoria específica a TNF dañina para el tratamiento exitoso de un paciente" puede significar lo siguiente: en un estudio farmacológico de seguridad *ex vivo* del péptido en una muestra de sangre entera humana- realizado para evaluar si adición del péptido resulta en la liberación de la interleucina - 6 de marcador proinflamatorio (IL-6) a partir de la sangre entera humana fresca- adición del péptido hasta una concentración de 10 mg/ml a la muestra sanguínea resulta en menos de 0.5 pg/ml de IL-6 liberada (con referencia a Patente Europea EP 2 582 385 A1, ejemplo 2).

Los términos "portador" y "excipiente" son usados intercambiabilmente en la presente. Portadores o excipientes adecuados son conocidos para la persona experta en la técnica. Los excipientes pueden comprender sustancias que incrementan isotonicidad y estabilidad química, amortiguadores y conservadores. Otros portadores adecuados incluyen cualquier portador que no induce por sí mismo la producción de anticuerpos en el paciente que son peligrosos para el paciente. Ejemplos son proteínas bien tolerables, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácido

poliglicólico, aminoácidos poliméricos y copolímeros de aminoácido. Ejemplos de portadores usados en secado por aspersión son carbohidratos, en particular azúcares o alcoholes de azúcar como lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa, glucosa, sorbitol, maltitol, manitol y xilitol y polisacáridos como quitosano. También usados como portadores pueden ser varios polímeros como polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), poli(ácido láctico) (PLA) y poli(ácido láctico- coglicólico) (PLGA).

Carbohidratos de acuerdo a la presente invención incluyen, sin ser limitados a, sacáridos (por ejemplo monosacáridos como glucosa, fructosa y galactosa, disacáridos como sacarosa, lactosa, trehalosa y maltosa, polisacáridos como celulosa o sus derivados) y alcoholes de azúcar como manitol o sorbitol.

Las expresiones "no contiene ningún excipiente", "no comprende ningún excipiente" y "que no tiene/comprende/contiene excipiente" no debe excluir la presencia de ningún excipiente en trazas, como menos de 10 partes por millón. Adicionalmente, es evidente que la presencia de humedad residual en el medicamento de polvo seco de la presente invención no está incluida por las expresiones mencionadas anteriormente. La presencia de un nivel bajo detectable de humedad residual es una consecuencia de las propiedades químicas de los péptidos contenidos en el medicamento, para algunas moléculas de agua puede permanecer enlazado a o coordinado con los péptidos ante secado. Preferentemente, la humedad residual del medicamento en polvo seco inventivo no excede 10% (p/p), en particular no excede 5% (p/p).

La invención es además descrita en los siguientes ejemplos y las figuras, pero sin estar restringidos a estas.

Figura 1. El péptido AP301 puede ser exitosamente secado por aspersión, incluso sin excipientes-distribuciones de tamaño de volumen. Un polvo secado por aspersión de péptido AP301 sin excipientes (Fig. 1A) tiene una distribución de tamaño de partícula muy similar cuando se compara a un polvo secado por aspersión de AP301/sacarosa (4:1 p/p) (Fig. 1B) y AP301 /manitol (4:1 p/p) (Fig. 1C). Todas las tres distribuciones de tamaño de partícula son adecuadas para un medicamento a ser administrado por medio de un inhalador de polvo seco.

Figura 2: El péptido AP301 puede ser secado por aspersión exitosamente incluso sin excipientes-micrografías de electrones de barrido. Micrografías de electrones de barrido de polvos secados por aspersión de (Fig. 2A) péptido AP301 sin excipientes (Fig. 2B) AP301/sacarosa (4:1 p/p) y (Fig. 2C) AP301/manitol (4:1 p/p). Propiedades de partículas son similares, y todos los polvos secos adecuados para un medicamento a ser administrado por medio de un inhalador de polvo seco.

Figura 3. Excipientes de azúcar (o alcohol) presentes en concentraciones típicas inhiben la actividad biológica de péptido AP301. Se muestra el efecto de secado por aspersión y péptido de control AP301 en corriente de sodio sensible a amilorida en células A549, como se significa por valores medios de corrientes entrantes durante fase de control, después de adición de AP301 (hasta 200 nM a partir de peso de péptido) y adición final de amilorida (hasta 100 μ M) para la solución de baño. (A) control de péptido, n=5 (B) "no formulado" (es decir, formulado no contiene excipientes) AP301, n=11 (C) AP301 formulado con 20% (p/p) sacarosa, n=9 (D) AP301 formulado con 20% (p/p) manitol, n=9. Se parchan células en modo de célula entera; se produce corriente entrante en 100 mV. La corriente es reducida a aproximadamente 30% en la presencia de sacarosa o manitol. Proporción AP301/azúcar (alcohol) es 4:1 (p/p). ***:p<0.0001 comparado con experimento indicado como se determina por prueba t. (NS): no significativo.

