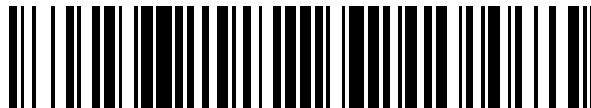


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 573**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/23** (2006.01)  
**A61K 38/28** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 19/10** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2007 E 07705223 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 1986678**

54 Título: **Ayudantes de disolución para administración oral de péptidos, que comprenden una biguanida**

30 Prioridad:

**17.02.2006 GB 0603252**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.02.2014**

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:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 444 573 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

Ayudantes de disolución para administración oral de péptidos, que comprenden una biguanida

Esta invención se refiere al uso de ciertos alcoholes aromáticos como mejoradores de la absorción para facilitar el paso de péptidos, proteínas y otras macromoléculas a través de la pared intestinal, y en particular, al uso de nuevos agentes para ayudar en la disolución de dichos alcoholes aromáticos, con el fin de mejorar la disponibilidad de tales agentes en fluidos biológicos, en los que en circunstancias normales ellos son extremadamente poco solubles.

Se ha registrado previamente en el documento WO 2004/091584 que alcoholes aromáticos tales como galato de propilo, butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno pueden actuar como mejoradores de la absorción de péptidos y proteínas a través de superficies mucosales tales como el intestino, y la acción de estos agentes se maximiza cuando se formulan en combinación con otros agentes que aumentan su disolución en medios acuosos. Son ejemplos de dichos ayudantes de disolución previamente citados las sales biliares tales como desoxicolato de sodio, y quenodesoxicolato de sodio. El documento WO-A-2004/091667 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un fármaco macromolecular, tal como insulina y calcitonina, los alcoholes aromáticos mejoradores de la absorción, BHA, BHT o galato de propilo y un ácido o sal biliar no conjugado.

Basándose en las enseñanzas de esta técnica anterior, un experto en la técnica podría llegar a la conclusión de que, para obtener resultados satisfactorios, un ayudante de disolución necesita presentar actividad tensioactiva, preferiblemente formando micelas, como hacen las sales biliares, y de hecho, una de las funciones biológicas de las sales biliares *in vivo* es ayudar a la disolución de los componentes de la dieta, particularmente los lípidos, en el intestino.

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que una clase nueva y no relacionada de moléculas pequeñas también es capaz de actuar como ayudantes de disolución para los alcoholes aromáticos poco solubles, a pesar de que estas moléculas no presentan propiedades tensioactivas, y tienen poca tendencia a formar micelas. Esta clase de moléculas pequeñas comprende biguanidas sustituidas, de las cuales son ejemplos típicos la metformina y la fenformina.

La acción de las biguanidas como ayudantes de disolución parece que es específica para los alcoholes aromáticos, y no se extiende a otras clases de moléculas tales como el colesterol o los ácidos grasos, para las que las sales biliares son bien conocidas como agentes solubilizantes. Por consiguiente, se puede llegar a la conclusión de que no hay nada acerca de las sales biliares, desde un punto de vista estructural ni funcional, que pudiera llevar a un experto a suponer que las biguanidas deberían compartir también sus propiedades como ayudantes de disolución.

Las biguanidas se pueden formular conjuntamente con alcoholes aromáticos poco solubles como excipientes para obtener formulaciones farmacéuticas administradas a las mucosas que contienen una o más macromoléculas activas, cuyo paso a través de la barrera mucosal se mejora como resultado de ser administradas en combinación con la mezcla de biguanida/alcohol aromático.

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

(a) una macromolécula activa; y

(b) un alcohol aromático mejorador de la absorción elegido de galato de propilo, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA) y ciertos análogos y derivados de los mismos, y

(c) una biguanida capaz de aumentar la solubilidad del alcohol aromático mejorador de la absorción en medio acuoso,

en donde el alcohol aromático mejorador de la absorción está presente en una cantidad, en peso, mayor o igual que la de la macromolécula activa.

La invención proporciona también un alcohol aromático elegido de galato de propilo, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y ciertos análogos y derivados de los mismos, junto con una biguanida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, capaz de mejorar la solubilidad del alcohol aromático en un medio acuoso, para uso en un método para mejorar la absorción de macromoléculas a través de la pared intestinal.

