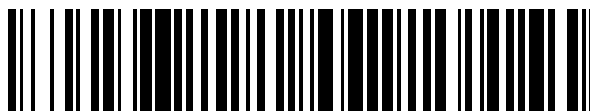


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 818**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4045** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2011 PCT/US2011/060057**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12064892**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2011 E 11788696 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2637657**

54 Título: **Composición que comprende un agonista de receptores de serotonina y una dicetopiperazina para tratar migrañas**

30 Prioridad:

**09.11.2010 US 411775 P**  
**10.11.2010 US 412339 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.11.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEONE-BAY, ANDREA;**  
**STOWELL, GRAYSON, W.;**  
**GUARNERI, JOSEPH, J.;**  
**CARLSON, DAWN, M.;**  
**GRANT, MARSHALL y**  
**SMUTNEY, CHAD, C.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 732 818 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

Composición que comprende un agonista de receptores de serotonina y una dicetopiperazina para tratar migrañas

### 5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/412.339, presentada el 10 de noviembre de 2010, que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

10 La presente también es una continuación en parte de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º 12/258.341, presentada el 28 de octubre de 2008, que reivindica el beneficio de los números de solicitud provisional de los Estados Unidos 60/982.368 presentada el 24 de octubre de 2007; 60/985.620 presentada el 5 de noviembre de 2007; 61/033.740 presentada el 4 de marzo de 2008; 61/052.127 presentada el 9 de mayo de 2008; 61/022.274 presentada el 18 de enero de 2008; y 61/094.823 presentada el 5 de septiembre de 2008. El contenido completo de cada una de estas solicitudes se incorpora en el presente documento por referencia.

15 La presente solicitud también es una continuación en parte del documento PCT/US11/41303, presentado el 21 de junio de 2011, que reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de los EE.UU. número 61/411.775, presentada el 9 de noviembre de 2010 y la Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU. 61/357.039, presentada el 21 de junio de 2010. El contenido completo de cada una de estas solicitudes se incorpora en el presente documento por referencia.

### 20 Campo técnico

25 Se describen métodos y composiciones para tratar la migraña. Los métodos comprenden administrar una formulación farmacéutica que comprende una molécula pequeña, que incluye triptános tales como el sumatriptán a un paciente que necesita tratamiento usando un sistema de administración de fármacos para inhalación pulmonar. En particular, se describe un sistema de administración de fármacos que comprende un inhalador de polvo seco accionado por respiración para la inhalación oral.

30

### Antecedentes

Los sistemas de administración de fármacos para el tratamiento de enfermedades que introducen principios activos en la circulación para el tratamiento de enfermedades son numerosos e incluyen la administración oral, transdérmica, subcutánea e intravenosa. Si bien estos sistemas se han utilizado durante bastante tiempo y pueden administrarse medicamente suficiente para el tratamiento de muchas enfermedades, existen numerosos desafíos asociados a estos mecanismos de administración de fármacos. En particular, la administración de cantidades eficaces de proteínas y péptidos para tratar una enfermedad diana ha sido problemático. Muchos factores están implicados en la introducción de la cantidad correcta del agente activo, por ejemplo, la preparación de la formulación de administración de fármacos adecuada para que la formulación contenga una cantidad de agente activo que pueda alcanzar su sitio o sitios de acción en una cantidad eficaz.

40

El agente activo debe ser estable en la formulación de administración de fármacos y la formulación debe permitir la absorción del agente activo en la circulación y permanecer activo para que pueda alcanzar el sitio o sitios diana de acción a niveles terapéuticos eficaces mientras minimiza la cantidad de dosis que se ha de administrar. Por tanto, en las técnicas farmacológicas, son útiles sistemas de administración de fármacos que pueden administrarse un agente activo estable.

45

### Sumario

50

Se desvela en el presente documento un método de introducción de un agente activo tal como un modulador de receptores de serotonina, incluyendo agonistas de receptores de serotonina o antagonistas de receptores de serotonina, en el sistema circulatorio de un mamífero. Los métodos comprenden un sistema de administración de fármacos que evita la desactivación o degradación del agente activo que se administra a un paciente que necesita tratamiento. En particular, el sistema de administración de fármacos se diseña para la administración pulmonar de fármacos tal como por inhalación, para la administración de agentes activos a la circulación pulmonar de una manera terapéuticamente eficaz. En una realización, el sistema de administración de fármacos tiene ventajas sobre otros métodos de administración de fármacos, por ejemplo, la administración oral, subcutánea e intravenosa de productos farmacológicos que son sensibles a la desactivación enzimática o evita que otras moléculas pequeñas se degraden en el tejido periférico y vascular local antes de alcanzar el sitio diana.

55

60

En una realización que se desvela en el presente documento, se desvela un método para proporcionar un agente activo a un paciente que lo necesita, que comprende seleccionar un agente activo sujeto a degradación en el paciente en el que la eficacia del agente activo se reduce por la degradación; asociar el agente activo con una dicetopiperazina para producir una composición farmacéutica adecuada para inhalación pulmonar; y proporcionar la composición farmacéutica al paciente de manera que el agente activo alcance el sitio diana sustancialmente sin

65

degradación o desactivación en cantidades terapéuticamente eficaces a dosis más bajas que la dosificación convencional con otras vías de administración.

5 En el presente documento también se desvela un método de tratamiento de una enfermedad o afección que comprende seleccionar un paciente que está siendo tratado o un paciente con una afección tratable mediante un agente activo lábil; proporcionar una composición que comprende el agente activo lábil en asociación con una dicetopiperazina; y administrar la composición al paciente a través de inhalación pulmonar; tratando de este modo la enfermedad o afección.

10 En otra realización, un sistema de administración de fármacos evita la degradación del agente activo por metabolismo de primer paso, en el que el agente activo se administra en la circulación arterial en los pulmones y se administra al órgano diana en niveles terapéuticamente eficaces, evitando la degradación que se produce en la circulación sanguínea venosa, en el tejido periférico, en el sistema gastrointestinal o en el hígado. En la presente  
15 realización, los agentes activos pueden administrarse en concentraciones más bajas que las requeridas a través de otras vías de administración. En una realización particular, el agente activo es una molécula pequeña que incluye moléculas que se unen a receptores de serotonina y son agonistas de receptores de serotonina. En una realización, las moléculas inducen vasoconstricción de vasos sanguíneos en el cerebro, aliviando la inflamación y los dolores de cabeza. En una realización, las composiciones se usan para el tratamiento de dolores de cabeza moderados a graves que interfieren con el desempeño de las tareas diarias de un sujeto y que muestran síntomas de náuseas,  
20 vómitos y sensibilidad a la luz y el ruido.

En otra realización, la dicetopiperazina es 2,5-diceto-3,6-di(4-X-aminobutil)piperazina; en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en succinilo, glutarilo, maleilo y fumarilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otra realización, la composición farmacéutica es una formulación de polvo seco inhalable. En otra  
25 realización más, la formulación de polvo seco inhalable comprende adicionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la formulación de polvo seco inhalable se proporciona al paciente mediante inhalación pulmonar usando un sistema de inhalación de polvo seco. En otra realización, el sistema comprende un inhalador de polvo  
30 seco con o sin un recipiente y una formulación de polvo seco.

En una realización de ejemplo, se proporciona un método para tratar una migraña, método que comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una composición de polvo seco por inhalación oral; en el que la composición de polvo seco comprende un agente activo para el tratamiento de migrañas, incluyendo un triptán tal  
35 como sumatriptán, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán y sales farmacéuticas aceptables de los mismos, y una dicetopiperazina sustituida tal como fumaril dicetopiperazina, o una sal de la dicetopiperazina tal como fumaril dicetopiperazina disódica. La composición de polvo seco puede administrarse al paciente en el momento de la aparición de la migraña según necesite el paciente o según lo determinado e instruido por el médico. En una realización, la dosis de triptán puede reducir o evitar los efectos secundarios no deseados  
40 asociados a la terapia con fármacos inyectables o en comprimidos, que incluyen el enrojecimiento, la sudoración, el vértigo, la fatiga, el hormigueo, la somnolencia, los mareos, la sequedad de boca, la acidez estomacal, el dolor abdominal, los calambres abdominales, la debilidad, la sensación de calor o frialdad, el sabor amargo de los comprimidos y los aerosoles nasales y las quemaduras locales en el lugar de la inyección proporcionando una cantidad reducida de triptán requerida con otros modos de administración.

