



(43) International Publication Date
25 August 2016 (25.08.2016)

(10) International Publication Number
WO 2016/133863 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/14 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2016/018003

(22) International Filing Date:

16 February 2016 (16.02.2016)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/117,031 17 February 2015 (17.02.2015) US

(71) Applicant: **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US];
Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors: **MANTRIPRAGADA, Sankaram B.**; c/o Eli Lilly and Company, P. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). **PICHE, Claude A.**; c/o Eli Lilly and Company, P. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). **VAN BETSBRUGGE, Jo Jan Filip**; c/o Eli Lilly and Company, P. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(74) Agents: **MARTINEZ, Alejandro** et al.; Eli Lilly and Company, P. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))



WO 2016/133863 A1

(54) Title: NASAL POWDER FORMULATION FOR TREATMENT OF HYPOGLYCEMIA

(57) Abstract: The present invention provides a powder formulation containing glucagon or a glucagon analog for nasal administration, useful in the treatment of hypoglycemia, and in particular the treatment of severe hypoglycemia. The present invention also provides a method of making this powder formulation, and to devices and methods for using the powder formulation.

X20946SequenceListingST25
SEQUENCE LISTING

<110> Eli Lilly and Company

<120> Nasal Powder Formulation for Treatment of Hypoglycemia

<130> X20946

<150> 62/117031

<151> 2015-02-17

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

His	Ser	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	

Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr
			20					25				

FORMULACIÓN EN POLVO NASAL PARA EL TRATAMIENTO DE
HIPOGLICEMIA

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta solicitud se refiere a una formulación en
polvo que contiene glucagón o un análogo de glucagón para
administración nasal, útil en el tratamiento de hipoglicemia,
y en particular para el tratamiento de hipoglicemia severa.
La solicitud se refiere, además, a un método para elaborar
10 esta formulación en polvo, y a dispositivos y métodos para
usar la formulación en polvo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes ha alcanzado proporciones epidémicas en
gran parte del mundo occidental y es un problema de salud
15 pública serio y en crecimiento en muchas economías en
desarrollo. Globalmente, existen aproximadamente 285 millones
de personas con diabetes y tal número se espera alcance 485
millones por el 2030 (IDF Diabetes Atlas, 2009).

Las complicaciones de la diabetes están usualmente
20 asociadas con niveles de glucosa en sangre crónicamente
elevados (hiperglicemia), lo cual resulta en enfermedades del
corazón, riñón y ojos, amputaciones y deterioro neurológico.
Desafortunadamente, existen complicaciones serias y muy
reales asociadas con el uso de medicaciones empleadas para
25 tratar la hiperglicemia relacionada con la diabetes. Una de

las complicaciones más comunes de tratamientos usados para reducir los niveles de azúcar en sangre es la hipoglicemia (azúcar baja en sangre), muy frecuentemente vista en pacientes que son tratados con insulina (es decir, todas las
5 personas con diabetes tipo 1 y aproximadamente 30% de pacientes con diabetes tipo 2), pero también en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento con sulfonilurea. Sin embargo, si no fuera por la barrera de hipoglicemia, las personas con diabetes probablemente podrían tener niveles de
10 glucosa en sangre normales y de este modo evitar las complicaciones asociadas con la hiperglicemia (Cryer, 2002).

Dependiendo de la severidad del episodio, la hipoglicemia causa un amplio rango de problemas físicos que varían desde debilidad, mareos, sudoración, escalofríos y
15 hambre a síntomas más serios que incluyen visión borrosa, cambio de conducta, convulsiones, coma y aún la muerte. En adición a los efectos físicos de hipoglicemia, existen efectos psicológicos significantes que incluyen bochornos, miedo a otro episodio, altos niveles de ansiedad y bajos
20 niveles de felicidad total que afectan adversamente el control de la glucosa y calidad de vida (Deary, 2008).

La hipoglicemia severa en una persona consciente debe ser tratada por la ingestión oral de carbohidratos, preferiblemente como tabletas de glucosa o equivalentes. Para
25 hipoglicemia severa en un individuo no consciente fuera del

entorno hospitalario, el tratamiento recomendado es 1 mg de glucagón por inyección intramuscular (IM) o subcutánea (SC). Para hipoglicemia severa en un individuo no consciente en la presencia de asistencia médica profesional y acceso intravenoso, la dextrosa intravenosa es recomendada. En todos los casos, una vez que la hipoglicemia ha sido revertida, el paciente debe tener acceso a carbohidratos orales para recuperar completamente y prevenir la hipoglicemia repetida.

El glucagón, un tratamiento altamente efectivo para hipoglicemia severa tanto en el exterior como dentro del entorno hospitalario, es actualmente disponible solamente como un polvo que debe ser mezclado con un diluyente inmediatamente previo a la administración por inyección. Aunque este es un procedimiento que podría ser relativamente seguro para personas con diabetes quienes se inyectan insulina, ellos no se están tratado debido a que, por definición, la hipoglicemia severa es un episodio hipoglicémico en el cual el paciente requiere asistencia por tercera parte (Cryer, 2009). Para cualquier persona no médica quien es confrontada con una situación de emergencia en la cual un paciente con diabetes está en un coma hipoglicémico o que sufre de convulsiones relacionadas con hipoglicemia, la reconstitución e inyección del glucagón inyectable actual es completa y procedimiento desalentador que está plagado de potenciales de errores.

Sin embargo, investigadores Australianos han publicado un estudio en el cual padres de niños y adolescentes con diabetes usan uno de los kits de glucagón actualmente disponibles (GlucoGen Hypokit, Novo Nordisk) en una situación de emergencia simulada (Harris et al, 2001). A cada padre se le pidió que fingiera que eran las 3:00 am y que su hijo estaba inconsciente. Luego se les dio un kit de glucagón de emergencia sin abrir y se les pidió que administrara el medicamento en un trozo de carne envuelto para simular un muslo. Un pequeño grupo de 11 profesionales de la salud de diabetes (cinco endocrinólogos y seis educadores de la diabetes) sirvieron como un control subrogado.

De los 136 padres quienes participaron en el estudio, 106 fueron padres de adolescentes con una duración media de diabetes de 4.7 años y 30 fueron padres de niños jóvenes con una duración media de diabetes de 2.4 años. Más de 90% reportaron que han sido entrenados previamente en el uso de glucagón. Totalmente 69% de estos padres experimentaron dificultades en el manejo del kit de emergencia de glucagón actual. Las dificultades incluyen dificultad en la apertura del paquete, remoción de la cubierta de la aguja, mezclado de los ingredientes y doblado de las agujas. En promedio, estos padres requirieron 2 minutos y 30 segundos para completar el procedimiento

(intervalo 30 segundos a > 12 minutos). En adición, 6% abortaron la inyección completamente y 4% de los participantes se inyectó oralmente aire o solamente diluyente. Por el contrario, los profesionales de la diabetes
5 realizaron el procedimiento en 1 minuto y 17 segundos (intervalo 1-1.75 minuto). El número de errores observados en esta muestra de padres es desconcertante especialmente en vista del hecho de que esto fue una simulación sincronizada y no una emergencia verdadera.

10 Las dificultades asociadas con el uso del kit de emergencia de glucagón son corroboradas en un reporte reciente del Instituto para las Prácticas de Medicación Segura (ISMP) Canadá (ISMP Canadá Safety Bulletin, 2010). El reporte del ISMP de Septiembre de 2010, documenta tres
15 incidentes separados en los cuales el diluyente se administró en sí mismo, sin el polvo de glucagón que ha sido reconstituido con el diluyente antes de la administración. Esto resultó en falla completa para suministrar la dosis propuesta de glucagón a individuos que experimentan una
20 crisis hipoglicémica severa y, de conformidad con este reporte, resultan en daño al paciente en uno de los casos.

Una encuesta telefónica se condujo con 102 pacientes con diabetes tipo 1 para evaluar sus opiniones en los kits de emergencia de glucagón actualmente disponible
25 (Yanai, 1997). La mayoría de los pacientes (67%) declaró que

podrían preferir un glucagón intranasalmente administrado donde esté disponible y totalmente 82% de estos pacientes que sumen miembros de familia, maestros y colegas, podrían preferir administrar la terapia de emergencia por la ruta intranasal. Del mismo modo, entre los profesionales al cuidado de emergencias quienes son frecuentemente los primeros en ser llamados para tratar un paciente que sufre de un episodio de hipoglicemia severa, existe un problema significativo con respecto de la ruta de administración inyectada. Inherente en el uso de objetos punzantes, esta el riesgo muy real de exposición de sangre accidental y pinchazos de aguja y el potencial asociado para contraer enfermedades infecciosas que ponen en riesgo la vida (Leiss J 2006). Dentro de este contexto, algunos profesionales de emergencias están buscando activamente rutas no invasivas de administración, que incluyen intranasal, como un medio para mejorar el cuidado del paciente de emergencia, incrementar la seguridad del proveedor del cuidado y paciente, mientras se incrementa la combinación de proveedores del cuidados quienes responden efectivamente a la emergencia (Curran, 2007).

Estas consideraciones hacen claro que el presente procedimiento a la administración del glucagón en situaciones de emergencia es carente, y que existe una necesidad real de procedimientos alternativos para suministrar glucagón para tratar hipoglicemia severa.

Varios procedimientos para suministrar glucagón mediante administración intranasal han sido propuestos, pero no han resultado en la disponibilidad de una alternativa aprobada al glucagón inyectado. En general, estos
5 procedimientos pueden ser divididos en dos grupos, aquellos que usan administrar una formulación líquida, y aquellos que usan algún tipo de formulación seca.

Dentro de los grupos de formulaciones líquidas, las composiciones usadas en Pontiroli (1983), Pontiroli (1985),
10 Freychet (1988), Pontiroli (1989), Pontiroli (1993) y Pacchioni (1995), fueron todas formulaciones que necesitaron ser atomizadas en la nariz. Más recientemente, Sibley et al., 2013, reportó el uso exitoso de lo que fue propuesto por ser glucagón inyectable por atomización de la solución
15 reconstituida de glucagón intranasalmente en un paciente en el ambiente fuera del hospital.

Debido a que el glucagón no es estable en el estado líquido, las composiciones líquidas usadas en estos estudios necesitan ser reconstituidas inmediatamente previo al uso y
20 por lo tanto no son ideales para uso de emergencia en el tratamiento de hipoglicemia severa. Además, en muchos de estos estudios, los pacientes necesitan tomar una respiración profunda inmediatamente después de la dosificación con estas composiciones. Puesto que pacientes con hipoglicemia severa
25 están frecuentemente inconscientes o aún comatosos, no se les

puede pedir que tomen una respiración profunda. Como tal, estas composiciones no son ideales para suministro intranasal para el tratamiento de hipoglicemia severa, y no superan los desafíos de formulaciones inyectables que involucran el uso de una aguja por profesionales no médicos y necesitan ser preparados previo al uso.

Dentro del segundo grupo, la Patente Estadounidense No. 5,059,587 describe polvos para la administración nasal de péptidos fisiológicamente activos, que incluyen glucagón. Estos polvos incluyen un ácido orgánico soluble en agua como un promotor de la absorción.

Jorgensen et al. 1991, describe una "formulación en polvo de glucagón para suministro nasal". Esta formulación se describe ya que contiene glucagón, dodecil fosfatidilcolina (DDPC) y α -ciclodextrina (α -CD), y se reportó como proporcionar una respuesta dependiente de la dosificación con respecto a incrementos en glucosa en plasma y glucagón en plasma. Cantidades sin composición y método para elaborar la formulación se describen en esta referencia.

