

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 640**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/28** (2006.01)

**A61K 47/14** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 38/28** (2006.01)

**A61K 38/23** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2004 E 04727588 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **11.01.2006 EP 1613355**

54 Título: **Ácido biliar no conjugado junto con galato de propilo y/o BHA para potenciar la absorción de macromoléculas**

30 Prioridad:

**15.04.2003 GB 0308734**

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

**04.02.2013**

73 Titular/es:

**AXCESS LIMITED (100.0%)  
CHARTER PLACE 23/27 SEATON PLACE  
ST. HELIER JERSEY JE1 1JY, GB**

72 Inventor/es:

**NEW, ROGER R. C.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 394 640 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Ácido biliar no conjugado junto con galato de propilo y/o BHA para potenciar la absorción de macromoléculas

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica y al uso de materiales que tienen eficacia en el refuerzo de captación de macromoléculas desde la luz del intestino a través de la pared intestinal y hacia el interior del resto del cuerpo en la preparación de un medicamento. En concreto, se describen formulaciones en las que las sales biliares se combinan con otros materiales de un modo tal que mejoran el funcionamiento de estas sales biliares (en términos de eficacia, reproducibilidad o estabilidad) en comparación con las formulaciones empleadas hasta la fecha.

10 Las sales biliares ya se reconocen como potenciadores altamente eficaces de la permeación en el intestino. Son compuestos de superficie activa que se pueden incorporar con facilidad en membranas de fosfolípidos de las células y producen una serie de cambios en el comportamiento y la morfología celular. Aunque el mecanismo de acción preciso es desconocido, un posible modo de acción es la abertura transitoria de las uniones herméticas entre enterocitos, lo que permite que los materiales de las proximidades pasen entre estas células y en el fluido extracelular basal en la capa de enterocitos. La evidencia de esto viene dada por experimentos en laboratorios que demuestran reducción en la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) de las monocapas de las células enterocitos, indicativo de la formación de canales acuosos entre células, capaces de conducir la electricidad sin impedimentos.

20 Dado que la acción peristáltica en el intestino tiende a alentar la dispersión rápida de las formulaciones farmacéuticas sobre un área de superficie más grande, es importante que las sales biliares en la formulación se disolverán rápidamente y permanecerán en forma de una solución durante el mayor tiempo posible, de modo que la concentración local de las sales biliares se pueda mantener lo más alta posible con el fin de ejercer su efecto máximo. Por esta razón, la mayoría de los trabajadores han usado sales biliares conjugadas tales como taurocolato o taurodesoxicolato, ya que estas son fácilmente solubles en un amplio intervalo de pH, incluidos valores de pH tan bajos como 3, que se pueden encontrar en el intestino. No obstante, estas sales biliares no son tan eficaces como algunas sales no conjugadas, particularmente desoxisales biliares, tales como quenodesoxicolato o desoxicolato, aunque estos a menudo no son solubles a valores de pH muy por debajo de la neutralidad. Por tanto, el rendimiento de sales biliares no conjugadas, tales como un potenciador de la permeación, cabría esperar que fuera muy variable según el pH en el área del intestino donde estaba funcionando, que, a su vez, determinaría si la sal biliar estaba presente como solución (eficaz) o un precipitado (poco eficaz)-.

35 Con el fin de superar esta falta de reproducibilidad se han descrito abordajes en los que la sal biliar se combina con un agente que ajusta el pH en el intestino a más de 7,5, con el fin de asegurar que la sal biliar esté en forma soluble. Por desgracia, la inclusión de dichos agentes en la formulación puede afectar de forma adversa a la integridad y estabilidad de las sustancias activas sensibles incluidas en la formulación, tales como péptidos y proteínas. Asimismo, se sabe que el pH óptimo para las proteasas intestinales es de aproximadamente 8, de modo que la adopción de dicho abordaje puede aumentar la degradación debido a la actividad de proteasa endógena.

40 Otro abordaje para potenciar la biodisponibilidad de una macromolécula se describe en el documento WO 9733531, en el que se trata una composición farmacéutica que contiene un agente peptídico que proporciona una liberación dirigida del péptido en el intestino en virtud de un vehículo resistente a ácido. La composición incluye un potenciador de la absorción y un agente reductor del pH.

45 En el documento WO 9721448 se describe otro abordaje y se debate una preparación de calcitonina oral que incluye un potenciador de la absorción y, opcionalmente, un inhibidor de la enzima proteasa seleccionado de aprotinina, un inhibidor de la carboxipeptidasa de patata y quimostatina. El potenciador puede ser un ácido biliar o sal del mismo o un tensoactivo no iónico o una ciclodextrina o un derivado de la misma.

50 La presente invención describe un abordaje alternativo para potenciar la biodisponibilidad de un principio macromoleculas activo en el que las sales biliares se combinan con aditivos que, sorprendentemente, son capaces de mantener estas sales biliares en solución a valores de pH inferiores a 7, equivalente a los valores de pH que habitualmente se encuentran en el intestino delgado. En particular, se ha encontrado que la coformulación de las sales biliares bien con galato de propilo, hidroxianisol de butilo o ciertos análogos o derivados del mismo, o con mezclas de los mismos, puede dar lugar a polvos sólidos que, cuando se añaden a fluidos intestinales simulados en un amplio intervalo de proporciones diferentes, se disuelven fácilmente, incluso cuando el pH inicial del fluido es tan bajo como pH 5. Dressman y col. (Dressman, B Jennifer & Reppas, Christos European Journal of Pharmaceutical Sciences 11 Suppl2 (2000) S73-S80 "In vitro-in vivo correlations for lipophilic, poorly water soluble drugs."). describen fluidos intestinales simulados adecuados que se pueden usar como modelos para los contenidos en la luz del intestino en estados de ayunas o postprandial.

65 Las composiciones descritas en la presente invención son particularmente ventajosas cuando se preparan formulaciones de dosis sólidas para administración oral bien como cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico. Los componentes sólidos de la composición también pueden estar incorporados en una formulación farmacéutica como dispersión en un líquido no acuoso.