45 En una realización particular, un método de tratamiento de los síntomas asociados a la migraña comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica en polvo seco por inhalación que comprende un triptán, incluyendo sumatriptán, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una  
50 dicetopiperazina sustituida en una composición que comprende [3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)]-2,5-dicetopiperazina o sal disódica de [3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)]-2,5-dicetopiperazina. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender un polvo seco que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable u otros agentes inactivos. En algunas realizaciones, la cantidad de triptanes en la composición de polvo seco, por ejemplo, succinato de sumatriptán, puede variar dependiendo de los requisitos del sujeto, por ejemplo, el  
55 triptán puede estar en cantidades de 1 mg o más. En realizaciones de ejemplo, la cantidad de sumatriptán o una sal del mismo, incluyendo, succinato de sumatriptán en un polvo para inhalación pulmonar, puede administrarse en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En otra realización, el triptán es una sal de rizatriptán, incluyendo, pero no limitada a, benzoato. En otras realizaciones, las sales de triptanes pueden ser, por ejemplo, malato de almotriptán, succinato de frovatriptán, bromhidrato de eletriptán y clorhidrato de naratriptán. En  
60 determinadas realizaciones, la composición de polvo seco puede comprender opcionalmente un aminoácido tal como un aminoácido alifático, por ejemplo, alanina, glicina, leucina, isoleucina, norleucina en cantidades que varían entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 30 % en peso. En una realización particular, la composición de polvo seco comprende el aminoácido L-leucina. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica puede comprender micropartículas, en la que una micropartícula puede comprender 1) una dicetopiperazina y al menos  
65 uno de entre: un agonista de receptores de serotonina, tal como un triptán, y un aminoácido alifático. Un triptán y/o un aminoácido alifático pueden incorporarse, adherirse, formar complejo o recubrirse con una micropartícula de

dicetopiperazina. En algunas realizaciones, una micropartícula de dicetopiperazina puede recubrirse con al menos uno de entre un agonista de receptores de serotonina, tal como un triptán y un aminoácido alifático.

5 En realizaciones alternativas, el método de tratamiento de una migraña puede comprender una terapia de combinación administrando una composición de polvo seco que comprende un triptán por inhalación oral y, opcionalmente, administrando un segundo medicamento o fármaco, por ejemplo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, tal como fluoxetina y duloxetina, que puede administrarse por otras vías de administración, tal como comprimidos orales o inyecciones. En una realización, la terapia de combinación puede comprender una composición de polvo seco que comprende el triptán y uno o más fármacos adicionales que pueden administrarse por inhalación.

10 En otra realización del método que se desvela, la etapa de administrar la composición al paciente comprende la administración pulmonar de la composición de polvo seco por inhalación usando un inhalador de polvo seco accionado por respiración con o sin un recipiente, en el que el recipiente puede ser un cartucho, tal como un cartucho de dosificación unitaria para un inhalador reutilizable o un inhalador de un solo uso. En esta y otras realizaciones, el sistema inhalador de polvo seco comprende un inhalador de polvo seco de alta resistencia que tiene valores de resistencia al flujo de aire a través de sus conductos en uso de aproximadamente 0,0065 a aproximadamente 0,200  $\sqrt{(\text{KPa})/\text{l}}$  por minuto, en el que el inhalador de polvo seco en uso tiene una distribución de flujo de aire de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % a través del recipiente, lo que genera diferenciales de presión de inhalación máxima de aproximadamente 2 KPa a aproximadamente 20 KPa y caudales máximos de 7 l a aproximadamente 70 l por minuto.

#### Breve descripción de los dibujos

25 La FIG. 1 representa un cromatograma de HPLC de una solución que contiene polvos secados por pulverización de sumatriptán- $\text{Na}_2\text{FDKP}$ .

30 Las FIG. 2A y B son micrografías electrónicas de barrido de tres polvos hechos mediante el presente método que comprende sumatriptán- $\text{Na}_2\text{FDKP}$ . Los paneles A y B representan partículas de polvo sin L-leucina. Las partículas de polvo con leucina al 10 % (Panel C y D) y las partículas de polvo hechas con leucina al 20 % (Panel E y F).

35 La FIG. 3 representa un gráfico de concentraciones de sumatriptán normalizadas por dosis en las muestras de sangre después de la administración de sumatriptán- $\text{Na}_2\text{FDKP}$  por insuflación comparado con sumatriptán administrado por inyección SC y pulverización nasal de sumatriptán por instilación durante un período de 4 horas después de la administración.

40 La FIG. 4 representa un gráfico que muestra los niveles medios de sumatriptán en sangre en perros después de administrar sumatriptán en forma de una pulverización nasal, sumatriptán administrado por vía intravenosa y sumatriptán- $\text{Na}_2\text{FDKP}$  por insuflación comparados con perros de control expuestos a insuflación de aire.

45 La FIG. 5 representa un gráfico de datos farmacodinámicos que muestran los efectos del sumatriptán administrado por vía intravenosa en comparación con lmitrex® administrado por instilación nasal y sumatriptán- $\text{Na}_2\text{FDKP}$  por insuflación sobre el diámetro de los vasos sanguíneos.

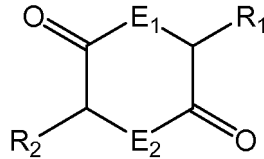
#### Definición de términos

50 Antes de exponer la invención, puede ser útil proporcionar una comprensión de determinados términos que se usarán a continuación en el presente documento:

Agentes activos: como se usa en el presente documento, "agente activo" incluye fármacos, sustancias farmacéuticas y agentes bioactivos. Los agentes activos pueden ser moléculas pequeñas, que normalmente tienen menos de aproximadamente 1.000 en peso molecular, no necesariamente tienen unidades repetidas. Los agentes activos también pueden ser macromoléculas orgánicas que incluyan ácidos nucleicos, compuestos orgánicos sintéticos, polipéptidos, péptidos, proteínas, polisacáridos y otros azúcares y lípidos. Los péptidos, proteínas y polipéptidos son todos cadenas de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. En general, se considera que los péptidos tienen menos de 40 restos de aminoácidos, pero pueden incluir más. Las proteínas son polímeros que normalmente contienen más de 40 restos de aminoácidos. El término polipéptido como se conoce en la técnica y como se usa en el presente documento, puede referirse a un péptido, una proteína o cualquier otra cadena de aminoácidos de cualquier longitud que contenga múltiples enlaces peptídicos, aunque en general contiene al menos 10 aminoácidos. Los agentes activos pueden pertenecer a diversas clases de actividad biológica, tales como agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, hormonas, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, antibióticos, agentes antivíricos, antígenos y anticuerpos. Más en particular, los agentes activos pueden incluir, de manera no limitante, insulina y análogos de la misma, hormona del crecimiento, hormona paratiroidea (PTH), ghrelina, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), péptido similar al glucagón (GLP) 1 y análogos de dichos péptidos, alquinos, ciclosporinas, clopidogrel y PPACK (D-fenilalanil-L-prolil-L-arginina clorometil cetona),

anticuerpos y fragmentos de los mismos, incluyendo, pero no limitados a, anticuerpos humanizados o quiméricos; F(ab), F(ab)<sub>2</sub> o anticuerpo monocatenario solo o fusionado con otros polipéptidos; anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico para antígenos del cáncer, citocinas, agentes infecciosos, mediadores inflamatorios, hormonas y antígenos de la superficie celular.

5 Dicetopiperazina: Como se usa en el presente documento, "dicetopiperazina" o "DKP" incluyen dicetopiperazinas, derivados, análogos y modificaciones de las mismas, tanto en forma de sal como en forma de no sal de cualquiera de los anteriores, que entran dentro del alcance de la Fórmula general 1, en la que los átomos del anillo E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub> en las posiciones 1 y 4 son O o N y al menos una de las cadenas laterales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> ubicadas en las posiciones 3 y 6, respectivamente, contiene un grupo ácido carboxílico (carboxilato). Los compuestos de acuerdo con la Fórmula 1 incluyen, sin limitación, dicetopiperazinas, dicetomorfolinis y dicetodioxanos y sus análogos de sustitución.



15 Fórmula I

Las dicetopiperazinas, además de hacer micropartículas aerodinámicamente adecuadas, también pueden facilitar la administración de agentes activos mediante la disolución rápida a pH fisiológico liberando de este modo el agente activo y acelerando su absorción en la circulación. Las dicetopiperazinas pueden conformarse en partículas que incorporan un fármaco o partículas sobre las que puede adsorberse un fármaco. La combinación de un fármaco y una dicetopiperazina puede transmitir una estabilidad del fármaco mejorada. Estas partículas pueden administrarse por diversas vías de administración. Como polvos secos, estas partículas pueden administrarse por inhalación a áreas específicas del sistema respiratorio, dependiendo del tamaño de partícula. Adicionalmente, las partículas pueden hacerse lo suficientemente pequeñas como para incorporarse en una forma de dosificación de suspensión intravenosa. La administración oral también es posible con las partículas incorporadas en una suspensión, comprimidos o cápsulas.

En una realización, la dicetopiperazina es 3,6-di(fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina (fumaril dicetopiperazina, FDKP). La FDKP puede comprender micropartículas en su forma ácida o formas de sal que pueden aerosolizarse o administrarse en una suspensión.

