

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 388**

51 Int. Cl.:

C07D 241/08 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

B01D 1/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/029491**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14144895**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14721140 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 2970149**

54 Título: **Composiciones y métodos de dicetopiperazina microcristalina**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361800520 P

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

17.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WILSON, BRYAN, R.;
GUARNERI, JOSEPH, J. y
GRANT, MARSHALL, L.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 754 388 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

Composiciones y métodos de dicetopiperazina microcristalina

Campo técnico

5 En la presente memoria descriptiva se describen partículas de dicetopiperazina (DKP) microcristalinas, composiciones, métodos para preparar las partículas y un método para usar las partículas. En particular, las partículas pueden ser usadas como un sistema de suministro para fármacos o gentes activos en el tratamiento de enfermedades o trastornos, por ejemplo, los de origen endocrino, incluidas diabetes y obesidad.

Antecedentes

10 El suministro de fármacos ha sido un problema importante durante muchos años, particularmente cuando el compuesto que va a ser suministrado es inestable bajo las condiciones existentes en el tracto gastrointestinal cuando es administrado por vía oral a un sujeto, antes de alcanzar su lugar de destino. Por ejemplo, es preferible en muchos casos administrar fármacos por vía oral, especialmente en términos de facilidad de administración, cumplimiento del paciente y coste disminuido. Sin embargo, muchos compuestos son ineficaces o exhiben una potencia baja o variable cuando son administrados por vía oral. Presumiblemente esto es porque los fármacos son inestables en las condiciones del tracto digestivo o porque son absorbidos de forma ineficaz.

15 Debido a los problemas asociados al suministro de fármacos orales, se ha explorado el suministro de fármacos a los pulmones. Por ejemplo, normalmente los fármacos suministrados a los pulmones están diseñados para tener un efecto sobre el tejido de los pulmones, por ejemplo, vasodilatadores, tensioactivos, agentes quimioterapéuticos o vacunas para la gripe u otras enfermedades respiratorias. Han sido suministros a los pulmones otros fármacos, que incluyen fármacos de nucleótidos, porque representan un tejido particularmente apropiado para el tratamiento, por ejemplo, de una terapia genética en la fibrosis quística, en la que son administrados a los pulmones vectores retrovirales que expresan una adenosina desaminasa defectiva.

20 Se puede realizar también el suministro de fármacos a los pulmones de agentes que tienen efectos sistémicos. Las ventajas de los pulmones para el suministro de agentes sistémicos incluyen la elevada área superficial y la facilidad de absorción por la superficie mucosal pulmonar. Los sistemas de suministro de fármacos pulmonares plantean muchas dificultades, por ejemplo, el uso de propelentes y la aerosolización de agentes biológicos como proteínas y péptidos puede conducir a una desnaturalización y una pérdida excesiva del agente que va a ser suministrado. Otro problema asociado con todas estas formas de suministro de fármacos pulmonares es que es difícil suministrar fármacos a los pulmones debido a problemas para conseguir que los fármacos atraviesen todas las barreras naturales, como los cilios que recubren la tráquea e intentar administrar un volumen y peso uniformes de fármaco.

Consecuentemente, hay motivos para la mejora del suministro pulmonar de fármacos.

Sumario

La presente descripción proporciona partículas microcristalinas mejoradas, composiciones y métodos para preparar las partículas y métodos que permiten un suministro mejorado de fármacos a los pulmones para tratar enfermedades y trastornos en un sujeto. Las opciones descritas en la presente memoria descriptiva mejoraron el suministro proporcionando composiciones de dicetopiperazina cristalina que comprenden partículas de dicetopiperazina microcristalinas que tienen una elevada capacidad de adsorción de fármaco, produciendo polvos que tienen un elevado contenido de fármaco de uno o más agentes activos. Los polvos preparados con las presentes partículas microcristalinas pueden suministrar un contenido de fármaco aumentado en menos cantidades de dosis de polvo, lo que puede facilitar el suministro de fármaco a un paciente. Los polvos se pueden preparar mediante diversos métodos que incluyen métodos que utilizan soluciones exentas de tensioactivos o soluciones que comprenden tensioactivos, dependiendo de los materiales de partida. La presente invención se define en las reivindicaciones que se acompañan y se refiere a partículas microcristalinas, composiciones que comprenden partículas microcristalinas y métodos para preparar partículas microcristalinas. Se describen realizaciones de la invención en los siguientes párrafos numerados:

(1). Una composición cristalina de 3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina que comprende una pluralidad de partículas microcristalinas de tamaño uniforme que tienen una estructura esférica hueca y que comprenden una envoltura que comprende cristallitos de fumaril-dicetopiperazina que no se autoensamblan, en que las partículas tienen un diámetro geométrico mediano volumétrico de menos de 5 µm, en las que las partículas se forman sin la presencia de un tensioactivo mediante un método que comprende la etapa de combinar 3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina disuelta en una disolución de amoníaco acuoso y una disolución de ácido acético y homogeneizar simultáneamente en un mezclador de cizallamiento elevado a presiones elevadas hasta 13,97 mPa para formar un precipitado; lavar el precipitado en suspensión con agua desionizada, concentrar la suspensión y secar la suspensión en un aparato de secado por aspersión.

(2). La composición del párrafo 1, en la que las partículas microcristalinas comprenden adicionalmente uno o más ingredientes activos.

(3). La composición del párrafo 2, en la que el uno o más ingredientes activos son un péptido, una proteína, una molécula de ácido nucleico o una molécula orgánica pequeña.

(4). La composición del párrafo 2, en la que el uno o más ingredientes activos son un agente vasoactivo, un agente neuroactivo que incluyen agonistas y antagonistas opioides, una hormona, un anticoagulante, un agente inmunomodulador, un agente citotóxico, un antibiótico, un agente antiviral, un antígeno, un agente infeccioso, un mediador inflamatorio, un agonista o antagonista de receptores de superficies celulares o un antígeno de superficies celulares.

(5). La composición del párrafo 4, en la que el uno o más ingredientes activos son un agente neuroactivo.

(6). La composición del párrafo 3, en la que el uno o más ingredientes activos son al menos uno de insulina o un análogo de la misma, una hormona paratiroidea o un análogo de la misma, calcitonina, glucagón, péptido 1 de tipo glucagón, oxintomodulina, péptido YY, leptina, una citoquina, una lipoquina, una encefalina, una ciclosporina, un anticuerpo anti-IL-8, un antagonista de IL-8 que incluye ABX-IL-8; una prostaglandina que incluye PG-12, un bloqueador de receptores de LTB que incluye LY2931 1, BIIL 284 y CP105696; un triptano como sumatriptano o palmitoleato, una hormona del crecimiento o sus análogos, una péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), ghrelina, obestatina, enterostatina, factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), amilina, análogos de amilina, clopidogrel, PPACK (D-fenilalanil-L-propil-L-arginina-clorometil-cetona), adiponectina, colecistoquinina (CCK), secretina, gastrina, motilina, somatostatina, péptido natriurético cerebral (BNP), péptido natriurético atrial (ANP), IGF-1, factor de liberación de hormona del crecimiento (GHRF), antagonista de receptor de precursor de integrina beta-4 (ITB4), analgésicos, nociceptina, nocistatina, orfanina FQ2, CGRP, angiotensina, sustancia P, neuroquinina A, un polipéptido pancreático, un neuropéptido Y, un péptido inductor del sueño delta o un péptido intestinal vasoactivo.

(7). Un método para preparar partículas de 3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina adecuadas para una administración pulmonar en forma de un polvo seco, comprendiendo el método:

a) formar partículas de dicetopiperazina según el párrafo 1 en una suspensión que tiene una distribución bimodal de los tamaños de partículas que varía en el intervalo de 0,05 μm a 10 μm ;

b) atomizar la suspensión usando un secador por aspersión bajo una corriente de aire o gas, y

c) reformar las partículas mediante secado por aspersión en forma de un polvo seco que comprende las partículas de dicetopiperazina microcristalinas que tienen esferas huecas.

(8). El método del párrafo 7, que comprende adicionalmente la etapa de añadir una disolución que comprende uno o más agentes activos a la suspensión de la etapa a).

(9). Una composición cristalina de 3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina según cualquiera de los párrafos 2-6, para ser usada en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el sistema endocrino en un paciente que lo necesita.

(10). Una composición cristalina de 3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina según el párrafo 4, para ser usada en el tratamiento de hiperglicemia y/o diabetes en un paciente que lo necesita.

Algunas opciones descritas en la presente memoria descriptiva pueden comprender polvos que comprenden una pluralidad de partículas microcristalinas sustancialmente uniformes, en que las partículas tienen una estructura esférica sustancialmente hueca y comprenden una envoltura que puede ser porosa y comprende cristallitos de dicetopiperazina que no se autoensamblan.

Algunas opciones descritas en la presente memoria descriptiva comprenden polvos que comprenden una pluralidad de partículas microcristalinas sustancialmente uniformes, en que las partículas tienen una estructura sustancialmente hueca y comprenden una envoltura que puede ser porosa t comprenden cristallitos de una dicetopiperazina que no se autoensamblan y las partículas tienen un diámetro geométrico mediano volumétrico menor que 5 μm .

En una opción particular descrita en la presente memoria descriptiva, hasta aproximadamente un 92% de las partículas microcristalinas tienen un diámetro geométrico mediano volumétrico de $\leq 5,8 \mu\text{m}$. En una opción descrita en la presente memoria descriptiva, la envoltura de las partículas está construida a partir del entrelazado de cristales de dicetopiperazina que tienen uno o más fármacos adsorbidos sobre sus superficies. En algunas opciones descritas en la presente memoria descriptiva, las partículas pueden atrapar el fármaco en su volumen vacío interior y/o combinaciones del fármaco adsorbido a la superficie de los cristallitos y fármaco atrapado en el volumen vacío interior de las esferas.

En algunas opciones descritas en la presente memoria descriptiva, se proporciona una composición de dicetopiperazina que comprende una pluralidad de partículas microcristalinas formadas de manera sustancialmente uniforme, en que las partículas tienen una estructura esférica sustancialmente hueca y comprenden una envoltura

que comprende cristallitos de una dicetopiperazina que no se autoensambla; en que las partículas se forman mediante un método que comprende la etapa de combinar una dicetopiperazina que tiene un contenido de isómero trans que varía en el intervalo de aproximadamente 45% a 65% en una disolución y una disolución de ácido acético sin la presencia de un tensioactivo y homogeneizar simultáneamente en un mezclador de cizallamiento elevado a presiones elevadas hasta 137,89 bares (2.000 psi) para formar un precipitado; lavar el precipitado en suspensión con agua desionizada; concentrar la suspensión y secar la suspensión en un aparato secador por aspersión.

El método puede comprender adicionalmente las etapas de añadir con mezcladura una disolución que comprende un agente activo o un ingrediente activo como un fármaco o agente bioactivo antes de la etapa de secado por aspersión de forma que el agente activo o ingrediente activo se adsorba y/o quede atrapado sobre o dentro de las partículas. Las partículas preparadas mediante este procedimiento pueden estar en el intervalo de tamaño submicrónico antes del secado por aspersión.

En algunas opciones descritas en la presente memoria descriptiva, se proporciona una composición de dicetopiperazina que comprende una pluralidad de partículas microcristalinas formadas de manera sustancialmente uniforme, en que las partículas tienen una estructura esférica sustancialmente hueca y comprenden una envoltura que comprende cristallitos de cetopiperazina que no se autoensamblan y las partículas tienen un diámetro geométrico medio volumétrico menor que igual a 5 µm; en que las partículas se forman mediante un método que comprende la etapa de combinar dicetopiperazina en una disolución y una disolución de ácido acético sin la presencia de un tensioactivo y homogeneizar simultáneamente en un mezclador de cizallamiento elevado a presiones elevadas de hasta 137,89 bares (2.000 psi) para formar un precipitado; lavar el precipitado en suspensión con agua desionizada; concentrar la suspensión y secar la suspensión en un aparato de secado por aspersión.

El método puede comprender adicionalmente las etapas de añadir con mezcladura una disolución que comprende un agente activo o un ingrediente activo como un fármaco o agente bioactivo antes de la etapa de secado por aspersión de manera que el agente activo y el ingrediente activo se adsorban y/o queden atrapados sobre o dentro de las partículas. Las partículas preparadas mediante este procedimiento pueden tener un intervalo de tamaño submicrónico antes del secado por aspersión.

En algunas opciones descritas en la presente memoria descriptiva, se proporciona una composición de dicetopiperazina que comprende una pluralidad de partículas microcristalinas formadas de manera sustancialmente uniforme, en que las partículas tienen una estructura esférica sustancialmente hueca y comprenden una envoltura que comprende cristallitos de una dicetopiperazina que no se autoensamblan y las partículas tienen un diámetro geométrico medio volumétrico menor a igual a 5 µm; en que las partículas se forman mediante un método que comprende la etapa de combinar dicetopiperazina en una disolución y una disolución de ácido acético sin la presencia de un tensioactivo y sin la presencia de un agente activo y homogeneizar simultáneamente en un mezclador de cizallamiento elevado a presiones elevadas hasta 137,89 bares (2.000 psi) para formar un precipitado; lavar el precipitado en suspensión con agua desionizada; concentrar la suspensión y secar la suspensión en un aparato de secado por aspersión.