Figura 4. Efecto inhibitorio de azúcar (o alcohol) en la actividad biológica de péptido AP301 en un estudio de dosis ascendente. Se muestra el efecto de AP301 secado por aspersión formulado con concentraciones incrementadas (% p/p) de manitol (Figura 4A) o sacarosa (Figura 4B) en corriente de sodio sensible a amilorida en células A549. Control (barras blancas) : Valores medios de corrientes entrantes durante fase de control. AP301 (barras sombreadas) : valores medios de corrientes entrantes después de adición de AP301 secado por aspersión formulado con %X (p/p) manitol/sacarosa (hasta 200 nM de peso de péptido). AP301 + amilorida (barras negras): valores medios de corrientes entrantes después de adición final de amiloride (hasta 100 μ ;) a la solución de baño. Las células son parchadas en modo de célula entera; corriente entrante es producida en -100 mV.

Ejemplos

Ejemplo 1: Producir polvos secos de formulaciones AP301

Ejemplo 1 describe un procedimiento preferido para fabricar un medicamento de acuerdo a la presente invención. Brevemente, se usa un dispositivo de secado por aspersión para producir el medicamento con propiedades de material adecuadas para administración para DPI (más importante, distribución de tamaño de volumen de las partículas adecuadas para DPI).

El objeto de este estudio es investigar el secado por aspersión como un proceso para producir una formulación de polvo seco de péptido sintético AP301.

Materiales y Procedimientos

AP301 secado por aspersión sin excipientes (muestra #1)

El polvo AP301 congelado es permitido para calentar a temperatura ambiente por 30 minutos antes de abertura. Se agrega polvo AP301 1.0 g (que contiene 862 mg de péptido) a 33 ml de agua desionizada, para dar una concentración de sólidos totales de 3% p/v. Esto es colocado en un mezclador de rodillo hasta que se disuelve totalmente (~15 minutos).

- 5 La solución es secada por aspersión usando un secador por aspersión Buchi B290, fijo con un ciclón de alta eficiencia y una boquilla de doble fluido Buchi.

Se equilibra el secador por aspersión al asperjar agua desionizada en 2 ml/min hasta que se mantiene una temperatura de salida estacionaria de 50°C. Se cambia entonces la alimentación a la solución AP301.

- 10 Después del secado por aspersión, se apaga la máquina y se recupera el producto inmediatamente en un vial de vidrio. La mayoría del producto es recuperado a partir del frasco de recolección (-80%), con el resto recuperado del ciclón.

Se coloca el vial no sellado en un horno de vacío en temperatura ambiente (~20°C) bajo un vacío de 800 mbares por 18 horas. Se sella el vial y se almacena refrigerado.

Tabla 1 Condiciones de secado por aspersión

Aspirador	100 %
Proporción de alimentación líquida	2 ml/minuto
Presión de atomización	6 bares
Temperatura de entrada	80 °C
Temperatura de salida	50 °C

15

AP301 secado por aspersión con 20% de sacarosa (p/p) (muestra #2)

800 mg de polvo de AP301 (que contiene 690 mg de péptido) es agregado a 32.4 ml de agua desionizada y colocado en un mezclador de rodillo hasta que se disuelve totalmente. Se agrega 172 mg de sacarosa a la solución para dar una concentración total de sólidos de 3% p/v, y una proporción de péptido a sacarosa de 4:1 p/p en el producto final.

20

Se seca por aspersión la solución y se seca en vacío como se describe anteriormente.

AP301 secado por aspersión con 20% de manitol (p/p)(muestra #3)

800 mg de polvo de AP3 01 (que contiene 690 mg de péptido) es agregado a 32.4 ml de agua desionizada y colocado en un mezclador de rodillo hasta que se disuelve totalmente. Se agrega 172 mg de manitol a la solución para dar una concentración total de sólidos de 3% p/v, y una proporción de péptido a manitol de 4:1 p/p en el producto final.

25

La solución es secada por aspersión y se seca al vacío como se describe anteriormente.

Tabla 2 Sumario de soluciones de AP301 secado por aspersión

Muestra #	Peso del polvo de AP3 01	Peso del péptido*	Peso de azúcar agregada	Volumen de agua desionizada
1	1.0 g	862 mg	0	33.0 ml
2	800 mg	609 mg	172 mg de	32.4 ml
3	800 mg	69 mg	sacarosa 172 mg de manitol	32.4 ml

*péptido AP301 es suministrado como un polvo en el cual 1.16 g de polvo contiene 1.0 g de péptido

- 30 El objeto de este estudio es investigar secado por aspersión como un proceso para producir una formulación de polvo seco de péptido AP301 sintético.

Análisis de Tamaño de Partícula

Se realiza análisis de tamaño de partícula usando un analizador de tamaño de partícula SympaTec HELOS con un dispersador RODOS. Aproximadamente 50 mg de micropartículas son colocadas en el alimentador de vibración y alimentado en la tolva. Se logra dispersión usando aire comprimido en una presión de 2 bares.