La formulación de Jorgensen 1991 o HypoGon® Nasal (NovoNordisk) se identificó como el material usado en varios estudios subsecuentes, y en uno de estos reportes la formulación se dice que tiene una composición de glucagón:DDPC: α -CD en una relación en peso de 5:10:85. En estos estudios, la administración intranasal a adultos de la

formulación en polvo de Jorgensen 1991 se reportó por mostrar un incremento en la concentración de glucosa en plasma en adultos con hipoglicemia. En estos estudios, los niveles de glucosa incrementaron después de la dosificación para
5 alcanzar una meseta a aproximadamente 30 minutos después de la dosificación. Por el contrario, el tratamiento con glucagón inyectado en estos estudios resultó en niveles de glucosa que continuaron incrementando a partir del tiempo de administración por hasta al menos 90 minutos (Hvidberg, 1994;
10 Rosenfalck, 1992). La administración intranasal a niños con hipoglicemia de la formulación en polvo de Jorgensen 1991 se reportó por incrementar la concentración de glucosa en plasma tan pronto después de la dosificación a niveles pico de 25-30 minutos post-dosificación después de lo cual los niveles de
15 glucosa disminuyeron. Por el contrario, el tratamiento de niños con glucagón inyectado resultó en niveles de glucosa en plasma que continuaron elevándose por al menos 45 minutos (Stenninger, 1993).

Sakr, 1996, reportó una comparación de
20 formulaciones en polvo y atomizadas que contienen glucagón y dimetil- β -ciclodextrina (DM β CD). La atomización nasal se preparó disolviendo glucagón comercial en el "solvente de fabricante" que contiene 2 o 5% en p/v de DM β CD. Los polvos se obtuvieron por secado por congelamiento de las soluciones
25 atomizadoras.

Teshima et al (2002) encontraron tal incremento de glucosa en plasma máximo de 1.56 mmol/L (28.08 mg/dL) en voluntarios sanos después de la administración intranasal de un polvo que contiene glucagón y celulosa microcristalina a una relación de 1:69. También reportaron que la forma en polvo es estable a 5 y 25 °C por al menos 84 días. Para un producto intranasal en pacientes con hipoglicemia inducida por insulina, un incremento de solamente 1.5 mmol/L puede ser inadecuado para llevar el paciente nuevamente a niveles de glucosa en sangre normales. En adición, el volumen del polvo (es decir, 70 mg para una formulación de relación 1:69) es considerable y puede ser excesivo para uso con dispositivos disponibles.

Matilainen et al (2008, 2009) investigó la estabilidad en estado sólido y la disolución de los polvos de glucagón/ γ -CD y glucagón/lactosa a una temperatura incrementada y/o humedad por hasta 39 semanas, con la estabilidad de estado sólido del polvo de glucagón/ γ -CD siendo mejor. El polvo no se usó para administración intranasal.

Endo et al (2005) reportó que el uso de eritritol como tanto un excipiente y un portador en un inhalador en polvo seco de glucagón para administración pulmonar. El polvo se formuló mezclando partículas de glucagón micronizadas y excipientes con partículas portadoras más grandes. Para

lograr la deposición alveolar para absorción sistémica subsecuente, un inhalante en polvo seco (DPI) de glucagón se redujo en tamaño a un diámetro mediano en masa entre 1 y 6 micras, como se mide por análisis de difracción láser.

5 Onoue et al (2009) reportó que la adición de ácido cítrico en inhalador en polvo seco de glucagón para inhalación pulmonar mejoró el comportamiento de disolución, y no alteró la estabilidad del estado sólido. La administración intratraqueal del inhalador en polvo seco de glucagón (50
10 µg/kg en ratas) que contiene ácido cítrico conduce a 2.9- veces más efectos hiperglicémicos potentes en ratas, comparado con el glucagón inhalado sin ácido cítrico. Tanto la descripción de Endo (2005) como Onoue (2009) describe suministro pulmonar presente del glucagón. Como los pacientes
15 con hipoglicemia severa pueden estar no conscientes o severamente desorientados, no se puede esperar que respiren profundamente para asegurar el suministro pulmonar. Como tal, el suministro pulmonar del glucagón no es apropiado para el tratamiento de hipoglicemia severa.

20 No obstante, estos esfuerzos, no está disponible producto actual a pacientes que utilizan un polvo nasal para administrar glucagón para el tratamiento de hipoglicemia severa.

 Es un objetivo de la presente invención
25 proporcionar tal formulación en polvo nasal.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De conformidad con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación en polvo de glucagón o análogo de glucagón. Esta composición en polvo
5 comprende glucagón o un análogo de glucagón, una ciclodextrina, y un tensoactivo fosfolípido, y es formulado de manera que al menos una porción del polvo está presente en una fase caracterizada por un mesopico de XRPD como se determina por la filtración en polvo de rayos-X. En
10 modalidades específicas adicionales, la composición en polvo consiste de:

- (a) 5 hasta 15% en peso de glucagón o análogo de glucagón;
- (b) 5 hasta 51% en peso de tensoactivo
15 fosfolípido;
- (c) 44 hasta 90% en peso de ciclodextrina y
- (d) opcionalmente, hasta 10% en peso de un ácido orgánico de bajo peso molecular, o una sal de éster del mismo soluble en agua farmacéuticamente aceptable.

20 De conformidad con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un aplicador nasal para una formulación en polvo. El aplicador incluye un reservorio de formulación en polvo, y una formulación en polvo de conformidad con la invención, contenida dentro del
25 reservorio.

De conformidad con un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método para elaborar la formulación en polvo de la invención. Este método comprende las etapas de:

5 (a) formar una primera mezcla del glucagón y el tensoactivo en un portador acuoso, en donde el tensoactivo está presente a una concentración mayor que o igual a la concentración micelar crítica;

 (b) agregar la ciclodextrina a la primera mezcla
10 para formar una segunda mezcla;

 (c) secar la segunda mezcla para formar una formulación sólida; y

 (d) procesar la formulación sólida para producir un polvo uniforme, tal polvo uniforme incluye al menos una
15 porción del polvo en una fase caracterizada por un mesopico de XRPD. En modalidades específicas, el secado de la segunda mezcla se puede llevar a cabo por secado por congelamiento o secado por atomización de la segunda mezcla.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20 **Figura 1:** Concentración de glucosa en plasma en mmol/L con el tiempo después de la administración intranasal a perros a una dosis de 1 mg de glucagón mediante una formulación en polvo con una relación en peso de glucagón:DPC: β -CD de 10:10:80.

25 **Figura 2:** Concentración de glucosa en plasma en

mmol/L con el tiempo después de la administración intranasal a perros a una dosis de 1 mg de glucagón mediante una formulación en polvo con una relación en peso de glucagón:DDPC: β -CD de 10:10:80.

5 **Figura 3:** Concentración de glucosa en plasma en mmol/L con el tiempo después de la administración intranasal a perros a una dosis de 1 mg de glucagón mediante una formulación en polvo con una relación en peso de glucagón:LLPC: β -CD de 10:10:80.

10 **Figura 4:** Concentración de glucosa en plasma en mmol/L con el tiempo después de la administración intranasal a perros a una dosis de 750 μ g de glucagón mediante una formulación en polvo con una relación en peso de glucagón:D8PC: β -CD de 10:10:80.

15 **Figura 5:** Concentración de glucosa en plasma en mmol/L con el tiempo después de la administración intranasal a una fosa nasal única de perros a una dosis de 750 μ g de glucagón mediante una formulación en polvo con una relación en peso de glucagón:DLPG: α -CD de 5:25:70.

20 **Figura 6:** Los difractogramas en polvo de rayos-X de formulaciones en polvo de glucagón: DPC: β -CD y de glucagón-DDPC- β -CD a una relación en peso de 10:10:80.

Figura 7: Concentraciones de glucosa en plasma promedio en adultos con diabetes tipo 1 e hipoglicemia
25 inducida por insulina tratados con glucagón inyectado e

intranasal.

Figura 8A: Concentraciones de glucagón en plasma promedio en niños, de edades de 12-17, con diabetes tipo 1 tratados con glucagón inyectado e intranasal. La línea superior es intramuscular, la línea inferior es intranasal.

Figura 8B: Concentraciones de glucosa en plasma promedio en niños, de edades 12-17, con diabetes tipo 1 tratados con glucagón inyectado e intranasal. La línea superior es intramuscular, la línea inferior es intranasal.

Figura 9A: Concentraciones de glucagón en plasma promedio en adultos con (línea superior) y sin congestión nasal (línea inferior), y con congestión y pre-tratamiento con un descongestionante nasal (línea media).

Figura 9B: Concentraciones de glucosa en plasma promedio en adultos con (línea superior) y sin (línea inferior) congestión nasal, con congestión y pre-tratamiento con un descongestionante nasal (línea media).

Figura 10: Dispositivo de aplicación ejemplar para formulaciones en polvo nasales (Aptar device).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Algunos de los atributos deseados para una formulación en polvo intranasal con potencial comercial son listados abajo.

- Capacidad de suministro de dosis uniforme por un dispositivo para administración intranasal.

- Ausencia de una fracción significativa de partículas pequeñas para evitar la administración inadvertida a los pulmones.

- Adecuado contenido de fármaco para proporcionar la dosis total del fármaco requerida para lograr el efecto terapéutico como una dosis única en una fosa nasal única.

- Adecuado contenido de fármaco para suministrar la dosis total en unas pocas decenas de miligramos, o la máxima permitida por el dispositivo de suministro.

- Adecuado contenido de fármaco y características de absorción para ser efectivo debido a la presencia de congestión nasal que puede estar asociada con alergias o resfriado común.

- Estabilidad durante el almacenamiento bajo condiciones ambientales por un periodo de tiempo extendido, preferiblemente al menos 18 meses.

- Buen perfil de tolerabilidad y seguridad.

Intentos previos en el desarrollo de una formulación en polvo intranasal quedan cortos en uno o varios de los atributos deseados.

Las composiciones descritas en esta invención están diseñadas para cubrir algunos y preferiblemente todos estos atributos deseados en composiciones que tienen tres componentes requeridos: glucagón o un análogo de glucagón,

una ciclodextrina, y un tensoactivo fosfolípido.

Glucagón y Análogos de Glucagón

Como se usa en la especificación y reivindicaciones de esta solicitud, "glucagón" se refiere a un polipéptido de la secuencia

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu- Met-Asn-Thr (SEQ ID NO: 1).

El glucagón puede ser químicamente sintetizado, producido por tecnología de ADN recombinante o extraído a partir de fuentes naturales. El término "análogo de glucagón" se refiere a variantes de esta secuencia que retienen la capacidad para estimular el incremento en glucosa en sangre *in vivo*, pero el cual puede ofrecer beneficios para usos farmacéuticos tales como mayor actividad, mayor solubilidad o mayor estabilidad.

Ejemplos de análogos de glucagón en los cuales un aminoácido de la secuencia natural es reemplazado con una alanina así como también análogos con sustituciones múltiples, se describen en Chabenne et al., (2014), la cual se incorpora en la presente por referencia. Un análogo ejemplar en el cual tres aminoácidos son modificados para resultar en un análogo de glucagón con actividad biológica mejorada es el glucagón [Lys^{17,18}, Glu²¹]. Zealand Pharma ha descrito una multitud de análogos de glucagón por ejemplo, en

las Publicaciones de Patente Estadounidense 20140080757, 2014001733, 20130316941, 20130157935, 20130157929, 20120178670, 20110293586, 20110286982, 20110286981, y 20100204105 las cuales son incorporadas en la presente por
5 referencia. Estos análogos son reportados por tener mayor afinidad de unión para el receptor de GLP que al receptor del glucagón. Zealand Pharma también ha comenzado ensayos clínicos de un análogo de glucagón para el tratamiento de hipoglicemia designado como ZP4207. La Publicación de Patente
10 Estadounidense 20130053310, la cual se incorpora en la presente por referencia, describe otros análogos de glucagón útiles en el tratamiento de hipoglicemia.

Tensoactivos Fosfolípidos

Los fosfolípidos son componentes ubicuos de
15 membranas biológicas que son partes de células y tejidos en el cuerpo humano, que incluyen la mucosa nasal. Los tensoactivos fosfolípidos más prevalentes en células son fosfatidilcolinas y fosfocolinas (PC), aunque los fosfatidilglicerolos (PG) son componentes significantes de
20 membranas biológicas.