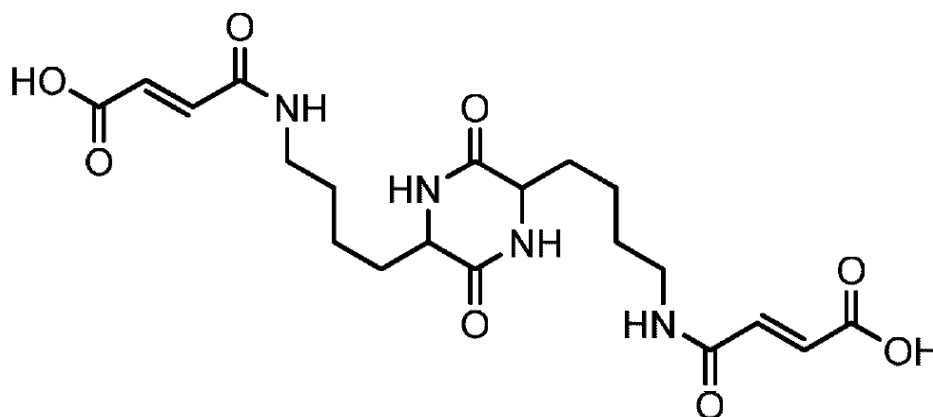
El método puede comprender adicionalmente las etapas de añadir con mezcladura una disolución que comprende un agente activo o un ingrediente activo como un fármaco o un agente bioactivo antes de la etapa de secado por aspersión, de forma que el agente activo o el ingrediente activo se adsorba y/o quede atrapado sobre o dentro de las partículas. Las partículas preparadas mediante este procedimiento pueden estar en un intervalo de tamaño submicrónico antes del secado por aspersión.

En una opción descrita en la presente memoria descriptiva, la composición puede comprender partículas de celulosa microcristalina que comprenden uno o más ingredientes activos; en que los ingredientes activos son péptidos, proteínas, moléculas de ácidos nucleicos, moléculas orgánicas pequeñas o sus combinaciones. En las opciones en las que el ingrediente activo es un péptido, oligopéptido, polipéptido o proteína, el péptido, oligopéptido, polipéptido o proteína puede ser una hormona endocrina, un neurotransmisor, un péptido vasoactivo, un péptido de receptor, un agonista o antagonista de receptor y similares. En algunas opciones descritas en la presente memoria descriptiva, la hormona es insulina, hormona paratiroidea, calcitonina, glucagón, péptido 1 de tipo glucagón, oxintomodulina, péptido YY, leptina o un análogo de dicha hormona endocrina. En algunas opciones descritas en la presente memoria descriptiva, pueden ser incorporados excipientes en las partículas mediante adición a una u otra o a todas las materias primas usadas en la etapa de secado por aspersión.

En una opción en la que la composición comprende insulina como ingrediente activo, las composiciones pueden contener insulina en una cantidad, por ejemplo, de hasta 9 o 10 unidades por miligramos de polvo para ser suministradas a un paciente. En esta opción, la insulina puede ser suministrada a un paciente en cantidades, por ejemplo, de 100 unidades en una inhalación única usando un inhalador de polvo seco. Las composiciones pueden ser administradas a un paciente que necesita insulina para el tratamiento de diabetes y/o hiperglicemia.

En un ejemplo de opción, la composición de dicetopiperazina cristalina comprende una dicetopiperazina de fórmula 2,5-diceto-3,6-bis(N-X-4-aminoalquil)piperazina, en la que alquilo indica un alquilo que contiene de 3 a 20 átomos de carbono, que incluye propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares; y su fórmula es, por ejemplo, 2,5-diceto-3,6-bis(N-X-4-aminobutil)piperazina, en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en fumarilo, succinilo,

maleilo, malonilo y glutarilo, o una sal de la misma. En una opción particular descrita en la presente memoria descriptiva, la dicetopiperazina es (bis-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-diceto-dicetopiperazina que tiene la fórmula:



5 En diversas opciones, se proporciona un método para preparar polvos secos que comprenden partículas microcristalinas adecuadas para una administración pulmonar; en que el método se puede llevar a cabo usando soluciones exentas de tensioactivos, o soluciones que comprenden un tensioactivo. En un aspecto, la dicetopiperazina comprende un contenido de isómero trans que varía en el intervalo de aproximadamente 45% a 65%.

10 Ciertas opciones descritas en la presente memoria descriptiva incluyen método para producir polvos secos que comprenden micropartículas cristalinas de dicetopiperazina a partir de materiales de partida que comprenden dicetopiperazinas de ácidos libres.

Ciertas opciones descritas en la presente memoria descriptiva incluyen métodos para producir polvos secos que comprenden micropartículas cristalinas de dicetopiperazina a partir de materiales de partida que comprenden sales de dicetopiperazina.

15 En una opción, el método comprende:

disolver una dicetopiperazina en amoníaco acuoso para formar una primera disolución;

alimentar la primera disolución y una segunda disolución que comprende aproximadamente 10,5% de ácido acético, simultáneamente, a un mezclador de cizallamiento elevado a un pH aproximado de menos de 6,0 bajo presión elevada;

20 homogeneizar la primera disolución y la segunda disolución para formar una suspensión que comprende cristalitas de la dicetopiperazina en la suspensión, en que la suspensión tiene una distribución bimodal de cristalitas que tienen tamaños de partículas que varían en el intervalo de aproximadamente 0,05 μm a aproximadamente 10 μm de diámetro;

atomizar la suspensión bajo una corriente de aire o gas; y

25 reformar las partículas mediante secado por aspersión en forma de un polvo seco que comprende las partículas microcristalinas que tienen esferas sustancialmente huecas.

En otra opción, el método comprende:

disolver una dicetopiperazina en hidróxido de sodio acuoso y, opcionalmente, un tensioactivo, para formar una primera disolución;

30 alimentar la primera disolución y una segunda disolución que comprende aproximadamente 10,5% de ácido acético y, opcionalmente, un tensioactivo, simultáneamente, a un mezclador de cizallamiento elevado a un pH aproximado de menos de 6,0 bajo presión elevada;

35 homogeneizar la primera disolución y la segunda disolución para formar una suspensión que comprende cristalitas de la dicetopiperazina en la suspensión, en que la suspensión tiene una distribución bimodal de cristalitas que tienen tamaños de partículas que varían en el intervalo de aproximadamente 0,05 μm a aproximadamente 10 μm de diámetro y que comprenden un contenido de isómero trans que varía en el intervalo de aproximadamente 45% a 65%;

atomizar la suspensión bajo una corriente de aire o de gas; y

reformar las partículas secando por aspersión en forma de un polvo seco que comprende las partículas microcristalinas que tienen esferas sustancialmente huecas.

En una opción, el método comprende:

disolver una dicetopiperazina en amoníaco acuoso para formar una primera disolución;

5 alimentar la primera disolución y una segunda disolución que comprende aproximadamente 10,5% de ácido acético, simultáneamente, a un mezclador de cizallamiento elevado a un pH aproximado de menos de 6,0 bajo presión elevada para formar una suspensión que comprende cristalitas de la dicetopiperazina en la suspensión, en que la suspensión tiene una distribución bimodal de cristalitas que tienen tamaños de partículas que varían en el intervalo de aproximadamente 0,05 μm a aproximadamente 10 μm de diámetro;

10 atomizar la suspensión bajo una corriente de aire o de gas; y

reformar las partículas mediante secado por aspersión en forma de un polvo seco que comprende las partículas microcristalinas que tienen esferas sustancialmente huecas.

El método puede comprender adicionalmente la etapa de añadir una tercera disolución a la suspensión de cristalitas de dicetopiperazina antes de atomizar la suspensión; en que la disolución contiene un fármaco o un ingrediente farmacéuticamente activo y la etapa de atomización se puede realizar usando una boquilla externa de mezcla de 2 fluidos en un secador por aspersión ajustado a un separador de ciclón de elevada eficacia bajo aire o gas, incluido gas nitrógeno.

En ciertas opciones descritas en la presente memoria descriptiva, las partículas en suspensión tienen una distribución de tamaños de partículas en forma de una curva bimodal, según se mide mediante difracción láser; en la que un primer pico de partículas tiene un tamaño medio de partículas de aproximadamente 0,2 μm a aproximadamente 0,4 μm y un segundo pico de partículas que tiene un tamaño medio de aproximadamente 2,1 μm a aproximadamente 2,4 μm de diámetro.

En algunas opciones descritas en la presente memoria descriptiva, la etapa a atomizar la suspensión usa una corriente de nitrógeno de aproximadamente 700 litros de nitrógeno por hora como el gas del procedimiento y la temperatura de la boquilla puede ser mantenida a aproximadamente 25°C.

Las partículas microcristalinas formadas mediante el método anterior no se autoensamblan cuando se ponen en suspensión en una disolución, como agua u otro disolvente de base acuosa. En una opción particular, el método comprende una dicetopiperazina de fórmula 2,5-diceto-3,6-bis(N-X-4-aminobutil)piperazina, en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en fumarilo, succinilo, maleilo, malonilo y glutarilo. En una opción específica, el método comprender homogeneizar en un mezclador de cizallamiento elevado una disolución de dicetopiperazina, en la que la dicetopiperazina es (bis-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina, o una sal de la misma, que incluye sales de disodio, dipotasio, magnesio, calcio y dilítico.

En una opción descrita en la presente memoria descriptiva, se obtiene una composición de dicetopiperazina cristalina que comprende una pluralidad de partículas microcristalinas de tamaño sustancialmente uniforme como un producto de la etapa de secado por aspersión.

En una opción descrita en la presente memoria descriptiva, se obtiene una composición de dicetopiperazina cristalina que comprende una pluralidad de partículas microcristalinas con una distribución de tamaños bimodal como un producto de la etapa de formación de cristalitas.

40 Cuando se usa una etapa de rotura, las especies más grandes de la distribución bimodal pueden ser desplazadas a tamaños más pequeños.

Algunas opciones comprenden un método para formar partículas microcristalinas de ácido de dicetopiperazina para preparar polvos secos que portan un gran contenido de fármaco comprenden el uso de una sal de dicetopiperazina como compuesto de partida, que incluyen sal de disodio de 2,5-diceto-3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)piperazina, comprendiendo el método:

45 disolver una sal de dicetopiperazina en agua que comprende un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 6% (p/p) para formar una primera disolución;

combinar la primera disolución con una segunda disolución que comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% (p/p) de ácido acético, de forma simultánea en un mezclador de cizallamiento elevado a un pH aproximado de menos de 6,0 bajo presión elevada;

50 homogeneizar la primera disolución y la segunda disolución para formar una suspensión que comprende cristalitas de la dicetopiperazina en la suspensión, en que la suspensión tiene una distribución bimodal de cristalitas que tienen tamaños de partículas que varían en el intervalo de aproximadamente 0,05 μm a aproximadamente 10 μm de diámetro;

atomizar la suspensión bajo una corriente de aire o de gas; y

reformular las partículas secado por aspersión en forma de un polvo seco que comprende partículas microcristalinas del ácido de dicetopiperazina que tiene esferas sustancialmente huecas.

- 5 En una opción específica, las partículas microcristalinas se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende preparar una primera disolución que comprende una dicetopiperazina en agua, por ejemplo, sal de disodio de 2,5-diceto-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)piperazina y un tensioactivo como polisorbato 80; preparar una segunda disolución que comprende ácido acético a una concentración de aproximadamente 10,5% (p/p) y un tensioactivo a una concentración de aproximadamente 0,5% (p/p); mezclar la primera disolución y la segunda disolución en un mezclador de cizallamiento elevado para formar una suspensión; opcionalmente, ensayar la suspensión para determinar la distribución de tamaños de partículas de forma que la suspensión comprenda una distribución bimodal de tamaños de partículas, con partículas que varían en tamaño desde aproximadamente 0,2 μm a aproximadamente 10 μm de diámetro, en que un primer pico de partículas tiene un diámetro medio de aproximadamente 0,4 μm y un segundo pico de partículas tiene un diámetro medio de aproximadamente 2,4 μm , y secar por aspersión la suspensión para obtener un polvo seco.
- 10
- 15 Algunas opciones pueden comprender una etapa de rotura para reducir el tamaño del grupo de tamaño mayor en la distribución bimodal, por ejemplo, utilizando ultrasonidos, agitación u homogeneización. En algunas opciones, la etapa de rotura se puede realizar antes de atomizar la suspensión.