35

Microscopía de Electrones de Barrido

La morfología de superficie de las partículas secadas por aspersión es estudiada usando un microscopio de electrones de barrido de presión variable JEOL 6060LV.

Resultados

- 5 Se seca por aspersión AP301 tanto "no formulado" (es decir formulado sin excipientes) como con adición de sacarosa y manitol. Partículas en el intervalo objetivo de 24 pm (Figuras 1A-1C) son fácilmente logradas secando por aspersión las formulaciones de péptido usando un secador por aspersión Buch! B290, en presión de atomización alta (6 bares) y proporción de alimentación líquida baja (2 ml/min). Se observa, por microscopía de electrones de barrido, que estas partículas tienen morfología esférica predominantemente colapsada (Figuras 2A-2C).
- 10 Todas las tres soluciones de alimentación son secadas por aspersión exitosamente, resultando en polvos blancos finos. Las recuperaciones (rendimientos) son altas; en el intervalo de 68-78%. Los polvos secados por aspersión tienen buenas propiedades de manejo, y pueden ser fácilmente recuperados del vaso de recolección con carga estática mínima.

Tabla 3 Análisis de tamaño de partícula (sumario)

Muestra	Xio* (µm)	Xso** (pm)	Xso*** (pm)	VMD**** (pm)
n	0.98	2.52	5.79	3.06
#2	1.25	2.49	4.87	2.86
#3	0.98	2.43	5.05	2.81

* 10% de micropartículas, por volumen, debajo de esta cifra
 ** 50% de micropartículas, por volumen, debajo de esta cifra
 ***90% de micropartículas, por volumen, debajo de esta cifra
 **** diámetro medio de volumen (el diámetro medio de volumen es también llamado "diámetro medio" en la presente).

- 15 La SEM mostró que las partículas tienen morfología esférica predominantemente colapsada en todas las tres muestras (Figuras 2A-2B). Esta morfología es generalmente ventajosa para administración de fármaco pulmonar, ya que las partículas de baja densidad huecas tienen diámetro aerodinámico disminuido y por lo tanto eficiencia de suministro mejorada. La superficie de hoyuelos de las partículas puede también auxiliar en capacidad de dispersión del polvo minimizando áreas de contacto.
- 20

Todas, las tres muestras producidas en este estudio secadas por aspersión bien para dar altos rendimientos de polvo, dentro del intervalo de tamaño de partícula objetivo y con morfología prometedora para suministro pulmonar.

Ejemplo 2: Ensayo de actividad in vitro de formulaciones de polvo seco AP301

- 25 El ejemplo 2 enseña cómo probar la actividad biológica de un medicamento de acuerdo a la presente invención en un ensayo in vitro.

Materiales y Procedimientos

Abrazadera- parche de célula entera

- 30 Se adquieren corrientes de célula entera de células A54 0 en temperatura ambiente (19°C) 48 horas después de colocar en placa usando un amplificador Axopatch 200B y DigiData 14 4 OA con software pCLAMP10.2 (Axon Instruments, Union City, CA) . Se registran corrientes en 10 kHz y se filtra en 5 kHz. Portaobjetos de vidrio con células cultivadas son transferidos a una cámara de 1 ml de capacidad, montados en la etapa de un microscopio invertido (Axiovert 100; Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania). La cámara contiene 1 ml de solución de baño de la siguiente composición (en mM): 145 NaCl, 2.7 KCl, 1.8 CaCl₂, 2 MgCl₂, 5.5 glucosa y 10 HEPES, ajustado a pH 7.4 con solución NaOH 1 M. Las pipetas de parche de vidrio de borosilicato (Harvard Apparatus, Holliston, MA) con resistencias de 2MV se jalan y pulen usando un pulidor DMZ universal (Zeitz Instruments, Martinsried, Alemania).
- 35 La solución de pipeta contiene lo siguiente (en mM); 135 de sulfonato de potasio y metano, 10 KCl, 6 NaCl, 1 Mg2ATP, 2 Na3ATP, 10 HEPES y 0.5 EGTA, ajustado a pH 7.2 con solución KOH 1 M. Después de formación de sello GV, el periodo de equilibrio de 5 minutos es seguido por registros en potenciales de mantenimiento (Eh) en 0 mV.
- 40 Gigaseals son monitoreados continuamente durante los experimentos para evitar una abrazadera de voltaje inadecuada. Para cada formulación AP301 de interés, la formulación es agregada en una solución de baño, hasta 200 nM de peso de péptido.

Se agrega amilorida en experimentos de control para identificar la corriente de ion Na sensible a amilorida a partir de la corriente total. La fase en lavado dura aproximadamente 1 minuto. Después de que se han alcanzado efectos de

estado estacionario con cada compuesto, el mismo protocolo de abrazadera es aplicado como durante registros de control. Al final de los experimentos con AP301, se agrega amilorida para mostrar si el incremento inducido por péptido en corriente es debido a la corriente de ion Na sensible a amilorida. En la fase de lavado, se aplica la solución de control en las células parche después de alcanzar la fase de estado estacionario. La corriente sensible a amilorida es determinada por substrar la corriente de célula entera medida en la presencia de amilorida a partir de aquella medida en la ausencia de amilorida en concentración dada.