Los PCs y PGs pueden ser usados en las formulaciones de la invención. Los lisofosfolípidos derivados de un PC o PG diacilo por remoción de uno de los grupos acilo también pueden ser usados. Los fosfolípidos preferidos son
25 solubles en agua o acidificados en agua, aunque un cosolvente

farmacéuticamente aceptable tal como etanol, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona podrían ser usados si es necesario, para mejorar la solubilidad del fosfolípido.

De conformidad con la presente invención, los
 5 tensoactivos fosfolípidos ejemplares que pueden ser empleados en la formulación en polvo son dodecilosfosfolina (DPC), 1,2-didecil-*sn*-glicero-3-fosfolina (DDPC o "didecilosfosfatidilcolina"), 1-didecanoil-*sn*-glicero-3-fosfolina (LLPC o "lisolauroilfosfatidilcolina"), 1,2-
 10 dioctanoil-*sn*-glicero-3-fosfolina (D8PC o "dioctanoilfosfatidilcolina") y 1,2-dilauroil-*sn*-glicero-3-fosfo(1'-*rac*-glicerol) (DLPG o "dilauroilfosfatidilglicerol").

Tensoactivos fosfolípidos preferidos son aquellos
 15 que forma micelas, en lugar de bicapas a la concentración usada durante la manufactura de la formulación en polvo. Estas incluyen DPC, DDPC, LLPC, y D8PC, pero no DLPG.

En general, la formación de micelas contrario a bicapas puede ser predicha con base en la estructura de los
 20 tensoactivos fosfolípidos, los cuales son elaborados de dos o tres partes: un grupo de cabeza de glicerol o colina que contiene fósforo, un esqueleto de glicerol opcional y una o dos cadenas acilo. La longitud de la cadena acilo y el número de cadenas acilo por molécula son importantes para determinar
 25 si un cierto fosfolípido forma una micela o una bicapa. Donde

solamente una cadena acilo está presente, como en DPC y LLPC los cuales tienen 12 carbonos en su cadena acilo única, las micelas están probablemente siendo formadas contrario a las bicapas siempre que la longitud de la cadena acilo sea menos de 14. Los fosfolípidos de diacilo contienen dos cadenas acilo por molécula. Cuando la longitud de la cadena de cada cadena es menos de 12, tienden a formar micelas. DLPG, DDPC y D8PC son fosfolípidos de diacilo. Los DLPG contienen 12 carbonos por cadena de acilo y forman bicapas. Los DDPC contienen 10 carbonos por cadena de acilo. Forma ya sea bicapas o micelas dependiendo de la concentración (Marsh, 1990). Los D8PC contienen 8 carbonos por cadena acilo, y principalmente forman micelas.

En modalidades específicas de la invención, la formulación contiene un tipo único de tensoactivo fosfolípido. En otras modalidades, el componente de tensoactivo de fosfolípido de la formulación puede ser elaborado de mezclas de tensoactivos fosfolípidos, que incluyen, por ejemplo, una combinación de cualquiera dos, tres o cuatro de los tensoactivos identificados anteriormente.

Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas como una clase compuesta de 5 o más unidades de α -D-glucopiranosidos 1->4 ligadas, como en amilosa (almidón). Como se usa en esta solicitud, sin

embargo, el término "ciclodextrinas" se refiere a las ciclodextrinas más comunes y típicas que contienen seis, siete, u ocho residuos de glucosa en el anillo creando una forma de cono, es decir:

- 5 • **α (alfa)-ciclodextrina:** molécula del anillo de azúcar de 6 elementos
- **β (beta)-ciclodextrina:** molécula del anillo de azúcar de 7 elementos
- **γ (gamma)-ciclodextrina:** molécula del anillo
- 10 de azúcar de 8 elementos

La α -CD se usó en la formulación en polvo (HypoGon® Nasal) por Novo Nordisk en ensayos clínicos (Stenniger and Aman, 1993; Rosenfalck, 1992). La solubilidad acuosa de α -CD se reportó por ser aproximadamente 5% en peso.

15 Dos de otras ciclodextrinas, una con solubilidad acuosa menor que aquella de α -CD (β -CD, 1.85% en peso) y otra con una solubilidad acuosa superior que α -CD (HP- β -CD) son también adecuadas para uso en las composiciones de la invención, ya que la γ (gamma)-ciclodextrina la cual es

20 libremente soluble en agua.

Las ciclodextrinas en las composiciones de la invención actúan como un relleno, y también se adhieren a la superficie de la mucosa nasal y ayudan en la absorción del glucagón. Después del suministro a la fosa nasal, el

25 ingrediente principal (90% hasta 70% en peso) es decir, la

ciclodextrina ayuda a adherir el polvo a la superficie de la mucosa. A menos soluble es la ciclodextrina, más grande se espera el polvo que sea físicamente muco-adhesivo. Con base en las propiedades de solubilidad de las ciclodextrinas, la muco-adhesividad se espera disminuya en el orden de β -CD > α -CD > HP- β -CD. Debido a esto, el rellenedor más preferido es β -CD.

Las ciclodextrinas de la invención pueden ser usadas individualmente, o como mezclas de dos o más ciclodextrinas.

Formulación en Polvo

La formulación en polvo de la invención contiene los tres ingredientes, el glucagón o análogo de glucagón, el tensoactivo fosfolípido y la ciclodextrina en cantidades que son efectivas para proporcionar una cantidad terapéutica de glucagón o análogo de glucagón en una cantidad de polvo que puede ser administrada en una dosis única en una fosa nasal única. En modalidades específicas, la formulación en polvo consiste de:

- (a) 5 hasta 15% en peso glucagón o un análogo de glucagón;
- (b) 5 hasta 51% en peso de tensoactivo fosfolípido;
- (c) 44 hasta 90% en peso de ciclodextrina y
- (d) opcionalmente, hasta 10% en peso de un ácido

orgánico de bajo peso molecular, o una sal de éster del mismo soluble en agua farmacéuticamente aceptable.

Como se refleja en los ejemplos abajo, las formulaciones en polvo de este tipo tienen excelentes
5 propiedades cuando se usan para administrar glucagón intranasalmente, aún una serie similar de ingredientes en el producto Jorgensen 1991/Rosenfalck 1992/HypoGon® Nasal, no proporcionan resultados comparables y fue aparentemente abandonado siguiendo las pruebas iniciales en sujetos
10 humanos.

Con base en las varias descripciones en la técnica, se cree que el producto Jorgensen 1991/Rosenfalck 1992/HypoGon® Nasal contiene glucagón, DDPC y alfa-CD en una relación en peso de 5:10:85. No se proporciona información
15 acerca de cómo se combinan estos ingredientes. De este modo, una comparación directa de esta formulación con la formulación de la invención no es posible. Sin embargo, los datos disponibles para cada formulación ilustran el hecho de que las formulaciones son diferentes. De manera importante,
20 la formulación descrita en Jorgensen 1991/Rosenfalck 1992 se administró en una dosis dividida con una mitad de dosis administrada en cada fosa nasal. Mientras esto puede ser relativamente fácilmente realizado en una instalación de búsqueda clínica, bajo condiciones de uso práctico, esto
25 complica significativamente el tratamiento de rescate para

proveedores de cuidado no médico en el tratamiento de un episodio de hipoglicemia severa, ya que podría requerir administrar dos dosis de medicación de rescate. También reportaron estornudos en 50% de los pacientes tratados, una
5 relación muy superior que aquella observada (menos de 2%) con la formulación descrita en esta invención.

La administración intranasal a adultos de la formulación en polvo de Jorgensen 1991, se reportó por mostrar un incremento en la concentración de glucosa en
10 plasma en adultos con hipoglicemia. En adultos sanos con hipoglicemia inducida por insulina, los niveles de glucosa incrementaron después de la dosificación para alcanzar una meseta de aproximadamente 45 minutos después de la dosificación. Por el contrario, el tratamiento con glucagón
15 inyectado en este estudio resultó en niveles de glucosa que continuaron incrementando desde el tiempo de administración por hasta al menos 90 minutos (Hvidberg, 1994). En otro estudio conducido con adultos con diabetes tipo 1 e hipoglicemia inducida por insulina, los niveles de glucosa
20 incrementaron después de la dosificación para alcanzar una meseta de aproximadamente 30 minutos después de la dosificación intranasal, comparado con al menos 90 minutos para glucagón inyectado (Rosenfalck, 1992).

Contrario con el perfil de glucosa observado con la
25 formulación de Jorgensen 1991/Rosenfalck 1992, los datos

generados con la formulación en polvo descrita en esta invención muestra que las concentraciones de glucosa en plasma continúan elevándose por al menos 90 minutos después de la dosificación (Figura 7, línea inferior). Como se muestra, esto es comparable con el resultado obtenido con el glucagón intramuscular durante el mismo periodo de tiempo (Figura 7, línea superior).

La administración intranasal a niños con diabetes tipo 1 con hipoglicemia inducida de la formulación en polvo de Jorgensen 1991/Rosenfalck 1992, se reportó por incrementar la concentración de glucosa en plasma pronto después de la dosificación a los niveles pico de 25-30 minutos post-dosificación después de lo cual los niveles de glucosa disminuyeron, comparado con los niveles de glucosa en plasma que continuaron elevándose por al menos 45 minutos después de la inyección SC (Stenninger, 1993). Los valores de glucagón de post-tratamiento pico ocurrieron a aproximadamente 10 minutos después de la dosificación intranasal (Rosenfalck 1992; Stenninger 1993). Contrario al perfil de glucosa observado con la formulación de Jorgensen 1991/Rosenfalck 1992, los datos generados en niños (12-<17 años) con la formulación en polvo descrita en esta invención muestra concentraciones de glucosa en plasma que continúan elevándose por al menos 60 minutos después de la dosificación (Figura 8B). En adición, las concentraciones de glucagón en plasma

pico no ocurrieron hasta aproximadamente 20 minutos posteriores a la dosificación (Figura 8A).

Puesto que los episodios de hipoglicemia severa son impredecibles y podrían ocurrir en personas que usan insulina
5 quiénes son afectadas con congestión nasal, se condujo un estudio para evaluar el PK y PD de la formulación en polvo inventada en esta situación. Como se describe en el Experimento 11 y se muestra en las Figuras 9A y 9B, las farmacocinéticas y farmacodinámicas que resultan del
10 tratamiento con el polvo nasal de esta invención, no son adversamente afectadas por la congestión nasal. Esto soporta la utilidad de esta invención para tratar episodios de hipoglicemia severa en personas quienes pueden estar sufriendo de congestión nasal. Como se observa en personas
15 sin congestión nasal, el tiempo para niveles de glucagón en plasma máximo fue aproximadamente 20 minutos post-dosificación. Los datos nunca se han reportado que indiquen si o no la formulación de Jorgensen 1991/Rosenfalck 1992 puede ser usada en el tratamiento de una persona con
20 congestión nasal que podría ser visto en personas que sufren de un resfriado común o rinitis alérgica estacional.

Los solicitantes creen que estas diferencias en los resultados se originan a partir de una diferencia estructural entre la formulación en polvo reivindicada y el polvo de
25 Jorgensen 1991/Rosenfalck 1992. Como se discute abajo, la

cosolubilización de los componentes fosfolípidos y ciclodextrina seguidos por secado y formación de polvo resultan en la formación de alguna estructura que tiene un pico XRPD característico que es ausente a partir de cualquier material solo. Este pico es retenido cuando el glucagón es agregado a la composición. Sin ser ligado por cualquier teoría particular, se cree que el glucagón o análogo de glucagón se asocia con el fosfolípido micelar en solución y mantiene alguna asociación después del secado, aunque sin alterar la estructura formada por el fosfolípido y la ciclodextrina, y que esta asociación presenta mejor el glucagón para la absorción nasal. De este modo, la formulación en polvo reivindicada no es simplemente una mezcla de los tres componentes, sino preferiblemente contiene una estructura física única que es detectable a través de las técnicas de difracción en polvo de rayos-X.