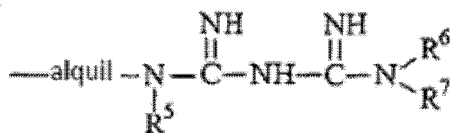
En otra realización, la invención proporciona el uso de un alcohol aromático elegido de galato de propilo, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y ciertos análogos y derivados de los mismos, junto con una biguanida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, capaz de mejorar la solubilidad del alcohol aromático en un medio acuoso, en la fabricación de un medicamento que contiene una macromolécula activa, con el fin de mejorar la absorción de la macromolécula activa en el cuerpo humano o animal.

La característica común de la serie de moléculas que actúan como ayudantes de disolución descritas en esta invención es el núcleo de biguanida, y las moléculas con una variedad de sustituciones en el núcleo de biguanida presentan la actividad deseada. Con el fin de evaluar la idoneidad de una biguanida para uso como ayudante de disolución, se puede seguir el siguiente procedimiento. Típicamente, se prepara una solución de la biguanida en agua a una concentración de 100 mg/ml, calentando si fuera necesario, y con el apropiado ajuste de pH, si no se obtuviera una solución inmediatamente. A 1 ml de la solución, se añaden 25 mg de galato de propilo, y se calienta la mezcla agitando durante media hora. Si se obtiene una solución límpida, se puede considerar que la biguanida sustituida es adecuada para uso como ayudante de disolución.

Las biguanidas para uso en la presente invención tendrán apropiadamente la siguiente fórmula



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se eligen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol y tetraetilenglicol, o uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> puede ser



15 donde R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se eligen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol y tetraetilenglicol.

20 Los sustituyentes de los grupos alquilo y fenilo incluyen halo, p.ej. cloro, bromo, fluoro o yodo, hidroxilo y amino. Los grupos alquilo tienen preferiblemente de 1 a 6 carbonos, y pueden ser saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificada. La biguanida puede estar incluida en la composición de la invención como una sal farmacéuticamente aceptable.

Las biguanidas preferidas para uso en la presente invención incluyen metformina, fenformina y clorhexidina o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadamente el cloruro, bromuro, yoduro o sales de ácidos orgánicos tales como el acetato, propionato, mesilato (metilsulfonato) o glucuronato.

25 La biguanida puede estar presente en la composición en una cantidad de al menos 50 % en peso, preferiblemente de 60 a 95 % y más preferiblemente de 80 a 90 %.

30 El alcohol aromático mejorador de la absorción puede ser galato de propilo o un análogo o un derivado del mismo, y, preferiblemente es galato de propilo. Los análogos y derivados de galato de propilo son ésteres de ácido gálico y alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-12</sub> o alquilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-12</sub> o alquilo C<sub>2-12</sub>, de cadena lineal o ramificada. El alcohol aromático mejorador de la absorción se puede elegir también de BHT, BHA y análogos y derivados de los mismos. Los análogos y derivados de BHT o BHA son hidroxitolueno o hidroxianisol en donde el grupo metilo o el grupo metoxi unido al anillo aromático y/o el hidrógeno en posición orto con respecto al grupo hidroxilo están reemplazados por alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-12</sub> o alquilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada, ya sea insustituidos o sustituidos en cualquier posición con halógeno. Preferiblemente, el alcohol aromático mejorador de la absorción se elige entre galato de propilo, BHT y BHA.

40 Los alcoholes aromáticos descritos anteriormente que se utilizan en la práctica farmacéutica como antioxidantes se incluyen a concentraciones de hasta el 0,1 % p/v de la formulación total (véanse las entradas para los compuestos individuales en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, Eds Wade & Weller, The Pharmaceutical Press, London UK, 2ª edición 1994). En general se considera que concentraciones más altas de los compuestos no dan ningún beneficio antioxidante añadido, y por lo tanto la práctica farmacéutica estándar es la de restringir la concentración de los antioxidantes en las formulaciones a no más del 0,1 %. Cuando se usan como mejoradores de la absorción según la presente invención, sin embargo, la eficacia de estos compuestos depende de la concentración hasta un nivel mucho más alto, y sus proporciones en una formulación farmacéutica son mucho más altas que las descritas previamente en la técnica anterior.