En otra realización, la DKP es un derivado de 3,6-di(4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, que puede formarse por condensación (térmica) del aminoácido lisina. Los derivados de ejemplo incluyen 3,6-di(succinil-4-aminobutil)-, 3,6-di(maleil-4-aminobutil)-, 3,6-di(glutaril-4-aminobutil)-, 3,6-di(malonil-4-aminobutil)-, 3,6-di(oxalil-4-aminobutil)- y 3,6-di(fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina. Las Patentes de los EE.UU. N.º 5.352.461, 5.503.852, 6.071.497 y 6.331.318, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia por todo lo que contiene con respecto a las dicetopiperazinas y la administración de fármacos mediada por dicetopiperazina, también describen ejemplos de DKP que pueden usarse. El uso de sales de DKP se describe en la Patente de los EE.UU. N.º 7.820.676, que se incorpora en el presente documento por referencia por todo lo que contiene con respecto a las sales de dicetopiperazina. La administración de fármaco pulmonar usando micropartículas de DKP se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 6.428.771, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Pueden encontrarse detalles adicionales relacionados con la adsorción de agentes activos sobre partículas cristalinas de DKP en las Patentes de los EE.UU. N.º 7.799.344 y 7.803.404, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

45 Sistema de administración de fármacos: Como se usa en el presente documento, "sistema de administración de fármacos" se refiere a un sistema para administrarse uno o más agentes activos.

50 Polvo seco: Como se usa en el presente documento, "polvo seco" se refiere a una composición de partículas finas que no se suspende ni se disuelve en un propulsor, vehículo u otro líquido. No significa necesariamente una ausencia completa de todas las moléculas de agua.

Porcentaje de fracción respirable por carga (% de FR/Carga): Como se usa en el presente documento, "% de FR/Carga" se refiere a la cantidad de partículas de polvo emitidas por un inhalador, o sistema de administración de fármacos, partículas que están en el intervalo respirable y pueden ser más pequeñas de 5,8 µm, normalizada por la cantidad total de polvo cargado en el inhalador o en el sistema de administración de fármacos. En algunas realizaciones, el inhalador comprende un cartucho para contener el polvo seco.

60 Micropartículas: Como se usa en el presente documento, el término "micropartículas" incluye partículas generalmente de entre 0,5 y 100 micrómetros de diámetro y, en particular, aquellas de menos de 10 micrómetros de diámetro. Diversas realizaciones implicarán intervalos de tamaño más específicos. Las micropartículas pueden ser

ensamblajes de placas cristalinas con superficies irregulares y vacíos internos, como es típico de las hechas por precipitación a pH controlado de los ácidos de DKP. En dichas realizaciones, los agentes activos pueden quedar atrapados por el proceso de precipitación o aplicados como recubrimiento sobre las superficies cristalinas de la micropartícula. Las micropartículas también pueden ser cubiertas esféricas o cubiertas esféricas colapsadas que comprenden sales de DKP con el agente activo dispersado por todas partes. Normalmente, dichas partículas pueden obtenerse secando por pulverización una cosolución de la DKP y el agente activo. La sal de DKP en dichas partículas puede ser amorfa. Las descripciones anteriores deben entenderse como de ejemplo. El término contempla o abarca otras formas de micropartículas.

10 Tejido periférico: Como se usa en el presente documento, "tejido periférico" se refiere a cualquier tejido conjuntivo o intersticial que se asocia a un órgano o vaso.

Potenciación: Generalmente, la potenciación se refiere a una condición o acción que aumenta la eficacia o actividad de algún agente sobre el nivel que el agente alcanzaría de otro modo. De forma similar, puede referirse directamente al efecto o actividad aumentados. Inhalación pulmonar: Como se usa en el presente documento, "inhalación pulmonar" se usa para referirse a la administración de preparaciones farmacéuticas por inhalación de manera que alcancen los pulmones y, en realizaciones particulares, las regiones alveolares del pulmón. Normalmente, la inhalación se realiza a través de la boca, pero en realizaciones alternativas puede implicar la inhalación a través de la nariz.

### 20 Descripción detallada

Se desvelan métodos para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que utilizan un sistema de administración de fármacos que puede administrarse eficazmente un agente activo a la circulación pulmonar, de manera que el agente activo ingrese a la circulación pulmonar y pueda administrarse en una cantidad terapéutica al sitio o sitios de acción. Los métodos de tratamiento de enfermedades o trastornos comprenden administrar a un paciente una formulación que puede administrarse el agente activo directa o indirectamente a la circulación pulmonar y, por tanto, a la circulación arterial y puede evitar la degradación del agente activo por enzimas u otros mecanismos en los tejidos periféricos y/o vasculares locales de los pulmones. En una realización, el método comprende la administración terapéutica eficaz de agentes activos usando un sistema de administración de fármacos que permite una absorción pulmonar muy rápida del agente activo en la circulación y aumenta su biodisponibilidad eficaz. En la presente realización, las dosis más bajas de un agente activo pueden administrarse mediante este método de administración. En realizaciones similares, pueden conseguirse dosis eficaces cuando no son factibles mediante otros modos de administración.

En realizaciones en el presente documento, se desvela un método para el tratamiento de enfermedades. Los inventores han identificado la necesidad de administrarse fármacos directamente a la circulación sistémica, en particular, la circulación arterial de una manera no invasiva de manera que el fármaco alcance el órgano u órganos diana antes de regresar a través del sistema venoso. Este enfoque puede dar como resultado, paradójicamente, una mayor exposición máxima del órgano diana a los agentes activos que sería resultado de una administración comparable a través de una vía intravenosa, subcutánea u otra vía parenteral. Puede obtenerse una ventaja similar en comparación con la administración oral ya que, incluso con formulaciones que proporcionan protección frente a la degradación en el tracto digestivo, tras la absorción, el agente activo también entra en la circulación venosa.

En una realización, el sistema de administración de fármacos puede usarse con cualquier tipo de agente activo que se metabolice y/o se degrade rápidamente por contacto directo con las enzimas degradadoras locales u otros mecanismos degradadores, por ejemplo, oxidación, fosforilación o cualquier modificación de las moléculas incluyendo moléculas pequeñas, proteínas o péptidos, en el tejido venoso periférico o vascular que se encuentran con otras vías de administración, tales como la administración oral, intravenosa, transdérmica y subcutánea. En la presente realización, el método puede comprender la etapa de identificar y seleccionar un agente activo cuya actividad se metaboliza o se degrada por administración oral, subcutánea o intravenosa. Esto contrasta con péptidos tales como la insulina, que pueden administrarse de manera eficaz mediante dichos modos de administración. En estas realizaciones, el método de administración de un fármaco es ventajoso para, por ejemplo, el inicio rápido del tratamiento, puesto que el fármaco puede alcanzar el órgano diana más rápidamente a través de la circulación arterial sin terapia invasiva, tal como las inyecciones.

En determinadas realizaciones, el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno comprende la etapa de seleccionar un vehículo adecuado para la inhalación y administración de una sustancia activa a los alvéolos pulmonares. En la presente realización, el vehículo puede asociarse a uno o más agentes activos para formar un complejo de fármaco/vehículo que puede administrarse como una composición que evita la degradación rápida del agente activo en el tejido venoso periférico y vascular del pulmón. En una realización, el vehículo es una dicetopiperazina.

El método que se describe en el presente documento puede utilizarse para administrarse muchos tipos de agentes activos, incluyendo moléculas pequeñas y biológicas. En realizaciones particulares, el método utiliza un sistema de administración de fármacos que administrarse eficazmente una cantidad terapéutica de un agente activo,

incluyendo, moléculas pequeñas u hormonas peptídicas, rápidamente en la circulación arterial. En una realización, el uno o más agentes activos incluyen, pero no se limitan a, péptidos, proteínas, lipocinas, productos farmacéuticos de molécula pequeña, ácidos nucleicos y similares, que son sensibles a la degradación o desactivación; formular el agente activo en una composición de polvo seco que comprende una dicetopiperazina y administrar el agente o agentes activos en la circulación sistémica por inhalación pulmonar usando un cartucho y un inhalador de polvo seco. En una realización, el método comprende seleccionar un péptido que sea sensible a las enzimas en el tejido vascular o periférico local de, por ejemplo, la dermis o los pulmones. El presente método permite al agente activo evitar o reducir el contacto con el tejido periférico y el metabolismo/degradación venosa o hepática. En otra realización, para la administración sistémica, el agente activo no debe tener receptores específicos en los pulmones.

En realizaciones alternativas, el sistema de administración de fármacos también puede usarse para administrar péptidos o proteínas terapéuticas de origen natural, recombinante o de síntesis para tratar trastornos o enfermedades, incluyendo, pero no limitados a, adiponectina, colecistocinina (CCK), secretina, gastrina, glucagón, motilina, somatostatina, péptido natriurético cerebral (BNP), péptido natriurético auricular (ANP), hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), IGF-1, factor liberador de la hormona de crecimiento (GHFR), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), anticuerpos anti-IL-8, antagonistas de IL-8 incluyendo ABX-IL-8; antagonista de receptores de precursor de integrina beta-4 (ITB4), encefalinas, nociceptina, nocistatina, orfanina FQ2, calcitonina, CGRP, angiotensina, sustancia P, neurocinina A, polipéptido pancreático, neuropéptido Y, péptido inductor de sueño delta, prostaglandinas incluyendo PG-12, bloqueantes de receptores LTB incluyendo, LY29311, BIIL 284, CP105696; péptido intestinal vasoactivo; triptanes tales como sumatriptán y lipocinas tales como C16:1n7 o palmitoleato o análogos de los mismos. En otra realización más, el agente activo es un fármaco de molécula pequeña.