Este entendimiento de la estructura de la formulación de la invención es consistente con la información conocida acerca de la interacción del glucagón con tensoactivos fosfolípidos. El glucagón forma estructuras complejas a una relación molar de aproximadamente 55:1 fosfolípido:glucagón (Epand & Sturtevant, 1982). Se ha mostrado también que el glucagón puede unirse a 50 moléculas de fosfolípido, y que 20 de ellas están estrechamente unidas (Epand & Sturtevant, 1981). Boesch et al (1980) y Brown et al

(1981) reportan que la conformación del glucagón unido a varios lípidos micelares que incluyen DPC, es ampliamente dependiente del tipo del lípido. La conformación se describe como una bien definida, y predominantemente extendida. La estequiometría del complejo de DPC:glucagón fue reportada como 40:1. También sugiere que la conformación de glucagón unido a micelas es muy similar a aquella del glucagón unido a bicapas lípidas.

La relación molar de fosfolípido (DPC, DDPC, LLPC, D8PC o DLPG): glucagón a una relación en peso de 10:10, como en algunas de las formulaciones preferidas de la invención entre 6:1 y 10:1, que sugiere que los fosfolípidos están más probablemente estrechamente unidos a glucagón en las formulaciones en polvo intranasales.

Los estudios de difracción en polvo de rayos-X en la formulación en polvo de la presente invención muestran claramente la presencia de picos probablemente estando asociados con una estructura de mesofase o micelar en la formulación. Estos picos son caracterizados en ángulos de baja difracción ($6.6^{\circ}2\theta$ para DPC y $7.3^{\circ}2\theta$ para DDPC). (Figura 6) Estos mismos picos son vistos en las muestras en las cuales el glucagón no está incluido, y son referidos en esta solicitud como "mesopicos XRPD". Este mesopico de XRPD es característico de las formulaciones en polvo de la invención.

La Figura 6 presenta resultados de difracción en polvo de rayos-X superpuestos para composiciones de glucagón-DPC- β -ciclodextrina (Archivo 474320) y glucagón-DDPC- β -ciclodextrina (Archivo 407476). El patrón de difracción

5 retiene picos de ángulo alto consistentes con la presencia de ciclodextrina cristalina (por ejemplo, el pico 61 a aproximadamente $18-20^\circ-2\theta$), lo cual no es esperado puesto que la ciclodextrina está presente en exceso sustancial con relación al fosfolípido y glucagón. En adición, cada patrón

10 tiene un pico de ángulo de baja difracción a 6.6 y $7.3^\circ-2\theta$, respectivamente. Estos picos también están presentes en muestras sin glucagón que son elaboradas solubilizando el fosfolípido concentraciones que forma micelas, agregando la ciclodextrina y después secando la solución resultante. Como

15 se usa en esta solicitud, la declaración que "al menos una porción del polvo está presente en una fase caracterizada por un mesopico de XRPD como se determina por la filtración en polvo de rayos-X", indica que los ángulos de bajo pico son detectables en el difractograma de polvo de rayos-X y es

20 claramente distinguible de la nariz de la medición. En modalidades preferidas, el tamaño del mesopico de XRPD (como se determina por la altura del pico) es aproximadamente 30% de la altura del pico a aproximadamente $18-20^\circ-2\theta$ (como en el patrón para el Archivo 407476 en la Figura 6) o mayor, y

25 puede ser aproximadamente igual a la altura de este pico

(como en el patrón para el Archivo 474320 en la Figura 6).

La formación de una fase caracterizada por un mesopico de XRPD se ha observado en muestras con y sin glucagón, y usando diferentes formulaciones y técnicas de secado. Se ha observado que alguna variación en forma y posición del mesopico de XRPD puede ocurrir dependiente de las condiciones de secado. Por ejemplo, la liofilización de cantidades que conducen a una capa congelada más gruesa y a tiempos de secado más prolongados, se observó en un experimento para conducir a la formación de dos mesopicos de XRPD traslapantes y ensanchados.

Un beneficio adicional de la presente invención es su utilidad como un tratamiento de emergencia, aún bajo condiciones ambientales extremas, particularmente condiciones frías. La formulación de la invención permanece directamente utilizable aún cuando la temperatura está por debajo del congelamiento y las pruebas han mostrado que el polvo almacenado a -20°C puede ser usado directamente con suministro aceptable y absorción de glucagón. Por el contrario, los kits de emergencia que contienen un portador líquido para reconstitución de glucagón previo al uso, deben ser mantenidos arriba del punto de congelamiento del portador. Del mismo modo, las soluciones de glucagón deben ser también mantenidas arriba del punto de congelamiento de la solución, el cual estará a una temperatura superior si un

solvente tal como DMSO se usa para proporcionar estabilidad de la solución.

Método para Elaborar las Composiciones de la Invención

5 Un aspecto adicional de la presente invención es un método para preparar una formulación en polvo que tiene actividad de glucagón que comprende glucagón o un análogo de glucagón, una ciclodextrina, y un tensoactivo fosfolípido en donde al menos una porción del polvo está presente en una
10 fase caracterizada por un mesopico de XRPD como se determina por la filtración en polvo de rayos-X. El método comprende las etapas de

a. formar una primera mezcla del glucagón y el tensoactivo en un portador acuoso, en donde el tensoactivo
15 está presente como una concentración mayor que o igual a la concentración micelar crítica;

b. agregar la ciclodextrina a la primera mezcla para formar una segunda mezcla;

c. secar la segunda mezcla para formar una
20 formulación sólida; y

d. procesar la formulación sólida para producir un polvo uniforme, tal polvo uniforme incluye al menos una porción del polvo en una fase caracterizada por un mesopico de XRPD.

25 La etapa a, formar una primera mezcla, puede ser

realizada agregando glucagón o un análogo de glucagón a un solvente, por ejemplo, agua, y después agregando el tensoactivo. Alternativamente, el tensoactivo puede ser solubilizado primero seguido por la adición del glucagón o
5 análogo de glucagón. Los dos componentes de la mezcla también pueden ser individualmente solubilizados y después combinados para formar la primera mezcla.

Preferiblemente, el solvente es acidificado a un pH de 4 o menos para mejorar la solubilidad del glucagón. La
10 acidificación puede ser realizada con un ácido mineral, tal como HCl, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido glicólico o ácido láctico, o usando una combinación de un ácido mineral y un ácido orgánico. En formulaciones
15 preferidas, el ácido es ácido acético.

La cantidad de solvente usado para formar la primera mezcla es suficiente para solubilizar el glucagón y tensoactivo fosfolípido en la primera mezcla. El exceso de solvente puede ser usado, aunque grandes excesos incrementan
20 la cantidad de tiempo y energía necesario en la etapa de secado y, por lo tanto, no es preferido.

La ciclodextrina puede ser agregada a la primera mezcla como un sólido, o en un solvente, tal como agua para formar la segunda mezcla. El mezclado se puede llevar a cabo
25 por métodos que incluyen mezclado estático y dinámico. El

mezclado dinámico puede hacerse por el uso de una cuchilla insertada en el líquido, la cual está unida al eje y rotada por un motor. El mezclado estático puede llevarse a cabo haciendo fluir el líquido a través de una trayectoria
5 tortuosa dentro de un mezclador estático. La presencia de una interfaz de aire-agua durante el mezclado bajo condiciones de mezclado a alta velocidad puede resultar en formación de espuma. El mezclado a alta velocidad también puede, a su vez, resultar en la desestabilización de la proteína debido al
10 estrés de corte. Con el fin de minimizar la espuma, y preferiblemente eliminarla, se prefieren condiciones de mezclado de baja velocidad. En el caso de mezclado dinámico, la velocidad se determina por las revoluciones por minuto (rpm) del agitador. Los valores de rpm preferidos son entre
15 100 a 1000. En el caso de mezclado estático, las condiciones de bajo corte se obtienen seleccionando una bomba que permite un flujo no laminar.

La segunda mezcla se seca para remover el solvente (por ejemplo, agua) y dejar un producto sólido. El secado
20 puede ser realizado por técnicas de secado por congelamiento, secado por atomización, secado en charola u otras técnicas. Las características físicas macroscópicas del producto variarán dependiendo de la técnica de secado, y pueden estar en la forma de un sólido escamoso del secado por
25 congelamiento o una torta sólida seca. Con respecto del

método usado en el secado, la remoción del exceso de agua a partir de la formulación tiene efectos importantes en las características y estabilidad del polvo.

Los polvos con excesivo contenido de humedad pueden
5 ser viscosos y formar grumos que resultan en un polvo que es difícil de manipular para llenado de un dispositivo de administración. De manera importante, el nivel del contenido de agua residual tiene un impacto directo en la estabilidad. En el caso de glucagón, es bien entendido que la estabilidad
10 y características físicas son adversamente afectadas por el agua. Específicamente, en la presencia de exceso de agua, el glucagón forma fibrilos amiloides que afectan adversamente la estabilidad y perfil de toxicidad del glucagón. (Pederson 2010). Debido a esta propensidad para formar fibrilos
15 amiloides, los productos de glucagón actualmente disponibles son suministrados como un polvo que será disuelto en agua inmediatamente antes del uso. El agua también puede afectar adversamente la estabilidad del glucagón debido a la hidrólisis, oxidación y desamidación. Con este fin, los datos
20 generados con las formulaciones de la invención indican que los niveles de contenido de humedad residual en exceso de 5% en el polvo de volumen resultan en estabilidad reducida comparado con el polvo con contenido de agua residual por debajo de 5%. Los polvos adecuados para administración nasal
25 por lo tanto, típicamente tendrán niveles de contenido de

agua residuales por debajo de 5%.

Los polvos adecuados para administración nasal típicamente tienen distribuciones de tamaño de partícula de manera que la mayoría de las partículas son mayores de
5 aproximadamente 10 micras y más pequeñas de aproximadamente 1000 μm . Preferiblemente, las distribuciones de tamaño de partícula serán tales que el D10 cae dentro del intervalo de 3-75 μm , el D50 cae dentro del intervalo de 15 hasta 450 μm , y el D90 cae dentro del intervalo de 80-1000 μm , con un lapso
10 de 1.5 hasta 15.

Los polvos adecuados para administración nasal requieren características físicas que permiten la adecuada capacidad de flujo para permitir llenarlas en un dispositivo de descarga nasal. La capacidad de flujo se determina por
15 varios parámetros que incluyen tamaño de partícula, forma, densidad, textura de superficie, área de superficie, densidad, cohesión, adhesión, elasticidad, porosidad, higroscopicidad, y friabilidad.

Los polvos con el tamaño de partícula apropiado y
20 características de fluidez pueden ser producidos por procesamiento del polvo de volumen para remover partículas que son también pequeñas o también grandes. Los métodos para procesar el polvo de volumen para remover las partículas que son también pequeñas o también grandes pueden incluir moler
25 el polvo de volumen para romper partículas más grande y

tamizarlas para aislar las partículas del intervalo de tamaño de partícula deseado. Varios métodos de tamizado pueden ser realizados, que incluyen tamizado por acción de lanzamiento, tamizado horizontal, tamizado por tapado, tamizado
5 supersónico y tamizado por chorro circular de aire. Los tamices pueden ser usados como tamices únicos de una apertura nominal fija o el polvo de volumen puede ser procesado a través de una serie de tamices de aparatos progresivamente más pequeños para obtener la distribución de tamaño de
10 partícula deseado. Los tamices pueden ser tamices de malla de alambre tejido con aperturas nominales que varían desde 25 - 1000 μm .

El patrón de atomización y geometría de pluma que resultan de la administración del polvo con un dispositivo de
15 administración de polvo nasal son características importantes que rigen el área de superficie sobre la cual el polvo nasal es depositado dentro de la cavidad nasal. Las características del patrón de atomización adecuadas para la invención incluyen un diámetro mínimo (D_{min}) de 5 - 25 mm, un diámetro
20 máximo ($D_{\text{máx}}$) de 10 a 60 mm, y una relación de ovalidad de 0.5 hasta 6. Los patrones de atomización específicos observados para formulaciones de la invención son resumidos en la siguiente Tabla

5

Patrón de atomización					
Dmin (mm)		Dmáx (mm)		Relación de ovalidad	
(min/máx)	(media)	(min/máx)	(media)	(min/máx)	(media)
10.7-21.9	13.9	14.5-42.9	23.6	1.1-3.6	1.7

10

Las características de geometría de pluma adecuadas para la invención incluyen un ángulo de atomización que cae dentro del intervalo de 20 a 75° y una anchura de pluma que cae dentro del intervalo de 10 a 50 mm. La siguiente tabla resume la información de geometría de pluma para lotes múltiples de polvo de conformidad con la invención.

