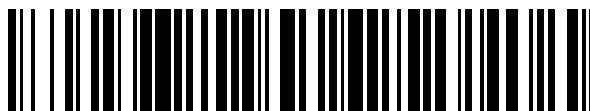


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 324**

51 Int. Cl.:
A61K 45/06 (2006.01)
C07C 233/07 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/727 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05752138 .7**
 96 Fecha de presentación: **16.05.2005**
 97 Número de publicación de la solicitud: **1756039**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Compuestos y composiciones para administrar principios activos**

30 Prioridad:
 14.05.2004 US 571195 P 14.05.2004 US 571194 P
 14.05.2004 US 571090 P 14.05.2004 US 571093 P
 14.05.2004 US 571151 P 14.05.2004 US 571144 P
 14.05.2004 US 571089 P 14.05.2004 US 571092 P
 14.05.2004 US 571055 P 14.05.2004 US 571315 P
 01.06.2004 US 576397 P 01.06.2004 US 576105 P
 01.06.2004 US 576088 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.12.2012

73 Titular/es:
EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
240 CEDAR KNOLLS ROAD
CEDAR KNOLLS, NEW JERSEY 07927, US

72 Inventor/es:
GOMEZ-ORELLANA, MARIA ISABEL;
GSCHNEIDNER, DAVID;
LEONE-BAY, ANDREA;
MOYE-SHERMAN, DESTARDI;
PUSZTAY, STEPHEN V.;
RATH, PARSHURAM;
TANG, PINGWAH;
WEIDNER, JOHN, J. y
SONG, JIANFENG

74 Agente/Representante:
MILTENYI, Peter

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 393 324 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones para administrar principios activos

5 La presente invención se refiere a compuestos y composiciones según se definen en las reivindicaciones para administrar principios activos, tales como principios biológica o químicamente activos, a una diana. Estos compuestos son muy adecuados para formar mezclas no covalentes con principios activos para la vía oral y otras vías de administración a animales. También se dan a conocer métodos para la preparación y la administración de tales composiciones.

10 Los medios convencionales para administrar principios activos se ven a menudo limitados gravemente por barreras biológicas, químicas y físicas. Normalmente, estas barreras se imponen en el entorno a través del que se produce la administración, el entorno de la diana para la administración y/o la propia diana. Los principios biológica y químicamente activos son particularmente vulnerables a tales barreras.

15 En la administración a animales de principios terapéuticos y farmacológicos biológicamente activos y químicamente activos, se imponen barreras por el organismo. Ejemplos de barreras físicas son la piel, el epitelio, las bicapas lipídicas y diversas membranas de órganos que son relativamente impermeables a determinados principios activos pero que deben atravesarse antes de alcanzar una diana, tal como el sistema circulatorio. Las barreras químicas incluyen, pero no se limitan a, variaciones de pH en el tracto gastrointestinal (GI) y enzimas de degradación.

20 Estas barreras son de significación particular en el diseño de sistemas de administración oral. La administración oral de muchos principios activos sería la vía de elección para la administración a animales si no fuera por las barreras biológicas, químicas y físicas. Entre los numerosos agentes que no son propicios normalmente para la administración oral están péptidos biológica o químicamente activos, tales como calcitonina e insulina; polisacáridos, tales como mucopolisacáridos incluyendo, pero sin limitarse a, heparina; heparinoides; antibióticos; y otras sustancias orgánicas. Estos agentes pueden volverse rápidamente ineficaces o destruirse en el tracto gastrointestinal mediante hidrólisis ácida, enzimas, y similares. Además, el tamaño y la estructura de fármacos macromoleculares pueden prohibir la absorción.

25 Métodos previos para administrar por vía oral principios farmacológicos vulnerables se han basado en la coadministración de adyuvantes (por ejemplo, resorcinoles y tensioactivos no iónicos tales como oleil éter de polioxietileno y éter de n-hexadecilpolietileno) para aumentar artificialmente la permeabilidad de las paredes intestinales, así como la coadministración de inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de tripsina pancreática, fluorofosfato de diisopropilo (DFF) y Trasylol) para inhibir la degradación enzimática. También se han descrito liposomas como sistemas de administración de fármacos para insulina y heparina. Sin embargo, se descarta el uso de amplio espectro de tales sistemas de administración de fármacos debido a: (1) los sistemas requieren cantidades tóxicas de adyuvantes o inhibidores; (2) no están disponibles cargas de bajo peso molecular adecuadas, es decir principios activos; (3) los sistemas presentan escasa estabilidad y un término de caducidad inadecuado; (4) los sistemas son difíciles de fabricar; (5) los sistemas no pueden proteger el principio activo (carga); (6) los sistemas alteran adversamente el principio activo; o (7) los sistemas no pueden permitir o fomentar la absorción del principio activo.

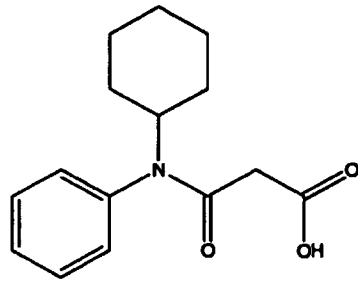
40 Se han usado microesferas proteinoideas para administrar productos farmacéuticos. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.401.516; 5.443.841; y Re. 35.862. Además, se han usado determinados aminoácidos modificados para administrar productos farmacéuticos. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.629.020; 5.643.957; 5.766.633; 5.776.888; y 5.866.536, y las publicaciones de patente internacional n.ºs, WO98/49135; WO00/06534; WO00/07979; WO00/40203; WO00/47188; WO00/50386; WO00/59863; WO01/32130, WO01/32596, WO01/44199, WO01/51454, WO02/02509, WO02/15959, WO02/16309, WO02/20466, WO02/19969, WO02/69937, WO03/45306.

45 Más recientemente, se ha conjugado un polímero con un aminoácido modificado o un derivado del mismo mediante un grupo de unión para proporcionar agentes de administración poliméricos. El polímero modificado puede ser cualquier polímero, pero los polímeros preferidos incluyen polietilenglicol (PEG), y derivados del mismo. Véase, por ejemplo, la publicación de patente internacional n.º WO 00/40203.

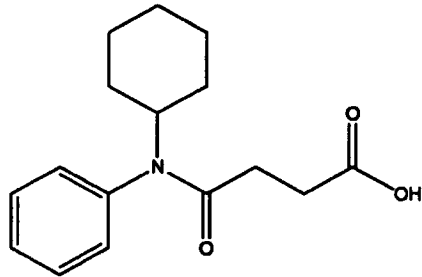
La patente estadounidense n.º 5.773.647 se refiere a compuestos específicos y a su uso en la administración de principios activos.

50 Sin embargo, sigue existiendo una necesidad de sistemas de administración económicos y sencillos que se preparen fácilmente y que puedan administrar una amplia gama de principios activos por diversas vías.

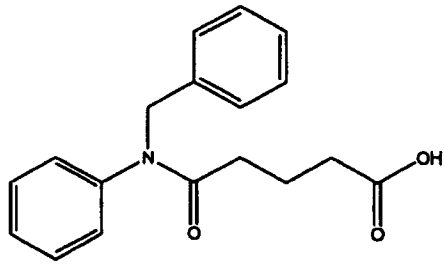
La presente invención proporciona compuestos y composiciones que facilitan la administración de principios activos. Los compuestos agentes de administración de la presente invención son compuestos tales como los mostrados a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



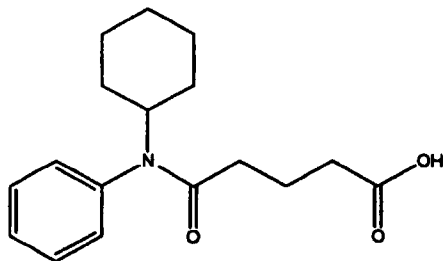
(Compuesto 3)



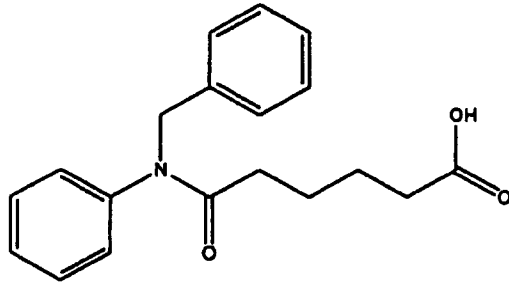
(Compuesto 4)



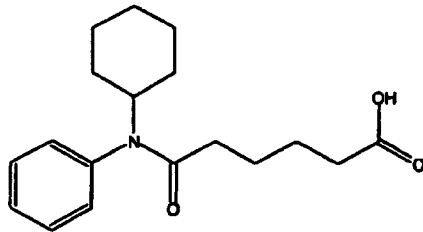
(Compuesto 5)



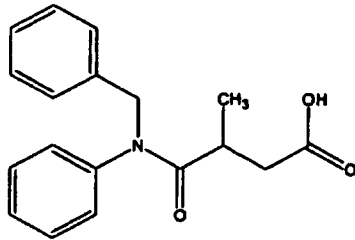
(Compuesto 6)



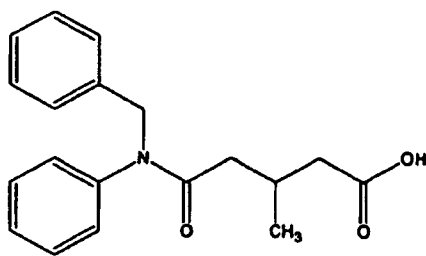
(Compuesto 7)



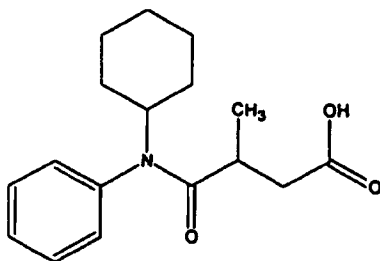
(Compuesto 8)



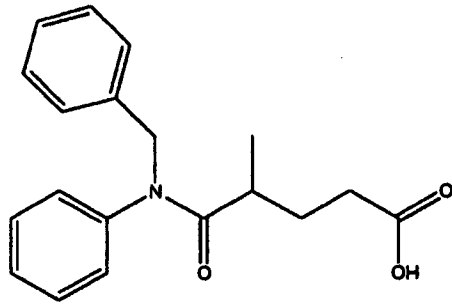
(Compuesto 9)



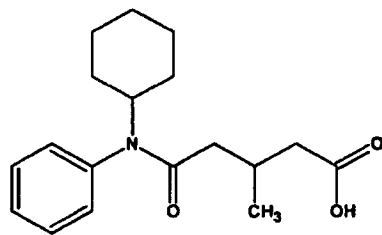
(Compuesto 10)



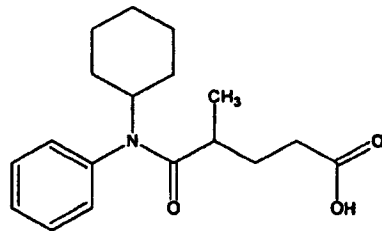
(Compuesto 11)



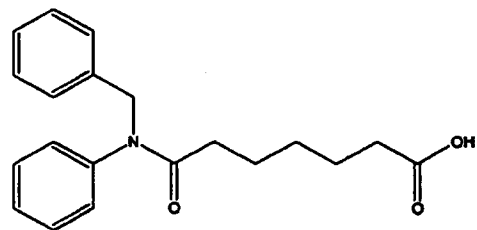
(Compuesto 12)



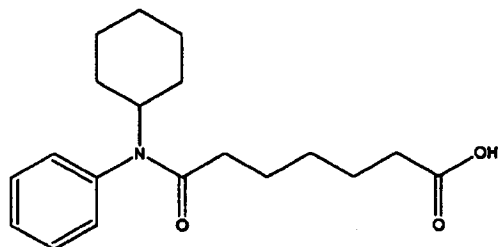
(Compuesto 13)



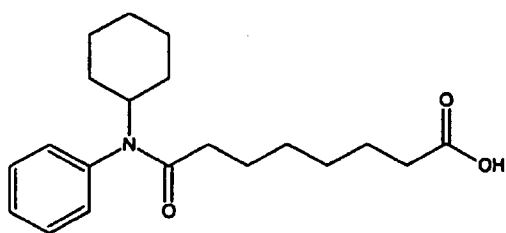
(Compuesto 14)



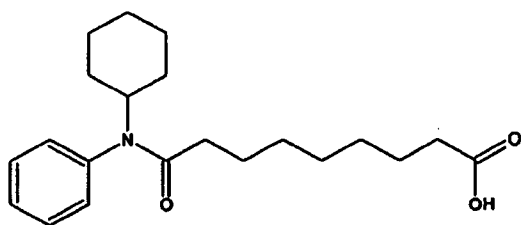
(Compuesto 15)



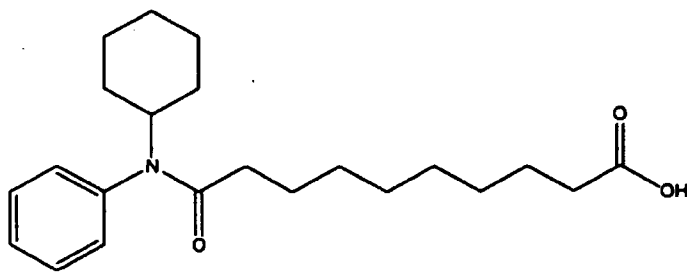
(Compuesto 16)



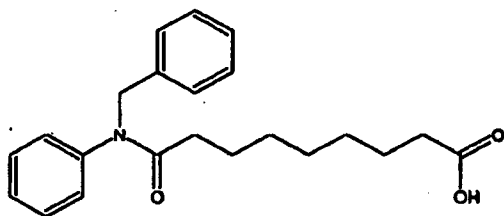
(Compuesto 18)



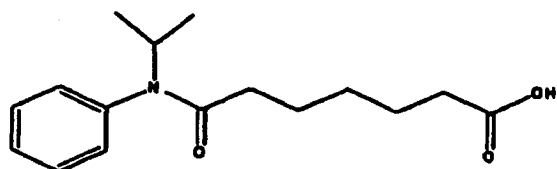
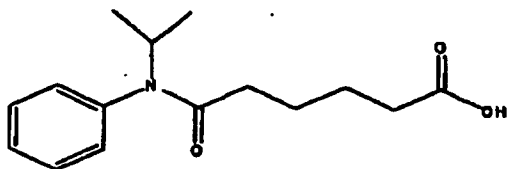
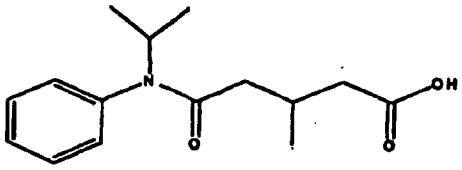
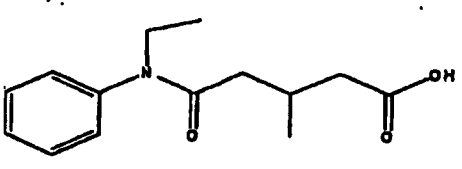
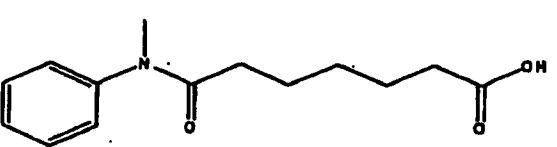
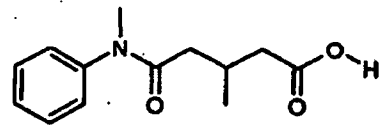
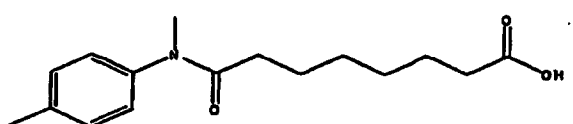
(Compuesto 19)



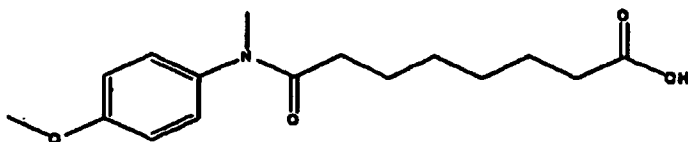
(Compuesto 20)



(Compuesto 21)

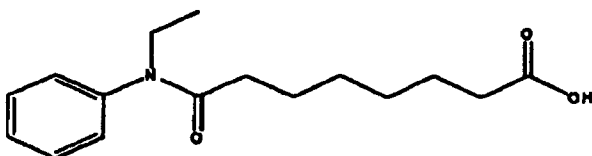
Compuesto 23		Ácido 6-(isopropil-fenil-carbamoil)-hexanoico
Compuesto 24		Ácido 6-[isopropil(fenil)amino]-6-oxohexanoico
Compuesto 25		Ácido 5-[isopropil(fenil)amino]-3-metil-5-oxopentanoico
Compuesto 26		Ácido 5-[etil(fenil)amino]-3-metil-5-oxopentanoico
Compuesto 27		Ácido 7-[metil(fenil)amino]-7-oxoheptanoico
Compuesto 28		Ácido 3-metil-5-[metil(fenil)amino]-5-oxopentanoico
Compuesto 30		Ácido 8-[metil(4-metilfenil)amino]-8-oxooctanoico

Compuesto
31



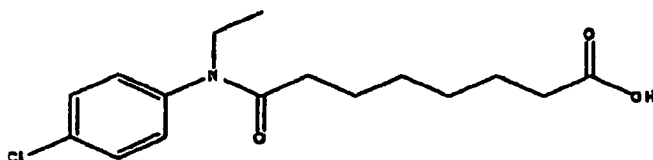
Ácido 8-[(4-
metoxifenil)(metil)amino]-8-
oxooctanoico