En el caso del galato de propilo, que es un material muy insoluble en agua, sorprendentemente se ha encontrado que la coformulación con sales biliares, incluido el quenodesoxicolato, puede potenciar marcadamente la solubilización del galato de propilo en agua y, en particular, en fluidos intestinales simulados. Por tanto, el quenodesoxicolato y el galato de propilo pueden potenciar mutuamente la solubilidad acuosa uno de otro a niveles de pH inferiores a pH 7. En vista del hecho de que el propio galato de propilo es muy insoluble en agua, no se prevería que la adición de quenodesoxicolato diera como resultado una formulación que fuera más fácilmente soluble y un experto en la técnica no estaría motivado para intentar dicho procedimiento.

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de:

- (a) un principio macromolecular activo; y
- (b) un ácido o sal biliar no conjugado; y
- (c) un aditivo escogido de galato de propilo e hidroxianisol de butilo y análogos y derivados del mismo, o mezclas del mismo; en el que dichos análogos y derivados de galato de propilo son ésteres de alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada de ácido gálico y los compuestos están sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada y los análogos y derivados de BHA son análogos y derivados de hidroxianisol en los que el grupo metoxi unido al anillo aromático y/o al hidrógeno orto del grupo hidroxilo están sustituidos por alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada, sustituidos o insustituidos en cualquier posición por átomos de halógeno; en la que la mezcla comprende al menos 1 % en peso del aditivo (c).

La invención también proporciona un aditivo escogido de galato de propilo y BHA y análogos y derivados del mismo (como se ha definido anteriormente) o mezclas del mismo para usar junto con un ácido o sal biliar no conjugado en una composición farmacéutica como potenciador de la absorción de macromoléculas a lo largo de la pared intestinal.

En una realización adicional, la invención proporciona el uso de un ácido o sal biliar no conjugado, junto con un aditivo escogido de galato de propilo y BHA, y análogos y derivados del mismo (como se ha definido anteriormente) o mezclas de los mismos en la fabricación de un medicamento que contiene un principio macromolecular activo, siendo dicho medicamento una composición de la presente invención, con el fin de potenciar la absorción del principio macromolecular activo en el cuerpo humano o animal.

Los principios macromoleculares activos que entran dentro del alcance de la invención incluyen todas las moléculas capaces de tener un efecto beneficioso cuando se absorbe en el cuerpo humano o animal, especialmente a través de la pared intestinal. El efecto beneficioso puede ser, por ejemplo terapéutico, cosmético o preventivo, tal como profiláctico o anticonceptivo. Los principios macromoleculares activos pueden ser de origen natural (biológico), sintético o semisintético. Normalmente, el principio macromolecular activo es un polipéptido o proteína, polinucleótido, polisacárido o una mezcla de los mismos.

Las macromoléculas se definen, preferentemente, como moléculas que tienen un peso molecular de más de 1.000 Da, preferentemente de más de 2.000 Da y, más preferentemente, de más de 3.000 Da. Ejemplos de macromoléculas incluidos principios macromoleculares activos, incluyen:

1. Polipéptidos y proteínas tales como insulina, calcitonina, albúmina sérica humana, hormona de crecimiento, factores de liberación de la hormona de crecimiento, galanina, hormona paratiroidea, proteínas de coagulación de la sangre tal como cinógeno, protrombina, fibrinógeno, factor VII, factor VIII o factor IX; eritropoyetinas y miméticos de la EPO; factores de estimulación de colonias incluidos GCSF y GMCSF, factores de crecimiento derivados de plaquetas, factores de crecimiento epidérmico, factores de crecimiento de fibroblastos, factores transformantes de crecimiento; GLP-1; GAG; citocinas, factores de crecimiento insulinoideos, factores de inducción de hueso y de cartílago, factores neurotróficos, interleucinas que incluyen IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; interferones que incluyen interferón gamma, interferón I-a, interferones alfas, TNF alfa, YNF beta, TGF beta, fragmentos A y B de la toxina del cólera, fragmentos A y B de la enterotoxina de E. coli, secretan, enzimas que incluyen histona desacetilasa, superóxido dismutasa, catalasa, adenosina desaminasa, timidina quinasa, citosina desaminasa, proteasas, lipasas, carbohidrasas, nucleotidasas, polimerasas, quinasas y fosfatidasas; proteínas de transporte o de unión, especialmente aquéllas que se unen y/o transportan una vitamina, ion metálico, aminoácido o lípido o lipoproteína tal como proteína de transferencia del éster de colesterol, proteína de transferencia de fosfolípidos, proteína de unión a HDL, proteínas del tejido conjuntivo tal como colágeno, elastina o fibronectina, una proteína muscular tal como actina, miosina, distrofina o minidistrofina; una proteína neuronal, hepática, cardíaca o de adipocitos, una proteína citotóxica, un citocromo, una proteína que sea capaz de producir replicación, crecimiento o diferenciación de las células, una molécula de señalización tal como una proteína de señalización intracelular o una proteína de señalización extracelular (p. ej., hormona), factores tróficos tales como BDNF, CNTF, NGF, IGF, GMF, aFGF, bFGF, VEGF, NT3, T3 y HARP, apolipoproteínas, moléculas de anticuerpo, receptores en forma soluble tales como receptores de células T y receptores de citocinas, interferones o quimiocinas, proteínas o péptidos que contienen epitopos y fragmentos antigénicos; y derivados, conjugados y variantes de secuencia de cualquiera de los anteriores. Estas y otras proteínas pueden derivar de fuentes humanas, vegetales, animales, bacterianas

o fúngicas, y se extraen de fuentes naturales, se preparan como recombinantes mediante fermentación o se sintetizan químicamente.