15

Geometría de Pluma			
Ángulo de Atomización (°)		Anchura de Pluma (mm)	
(min/máx)	(media)	(min/máx)	(media)
28.31-65.2	44.8	15.2-38.4	25.0

20

Administración de, y Aplicadores para la Composición de la Invención

25

Mientras cualquier metodología para introducir el polvo en la nariz de un usuario puede ser usada en el método de la invención, la composición en polvo de la invención es

adecuadamente proporcionada en un aplicador nasal de propósito designado que mantiene el polvo en un estado limpio, seco y utilizable hasta el uso, y después suministra el polvo a la mucosa nasal de un usuario. Tales aplicadores se conocen en la técnica y en general, tienen un reservorio de formulación en polvo, y una formulación en polvo contenida dentro del reservorio, y un mecanismo para expulsar la formulación en polvo a partir del reservorio a través de una boquilla que se recibe dentro de una fosa nasal.

El aplicador es seleccionado por ser capaz de proporcionar suficiente formulación en polvo en una administración/insuflación única para proporcionar una dosis terapéutica. Reservorios capacidad de suministro más grandes y son requeridos para polvos con porcentajes inferiores de glucagón o análogo de glucagón en la formulación, mientras reservorios y capacidad de suministro más pequeños pueden ser usados con formulaciones de porcentaje superior.

Los dispositivos de suministro adecuado específicos se describen en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,398,074 y 6,938,798, las cuales son incorporadas en la presente por referencia. La Figura 10 es tomada de la patente '074 para ilustrar un dispositivo adecuado. En la Figura 10, el reservorio 810 contiene una dosis única de una formulación de conformidad con la presente invención. El reservorio 810 tiene una entrada de aire 811 y una salida de producto 815.

Un dispositivo de retención de producto 812 y/o 813 es dispuesto en la entrada de aire 811 para mantener el producto en el reservorio 810 hasta la dispensación del producto. La salida del producto 815 es bloqueada, preferiblemente en una forma sellada, por una bolla de cierre 816 la cual es
5 removida de su posición de bloqueo por el flujo de aire cuando el producto está siendo dispensado.

Cuando un usuario acciona el dispositivo, ejerce una presión en el émbolo 825 en una forma tal que el pistón
10 821 comprime el aire contenido en la cámara 822 de la racha de aire 820. Puesto que la red 812 es permeable al aire, la compresión del aire en la cámara 822 es transmitida al reservorio 810 y consecuentemente es aplicada a la bola de cierre 816 la cual está bloqueando la salida del producto
15 815. Las dimensiones de la bola de cierre 816 y su fijación en la salida del producto del reservorio 815 son tales que la bola 816 es removida de su posición de bloqueo, cuando se crea una presión mínima predeterminada a través del reservorio 810 en tal racha de aire 820. Por lo tanto, cuando
20 esta presión mínima se alcanza, la bola es movida súbitamente hacia el canal de salida 840 del dispositivo y el flujo de aire creado por la racha de aire 820 expulsa toda la dosis contenida en el reservorio 810. La pre-compresión creada por esta bola de cierre 816 asegura que cuando se remueve de su
25 posición de bloqueo, la energía acumulada en la mano del

usuario es tal que el pistón 821 integral con el émbolo 825 es expulsado dentro de la cámara 822 de este modo creando un flujo de aire poderoso, es decir, un flujo de aire adecuado para atomizar finamente la dosis del producto y notablemente
5 deshacerse de cualquier producto aglomerado si es un producto en polvo.

Otro ejemplo de un dispositivo aplicador adecuado para uso en combinación con la composición en polvo de la invención es aquel descrito en la Publicación de Patente
10 Estadounidense No. 20110045088, la cual se incorpora en la presente por referencia. El dispositivo mostrado en la Patente Estadounidense No. 7,722,566 también podría ser usado, particularmente como se muestra en las Figuras 1 y 7 de la misma, puesto que la administración en ambas
15 fosas nasales no se requiere usando el polvo de la invención.

Ejemplos todavía adicionales de dispositivos aplicadores para la administración nasal de una composición en polvo se conocen a partir del documento WO2014004400, y
20 Patente Estadounidense No. 5,702,362, los cuales se incorporan en la presente por referencia.

EXPERIMENTAL**EJEMPLO 1**

Glucagón, DPC y α -CD, β -CD, o HP- β -CD se disolvieron en ya sea una solución 0.01N o 0.1N de HCl. Las formulaciones también se prepararon ya sea con ácido acético 1 M o ácido acético 0.5 M. La relación en peso de glucagón:DPC:ciclodextrina varió desde 5:10:75 hasta 10:20:70. En dos experimentos separados, se agregó ya sea citrato de sodio o ácido cítrico como un aditivo. El polvo liofilizado se envasó en un dispositivo para suministro a la fosa nasal. El polvo se suministró a perros Beagle intranasalmente a una dosis de 500 μ g, 750 μ g o 1000 μ g. El polvo se administró a ya sea 3 o 6 perros por grupo. La concentración de glucosa en plasma se midió usando un glucómetro. La concentración de glucosa en plasmas antes de la administración (0 min), y 5, 10, 20, 30, 40 y 60 minutos después de la administración nasal se muestran en la Tabla 1. En la Tabla 1, la relación se refiere a la relación de glucagón:DPC:ciclodextrina, o a la relación de glucagón:DPC:ciclodextrina:aditivo.

Tabla 1. Concentraciones de glucosa en plasma promedio (mmol/L) en el perro Beagle después de la administración intranasal de composiciones de glucagón:DPC:CD.

Relación	CD	Dosis por cavidad nasal (µg)	Cavidades nasales	ácido	Aditivo	Concentración de glucosa en plasma (mmol/L)						
						0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
5:25:70	α-CD	500	1	0.1N HCl	Ninguno	3.7	3.4	6.1	6.3	3.6	2.4	3.4
5:25:70	α-CD	750	1	0.1N HCl	Ninguno	3.7	3.7	4.4	4.7	6.9	5.0	3.8
5:25:70	α-CD	1000	1	0.1N HCl	Ninguno	3.7	3.9	4.8	7.9	5.8	3.5	3.2
5:25:70	α-CD	500	2	0.1N HCl	Ninguno	3.3	3.3	3.7	4.1	4.0	3.2	3.5
5:40:55	α-CD	500	1	0.1N HCl	Ninguno	3.7	3.6	3.8	3.8	3.5	4.2	4.2
5:40:55	α-CD	1000	1	0.1N HCl	Ninguno	3.6	3.6	4.3	6.7	5.1	3.8	3.2
5:25:70	α-CD	750	1	0.1N HCl	Ninguno	3.7	3.5	4.2	4.3	4.3	4.1	4.0
10:30:60	HP-β-CD	750	1	0.1N HCl	Ninguno	3.7	4.2	5.2	5.4	5.0	4.4	3.9
10:30:60	HP-β-CD	750	1	0.1N HCl	Ninguno	3.4	4.2	5.2	5.1	4.9	4.0	3.7
10:70:10:10	α-CD	750	1	0.1N HCl	Ácido cítrico	3.6	5.2	6.0	6.2	5.9	4.5	3.3
10:70:10:10	α-CD	750	1	0.1N HCl	Citrato de sodio	3.7	5.4	6.6	6.3	5.5	4.4	3.9

	Relación	CD	Dosis por cavidad nasal (µg)	Cavidades nasales	ácido	Aditivo	Concentración de glucosa en plasma (mmol/L)						
							0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
5	10:10:80	α-CD	750	1	0.1N HCl	Ninguno	3.8	5.6	7.3	9.0	8.0	6.0	3.1
	10:10:80	α-CD	750	1	0.1N HCl	Ninguno	4.0	4.1	5.1	5.6	6.1	6.1	5.7
	5:10:85	α-CD	750	1	0.1N HCl	Ninguno	3.9	3.8	4.4	4.2	4.1	4.0	4.0
10	10:10:80	β-CD	750	1	0.1N HCl	Ninguno	3.8	4.7	7.0	7.7	8.1	6.7	5.2
	10:10:80	α-CD	600	1	0.01 N HCl	Ninguno	4.0	4.3	5.7	5.6	5.5	4.6	4.0
	10:10:80	β-CD	750	1	0.01 N HCl	Ninguno	4.5	5.1	6.6	7.2	6.8	5.5	4.8
15	10:10:80	β-CD	600	1	0.01 N HCl	Ninguno	4.0	4.3	5.4	4.9	4.9	3.6	3.7
	10:10:80	β-CD	1000	1	0.01 N HCl	Ninguno	4.4	7.4	8.7	8.8	8.1	5.9	4.6
	10:10:80	β-CD	750	1	0.01 N HCl	Ninguno	4.4	5.4	6.8	6.1	5.1	4.0	4.0
20	10:10:80	β-CD	500	1	0.01 N HCl	Ninguno	4.4	5.4	7.3	6.6	6.1	4.9	4.3
	10:10:80	β-CD	500	1	1 M ácido acético	Ninguno	4.40	5.08	6.00	5.80	5.17	4.65	4.53

Relación	CD	Dosis por cavidad nasal (µg)	Cavidades nasales	ácido	Aditivo	Concentración de glucosa en plasma (mmol/L)						
						0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
10:10:80	β-CD	1000	1	1 M ácido acético	Ninguno	3.80	5.08	8.22	9.74	10.0	7.96	6.44
10:10:80	β-CD	2000	1	1 M ácido acético	Ninguno	4.23	6.50	10.2	12.3	12.7	11.2	8.85

10

Todas las composiciones (preparadas con diferentes concentraciones del ácido, diferentes ácidos, diferentes relaciones de los tres ingredientes, en la presencia de ácido cítrico o citrato de sodio, diferentes dosis, suministro a una cavidad nasal o ambas cavidades nasales) muestra un incremento en la concentración de glucosa en plasma por hasta entre 10 y 30 minutos, seguido por disminución a 40 minutos, y seguido por disminución adicional a 60 minutos. Como un ejemplo, los resultados de una composición 10:10:80 con β-CD y HCl 0.01 N administrado a 1000 µg de la dosis a una cavidad nasal se muestran en la Figura 1.

EJEMPLO 2

Se disolvieron Glucagón, DDPC, y α-CD, β-CD, o hidroxilpropil-β-CD en ya sea una solución 0.01N o 0.1N de HCl. La relación en peso de glucagón:DDPC:ciclodextrina varió

25

desde 5:10:75 hasta 10:20:70. En un estudio, también se agregó citrato de sodio. El polvo se envasó en un dispositivo para suministro a la fosa nasal. El polvo se suministró a perros Beagle intranasalmente a una dosis de 500 µg, 750 µg o 1000 µg. El polvo se administró a ya sea 3 o 6 perros por grupo. La concentración de glucosa en plasma se midió usando un glucómetro. Los resultados se muestran en la siguiente tabla. La concentración de glucosa en plasmas antes de la administración (0 min), y 5, 10, 20, 30, 40 y 60 minutos después de la administración nasal se muestran en la Tabla 2. En la Tabla 2, la relación se refiere a la relación de glucagón:DDPC:ciclodextrina, o a la relación de glucagón:DDPC:ciclodextrina:aditivo.

Tabla 2. Concentraciones de glucosa en plasma promedio (mmol/L) en el perro Beagle después de la administración intranasal de composiciones de glucagón:DDPC:CD.