En algunas realizaciones, la formulación de polvo seco es una composición estable y puede comprender micropartículas que sean adecuadas para inhalación y que se disuelven rápidamente en el pulmón y entreguen rápidamente un fármaco, tal como un agonista de receptores de serotonina, a la circulación pulmonar. Los tamaños de partícula adecuados para la administración pulmonar pueden ser inferior a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro y, preferentemente, inferior a 5  $\mu\text{m}$ . Los tamaños de partícula de ejemplo que pueden alcanzar los alvéolos pulmonares varían de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5,8  $\mu\text{m}$  de diámetro. Dichos tamaños se refieren en particular al diámetro aerodinámico, pero con frecuencia también corresponden al diámetro físico real. Dichas partículas pueden alcanzar los capilares pulmonares y evitar un contacto prolongado con el tejido periférico en el pulmón. En la presente realización, el fármaco puede administrarse a la circulación arterial de manera rápida y evitar la degradación del principio activo por enzimas u otros mecanismos antes de alcanzar su diana o sitio de acción en el cuerpo. En una realización, las composiciones de polvo seco para inhalación pulmonar que comprenden un modulador de receptores de serotonina tal como un agonista de receptores de serotonina y FDKP pueden comprender micropartículas en las que de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 75 % de las micropartículas tienen un diámetro aerodinámico inferior a 5,8  $\mu\text{m}$ .

Los métodos de administración que se presentan en diversas realizaciones pueden proporcionar una vía más directa al sitio de acción de un agente activo. Por tanto, además de evitar la degradación, aunque en algunos casos todavía en parte debido a ella, la biodistribución del agente activo puede diferir de la conseguida con modos de administración que conllevan la absorción y el desplazamiento en la circulación venosa antes de alcanzar los sitios de acción en el cuerpo. Por tanto, el muestreo de sangre venosa para determinar la concentración de agente activo puede subestimar la concentración de agente activo en un sitio de acción cuando se usan realizaciones de la presente divulgación, mientras que, en comparación, se sobrestima cuando se usan otros modos de administración. Cuanto más inestable sea un agente activo, mayor puede ser este efecto. Para los agentes activos con múltiples efectos y sitios de acción, puede observarse una cantidad diferente de efectos, ya que las concentraciones relativas en diferentes sitios de acción diferirán de las conseguidas usando otros modos de administración. Esto puede contribuir aún más a una mayor biodisponibilidad eficaz, a evitar efectos no deseados y similares.

En una realización, la formulación inhalable comprende una formulación de polvo seco que comprende un agonista de receptores de serotonina con una dicetopiperazina, incluyendo 2,5-diceto-3,6-di(4-X-aminobutil)piperazina; en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en succinilo, glutarilo, maleilo y fumarilo, o una sal de la dicetopiperazina. En la presente realización, la formulación inhalable puede comprender micropartículas para inhalación que comprenden el principio activo con las características aerodinámicas que se han descrito anteriormente. En una realización, la cantidad de principio activo puede ser determinada por un experto en la materia, sin embargo, las micropartículas presentes pueden cargarse con diversas cantidades de principio activo según necesite el paciente. Por ejemplo, para un agonista de receptores de serotonina, las micropartículas pueden comprender de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 75 % (p/p) del principio activo en la formulación. En determinadas realizaciones, las formulaciones inhalables pueden comprender de aproximadamente el 10 % (p/p) a aproximadamente el 30 % (p/p) de la composición farmacéutica y también pueden comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable o un excipiente, tal como un tensioactivo, tal como polisorbato 80. En la presente realización, puede administrarse un agonista de receptores de serotonina al paciente de una a cuatro veces al día o según necesite el paciente con dosis que varían de aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 5 mg en la formulación.

En una realización, la formulación que comprende el principio activo puede administrarse al paciente en una formulación de polvo seco por inhalación usando un inhalador de polvo seco tal como el inhalador que se desvela, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N.º 7.305.986 y la Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º de serie 10/655.153 (documento US 2004/0182387), cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia. La inhalación repetida de formulaciones de polvo seco que comprenden el principio activo también puede administrarse según sea necesario. En algunas realizaciones, la formulación puede administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día.

En una realización adicional más, el método de tratamiento de una migraña comprende la administración de una composición de polvo seco inhalable que comprende una dicetopiperazina que tiene la fórmula 2,5-diceto-3,6-di(4-X-aminobutil)piperazina, en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en succinilo, glutarilo, maleílo y fumarilo. En la presente realización, la composición de polvo seco puede comprender una sal de dicetopiperazina. En otra realización más, se proporciona una composición de polvo seco, en la que la dicetopiperazina es 2,5-diceto-3,6-di-(4-fumaril-aminobutil)piperazina, con o sin un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización de ejemplo, se desvela un método para tratar migrañas usando una composición farmacéutica terapéuticamente eficaz que comprende un polvo para la administración pulmonar, en el que el polvo comprende micropartículas de una dicetopiperazina y un agente activo tal como un agonista de receptores de serotonina para tratar migrañas. En la presente realización, la composición farmacéutica comprende, por ejemplo, una dicetopiperazina, que incluye FDKP o una sal de FDKP, por ejemplo, una sal divalente de FDKP, incluyendo FDKP disódica, y una molécula pequeña, incluyendo un vasoconstrictor como agente activo. Son ejemplos de vasoconstrictores los agonistas de receptores de serotonina, incluyendo triptanes tales como sumatriptán, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo succinato de sumatriptán, benzoato de rizatriptán, malato de almotriptán. En una realización, el vasoconstrictor, por ejemplo, un triptán, puede administrarse a un paciente que necesita tratamiento en cantidades que varían de al menos aproximadamente 0,1 mg, al menos aproximadamente 1 mg, al menos aproximadamente 5 mg, aproximadamente 50 mg o menos, aproximadamente 40 mg o menos, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Una composición farmacéutica que comprende un triptán puede administrarse regularmente, incluyendo a diario, dos veces al día, tres veces al día, etc., y/o puede administrarse según sea necesario al inicio de los síntomas de migraña. En una realización, el triptán puede administrarse al paciente por inhalación. En una realización particular, el triptán se administra a un paciente por inhalación oral para la administración a la circulación arterial en los pulmones.

En una realización de ejemplo, la formulación de administración de fármacos puede comprender un aminoácido alifático, por ejemplo, alanina, glicina, leucina, isoleucina, norleucina y serina. En determinadas realizaciones, el aminoácido alifático es de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 30 % en peso de la composición. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende L-leucina. En una realización, la composición farmacéutica comprende un polvo seco para inhalación oral que comprende sal disódica de FDKP, sumatriptán y L-leucina.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar determinadas realizaciones. Los expertos en la materia apreciarán que las técnicas que se desvelan en los ejemplos dilucidan técnicas representativas que funcionan bien en la práctica de la presente invención. Sin embargo, los expertos en la materia apreciarán, a la luz de la presente divulgación, que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se desvelan y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención.

### EJEMPLO 1

#### Preparación y caracterización de polvo seco de sumatriptán-fumaril dicetopiperazina disódica (Sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP)

Se preparó polvo de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP a partir de comprimidos disponibles en el mercado de succinato de sumatriptán. El succinato de sumatriptán (Imitrex®, GlaxoSmithKline) se extrajo de comprimidos triturados suspendidos en agua de calidad HPLC para formar una solución. Después, la solución se filtró a través de filtros de jeringa de nylon de 0,45 µm para retirar los excipientes sin disolver y el filtrado se procesó a través de una columna de extracción de intercambio iónico de amina cuaternaria para eliminar el grupo succinato. El sumatriptán en solución a una concentración superior a 10 mg/ml después se combinó con una solución de Na<sub>2</sub>FDKP a una concentración superior a aproximadamente 10 mg/ml en solución. La Na<sub>2</sub>FDKP se preparó antes o se preparó a partir del ácido libre FDKP por disolución con dos equivalentes de hidróxido de sodio. En algunos experimentos, la relación de la concentración de la solución de inicio de sumatriptán con respecto a FDKP fue superior a 1. La solución se secó por pulverización (Büchi Mini Spray Dryer Model B-290) a una temperatura de entrada de aproximadamente 145 °C a aproximadamente 200 °C y una temperatura de salida de aproximadamente 75 °C a



aproximadamente 85 °C. El gas de secado era nitrógeno establecido a un caudal de aproximadamente 670 l/h. Se obtuvo un polvo seco.