2. Polinucleótidos tales como ADN lineal de cadena larga o circular de cadena única, doble o triple, ARN de cadena única, doble o triple, oligonucleótidos tales como ADN o ARN antisentido, y análogos de los mismos, incluidos PNA y derivados de fosfotioato. En una realización se prefiere que los polinucleótidos usados en la invención contienen un motivo de CpG. La secuencia de codificación del polinucleótido puede codificar un producto terapéutico, en particular la secuencia de codificación puede codificar una proteína extracelular (p. ej., una proteína secretada), una proteína intracelular (p. ej., proteína citosólica, nuclear o de membrana), una proteína presente en la membrana celular; una proteína de la sangre, tal como una proteína de coagulación (p. ej., cinógeno, protrombina, factor VII de fibrinógeno, factor VIII o factor IX), una enzima, tal como catabólica, anabólica, gastrointestinal, metabólica (p. ej., glicólisis o ciclo de Krebs) o una enzima de señalización celular, una enzima que rompe o modifica los lípidos, ácidos grasos, glicógeno, aminoácidos, proteínas, nucleótidos, polinucleótidos (p. ej., ADN o ARN) o hidratos de carbono (p. ej., proteasa, lipasa o carbohidrasa) o una enzima modificadora de proteínas, tal como una enzima que añade o capta restos químicos de una proteína (p. ej., una quinasa o fosfatasa), una proteína de transporte o de unión (p. ej., que se une y/o transporta una vitamina, ion metálico, aminoácido o lípido, tal como la proteína de transferencia de éster de colesterol, proteína de transferencia de fosfolípidos o una proteína de unión a HDL), una proteína de tejido conjuntivo (p. ej., colágeno, elastina o fibronectina), una proteína muscular (p. ej., actina, miosina, distrofina o minidistrofina), una proteína neuronal, hepática, cardíaca o de adipocitos, una proteína citotóxica, un citocromo, una proteína que es capaz de producir replicación, crecimiento o diferenciación de células; una proteína que ayuda a la transcripción o traducción de un gen o regula la transcripción o traducción (p. ej., un factor de transcripción o una proteína que se une a un factor de transcripción o polimerasa); una molécula de señalización, tal como una molécula de señalización intracelular o extracelular (p. ej., una hormona), una proteína del sistema inmunológico tal como un anticuerpo, receptor de células T, molécula de MHC, citocina (p. ej., IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, TNF-, TNF-, TGF-), un interferón (p.ej., IFN-, IFN-, IFN-), quimiocina (p. ej., MIP-1, MIP-1, RANTES), un receptor inmunológico (p.ej., un receptor para una citocina, interferón o quimiocina, tal como un receptor para cualquiera de las citocinas mencionadas anteriormente, interferones o quimiocinas) o un marcador de superficie celular (p.ej., marcador de macrófago, célula T, célula B, célula NK, o células dendríticas) (p. ej., CD 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 16, 18, 19, 28, 40, o 45; o un ligando natural del mismo), un factor trófico (p. ej., BDNF, CNTF, NGF, IGF, GMF, aFGF, bFGF, VEGF, NT3, T5, HARP) o una apolipoproteína, un supresor tumoral (p.ej., p53, Rb, Rap1A, DCC o k-rev); una proteína de suicidio (timidina quinasa o citosina desaminasa); o un represor génico. Las proteínas y péptidos codificados por los polinucleótidos útiles en la invención pueden ser inmunogénicas, es decir contienen un antígeno específico de la actividad de la proteína contra la cual el sistema inmunitario genera anticuerpos.

El polinucleótido puede tener secuencias control operables unidas a la secuencia de codificación. Las secuencias control pueden ser, normalmente, aquéllas de cualquier eucariota o de un virus que infecta a dichos eucariotas. El polinucleótido puede comprender un origen de replicación.

Los polinucleótidos pueden modificarse químicamente. Esto puede potenciar su resistencia a nucleadas o puede potenciar su capacidad para entrar en las células. Por ejemplo, se pueden usar fosfotioato oligonucleótidos. Otros análogos de desoxinucleótidos incluyen metilfosfonatos, fosforoamidatos, fosforotioatos, N3'P5'-fosforoamidatos y oligorribonucleótido fosforotioatos y sus 2'-O-alquilo análogos y 2'-O-metilribonucleótido metilfosfonatos. Como alternativa se pueden usar oligonucleótidos de estructura mixta (MBO). Los MBO contienen segmentos de fosfotioato oligodesoxinucleótidos y segmentos adecuadamente introducidos de oligodesoxinucleótidos u oligorribonucleótidos. Los MBO tienen segmentos de enlaces fosfotioato y otros segmentos de otros oligonucleótidos modificados, tales como metilfosfonato, que no son iónicos y muy resistentes a nucleasas o 2'-O-alquiloligorribonucleótidos.

El polinucleótido adecuado para usar en la invención está, preferentemente, en una forma en la que está sustancialmente libre de, o asociado con, células o con material celular, procariótico, eucariótico, nuclear, de cromatina, de histona o proteico. Pueden estar en forma sustancialmente aislada o puede estar en forma sustancialmente purificada, en cuyo caso en general comprenderá más del 90 %, por ejemplo (más de o al menos) 95 %, 98 % o 99 %, del polinucleótido o la masa seca de la preparación. Por tanto, el polinucleótido puede estar en forma de "ADN desnudo".

3. Polisacáridos, tales como heparina, heparina de bajo peso molecular, polimánosa, ciclodextrinas y lipopolisacárido.

4. Cualquiera o todos los anteriores, por separado o en combinación (por ejemplo e forma de un heteroconjugado) o con agentes adicionales.

Típicamente, el principio macromolecular activo se escoge de insulina, calcitonina, hormona de crecimiento, hormona paratiroidea o eritropoyetina y derivados y análogos de los mismos, bien sintéticos o de fuentes naturales, conforme a estructuras derivadas de origen humano o animal, o es GLP1, GCSF, o ARN de cadena sencilla, doble o triple. Más típicamente, es insulina, calcitonina, hormona paratiroidea o un derivado o análogo de las mismas, bien sintéticas o de fuentes naturales, conforme a estructuras derivadas de origen humano o animal. Más típicamente, es

insulina o un derivado o análogo de las mismas, bien sintéticas o de fuentes naturales, conforme a estructuras derivadas de origen humano o animal y la composición comprende además un agente de sensibilización a la insulina.