- En opciones descritas en la presente memoria descriptiva, el método para preparar las partículas microcristalinas de dicetopiperazina pueden incluir adicionalmente una etapa de lavado usando agua desionizada. En una opción, la etapa de atomización se puede realizar, por ejemplo, usando una boquilla externa de mezcla de 2 fluidos en un secador por aspersión ajustado a un separador de ciclón de eficacia elevada.
- 20

- El método puede comprender adicionalmente la etapa de añadir una disolución que comprende uno o más agentes activos a la suspensión antes de dispersar y/o secar por aspersión, en que el agente activo es un péptido, un oligopéptido, un polipéptido, una proteína, una molécula de ácido nucleico o una molécula orgánica pequeña. Los péptidos pueden ser hormonas endocrinas que incluyen insulina, hormona paratiroidea, calcitonina, glucagón, péptido 1 tipo glucagón, oxintomodulina, péptido YY, leptina o un análogo de dicha hormona endocrina y similares. El método puede comprender opcionalmente la etapa de añadir una disolución que comprende un tensioactivo y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable que incluye aminoácidos como leucina, isoleucina y/o monosacáridos, disacáridos u oligosacáridos como lactosa, trehalosa y similares, o alcoholes de azúcares que incluyen manitol, sorbitol y similares.
- 25
- 30

- En otra opción descrita en la presente memoria descriptiva, se puede preparar una composición que comprende más de un agente activo usando el presente método. El método para preparar esta composición comprende las etapas de preparar partículas microcristalinas de dicetopiperazina que comprenden más de un agente activo, en que cada agente/ingrediente activo es tratado por separado en una disolución y añadido para separar suspensiones de partículas de dicetopiperazina y las condiciones de la disolución se alteran para favorecer la adsorción del agente activo sobre las superficies de los cristallitos, seguidamente se combinan dos o más suspensiones separadas que comprenden los agentes activos antes de dispersar y secar por aspersión las partículas. El polvo seco resultante comprende una composición que comprende dos o más ingredientes activos. En estas opciones, la cantidad de cada ingrediente en la composición puede ser controlada dependiendo de la necesidad del grupo de pacientes que va a ser tratado.
- 35
- 40

- En otra opción, el polvo seco comprende una composición que comprende 2,5-diceto-3,6-bis(N-X-4-aminobutil)piperazina, en que X es fumarilo y la composición comprende partículas microcristalinas sustancialmente homogéneas que comprenden un fármaco, en que las partículas son de forma sustancialmente esférica y tienen un núcleo sustancialmente hueco y los cristallitos forman una corteza de la esfera. En otra opción, los polvos secos comprenden una dicetopiperazina de fórmula 2,5-diceto-3,6-bis(N-X-4-aminobutil)piperazina y un fármaco, en que el fármaco es un péptido, en que el péptido puede ser de diversas longitudes de péptido, tamaños o pesos moleculares que incluyen insulina, péptido 1 de tipo glucagón, glucagón, exendina, hormona paratiroidea, calcitonina, oxitomodulina y similares.
- 45

- Se describen también en la presente memoria descriptiva sistemas de suministro de fármacos que comprenden un inhalador con o sin un cartucho, en que el cartucho es un recipiente de dosis unitaria de un medicamento en polvo seco, por ejemplo, un cartucho y un polvo que comprende las partículas basadas en la presente memoria descriptiva y un agente activo. En una opción, el sistema de suministro para ser usado con los polvos secos incluye un sistema de inhalación que comprende un inhalador de resistencia elevada que tiene conductos de aire que confieren una resistencia elevada al flujo de aire a través de los conductos, para desaglomerar y suministrar el polvo. En una opción, el sistema de inhalación tiene un valor de la resistencia, por ejemplo, de aproximadamente 0,065 a aproximadamente 0,200 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/litro por minuto. En algunas opciones, los polvos secos pueden ser suministrados eficazmente mediante inhalación con un sistema de inhalación en el que el diferencial de presión de inhalación pico puede variar en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 kPa, lo que puede producir caudales picos resultantes entre aproximadamente 7 y 70 litros por minuto. En algunas opciones, el sistema de inhalación
- 50
- 55

está configurado para proporcionar una dosis única descargando polvo del inhalador en forma de un flujo continuo, o como uno o más impulsos de polvo suministrado a un paciente. En algunas opciones descritas en la presente memoria descriptiva, el sistema inhalador de polvos secos comprende un equilibrio de flujo de peso predeterminado en el inhalador, en que los conductos del inhalador están diseñados para tener una distribución de flujo variada durante una inhalación. Por ejemplo, se suministra un equilibrio de flujo de aproximadamente 10% a 70% del flujo total que sale del inhalador y al paciente mediante uno o más orificios de suministro, en que el flujo de aire pasa a través de un conducto de aire diseñado con una zona para contener una formulación de polvo y en que se genera de aproximadamente 30% a 90% de flujo de aire a partir de otros conductos del inhalador durante una maniobra de inhalación. Además, un flujo de desviación, o flujo que no entra ni sale de la zona de contención de polvo, como a través de un cartucho, se puede volver a combinar con el flujo que sale del orificio de suministro de polvo en el inhalador para diluir, acelerar y finalmente desaglomerar el polvo fluidizado antes de salir de la pieza bucal. En una opción descrita en la presente memoria descriptiva, los caudales que varían en el intervalo de aproximadamente 7 a 70 litros por minutos dan lugar a más de un 75% del contenido del recipiente o cartucho suministrados en masas de relleno entre 1 y 50 mg. En algunas opciones, un sistema de inhalación como se describe en la presente memoria descriptiva puede emitir una fracción/relleno respirable de una dosis de polvo a porcentajes de más de 40% en una inhalación única, más de 50%, más de 60% o más de 70%.

En algunas opciones, los sistemas de suministro de fármacos que comprenden inhaladores pueden comprender inhaladores particularmente adecuados para ser usados con la morfología de las partículas que comprenden el polvo seco como, por ejemplo, una morfología cristalina o amorfa.

En opciones particulares, se proporciona un sistema de inhalación que comprende un inhalador de polvo seco, una formulación de polvo seco que comprende partículas microcristalinas de fumaril-dicetopiperazina que tiene un contenido de isómero trans de FDKP entre 45% y 65% y uno o más de un agente activo. En algunos aspectos de esta opción del sistema de inhalación, la formulación de polvo seco es proporcionada en un cartucho de dosis unitaria. Alternativamente, la formulación de polvo seco puede ser previamente introducida en el inhalador. En esta opción, la configuración estructural del sistema de inhalación permite que el mecanismo de desaglomeración del inhalador produzca fracciones respirables de más de 50%, es decir, más de la mitad del polvo contenido en el inhalador (cartucho) es emitido en forma de partículas de menos de 5,8 μm . Los inhaladores pueden descargar más de un 85% de un medicamento en polvo contenido en un recipiente durante la dosificación. En ciertas opciones, los inhaladores pueden descargar más de un 85% de un medicamento en polvo contenido en una inhalación única. En una opción, los inhaladores pueden descargar más de un 90% del contenido del cartucho o contenido del recipiente en menos de 3 segundos a presiones diferentes entre 2 y 5 kPa con masas de relleno que varían en un intervalo hasta 30 mg.

Las opciones descritas en la presente memoria descriptiva incluyen también métodos. En una opción descrita en la presente memoria descriptiva, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con el sistema endocrino que comprende administrar a una persona que lo necesita una formulación de polvo seco que comprende partículas microcristalinas de FDKP que comprenden una FDKP que puede tener un contenido de isómero trans de aproximadamente 45% a aproximadamente 65% y un fármaco adecuado para tratar dicha enfermedad o trastorno, en que las micropartículas son producidas mediante los presentes métodos. Otra opción incluye un método para tratar un trastorno relacionado con la insulina que comprende administrar un polvo seco que comprende partículas microcristalinas de FDKP anteriormente descritas a una persona que lo necesita. El método comprende administrar a un sujeto una formulación de polvo seco que comprende partículas microcristalinas de fumaril-dicetopiperazina que tienen un contenido de isómero trans que varía en el intervalo de aproximadamente 45 a 65%, en que las partículas son esferas huecas y no contienen tensioactivo alguno. En diversas opciones, un trastorno relacionado con la insulina puede incluir o excluir específicamente cualquiera o la totalidad de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 (fase luna de miel, fase posterior a luna de miel o ambas), diabetes mellitus de tipo 2, diabetes gestacional, hipoglicemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina, disfunción secretora, liberación dificultada en fase temprana de insulina, pérdida de la función pancreática de células β , pérdida de células β pancreáticas y trastorno metabólico. En una opción descrita en la presente memoria descriptiva, el polvo seco comprende insulina. En otras opciones, el polvo seco comprende oxintomodulina, péptido YY, leptina, oxitocina, glucagón, una exendina, análogos de GLP-1 de los mismos o sus combinaciones.

Otra opción descrita en la presente memoria descriptiva incluye un método de suministro de un péptido que incluye GLP-1, oxintomodulina, péptido YY, oxitocina o insulina a un paciente que lo necesita, que comprende administrar un polvo seco que comprende partículas microcristalinas de partículas microcristalinas de dicetopiperazina descritas en la presente memoria descriptiva al pulmón profundo mediante inhalación del polvo seco por el paciente. En aspectos de esta realización, se especifican características particulares de un sistema inhalador.

Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de los ejemplos descritos en la presente memoria descriptiva. La descripción se puede comprender mejor haciendo referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de opciones específicas expuestas en la presente memoria descriptiva.

Las FIGS. 1A y 1B son micrografías electrónicas de exploración (SEM) de partículas de fumaril-dicetopiperazina que comprenden insulina y que muestran las composiciones sólidas de las partículas liofilizadas a un aumento bajo (1A) y elevado (1B).

- 5 La FIG. 2 expone una representación gráfica de la distribución del tamaño de partículas de las partículas expuestas en las FIGS. 1A y 1B medida mediante la escala de función de densidad de probabilidades (pdf, izquierda eje y) y función de distribución acumulativa (cdf, derecha eje y).

- 10 La FIG. 3 expone una representación gráfica de la distribución de tamaños de partículas de partículas obtenidas a partir de una opción descrita en la presente memoria descriptiva preparada a partir de una suspensión en la que las partículas microcristalinas de forman sin tensioactivo en cualquiera de las soluciones usadas. El gráfico muestra una distribución bimodal típica de las partículas microcristalinas medida mediante la escala de la función de densidad de probabilidades (pdf, izquierda eje y) y la escala de la función de distribución acumulativa (cdf, derecha eje y).

La FIG. 4 expone una SEM a un aumento bajo (2500X) de partículas de FDKP recuperadas a partir de una opción descrita en la presente memoria descriptiva en la que una suspensión de partículas exenta de tensioactivo es liofilizada.

- 15 La FIG. 5 expone una representación gráfica de la distribución de tamaños de partículas liofilizadas en suspensión como se expone en la FIG. 4, formada sin tensioactivo y que muestra un aumento del tamaño de partículas medio mediante la escala de la función de densidad de probabilidades (pdf, izquierda eje y) y la escala de la función de distribución acumulativa (cdf, derecha eje y).

- 20 La FIG. 6 expone una SEM (a 2500X) de una opción descrita en la presente memoria descriptiva que muestra partículas microcristalinas preparadas a partir de soluciones exentas de tensioactivos que fueron secadas por aspersión.

La FIG. 7 muestra una representación gráfica de la distribución de tamaños de partículas de partículas exentas de tensioactivos secadas por aspersión dispersadas en agua.

- 25 La FIG. 8 expone una representación gráfica de la distribución de tamaños de partículas de partículas exentas de tensioactivos secadas por aspersión dispersadas en HCl 0,01 M (pH 2).

La FIG. 9 expone una representación gráfica de la distribución de tamaños de partículas bimodal de una suspensión formada cristalizando Na_2FDKP con ácido acético en presencia de un tensioactivo.

Las FIGS. 10A y 10B exponen dos micrografías electrónicas de exploración de partículas preparadas secando por aspersión la suspensión de cristales preparados a partir de Na_2FDKP a aumentos de 2.500X (10A) y 10.000X (10B).

- 30 Las FIGS. 11A y 11B exponen micrografías electrónicas de exploración de partículas de FDKP exentas de tensioactivos secadas por aspersión con insulina aproximadamente al 10% p a aumentos de 2.500X (11A) y 5.000X (11B).

Las FIGS. 12A y 12B son dos micrografías electrónicas de exploración de partículas preparadas secando por aspersión la suspensión de cristales preparada a partir de Na_2DKP a un aumento de 2.500X (12A) y 10.000X (12B).

- 35 La FIG. 13 expone una representación gráfica de la distribución de tamaños de partículas formadas secando por aspersión una suspensión de FDKP cristalizada a partir de una disolución de Na_2FDKP y polisorbato 80. Las partículas se dispersaron en agua para la medición.

- 40 La FIG. 14 expone una representación gráfica de las distribuciones de tamaños de partículas de un polvo de combinación secado por aspersión y la suspensión de cristallitos con los agentes activos individuales. El número 1 representa la distribución de tamaños de partículas de la composición de polvo microcristalino combinado que comprende dos agentes activos diferentes; en suspensión de partículas de agente activo de dicetopiperazina separado, en que una composición contenía partículas de FDKP-GLP-1 y la otra contenía FDKP-insulina (3) en suspensiones que se combinaron antes de ser secadas por aspersión.