5 Para determinar la cantidad de sumatriptán en el polvo, se disolvió una muestra del polvo en una solución de HPLC y se analizó su contenido usando un sistema de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). El método de HPLC cuantifica el sumatriptán en presencia de FDKP. La FIG. 1 representa un cromatograma de HPLC de una solución del polvo disuelto, que muestra que los dos compuestos pueden separarse e identificarse fácilmente. Los polvos también se sometieron a ensayo mediante análisis térmico (ATG y CDB) e impacto en cascada. La Tabla 1 muestra datos representativos de las características del polvo de Sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP preparado mediante el presente método, en el que la relación de la concentración de succinato de sumatriptán con respecto a FDKP en la solución fue de aproximadamente 1,5.

Tabla 1

Ensayo (% en peso)				Impacto en cascada	
Sumatriptán (% en peso)	FDKP	% de PES	Total	% de FR/Carga	% de VC
38,8 *	37,0	3,4	79,2	17,9	68,0
* Nivel de Sumatriptán objetivo = 40 %					

15 Los polvos de Sumatriptán-Na<sub>2</sub> FDKP preparados mediante el presente método contenían hasta aproximadamente un 40 % en peso de sumatriptán. El contenido de agua determinado por la pérdida en el secado (PES) fue de aproximadamente el 3,4 %. El porcentaje de fracción respirable por carga fue de aproximadamente el 18 % y la cantidad de polvo administrado o emitido por el inhalador (vaciado del cartucho, VC) fue de aproximadamente el 68 % usando un inhalador accionado por respiración como se describe en la Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º de Serie 12/473.125 (documento US 2009/0308390), divulgación que se incorpora por referencia en su totalidad.

La tabla 2 ilustra la caracterización del polvo seco a granel.

Tabla 2

Ensayo (% en peso)				Impacto en cascada	
Sumatriptán (% en peso)	FDKP	% de PES	Total	% de FR/Carga	% de VC
38,8 *	37,0	3,4	79,2	17,9	68,0
* Nivel de Sumatriptán objetivo = 40 %					

25 **EJEMPLO 2**

**Polvo seco de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP – Estudios farmacocinéticos (FC) y farmacodinámicos (FD) en ratas**

30 *Preparación y caracterización del polvo:* Se preparó polvo de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP como se describe en Ejemplo 1 anterior, excepto porque el succinato de sumatriptán se adquirió de LGM Pharma (Boca Ratón, FL) y se añadió L-leucina para estudiar si mejoraría el rendimiento aerodinámico del polvo resultante secado por pulverización formado. Se prepararon tres soluciones de alimentación a una concentración total de sólidos del 4,5 % para una escala de 5 g. Las soluciones de alimentación se prepararon añadiendo sal disódica de FDKP, succinato de sumatriptán y L-leucina (al 0-20 % en peso) a agua desionizada con mezcla. Las soluciones se valoraron con amoníaco acuoso diluido a pH 6,00. Las soluciones de alimentación transparentes resultantes se filtraron al vacío a través de una membrana de filtro de PES de 0,2 µm y se secaron por pulverización como se describe en el Ejemplo 9, sin embargo, el flujo de gas de secado se fijó a 25 kg/h, el flujo de atomización fue de aproximadamente 4 kg/h y la presión de atomización se fijó a 4 bar (400 kPa). La concentración de succinato de sumatriptán (base seca) en cada solución fue del 56 % para obtener una carga objetivo de sumatriptán del 40 %. Los polvos se analizaron mediante HPLC, impacto en cascada, valoración de Karl Fischer, microscopía electrónica de barrido (MEB) y densidad de compactación y aparente. Los resultados de estos estudios se muestran en la Tabla 2 y la FIG. 2.

Tabla 2

% de L-leucina	Ensayo de sumatriptán (% en peso)	% de FR/carga	% de VC	% de agua	Densidad aparente g/ml	Densidad de compactación g/ml
0	39,8	9,8	58,8	1,9	0,25	0,38
10	37,6	61,3	93,3	5,2	0,18	0,38
20	38,8	63,3	88,2	4,4	0,18	0,31

45 Los datos de la Tabla 2 ilustran que el objetivo y el contenido de sumatriptán medido para los polvos de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP en masa son comparables. El rendimiento aerodinámico mejoró con la adición de leucina. El polvo sin

leucina tuvo un % de FR/carga del 9,8 % con un VC del 58,8 %, la adición de un 10 % de leucina aumentó el % de FR/carga al 61,3 % con un VC del 93,3 % y la adición de un 20 % de leucina aumentó el % de FR/carga al 63,3 % con un VC del 88,2 %. Los polvos de sumatriptán- $\text{Na}_2\text{FDKP}$  que contenían leucina tenían un contenido de agua residual más alto que el polvo sin leucina. La adición de leucina también redujo la densidad aparente del polvo en

La FIG. 2 es una micrografía electrónica de barrido de los tres polvos caracterizados en la Tabla 2. Como se muestra en los paneles A - F, cada polvo tenía una morfología distinta. Las partículas sin leucina eran fragmentos fusionados sin forma uniforme (Panel A y B). Las partículas con leucina al 10 % (Panel C y D) eran sustancialmente esféricas con superficies lisas y las partículas hechas con leucina al 20 % (Panel E y F) tenían una morfología similar a una pasa o arrugada, típica de los polvos de insulina-sal de FDKP.

*Estabilidad de los polvos de Sumatriptán- $\text{Na}_2\text{FDKP}$ :* También se sometieron a ensayo los polvos para determinar su grado de estabilidad. Las muestras de polvo se incubaron durante un período de tres meses en una placa abierta expuesta a 25 °C/humedad relativa (HR) del 60 % y a 40 °C/HR del 70 %. Las muestras de los polvos se analizaron mediante el método de HPLC 1, 2 y 3 meses después del inicio de los experimentos. Los resultados se presentan en las Tablas 3 y 4 a continuación.

Tabla 3

	Condiciones de almacenamiento: 25 °C/HR del 60 %			
	Ensayo de Sumatriptán			
	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses
0 % de L-leucina en polvo	39,8 (100 %)	38,9 % (98 %)	39,9 % (100 %)	39,6 % (98 %)
10 % de L-leucina en polvo	37,6 (100 %)	39,1 % (104 %)	40,0 % (106 %)	39,0 % (104 %)
20 % de L-leucina en polvo	38,8 (100 %)	38,9 % (100 %)	40,2 % (104 %)	39,4 % (102 %)

Tabla 4

	Condiciones de almacenamiento: 40 °C/75 % HR		
	Ensayo de sumatriptán		
	Inicial	7 días	14 días
0 % de L-leucina en polvo	39,8 (100 %)	38,0 (95 %)	37,8 (95 %)
10 % de L-leucina en polvo	37,6 (100 %)	38,8 (103 %)	38,6 (103 %)
20 % de L-leucina en polvo	38,8 (100 %)	39,3 (101 %)	39,3 (101 %)

Los datos muestran que no hubo degradación del sumatriptán en la composición, incluso después de tres meses de exposición a 25 °C/HR del 60 % con o sin L-leucina. Sin embargo, a una temperatura más alta, 40 °C/HR del 70 %, se observa una disminución insignificante, pero leve, en el contenido de sumatriptán después de 1 y 2 semanas de incubación cuando se compara con las muestras que contienen L-leucina.

*Estudios de inhalación en ratas usando polvos de Sumatriptán- $\text{Na}_2\text{FDKP}$ :* En estos experimentos se usaron polvos preparados como se ha descrito anteriormente. El perfil FC del sumatriptán administrado como polvo de sumatriptán- $\text{Na}_2\text{FDKP}$  (37,4 % de sumatriptán en peso) por insuflación pulmonar se evaluó y comparó con la pulverización nasal de sumatriptán administrada por instilación pulmonar o sumatriptán administrado por inyección intravenosa o inyección subcutánea en ratas Sprink Dawley hembra (n = 6/grupo) (Tabla 5).

Tabla 5

Grupo	Artículo de ensayo	Dosis de Sumatriptán conseguida (mg)
1	Control de aire	0
2	Sumatriptán por inyección intravenosa	0,358
3	Sumatriptán por inyección subcutánea	0,358
4	Pulverización nasal de Sumatriptán por instilación pulmonar	0,483
5	Polvo de Sumatriptán- $\text{Na}_2\text{FDKP}$ por insuflación pulmonar	0,169 *

\* dosis conseguida media

Se recogieron muestras de sangre para el análisis de sumatriptán antes de la dosificación y 2, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 y 240 minutos después de la dosificación. Los animales se dividieron en dos subconjuntos (n = 3/punto temporal) para la recogida de sangre. El sumatriptán en suero se analizó usando un ensayo por CLEM establecido.