5 En realizaciones preferidas de la invención, el principio macromolecular activo que se va a absorber se selecciona de calcitoninas, insulina, heparina de bajo peso molecular, eritropoyetina, hormona de crecimiento humana y hormona paratiroidea.

10 Más preferentemente, el principio macromolecular activo es insulina, calcitonina u hormona paratiroidea. Cuando el principio macromolecular es insulina, la composición comprende además adecuadamente un agente de sensibilización a la insulina. Los sensibilizadores a la insulina son capaces de incrementar la respuesta del cuerpo a la insulina absorbida. En la técnica se conocen sensibilizadores adecuados y ejemplos incluyen troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y otros miembros de la clase de moléculas de glitazona.

15 El ácido biliar no conjugado o la sal se escogen adecuadamente de ácido quenodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido cólico o las sales de sodio de los mismos. La sal biliar es, preferentemente, quenodesoxicolato.

20 El aditivo se escoge de galato de propilo y de hidroxianisol de butilo y ciertos análogos y derivados del mismo (como se ha definido anteriormente), o mezclas de los mismos, en el que el aditivo es capaz de permitir que la sal biliar no conjugada permanezca en solución cuando se añade a los fluidos intestinales a niveles de pH de entre 5 y 6,5 y que, cuando se introducen en el intestino, no elevan el pH del fluido intestinal por encima de pH 7,5.

25 La proporción entre la sal biliar y el aditivo, por ejemplo galato de propilo, es, preferentemente, de 1:1 a 5:1, más preferentemente de aproximadamente 2:1 en peso.

El aditivo es, preferentemente, galato de propilo y, adecuadamente, la proporción entre la sal biliar y el galato de propilo es, preferentemente, de aproximadamente 2:1 en peso.

30 En una realización preferida de la invención, la sal biliar no conjugada es quenodesoxicolato y el aditivo es galato de propilo.

35 La cantidad de sal biliar no conjugada/aditivo (potenciador de la absorción) y el principio macromolecular activo en la composición de la invención se escoge para conseguir, en la capa de la barrera celular intestinal (pared intestinal), una concentración eficaz de sal biliar no conjugada/aditivo potenciador de la absorción para producir la potenciación de la absorción en presencia conjunta de una cantidad adecuada del principio macromolecular activo que, cuando se absorbe, ejercerá su efecto beneficioso normal. El practicante de la invención seleccionará las cantidades de la sal biliar no conjugada/aditivo potenciador de la absorción y la cantidad adecuada del principio macromolecular activo en base a la cantidad (por ejemplo, nivel de concentración en sangre) del principio macromolecular activo interesado que es necesaria para una efectividad terapéutica. Por ejemplo, la proporción en peso del peso total de la sal biliar no conjugada/aditivo potenciador de la absorción y el principio macromolecular activo en la mezcla contenida en la cápsula puede ser, preferentemente, de 1: a 200: 1, más preferentemente de 3: 1 a 100:1 y, más preferentemente, de 5:1 a 50:1.

45 La cantidad absoluta del principio macromolecular activo se seleccionaría en base a la dosificación de la sustancia requerida para ejercer el efecto beneficioso normal con respecto al régimen de dosificación usado y al paciente interesado. La determinación de estas cantidades de dosificación entra dentro del ámbito del practicante de la invención.

50 La composición de la invención puede comprender además uno o más compuestos potenciadores de la absorción, por ejemplo monoglicéridos de cadena media, agentes quelantes etc.

55 La composición de la invención pueden comprender, opcionalmente, cualquier aditivo convencional usado en la formulación de productos farmacéuticos, incluidos, por ejemplo, antioxidantes, antimicrobianos, agentes de suspensión, cargas, diluyentes, absorbentes, deslizantes, aglutinantes, agentes anti-formación de torta, lubricantes, disgregantes, agentes expansores, reguladores de la viscosidad, plastificantes y reguladores de la acidez (particularmente los que ajustan el medio intestinal a entre 7 y 7,5). Agentes expansores adecuados incluyen glicolato de almidón sódico, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, crospovidona y silicato de magnesio aluminio o mezclas de los mismos. El glicolato de almidón sódico y otros agentes expansores basados en polisacáridos pueden estar presentes en una cantidad de 5 a 10 % en peso. La crospovidona puede estar presente en una cantidad de 5 a 30 % en peso.

65 Típicamente, una composición de la presente invención comprende menos del 5 % en peso de agua. En la composición de la invención en la que la mezcla está contenida en una cápsula o comprimido, la formulación es, preferentemente, sustancialmente anhidra. En realizaciones más preferidas de la invención, la composición completa es sustancialmente anhidra. Sustancialmente anhidra en el contexto de la presente invención significa menos del 5 %, preferentemente menos de 1 % y más preferentemente menos de 0,5 % de agua en peso de la

mezcla.

La composición de la invención puede, en función del principio macromolecular activo usado en la misma, usarse en el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades del cuerpo humano o animal por terapia o, como alternativa, se puede usar para introducir macromoléculas esenciales para el diagnóstico de enfermedades y afecciones dentro del cuerpo humano o animal. Las composiciones de la invención son, preferentemente, composiciones farmacéuticas o cosméticas.

En la composición de la invención, la mezcla contenida en la cápsula puede ser un líquido, semisólido o gel, que está en forma de una solución o una dispersión de micropartículas. Es decir, el o los principios macromoleculares activos para absorción se incorporan en la formulación bien en forma de una solución o como una dispersión microparticulada. Como alternativa, la composición puede estar en forma de un sólido.