Descripción detallada

- 45 Como se ha establecido, el suministro de fármacos a los pulmones presenta muchas ventajas. Sin embargo, es difícil suministrar fármacos a los pulmones debido a problemas en el transporte de los fármacos tras pasar las barreras físicas naturales en un volumen uniforme y el peso del fármaco. En la presente memoria descriptiva se describen composiciones cristalinas de dicetopiperazina, polvos secos y métodos para preparar las partículas. La composición cristalina y el polvo seco a partir de la misma comprenden partículas microcristalinas de dicetopiperazinas, que son esferas definidas de forma sustancialmente uniforme que comprenden una envoltura que comprende cristallitos de la dicetopiperazina y un núcleo. En algunas opciones el núcleo puede estar hueco. En una opción, la dicetopiperazina tiene un contenido de isómero trans definido que puede ser beneficioso para las partículas como agentes de suministro de fármacos, métodos para preparar las partículas y métodos de tratamiento
- 50

que usan las partículas. Las partículas descritas en la presente memoria descriptiva tienen una capacidad superior para portar y suministrar un contenido de fármacos al paciente en dosis más pequeñas que las partículas estándar de la técnica anterior.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, un "análogo" incluye compuestos que tienen una analogía estructural a otro compuesto. por tanto, los compuestos que tienen una analogía estructural a otro (un compuesto parental) que emulan la actividad biológica o química del compuesto parental son análogos. No hay números mínimos o máximos de sustituciones elementales o de grupos funcionales necesarias para cualificar un compuesto como un análogo, con la condición de que el análogo sea capaz de imitar, de una forma relevante, idéntica, complementaria o competitiva las propiedades biológicas o químicas del compuesto parental. En algunos casos, un análogo comprende un fragmento del compuesto parental en aislamiento o unido a otra molécula y puede contener también otras alteraciones. Los análogos de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden tener una actividad igual, menor o mayor que sus compuestos parentales.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "micropartícula" se refiere a una partícula con un diámetro de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 μm , independientemente de la estructura exterior o interior precisa. Las micropartículas que tienen un diámetro entre aproximadamente 0,5 h aproximadamente 10 micrómetros pueden alcanzar los pulmones y atravesar satisfactoriamente la mayoría de las barreras naturales. Es necesario un diámetro de menos de aproximadamente 10 micrómetros para recorrer la trayectoria de la garganta y es necesario un diámetro de aproximadamente 0,5 micrómetros o más para exhalar la exhalación. Para alcanzar el pulmón profundo) o zona alveolar), en la que se cree que se produce la absorción más eficaz, es preferido maximizar la proporción de partícula contenidas en la "fracción respirable" (RF), generalmente aceptada por las partículas con un diámetro aerodinámico de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,7 micrómetros, aunque algunas referencias usan intervalos algo diferentes, medidos usando técnicas estándar, por ejemplo, con un dispositivo Andersen Cascade Impactor. Se pueden usar otros impactadores para medir el tamaño de partículas aerodinámico como en dispositivo NEXT GENERATION IMPACTOR® (NGI®, MSP Corporation), para lo cual la fracción respirable se define mediante un tamaño aerodinámico similar, por ejemplo, $< 6,4 \mu\text{m}$. En algunas opciones, se usa un aparato de difracción láser del sistema de inhalación. Por ejemplo, en diversas opciones el cartucho con un vaciado de $\geq 80\%$, 85% o 90% y descrito en la solicitud de patente de EE.UU. n° de Serie 12/727.179, presentada el 18 de marzo de 2010, en el que se mide el diámetro geométrico mediano volumétrico (VMGD) de las partículas para valorar el rendimiento un VMGD de partículas emitidas de $\leq 12,5 \mu\text{m}$, $\leq 7,0 \mu\text{m}$, $\leq 5,8 \mu\text{m}$ o $\leq 4,8 \mu\text{m}$ pueden indicar un rendimiento aerodinámico progresivamente mejor. Las opciones descritas en la presente memoria descriptiva muestran que las partículas de FDKP con un contenido de isómero trans entre aproximadamente 45% y aproximadamente 65% exhiben características beneficiosas para el suministro de fármacos a los pulmones, como un rendimiento aerodinámico mejorado.

La fracción respirable en el relleno (RF/relleno) representa el % de polvo en una dosis que es emitido desde un inhalador tras la descarga del contenido de polvo relleno para ser usado como la dosis, y que es adecuado para la respiración, es decir, el porcentaje de partículas de la dosis rellena que son emitidas con tamaños adecuados para el suministro pulmonar, que es una medida del rendimiento aerodinámico de partículas. Como se describe en la presente memoria descriptiva, un valor de RF/relleno de 40% o más de 40% refleja características aceptables del rendimiento aerodinámico. En algunas opciones descritas en la presente memoria descriptiva, la fracción respirable de un relleno puede ser de más de 50% . En un ejemplo de opción, una fracción respirable de relleno puede ser de hasta aproximadamente 80% , en que aproximadamente 80% del relleno es emitido con tamaños de partículas $< 5,8 \mu\text{m}$, medidos mediante el uso de técnicas estándar.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "polvo seco" se refiere a una composición en forma de partículas finas que no está puesta en suspensión o disuelta en un propelente, material portador u otro líquido. Esto no quiere decir necesariamente que esté implicada una ausencia completa de todas las moléculas de agua.

Los valores específicos de RF/relleno pueden depender del inhalador usado para suministrar el polvo. Los polvos generalmente tienden a aglomerarse y algunas partículas cristalinas de DKP forman polvos particularmente cohesivos. Una de las funciones del inhalador de polvo seco es desaglomerar el polvo de forma que las partículas resultantes comprendan una fracción respirable adecuada para suministrar una dosis por inhalación. Sin embargo, la desaglomeración de polvos cohesivos normalmente es incompleta por lo que la distribución de tamaños de partículas observada al medir la fracción respirable suministrada por un inhalador no coincidirá con la distribución de tamaños de las partículas primarias, es decir, el perfil se desplazará hacia partículas más grandes. Los diseños de inhaladores varían en su eficacia de desaglomeración y, por tanto, variará también el valor absoluto de FR/relleno observado usando diferentes diseños. Sin embargo, el RF/relleno óptimo como una función del contenido de isómeros será el mismo de un inhalador a otro.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la desviación típica de la medición para el método o dispositivo que está siendo empleado para determinar el valor.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "exenta de tensioactivos" se usa para indicar que no está presente tensioactivo alguno en ninguno de los reactivos, incluidas las soluciones y/o suspensiones usadas en

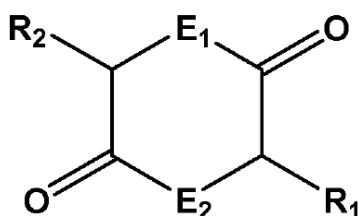
el procedimiento para preparar las partículas microcristalinas.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "cristalito" se usa para hacer referencia a las unidades cristalinas integrales de una partícula de dicetopiperazina, que puede tener tamaños variables.

- 5 Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "partículas microcristalinas" comprende los cristalitos de una piperazina que tienen una distribución de tamaños de partículas de 0,05 μm a aproximadamente 100 μm , medida mediante difracción láser que tiene tamaños de partículas de menos de 50 μm , menos de 20 μm o menos de 10 μm de diámetro. En una opción, los cristalitos pueden variar en el intervalo de tamaños de 0,01 a 1 μm .

Dicetopiperazinas

- 10 Una clase de agentes de suministro de fármacos que han sido usados para resolver problemas en las técnicas farmacéuticas, como la inestabilidad y/o escasa absorción de fármacos, son las 2,5-dicetopiperazinas. Las 2,5-dicetopiperazinas están representadas por el compuesto de fórmula genera 1, como se muestra a continuación, en la que E_1 y E_2 son independientemente N o, más en particular, NH. En otras opciones, E_1 y/o E_2 son independientemente un oxígeno o un nitrógeno, de forma que cuando uno cualquiera de los sustituyentes E_1 y E_2 es un oxígeno y el otro es un nitrógeno, la fórmula produce el análogo de sustitución dicetomorfolina, o cuando tanto E_1 como E_2 son oxígeno, la fórmula produce en análogo de sustitución dicetodioxano.
- 15



Fórmula 1

- Estas 2,5-dicetopiperazinas se ha mostrado que son útiles en el suministro de fármacos, particularmente los que portan grupos ácidos R_1 y R_2 como se describe, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n° 5.352.461 titulada " Self Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System ", 5.503.852 titulada " Method For Making Self-Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System", 6.071.497 titulada " Microparticles For Lung Delivery Comprising Diketopiperazine" y 6.331.318 titulada "Carbon-Substituted Diketopiperazine Delivery System". Las dicetopiperazinas se pueden formar como micropartículas que incorporan un fármaco o micropartículas en las que se puede adsorber un fármaco. La combinación de un fármaco y una dicetopiperazina puede conferir estabilidad del fármaco y/o características de absorción mejoradas. Estas micropartículas pueden ser administradas por diversas vías de administración. En forma de polvos secos, las micropartículas pueden ser suministradas por inhalación a zonas específicas del sistema respiratorio, incluidos los pulmones.
- 20
- 25

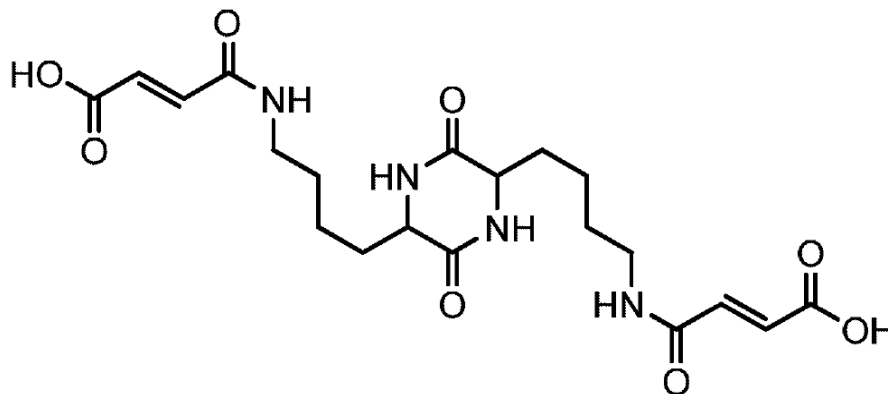
- Estas micropartículas de la técnica anterior se obtienen normalmente mediante precipitación basada en el pH del ácido (o base) libre, dando lugar a micropartículas autoensambladas comprendidas por placas cristalinas agregadas con una morfología reajustada. La estabilidad de la partícula puede ser mejorada mediante pequeñas cantidades de un tensioactivo, como polisorbato-80, en la disolución de DKP a partir de la cual se precipitan las partículas (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 7.799.344 titulada " Method of drug formulation based on increasing the affinity of crystalline microparticle surfaces for active agents"). Finalmente, el disolvente puede ser separado para obtener un polvo seco. Los métodos de separación del disolvente incluyen liofilización y secado por aspersión (vease, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 8.039.431 titulada "A method for improving the pharmaceutic properties of microparticles comprising diketopiperazine and an active agent" y la patente de EE.UU. n° 6.444.226 titulada " Purification and stabilization of peptide and protein pharmaceutical agents"). Las partículas descritas en la presente memoria descriptiva son distintas de las partículas de la técnica anterior en que son entidades física y morfológicamente distintas y están preparadas mediante un método mejorado. La presente descripción se refiere a FDKP que debe entenderse como el ácido libre o el anión disuelto.
- 30
- 35
- 40

Otras partículas de la técnica anterior se obtienen mediante secado por aspersión de soluciones de DKP para obtener partículas de las sales amorfas de DKP normalmente con una morfología esférica hundida como las descritas en las patentes de EE.UU. n° 7.820.676 y 8.278.308, tituladas " Diketopiperazine salts for drug delivery and related methods".

- 45 Los métodos para sintetizar dicetopiperazinas se describen, por ejemplo, por Katchalski, et al., J. Amer. Chem. Soc. 68, 879-880 (1946) y Kopple, et al., J. Org. Chem. 33(2), 862-864 (1968). La 2,5-diceto-3,6-di(aminobutil(piperazina (Katchalski et al. se refieren a la misma como anhídrido de lisina) se pueden preparar también a través de la ciclodimerización de N- ϵ -P-L-lisina en fenol fundido, análoga al método de Kopple, seguido de separación de los grupos (P) bloqueantes con un reactivo y condiciones apropiados. Por ejemplo, los grupos protectores CBz pueden

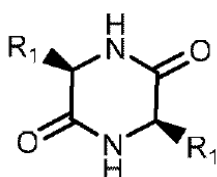
ser separados usando HBr 4,3 M en ácido acético. Esta vía usa un material de partida disponible en el comercio, implica condiciones de reacción que se describe que conservan la estereoquímica de los materiales de partida en el producto y se pueden adaptar a escala fácilmente todas las etapas para la fabricación. Se describen también métodos para sintetizar dicetopiperazinas en la patente de EE.UU. n° 7.709.639 titulada "Catalysis of Diketopiperazine Synthesis".

La fumaril-dicetopiperazina (bis-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-diceto-dicetopiperazina; FDKP) es una dicetopiperazina preferida para aplicaciones pulmonares:

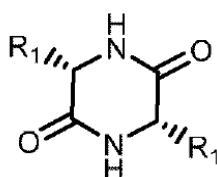


La FDKP proporciona una matriz de micropartículas beneficiosa porque tiene una baja solubilidad en ácido, pero es fácilmente soluble a pH neutro o básico. Estas propiedades permiten que la FDKP cristalice y los cristales se autoensamblen en forma de micropartículas bajo condiciones ácidas. Las partículas se disuelven fácilmente bajo condiciones fisiológicas en las que el pH es neutro. Como se ha indicado, las micropartículas que tienen un diámetro entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 μm pueden alcanzar los pulmones, atravesando satisfactoriamente la mayoría de las barreras naturales. Las partículas en este intervalo de tamaños pueden ser fácilmente preparadas a partir de FDKP.

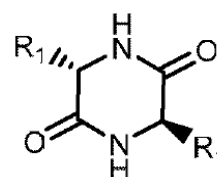
La FDKP posee dos centros asimétricos en el anillo de dicetopiperazina. La FDKP se fabrica en forma de una mezcla de isómeros geométricos que se identifican como "cis-FDKP" y "trans-FDKP", según la disposición de las cadenas laterales con relación al "anillo" central de dicetopiperazina. Los enantiómeros R,R y S,S tienen "brazos laterales" de propenil(amidobutilo) que en proyección desde el mismo plano del anillo de dicetopiperazina (A y B siguientes) y, por tanto, se denominan isómeros cis, mientras que el compuesto R,S tiene los "brazos laterales" en proyección desde lados de planos opuestos del anillo de dicetopiperazina (C siguiente) y se denomina isómero trans.



A



B



C

Han sido producidos polvos de micropartículas de FDKP con un rendimiento aerodinámico aceptable, al ser medido mediante RF/relleno con inhaladores moderadamente eficaces, como el inhalador MEDTONE® descrito en la patente de EE.UU. n° 7.464.706 titulada "Unit Dose Cartridge and Dry Powder Inhaler" a partir de FDKP con un contenido de isómero trans que varía en el intervalo de aproximadamente 45 a aproximadamente 65%. Las partículas con un contenido de isómero en este intervalo también tienen un buen rendimiento con inhaladores de eficacia elevada como los descritos en la patente de EE.UU. n° 8.499.757 titulada "A Dry Powder Inhaler and System for Drug Delivery", presentada el 12 de junio de 2009, patente de EE.UU. 8.424.518 titulada "Dry Powder Inhaler and System for Drug Delivery", presentada el 12 de junio de 2009, solicitud de patente de EE.UU. n° 13/941.365 titulada "Dry Powder Drug Delivery System and Methods", presentada el 12 de junio de 2013 y solicitud de patente de EE.UU. n° 12/717.884, titulada "Improved Dry Powder Drug Delivery System", presentada el 4 de marzo de 2010. Los polvos que comprenden micropartículas que contienen más de 65% de FDKP trans tienden a tener una relación RF/relleno inferior y más variable. Las micropartículas enriquecidas en isómero trans de FDKP tienen una morfología alterada y conducen también a suspensiones viscosas que son difíciles de tratar.