Tomados juntos, el efecto de secado por aspersión y péptido de control AP301 en corriente de sodio sensible a amilorida en células A549 es medido, como se significa por valores medios de corrientes entrantes durante fase de control, después de adición de AP301 (hasta 200 nM a partir del peso de péptido) y adición final de amilorida (hasta 100 µM) a la solución de baño. Se parchan las células en modo de célula entera; se produce corriente entrante en -100 mV.

Resultados

Los excipientes de azúcar (o alcohol) presentes en una concentración típica para una formulación de péptido de polvo seco, 20% p/p en este ejemplo (el cual es menor a 40% p/p de Exubera, como se estableció anteriormente), reducen marcadamente la actividad biológica de una formulación de polvo seco que contiene péptido AP301 (Figura 3). La corriente como un indicador de actividad biológica es reducida a aproximadamente 30% del nivel inducido normalmente en la presencia de 20% (p/p) de sacarosa ó 20% (p/p) de manitol.

Ejemplo 3: Ensayo de actividad *in vitro* de AP301 de formulaciones de polvo seco en un estudio de dosis de carbohidratos ascendente.

Se prueban formulaciones de polvo seco de AP301 con 0%, 0.1%, 0.5%, 1%, 5% y 25% (p/p) de manitol (Figura 4A) o sacarosa (Figura 4B) para su actividad *in vitro* en un ensayo de abrazadera de parche de célula entera. La fijación de ensayo es similar a aquella que es descrita en materiales y procedimientos del Ejemplo 2.

Resultados

Como se anticipa por el Ejemplo 2, la sacarosa y el manitol tienen un efecto inhibitorio dependiente de dosis en la actividad biológica de péptido AP301. El efecto inhibitorio llega a ser marcadamente dañino en una concentración de sacarosa/manitol de 1% (p/p) (reducción de actividad por aproximadamente 10%) y especialmente dañina en una concentración de sacarosa/manitol de 5% (p/p) (reducción de actividad por aproximadamente 30%).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> APEPTICO FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG GMBH

<120> POLVO SECO EN PUNTA

<130> R66537

<150> EP 14160540.2

<151> 18.03.2014

<160> 6

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido AP301

<400> 1

Cys	Gly	Gln	Arg	Glu	Thr	Pro	Glu	Gly	Ala	Glu	Ala	Lys	Pro	Trp	Tyr
1				5				10						15	
Cys															