Compuesto
32



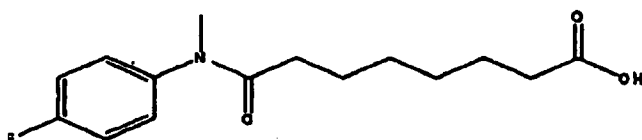
Ácido 8-[(etil)(fenil)amino]-8-
oxooctanoico

Compuesto
33



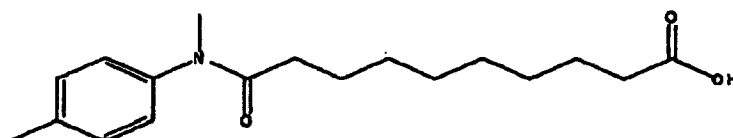
Ácido 8-[(4-
clorofenil)(etil)amino]-8-
oxooctanoico

Compuesto
34



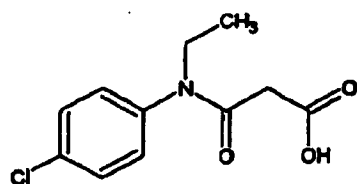
Ácido 8-[(4-
fluorofenil)(metil)amino]-8-
oxooctanoico

Compuesto
35



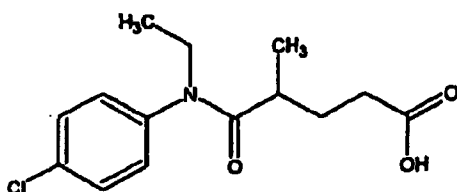
Ácido 10-[(metil(4-
metilfenil)amino)]-10-
oxodecanoico

Compuesto
37



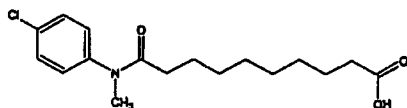
Ácido 3-[(4-
clorofenil)(etil)amino]-3-
oxopropanoico

Compuesto
38



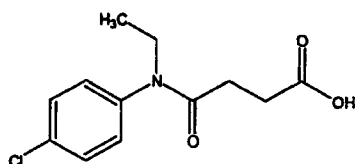
Ácido 5-[(4-
clorofenil)(etil)amino]-4-
metil-5-oxopentanoico

Compuesto
39



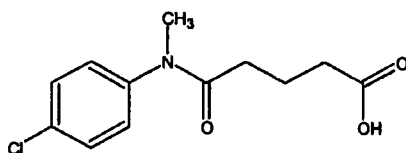
Ácido 10-[(4-clorofenil)(metil)amino]-10-oxodecanoico

Compuesto
40



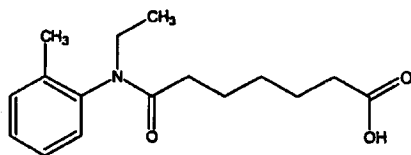
Ácido 4-[(4-clorofenil)(etil)amino]-4-oxobutanoico

Compuesto
41



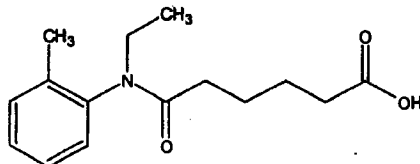
Ácido 5-[(4-clorofenil)(metil)amino]-5-oxopentanoico

Compuesto
42



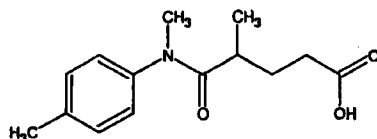
Ácido 7-[etil(2-metilfenil)amino]-7-oxoheptanoico

Compuesto
43



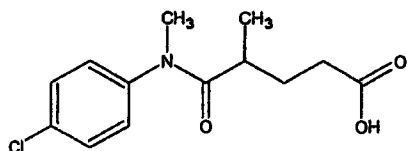
Ácido 6-[etil(2-metilfenil)amino]-6-oxohexanoico

Compuesto
44



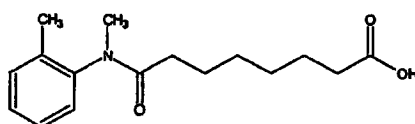
Ácido 4-metil-5-[metil(4-metilfenil)amino]-5-oxopentanoico

Compuesto
45



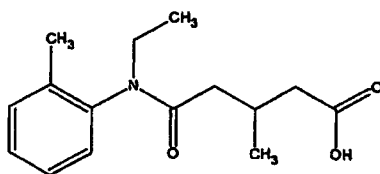
Ácido 5-[(4-clorofenil)(metil)amino]-4-metil-5-oxopentanoico

Compuesto
46



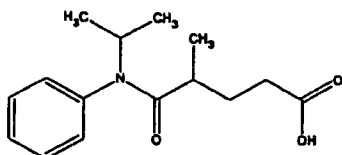
Ácido 8-[metil(2-metilfenil)amino]-8-oxooctanoico

Compuesto
47



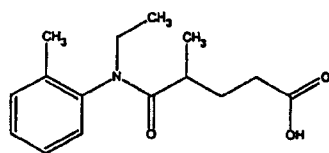
Ácido 5-[etil(2-
metilfenil)amino]-3-metil-5-
oxopentanoico

Compuesto
48



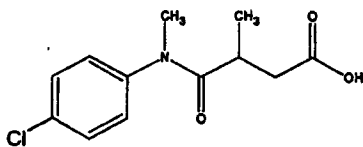
Ácido 5-
[isopropil(fenil)amino]-4-
metil-5-oxopentanoico

Compuesto
49



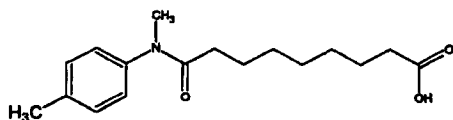
Ácido 5-[etil(2-
metilfenil)amino]-4-metil-5-
oxopentanoico

Compuesto
50



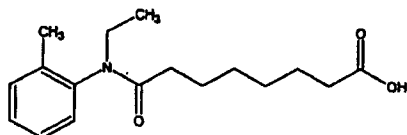
Ácido 4-[(4-
clorofenil(metil)amino)-3-
metil-4-oxobutanoico

Compuesto
51



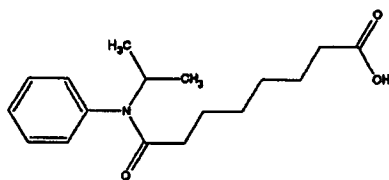
Ácido 9-[metil(4-
metilfenil)amino]-9-
oxononanoico

Compuesto
52



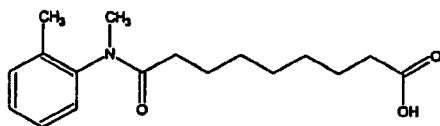
Ácido 8-[etil(2-
metilfenil)amino]-8-
oxooctanoico

Compuesto
53



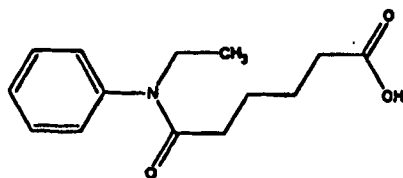
Ácido 8-
[isopropil(fenil)amino]-8-
oxooctanoico

Compuesto
54



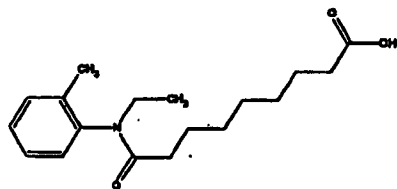
Ácido 9-[metil(2-
metilfenil)amino]-9-
oxononanoico

Compuesto
55



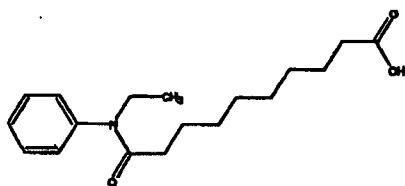
Ácido 6-[etil(fenil)amino]-6-oxohexanoico

Compuesto
57



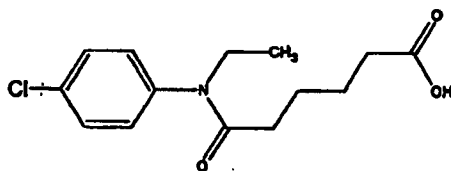
Ácido 9-[etil(2-metilfenil)amino]-9-oxononanoico

Compuesto
58



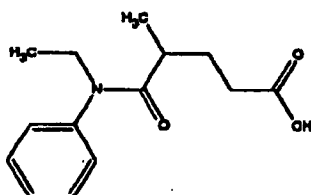
Ácido 10-[etil(fenil)amino]-10-oxodecanoico

Compuesto
59



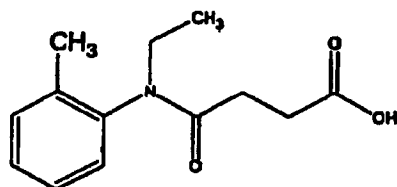
Ácido 6-[(4-clorofenil)etil]amino]-6-oxohexanoico

Compuesto
61



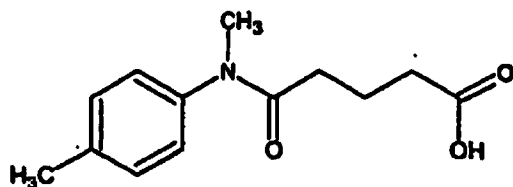
Ácido 5-[etil(fenil)amino]-4-metil-5-oxopentanoico

Compuesto
62



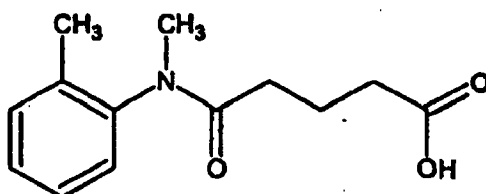
Ácido 4-[etil(2-metilfenil)amino]-4-oxobutanoico

Compuesto
63



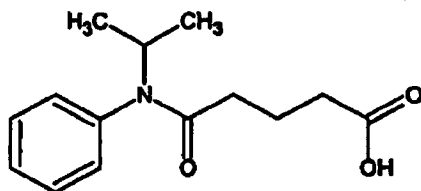
Ácido 5-[metil(4-
metilfenil)amino]-5-
oxopentanoico

Compuesto
64



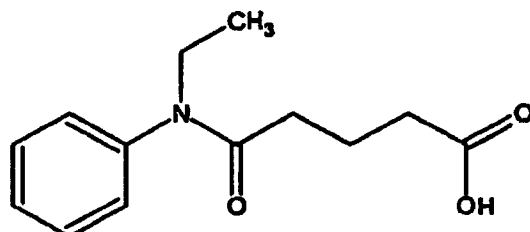
Ácido 5-[metil(2-
metilfenil)amino]-5-
oxopentanoico

Compuesto
65



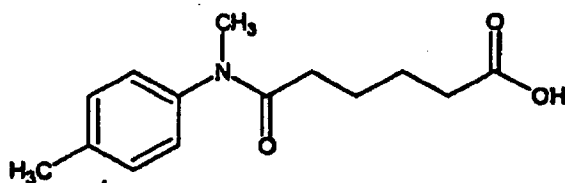
Ácido 5-
[isopropil(fenil)amino]-5-
oxopentanoico

Compuesto
67



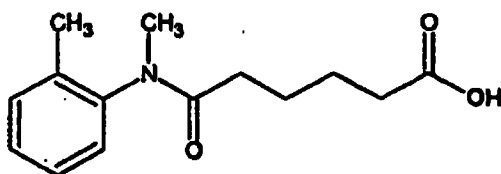
Ácido 5-[etil(fenil)amino]-5-
oxopentanoico

Compuesto
68

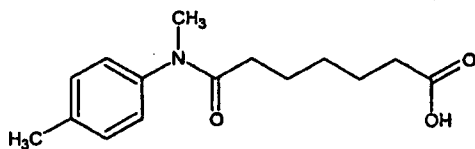
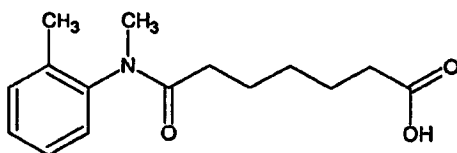
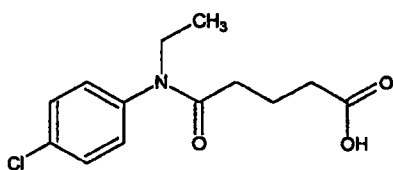
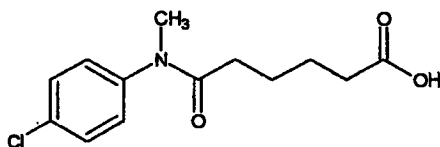
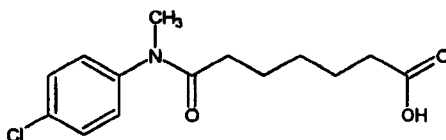
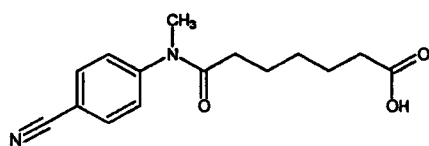
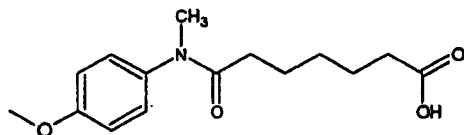
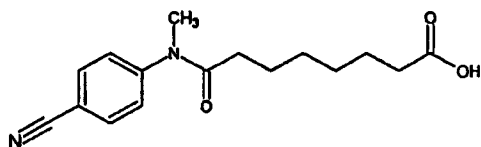


Ácido 6-[metil(4-
metilfenil)amino]-6-
oxohexanoico

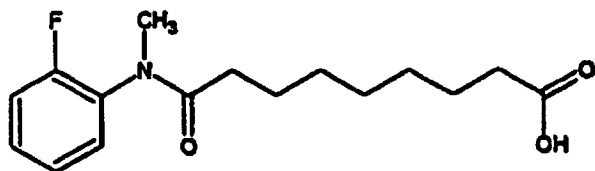
Compuesto
69



Ácido 6-[metil(2-
metilfenil)amino]-6-
oxohexanoico

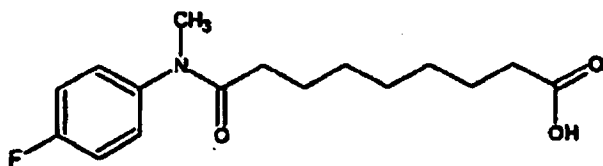
Compuesto
71Ácido 7-[metil(4-
metilfenil)amino]-7-
oxoheptanoicoCompuesto
72Ácido 7-[metil(2-
metilfenil)amino]-7-
oxoheptanoicoCompuesto
73Ácido 5-[(4-
clorofenil(etil)amino]-5-
oxopentanoicoCompuesto
74Ácido 6-[(4-
clorofenil(metil)amino]-6-
oxohexanoicoCompuesto
75Ácido 7-[(4-
clorofenil(metil)amino]-7-
oxoheptanoicoCompuesto
76Ácido 7-[(4-
cianofenil(metil)amino]-7-
oxoheptanoicoCompuesto
77Ácido 7-[(4-
metoxifenil(metil)amino]-7-
oxoheptanoicoCompuesto
78Ácido 8-[(4-
cianofenil(metil)amino]-8-
oxooctanoico

Compuesto
80



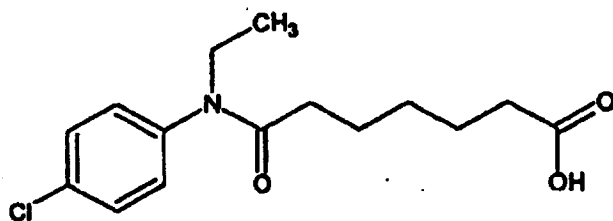
Ácido 9-[(2-
fluorofenil(metil)amino]-9-
oxononanoico

Compuesto
81



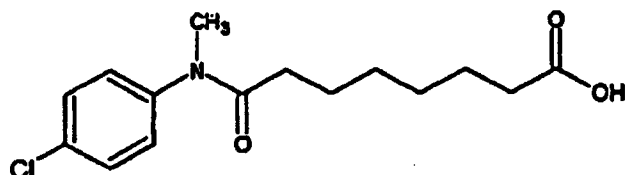
Ácido 9-[(4-
fluorofenil(metil)amino]-9-
oxononanoico

Compuesto
82



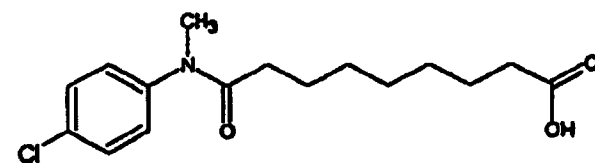
Ácido 7-[(4-
clorofenil(etil)amino]-7-
oxoheptanoico

Compuesto
83



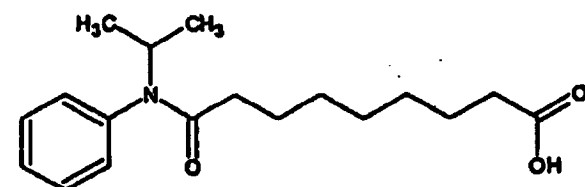
Ácido 8-[(4-
clorofenil(metil)amino]-8-
oxooctanoico

Compuesto
84



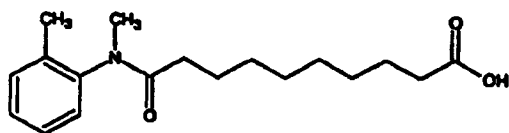
Ácido 9-[(4-
clorofenil(metil)amino]-9-
oxononanoico