La concentración máxima y la biodisponibilidad del sumatriptán insuflado como polvo de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP fueron superiores a las del sumatriptán administrado por instilación de líquido (formulación en pulverización nasal) y comparable a las del sumatriptán administrado por inyección subcutánea (Figura 3). La FIG. 3 muestra que el tiempo hasta la concentración máxima fue de 5 minutos en el grupo de insuflación frente a 15 minutos en el grupo de instilación pulmonar de líquido. La exposición generalizada con dosis normalizada fue similar para la insuflación pulmonar de sumatriptán y la instilación pulmonar de líquido, pero los perfiles FC fueron bastante diferentes. El sumatriptán se toleró bien en todos los grupos de tratamiento. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando métodos no compartimentales y el programa de regresión no lineal WinNonlin v5.2 (Tabla 5) basándose en la curva de concentración media (n = 3/punto temporal/formulación) después de la corrección por la dosis administrada real. La Tabla 6 resume los datos farmacocinéticos representativos en ratas Sprague Dawley hembra.

Tabla 6

Grupo	Vía	ABC (min, ng/ml)/mg	C <sub>máx</sub> ng/ml/mg	t <sub>máx</sub> min	t <sub>1/2</sub> min	Biodisponibilidad %
2	IV	273.729	26.719	2	30,4	100
3	SC	99.583	2309	5	36,6	36,4
4	LIS	70.063	776	15	45,8	25,6
5	SIN	69.411	2145	5	24	25,4

\* IV = Inyección intravenosa; SC = inyección subcutánea; LIS = instilación pulmonar de líquido; INS = insuflación pulmonar

Es evidente que la biodisponibilidad del sumatriptán administrado como polvo de sumatriptán Na<sub>2</sub>FDKP por insuflación pulmonar fue comparable a la pulverización nasal de sumatriptán administrada por instilación de líquido, pero su perfil FC (t<sub>máx</sub>, C<sub>máx</sub>) se parecía al de la inyección SC.

### EJEMPLO 3

#### Polvo seco de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP – Estudios FC y FD en perros Beagle

Estudio farmacodinámico: Los perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos de sumatriptán se evaluaron en un modelo de migraña aceptado en perros anestesiados. La patogenia de la migraña se debe principalmente a un período marcado y prolongado de vasodilatación de los vasos craneales. Se indujo un modelo de migraña mediante una única inyección intraarterial de capsaicina que produce vasodilatación carotídea. Los animales recibieron control de aire (n = 2), sumatriptán por instilación intranasal usando un micro pulverizador (0,28 mg/kg; n = 3), polvo de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP por insuflación pulmonar (0,28 mg/kg; n = 3) o sumatriptán por inyección intravenosa en bolo en un vaso periférico (0,03 mg/kg; n = 2). Se controlaron la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, diastólica y arterial media, y el flujo sanguíneo y el diámetro de la carótida (flujo medio, máximo, mínimo) y se registraron de forma continua. Los datos se recogieron de forma continua y se notificaron como promedios de 1 minuto en puntos temporales específicos después de la administración de sumatriptán. El resumen del estudio se presenta en las Tablas 7 y los resultados se muestran en la FIG. 5.

Tabla 7. Diseño experimental

Grupo N.º	Número de animales	Modelo de inducción	Material de ensayo	Niveles de dosis (mg/kg)	Pauta de dosis <sup>a,b</sup>	Período de control
1	2	Capsaicina administrada por vía intraarterial a través de una infusión de 1 minuto (56 µg/min; 1 ml/min)	Control	0	Intraqueal (insuflador)	30 minutos de valor basal estable seguidos de 5 minutos de control después de la administración de capsaicina y antes de la administración de sumatriptán.  El control continuó durante al menos 3 horas después de la dosificación con el artículo de ensayo
2	3		Sumatriptán <sup>c</sup>	0,28	Pulverización nasal (micropulverizador)	
3	3		Polvo de Sumatriptán Na <sub>2</sub> FDKP	0,29 <sup>d</sup>	Intraqueal (insuflador)	
4	2		Sumatriptán <sup>c</sup>	0,030	Intravenosa	

<sup>a</sup> Los animales se anestesiaron durante todos los procedimientos de dosificación.

<sup>b</sup> La dosificación con el artículo de ensayo apropiado comenzó 5 minutos después de la inducción del modelo.

<sup>c</sup> Producto disponible en el mercado (Imitrex®).

<sup>d</sup> Equivalente a dosis de polvo de 0,75 mg/kg basada en un contenido del 38 % del principio activo polvo de Sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP.

Se recogieron muestras de sangre de los perros para el análisis de sumatriptán antes de la dosificación y 2, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 y 240 minutos después de la dosificación. El sumatriptán en suero se analizó usando un ensayo de CLEM establecido.

- 5 Basándose en los datos de FC, un animal en el grupo tratado con polvo de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP pareció no haber recibido artículo de ensayo, presumiblemente debido a dificultades técnicas. Este animal mostró una vasoconstricción inusualmente marcada que era sospechosa. Otro animal en este grupo mostró una vasoconstricción pobre y altos niveles de exposición al sumatriptán. Se asumió que los tubos para las muestras de sangre de estos dos animales se cambiaron inadvertidamente durante la recogida. Por tanto, los datos presentados  
10 en el presente documento se evaluaron con (n = 3) y sin (n = 2) el animal mal dosificado. Ambos conjuntos de datos sugieren resultados similares.

La presión arterial y la frecuencia cardíaca no se modificaron por la administración de sumatriptán o artículo de control, independientemente de la vía de administración. La exposición sistémica de sumatriptán se asoció a reducciones de la vasodilatación. Todos los grupos, incluyendo el control, tuvieron una reducción de los diámetros de la arteria carótida desde el final de la administración de capsaicina hasta 3 horas después de la dosificación. La insuflación de polvo de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP dio como resultado una constricción más pronunciada de la arteria carótida que las vías intranasal e intravenosa de administración. La magnitud de la vasoconstricción varió significativamente entre los grupos de dosis, por lo que los datos se analizaron en términos del diámetro del vaso  
15 con respecto al diámetro basal o como un cambio en el diámetro del vaso desde el final de la dosificación de capsaicina o desde el momento basal.

Los perfiles farmacocinéticos de sumatriptán administrados como polvo seco, pulverización nasal o inyección intravenosa de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP (FIG. 4) fueron coherentes con el estudio FC anterior en ratas. La FIG. 4  
25 representa el perfil farmacocinético del polvo de sal de FDKP de sumatriptán (38 % de sumatriptán) administrado por insuflación pulmonar, sumatriptán administrado por instilación nasal e inyección intravenosa en perras en la que los datos se representan como  $\pm$  DT. Los datos muestran que el tiempo hasta las concentraciones medias máximas de sumatriptán circulante ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue de 5 minutos para el polvo de sal de sumatriptán-FDKP y de 60 minutos para la instilación nasal. A pesar de que la  $C_{m\acute{a}x}$  y la biodisponibilidad fueron mucho más bajas para el polvo seco de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP, los animales insuflados con sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP presentaron una respuesta farmacodinámica similar pero más rápida que los que recibieron la pulverización nasal.  
30

La FIG. 5 muestra los resultados de estos experimentos. Los datos indican que la reducción en el diámetro del vaso desde el final de la capsaicina hasta el final del experimento fue mayor en el grupo tratado con el polvo de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP. La variabilidad en la vasodilatación inicial entre los grupos complica el análisis, pero el Grupo 2 (pulverización nasal) y el Grupo 3 (polvo seco de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP) respondieron de forma comparable a la capsaicina. El grupo tratado con polvo seco de sumatriptán-Na<sub>2</sub>FDKP experimentó una constricción neta más grande en los vasos sanguíneos y, además, el efecto tuvo un inicio de acción más rápido.  
35

Aunque la invención se ha mostrado y descrito en particular con referencia a realizaciones particulares, se apreciará que las variaciones de las características y funciones desveladas anteriormente y otras, o alternativas de las mismas, pueden combinarse deseablemente en muchos otros sistemas o aplicaciones diferentes. Además, los expertos en la materia podrán realizar posteriormente diversas alternativas, modificaciones, variaciones o mejoras imprevistas de la misma, que también han de incluirse en las siguientes reivindicaciones.  
40

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, las condiciones de reacción, etc., utilizadas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones han de entenderse modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener mediante la presente invención. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo habituales. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el alcance amplio de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se informan con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores que son resultado necesariamente de la desviación típica encontrada en sus respectivas mediciones de ensayo.  
45  
50  
55

Los términos "un", "una", "el" y "la" y referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) han de interpretarse de modo que incluyan tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. La enumeración de los intervalos de valores en el presente documento tiene por objeto servir como un  
60

método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera enumerado individualmente en el presente documento. Todos los métodos que se describen en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o de una expresión de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionada en el presente documento pretende simplemente iluminar mejor la invención y no plantea una limitación del alcance de la invención reivindicada de otro modo. Ninguna expresión de la memoria descriptiva ha de interpretarse como un indicador de ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos o realizaciones alternativos que se desvelan en el presente documento no han de interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede denominarse y reivindicarse individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentre en el presente documento. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo pueden incluirse o suprimirse de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce cualquier inclusión o retirada, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo modificado, cumpliendo de este modo con la descripción escrita de todos los grupos de Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

En el presente documento se describen determinadas realizaciones de la presente invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores de realizar la invención. Por supuesto, las variaciones de estas realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la materia tras leer la descripción anterior. El inventor espera que los expertos en la materia empleen dichas variaciones según sea apropiado y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de otra manera que la descrita específicamente en el presente documento. En consecuencia, la presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto enunciada en las reivindicaciones adjuntas al presente documento según lo permitido por la ley aplicable. Además, la invención abarca cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de los mismos a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente.