Las formulaciones de micropartículas de FDKP que tienen un contenido de isómero trans de aproximadamente 45% a aproximadamente 65% proporcionan polvos con propiedades aerodinámicas aceptables, como se describe en la

patente de EE.UU. n.º 8.227.409. Las formulaciones de partículas de FDKP que tienen un área superficial específica definida de menos de 67 m²/g proporcionan también polvos secos para inhalación con propiedades aerodinámicas aceptables, como se describe en la patente de EE.UU. n.º 8.551.528 titulada "Diketopiperazine Microparticles with Defined Specific Surface Areas", presentada el 11 de junio de 2010. Estos polvos de FDKP, sin embargo, tienden a ser cohesivos y el inhalador está diseñado para superar esta característica.

Por tanto, es deseable producir polvos de dicetopiperazina que tenga una composición de partículas que sea menos cohesiva, que puedan permitir un suministro de fármaco más eficaz y que impliquen un menor diseño del inhalador. La presente descripción ha descubierto que el presente método para preparar partículas microcristalinas de dicetopiperazina, como por ejemplo FDKP y sal de disodio de FDKP, proporciona polvos secos microcristalinos con un rendimiento aerodinámico aceptable y que los polvos son menos cohesivos, difieren en densidad, tienen una estructura física alternada y no se autoensamblan en suspensión y proporcionan una capacidad aumentada para el contenido de fármaco, que incluye el suministro de uno o más agentes activo, lo cual no estaba anticipado.

Se determinó que se podía obtener una consistencia mejorada de la homogeneidad de las partículas con un procedimiento diferente para preparar las micropartículas de dicetopiperazina. Los presentes métodos para preparar las composiciones y las composiciones que comprenden las presentes partículas microcristalinas de dicetopiperazina proporcionan polvos secos para una inhalación pulmonar con características aerodinámicas físicas y morfológicas beneficiosas.

Selección e incorporación de agentes activos

En ejemplos de opciones que comprenden FDKP, al menos en la medida en que las partículas microcristalinas descritas en la presente memoria descriptiva retengan el contenido de isómeros anterior, pueden adoptar otras características adicionales beneficiosas para un suministro al pulmón y/o para la adsorción de fármacos. La patente de EE.UU. n.º 6.428.771 titulada "Method for Drug Delivery to the Pulmonary System" describe el suministro de partículas de DKP al pulmón. La patente de EE.UU. n.º 6.444.226, titulada "Purification and Stabilization of Peptide and Protein Pharmaceutical Agents" describe métodos beneficiosos para adsorber fármacos sobre superficies de micropartículas. Las propiedades de las superficies de micropartículas pueden ser manipuladas para conseguir las características deseadas descritas en la patente de EE.UU. n.º 7.799.344 titulada "Method of Drug Formulation based on Increasing the Affinity of Crystalline Microparticle Surfaces for Active Agents". La patente de EE.UU. n.º 7.803.404 titulada "Method of Drug Formation based on Increasing the Affinity of Active Agents for Crystalline Microparticle Surfaces" describe métodos para favorecer la adsorción de agentes activos sobre micropartículas, como lo hace la patente de EE.UU. n.º 7.803.404. Estas enseñanzas pueden ser aplicadas a la adsorción del agente activo a cristallitos en suspensión, por ejemplo, antes del secado por aspersión.

Las partículas microcristalinas descritas en la presente memoria descriptiva pueden comprender uno o más agentes activos. Como se usa en la presente memoria descriptiva, un "agente activo", usado de forma intercambiable con "fármaco", se refiere a sustancias farmacéuticas, que incluyen productos farmacéuticos de moléculas pequeñas, productos biológicos y agentes bioactivos. Los agentes activos se pueden producir de forma natural, recombinante o de origen sintético, que incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, ácidos nucleicos, macromoléculas orgánicas, compuestos orgánicos sintéticos, polisacáridos y otros azúcares, ácidos grasos y lípidos y anticuerpos y sus fragmentos que incluyen, pero sin limitación, anticuerpos humanizados o quiméricos, F(ab), F(ab)₂, un anticuerpo de cadena única solo o fusionado a otros polipéptidos o anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico para antígenos cancerígenos. Los agentes activos se pueden clasificar en una variedad de actividades y clases biológicas, como agentes vasoactivos, agentes neuroactivos que incluyen agonistas y antagonistas opioides, hormonas, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, antibióticos, agentes antivirales, antígenos, agentes infecciosos, mediadores inflamatorios, hormonas, agonistas y antagonistas de receptores de superficies celulares y antígenos de superficies celulares. Más particularmente los agentes activos pueden incluir, de una manera no limitativa, citoquinas, lipoquinas, ancefalinas, alquinos, ciclosporinas, anticuerpos anti-IL-8, antagonistas de IL-8 que incluyen ABX-IL-8; prostaglandinas que incluyen PG-12, bloqueadores de receptores de LTB que incluyen LY29311, BIIL 284 6 CP105696; triptanos como sumatriptano y palmitoleato, insulina y sus análogos, hormonas del crecimiento y sus análogos, hormona paratiroidea (PTH) y sus análogos, péptidos relacionados con la hormona paratiroidea (PTHrP), ghrelina, obestatina, enterostatina, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), amilina, análogos de amilina, péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), clopidogrel, PPACK (D-fenilalanil-L-prolil-L-arginina-clorometil-cetona), oxintomodulina (OXM), péptido YY (3-36) (PYY), adiponectina, colecistoquinina (CCK), secretina, gastrina, glucagón, motilina, somatostatina, péptido natriurético cerebral (BNP), péptido natriurético atrial (ANP), IGF-1, factor de liberación de hormona del crecimiento (GHFR), antagonista de receptor de precursor beta-4 de integrina (ITB4), analgésicos, nociceptina, nociostatina, orfanina FQ2, calcitonina, DGRP, angiotensina, sustancia P, neuroquinina A, polipéptido pancreático, neuropéptido Y, péptido inductor del sueño delta y péptido intestina vasoactivo; y análogos de los agentes activos.

El contenido de fármaco que va a ser suministrado sobre las partículas microcristalinas formadas a partir de FDKP o sal de disodio de FDKP puede ser normalmente de más de 0,01% (p/p). En una opción descrita en la presente memoria descriptiva, el contenido de fármaco que va a ser suministrado con las partículas microcristalinas puede ser de aproximadamente 0,01% (p/p) a aproximadamente 75% (p/p); de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% (p/p), de aproximadamente 10% (p/p) a aproximadamente 30% (p/p) o de aproximadamente 10% a

aproximadamente 20% (p/p). En una opción, por ejemplo, si el fármaco es insulina, las presentes micropartículas comprenden normalmente de aproximadamente 10% a 45% (p/p), o de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% (p/p) de insulina. En ciertas opciones, el contenido de fármaco de las partículas puede variar dependiendo de la forma y el tamaño del fármaco que va a ser suministrado. En una opción en la que se usa GLP-1 como agente activo, el contenido de GLP-1 puede ser hasta 40% (p/p) del contenido del polvo.

En una opción, se puede preparar una composición que comprende más de un agente activo usando el presente método mediante adsorción, por ejemplo, uniendo el agente activo a los cristallitos antes de formar el polvo seco.

En una opción, se puede preparar una composición que comprende más de un agente activo usando el presente método atrapando el agente activo entre y en el seno de los cristallitos, por ejemplo, secando por aspersión el material, sin adsorber primero el agente activo a los cristallitos.

El método para preparar esta composición puede comprender las etapas de preparar partículas microcristalinas de dicetopiperazina que comprenden más de un agente activo; en que cada agente/ingrediente activo es tratado por separado en una disolución y añadido para separar las suspensiones de partículas de dicetopiperazina, seguidamente se combinan las dos o más suspensiones separadas que comprenden los agentes activos antes de dispersar y secar por aspersión las partículas.

En ciertas opciones descritas en la presente memoria descriptiva, los cristallitos se pueden mezclar con una disolución que comprenda uno o más agentes activos.

En ciertas opciones, los cristallitos se pueden mezclar con una disolución que comprenda uno o más agentes activos, en que las condiciones de disolución se alteran para favorecer la adsorción del agente activo sobre la superficie de los cristallitos.

Cada uno de los múltiples agentes activos puede ser adsorbido a una parte alícuota o especie de cristallitos. Los cristallitos adsorbidos en partes alícuotas se pueden mezclar conjuntamente a continuación y ser secados por aspersión. Alternativamente, una parte alícuota puede no contener agente activo con el fin de ajustar el contenido global del agente activo en el polvo seco sin alterar las condiciones usadas para adsorber el agente activo a los cristallitos.

En una opción alternativa, las una o más soluciones independientes que contienen un único agente activo se pueden combinar con una suspensión que comprenda las partículas de dicetopiperazina antes de dispersar y secar por aspersión para reformar las partículas. La composición de polvo seco resultante comprende dos o más ingredientes activos. En esta opción, la cantidad de cada ingrediente puede ser controlada en la composición, dependiendo de la necesidad de la población de pacientes que va a ser tratada.

Como es evidente a partir de la descripción que antecede, las micropartículas de las opciones descritas en la presente memoria descriptiva pueden adoptar muchas formas diferentes e incorporar muchos fármacos o agentes activos diferentes.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar opciones de las partículas microcristalinas de dicetopiperazina descritas. Debe apreciarse por los expertos en la técnica que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas desarrolladas por los inventores para que funcionen bien en la práctica de la presente descripción y, por tanto, pueden ser consideradas como modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica, considerando la presente descripción, deben apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las opciones específicas que se describen o obtener todavía un resultado análogo o similar sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1

Fabricación de micropartículas de FDKP estándar - Se usó un procedimiento de fabricación de la técnica anterior para producir micropartículas de FDKP para fines de comparación, como partículas estándar como se describe en las patentes de EE.UU. nº 7.799,344, 7.803,404 y 8.227.409. En resumen, en el procedimiento típico de formación de partículas de FDKP, se combinan soluciones de alimentación de FDKP y ácido acético, que contienen cada una 0,05% (p/p) de polisorbato 80 (PS80) en un mezclador de cizallamiento elevado. La Tabla 1 siguiente muestra los componentes para la FDKP y las soluciones madres de insulina.

Tabla 1 - Disolución de ácido acético al 10,5% filtrada a través de una membrana de 0,2 µm

Componente	% p
Agua DI	89,00
GAA	10,50
Polisorbato al 10%	0,50

Tabla 2 - Disolución de FDKP al 2,5% filtrada a través de una membrana de 0,2 µm

Componente	% p
Agua DI	95,40
FDKP	2,50
NH ₄ OH	1,60
Polisorbato 80 al 10%	0,50

Se puede preparar una disolución madre de insulina concentrada con 1 parte de insulina y 9 partes de ácido acético aproximadamente a 2% p. El material de insulina puede ser añadido gravimétricamente a la suspensión para obtener una carga de aproximadamente 11,4% p. La suspensión que contiene insulina puede ser mezclada al menos durante aproximadamente 15 minutos y seguidamente puede ser titulada con aproximadamente 14 a aproximadamente 15% p de amoníaco acuoso a un pH de aproximadamente 4,5 desde un pH inicial de aproximadamente 3,5. La suspensión puede ser súbitamente congelada en nitrógeno líquido para formar gránulos usando un criogranulador como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 8.590.320, que forma cristales o agrupaciones pequeños que se autoensamblan en forma de partículas de FDKP con una estructura abierta, como se muestra en las FIGS. 1A y 1B.

Las muestras de las partículas formadas se estudiaron para medir la distribución de tamaños de estas partículas en suspensión y los resultados se muestran en la FIG. 2. Los datos en la FIG. 2 muestran una representación gráfica de las mediciones de la distribución de tamaños de partículas que se representan gráficamente a escala logarítmica como la función de densidad de probabilidad (pdf, izquierda eje y) y la función de la distribución acumulativa (cdf, derecha eje y). Los datos muestran que las partículas en suspensión tienen una distribución de tamaños en un pico único que varía en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 µm de diámetro, centrado en aproximadamente 2 µm.

Fabricación de partículas microcristalinas de FDKP - De disolvió FDKP al 2,5% (p/p) en una disolución básica de amoníaco acuoso (amoníaco al 1,6%). Se añadió una disolución madre de ácido acético al 10,5% (p/p) en el mezclador de cizallamiento elevado (Sonolator) a un pH aproximado de 2,0 bajo presión elevada para preparar las partículas. Las partículas formadas se lavaron en agua desionizada. Se encontró que las micropartículas de dicetopiperazina no son estables sin la presencia de un tensioactivo en las soluciones, sin embargo, no se añadió tensioactivo a ninguna de las soluciones o reactivos en la preparación de las partículas.