Las composiciones de la invención se producen adecuadamente preparando una mezcla sustancialmente anhidra del principio macromolecular activo y la sal biliar/aditivo potenciador de la absorción y, después, cargando cápsulas no recubiertas con la mezcla y, después, recubriéndolas con una mezcla polimérica adecuada para conseguir las propiedades de permeabilidad deseadas. Dependiendo de la naturaleza de los excipientes adicionales usados, la composición farmacéutica de la invención puede estar en forma líquida, sólida, semisólida o gel. En el caso de las formulaciones líquidas, semisólidas o en gel, estas pueden ser anhidras o acuosas.

Cuando el sitio de acción objetivo de la composición de la invención es el intestino, es deseable que la composición esté dentro de un recubrimiento entérico que puede aguantar en el estómago, de modo que los componentes de la formulación permanezcan juntos, sin diluir y en estrecha asociación hasta que alcanzan los tejidos del intestino delgado o el colon. Dichas formulaciones serán, adecuadamente, anhidras. Las composiciones en forma líquida se administrarán, adecuadamente, como cápsulas con recubrimiento entérico, mientras que las formulaciones sólidas se pueden administrar como cápsulas con recubrimiento entérico o en forma de comprimido, preferentemente comprimidos con recubrimiento entérico.

El recubrimiento entérico se escoge adecuadamente para que aguante las condiciones naturales del estómago y que se conviertan en permeables en la localización deseada en el intestino. Esto se determina, preferentemente, mediante las condiciones de pH que se modulan a lo largo del intestino. Aunque el sitio de acción es el intestino delgado, se prefiere que el recubrimiento entérico se haga permeable y libere sus contenidos a un pH de 3 a 7, preferentemente de 5,5 a 7, más preferentemente de 5,5 a 6,5.

Cuando el sitio de acción objetivo es el colon, se prefiere que el recubrimiento entérico se hace permeable y libera sus contenidos a un pH de 6,8 o superior.

Los recubrimientos entéricos son bien conocidos en la técnica e incluyen acetato de celulosa, ftalato, goma shellac y polimetacrilatos tales como los seleccionados de las series L y S de Eudragits, en concreto Eudragits L12.5P, L12.5, L100, L100-55, L30 0-55, S12.5P, S12.5 y S1 00. En la mezcla de recubrimiento también se pueden incluir plastificantes o agentes humectantes adecuados, tales como citrato de trietilo y polisorbato 80.

La selección de un recubrimiento adecuado para la cápsula, que es, preferentemente, un HPMC o una cápsula de gelatina, puede realizarla fácilmente el experto en la técnica según sus conocimientos y la literatura disponible que avala los productos Eudragit.

En las figuras adjuntas:

Las Figuras 1A y 1B muestran la solubilidad de una mezcla de quenodesoxicolato/galato de propilo (Fig. 1A) y de quenodesoxicolato solo ( Fig. 1B) en fluido intestinal simulado.

La Figura 2 muestra la solubilidad de una mezcla de desoxicolato/galato de propilo en fluido intestinal simulado.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitantes.

## Ejemplos

### Ejemplo 1 Preparación de mezcla de quenodesoxicolato/galato de propilo que contiene insulina como principio macromolecular activo

1 g de ácido quenodesoxicólico se disuelve en 3,4 g de solución de hidróxido sódico (30 mg/ml) con calentamiento. La solución se lleva a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,5 mediante la adición de más solución de hidróxido sódico. Después se añaden 500 mg de galato de propilo y se disuelven mediante agitación a temperatura ambiente. El pH se ajusta a 7,45 y se añaden 56,25 mg de insulina humana recombinante con agitación a 37 °C. Después de que todo el sólido se ha disuelto, la solución se lleva hasta un peso total de 8 g con agua destilada, se congela y se liofiliza durante la noche, dando un polvo cristalino seco.

Se prepara una formulación que contiene solo quenodesoxicolato de un modo idéntico al descrito anteriormente, a excepción de que se omite el galato de propilo cuando sea adecuado. Como anteriormente, el pH de la solución final antes de secar se ajusta hasta 7,4-7,5.

5 **Ejemplo 2. Preparación de la mezcla de quenodesoxicolato/hidroxianisol butilado**

Se usa un procedimiento idéntico al descrito en el Ejemplo 3, a excepción de que se usa hidroxianisol butilado en lugar de galato de propilo.

10 **Ejemplo 3 Disolución de quenodesoxicolato con o sin galato de pupilo en fluido intestinal simulado.**

Los fluidos intestinales simulados se preparan de acuerdo con las recetas indicadas más adelante, en las que "L" y "H" se refieren a diferentes concentraciones de sales en los fluidos, cero, baja y alta, respectivamente.

<b>Tampón de pH bajo (estado posprandial)</b>				
<b>Componente</b>	<b>pH 5,0/-</b>	<b>pH 5,0/B</b>	<b>pH 5,0/A</b>	
Ácido acético	8,65 g	8,65 g	8,65 g	
Taurocolato sódico	8,12 g	8,12 g	8,12 g	15 mM
Lecitina	2,8 g	2,8 g	2,8 g	3,75 mM
Cloruro potásico	-	7,7 g	15,2 g	
Agua destilada	1 litro	1 litro	1 litro	
Hidróxido sódico	hasta pH 5	hasta pH 5	hasta pH 5	
<b>Tampón de pH bajo (estado en ayunas)</b>				
<b>Componente</b>	<b>pH 6,5/-</b>	<b>pH 6,5/B</b>	<b>pH 6,5/A</b>	
Dihidrógeno fosfato potásico	3,9 g	3,9 g	3,9 g	
Taurocolato sódico	1,6 g	1,6 g	1,6 g	3m M
Lecitina	0,6 g	0,6 g	0,6 g	0,75 mM
Cloruro potásico	-	7,7 g	15,2 g	
Agua destilada	1 litro	1 litro	1 litro	
Hidróxido sódico	hasta pH 6,5	hasta pH 6,5	hasta pH 6,5	

15 6 x 10 mg de polvo seco preparado como en el ejemplo 1 se introducen en pocillos separados de una placa de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano y se añaden alícuotas sucesivos de 25 µl de SIF a intervalos de 15 minutos con incubación a 37 °C. La solubilidad se evalúa tras una mezcla suave determinando la claridad óptica del contenido de los pocillos en un lector de placas a 620 nm. La densidad óptica creciente (> 0,5) en los gráficos de la Figuras 1A y 1B indica la presencia de precipitados. Como se pueden ver, cuando se diluyen 10 mg de quenodesoxicolato en un volumen de 150 µl se produce precipitación en todas las condiciones analizadas, en contraste con la mezcla de quenodesoxicolato/galato de propilo, que permanece sin disolver en todas las variantes de fluido intestinal simulado analizado.