Además, se han hecho numerosas referencias a patentes y publicaciones impresas en toda la presente memoria descriptiva. Cada una de las referencias y las publicaciones impresas citadas anteriormente se incorporan individualmente en el presente documento por referencia en su totalidad.

Para concluir, ha de entenderse que las realizaciones que se desvelan en el presente documento son ilustrativas de los principios de la presente invención. Otras modificaciones que pueden emplearse están dentro del alcance de la invención. Por tanto, a modo de ejemplo, pero no de limitación, pueden usarse configuraciones alternativas de la presente invención de acuerdo con el contenido del presente documento. En consecuencia, la presente invención no se limita precisamente a lo que se muestra y se describe.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de polvo seco para la administración a un mamífero para su uso en el tratamiento de los síntomas asociados a la migraña, que comprende una cantidad eficaz de un triptán seleccionado entre el grupo que consiste en sumatriptán, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, un aminoácido alifático y una dicetopiperazina o una sal de la misma.
2. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el triptán es succinato de sumatriptán o benzoato de rizatriptán.
3. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 3,6-bis[(N-fumaril-4-aminobutil)]-2,5-dicetopiperazina o una sal de la misma, y sumatriptán.
4. La composición farmacéutica para el uso de las reivindicaciones 2 o 3, en la que el triptán es sumatriptán y está en una cantidad superior a 1 mg en la composición.
5. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el aminoácido alifático es alanina, glicina, leucina, L-leucina, isoleucina, norleucina o serina.
6. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 5, en la que el aminoácido alifático está en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 30 % en peso de la composición.
7. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la dicetopiperazina es 2,5-diceto-3,6-di(4-X-aminobutil)piperazina; en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en succinilo, glutarilo, maleilo y fumarilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
8. La composición farmacéutica para el uso de las reivindicaciones anteriores, en la que la dicetopiperazina es 3,6-bis[(N-fumaril-4-aminobutil)]-2,5-dicetopiperazina o una sal de la misma, en la que la sal es opcionalmente sal disódica de 3,6-bis[(N-fumaril-4-aminobutil)]-2,5-dicetopiperazina.
9. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica se fabrica en forma de una dosis unitaria para la inhalación oral.
10. La composición farmacéutica para el uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica es para la administración por inhalación, opcionalmente para la administración por inhalación pulmonar usando un sistema de inhalación de polvo seco accionado por respiración, tal como un sistema de inhalación de polvo seco accionado por respiración que comprende un cartucho que contiene la composición farmacéutica.
11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica es para tratar el dolor de cabeza moderado a grave asociado a la migraña.
12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la composición farmacéutica comprende: una composición de polvo seco que comprende 3,6-bis[(N-fumaril-4-aminobutil)]-2,5-dicetopiperazina, L-leucina y un triptán; y en donde la composición de polvo seco es para la administración por inhalación oral.
13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la dicetopiperazina está en forma de sal.
14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la dicetopiperazina no está en forma de sal.