En estos experimentos, usando un mezclador de cizallamiento elevado de alimentación dual, se alimentaron pesos iguales de ácido acético aproximadamente al 10,5% y se alimentaron soluciones de FDKP aproximadamente al 2,5% a aproximadamente 16°C ± aproximadamente 2°C a 137,89 bares (2.000 psi) a través de un orificio de 0,00645 cm² (0,001 pulgadas) para formar un precipitado mediante homogeneización. El precipitado se concentró y se lavó mediante filtración de flujo tangencial con agua desionizada. La suspensión finalmente se concentró a aproximadamente menos de 5% de sólidos, por ejemplo, de aproximadamente 2 a 3,5% basada en el peso inicial de FDKP. La suspensión concentrada puede ser analizada en cuanto al contenido de sólidos por medio de un método de secado en estufa. Para las muestras que contienen los ingredientes activos, es decir, insulina y/o GLP-1, se usó una suspensión de FDKP anterior a la que se añadió una disolución madre de insulina (se añadió insulina disuelta en ácido acético al 2% a la suspensión con mezcla, seguidamente el pH de la suspensión se tituló con hidróxido de amonio a pH 4,5 ± 0,3. Análogamente, GLP-1 disuelto en una disolución madre de ácido acético al 2% fue añadido gravimétricamente con agitación a una suspensión de FDKP. La suspensión en FDKP de GLP-1 se tituló a pH 4,5 ± 0,1. Cada una de la suspensión en FDKP de insulina y la suspensión en FDKP de GLP-1 se dispersaron independientemente usando una boquilla de 2 fluidos de mezcla externa en un secador por aspersión Niro SD-Micro® equipado con un ciclón de eficacia elevada. Se usó nitrógeno como gas del procedimiento (25 kg/h) y el fluido de atomización (2,8 kg/h). Las muestras se trataron usando dos condiciones de tratamiento en el secador por aspersión que se citan en la Tabla 3.

Tabla 3

ID muestra	T entrada (°C)	T salida (°C)	P atomización (bares)	ΔT (°C)	% sólidos en alimentación	Velocidad alimentación (g/min)	Flujo entrada (kg/h)	Flujo atomización (kg/h)	% rend.
100	130	75	3,0	55	3,58	7,13	25	2,8	88,4
103	130	75	4,0	55	3,31	7,39	25	2,8	83,9

Para las muestras testigo, se fabricaron partículas microcristalinas de FDKP de la misma forma excepto le etapa de introducción de insulina o GLP-1.

La FIG. 3 muestra datos del experimento anterior en el que las soluciones de alimentación estaban exentas de tensioactivo. La FIG. 3 es un gráfico que ilustra la distribución de tamaños de partículas de una suspensión de partículas de FDKP que exhibe una distribución de tamaños bimodal típica de las partículas. Los tamaños de partículas en este caso varían en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 μm de diámetro con una agrupación de partículas que están centradas a 0,2 μm en diámetro y la otra agrupación de partículas centrada a 2,1 μm de diámetro.

Las muestras de las suspensiones se liofilizaron y no se secaron por aspersión. La FIG. 4 es una SEM a 2.500X de aumento de partículas liofilizadas. Como se observa en la FIG. 4, tras una liofilización de una suspensión similar, se formaron partículas de tipo copos grandes y proporcionaron un tamaño medio mucho mayor cuando se volvieron a poner en suspensión en agua, como se observa en la FIG. 5. La FIG. 5 muestra la distribución de tamaños de partículas en suspensión de una muestra que fue liofilizada a partir de partículas preparadas sin usar un tensioactivo. En este estudio, el diámetro del tamaño de partículas de las partículas vueltas a poner en suspensión aumentó desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90 μm o más.

La FIG. 6 muestra un aumento típico de 2.500X de una micrografía de barrido electrónico de una muestra de polvo de una preparación exenta de tensioactivo de partículas microcristalinas de FDKP que se formó usando el presente método y se secó por aspersión como se describió con anterioridad. Como se observa en la FIG. 6, las partículas son homogéneamente esférica con una estructura que comprende una envoltura de cristallitos. Cuando la suspensión exenta de tensioactivo se secó por aspersión, se formaron partículas con un diámetro físico de aproximadamente 4 μm , como se muestra en la FIG. 6. Al contrario que las partículas de FDKP estándar, estas partículas se disociaron en partículas de 0,2 μm de diámetro cuando se dispersaron en agua, como se muestra en la FIG. 7. Por lo tanto, se demostró que los tensioactivos desempeñan una función en la integridad de las partículas. La dispersión de las partículas en ácido clorhídrico 0,01 M inhibió la disociación de las partículas como se demuestra en la FIG. 8. Es posible que la FDKP disuelta precipite durante el secado por aspersión y se puede depositar a lo largo de los contornos entre partículas primarias y pueda actuar como un cemento. El "cemento" de FDKP se disuelve en agua y las partículas se disocian en forma de partículas primarias de 0,2 μm ; la solubilidad inferior de FDKP en ácido evita la didisolución y conserva la integridad de las partículas.

Ejemplo 2

Fabricación de partículas microcristalinas de FDKP mediante un procedimiento alternativo usando una sal de dicetopiperazina - Alternativamente, se pueden formar cristallitos de FDKP a partir de soluciones de alimentación que contienen tensioactivos. Se preparó una disolución de alimentación de FDKP disolviendo la sal de disodio de FDKP (Na_2FDKP) en agua que contenía polisorbato 80 (PS80) como tensioactivo, sin usar amoníaco como reactivo. Se preparó también una disolución de alimentación que contenía ácido acético (10,5% p/p) y PS80 (0,5% p/p). La mezcla de las dos soluciones de alimentación en un dispositivo DUAL FEED SONOLATOR cristalizó la FDKP y produjo la distribución bimodal de tamaños de partículas ilustrada en la FIG. 9. Como de muestra en la FIG. 9, aproximadamente un 26% de los cristales primarios formados tenían un diámetro de aproximadamente 0,4 μm y aproximadamente un 74% de las partículas mayores tenían un diámetro de aproximadamente 2,4 μm . Esta suspensión fue tratada y secada por aspersión para obtener partículas y fueron observadas bajo SEM. Las micrografías de SEM se tomaron a un aumento de 2.500X y 10.000X y se recogen en las FIGS. 10A y 10B. Las FIGS. 10A y 10B muestran que las partículas son similares y de forma esférica, pero más pequeñas que las mostradas en la FIG. 6 del Ejemplo 1, las cuales se prepararon usando el FDKP en forma de ácido libre. La Tabla 4 siguiente muestra algunas de las características físicas medidas para un polvo preparado mediante liofilización y un polvo preparado mediante secado por aspersión (SD) usando sal de disodio de FDKP.

Tabla 4

Procedimiento	%RF/relleno	%CE	Densidad aparente g/ml	Densidad corriente g/ml	SSA (m^2/g)
Liofilizado	28,0	83,8	0,019	0,030	59,9
SD	62,0	88,2	0,159	0,234	49,6

Los datos muestran que el polvo preparado a partir de partículas secadas por aspersión exhibía una fracción respirable superior (62,8 frente a 28%), un vaciado del cartucho superior (%CE, 88,2% frente a 83,8%) y unas densidades aparentes (0,159 g/ml) y corriente (0,234 g/ml) superiores que el polvo liofilizado (0,019 y 0,03 g/ml, respectivamente).

Ejemplo 3

Fabricación de partículas microcristalinas de FDKP que contienen un agente activo - Se incorporó un ingrediente

farmacéutico activo (agente activo) a las partículas añadiendo una disolución de agente activo a una suspensión de cristallitos de FDKP exentos de tensioactivo y seguidamente se secó por aspersión la mezcla para separar el disolvente, como se describe en el Ejemplo 1. Se prepararon también partículas testigo (FDKP-insulina) mediante el método estándar de autoensamblado usando PS-80 en las soluciones para preparar un polvo para inhalación pulmonar. En este estudio, se disolvió insulina en ácido acético diluido y se añadió a una disolución de cristallitos exentos de tensioactivo de FDKP (muestras 1 y 2 de la Tabla 5) preparados como en el Ejemplo 1. La suspensión se secó por aspersión para obtener un polvo seco que contenía aproximadamente 10% p de insulina. Se tomaron muestras de los polvos para diversos análisis que incluían el suministro a través de un inhalador de resistencia elevada y microscopía de exploración electrónica y los resultados se muestran en la Tabla 5. Las partículas tenían aproximadamente el mismo tamaño que las partículas sin insulina (Ejemplo 1) y la morfología de las partículas (FIG. 11) era la misma que las de la FIG. 6. Además, las muestras 1 y 2 eran un polvo menos denso que las partículas estándar y las partículas de la muestra 1 tenían un área superficial específica (SSA) mayor que el testigo. La distribución de insulina no es conocida, no hay depósitos evidentes de insulina sobre la superficie de las partículas, lo cual sugiere que la insulina está en el interior de las partículas o incorporada en la pared de las partículas.

Tabla 5

ID muestra	% Insulina	% RF en relleno	% CE	SSA m ² /g	Densidad aparente (g/cm ³)	Densidad corriente (g/cm ³)
Testigo	11,4	50	85	30-50	0,1	0,18
1	11,4	20,3	96,4	58,66	0,020	0,031
2	22,8	17,5	77,9	38,47	0,025	0,036

Los datos recogidos en la Tabla 5, sin embargo, muestran que los polvos exentos de tensioactivo se comportan de forma diferente a las partículas estándar para el mismo contenido de insulina. Por ejemplo, para el mismo contenido de insulina, el polvo exento de tensioactivo fue liberado más eficazmente (96,4%) desde el inhalador que la partícula estándar (85%). El aumento del porcentaje de vaciado del cartucho (% CE) indica que el polvo tiene una capacidad de flujo aumentada. La fracción respirable (% RF sobre relleno) fue mayor para las partículas testigo ya que el inhalador usado para ensayar los polvos estaba diseñado para los polvos testigo.

Ejemplo 4

Fabricación de partículas microcristalinas de FDKP mediante un procedimiento alternativo usando una sal de dicetopiperazina - En este estudio, se usó sal de disodio de FDKP para preparar la suspensión de partículas de sal de FDKP descrita en el Ejemplo 2. Se añadió una disolución de insulina a una suspensión de microcristales exentos de tensioactivo de FDKP preparada como en el ejemplo 2. La suspensión se secó por aspersión para obtener un polvo seco que contenía aproximadamente 10% p de insulina. La morfología de las partículas formadas se muestra en las SEM en las FIGS. 12A y 12B, a un aumento de 2.500X y 10.000X (respectivamente). Como se observa en las FIGS. 12A y 12B, la morfología fue igual que en las partículas sin insulina, mostrando una estructura de forma esférica que tenía un diámetro mediano de partículas de 2,6 µm, como se muestra en la FIG. 13 y se ilustra mediante que también tenían un diámetro que varía en el intervalo de aproximadamente 1,0 µm a aproximadamente 10 µm.

Ejemplo 5

Fabricación de partículas microcristalinas de FDKP que contienen más de un agente activo - En otra opción, se puede preparar una composición que comprende más de un agente activo usando el presente método. El método para preparar esta composición comprende las etapas anteriormente descrita para cada agente activo individual para formar una suspensión activa anti-FDKP de cada uno de los agentes activos que van a ser incorporados en la composición. Seguidamente, las suspensiones se combinan y se entremezclan para formar una mezcla. Seguidamente la mezcla combinada se dispersa y se seca por aspersión como se describió anteriormente para preparar las partículas microcristalinas de dicetopiperazina que comprenden más de un agente activo. En un ejemplo de estudio, se preparó un polvo de combinación de insulina y GLP-1.

Se mezclaron suspensiones de cristallitos de FDKP preparados como en el Ejemplo 1 con soluciones de diversos agentes activos (por ejemplo, ghrelina, heparina de bajo peso molecular, oxintomodulina) y se secaron por aspersión para obtener partículas de propiedades similares a las del Ejemplo 3.

Ejemplo 6

Fabricación de partículas microcristalinas de FDKP que contienen dos agentes activos

Se produjo un polvo de combinación con dos agentes activos (GLP-1 e insulina) preparando en primer lugar una

suspensión de cristalitos de FDKP con insulina y una segunda suspensión con cristalitos con GLP-1. Seguidamente se mezclaron las dos suspensiones y la suspensión combinada se secó por aspersión para obtener un polvo seco que contenía ambos agentes activos. Las suspensiones de cristalitos se prepararon como en Ejemplo 1; después de que se añadieron los agentes activos, la suspensión se ajustó a pH 4,5 para favorecer la adsorción sobre los cristalitos. La FIG. 14 es una representación gráfica de datos que ilustran la distribución de tamaños de partículas del polvo de combinación (1) secado por aspersión y la suspensión de cristalitos con agentes activos individuales, FDKP-insulina (2) y FDKP-GLP-1.

Como se observa en la FIG. 14, la distribución de tamaños de partículas del polvo de combinación se centró entre las dos suspensiones individuales y era significativamente más estrecha. El polvo de combinación comprendía partículas que tenían un diámetro de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm . Los cristalitos que contenía insulina eran más pequeños (de aproximadamente 0,25 μm a aproximadamente 10 μm) que los cristalitos que contenían GLP-1, que tienen un diámetro que varía en el intervalo de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 50 μm . La etapa de atomización en el secado por aspersión probablemente disocia las agrupaciones de cristalitos originales en suspensión y vuelve a formar las partículas con una distribución de tamaños que depende de las condiciones en la suspensión y las condiciones del secado por aspersión.

Ejemplo 7

Administración de una composición de polvo seco que comprende partículas cristalinas de dicetopiperazina a un sujeto

Se prepararon formulaciones de polvos secos que comprenden micropartículas microcristalinas de dicetopiperazina preparadas con la sal de disodio de FDKP (Na_2FDKP) como se describe en el Ejemplo 1 anterior conteniendo 9 U de insulina por miligramos de composición. Se prepararon inhaladores de elevada resistencia que contenían un cartucho (inhalador Dreamboat®, MannKind Corporation) que contenían de 1 mg a 10 mg por dosis para administrar a los sujetos diagnosticados con diabetes. Se proporciona un inhalador que contiene una dosis de insulina al paciente que va a ser tratado y el paciente inhala la dosis de insulina en una inhalación única al comienzo, durante la comida o después de una comida.