25 **Ejemplo 4. Disolución de la mezcla de quenodesoxicolato butilado/hidroxianisol butilado en fluido intestinal simulado.**

30 Se usan condiciones idénticas a las usadas en el Ejemplo 3, a excepción de que se usa una mezcla de quenodesoxicolato/hidroxianisol butilado como se prepara en el ejemplo 2. Tras la dilución de 10 mg en hasta 200 µl de todos los tampones de fluido intestinal descritos se obtienen soluciones esencialmente transparentes.

**Ejemplo 5 Disolución de la mezcla de desoxicolato/galato de propilo en fluido intestinal simulado.**

35 Se usan condiciones idénticas a las usadas en el Ejemplo 3, a excepción de que se usa ácido desoxicólico en lugar de ácido quenodesoxicólico y la proporción entre a sal biliar y el galato de propilo es de 1:1 en peso:peso. Tras la dilución de 10 mg en hasta 200 µl de tampón de fluido intestinal a pH 6,5 se obtienen soluciones esencialmente transparentes, en contraste con las formulaciones en las que se usa solo desoxicolato sódico. Los resultados se muestran en la Figura 2.

40 **Ejemplo 6. Eficacia in vivo de la mezcla de quenodesoxicolato/galato de propilo/insulina en cerdos jóvenes.**

45 Las formulaciones tal como se preparan en el ejemplo 1 (que contienen 100 UI de insulina, 66 mg de ácido quenodesoxicólico y 33 mg de galato de propilo o 100 UI de insulina y ácido quenodesoxicólico solo) se administran como polvos compactos a través de un estoma en el yeyuno de ocho cerdos jóvenes (cada uno de ~ 40 kg de peso). Los niveles de glucosa en sangre se miden a intervalos durante un periodo de seis horas y el cambio medio en la AUC de la glucosa en plasma se calcula en h.mmol/l. Como se puede observar en el resumen de datos siguiente, la

inclusión de PG en la formulación da un grado alto de reproducibilidad, y un mayor grado de eficacia.

	Número de respondedores	AUC
Insulina/Queno/PG	8/8	-3,23
Insulina/Queno solo	4/S	-1,40

5 **Ejemplo 7. Eficacia in vivo de comprimidos que contienen la mezcla de quenodesoxicolato/galato de propilo/calcitonina en cerdos jóvenes.**

10 Las formulaciones tal como se preparan en el ejemplo 1 (que contienen 1 mg de calcitonina de salmón (sCT, 5.000 UI), 66 mg de ácido quenodesoxicólico, 33 mg de galato de propilo, 1 mg de sílice ahumado y 20 mg de crospovidona) se administran como comprimidos compactos a través de un estoma en el yeyuno de ocho cerdos jóvenes (cada uno de ~ 40 kg de peso).

15 Los niveles de calcio en sangre se miden a intervalos durante un periodo de seis horas y el cambio medio en la AUC de la glucosa en plasma se calcula en h.mmol/l. Como se puede observar en el resumen de datos siguiente, la formulación da una disminución significativa de los niveles de calcio relacionada con sCT en comparación con el control.

Tratamiento	AUC	Desviación típica
Administración simulada	-0,03	0,23
400 UI de calcitonina de salmón S.C.	-1,79	1,18
Formulación i.j.	-2,35	1,03

20 **Ejemplo 8. Eficacia in vivo de cápsulas que contienen la mezcla de quenodesoxicolato/galato de propilo/insulina en cerdos jóvenes.**

25 Las formulaciones tal como se preparan en el ejemplo 1 (que contienen 100 UI de insulina, 66 mg de ácido quenodesoxicólico, 33 mg de galato de propilo, 1 mg de sílice ahumado, 22 mg de crospovidona y 13 mg de silicato de magnesio-aluminio) se administran como polvos secos dentro de una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa a través de un estoma en el yeyuno de cuatro cerdos jóvenes (cada uno de ~ 40 kg de peso). Se usa un grupo control que reciben solo PBS a través del estoma. Los niveles de glucosa en sangre se miden a intervalos durante un periodo de seis horas y el cambio medio en la AUC de la glucosa en plasma se calcula en h.mmol/l, mostrado en la siguiente Tabla.

Tratamiento	Respondedores	AUC
Administración simulada	4/4	-4,2
Formulación i.j.	0/4	-1,4

30 **Ejemplo 9. Eficacia in vivo de la mezcla de quenodesoxicolato/galato de propilo/insulina en voluntarios humanos sanos.**

35 Se prepara una formulación como en el ejemplo 1 que contiene sustancias activas y excipientes en las proporciones siguientes:

Insulina	87 UI
Galato de propilo	33 mg
Quenodesoxicolato	66 mg
Sílice ahumado	1 mg
Glicolato de almidón sódico	0,5 mg

40 Las cantidades de la formulación que contiene 170 UI y 340 UI se disuelven en 2 ml y 4 ml de agua destilada, respectivamente, y se administran a voluntarios sanos a través de una cánula naso-yeyunal. Se observa que los niveles de insulina aumentan a los diez minutos de la administración y los valores máximos obtenidos para los grupos tratados y control que se muestran en la tabla siguiente.