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 665 180 T3

<220>

<223> Secuencia del péptido

<400> 2

Thr Pro Glu Gly Ala Glu
1 5

5

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> péptido

<400> 3

Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr
1 5 10

15

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> péptido

<400> 4

20

Pro Lys Asp Thr Pro Glu Gly Ala Glu Leu Lys Pro Trp Tyr
1 5 10

25

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> péptido

<400> 5

Cys Gly Pro Lys Asp Thr Pro Glu Gly Ala Glu Leu Lys Pro Trp Tyr
1 5 10 15
Cys

30

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia de péptido

<400> 6

Thr Xaa Glu Xaa Xaa Glu
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento de péptido en forma de polvo seco, en el que
 - el medicamento comprende un péptido como agente activo, en donde el péptido consiste de 7-17 aminoácidos e incluye el hexámero TX₁EX₂X₃E, en el que X₁, X₂ y X₃ puede ser cualquier aminoácido natural o no natural, y en donde el péptido no exhibe actividad de enlace de receptor TNF; y
 - la concentración de carbohidrato (p/p) en el medicamento es menor a 5%, preferentemente menor a 1%, más preferentemente menor de 0,1%, especialmente menor de 0,01%.
2. Un medicamento de péptido de polvo seco, en el que
 - el medicamento comprende un péptido como agente activo simple, en el que el péptido consiste de 7-17 aminoácidos e incluye el hexámero TX₁EX₂X₃E, en donde X₁, X₂ y X₃ puede ser cualquier aminoácido natural o no natural, y en el que el péptido no exhibe actividad de enlace de receptor TNF; y
 - la concentración de carbohidrato (p/p) en el medicamento es menor a 5%, preferentemente menor a 1%, más preferentemente menor de 0,1%, especialmente menor de 0,01%.
3. El medicamento de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que no contiene ningún excipiente.
4. El medicamento de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el/los carbohidrato(s) es/son azúcares o alcohol(es) de azúcar, preferentemente seleccionado del grupo que consiste de lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa, glucosa, sorbitol, maltitol, manitol y xilitol.
5. El medicamento de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el péptido incluye el hexámero de aminoácido TPEGAE y/o el péptido es cíclico.
6. El medicamento de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el péptido es cíclico y contiene una secuencia de aminoácidos consecutivos seleccionados del grupo que comprende
 - QRETPEGAEAKPWY
 - PKDTPEGAEALKPWY
 - CGQRETPEGAEAKPWY C
 - CGPKDTPEGAEALKPWYC y
 - fragmentos de por lo menos siete aminoácidos que contiene el hexámero TPEGAE.
7. El medicamento de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el péptido consiste de la secuencia de aminoácidos de CGQRETPEGAEAKPWYC y es ciclizado por medio de los residuos C, preferentemente por un enlace de disulfuro entre los residuos C.