Compuesto
85



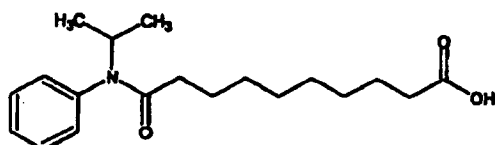
Ácido 9-
[isopropil](fenil)amino]-9-
oxononanoico

Compuesto
87



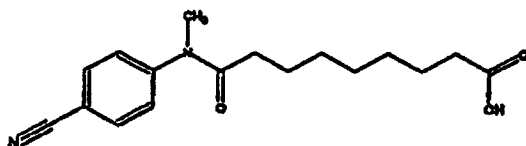
Ácido 10-[(2-
metilfenil)amino]-10-
oxodecanoico

Compuesto
88



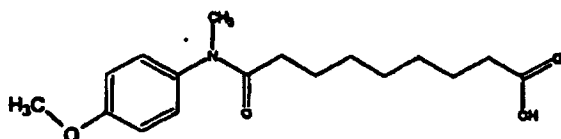
Ácido 10-
[isopropil(fenil)amino]-10-
oxodecanoico

Compuesto
90



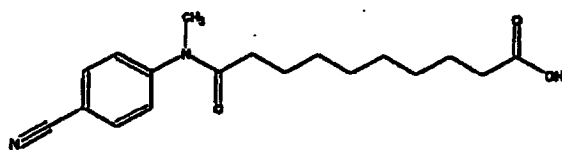
Ácido 9-[(4-
cianofenil(metil)amino]-9-
oxononanoico

Compuesto
91



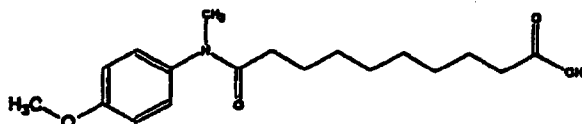
Ácido 9-[(4-
metoxifenil(metil)amino]-9-
oxononanoico

Compuesto
92



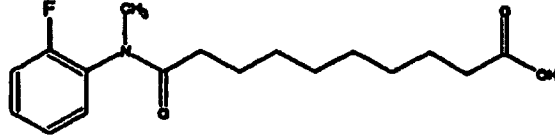
Ácido 10-[(4-
cianofenil(metil)amino]-10-
oxodecanoico

Compuesto
93



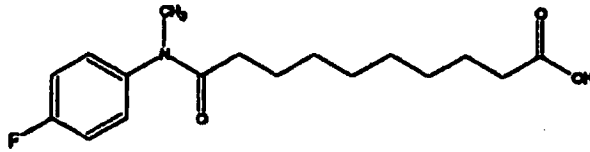
Ácido 10-[(4-
metoxifenil)(metil)amino]-
10-oxodecanoico

Compuesto
94



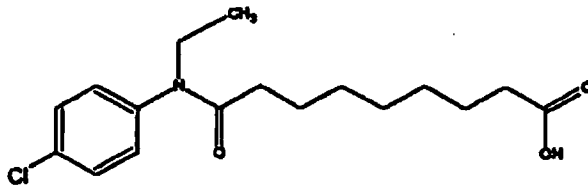
Ácido 10-[(2-
fluorofenil)(metil)amino]-10-
oxodecanoico

Compuesto
95



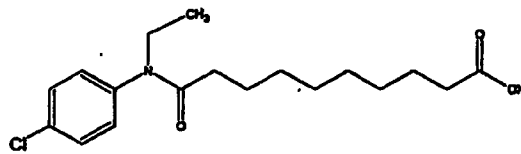
Ácido 10-[(4-
fluorofenil)(metil)amino]-10-
oxodecanoico

Compuesto
96



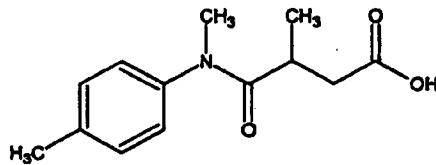
Ácido 9-[(4-
clorofenil)(etil)amino]-9-
oxononanoico

Compuesto
98



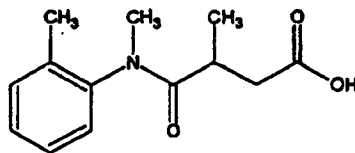
Ácido 10-[(4-
clorofenil)(etil)amino]-10-
oxodecanoico

Compuesto
99



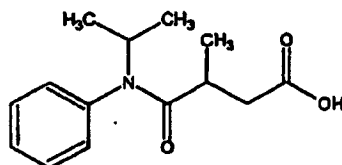
Ácido 3-metil-4-[metil(4-
metilfenil)amino]-4-
oxobutanoico

Compuesto
100



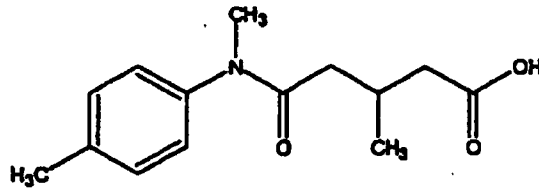
Ácido 3-metil-4-[metil(2-
metilfenil)amino]-4-
oxobutanoico

Compuesto
101



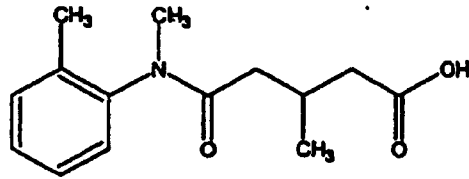
Ácido 4-
[isopropil(fenil)amino]-3-
metil-4-oxobutanoico

Compuesto
102



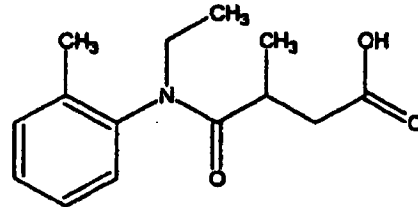
Ácido 3-metil-5-[metil(4-metilfenil)amino]-5-oxopentanoico

Compuesto
103



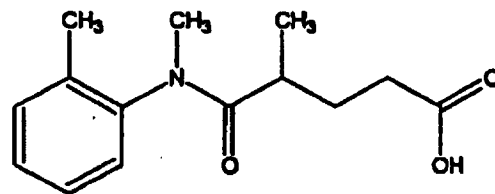
Ácido 3-metil-5-[metil(2-metilfenil)amino]-5-oxopentanoico

Compuesto
104



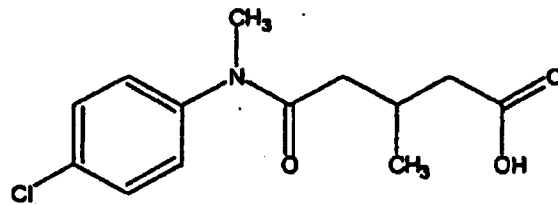
Ácido 4-[etil(2-metilfenil)amino]-3-metil-4-oxobutanoico

Compuesto
106



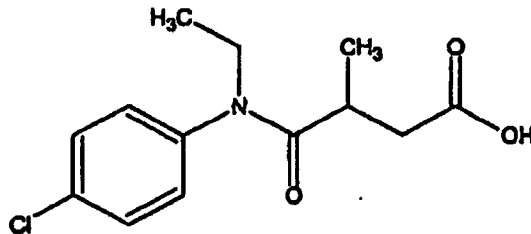
Ácido 4-metil-5-[metil(2-metilfenil)amino]-5-oxopentanoico

Compuesto
107



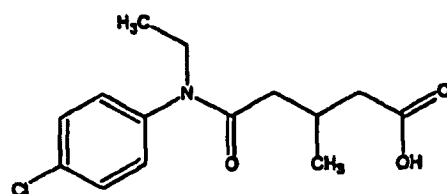
Ácido 5-[(4-clorofenil)(metil)amino]-3-metil-5-oxopentanoico

Compuesto
108



Ácido 4-[(4-clorofenil)etil]amino]-3-metil-4-oxobutanoico

Compuesto
110



Ácido 5-[(4-clorofenil)etil]amino]-3-metil-5-oxopentanoico

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

También pueden usarse mezclas de estos compuestos agentes de administración.

5 La invención también proporciona una composición que comprende el compuesto agente de administración de la presente invención, y al menos un principio activo. Estas composiciones administran principios activos a sistemas biológicos seleccionados con una biodisponibilidad aumentada o mejorada del principio activo en comparación con la administración del principio activo sin el compuesto agente de administración.

También se proporcionan formas de dosificación unitaria que comprenden las composiciones. La unidad de dosificación puede estar en forma de un líquido o un sólido, tal como a comprimido, cápsula o partícula, incluyendo un polvo o sobre.

10 Uso de al menos uno de los compuestos agentes de administración de la presente invención y el principio activo para la preparación de un medicamento para administrar un principio activo a un animal. Las vías de administración incluyen las vías oral, intracolónica y pulmonar.

Aún otra realización es el uso de la composición de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado en un animal.

15 Aún otra realización es el uso de la composición de la presente invención para la preparación de un medicamento para administrar el principio activo a un animal que se beneficiará de la composición y/o a un animal que necesita el principio activo.

También se da a conocer un método de preparación de una composición de la presente invención mezclando al menos un compuesto agente de administración de la presente invención, y al menos un principio activo.

20 Descripción detallada de la invención - Definiciones

25 Tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un/o”, “una”, y “el/la”, incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “una molécula” incluye una o más de tales moléculas, “un reactivo” incluye uno o más de tales reactivos diferentes, y la referencia a “el método” incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por los expertos habituales en la técnica que podrían modificar o sustituir los métodos descritos en el presente documento.

El término “polimorfo” se refiere a una forma cristalográficamente distinta de una sustancia.

30 El término “hidrato” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, (i) una sustancia que contiene agua combinada en la forma molecular y (ii) una sustancia cristalina que contiene una o más moléculas de agua de cristalización o un material cristalino que contiene agua libre.

El término “solvato” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de un disolvente con moléculas o iones de agente de administración.

El término “agente de administración” se refiere a cualquiera de los compuestos agentes de administración, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Una “cantidad eficaz de la composición farmacéutica” es una cantidad de la composición farmacéutica descrita que es eficaz para tratar o prevenir un estado en un sujeto al que se administra a lo largo de cierto periodo de tiempo, por ejemplo, proporciona un efecto terapéutico durante un intervalo de dosificación deseado.

40 El término “tratar”, “tratando” o “tratado” se refiere a prevenir profilácticamente, curar, cicatrizar, aliviar, paliar, alterar, remediar, mejorar, potenciar o afectar a un estado (por ejemplo, una enfermedad), los síntomas del estado o la predisposición hacia el estado.

Una “cantidad eficaz de agente de administración” es una cantidad del agente de administración que promueve la absorción de una cantidad deseada del principio activo.

El término “sujeto” incluye mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, primates y particularmente seres humanos.

45 El término “AUC” tal como se usa en el presente documento, significa el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, según se calcula mediante la regla trapezoidal a lo largo del intervalo de dosificación completo, por ejemplo, un intervalo de 24 horas.

El término “media/medio”, cuando sigue a un valor farmacocinético (por ejemplo, máximo medio), representa el valor de la media aritmética del valor farmacocinético a menos que se especifique de otro modo.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” significa con una tolerancia del 10% de

un valor dado, preferiblemente una tolerancia del 5%, y más preferiblemente una tolerancia del 1% de un valor dado. Alternativamente, el término "aproximadamente" significa que un valor puede encontrarse dentro de un intervalo de error científicamente aceptable para ese tipo de valor, que dependerá de cómo de cualitativa puede darse una medida mediante las herramientas disponibles.

- 5 "Indicación" significa el uso para el que se administra el fármaco o bien para prevenir o bien para tratar un estado, y puede usarse de manera intercambiable con "tratar", "tratado" o "tratando".

El término "sustituido" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguiente sustituyentes: halógenos, hidróxido, alquilo C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄.

- 10 Los términos "alquilo", "alcoxilo", "alquileno", "alquenileno", "alquil(arileno)" y "aril(alquileno)" incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alcoxilo, alquileno, alquenileno, alquil(arileno) y aril(alquileno) lineales o ramificados, respectivamente.

- 15 Por "péptido YY" o "PYY" se entiende un polipéptido de péptido YY obtenido o derivado de cualquier especie. Por tanto, el término "PYY" incluye tanto el péptido de 36 aminoácidos, de longitud completa humano expuesto en SEQ ID NO: 2 de la publicación internacional n.º WO 02/47712 (que es el documento PCT homólogo de la publicación de patente estadounidense n.º 2002/0141985) y Tatemoto, Proc Natl Acad Sci U.S.A. 79: 2514-8, 1982, como variaciones de especie de PYY, incluyendo por ejemplo, PYY murino, de hámster, de pollo, bovino, de rata y de perro, por ejemplo. Por "agonista de PYY" se entiende cualquier compuesto que provoca un efecto de PYY para reducir la disponibilidad de nutrientes, por ejemplo un compuesto (1) que tiene actividad en la ingesta de alimentos, el vaciado gástrico, la secreción pancreática o ensayos de pérdida de peso descritos en los ejemplos 1, 2, 5 ó 6 del documento WO 02/47712 y la publicación de patente estadounidense n.º 2002/0141985, y (2) que se une específicamente en un ensayo de receptor Y (ejemplo 10 del documento WO 02/47712 y la publicación de patente estadounidense n.º 2002/0141985) o en un ensayo de unión competitiva con PYY marcado o PYY [3-36] de determinados tejidos que tienen una abundancia de receptores Y, incluyendo por ejemplo, área postrema (ejemplo 9 del documento WO 02/47712 y la publicación de patente estadounidense n.º 2002/0141985), en el que el agonista de PYY no es polipéptido pancreático. Preferiblemente, los agonistas de PYY se unirán en tales ensayos con una afinidad superior a aproximadamente 1 µM, y más preferiblemente con una afinidad superior a de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 nM.

- 20 Tales agonistas pueden comprender un polipéptido que tiene un dominio de PYY funcional, un fragmento activo de PYY o una molécula química o pequeña. Los agonistas de PYY pueden ser compuestos peptídicos o no peptídicos, e incluyen "análogos de agonista de PYY", que se refieren a cualquier compuesto estructuralmente similar a un PYY que tienen actividad de PYY normalmente en virtud de su unión o interacción de otro modo directo o indirecto con un receptor de PYY u otro receptor o receptores con el que puede interaccionar el propio PYY para provocar una respuesta biológica. Tales compuestos incluyen derivados de PYY, fragmentos de PYY, moléculas de PYY extendidas que tienen más de 36 aminoácidos, moléculas de PYY truncadas que tienen menos de 36 aminoácidos, y moléculas de PYY sustituidas que tienen uno o más aminoácidos diferentes, o cualquier combinación de los anteriores. Tales compuestos también pueden modificarse mediante procesos tales como pegilación, amidación, glicosilación, acilación, sulfatación, fosforilación, acetilación y ciclación.

- 30 Un análogo de agonista de PYY de este tipo es PYY [3-36], identificado como SEQ ID NO: 3 del documento WO 02/47712 y la publicación de patente estadounidense n.º 2002/0141985; Eberlein, Eysselein *et al.*, Peptides 10: 797-803 (1989); y Grandy, Schimiczek *et al.*, Regul Pept 51:151-9 (1994). Los polipéptidos con números entre corchetes se refieren a polipéptidos truncados que tienen la secuencia del péptido de longitud completa a lo largo de las posiciones de aminoácido entre corchetes. Por tanto, PYY [3-36] tiene una secuencia idéntica a PYY a lo largo de los aminoácidos 3 a 36. PYY [3-36] contiene aproximadamente el 40% de inmunorreactividad similar al péptido YY total en extractos intestinales humanos y caninos y aproximadamente del 36% de inmunorreactividad al péptido YY en plasma total en un estado de ayuno a ligeramente superior al 50% tras una comida. Aparentemente es un producto de escisión de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) del péptido YY. El péptido YY [3-36] es, según se informa, un ligando selectivo en los receptores Y2 y Y5, que parecen ser farmacológicamente únicos al preferir análogos de neuropéptido Y truncados de manera N-terminal (es decir, fragmentos C-terminales). Un agonista de PYY puede unirse a un receptor de PYY con mayor o menos afinidad, demostrar una semivida más larga o más corta *in vivo* o *in vitro*, o puede ser más o menos eficaz que PYY nativo.

Otros agonistas de PYY adecuados incluyen los descritos en la publicación internacional n.º WO 98/20885.

- 55 El término "heparina" tal como se usa en el presente documento se refiere a todas las formas de heparina, incluyendo, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular (por ejemplo, tinzaparina (incluyendo tinzaparina sódica)), heparina de muy bajo peso molecular y heparina de ultra bajo peso molecular. Los ejemplos incluyen heparina no fraccionada, tal como heparina sódica (por ejemplo, heparina sódica USP, disponible de Scientific Protein Labs de Waunakee, WI). La heparina tiene generalmente un peso molecular de desde aproximadamente 1.000 ó 5.000 hasta aproximadamente 30.000 Dalton. El término "heparina de bajo peso molecular" generalmente se refiere a heparina en la que al menos aproximadamente el 80% (en peso) de

la heparina y tiene un peso molecular de entre aproximadamente 3000 y aproximadamente 9000 Dalton. Los ejemplos de heparina de bajo peso molecular incluyen tinzaparina, enoxaparina y dalteparina. La tinzaparina se ha aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. para el tratamiento de trombosis venosa profunda sintomática aguda con o sin embolia pulmonar cuando se administra junto con warfarina sódica. La sal de sodio de de Pharmion Corporation™ tinzaparina está disponible con la marca comercial Innohep de Boulder, CO. El término "heparina de muy bajo peso molecular" generalmente se refiere a heparina en la que al menos aproximadamente el 80% (en peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1500 y aproximadamente 5000 Dalton. Un ejemplo de heparina de muy bajo peso molecular es bemiparina. El término "heparina de ultra bajo peso molecular" generalmente se refiere a heparina en la que al menos aproximadamente el 80% (en peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 2000 Dalton. Un ejemplo de heparina de ultra bajo peso molecular es fondiparinux.