Tratamiento	Valor medio (pmol/litro)	s.d.
Control (todos los sujetos, sin tratamiento)	6,0	1,7
170 UI (3 sujetos)	25,0	3,6
340 UI (2 sujetos)	553,5	283,5



## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de:

- 5 (a) un principio macromolecular activo; y  
 (b) un ácido o sal biliar no conjugado; y  
 (c) un aditivo escogido de galato de propilo e hidroxianisol de butilo (BHA) y análogos y derivados del mismo, o mezclas del mismo; en el que dichos análogos y derivados de galato de propilo son ésteres de alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada de ácido gálico y los compuestos  
 10 están sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada y los análogos y derivados de BHA son análogos y derivados de hidroxianisol en los que el grupo metoxi unido al anillo aromático y/o al hidrógeno orto del grupo hidroxilo están sustituidos por alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada, sustituidos o  
 15 insustituidos en cualquier posición por átomos de halógeno;

en la que la mezcla comprende al menos 1 % en peso del aditivo (c).

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende menos del 5% en peso de agua,

20 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la composición está recubierta con un recubrimiento entérico que se hace permeable a un pH de 3 a 7.

4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la proporción en peso de la sal biliar no conjugada/aditivo ( b + c) con el principio macromolecular activo es al menos 5:1.

25 5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la mezcla está en forma de una solución o una dispersión de micropartículas.

30 6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la mezcla está en forma sólida.

7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el principio macromolecular activo es un polipéptido o proteína, polinucleótido, polisacárido o una mezcla de los mismos.

35 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el principio macromolecular activo se escoge de insulina, calcitonina, hormona de crecimiento, hormona paratiroidea o eritropoyetina y derivados y análogos de los mismos, bien sintéticos o de fuentes naturales, conforme a estructuras derivadas de origen humano o animal, o es GLP1, GCSF, o ARN de cadena sencilla, doble o triple.

40 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el principio macromolecular activo es insulina, calcitonina, hormona paratiroidea o un derivado o análogo de las mismas, bien sintéticas o de fuentes naturales, conforme a estructuras derivadas de origen humano o animal.

45 10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el principio macromolecular activo es insulina o un derivado o análogo de las mismas, bien sintéticas o de fuentes naturales, conforme a estructuras derivadas de origen humano o animal y la composición comprende además un agente de sensibilización a la insulina.

50 11. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el ácido o sal biliar no conjugado es quenodesoxicolato.

12. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para usar en el tratamiento terapéutico o diagnóstico del cuerpo humano o animal.

55 13. Uso de una sal o ácido biliar no conjugado, junto con un aditivo escogido de galato de propilo y BHA y análogos y derivados del mismo, o mezclas del mismo en la fabricación de un medicamento que contiene un principio macromolecular activo; siendo dicho medicamento una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 con el fin de potenciar la absorción del principio macromolecular activo en el cuerpo humano o animal, en la que dichos análogos y derivados de galato de propilo son ésteres de alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada de ácido gálico y los compuestos están sustituidos  
 60 opcionalmente con halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada y los análogos y derivados de BHA son análogos y derivados de hidroxianisol en los que el grupo metoxi unido al anillo aromático y/o al hidrógeno orto del grupo hidroxilo están sustituidos por alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada, sustituidos o insustituidos en cualquier posición por átomos de halógeno.

65

- 5 14. Un aditivo escogido de galato de propilo y BHA, y análogos y derivados del mismo, o mezclas del mismo, para usar junto con un ácido o sal biliar no conjugado en una composición farmacéutica como potenciador para la absorción de macromoléculas a lo largo de la pared intestinal, en el que dichos análogos y derivados de galato de propilo son ésteres de alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada de ácido gálico y los compuestos están sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada y los análogos y derivados de BHA son análogos y derivados de hidroxianisol en los que el grupo metoxi unido al anillo aromático y/o al hidrógeno orto del grupo hidroxilo están sustituidos por alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltio C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada, sustituidos o insustituidos en cualquier posición por átomos de halógeno;
- 10 15. Un aditivo de acuerdo con la reivindicación 14 para un uso como se ha definido en la reivindicación 14, en el que la(s) macromolécula(s) que se va(n) a absorber es un polipéptido o proteína, polinucleótido, polisacárido o una mezcla de los mismos.
- 15 16. Un aditivo de acuerdo con la reivindicación 14 para un uso como se ha definido en la reivindicación 15, en el que la(s) macromolécula(s) que se va(n) a absorber se escogen de insulina, calcitonina, hormona de crecimiento, hormona paratiroidea o eritropoyetina y derivados y análogos de los mismos, bien sintéticos o de fuentes naturales, conforme a estructuras derivadas de origen humano o animal, o es GLP1, GCSF, o ARN de cadena sencilla, doble o triple.
- 20 17. Un aditivo de acuerdo con la reivindicación 14 para un uso como se ha definido en la reivindicación 16, en el que la(s) macromolécula(s) que se va(n) a absorber es insulina, calcitonina, hormona paratiroidea o un derivado o análogo de las mismas, bien sintéticas o de fuentes naturales, conforme a estructuras derivadas de origen humano o animal.
- 25 18. Un aditivo de acuerdo con la reivindicación 14 para un uso como se ha definido en la reivindicación 17, en el que la(s) macromolécula(s) que se va(n) a absorber es insulina o derivado o análogo de las mismas, bien sintéticas o de fuentes naturales, conforme a estructuras derivadas de origen humano o animal, y también hay presente un agente sensibilizador a insulina.
- 30 19. Un aditivo de acuerdo con la reivindicación 14 para un uso como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en el que la composición comprende menos del 5% en peso de agua.
- 35 20. Un aditivo de acuerdo con la reivindicación 14 para un uso como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en el que la(s) macromolécula(s) que se va(n) a absorber se incorpora(n) en el aditivo en forma de una solución, como una dispersión de micropartículas o como un sólido.