Relación	CD	Dosis por cavidad nasal (µg)	Cavidades nasales	Ácido	Aditivo	Concentración de glucosa en plasma (mmol/L)							
							0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
5:10:85	α-CD	500	1	0.1 N HCl	Ninguno	5:10:85, α-CD, 500 µg, 1 cavidad nasal	3.8	3.7	4.6	6.0	6.3	4.3	3.4

	Relación	CD	Dosis por cavidad nasal (µg)	Cavidades nasales	Ácido	Aditivo	Concentración de glucosa en plasma (mmol/L)							
								0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
5	5:10:85	α- CD	750	1	0.1 N HCl	Ninguno	5:10:85, α- CD, 750 µg, 1 cavidad nasal	3.6	3.8	7.8	7.6	8.3	4.7	3.3
10	5:10:85	α- CD	1000	1	0.1 N HCl	Ninguno	5:10:85, α- CD, 1000 µg, 1 cavidad nasal	3.8	4.0	4.7	7.4	7.1	4.3	3.8
	5:10:85	α- CD	500	2	0.1 N HCl	Ninguno	5:10:85, α- CD, 500 µg per cavidad nasal, 2 cavidades nasales	3.4	3.1	3.4	5.3	5.0	3.2	3.2
15	5:51:44	α- CD	500	1	0.1 N HCl	Ninguno	5:51:44, α- CD, 500 µg, 1 cavidad nasal	3.3	3.2	4.0	4.6	4.3	3.6	3.9
20	5:51:44	α- CD	500	2	0.1 N HCl	Ninguno	5:51:44, α- CD, 500 µg per cavidad nasal, 2 cavidades nasales	3.4	2.8	4.0	4.8	3.8	3.6	3.7
25	5:10:85	α- CD	750	1	0.1 N HCl	Ninguno	5:10:85, α- CD, 750 µg, 1 cavidad nasal	3.7	5.1	6.4	7.5	7.9	7.3	6.3

	Relación	CD	Dosis por cavidad nasal (µg)	Cavidades nasales	Ácido	Aditivo	Concentración de glucosa en plasma (mmol/L)							
								0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
5	10:41:49	HP-β-CD	750	1	0.1 N HCl	Ninguno	10:41:49, HP-β-CD, 750 µg, 1 cavidad nasal	3.7	3.5	4.1	4.0	4.0	3.8	3.9
10	10:41:49	HP-β-CD	750	1	0.1 N HCl	Ninguno	10:41:49, HP-β-CD, 750 µg, 1 cavidad nasal	3.7	4.6	5.6	5.5	4.9	4.1	3.7
	10:25:55:10	α-CD	750	1	0.1 N HCl	Citrato de sodio	10:25:55:10, α-CD, citrato de sodio, 750 µg, 1 cavidad nasal	3.6	4.8	6.3	6.3	5.5	4.6	4.0
15	10:20:70	α-CD	750	1	0.1 N HCl	Ninguno	10:20:70, α-CD, 750 µg, 1 cavidad nasal	3.5	3.9	4.4	4.3	4.4	4.0	3.9
20	10:10:80	α-CD	750	1	0.1 N HCl	Ninguno	10:10:80, α-CD, 750 µg, 1 cavidad nasal	3.5	5.3	6.7	7.8	6.7	5.3	3.7
	10:10:80	α-CD	750	1	0.1 N HCl	Ninguno	10:10:80, α-CD, 750 µg, 1 cavidad nasal	3.8	4.9	5.5	6.9	5.6	4.4	4.0

	Relación	CD	Dosis por cavidad nasal (μg)	Cavidades nasales	Ácido	Aditivo	Concentración de glucosa en plasma (mmol/L)							
								0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
5	5:10:85	α -CD	750	1	0.1 N HCl	Ninguno	5:10:85, α -CD, 750 μg , 1 cavidad nasal	4.0	4.3	5.2	5.6	5.6	5.6	5.2
10	10:10:80	β -CD	750	1	0.1 N HCl	Ninguno	10:10:80, β -CD, 750 μg , 1 cavidad nasal	3.6	4.7	6.8	6.5	6.1	4.6	4.0
	10:10:80	β -CD	700	1	0.1 N HCl	Ninguno	10:10:80, β -CD, 700 μg , 1 cavidad nasal	4.0	5.5	7.1	6.9	7.0	5.2	4.3
	10:10:80	α -CD	750	1	0.01 N HCl	Ninguno	10:10:80, α -CD, 750 μg , 1 cavidad nasal, 0.01 N HCl	4.3	4.7	6.0	6.4	6.5	5.1	4.5
20	10:10:80	β -CD	1000	1	0.01 N HCl	Ninguno	10:10:80, β -CD, 1000 μg , 1 cavidad nasal, 0.01 N HCl	4.2	6.4	8.7	8.5	7.5	4.6	3.6
	10:10:80	β -CD	750	1	0.01 N HCl	Ninguno	10:10:80, β -CD, 750 μg , 1 cavidad nasal, 0.01 N HCl	4.5	6.1	6.4	6.4	5.8	4.4	3.9

Relación	CD	Dosis por cavidad nasal (μ g)	Cavidades nasales	Ácido	Aditivo	Concentración de glucosa en plasma (mmol/L)							
							0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
5 10:10:80	β -CD	500	1	0.01 N HCl	Ninguno	10:10:80, β -CD, 500 μ g, 1 cavidad nasal, 0.01 N HCl	4.4	5.8	6.8	5.4	4.6	4.0	4.1

Todas las composiciones (preparadas con diferentes
 concentraciones del ácido, diferentes ciclodextrinas,
 10 diferentes relaciones, diferente dosis, suministradas a ya
 sea una cavidad nasal o a ambas cavidades nasales) muestran
 un incremento en la concentración de glucosa en plasma por
 hasta entre 10 y 30 minutos, seguido por una disminución a 40
 minutos, y además seguido por una disminución a 60 minutos.
 15 Como un ejemplo, los resultados de una composición 10:10:80
 con β -CD administrado a una dosis 1000 μ g suministrada a una
 cavidad nasal se muestran en la Figura 2.

EJEMPLO 3

20 Se disolvieron Glucagón, LLPC y β -CD en ya sea una
 solución 0.01N o 0.1N de HCl. La relación en peso de
 glucagón:LLPC: β -CD fue 10:10:80. El polvo se envasó en un
 dispositivo para suministro a una cavidad nasal. El polvo se
 suministró a perros Beagle intranasalmente ya sea a una dosis
 de 750 μ g o 1000 μ g. El polvo se administró a 6 perros por
 25

grupo. La concentración de glucosa en plasma se midió usando una tira de glucosa. La concentración de glucosa en plasma antes de la administración (0 min), y 5, 10, 20, 30, 40 y 60 minutos después de la administración nasal se muestran en la

5 Tabla 3.

Tabla 3. Concentraciones de glucosa en plasma promedio (mmol/L) en el perro Beagle después de la administración intranasal de las composiciones de glucagón:LLPC:CD.

10

Dosis en µg	Ácido	Concentración de glucosa en plasma (mmol/L)						
		0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
750	0.1 N HCl	3.8	4.8	6.6	6.9	6.1	4.4	4.0
750	0.1 N HCl	4.2	4.5	5.8	5.7	5.7	5.2	4.6
15 1000	0.01 N HCl	4.5	6.6	7.6	7.3	7.4	5.4	4.2

Todas las composiciones (diferente dosis, suministradas a una cavidad nasal muestran un incremento en la concentración de glucosa en plasma por hasta entre 10 y 20

20 minutos, seguido por una disminución a ya sea 30 o 40 minutos, y además seguido por una disminución a 40 o 60 minutos. Como un ejemplo, los resultados de la composición 10:10:80 con β -CD administrada a una dosis de 1000 a una cavidad nasal se muestra en la Figura 3.

EJEMPLO 4

Se disolvieron Glucagón, D8PC y β -CD en ya sea una solución 0.01N o 0.1N de HCl. La relación en peso de glucagón:D8PC: β -CD fue 10:10:80. El polvo se envasó en un dispositivo para suministro a la fosa nasal. El polvo se suministró a perros Beagle intranasalmente. El polvo se administró a 6 perros por grupo. La concentración de glucosa en plasma se midió usando una tira de glucosa. La concentración de glucosa en plasmas antes de la administración (0 min), y 5, 10, 20, 30, 40 y 60 minutos después de la administración nasal se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Concentraciones de glucosa en plasma promedio (mmol/L) en el perro Beagle después de la administración intranasal de las composiciones de glucagón:D8PC:CD.

Ácido	La concentración de glucosa en plasma (mmol/L)						
	0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
0.1 N HCl	4.0	5.4	7.4	7.7	7.4	6.0	4.8
0.01 N HCl	3.5	4.0	4.8	4.5	4.3	4.0	3.9
0.01 N HCl	4.1	4.7	6.3	5.7	5.0	3.9	3.9
0.01 N HCl	3.7	4.3	5.4	5.4	5.3	4.7	4.4

Todas las composiciones (preparadas con diferentes concentraciones del ácido suministradas a una cavidad nasal) muestran un incremento en la concentración de glucosa en plasma por hasta entre 10 y 20 minutos, seguido por una

disminución a 30 o 40 minutos, y además seguido por una
disminución a 40 o 60 minutos. Como un ejemplo, los
resultados de la composición 10:10:80 con β -CD administrada a
una dosis de 750 μ g a una cavidad nasal se muestran en la
5 Figura 4.

EJEMPLO 5

Se disolvieron Glucagón, DLPG y α -CD en 0.1 N de
una solución HCl. La relación en peso de glucagón:DLPG: α -CD
fue ya sea 5:25:70 o 5:54:41. Separadamente, se disolvieron
10 glucagón, DLPG y β -CD en 0.1 N de una solución HCl a una
relación en peso de 10:10:80. Las soluciones resultantes se
liofilizaron para producir un polvo. El polvo se envasó en un
dispositivo para suministro a la fosa nasal. El polvo se
suministró a ya sea una cavidad nasal o ambas cavidades
15 nasales de perros Beagle. El polvo se administró a ya sea 3 o
6 perros. La concentración de glucosa en plasma se midió
usando una tira de glucosa. Los resultados se muestran en la
siguiente tabla. La relación en peso de la dosis
glucagón:DLPG: α -CD (o, β -CD), de glucagón por cavidad nasal,
20 si el polvo se suministró a una o ambas cavidades nasales se
muestran en la tabla. La concentración de glucosa en plasmas
antes de la administración (0 min), y 5, 10, 20, 30, 40 y 60
minutos después de la administración nasal se muestran en la
Tabla 5.

Tabla 5. Concentraciones de glucosa en plasma promedio (mmol/L) en el perro Beagle después de la administración intranasal de las composiciones de glucagón:DLPG:CD.

5

10

Ratio	CD	Dosis per Cavity nasal in μg	Cavidades nasales	La concentración de glucosa en plasma (mmol/L)						
				0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
5:25:70	α -CD	500	1	3.9	3.9	4.1	4.0	4.6	4.4	4.1
5:25:70	α -CD	750	1	3.8	3.5	5.3	6.6	7.2	4.6	3.6
5:25:70	α -CD	1000	1	3.4	4.0	4.4	5.7	4.4	3.7	4.3
5:25:70	α -CD	500	2	3.8	3.1	3.1	3.2	4.3	4.1	4.0
5:54:41	α -CD	500	1	3.4	3.0	3.2	4.2	3.2	4.3	4.0
10:10:80	β -CD	750	1	4.2	4.7	6.1	6.0	5.5	4.6	4.0

15

20

25

Todas las composiciones (preparadas con diferente ciclodextrinas, diferentes relaciones, diferentes dosis, suministrada a ya sea una cavidad nasal o a ambas cavidades nasales) muestran un incremento en la concentración de glucosa en plasma por hasta entre 10 y 30 minutos, seguido por una disminución a 40 minutos, y además seguido por una disminución a 60 minutos. Como un ejemplo los resultados de la composición 5:25:70 con α -CD administrada a una dosis de 750 μg a una cavidad nasal, lo cual resulta en el aumento de la concentración de glucosa en plasma, se muestran en la Figura 5.