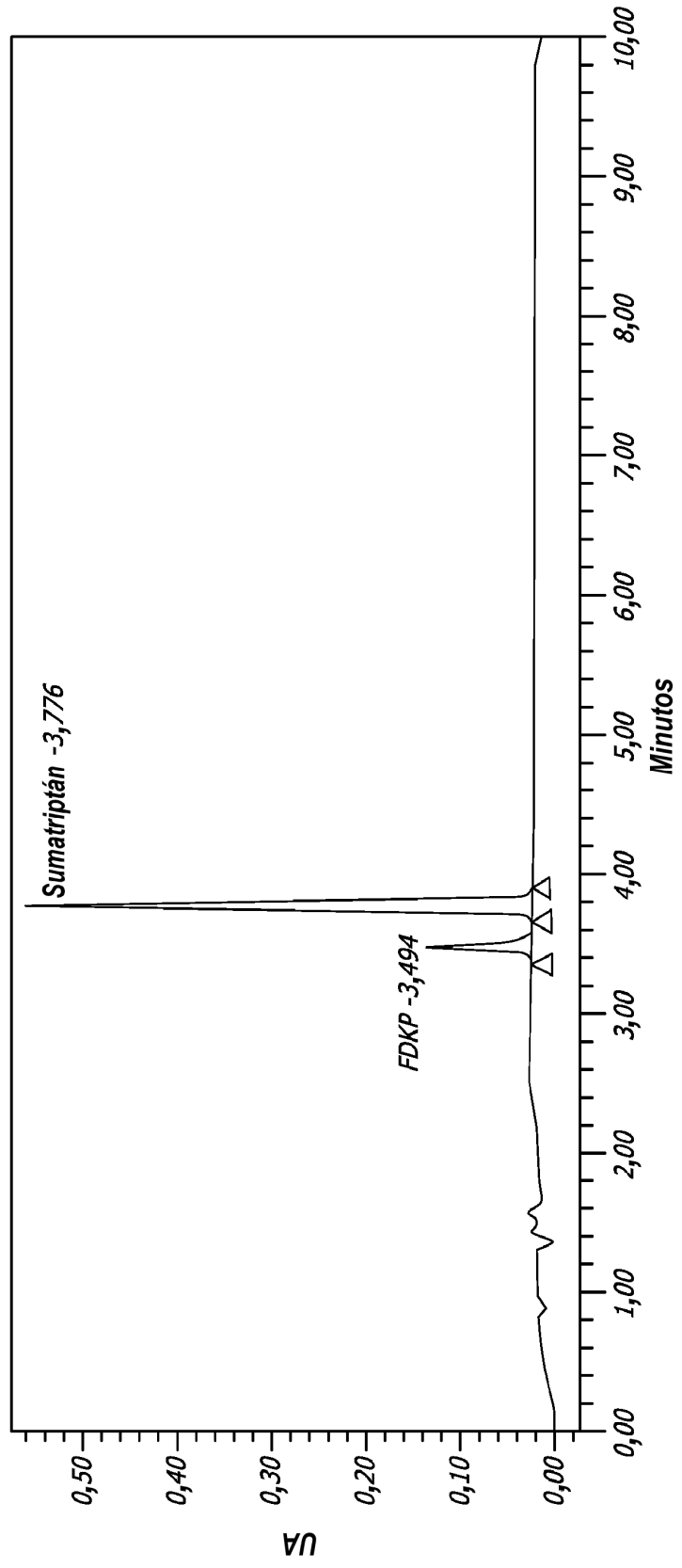


FIG. 1

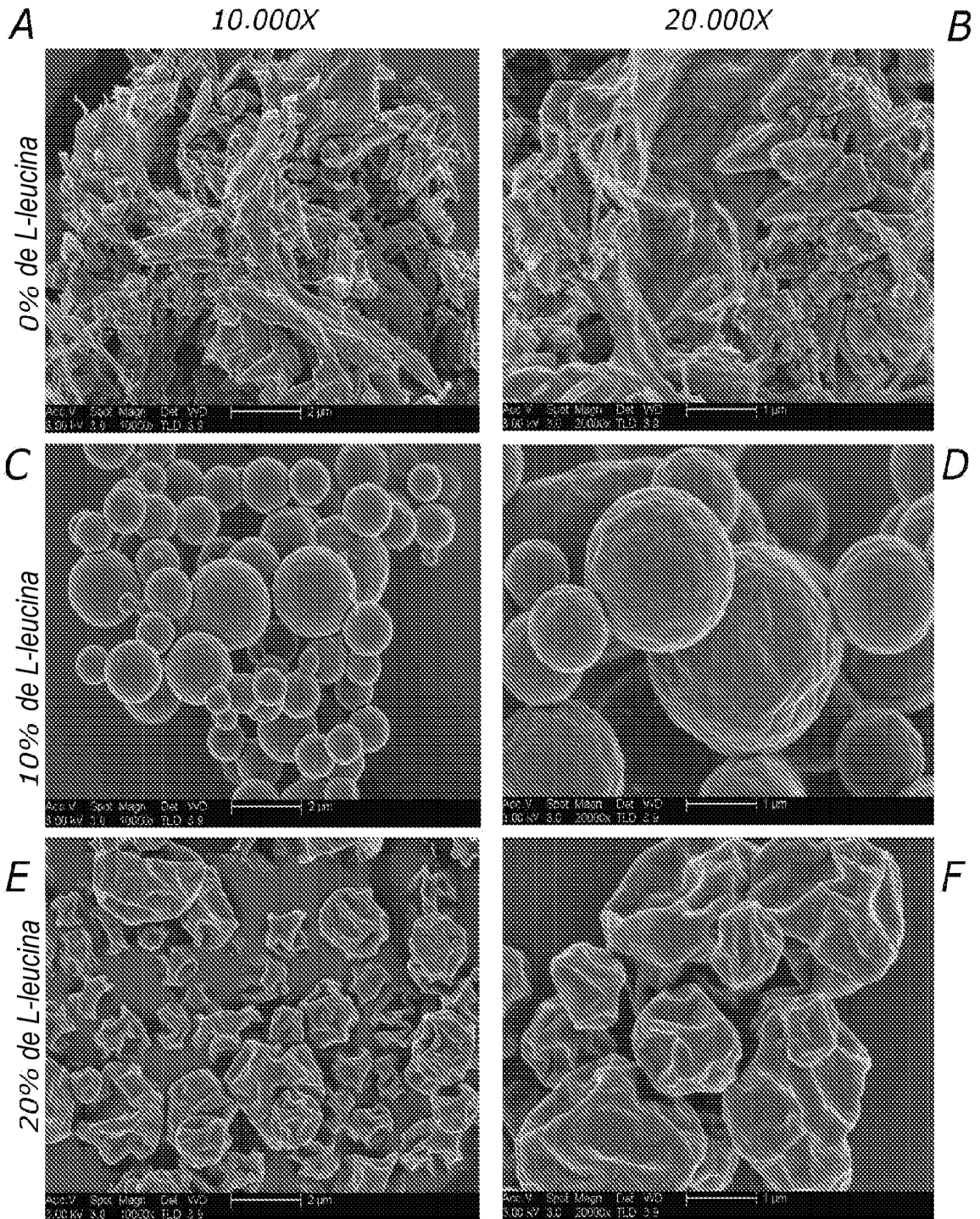
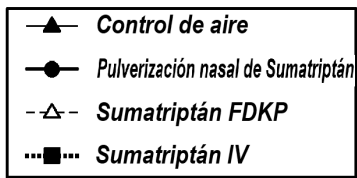
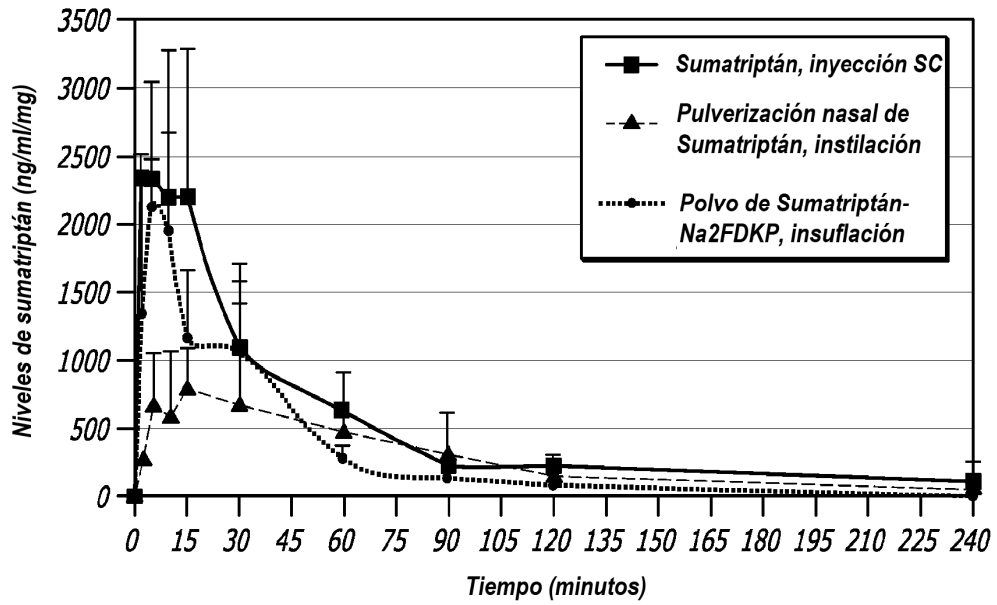


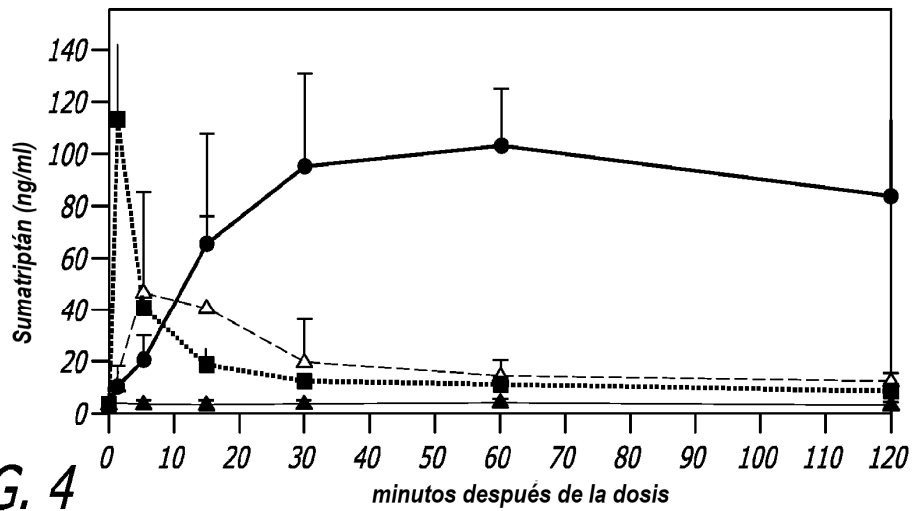
FIG. 2



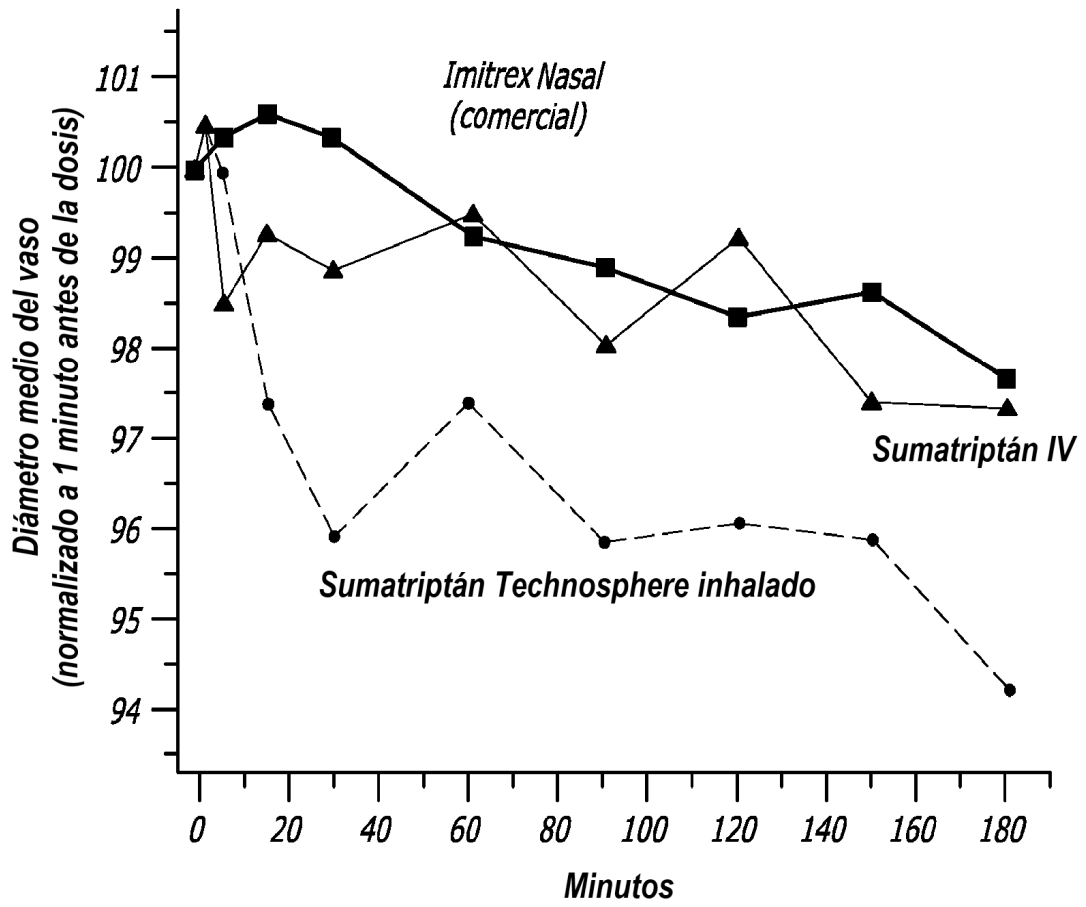
**FIG. 3**



Niveles medios de sumatriptán en perros



**FIG. 4**



**FIG. 5**