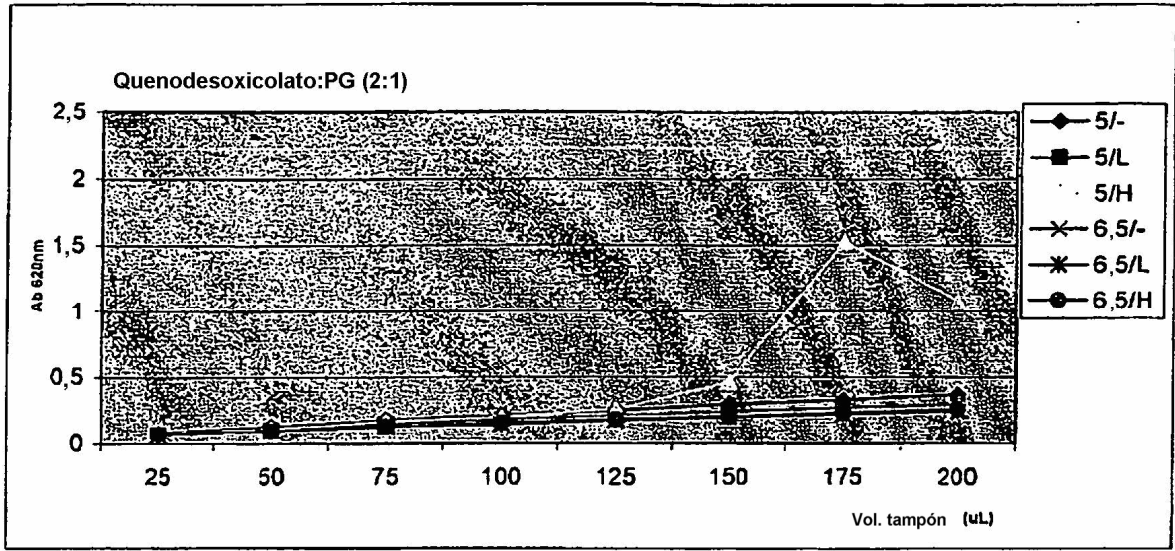


FIGURA 1A

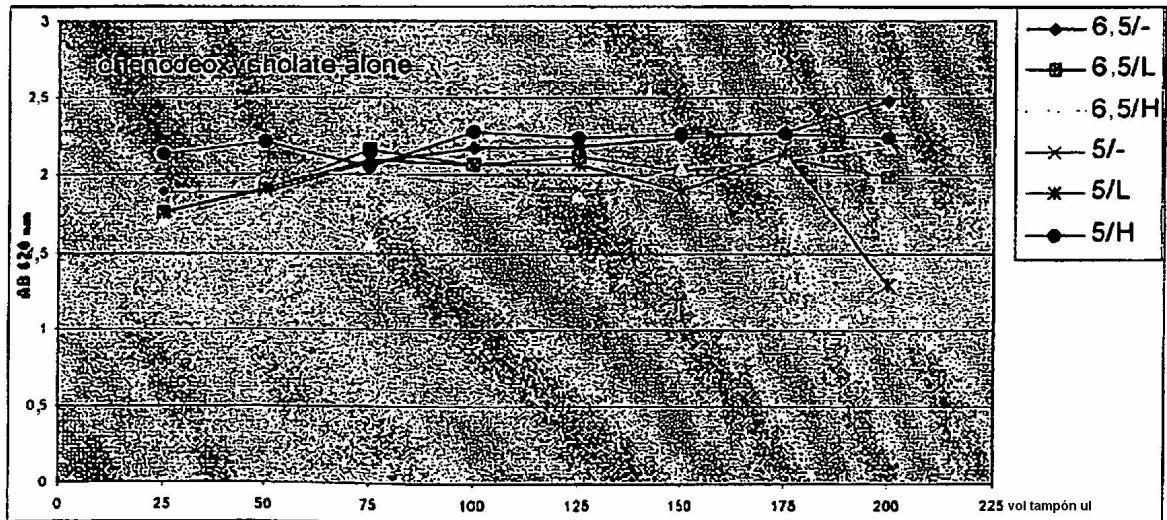


FIGURA 1B

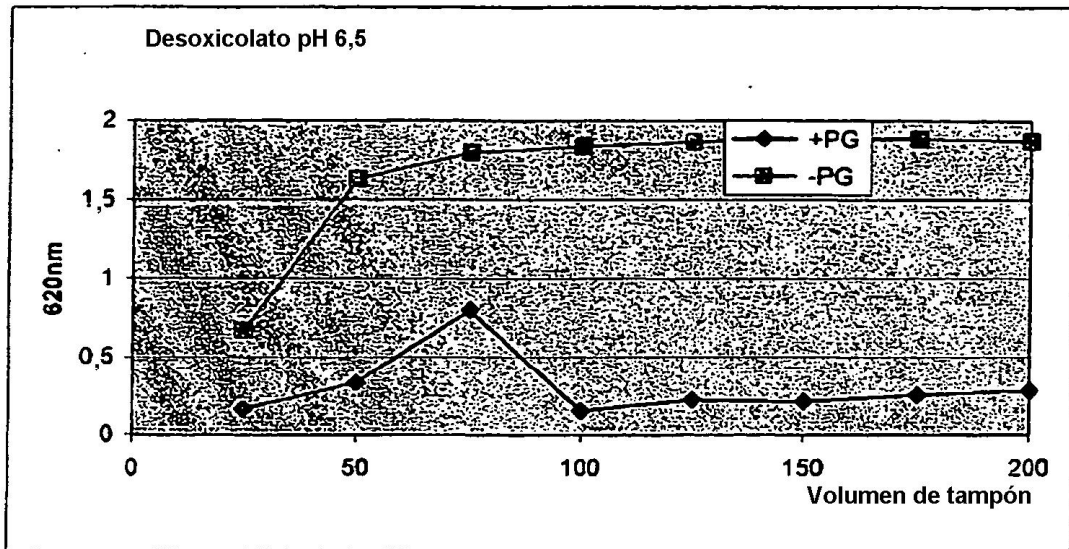


FIGURA 2