REIVINDICACIONES

1. Una composición cristalina de 3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina que comprende una pluralidad de partículas microcristalinas de tamaño uniforme que tienen una estructura esférica hueca y que comprenden una envoltura que comprende cristalitos de fumaril-dicetopiperazina que no se autoensamblan, en que las partículas
5 tienen un diámetro geométrico mediano volumétrico de menos de 5 μm , en las que las partículas se forman sin la presencia de un tensioactivo mediante un método que comprende la etapa de combinar 3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina disuelta en una disolución de amoníaco acuoso y una disolución de ácido acético y homogeneizar simultáneamente en un mezclador de cizallamiento elevado a presiones elevadas hasta 13,97 mPa (137,89 bares (2.000psi)) para formar un precipitado; lavar el precipitado en suspensión con agua desionizada,
10 concentrar la suspensión y secar la suspensión en un aparato de secado por aspersión.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que las partículas microcristalinas comprenden adicionalmente uno o más ingredientes activos.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que el uno o más ingredientes activos son un péptido, una proteína, una molécula de ácido nucleico o una molécula orgánica pequeña.
- 15 4. La composición de la reivindicación 2, en la que el uno o más ingredientes activos son un agente vasoactivo, un agente neuroactivo que incluyen agonistas y antagonistas opioides, una hormona, un anticoagulante, un agente inmunomodulador, un agente citotóxico, un antibiótico, un agente antiviral, un antígeno, un agente infeccioso, un mediador inflamatorio, un agonista o antagonista de receptores de superficies celulares o un antígeno de superficies celulares.
- 20 5. La composición de la reivindicación 4, en la que el uno o más ingredientes activos son un agente neuroactivo.
6. La composición de la reivindicación 3, en la que el uno o más ingredientes activos son al menos uno de insulina o un análogo de la misma, una hormona paratiroidea o un análogo de la misma, calcitonina, glucagón, péptido 1 de tipo glucagón, oxintomodulina, péptido YY, leptina, una citoquina, una lipoquina, una encefalina, una ciclosporina, un anticuerpo anti-IL-8, un antagonista de IL-8 que incluye ABX-IL-8; una prostaglandina que incluye PG-12, un
25 bloqueador de receptores de LTB que incluye LY2931 1, BIIL 284 y CP105696; un triptano como sumatriptano o palmitoleato, una hormona del crecimiento o sus análogos, una péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), ghrelina, obestatina, enterostatina, factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), amilina, análogos de amilina, clopidogrel, PPACK (D-fenilalanil-L-propil-L-arginina-clorometil-cetona), adiponectina, colecistoquinina (CCK), secretina, gastrina motilina, somatostatina, péptido natriurético cerebral (BNP),
30 péptido natriurético atrial (ANP), IGF-1, factor de liberación de hormona del crecimiento (GHRF), antagonista de receptor de precursor de integrina beta-4 (ITB4), analgésicos, nociceptina, nocistatina, orfanina FQ2, CGRP, angiotensina, sustancia P, neuroquinina A, un polipéptido pancreático, un neuropéptido Y, un péptido inductor del sueño delta o un péptido intestinal vasoactivo.
7. Un método para preparar partículas microcristalinas de 3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina adecuadas para una administración pulmonar en forma de un polvo seco, comprendiendo el método:
35 a) formar partículas de dicetopiperazina según la reivindicación 1 en una suspensión que tiene una distribución bimodal de los tamaños de partículas que varía en el intervalo de 0,05 μm a 10 μm ;
b) atomizar la suspensión usando un secador por aspersión bajo una corriente de aire o gas, y
c) reformar las partículas mediante secado por aspersión en forma de un polvo seco que comprende las partículas
40 microcristalinas de dicetopiperazina que tiene esferas huecas.
8. El método de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente la etapa de añadir una disolución que comprende uno o más agentes activos a la suspensión de la etapa a).
9. Una composición cristalina de 3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina según cualquiera de las reivindicaciones 2-6, para ser usada en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el sistema
45 endocrino en un paciente que lo necesita.
10. Una composición cristalina de 3,6-bis(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-dicetopiperazina según la reivindicación 4, para ser usada en el tratamiento de hiperglicemia y/o diabetes en un paciente que lo necesita.

FIG. 1A

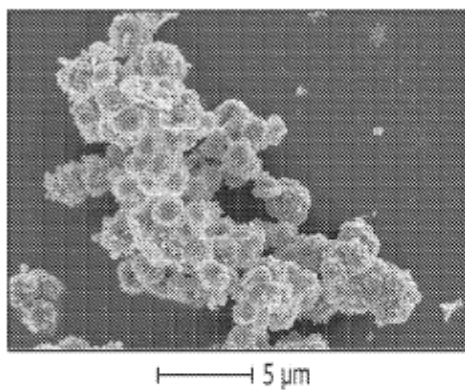


FIG. 1B

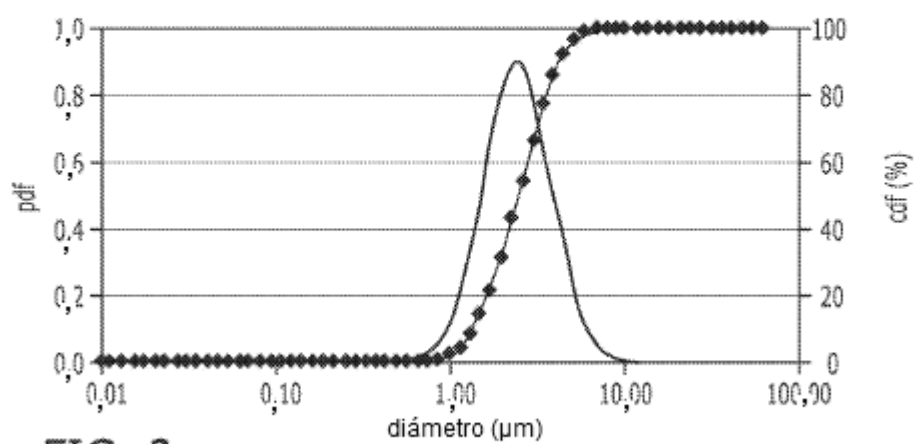
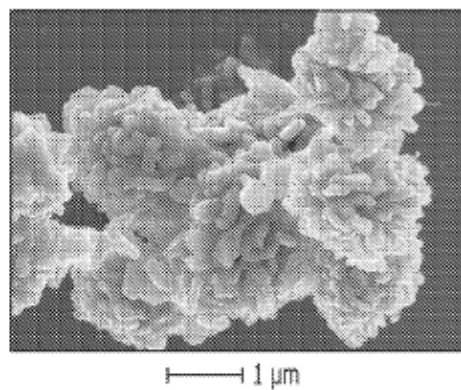