8. El medicamento de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que consiste en partículas de polvo de un diámetro medio de 0.5 a 10 micrómetros, preferentemente de un diámetro promedio de 1 a 5 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de 1 a 3.5 micrómetros.
9. El medicamento de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, en el que el medicamento es administrado a un paciente por inhalación, preferentemente de un inhalador de polvo seco.
10. El medicamento de conformidad con la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionado del grupo que consiste de
 - tratamiento de edema, preferentemente edema pulmonar; y
 - complicaciones vasculares en pacientes con diabetes como micro- y macroangiopatía, infarto al miocardio, hiperpermeabilidad cardiaca microvascular, ictus, neuropatía, retinopatía, nefropatía o enfermedad de pie diabético; y
 - prevención de edema debido a reducción en hipermeabilidad, provocado por daño de capas endoteliales y/o epiteliales, preferentemente edema que ocurre durante tratamiento de neumonía, daño pulmonar agudo, ARDS, enfermedad pulmonar bacteriana o viral, más preferentemente edema que ocurre durante infección por *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, virus SARS, RSV o virus de influenza y
 - la forma pulmonar de enfermedad de altitud.
11. El medicamento de conformidad con la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento o prevención de influenza, en donde el medicamento es administrado junto con un inhibidor de neuraminidasa viral, preferentemente zanamivir u oseltamivir, en el que el inhibidor es administrado al paciente por medio de un modo seleccionado del grupo que consiste de administración oral, parental, intranasal, inhalación, rectal y tópica.
12. El medicamento de conformidad con cualquiera de la reivindicación 1 ó 3 a 8, que además comprende un inhibidor de neuraminidasa viral, preferentemente zanamivir u oseltamivir, especialmente para su uso en tratamiento o prevención de influenza, en el que el medicamento es administrado a un paciente por inhalación, preferentemente

de un inhalador de polvo seco.

13. Un procedimiento de fabricación del medicamento de conformidad con las reivindicaciones 1 a 12, en el que comprende:

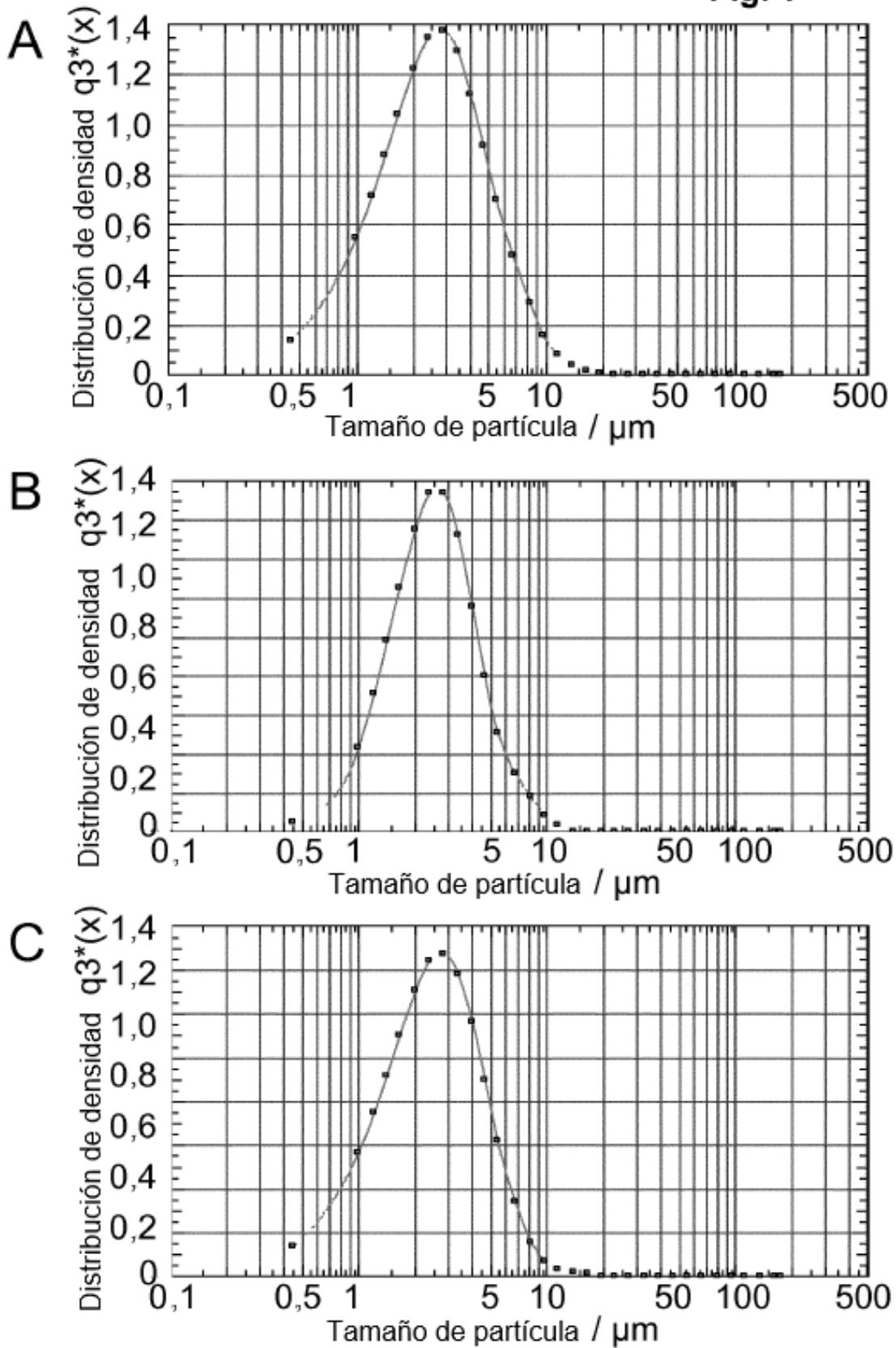
- 5
- disolver o diluir el agente activo en un líquido, produciendo una solución en el que el contenido de carbohidrato de sólidos totales en solución es menor de 5% (p/p)/ preferentemente menor de 1% (p/p), más preferentemente menor de 0,1% (p/p), especialmente menor de 0,01% (p/p); y
 - eliminar el solvente de la solución por secado por pulverización, congelamiento secado por pulverización, precipitación de fluido supercrítico, molido de chorro de aire, liofilización o evaporación rotatoria, preferentemente por secado por pulverización.