Agentes de administración

Los agentes de administración de la presente invención pueden estar en forma de ácido libre o una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo sales de metales alcalinos, tales como de sodio, potasio y litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como de magnesio, calcio o bario; sales de amonio; aminoácidos básicos, tales como lisina o arginina; y aminas orgánicas, tales como dimetilamina o piridina. En una realización, las sales son sales de sodio. Las sales pueden ser sales mono o multivalentes, tales como sales de monosodio y sales de disodio. Las sales también pueden ser solvatos, incluyendo solvatos de etanol e hidratos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen de sodio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético, sulfato, fosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, ácido bromhídrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio y carbonato de potasio. Estas sales pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse sales de sodio disolviendo el agente de administración en etanol y añadiendo hidróxido de sodio acuoso. El agente de administración puede purificarse mediante recristalización o mediante fraccionamiento sobre uno o más soportes cromatográficos, solo o unido en tándem. Los sistemas de disolventes de recristalización adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, metanol y tetrahidrofurano. El fraccionamiento puede realizarse (i) sobre un soporte cromatográfico adecuado tal como alúmina, usando mezclas de metanol/n-propanol como la fase móvil, (ii) mediante cromatografía en fase inversa usando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil o (iii) mediante cromatografía de intercambio iónico usando agua o un tampón apropiado como fase móvil. Cuando se realiza cromatografía de intercambio aniónico, preferiblemente se emplea un gradiente de cloruro de sodio 0-500 mM.

La cantidad de agente de administración en la composición farmacéutica sólida es una cantidad eficaz de agente de administración y puede determinarse para la composición particular mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Generalmente, la razón en peso de agente de administración con respecto a principio activo oscila entre aproximadamente 0,1:1 y aproximadamente 1000:1 y preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 300:1. La razón en peso variará según el principio activo y la indicación particular para la que se administra el principio activo.

Por ejemplo, puede prepararse SNAC mediante métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 5.650.386 y 5.866.536, y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2002/0065255.

Principios activos

Los principios activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen principios biológicamente activos y principios químicamente activos, incluyendo pesticidas, agentes farmacológicos y agentes terapéuticos. Los principios activos adecuados incluyen aquellos que se vuelven menos eficaces, ineficaces o se destruyen en el tracto gastrointestinal, incluyendo por hidrólisis ácida, enzimas y similares. También están incluidos como principios activos adecuados aquellos agentes macromoleculares cuyas características fisicoquímicas, incluyendo, tamaño, estructura o carga, prohíben o impiden la absorción cuando se dosifican por vía oral.

Por ejemplo, un agente que va a introducirse en el organismo, o que puede beneficiarse de una farmacocinética mejorada incluyendo la administración, por ejemplo cuando la biodisponibilidad oral es limitada o inexistente. Estos agentes son principios biológica o químicamente activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, macromoléculas, tales como péptidos, incluyendo proteínas y polipéptidos, incluyendo dipéptidos; hormonas; y sacáridos, incluyendo monosacáridos, polisacáridos, incluyendo disacáridos, mezclas de mucopolisacáridos; hidratos de carbono; lípidos; y moléculas orgánicas polares pequeñas (es decir, moléculas orgánicas polares que tienen un peso molecular de 500 Dalton o menos); nucleósidos, otros compuestos orgánicos; y particularmente compuestos sin biodisponibilidad oral o con biodisponibilidad oral limitada, incluyendo aquellos compuestos que por sí mismos no pasan (o que pasa sólo una fracción de la dosis administrada) a través de la mucosa gastrointestinal y/o son susceptibles de escisión química por ácidos y enzimas en el tracto gastrointestinal; o cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos adicionales incluyen los siguientes, incluyendo fuentes sintéticas, naturales o recombinantes de los

mismos:

Amilina y agonistas de amilina;
Adrenocorticotropina;
Antígenos;
Antimicrobianos, incluyendo antibióticos, agentes antibacterianos y antifúngicos; los ejemplos no limitativos de antibióticos incluyen antibióticos de acción sobre gram-positivas, bacteriocidas, lipopeptídicos y peptídicos cíclicos, tales como daptomicina y análogos de los mismos;
Agentes antimigrañosos tales como BIBM-4096BS y otros antagonistas de proteínas relacionadas con el gen de la calcitonina, succinato de sumatriptán;
Antivirales incluyendo aciclovir, valaciclovir;
Factor natriurético atrial;
Bisfosfonatos, incluyendo alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, zoledronato, EB1053 e YH529;
Calcitonina, incluyendo de salmón, anguila, porcina y humana;
Colecistocinina (CCK) y agonistas de CCK incluyendo CCK-8;
Cromolin sódico (cromoglicato de sodio o disodio);
Ciclosporina;
Desferrioxamina (DFO);
Eritropoyetina;
Exedina y agonistas de exedina, incluyendo exendina-3, exendina-4;
Filgrastim
Hormona estimulante del folículo (recombinante y natural);
Péptido similar a glucagón 1 (GLP-1), glucagón, y péptido similar a glucagón 2 (GLP-2);
Glucocerebrosidasa;
Hormona liberadora de gonadotropina;
Factor liberador de hormona de crecimiento;
Hormonas liberadoras de hormona de crecimiento;
Hormonas de crecimiento, incluyendo hormonas de crecimiento humanas (hGH), hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovinas y hormonas de crecimiento porcinas;
Heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular y heparinas sintéticas incluyendo fondiparinux;
Insulina, incluyendo porcina, bovina, humana y humana recombinante, que tiene opcionalmente contraiones incluyendo zinc, sodio, calcio y amonio;
Factor de crecimiento similar a insulina, incluyendo IGF-1;
Interferones, incluyendo α (por ejemplo, interferón alfacon-1 (disponible como Infergen [®] de Intermune, Inc. de Brisbane, Ca)), β , OMEGA y γ ;
Interleucina-1; interleucina-2; interleucina-11; interleucina-21;
Hormona luteinizante y hormona liberadora de hormona luteinizante;

Leptina (proteína OB);
Anticuerpos monoclonales incluyendo retuxina, receptores solubles de TNF-alfa;
Oxitocina;
Hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos, incluyendo PTH 1-34 y PTH 1-38;
Péptido YY (PYY) incluyendo agonistas de PYY, fragmento 3-36;
Prostaglandinas;
Inhibidores de proteasa;
Somatostatina;
Trombopoyetina;
Vancomicina;
Vasopresina;
Vitaminas;
Vacunas incluyendo aquéllas contra el ántrax o <i>Y. pestis</i> , la gripe y el herpes

Incluyendo secretagogos, análogos, fragmentos, miméticos o derivados modificados con polietilenglicol (PEG) de estos compuestos; o cualquier combinación de los mismos.

Sistemas de administración

- 5 La composición de la presente invención comprende uno o más compuestos agentes de administración de la presente invención, y uno o más principios activos. En una realización, pueden usarse uno o más de los compuestos agentes de administración, o sales de estos compuestos, o poliaminoácidos o péptidos de los que estos compuestos o sales forman una o más de las unidades de los mismos, como agente de administración mezclándolo(s) con el principio activo antes de la administración para formar una composición de administración.
- 10 Las composiciones de administración pueden estar en forma de un líquido. El medio de la disolución puede ser agua (por ejemplo, para calcitonina de salmón, hormona paratiroidea y eritropoyetina), propilenglicol acuoso al 25% (por ejemplo, para heparina) y tampón fosfato (por ejemplo, para rhGH). Otros vehículos de dosificación incluyen polietilenglicol. Pueden prepararse disoluciones de dosificación mezclando una disolución del compuesto agente de administración con una disolución del principio activo, justo antes de la administración. Alternativamente, puede mezclarse una disolución del compuesto agente de administración (o principio activo) con la forma sólida del principio activo (o compuesto agente de administración). El compuesto agente de administración y el principio activo también pueden mezclarse como polvos secos. El compuesto agente de administración y el principio activo también pueden mezclarse durante el proceso de fabricación.
- 15 Las disoluciones de dosificación pueden contener opcionalmente aditivos tales como sales de tampón fosfato, ácido cítrico, glicoles u otros agentes dispersantes. Pueden incorporarse aditivos estabilizantes en la disolución, preferiblemente a una concentración que oscila entre aproximadamente el 0,1 y el 20% (p/v).
- 20 Las composiciones de administración pueden estar alternativamente en forma de un sólido, tal como un comprimido, una cápsula o partícula, tal como un polvo o sobre. Pueden prepararse formas de dosificación sólidas mezclando la forma sólida del compuesto con la forma sólida del principio activo. Alternativamente, puede obtenerse un sólido a partir de una disolución de compuesto y principio activo mediante métodos conocidos en la técnica, tales como secado por congelación (liofilización), precipitación, cristalización y dispersión sólida.
- 25 Las composiciones de administración de la presente invención también pueden incluir uno o más inhibidores enzimáticos. Tales inhibidores enzimáticos incluyen compuestos tales como actinonina o epiactinonina y derivados de los mismos. Otros inhibidores enzimáticos incluyen, pero no se limitan a, aprotinina (Trasylol) e inhibidor de Bowman-Birk.
- 30 La cantidad de principio activo usado en una composición de administración de la presente invención es una cantidad eficaz para realizar el propósito del principio activo particular para la indicación objetivo. La cantidad de principio activo en las composiciones es normalmente una cantidad farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz. Sin embargo, la cantidad puede ser menor que la cantidad cuando se usa la composición en una forma unitaria de dosificación porque la forma unitaria de dosificación puede contener una pluralidad de
- 35

composiciones de compuesto agente de administración/principio activo o puede contener una cantidad farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz dividida. La cantidad eficaz total puede administrarse entonces en unidades acumulativas que contienen, en total, una cantidad eficaz del principio activo.

- 5 La cantidad total de principio activo que va a usarse puede determinarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, dado que las composiciones de la invención pueden administrar principios activos de manera más eficaz que las composiciones que contienen el principio activo solo, pueden administrarse al sujeto menores cantidades de principios biológica o químicamente activos que las usadas en sistemas de administración o formas unitarias de dosificación anteriores, mientras que todavía se logran los mismos niveles en sangre y/o efectos terapéuticos.
- 10 Los compuestos agentes de administración dados a conocer en el presente documento facilitan la administración de los principios biológica y químicamente activos, particularmente en sistemas orales, intranasales, sublinguales, gástricos, intestinales, incluyendo administración intraduodenal, yeyunal e ílea, subcutáneos, bucales, intracolónicos, rectal, vaginales, mucosos, pulmonares, transdérmicos, intradérmicos, parenterales, intravenosos, intramusculares y oculares, así como atravesando la barrera hematoencefálica.
- 15 Las formas unitarias de dosificación también pueden incluir uno cualquiera o una combinación de excipientes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, plastificantes, colorantes, aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, azúcares, edulcorantes, sales y vehículos de dosificación, incluyendo agua, 1,2-propanodiol, etanol, aceite de oliva, o cualquier combinación de los mismos.
- 20 Los compuestos y las composiciones de la invención objeto, son útiles para administrar principios biológica o químicamente activos a cualquier animal, incluyendo aves tales como pollos; mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, primates, y particularmente seres humanos; e insectos.
- 25 El sistema es particularmente ventajoso para administrar principios química o biológicamente activos que de otro modo se destruirían o se volverían menos eficaces por las condiciones encontradas antes de que el principio activo alcance su zona objetivo (es decir, la zona en la que va a liberarse el principio activo de la composición de administración) y dentro del cuerpo del animal al que se administran. Particularmente, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para administrar por vía oral principios activos, especialmente aquéllos que habitualmente no pueden administrarse por vía oral, o aquéllos para los que se desea una administración mejorada.
- 30 Las composiciones que comprenden los compuestos y principios activos tienen utilidad en la administración de principios activos a sistemas biológicos seleccionados y con una biodisponibilidad aumentada o mejorada del principio activo en comparación con la administración del principio activo sin el agente de administración. La administración puede mejorarse administrando más principio activo a lo largo de un periodo de tiempo, o administrando el principio activo en un periodo de tiempo particular (tal como efectuar una administración más rápida o retardada), o administrando el principio activo en un momento específico, o a lo largo de un periodo de tiempo (tal como administración sostenida).
- 35 Uso de la composición de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado, tal como los enumerados en la tabla siguiente, en un animal. Preferiblemente, se administra una cantidad eficaz de la composición para el tratamiento o la prevención de la enfermedad deseada o para lograr el efecto fisiológico deseado. Pueden hallarse indicaciones específicas para principios activos en (1) the Physicians' Desk Reference (58^a Ed., 2004, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ), y (2) Fauci, AS, *et. al.*, Harrison's Principles of Internal Medicine (14^a Ed., 1998, McGraw-Hill Health Professions Division, Nueva York). Los principios activos en la tabla siguiente incluyen sus análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados con polietilenglicol.
- 40

Principio activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Amilina y agonistas de amilina;	Obesidad
Adrenocorticotropina;	Colesterol alto (para reducir el colesterol)
Antígenos;	Infección
Antivirales incluyendo aciclovir, valaciclovir;	Infecciones virales, incluyendo por herpes simple tipo I y tipo II
Hormonas de crecimiento (incluyendo hormona de crecimiento humana recombinante y factores liberadores de hormona de crecimiento y sus análogos)	Trastornos del crecimiento
Interferones, incluyendo α , β y γ	Infección viral, incluyendo cáncer crónico, hepatitis y

Principio activo	Enfermedad y efecto fisiológico
	esclerosis múltiple
interleucinas (por ejemplo interleucina-1; interleucina-2, interleucina-11 e interleucina-21)	Infección viral; cáncer; inmunidad mediada por células y rechazo de trasplantes;
Insulina; factor de crecimiento similar a insulina IGF-1	Diabetes
Heparina	Tratamiento y prevención de trombosis, incluyendo (trombosis venosa profunda); prevención de coagulación sanguínea
Calcitonina incluyendo calcitonina de salmón, anguila, porcina y humana;	Osteoporosis; enfermedades del hueso; dolor óseo; analgésico (incluyendo dolor asociado con osteoporosis o cáncer)
Colecistocinina (CCK) y agonistas de CCK incluyendo CCK-8;	Obesidad
Eritropoyetina	Anemia; anemia asociada con VIH/terapia contra el VIH; anemia inducida por quimioterapia
Factor natriurético atrial	Vasodilatación
Antígenos	Infección
CPHPC	Reducción de depósitos amiloides y amiloidosis sistémica a menudo (pero no siempre) relacionados con enfermedad de Alzheimer, diabetes tipo II y otras enfermedades basadas en el amiloide
Anticuerpos monoclonales (anticuerpos incluyendo retuxina, receptores solubles de TNF-alfa;)	Para prevenir el rechazo de injertos; cáncer; usados en ensayos para detectar enfermedades
Leptina (proteína OB)	Obesidad
Somatostatina/octreótido	Úlcera sangrante; gastritis erosiva; hemorragia varicosa; diarrea; acromegalia; adenomas hipofisarios secretores de TSH; tumores pancreáticos secretores; síndrome carcinoide; reducir proptosis/ oftalmopatía asociada al tiroides; reducir edema macular/retinopatía
Inhibidores de proteasa	Infección por VIH/SIDA
Adrenocorticotropina	Colesterol alto (para reducir el colesterol)
Hormona liberadora de gonadotropina	Disfunción ovulatoria (para estimular la ovulación)
Oxitocina	Disfunción en el parto (para estimular las contracciones)
Hormona liberadora de hormona luteinizante; hormona estimulante del folículo	Regulan la función reproductora
Glucocerebrosidasa	Enfermedad de Gaucher (para metabolizar lipoproteína)
Trombopoyetina	Trombocitopenia
Filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos); GM-CSF, (sargramostim)	Acortan la duración de neutropenia inducida por quimioterapia y por tanto tratan o previenen la infección en pacientes sometidos a quimioterapia; inhiben el crecimiento de o destruyen la infección por <i>Mycobacterium Intracellular Avium</i> (MAC)