EJEMPLO 6

Se usó la difracción en polvo de rayos X para determinar la estructura de las composiciones de glucagón-DPC- β -ciclodextrina y glucagón-DDPC- β -ciclodextrina. Exhiben un piso a ángulos bajos ($6.6^\circ 2\theta$ por DPC y $7.3^\circ 2\theta$ por DDPC) indicando una mesofase (Figura 6). Estos picos están ausentes para glucagón debido a su polvo amorfo. También están ausentes en β -ciclodextrina la cual exhibe una forma cristalina característica. Además, están ausentes en el tensoactivo, DPC. Estos picos están presentes en mezclas de DDPC (o DPC) y β -ciclodextrina, en la ausencia de glucagón. Las composiciones de la actual invención se caracterizan por una mesofase detectable a través de estos picos del ángulo de difracción bajo.

EJEMPLO 7

Se usó el perfil de distribución volumen-peso para calcular D_{10} , D_{50} , y D_{90} que están presentes en la Tabla 6.

Tabla 6. Diámetro del 10% de las partículas (D_{10}), 50% de las partículas (D_{50}), y 90% de las partículas (D_{90}).

Tensoactivo	Ácido	D_{10} (μm)	D_{50} (μm)	D_{90} (μm)
DDPC	0.1 N HCl	6.063	11.77	21.86
DPC	0.1 N HCl	6.63	66.51	426
DPC con sonicación	0.1 N HCl	3.6	10.68	21.77
D8PC	0.1 N HCl	7.926	17.97	35.34
LLPC	0.1 N HCl	8.031	15.31	28.89
DPC	1 M ácido acético	6.867	92.480	537.471

En análisis de tamaño de partícula muestra que una minoría de partículas en las seis diferentes formulaciones en polvo tienen un diámetro efectivo que varía desde 3.6 a 8.031 μm . Los resultados de D_{10} muestran que mayor de 90% de las partículas en el polvo suministradas a la cavidad nasal no puede ser inhalada.

EJEMPLO 8

Se preparó una formulación en polvo usando los métodos descritos en Método de Preparación. La composición fue 10:10:80 glucagón:DPC: β -ciclodextrina preparada usando 1 M ácido acético. Diez miligramos del polvo contenido en 1 mg de glucagón. Diez miligramos de la formulación en polvo se envasaron en cada uno de los diez dispositivos. El polvo suministrado después de la actuación del dispositivo se recolectó. Los pesos del polvo suministrado de los diez dispositivos se muestran en la Tabla 7, como Dosis Suministrada (mg). La Uniformidad de la Dosis Suministrada (%) de los diez dispositivos, también se muestra en la Tabla 7, se calculó multiplicando por 100 la relación de la cantidad de glucagón en cada uno de los diez polvos suministrados a la cantidad de glucagón en 10 miligramos del polvo antes que se rellene en cada uno de los diez dispositivos.

Tabla 7. Dosis suministrada y uniformidad de la dosis suministrada.

Número de Dispositivo	Uniformidad de la Dosis Suministrada (%)	Dosis Suministrada, mg
1	97.5	9.3
2	97.0	9.2
3	98.9	9.7
4	102.7	9.8
5	100.3	9.7

Número de Dispositivo	Uniformidad de la Dosis Suministrada (%)	Dosis Suministrada, mg
6	92.3	9.0
7	100.2	9.6
8	96.9	9.2
9	94.8	9.2
10	96.8	9.2

EJEMPLO 9

Se condujo un estudio cruzado de Fase III, de dos vías, aleatorizado, de centro múltiple en el cual los pacientes con diabetes tipo 1 (T1D, n=75) se inscribieron para evaluar la efectividad y seguridad de una dosis única de glucagón administrado intranasalmente (el polvo que es el sujeto de esta invención) comparado al glucagón administrado por inyección IM seguida por hipoglicemia inducida por insulina. El punto final primario en este estudio fue la proporción de pacientes los cuales lograron un incremento en los niveles de glucosa en sangre a ≥ 70 mg/dL dentro de 30

minutos de tratamiento con glucagón a un incremento de 20 mg/dL en glucosa en sangre dentro de 30 minutos de tratamiento con glucagón. El protocolo usó insulina para reducir los niveles de glucosa en sangre al intervalo hipoglucémico (punto más bajo objetivo de <50 mg/dL).

Los análisis estadísticos de la respuesta glicémica para el tratamiento con polvo nasal mostro que el polvo nasal no fue inferior al glucagón inyectado en el tratamiento de hipoglucemia inducida con insulina. La curva de respuesta a glucosa, presentada en la Figura 7, muestra que los niveles de glucosa incrementada sustancialmente tanto en los grupos tratados con nasal e inyectado y que los niveles de glucosa en sangre incrementados dentro del intervalo normal en la mayoría de los sujetos en ambos grupos por aproximadamente 15 minutos después de la dosificación.

EJEMPLO 10 - AMG10

El AMG 103 fue un estudio en niños con diabetes tipo 1, de edad 4-<17 años. La inducción de hipoglicemia severa en esta población no se permitió por el IRBs pediátrico pero la insulina se usó si fue necesario para normalizar la glucosa en sangre a un objetivo de <80 mg/dL (4.4 mmol/L) previo a la dosificación con glucagón.

Los niños visitaron la instalación de estudio dos veces. En la primera visita, 12 niños de edades de 12 a <17 años fueron aleatorizados a glucagón por inyección IM

(relación de dosis de conformidad con el etiquetado del fabricante) o a una formulación en polvo de glucagón que es el objetivo de esta invención (10:10:80 en peso). En la segunda visita, los sujetos recibieron el tratamiento
5 alterno. Para los niños en los grupos de 4 a <8 años y 8 a <12 años de edad, hubo 18 niños por grupo. Dentro de cada uno de estos grupos, los niños se aleatorizaron 2:1 para recibir ya sea dos dosis de glucagón intranasal o una inyección única de glucagón IM. Para los niños que recibieron el glucagón IN,
10 fueron aleatorizados para recibir 2 o 3 mg en la primera visita y el nivel de dosis alternativo en la segunda visita. Los participantes del estudio y el sitio de estudio fueron blindados al nivel de dosis.

Los resultados de los niños de 12-<17 de edad son
15 proporcionados como un ejemplo de lo que se observa en niños dosificados con polvo de glucagón nasal. La Figura 8A proporciona la curva de PK de glucagón, mientras la Figura 8B proporciona el perfil de glucosa. Los datos generados en este estudio indican que el glucagón en polvo nasal resultó en una
20 respuesta de glucosa que no fue diferente de aquella observada después de una inyección de glucagón.

EJEMPLO 11 - Efecto de la congestión nasal

El polvo de esta invención consiste de glucagón:DPC y beta ciclodextrinas en relaciones de 10:10:80 en peso, se
25 probó en sujetos con resfriado común con y sin administración

concomitante de descongestionante nasal en un estudio para investigar la seguridad y PK/PD de una dosis de 3 mg de glucagón IN en sujetos masculinos y femeninos. Esto fue en un estudio de diseño paralelo, de mediciones repetidas, etiqueta
5 abierta, dosis única de centro único. Todos los treinta y seis (36) sujetos recibieron una dosis de 3 mg de glucagón por ruta intranasal, en la mañana después de un ayuno durante la noche de 10 horas. El grupo 1 (18 sujetos) se programó por dos periodos. Durante el Periodo 1, los sujetos tienen
10 congestión nasal y/o descarga nasal asociada con un resfriado común y durante un Periodo 2, los sujetos se han recuperado del resfriado común y han estado libre de los síntomas por al menos 2 días. En el Grupo 2 (Sujetos #019 a 036), los sujetos fueron programados por solamente el Periodo 1. Después de la
15 presentación con la congestión nasal y/o descarga nasal asociada con un resfriado común, estos sujetos fueron pretratados con un descongestionante nasal previo a recibir una dosis IN única de glucagón.

Las mediciones del flujo de aire inspiratorio nasal
20 pico proporcionó una medición objetivo de la congestión nasal y confirmó la congestión nasal asociada con el resfriado común, así como también el efecto terapéutico propuesto de oximetazolina.

El fármaco de estudio fue bien tolerado y no hubo
25 eventos adversos serios o muertes durante este estudio.

El glucagón y las respuestas de glucosa después de la administración del polvo se presentaron en las Figuras 9A y 9B. Las concentraciones de glucagón en plasma (Figura 9A) incrementan sustancialmente arriba del valor de referencia con las concentraciones pico medias ($C_{máx}$) de 1198.4, 868.0 y 801.5 pg/mL para "AMG504-1 + Resfriado común", "Resfriado común + Descongestionante", y "Sin síntomas de resfriado", respectivamente. El tiempo medio a las concentraciones pico ($t_{máx}$) fue 20 minutos post-dosificación para todos los grupos de tratamiento. El AUC_{0-t} estimado para 'AMG504-1 + Resfriado Común' fue superior que los otros dos grupos de tratamiento (1198.4 vs. 1038.0 y 797.5).

Los niveles de glucosa en sangre (Figura 9B) en todos los tres grupos comenzaron a incrementar por 5 minutos posteriores a la dosificación indicando congestión nasal, con o sin administración concomitante de un descongestionante nasal, no tienen un efecto en el comienzo de la respuesta glicémica. En total, el perfil de glucosa después de la administración de glucagón intranasal fue comparable con respecto de la presencia de resfriado común o la administración de un descongestionante en sujetos con resfriado común.

Los resultados de este estudio indican que el PK o PD del polvo administrado intranasalmente no es significativamente afectado por la congestión nasal asociada

con el resfriado común, con o sin administración concomitante de un congestionante nasal. Esto es muy importante debido a que las personas con diabetes quienes toman insulina están en riesgo de experimentar hipoglicemia severa en cualquier tiempo, incluyendo cuando sufren de alergias o un resfriado común. Como tal, un glucagón intranasal propuesto para tratamiento de hipoglicemia severa también debe ser efectivo en la presencia de congestión nasal.

EJEMPLO 12

La biocompatibilidad, seguridad y tolerabilidad de las composiciones de esta invención se evaluaron en una serie de estudios conducidos en ratas, perros y conejos. Se evaluaron la toxicidad subcrónica y aguda. La Tabla 8 mostró hallazgos a partir de estos estudios. Los estudios mostraron que las composiciones de la invención actual son bien tolerados sin efectos adversos.

Tabla 8. Estudios de toxicidad subcrónica y aguda en ratas, perros y conejos.

Tipo de Estudio	Especies	Artículos de Prueba y Dosificaciones	Hallazgos Clave
Toxicología subcrónica de 28 días	Perro	Salina, polvo de placebo, AMG504-1 a 2 y 4 mg/perro/día	Distinto de la esfinación (es decir, < 30 segundos) y salivación temporal inmediatamente posterior a la

5		por 28 días	dosificación, sin signos clínicos adversos. Sin hallazgos de necropsia brutos o efectos relacionados con el tratamiento en BW, consumo de alimento, química clínica, hematología, EKG o pesos de órganos. La atrofia/degeneración mínima a moderada completamente reversible del epitelio olfatorio. Sin hallazgos relacionados con el artículo de prueba microscópico después de la examinación histológica de todos los tejidos.
10			
15			
20	Toxicología subcrónica de 28 días	Rata Salina, líquido de placebo, AMG504-1 ingredientes en solución a 0.1 y 0.2 mg/rata/día por 28 días	Sin signos clínicos adversos o hallazgos de necropsia brutos. Sin efectos relacionados con el tratamiento en BW, consumo de alimento, química clínica, hematología, EKG o pesos de órgano. Erosión/ulceración mínima a moderada
25			

5			completamente reversible del epitelio olfatorio en grupos de dosis alta. Sin hallazgos relacionados con el artículo de prueba microscópico después de la examinación histológica de todos los tejidos.
10	Toxicología aguda	Rata	Control de placebo de aire, AMG504-1 a 0.5 mg intra-traquealmente
15			Sin hallazgos adversos clínicos, macroscópicos o microscópicos
20	Toxicología aguda	Conejo	30 mg de producto de fármaco administrado directamente en el ojo
			Bien tolerado, con irritación ocular mínima limitada a ligero eritema y edema localizado en la conjuntiva y membrana palpebral.