- 10
14. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 13, en el que el/los carbohidrato(s) es/son azúcares o alcohol(es) de azúcar, preferentemente seleccionado del grupo que consiste de lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa, glucosa, sorbitol, maltitol, manitol y xilitol.

15. El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 13 ó 14, en el que

- 15
- la concentración de sólidos totales antes de remoción del solvente es entre 1-10% (p/v), preferentemente entre 2-4% (p/v); y/o
 - el solvente es eliminado por secado por pulverización y la temperatura de entrada del secador por pulverización es entre 50-110°C, preferentemente 70-90°C, más preferentemente 75-85°C y la temperatura de salida del secador por pulverización es entre 20-80°C, preferentemente 40-60°C, más preferentemente 45-55°C.

Fig. 1



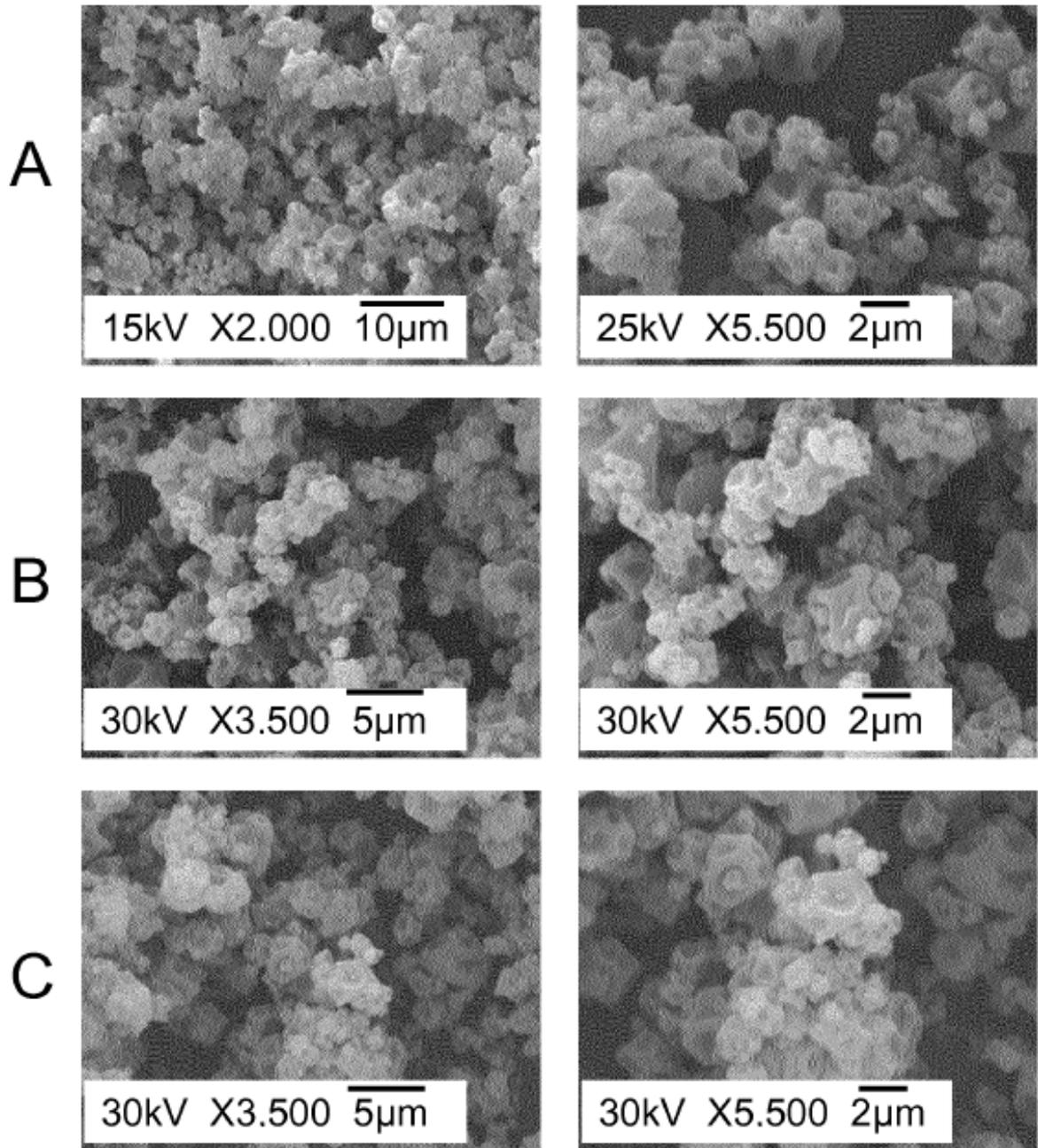


Fig. 2

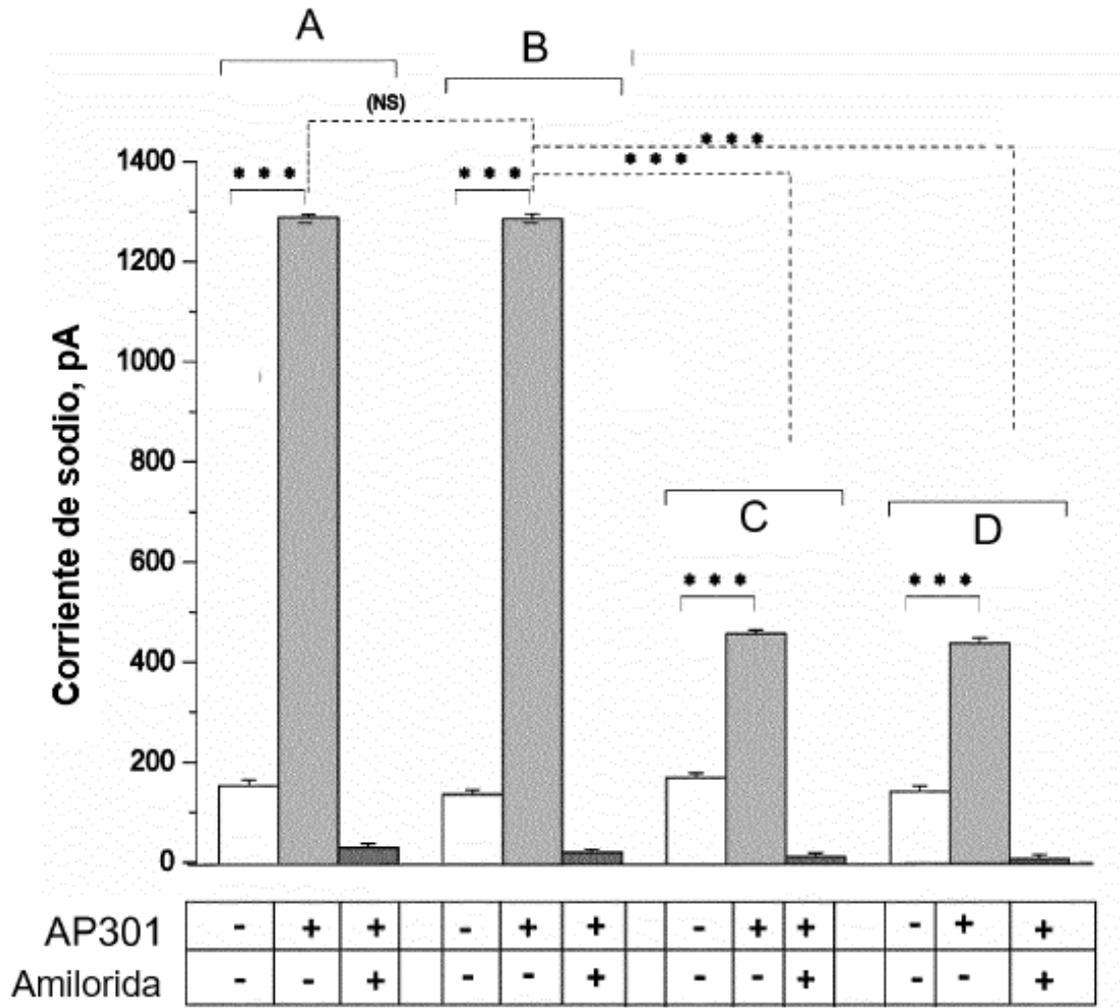


Fig. 3

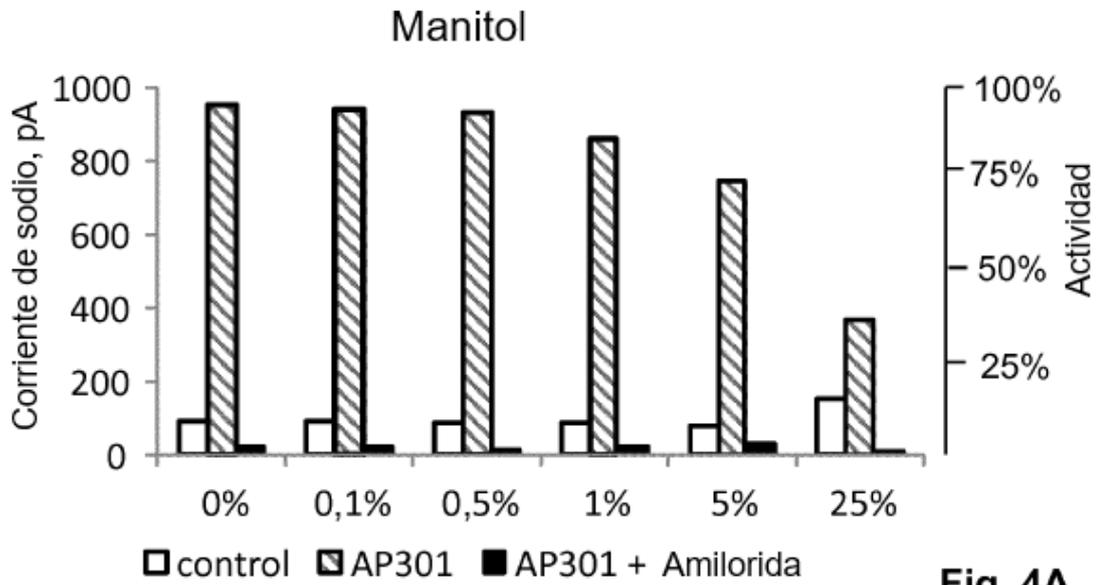


Fig. 4A

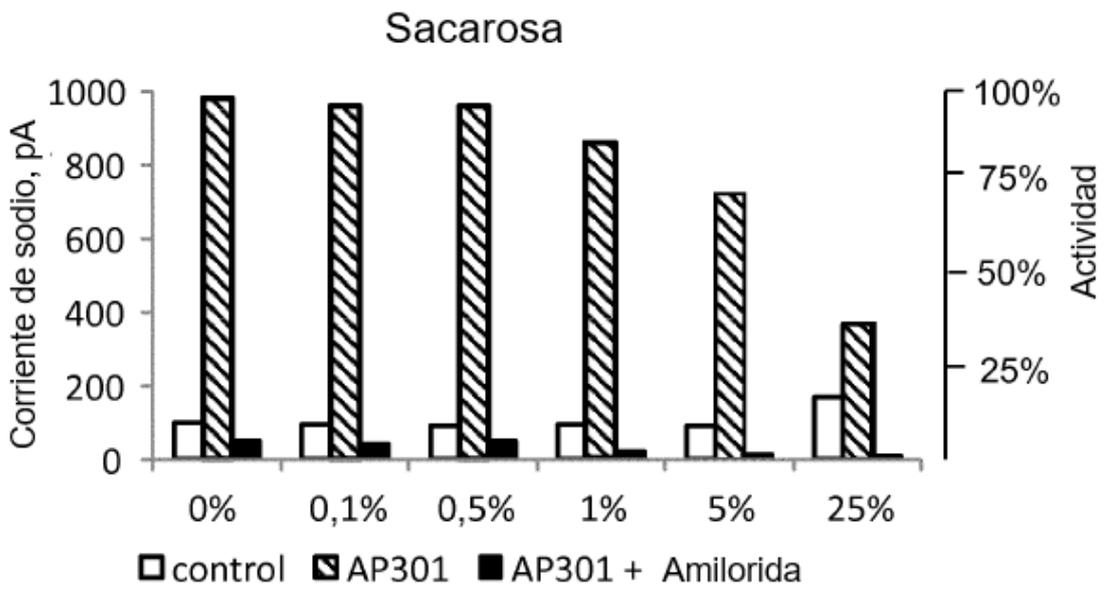


Fig. 4B