Principio activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Prostaglandinas	Hipertensión
Ciclosporina	Rechazo de trasplantes
Vasopresina	Enuresis nocturna; antidiurético
Cromolin sódico;	Asma; alergias
Vancomicina	Trata o previene infecciones inducidas por antimicrobianos incluyendo <i>Staph. epidermiditis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metacilina
Nitrato de galio	Osteoporosis; enfermedad de Paget; inhibe los osteoclastos; promueve la actividad osteoblástica, hipercalcemia, incluyendo hipercalcemia relacionada con cáncer, tumores malignos uretrales (vías urinarias); anti-tumores, cánceres, incluyendo; cánceres uretrales y de vejiga; linfoma; tumores malignos (incluyendo cáncer de vejiga); leucemia; tratamiento de metástasis óseas (y dolor asociado); mieloma múltiples, atenúa la respuesta inmunitaria, incluyendo rechazo de trasplantes alogénicos; altera el metabolismo del hierro; promueve la migración celular; reparación de heridas; para atenuar o tratar procesos infecciosos de especies de <i>Mycobacterium</i> , incluyendo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y; complejo de <i>Mycobacterium avium</i>
Desferrioxamina (DFO)	Sobrecarga de hierro
Hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos	Osteoporosis; Enfermedades del hueso
Antimicrobianos	Infección incluyendo infección por bacterias gram-positivas
Vitaminas	Tratan y previenen deficiencias de vitaminas
Bisfosfonatos incluyendo alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, zoledronato, EB1053 e YH529;	Osteoporosis; enfermedad de Paget; tumores y metástasis óseos (y dolor asociado); cáncer de mama; incluyendo como terapia adyuvante para una fase temprana de cáncer de mama; tratamiento de metástasis óseas (y dolor asociado), incluyendo metástasis óseas asociadas con cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer de pulmón; inhibe los osteoclastos; promueve la actividad osteoblástica; trata y/o previene la pérdida de densidad mineral ósea (DMO); mieloma múltiple; prevención de complicaciones óseas relacionadas con osteólisis maligna; displasia fibrosa; osteogénesis imperfecta pediátrica; hipercalcemia, tumores malignos uretrales (vías urinarias); síndrome de distrofia simpática refleja, dolor de espalda agudo tras fractura por aplastamiento vertebral, enfermedad articular inflamatoria crónica, enfermedad ósea renal, calcificaciones extraóseas, analgésico, intoxicación por vitamina D, osificaciones periarticulares
Agentes antimigrañosos tales como BIBM-4096BS BIBN4096BS - ((R-(R*,S*))]-N-[2-[[5-amino-1-[[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]carbonil]pentil]amino]-1-[[3,5-dibromo-4-hidroxifenil]metil]-2-oxoetil]-4(1,4-dihidro-2-oxo-3(2HO-quinazolinil)-1-piperidincarboxamida.) y otros antagonistas de proteínas relacionadas con el gen de la	Contra la migraña; antagonista de péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Principio activo	Enfermedad y efecto fisiológico
calcitonina, succinato de sumatriptán;	
Glucagón	Mejora del control glucémico (por ejemplo, tratamiento de la hipoglucemia y control de reacciones hipoglucémicas), obesidad; un adyuvante de diagnóstico en el examen radiológico del estómago, el duodeno, el intestino delgado y el colon; trata el envenenamiento agudo con agentes cardiovasculares, incluyendo bloqueantes de los canales del calcio, beta-bloqueantes
GLP-1, exendina - 3, exendina – 4	Diabetes; mejora del control glucémico (por ejemplo, tratamiento de la hipoglucemia y control de reacciones hipoglucémicas), obesidad
Inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-4)	Diabetes; mejora del control glucémico (por ejemplo, tratamiento de la hipoglucemia), obesidad
Vacunas incluyendo aquéllas contra el ántrax o <i>Y. pestis</i> , la gripe y el herpes	Previenen o minimizan una enfermedad o infección
Péptido YY (PYY) y péptidos similares a PYY	Obesidad, diabetes, trastornos alimenticios, síndromes de resistencia a insulina

5 Por ejemplo, una realización de la presente invención es el uso de una formulación farmacéutica de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar un paciente que tiene o es susceptible de tener diabetes, en el que la formulación farmacéutica contiene insulina. Pueden usarse otros principios activos, incluyendo los expuestos en la tabla anterior, junto con las formulaciones farmacéuticas de la presente invención.

10 Tras la administración, el principio activo presente en la composición o forma unitaria de dosificación se absorbe en la circulación. La biodisponibilidad del principio activo puede valorarse rápidamente midiendo una actividad farmacológica conocida en sangre, por ejemplo un aumento en el tiempo de coagulación sanguínea provocado por heparina, o una disminución en los niveles circulantes de calcio provocada por calcitonina. Alternativamente, pueden medirse directamente los niveles circulantes del propio principio activo.

Aditivos

15 La composición y forma unitaria de dosificación sólidas de la presente invención pueden incluir otros principios activos y aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, portadores, diluyentes, estabilizadores, plastificantes, aglutinantes, deslizantes, disgregantes, agentes de carga, lubricantes, plastificantes, colorantes, formadores de película, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, azúcares, edulcorantes, conservantes, vehículos de dosificación, tensioactivos, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Preferiblemente, estos aditivos son aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en Remington's, The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro, A. R., ed., 20ª edición, 2003, Mack Pub. Co.).

20 Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares (tales como sacarosa, melaza y lactosa), fosfato de calcio dibásico dihidratado, gomas naturales y sintéticas (tales como goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.

Los deslizantes adecuados incluyen talco y dióxido de silicio (sílice) (por ejemplo, sílice pirogénica y dióxido de silicio coloidal).

25 Los disgregantes adecuados incluyen almidones, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, arcillas, celulosas (tales como celulosa purificada, metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica), alginatos, almidones de maíz pregelatinizados y gomas (tales como agar, gomas guar, garrofín, karaya, pectina y tragacanto). Un disgregante preferido es glicolato sódico de almidón.

30 Los agentes de carga adecuados incluyen almidones (tales como almidón de arroz), celulosa microcristalina, lactosa (por ejemplo, lactosa monohidratada), sacarosa, dextrosa, manitol, sulfato de calcio, sulfato de dicalcio y sulfato de tricalcio.

Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearatos (tales como estearato de calcio y estearato de magnesio), talco, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, fumarato de sodio, cloruro de sodio, polietilenglicol, aceites de semilla de algodón hidrogenado y de ricino.

Los tensioactivos adecuados incluyen laurilsulfato de sodio, lecitina de soja hidroxilada, polisorbatos y copolímeros de bloque de óxido de propileno y óxido de etileno.

Formas de dosificación

5 La composición farmacéutica sólida de la presente invención, que incluye un principio activo y un agente de administración, puede formularse como una forma de dosificación unitaria sólida. La forma de dosificación puede ser, por ejemplo, un comprimido, un sobre o una cápsula, tal como una cápsula de gelatina dura o blanda. La forma de dosificación puede proporcionar la liberación inmediata, sostenida o controlada del agente de administración, heparina, y opcionalmente, principios activos adicionales.

10 La composición farmacéutica sólida y la forma de dosificación unitaria sólida de la presente invención pueden prepararse tal como sigue. Se procesa (tal como mediante molienda a través de un tamiz de 35 de malla) un agente de administración en forma sólida para proporcionar un polvo que tiene un tamaño de partícula relativamente pequeño y preferiblemente uniforme. Entonces se combina el agente de administración con un agente de administración, y opcionalmente una carga y/o agente de humectación con, por ejemplo, una mezcladora en V o dispositivo similar, para proporcionar una combinación en polvo.

15 Por separado, se prepara un agente humectante mezclando un agente humectante, heparina y un agente de administración. La mezcla también puede incluir, por ejemplo, agua. La formulación de la mezcla humectante se selecciona de modo que humecte la heparina cuando se mezcla con la combinación en polvo mencionada anteriormente. Según una realización preferida, la mezcla de agente humectante también se formula de modo que solubilice parcialmente el agente de administración cuando se mezcla con la combinación en polvo.

20 Se añade la combinación en polvo a la mezcla de agente humectante en pequeños incrementos con mezclado continuo. Se continúa con el mezclado durante un tiempo suficiente (por ejemplo, 15 minutos) tras haberse añadido toda la combinación en polvo para obtener una composición uniforme. La composición resultante es normalmente un semisólido, gel o líquido.

25 La composición puede formularse entonces en una forma de dosificación, tal como una cápsula, mediante métodos conocidos en la técnica. Según una realización preferida, la composición resultante se envasa en una cápsula de gelatina blanda o una cápsula de gelatina dura (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura Licap de tamaño 0 de Capsugel). Se describen otros métodos adecuados en las patentes estadounidenses n.ºs 6.605.298, 6.458.383, 6.261.601, 5.714.477 y 3.510.561; publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.ºs 2003/0077303 y 2001/0024658; y publicación internacional n.º WO 88/10117.

30 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Todos los porcentajes son en peso a menos que se especifique de otro modo.

35 Los análisis de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN) para los compuestos enumerados a continuación se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Bruker® de 300 MHz (Bruker-Physik AG, Silberstreifen, Alemania) o un espectrofotómetro JEOL de 400 MHz (JEOL USA, Inc., Peabody, MA) usando dimetilsulfóxido (DMSO-d₆) como disolvente a menos que se indique de otro modo.

Los análisis de cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (CL-EM) se realizaron con un LC/MSD 1100 (cuad. único) de Agilent Technologies (Palo Alto, California), que tiene los siguientes parámetros:

Fase móvil A: acetonitrilo:agua:ácido acético 50:950:5 (v/v/v).

40 Fase móvil B: acetonitrilo:agua:ácido acético 950:50:5 (v/v/v).

Elución en gradiente: gradiente lineal durante 4 minutos de B al 0-100%; el tiempo total por inyección es de 11 minutos.

Volumen de inyección: 5 µl.

Columna: cartucho de resolución rápida ZORBAX, SB-C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 µm.

45 Tamaño de partícula, n.º de catálogo 873700-902.

Temp. de columna: 40°C.

Detección UV a 244 nm.

Parámetros de MSD:

Fuente: API-ES, polaridad positiva

Parámetros de barrido:

Intervalo de masa: 125,00-600,00

Fragmentor: 60 V

Ganancia: 1.0 EMV

5 Umbral: 150

Cámara de pulverización:

Temp. de gas 350°D

Gas de secado: 12,0 l/min

Presión de neb.; 40 psig

10 VCap 4000 V positivo/negativo.

Ejemplo profético 1 - Preparación de los compuestos 3-16 y 18-21

Se prepararon los compuestos 3-16 y 18-21 según el método de la patente estadounidense n.º 6.384.278.

15 Se mezcla una anilina N-sustituída apropiada con un monoéster de ácido dicarboxílico apropiado y se calienta en presencia de un catalizador de ácido bórico en xileno. Se hidroliza la carboamida intermedia para obtener el producto final.

Ejemplo 2 - Preparación de los compuestos 23-28, 30-34 y 59

20 Se equipó un matraz de fondo redondo, de 3 bocas, de 200 ml, secado con una barra magnética recubierta con Teflon y una trampa Dean-Stark con camisa de vacío que se coronó con un refrigerante de reflujo dotado de una entrada de nitrógeno. Se cargó el recipiente de reacción con N-isopropil-N-fenilamina (8,11 g, 60 mmol), ácido bórico (0,93 g, 15 mmol) y xileno (88 ml). A la mezcla de reacción con agitación se le añadió ácido 7-etoxi-7-oxoheptanoico (11,29 g, 60 mmol) en una porción. Se calentó la reacción hasta reflujo usando una manta calefactora. Empezó a separarse el agua sometida a destilación azeotrópica y se recogió en la trampa Dean-Stark. Tras 16 horas de reflujo se recogió el agua y se permitió que se enfriase la reacción hasta reacción a temperatura ambiental. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con una disolución acuosa 2 N de HCl (50 ml), y seguido por una disolución saturada de bicarbonato de sodio (60 ml). Se eliminó la mayoría del disolvente orgánico a vacío. Al residuo, se le añadió una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (60 ml). Se calentó la mezcla a 60°C durante 4 horas. Tras enfriamiento hasta temperatura ambiente, se lavó la mezcla con 60 ml de acetato de etilo. Tras separarse cuidadosamente de la fase orgánica, se sometió la fase acuosa a evaporación para eliminar cualquier cantidad de acetato de etilo residual. Se añadió hielo a la disolución acuosa, seguido por una disolución acuosa de HCl (2N, 60 ml), lo que condujo a la precipitación de un sólido de color blanco. Se continuó con la agitación durante 30 minutos adicionales antes de que se recogiera el precipitado con un embudo sinterizado. Se lavó satisfactoriamente el sólido de color blanco recogido con agua y hexano antes de ponerse a vacío a temperatura ambiente durante 12 h produciendo 7,49 g (45 %) de ácido 7-[isopropil(fenil)amino]-7-oxoheptanoico como un sólido de color blanco. HPLC: pico individual a 4,83 min.; P.f.: 62-63°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,95-0,97 (d, 6H), 1,08-1,10 (m, 2H), 1,34-1,40 (m, 4H), 1,76-1,79 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 4,81-4,85 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 3H). Masa (M+1): 278. Anál. Calc. para C₁₆H₂₃NO₃: C, 69,29; H, 8,36; N 5,05. Hallado: C, 69,06; H, 8,45; N, 4,99.

Se prepararon los compuestos 24-28, 30-34 y 59 a partir de los materiales de partida apropiados usando el mismo procedimiento.

40 Compuesto (24)

HPLC: pico individual a 4,43 min. Masa (M+1): 264. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,95 (d, 6H) 1,30 (m, 2H) 1,40 (m, 2H), 1,80 (m, 2H) 2,00 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,40 (m, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 21,0, 24,0, 24,5, 33,0, 34,0, 45,0, 128,0, 129,0, 130,0, 138,5, 170,5, 174,0.

Compuesto (25)

45 HPLC: pico individual a 4,62 min. Masa (M+1): 264. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,78 (d, 3H), 0,94-0,95 (d, 6H) 1,70-1,72 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 4,75-4,90 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 19,5, 21,0, 27,0, 40,5, 41,0, 45,0, 128,0, 129,0, 130,5, 138,5, 170,0, 174,0.

Compuesto (26)

HPLC: pico individual a 4,19 min. Masa (M+1): 250. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,65 (d, 3H), 0,84-0,86 (t, 3H) 1,80-1,90 (m, 3H), 2,01-2,12 (m, 2H), 3,49-3,53 (q, 2H), 7,09-7,11 (d, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,18, 15,87, 17,30, 23,35, 39,50, 123,98, 124,72, 125,92, 138,39, 166,17, 168,27, 169,80.

5 Compuesto (27)

HPLC: pico individual a 3,92 min. Masa (M+1): 250. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,13 (m, 2H), 1,37-1,46 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 2,10-2,15 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,42-7,47 (m, 2H).

Compuesto (28)

10 HPLC: pico individual a 3,72 min. Masa (M+1): 236. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,79-0,81 (d, 3H), 1,93-2,02 (m, 3H), 2,16-2,30 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 2H).

Compuesto (30)

HPLC: pico individual a 4,82 min. Masa (M+1): 278. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,02 (m, 4H), 1,32 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 7,00 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 11,85 (a., 1H).

Compuesto (31)

15 HPLC: pico individual a 4,44 min. Masa (M+1): 294. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10 (m, 4H), 1,39 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,96 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 11,93 (a., 1H).

Compuesto (32)

HPLC: pico individual a 4,81 min. Masa (M+1): 278. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,97 (t, 3H), 1,10 (m, 4H), 1,39 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 3,58-3,63 (q, 2H), 7,09-7,24 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H).

20 Compuesto (33)

HPLC: pico individual a 5,48 min. Masa (M+1): 312. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,96 (t, 3H), 1,10 (m, 4H), 1,40 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,60 (q, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 11,93 (a., 1H).

Compuesto (34)

25 HPLC: pico individual a 4,52 min. Masa (M+1): 282. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,09 (m, 4H), 1,39 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 2,10-2,14 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 7,19 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 11,91 (a., 1H).

Compuesto (59)

HPLC: pico individual a 4,71 min. Masa (M+1): 284. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (t, 3H), 1,35-1,37 (m, 4H), 1,87 (t, 2H), 2,04 (t, 2H), 3,52-3,57 (q, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 11,94 (s, 1H).

Ejemplo 3 – Administración oral sólida de PYY[3-36] en ratas

30 Se usó una disolución madre de PYY[3-36] (80 mg/ml) preparada con agua desionizada (PYY disponible de Bachem California Inc. de Torrance, CA).

35 Se añadieron aproximadamente 0,08 mg/comprimido (aproximadamente 0,3 mg/kg) de PYY (aproximadamente 1 µl) y se combinaron con o bien aproximadamente 13,5 o bien 27 mg/comprimido (50 ó 100 mg/kg) del ácido libre o la sal de sodio del compuesto agente de administración, tal como se indica a continuación. Se trataron el punzón superior, el punzón inferior y el troquel de una prensa para pastillas manual 4350 de Carver con un modelo con forma de comprimido oblongo vendida por Natoli Engineering Company, Inc. (St. Charles, Missouri) con estearato de magnesio (al 0,1%). Se alimentaron aproximadamente 13,58 o aproximadamente 27,08 mg de polvo mezclado al troquel y se preparó un minicomprimido en forma de perla a una presión de aproximadamente 1000 psi bar. La forma de dosificación sólida resultante es aproximadamente del tamaño de una cápsula de tamaño 9 convencional (aproximadamente de 2,65 mm de diámetro y aproximadamente 8,40 mm de longitud) para el tamaño de 27,08 mg y aproximadamente de 2,65 mm de diámetro y aproximadamente 4,20 mm de longitud para el sólido de 13,58 mg.

40 Se dejaron en ayuno ratas Sprague Dawley macho (de aproximadamente 260 a aproximadamente 280 g) durante la noche y luego se anestesiaron mediante la técnica de inhalación de CO₂ habitual durante aproximadamente de 10 a 30 segundos, dando como resultado un estado anestesiado durante aproximadamente menos de un minuto,

45 preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 segundos.

Se usó un tubo de dosificación oral. Se insertó el tubo de dosificación en la boca de la rata y se abrió paso cuidadosamente hacia la faringe y el esófago de la rata de aproximadamente 8 cm a aproximadamente 15 cm dependiendo del peso de la rata (normalmente de aproximadamente 11 cm). Se administró la forma de dosificación

sólida en la parte distal del esófago y/o estómago presionando el émbolo del tubo de dosificación oral.

- 5 Se extrajeron muestras de sangre por vía retroorbital normalmente a tiempo = 0, 15, 30, 60 y 90 minutos. Se cuantificaron las concentraciones en suero de PYY usando un radioinmunoensayo de PYY[3-36] (n.º de catálogo RK-059-02 de Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Belmont, CA). Se promediaron los resultados de los animales en cada grupo para cada punto de tiempo. Se notifica a continuación el máximo de estos promedios (es decir, la concentración en suero máxima media de PYY[3-36] \pm desviación estándar (D.E.)).