FIG. 2

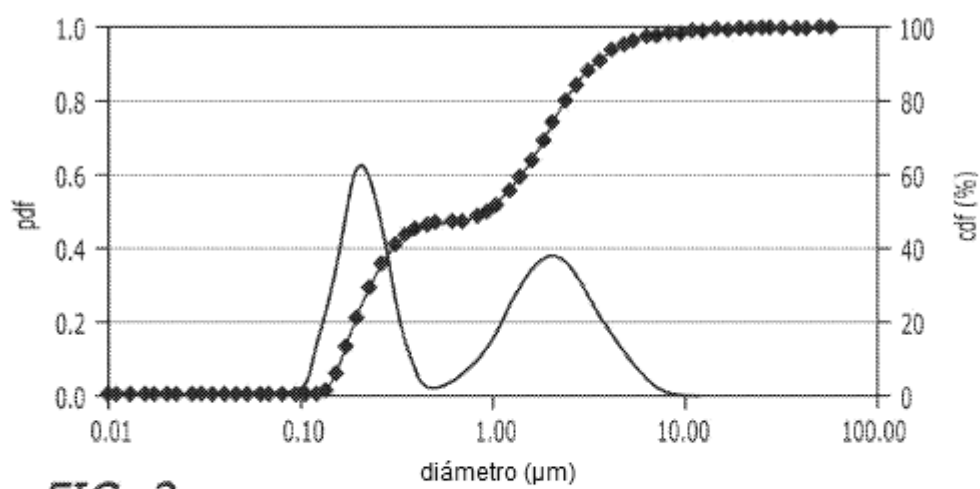


FIG. 3

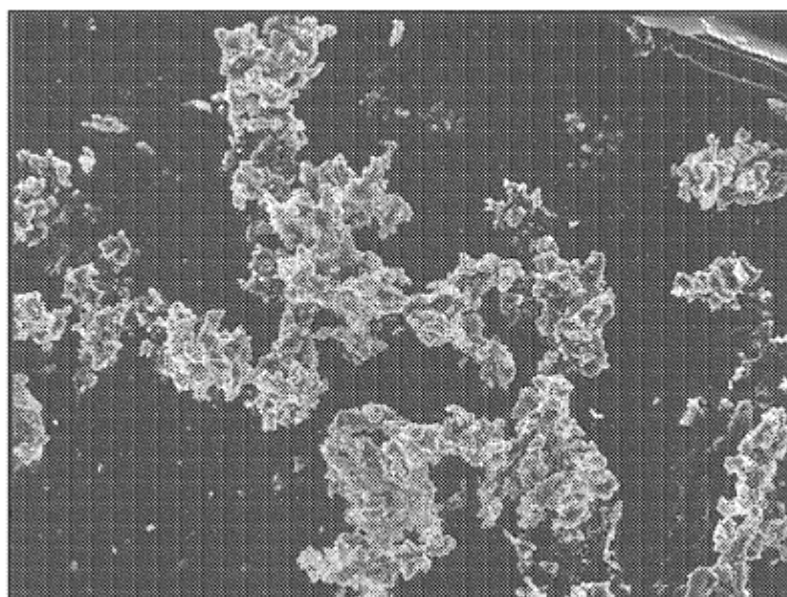


FIG. 4

FIG. 5

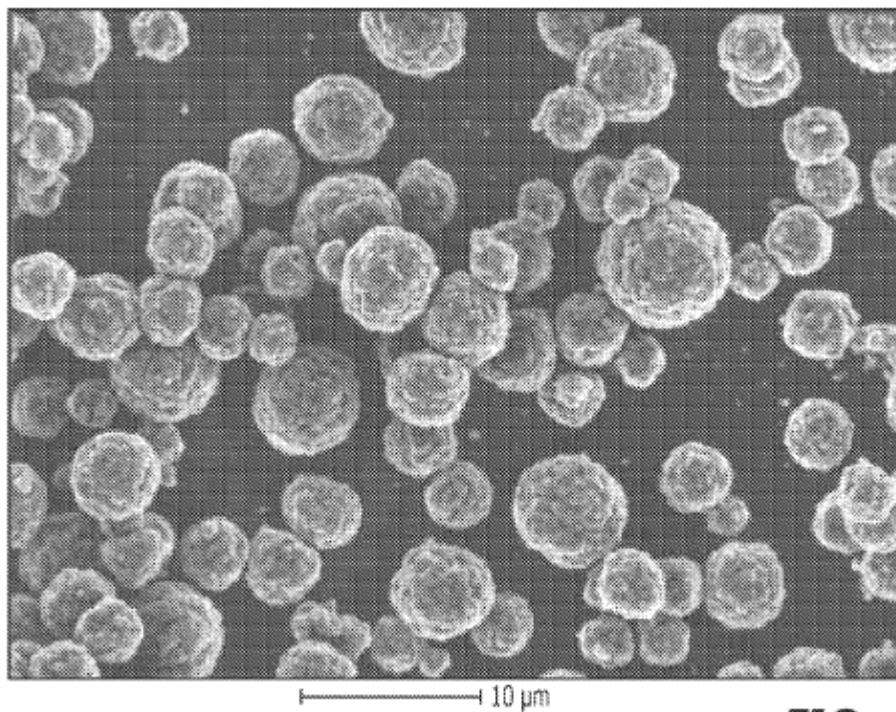
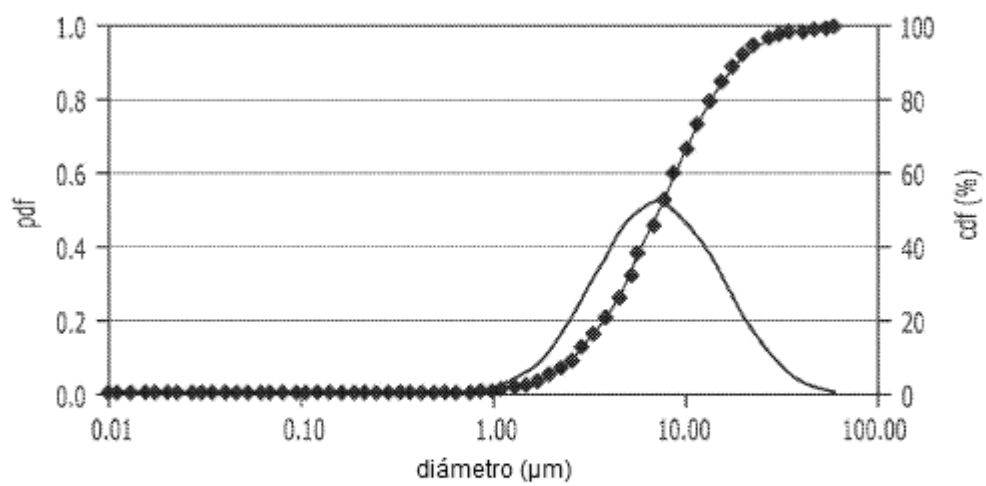
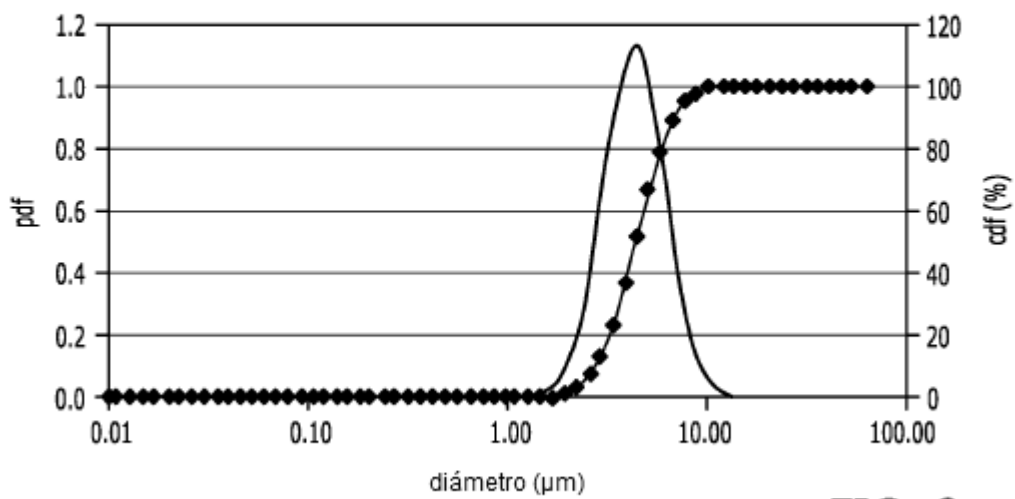
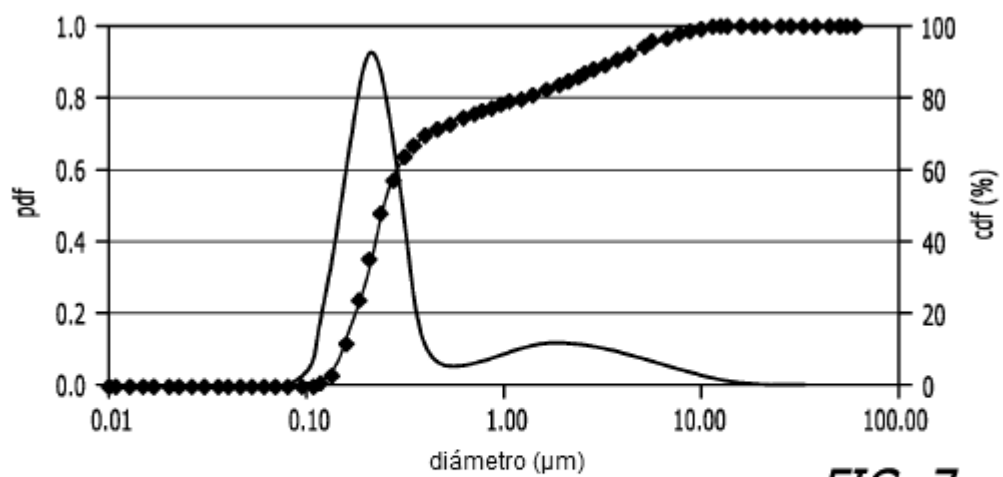


FIG. 6



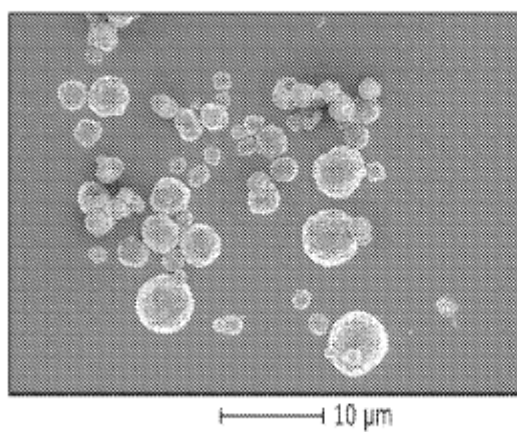
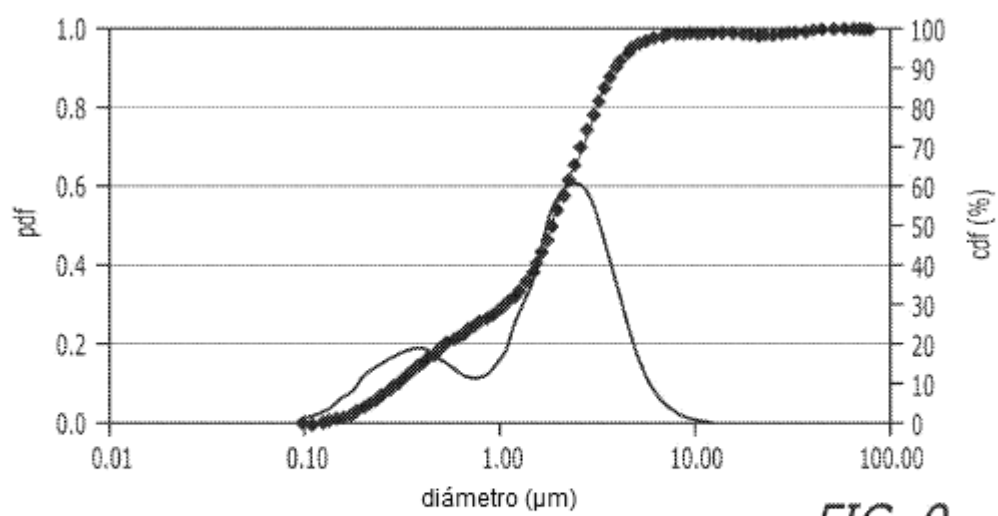


FIG. 10A

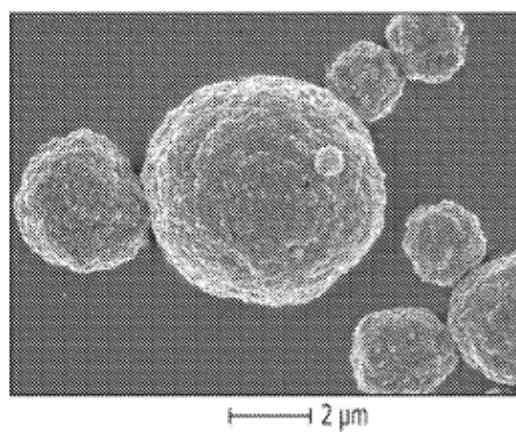


FIG. 10B

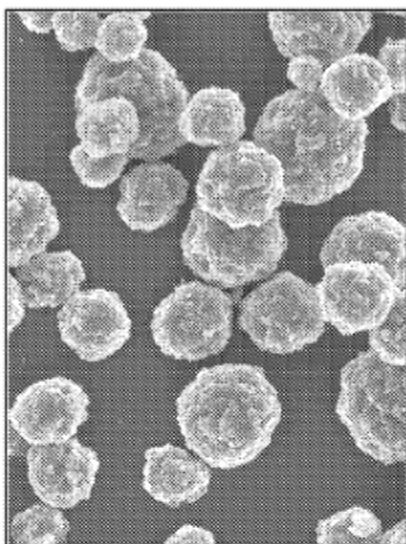


FIG. 11B

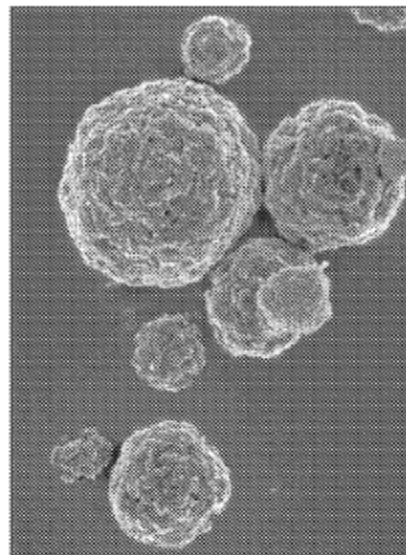


FIG. 12B

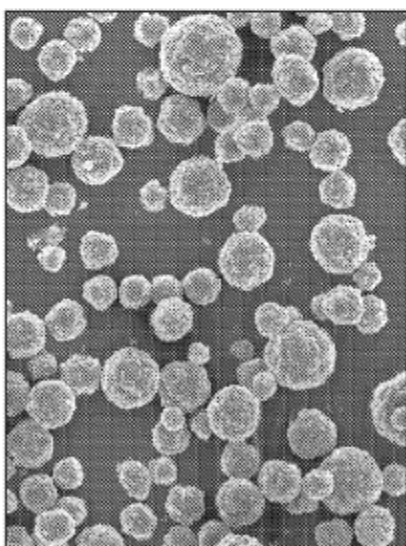


FIG. 11A

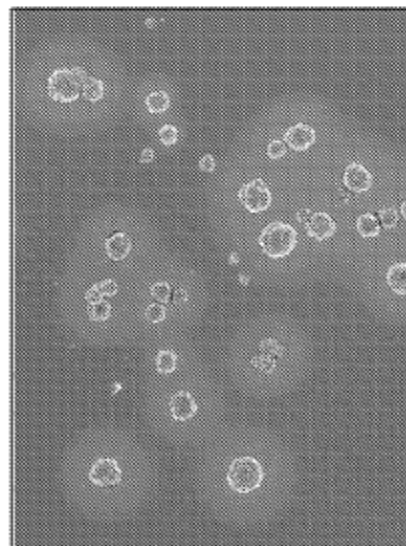


FIG. 12A

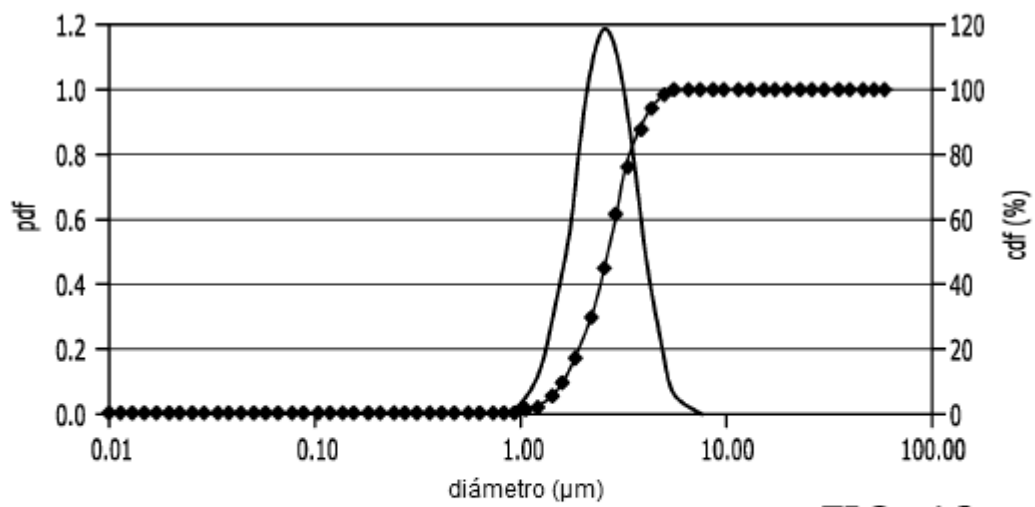


FIG. 13

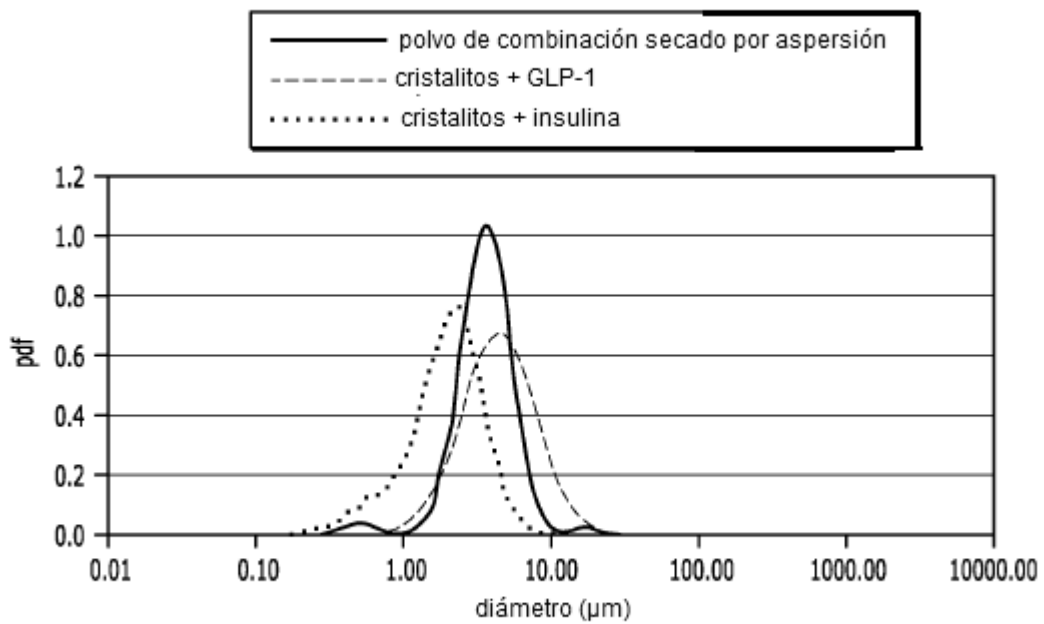


FIG. 14