REFERENCIAS

Referencias (todas las cuales son incorporadas en la presente por referencia)

- C. Boesch, L.R. Brown, and K. Wuthrich.
 5 Physicochemical characterization of glucagon-containing lipid micelles. Biochim. Biophys. Acta 603: 298-312, 1980.
- L.R. Brown, C. Boesch and K. Wuthrich. Location and orientation relative to the micelle surface for glucagon in mixed micelles with dodecylphosphocholine: EPR and NMR
 10 studies. Biochim. Biophys. Acta 642: 296, 1981
- S. Carstens and M. Sprehn. Prehospital treatment of severe hypoglycaemia: A comparison of intramuscular glucagon and intravenous glucose. Prehospital and Disaster Medicine 13: 44-50, 1998
- 15 Chabenne et al., MOLECULAR METABOLISM 3 (2014) 293-300.
- P.E. Cryer. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 45: 937-948, 2002.
- 20 P.E. Cryer. Hypoglycemia in diabetes. American Diabetes Association. 2009.
- R. Curran. A milestone change in practice. A call for widespread application of intranasal medication delivery in the prehospital environment. www.emsworld.com. 2007
- 25 I.J. Deary. Symptoms of hypoglycaemia and effects

on mental performance and emotions. In: Hypoglycaemia in Clinical Diabetes. Second Edition. Eds. B.M. Frier and M. Fisher. 2007.

H. Dodziuk. Cyclodextrins and their complexes.
5 Wiley-VCH Verlag, Berlin, 2006.

K. Endo, S. Amikawa, A. Matsumoto, N. Sahashi and S. Onoue. Erythritol-based dry powder of glucagon for pulmonary administration. Int. J. Pharm. 290: 63-71, 2005.

R. M. Epand and J.M. Sturtevant. A calorimetric
10 study of peptide-phospholipid interactions: The glucagon-dimyristoylphosphatidylcholine complex. Biochemistry 20: 4603-4606, 1981.

R.M. Epand and J.M. Sturtevant. Studies on the interaction of glucagon with phospholipids. Biophys. J. 37:
15 163-164, 1982.

J. Filipovic-Grcic and A. Hafner. Nasal powder drug delivery. Chapter 5.7, p. 651-681, In: *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*, Edited by S.C. Gad, Wiley-Interscience, New York, 2008, pp. 1384.

20 L. Freychet, N. Desplanque, P. Zirinis, S.W. Rizkalla, A. Basdevant, G. Tchobroutsky and G. Slama. Effect of intranasal glucagon on blood glucose levels in healthy subjects and hypoglycaemic patients with insulin-dependent diabetes. The Lancet. pp. 1364-1366, June 18, 1988

25 Glucagon for injection (rDNA origin). Package

Insert. Eli Lilly & Co. 2005.

G. Harris, A. Diment, M. Sulway and M. Wilkinson.
Glucagon administration - underevaluated and undertaught.
Practical Diabetes Int. 18: 22-25, 2001.

5 M.A. Howell and H.R. Guly. A comparison of glucagon
and glucose in prehospital hypoglycaemia. J. Accid. Emerg.
Med. 14: 30-32 (1997).

A. Hvidberg, R. Djurup and J. Hilsted. Glucose
recovery after intranasal glucagon during hypoglycaemia in
10 man. Eur. J. Clin. Pharmacol. 46: 15-17, 1994.

IDF Diabetes Atlas, International Diabetes
Foundation, Fourth Edition, 2009.

ISMP Canada Safety Bulletin. Administration of
product-specific diluent without medication. Institute for
15 Safe Medication Practices Canada. 10(7): 1-3, 2010.

K.K. Jain. Drug Delivery Systems. Methods in
Molecular Biology. Vol. 437. pp. 8-9, Humana Press, Totowa,
NJ, 2008.

S. Jorgensen, A.R. Sorensen, L.L. Kimer and N.
20 Mygind. A powdery formulation of glucagon for nasal delivery-
a phase 1 study. Diabetes 40 [Suppl A]:2190, 1991

N.C. Kaarsholm. Stabilized aqueous glucagon
solutions comprising detergents. Patent numbers WO9947160,
EP19990906095, 1999.

25 N.C. Kaarsholm. Stabilized aqueous peptide

solutions. U.S. Patent No. 6,384,016, 1999a.

D. Lichtenberg. Liposomes as a model for solubilization and reconstitution of membranes. Chapter 13. pp. 199-218. In: Handbook of nonmedical applications of liposomes. Models for biological phenomena. Vol II, Ed. Y. Barelholz and D.D. Lasic, CRC Press, Boca Raton FL. pp. 379, 1996

Marsh, D. Handbook of lipid bilayers. CRC Press, Boca Raton, FL, 387pp., 1990.

10 L. Matilainen, K.L. Larsen, R. Wimmer, P. Keski-Rahkonen, S. Auriola, T. Jarvinen and P. Jarho. The effect of cyclodextrins on chemical and physical stability of glucagon and characterization of glucagon/gamma-CD inclusion complexes. J. Pharm. Sci. 97: 2720-2729, 2008.

15 L. Matilainen, S. L.. Maunu, J. Pajander, S. Auriola. I. Laaskelainen, K.L. Larsen, T. Jarvinen and P. Jarho. The stability and dissolution properties of solid glucagon/gamma-cyclodextrin powder. Eur. J. Pharm. Sci. 36: 412-420, 2009.

20 S. Onoue, K. Yamamoto, Y. Kawabata, M. Hirose, T. Mizumoto and S. Yamada. Novel dry powder inhaler formulation of glucagon with addition of citric acid for enhanced pulmonary delivery. Int. J. Pharm. 382: 144-150, 2009.

R.P. Oomen and H. Kaplan. Binding of glucagon to
25 lipid bilayers. Biochem. Cell Biol. 68: 284-291, 1990.

J.E. Sondergaard Pederson. The nature of amyloid-like glucagon fibrils. J. Diab. Science Tech. 4: 1357-1367. 2010.

A.E. Pontiroli, M. Alberetto and G. Pozza. British
5 Medical Journal. 287: 462-463, 1983.

A.E. Pontiroli, M. Alberetto, A. Calderara, E. Pajetta and G. Pozza. Nasal administration of glucagon and human calcitonin to healthy subjects: a comparison of powders and spray solutions and of different enhancing agents. Eur.
10 J. Clin. Pharmacol. 37: 427-430, 1989.

A.M. Rosenfalck, I. Bendtson, S. Jorgensen and C. Binder. Nasal glucagon in the treatment of hypoglycaemia in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. Diabetes Research and Clinical Practice. 17: 43-50, 1992.

15 F.M. Sakr. Nasal administration of glucagon combined with dimethyl- β -cyclodextrin: comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of spray and powder formulations. Int. J. Pharmaceutics 132: 189-194, 1996.

Sibley et al. Prehosp. Emer. Care. Vol. 17: 98-102,
20 2013.

E. Stenninger and J. Aman. Intranasal glucagon treatment relieves hypoglycaemia in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 36: 931-935, 1993.

25 D. Teshima, A. Yamauchi, K.Makino, Y. Kataoka, Y.

Arita, H. Nawata and R. Oishi. Nasal glucagon delivery using microcrystalline cellulose in healthy volunteers. Int. J. Pharm. 233: 61-66, 2002.

D. P. Tieleman, D. van der Spoel and H.J.C. Berendsen. Molecular dynamics simulations of dodecyl phosphocholine micelles at three different aggregate sizes: micellar structure and lipid chain relaxation. J. Phys. Chem. B 104:6380-6388, 2000

O. Yanai, D. Pilpel, I. Harman, E. Elitzur-Leiberman and M. Philip. IDDM patients' opinions on the use of Glucagon Emergency Kit in severe episodes of hypoglycaemia. Practical Diabetes Int. 14: 40-42, 1997

15

20

25

Secuencias(SEQ ID NO: 1)

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-
Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu- Met-
5 Asn-Thr

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

5 1. Una composición en polvo, caracterizada porque comprende glucagón o un análogo de glucagón, una ciclodextrina, y un tensoactivo fosfolípido, en donde al menos una porción del polvo está presente en una fase distinguida por un mesopico de XRPD como se determina por la
10 filtración en polvo de rayos-X.

 2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la fase distinguida por el mesopico de XRPD está presente en una cantidad de manera que la altura del mesopico de XRPD es aproximadamente
15 30% o mayor que la altura de un pico a $18-20^{\circ}-2\theta$ como se determina por la filtración en polvo de rayos-X.

 3. La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la altura del mesopico de XRPD es aproximadamente igual a la altura del pico a $18-20^{\circ}-2\theta$.
20

 4. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el glucagón o análogo de glucagón está presente en una cantidad de 5 hasta 15% en peso.

25 5. La composición de conformidad con la

reivindicación 4, caracterizada porque el glucagón o análogo de glucagón está presente en una cantidad de 5 hasta 10% en peso

6. La composición de conformidad con la
5 reivindicación 4, caracterizada porque el glucagón o análogo de glucagón está presente en una cantidad de 10 hasta 15% en peso.

7. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la
10 ciclodextrina se selecciona a partir del grupo que consiste de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, y γ -ciclodextrina.

8. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el
15 tensoactivo se selecciona a partir del grupo que consiste de dodecilmfosfocolina, didecilmfosfatidilcolina, lisolauroilmfosfatidilcolina, dioctanoilmfosfatidilcolina, y dilauroilmfosfatidilglicerol.

9. La composición de conformidad con cualquiera de
20 las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque además comprende un aditivo seleccionado a partir del grupo que consiste de ácidos orgánicos de bajo peso molecular y sales y ésteres de los mismos solubles en agua farmacéuticamente aceptables.

25 10. La composición de conformidad con la

reivindicación 9, caracterizada porque el aditivo es ácido cítrico o citrato de sodio.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el aditivo es ácido acético.

12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizada porque la cantidad de aditivo es hasta 10% en peso.

13. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque la cantidad de ciclodextrina es entre 44% en peso hasta 90% en peso.

14. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la cantidad de tensoactivo es entre 5% en peso y 51% en peso.

15. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada porque el polvo contiene glucagón (SEQ ID NO: 1).

16. Un aplicador nasal para una formulación en polvo, caracterizado porque tal aplicador incluye un reservorio de formulación en polvo, y una formulación en polvo contenida dentro del reservorio, en donde la formulación en polvo es una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. Un método para preparar una formulación en

polvo que tiene actividad de glucagón que comprende glucagón o un análogo de glucagón, una ciclodextrina, y un tensoactivo fosfolípido en donde al menos una porción del polvo está presente en una fase distinguida por un mesopico de XRPD como
5 se determina por la filtración en polvo de rayos-X, caracterizado porque tal método comprende las etapas de

a. formar una primera mezcla del glucagón o análogo de glucagón y el tensoactivo en un portador acuoso, en donde el tensoactivo está presente como una concentración
10 mayor que o igual a la concentración micelar crítica;

b. agregar la ciclodextrina a la primera mezcla para formar una segunda mezcla;

c. secar la segunda mezcla para formar una formulación sólida; y

15 d. procesar la formulación sólida para producir un polvo uniforme, tal polvo uniforme incluye al menos una porción del polvo en una fase distinguida por un mesopico de XRPD.

18. El método de conformidad con la reivindicación
20 17, caracterizado porque la formulación en polvo es como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

19. El método de conformidad con la reivindicación
17 o 18, caracterizado porque el secado de la segunda mezcla
25 se lleva a cabo por secado por congelamiento o secado por

atomización de la segunda mezcla.

20. Un método para tratar hipoglicemia en un individuo que sufre de hipoglicemia, caracterizado porque comprende administrar al individuo una formulación en polvo
5 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la formulación en polvo es administrada en una cantidad terapéuticamente efectiva como un polvo a la mucosa nasal del individuo.

21. El método de conformidad con la reivindicación
10 20, caracterizado porque la formulación en polvo es administrada a solamente una fosa nasal del individuo.

15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación en polvo que contiene glucagón o un análogo de glucagón para administración nasal, útil en el tratamiento de hipoglicemia, y en particular el tratamiento de hipoglicemia severa. La presente invención también proporciona un método para elaborar esta formulación en polvo, y a dispositivos y métodos para usar la formulación en polvo.

10

15

20

25