Tabla 1. Administración oral de PYY(3-36) en ratas.

Compuesto agente de administración	Método de administración	Dosis de compuesto (mg/kg)	Dosis de PYY(3-36) (mg/kg)	Máximo medio en suero de PYY (pg/ml) \pm D.E.
23 – sal de sodio	Oral, dosis sólida, 1 comprimido por animal	100	0,3	427,4 \pm 258,7

Ejemplo 4 - Administración oral líquida de PYY[3-36] en ratas

- 10 Se prepararon disoluciones de dosificación mediante sonda nasogástrica (v.o.) de compuesto agente de administración y residuos 3-36 de péptido YY (PYY[3-36]) (disponible de Bachem California Inc. de Torrance, CA) en agua desionizada, tal como sigue.

- 15 Se preparó una disolución madre de PYY [3-36] (80 mg/ml) con agua desionizada. Se prepararon composiciones de dosificación oral que contenían 200 mg/kg de compuesto agente de administración y 0,3 mg/kg de PYY en disolución acuosa. Se prepara una disolución del compuesto 23 con un equivalente con respecto a hidróxido de sodio para convertir el agente de administración como ácido libre en su sal de sodio.

- 20 Se dejaron en ayuno ratas Sprague-Dawley macho que pesaban entre 240-320 g hasta un máximo de 24 horas antes de los experimentos y se les administró ketamina (44 mg/kg) y torazina (1,5 mg/kg) mediante inyección intramuscular antes de la administración del artículo de prueba. Posteriormente, se les administró a los animales anestesiados el artículo de prueba mediante sonda nasogástrica. Se administró al grupo de dosificación de cinco animales una de las disoluciones de dosificación. Para la sonda nasogástrica (v.o.), se adaptó un catéter Rusch de 8 French de 11 cm a una jeringa de 1 ml con una punta de pipeta. Se llenó la jeringa con disolución de dosificación extrayendo la disolución a través del catéter, que luego se seco con un paño. Se puso el catéter hacia el esófago dejando 1 cm de tubo pasados los incisivos. Se administró la disolución de dosificación presionando el émbolo de la jeringa.

- 25 Se extrajeron muestras de sangre en serie de la arteria de la cola, o mediante punción cardiaca, normalmente a tiempo = 0, 15, 30, 45, 60 y 90 minutos. Se cuantificaron las concentraciones en suero de PYY usando un radioinmunoensayo de PYY[3-36] (n.º de catálogo RK-059-02 de Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Belmont, CA). Se promediaron los resultados de los animales en cada grupo para cada punto de tiempo. Se notifica a continuación el máximo de estos promedios (es decir, la concentración en suero máxima media de PYY[3-36] \pm desviación estándar (D.E.)) en la tabla 2. No se detectó PYY[3-36] significativo en sangre cuando se les dosificó a los animales por vía oral PYY[3-36] solo.

Tabla 2. Administración oral (líquida) de PYY(3-36) en ratas.

Compuesto	Método de administración	Dosis de compuesto (mg/kg)	Dosis de PYY(3-36) (mg/kg)	Máximo medio en suero de PYY (pg/ml) \pm D.E.
23	Oral (dosis líquida)	200	0,3	788,198 \pm 50,59

Ejemplo 5 – Administración oral de insulina recombinante humana en ratas

- 35 Se obtuvo la insulina (recombinante humana) de ICN Biomedicals (Aurora, OH) como polvo a granel. Para preparar disoluciones madre, se disolvió la insulina en agua desionizada (pH~6,5) para obtener una concentración de 15 mg/ml. Se mantuvieron las disoluciones madre congeladas a -20°C en alícuotas de 1,0 ml hasta que se usaron. Para las disoluciones de dosificación, se disolvió el compuesto agente de administración en agua desionizada para obtener una concentración final de 200 mg/ml. Se convirtió la forma de ácido libre del agente de administración en la sal de sodio añadiendo un equivalente de hidróxido de sodio. Se agitaron en vórtex las disoluciones, se sonicaron y se calentaron, y si era necesario, se añadió hidróxido de sodio adicional en cantidades de μ l para lograr una solubilidad uniforme. Se ajustaron las disoluciones a un pH de 3,5-8,5 mediante la adición de o bien ácido clorhídrico

o bien hidróxido de sodio. Entonces se añadió la disolución madre de insulina (normalmente 66,7 μ l) a la disolución de agente de administración para obtener una concentración final de 0,5 mg/ml. Tras la solubilización y adición del fármaco, se enrasaron las disoluciones al volumen final mediante la adición de agua desionizada.

5 Se administró insulina a ratas Sprague-Dawley macho o bien sola o bien en combinación con un agente de administración Emisphere mediante sonda nasogástrica (v.o.). Normalmente, se dejaron en ayuno las ratas durante 18-24 horas antes de la dosificación. Para la dosificación, se cortó un catéter Rusch de 8 French hasta 11 cm de longitud y se adaptó para conectarse a una jeringa de 1 ml. Se llenó la jeringa con disolución de dosificación y se secó con un paño del catéter la disolución en exceso. Se insertó el catéter en la boca de la rata y se introdujo hacia el esófago (10,0 cm). Se administró la disolución de dosificación presionando el émbolo de la jeringa mientras se mantenía la rata en una posición erguida.

10 Manipulación y recogida de muestras: insulina

15 Durante la toma de muestras de sangre, se expusieron las ratas brevemente (~10 s) a dióxido de carbono hasta que se postraron, inmediatamente antes de cada punto de tiempo de toma de muestras. Para la toma de muestras de sangre, se insertó un tubo capilar de 77 mm en el seno retroorbital. Normalmente, se extrajeron muestras de sangre antes de la dosificación (tiempo 0) y a los 15, 30, 45 y 60 minutos tras la dosificación. Se recogieron muestras en tubos CAPIJECT[®] (Terumo Corporation, Tokio, Japón) que contenían un activador de la coagulación (tubos separadores de suero, parte superior de color rojo). Se permitió que se coagulasen las muestras durante ~20 min. a 4°C. Tras la coagulación, se centrifugaron las muestras a 10.000 rpm durante 4 minutos a 6°C con el fin de separar el suero. Se recogió el suero en tubos Eppendorf y se congelaron a -20 C hasta que se sometieron a ensayo.

20 Manipulación y recogida de muestras: glucosa en sangre completa

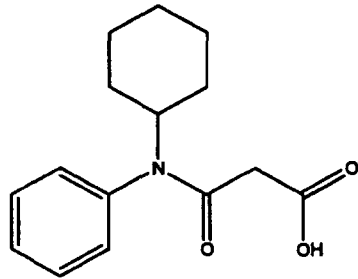
25 Con el fin de determinar la respuesta farmacodinámica, se usó un glucómetro de mano (OneTouch Ultra, Lifescan[®] (Johnson & Johnson, New Brunswick, New Jersey)) para medir la glucosa en sangre completa tras la administración de insulina o insulina y agente de administración. Se recogieron muestras o bien del seno retroorbital (véase Manipulación y recogida de muestras: insulina) o bien de la arteria de la cola (es decir, corte de la cola). Para el corte de la cola, se seccionó la punta de la cola aproximadamente a 5 mm de la punta usando una hoja de bisturí. Tras desechar la primera gota de sangre, se hizo contactar una pequeña muestra (~5-10 μ l) con la tira reactiva del glucómetro (OneTouch Ultra, LifeScan) y se generó una lectura de glucosa en sangre por el medidor. Para cada punto de tiempo de toma de muestras posterior, se descompuso el coágulo formado en la punta de la cola y se extrajo una muestra nueva. Normalmente, se extrajeron muestras antes de la dosificación (tiempo 0) y a los 15, 30, 45 y 60 minutos tras la dosificación.

30 Tabla 3. Administración oral de insulina (dosis líquida) a ratas.

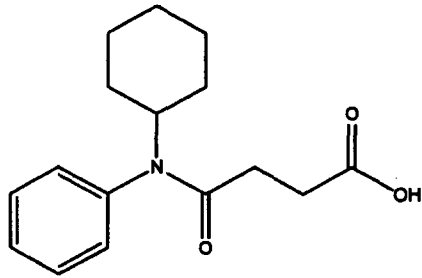
Compuesto	Método de administración	Dosis de compuesto agente de administración (mg/kg)	Dosis de insulina (mg/kg)	% de disminución máxima de glucosa con respecto al control \pm D.E.
24	Oral (dosis líquida)	200	0,5	-14,73 \pm 17,64
25	Oral (dosis líquida)	200	0,5	-14,81 \pm 12,99
26	Oral (dosis líquida)	200	0,5	-25,93 \pm 14,86
27	Oral (dosis líquida)	200	0,5	-25,40 \pm 30,61
28	Oral (dosis líquida)	200	0,5	-11,41 \pm 18,92

REIVINDICACIONES

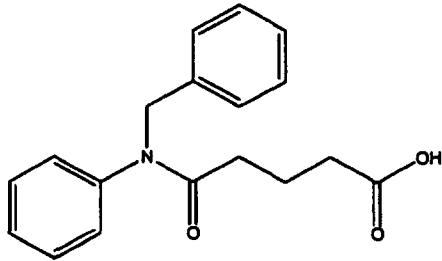
1. Compuesto seleccionado del grupo de:



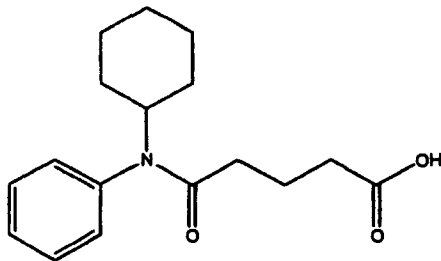
Compuesto 3



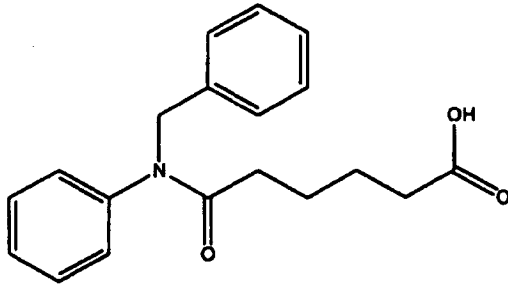
Compuesto 4



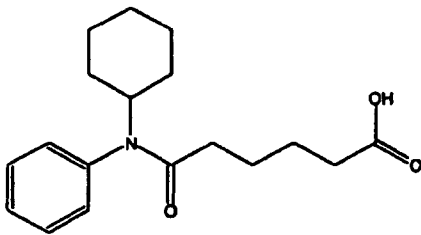
Compuesto 5



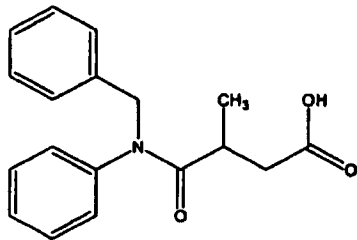
Compuesto 6



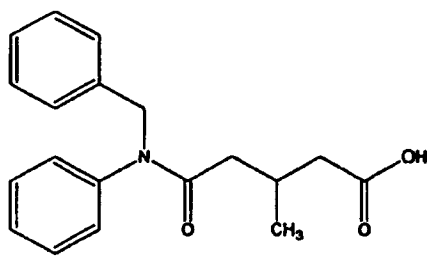
Compuesto 7



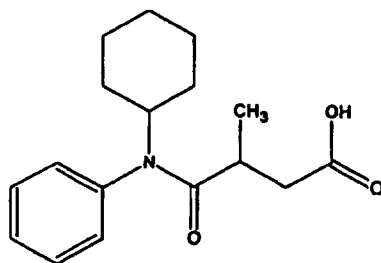
Compuesto 8



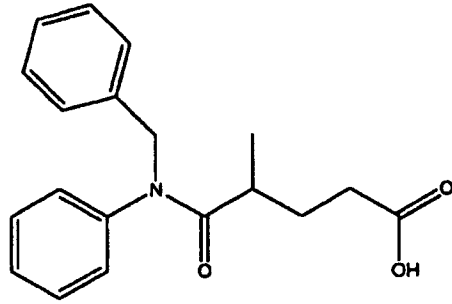
Compuesto 9



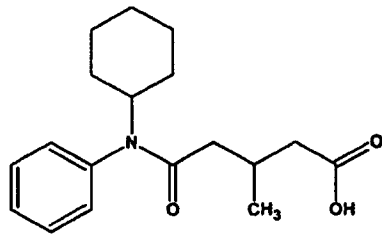
Compuesto 10



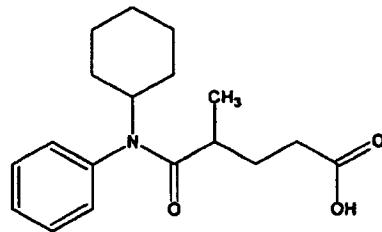
Compuesto 11



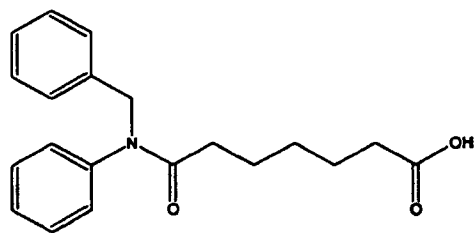
Compuesto 12



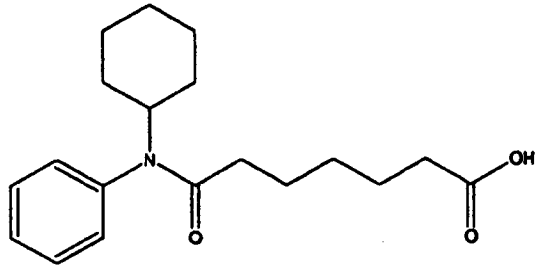
Compuesto 13



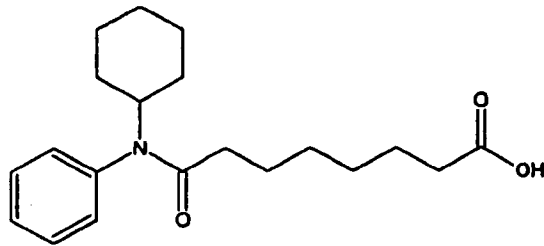
Compuesto 14



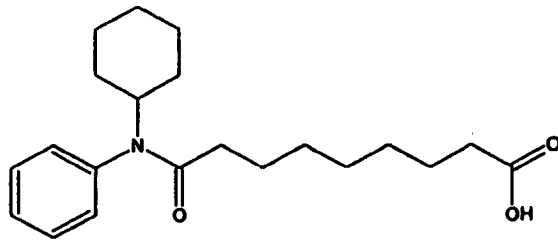
Compuesto 15



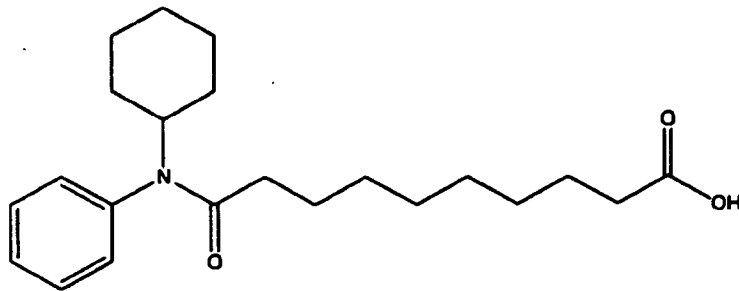
Compuesto 16



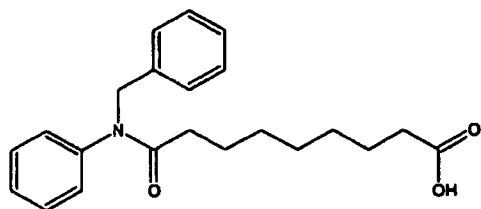
Compuesto 18



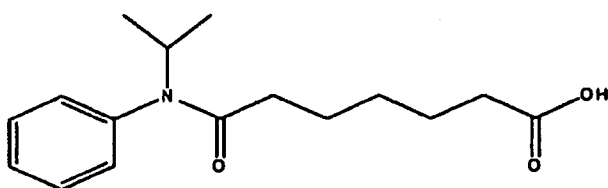
Compuesto 19



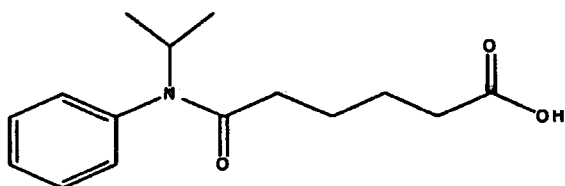
Compuesto 20



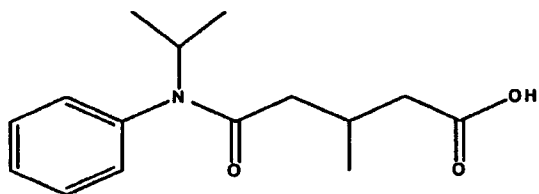
Compuesto 21



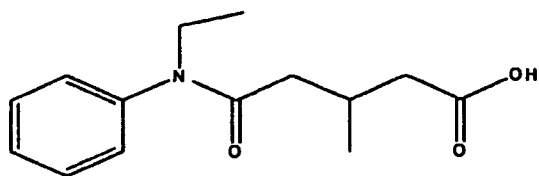
Compuesto 23



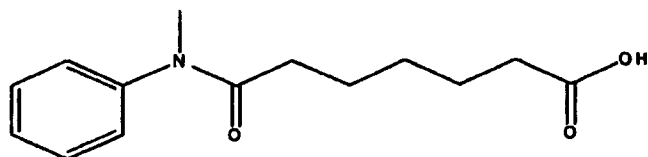
Compuesto 24



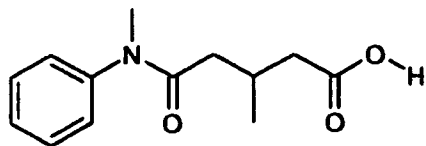
Compuesto 25



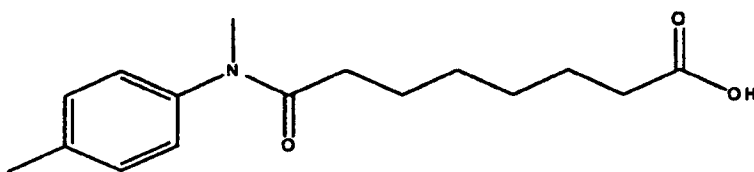
Compuesto 26



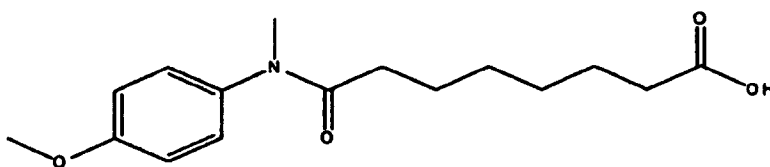
Compuesto 27



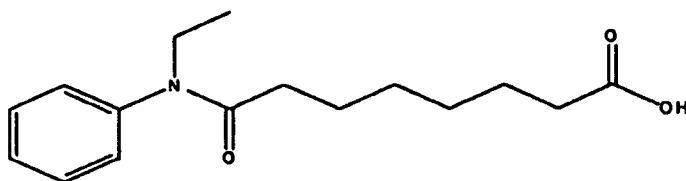
Compuesto 28



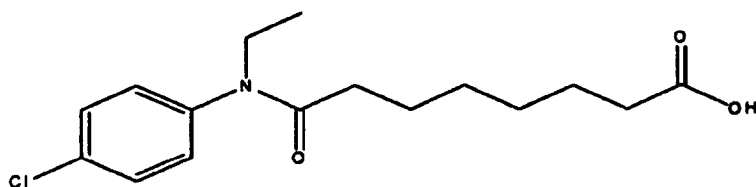
Compuesto 30



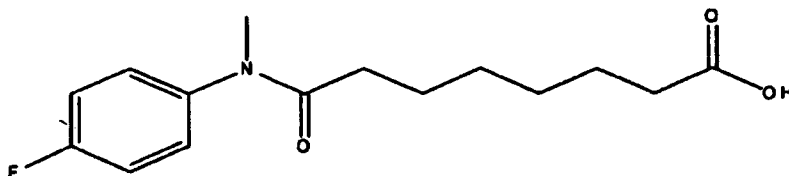
Compuesto 31



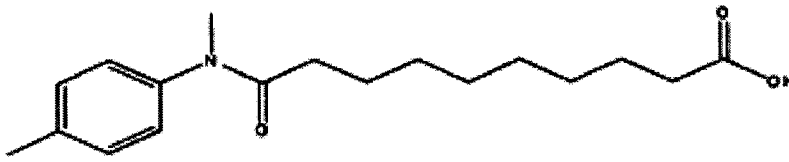
Compuesto 32



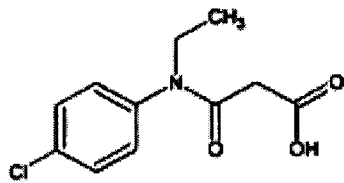
Compuesto 33



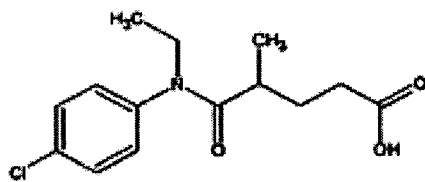
Compuesto 34



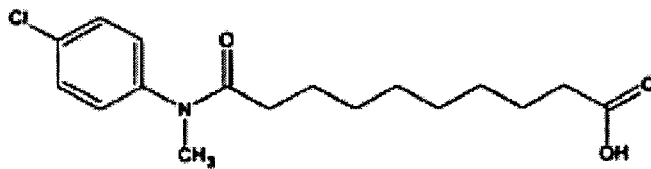
Compuesto 35



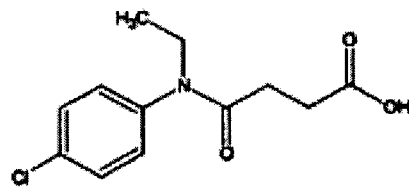
Compuesto 37



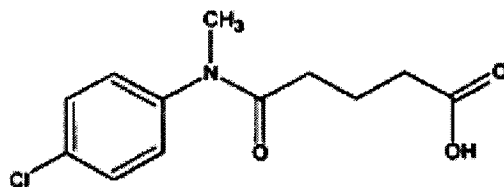
Compuesto 38



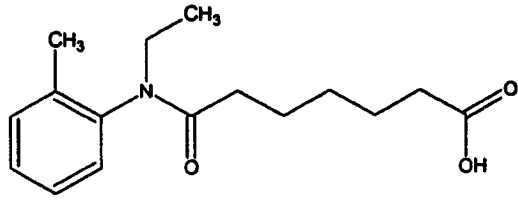
Compuesto 39



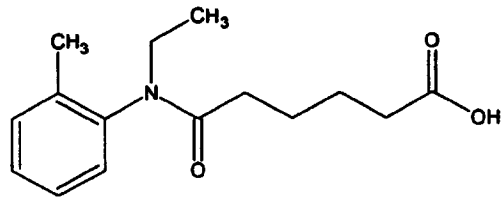
Compuesto 40



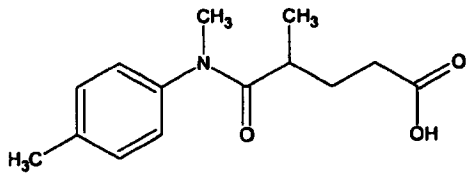
Compuesto 41



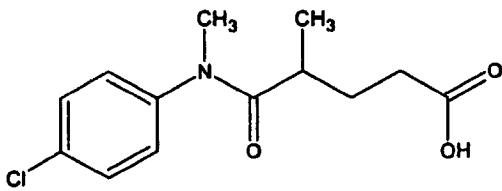
Compuesto 42



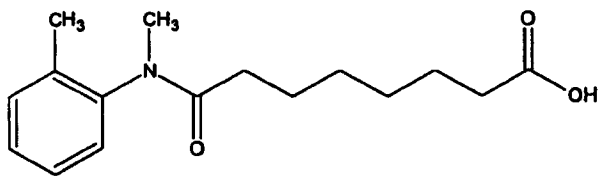
Compuesto 43



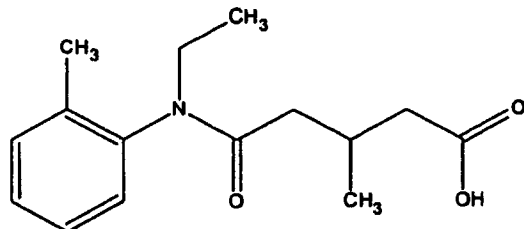
Compuesto 44



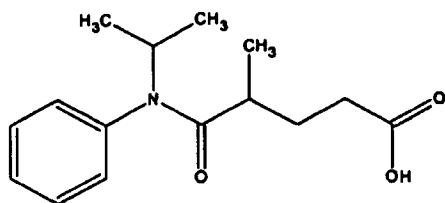
Compuesto 45



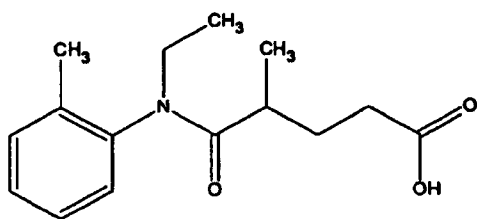
Compuesto 46



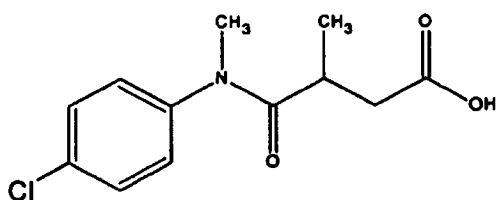
Compuesto 47



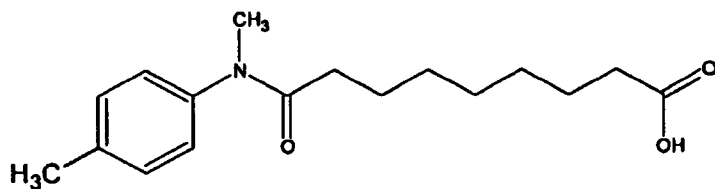
Compuesto 48



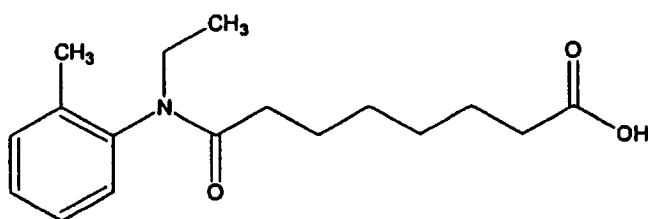
Compuesto 49



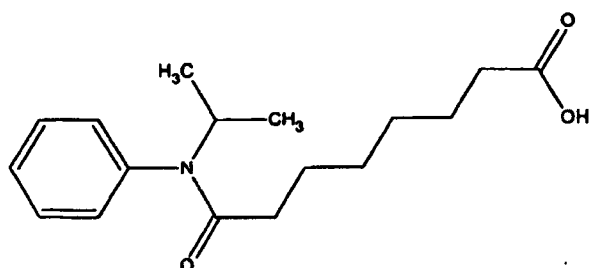
Compuesto 50



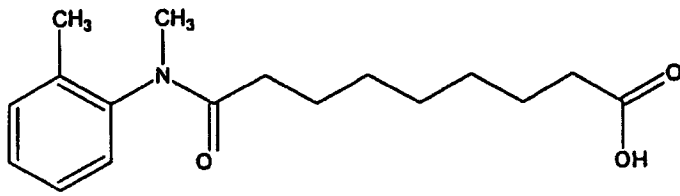
Compuesto 51



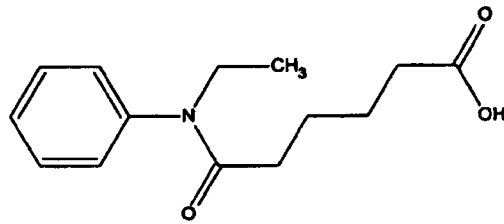
Compuesto 52



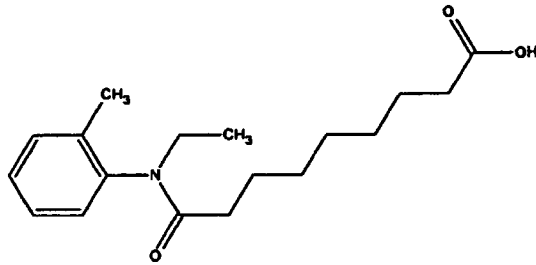
Compuesto 53



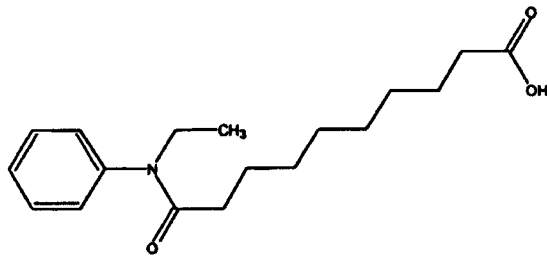
Compuesto 54



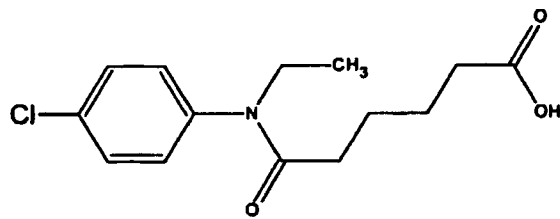
Compuesto 55



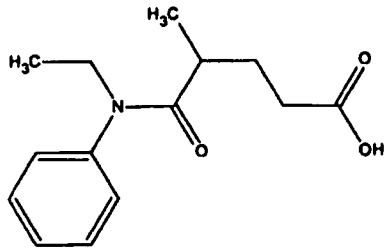
Compuesto 57



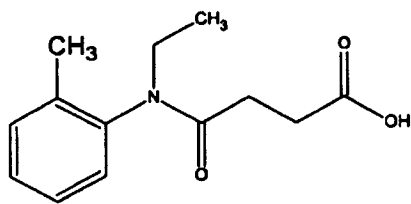
Compuesto 58



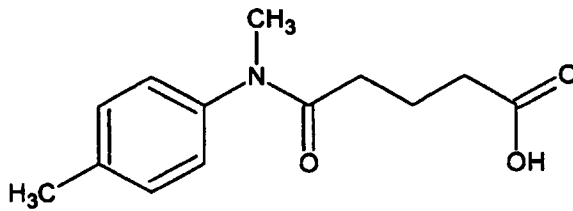
Compuesto 59



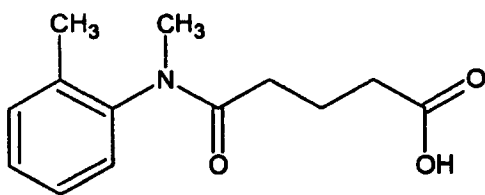
Compuesto 61



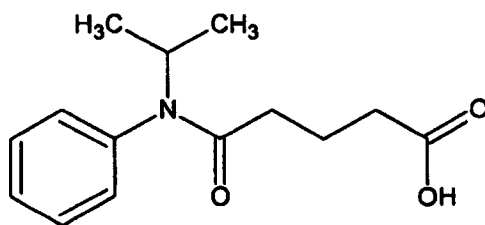
Compuesto 62



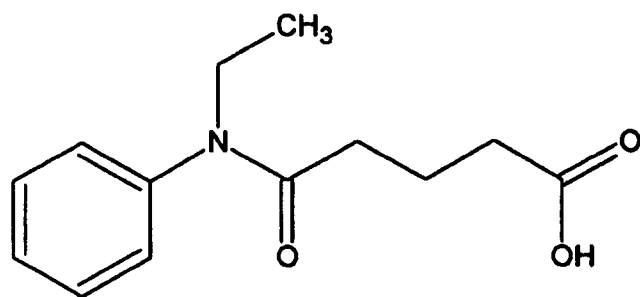
Compuesto 63



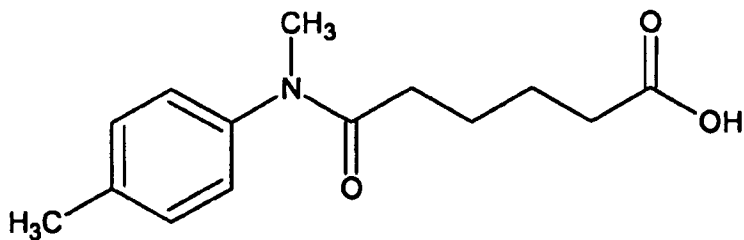
Compuesto 64



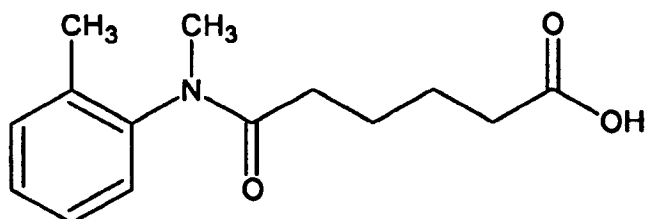
Compuesto 65



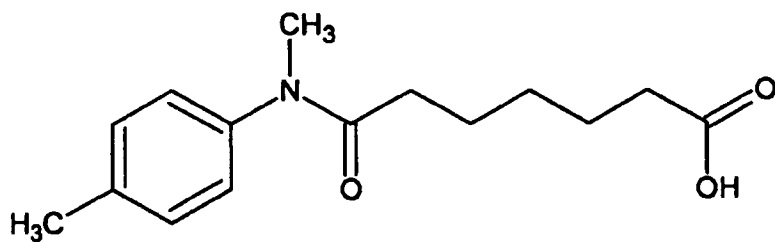
Compuesto 67



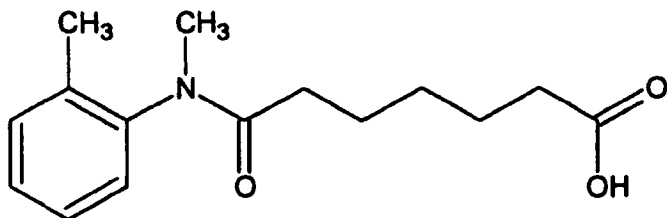
Compuesto 68



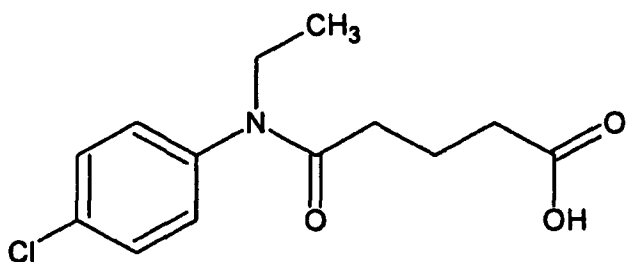
Compuesto 69



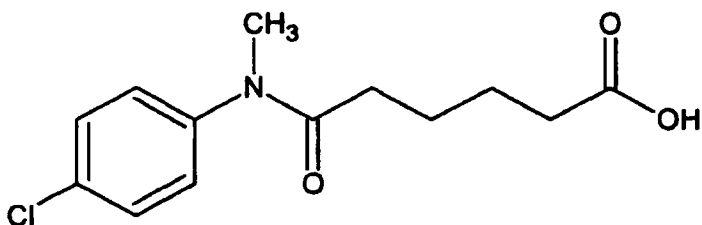
Compuesto 71



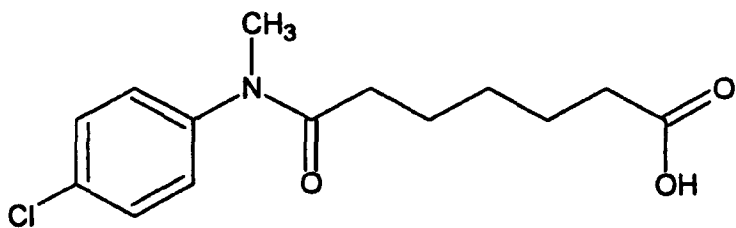
Compuesto 72



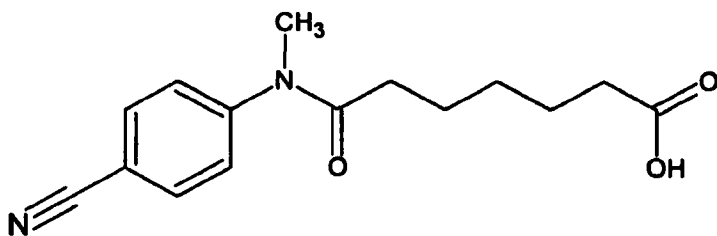
Compuesto 73



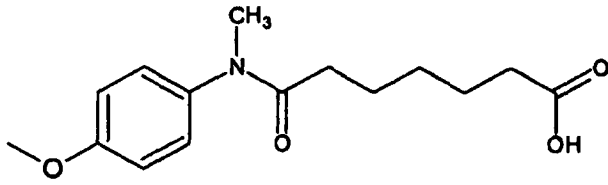
Compuesto 74



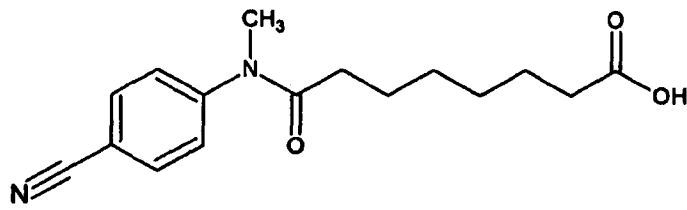
Compuesto 75



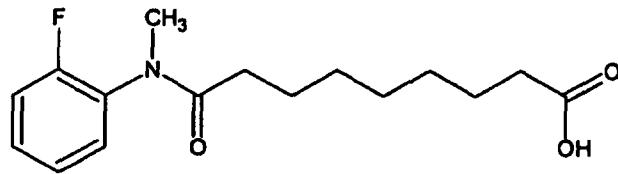
Compuesto 76



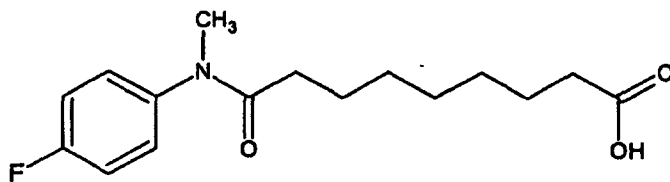
Compuesto 77



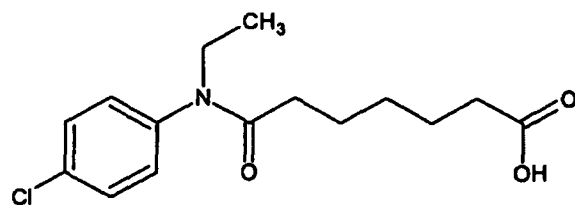
Compuesto 78



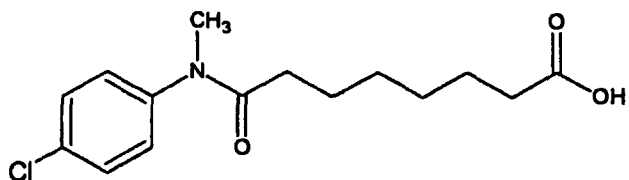
Compuesto 80



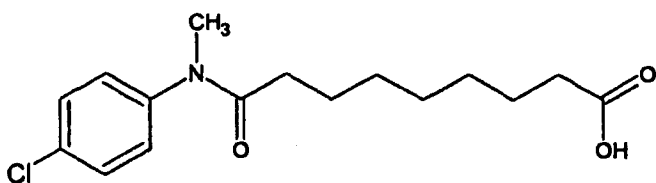
Compuesto 81



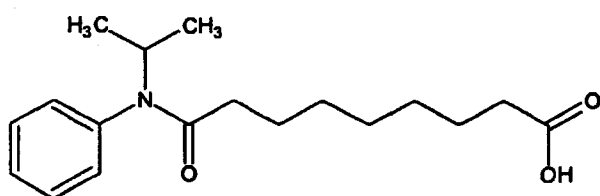
Compuesto 82



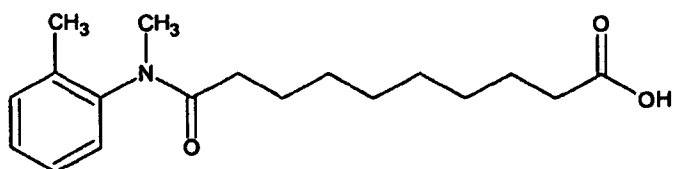
Compuesto 83



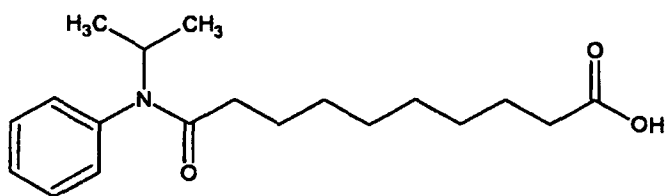
Compuesto 84



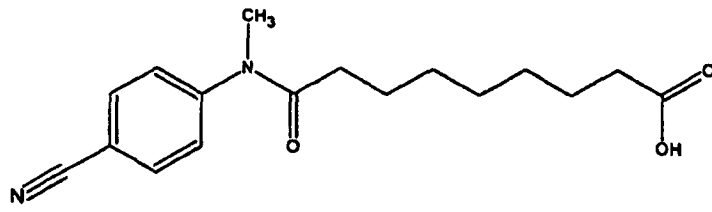
Compuesto 85



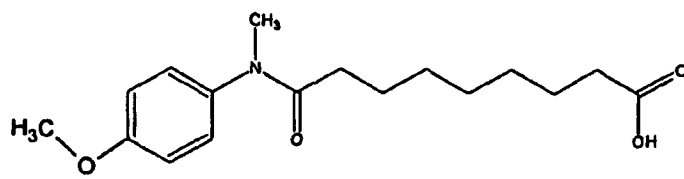
Compuesto 87



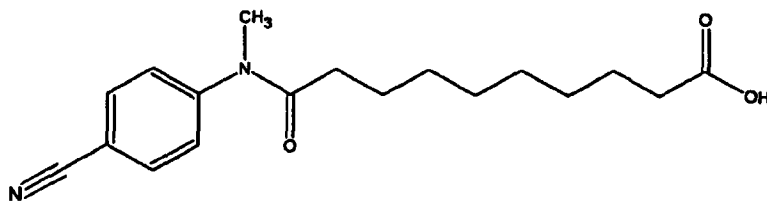
Compuesto 88



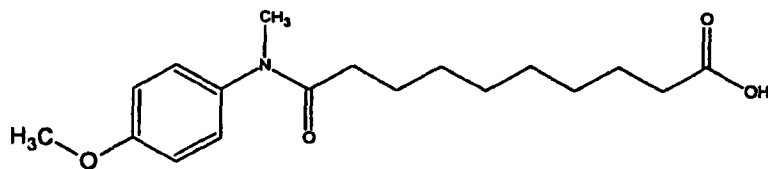
Compuesto 90



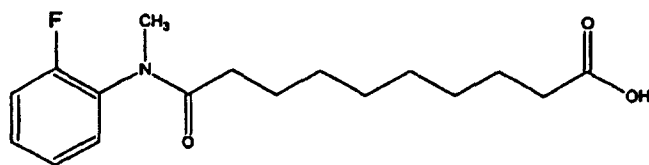
Compuesto 91



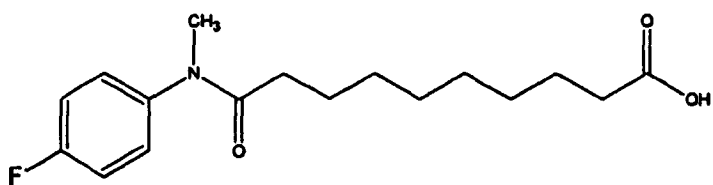
Compuesto 92



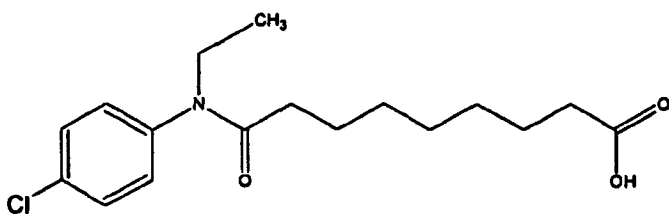
Compuesto 93



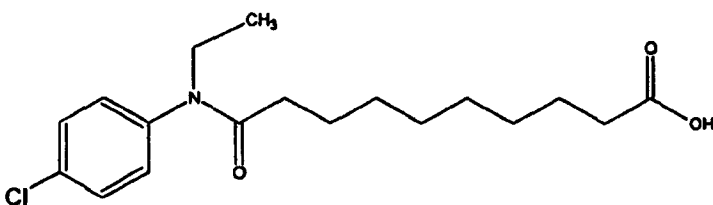
Compuesto 94



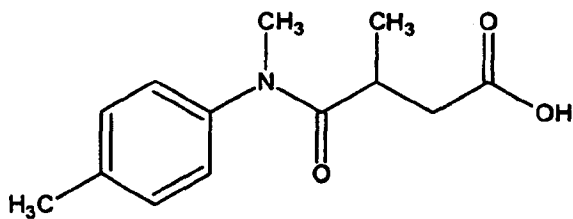
Compuesto 95



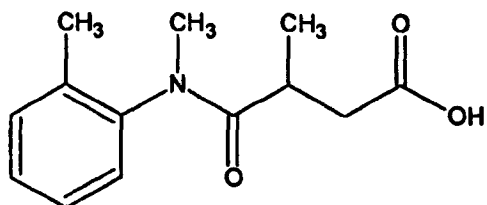
Compuesto 96



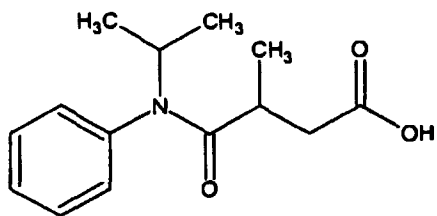
Compuesto 98



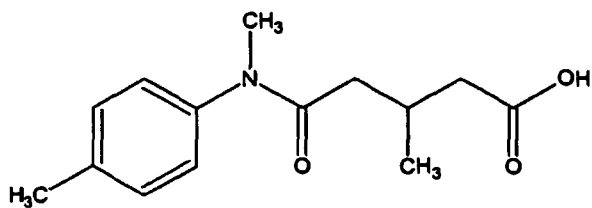
Compuesto 99



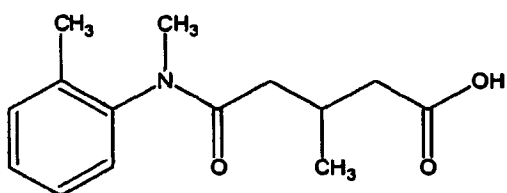
Compuesto 100



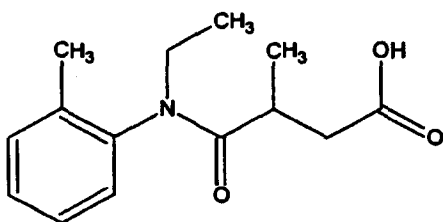
Compuesto 101



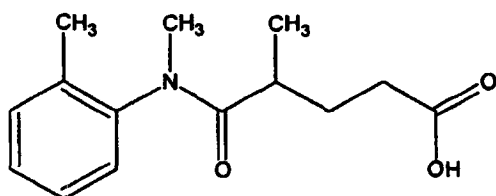
Compuesto 102



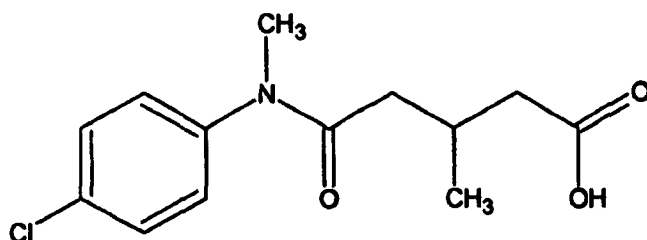
Compuesto 103



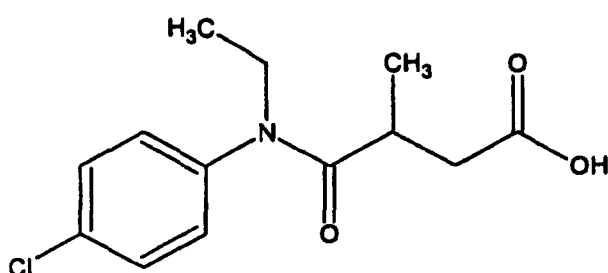
Compuesto 104



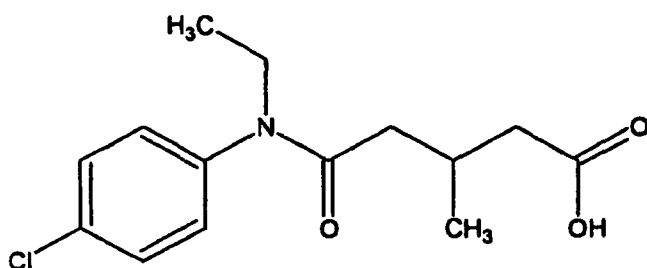
Compuesto 106



Compuesto 107



Compuesto 108



Compuesto 110

y sales de los mismos.

2. Composición que comprende al menos un principio activo (A) y un compuesto (B) según la reivindicación 1.
3. Composición según la reivindicación 2, en la que el principio activo (A) se selecciona del grupo que consiste en un principio biológicamente activo, un principio químicamente activo o una combinación de los mismos.
4. Composición según la reivindicación 3, en la que el principio biológicamente activo comprende al menos un péptido, mucopolisacárido, hidrato de carbono o lípido.
5. Composición según las reivindicaciones 3 ó 4, en la que el principio biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en amilina y agonistas de amilina, adrenocorticotropina, antígenos, antimicrobianos, incluyendo antibióticos, agentes antibacterianos y antifúngicos, incluyendo los antibióticos, antibióticos de acción sobre gram-positivas, bacteriocidas, lipopeptídicos y peptídicos cíclicos; agentes antimigrañosos, succinato de sumatriptán; antivirales incluyendo aciclovir; valaciclovir, factor natriurético atrial; bisfosfonatos, incluyendo alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, zoledronato, EB1053 e YH529; calcitonina, incluyendo de salmón, anguila, porcina y humana; colecistocinina (CCK) y agonistas de CCK incluyendo CCK-8; cromolin sódico, tal como cromoglicato de sodio o disodio, ciclosporina, desferrioxamina (DFO), eritropoyetina, exedina y agonistas de exedina, incluyendo exendina-3, exendina-4; filgrastim, hormona estimulante del folículo, tal como recombinante y natural, péptido similar a glucagón 1 (GLP-1), glucagón, péptido similar a glucagón 2 (GLP-2), glucocerebrosidasa, hormona liberadora de gonadotropina, factor liberador de hormona de crecimiento, hormonas liberadoras de hormona de crecimiento, hormonas de crecimiento, incluyendo hormonas de crecimiento humanas (hGH), hormonas de crecimiento humanas

- 5 recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovinas y hormonas de crecimiento porcinas; heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular y heparinas sintéticas incluyendo fondiparinux; insulina, incluyendo porcina, bovina, humana y humana recombinante;
- 10 factor de crecimiento similar a insulina, incluyendo IGF-1, interferones, incluyendo α , tal como interferón alfacon-1, β , omega y γ ; interleucina-1, interleucina-2, interleucina-11, interleucina-21; hormona luteinizante y hormona liberadora de hormona luteinizante; leptina, tal como la proteína OB, anticuerpos monoclonales incluyendo retuxina, receptores solubles de TNF-alfa, oxitocina, hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos, incluyendo PTH 1-34 y PTH 38; péptido YY (PYY) incluyendo agonistas de PYY, fragmento 3-36; prostaglandinas, inhibidores de proteasa, somatostatina, trombopoyetina, vancomicina, vasopresina, vitaminas, vacunas incluyendo aquéllas contra el ántrax o *Y. pestis*, la gripe y el herpes; o cualquier combinación de los mismos.
- 15 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que el principio biológicamente activo comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo de hormona de crecimiento humana, interferón, insulina, heparina, heparina de bajo peso molecular, cromolin sódico, PYY, un agente antimicrobiano, calcitonina, hormona paratiroidea y eritropoyetina.
7. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, para la preparación de un medicamento en el que el principio biológicamente activo va a administrarse por vía oral a un animal.