Por ejemplo, el documento WO-A-0222158 proporciona composiciones que comprenden ciclosporina (no una macromolécula) y que contienen BHA, BHT y PG (galato de propilo) generalmente como antioxidantes. Aunque no se dan concentraciones específicas de los antioxidantes, el uso de los compuestos como antioxidantes sugiere un nivel no superior al 0,1 % en peso.

- 5 El alcohol puede estar presente en la composición en una cantidad de 5 a 30 % en peso, preferiblemente de 10 a 20 %.

10 Las macromoléculas activas que están dentro del alcance de la invención incluyen todas las moléculas capaces de tener un efecto beneficioso cuando son absorbidas dentro del 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. Las macromoléculas activas pueden ser de origen natural (biológico), sintético o semi-sintético.

Las macromoléculas se definen preferiblemente como moléculas que tienen un peso molecular superior a 1000 Da, preferiblemente superior a 2000 Da y lo más preferiblemente superior a 3000 Da. Los ejemplos de macromoléculas activas, incluyen:

- 15 1. Polipéptidos y proteínas tales como insulina; calcitonina; seroalbúmina humana; hormona de crecimiento; factores liberadores de la hormona de crecimiento; galanina; hormona paratiroidea; péptido YY; oxintomodulina; proteínas de coagulación de la sangre tales como cininógeno, protrombina, fibrinógeno, factor VII, factor VIII o factor IX; eritropoyetinas y miméticos de la EPO; factores estimulantes de colonias incluyendo GCSF y GMCSF; factores de crecimiento derivados de plaquetas, factores de crecimiento epidérmico, factores de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento transformante; GLP-1; exendina; leptina; GAG; citocinas; factores de crecimiento tipo
- 20 insulina; factores de inducción de hueso y 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-1a, interferón alfa; TNF alfa; TNF beta; TGF-beta; fragmentos A y B de la toxina del cólera; fragmentos A y B de la enterotoxina de *E. coli*; secretina; enzimas que incluyen histona-desacetilasa, superóxido-dismutasa, catalasa, adenosina-desaminasa, timidina-cinasa, citosina-desaminasa, proteasas, lipasas, carbohidrasas, nucleotidasas, polimerasas, cinasas y fosfatasa; 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 la proteína de transferencia del éster de colesterol, proteína de transferencia de fosfolípidos, proteína de unión a HDL; proteínas del tejido conjuntivo tales como colágeno, elastina o fibronectina; una proteína muscular tal como actina, miosina, distrofina o
- 30 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 las células; una molécula de señalización tal como una proteína de señalización intracelular o una proteína de señalización extracelular (p.ej. una hormona); factores tróficos tales como BDNF, CNTF, NGF, IGF, GMF, aFGF, bFGF, VEGF, NT3, T3 y HARP; apolipoproteínas; moléculas de anticuerpos; receptores en forma soluble tales como receptores de células T y receptores de citocinas, interferones o quimiocinas; proteínas o péptidos que contienen epítopos y fragmentos antigénicos; y derivados, conjugados y variantes de secuencia de cualquiera de los anteriores. Estas y otras proteínas se pueden derivar de fuentes humanas, vegetales, animales, bacterianas o fúngicas, y se pueden extraer de fuentes naturales, se pueden preparar como recombinantes mediante fermentación o se pueden sintetizar químicamente.
- 35 2. Polinucleótidos tales como ADN de cadena única, doble o triple, lineal de cadena larga o circular, ARN de cadena única, doble o triple, oligonucleótidos tales como ADN o ARN antisentido, y análogos de los mismos, incluyendo ANP (ácidos nucleicos peptídicos) y derivados de fosfotioato. En una realización se prefiere que los polinucleótidos usados en la invención contengan un motivo CpG. La secuencia codificadora del polinucleótido puede codificar un producto terapéutico, en particular la secuencia codificadora puede codificar una proteína extracelular (p.ej., una
- 40 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., cininógeno, protrombina, fibrinógeno, factor VII, factor VIII o factor IX); una enzima, tal como una enzima catabólica, anabólica gastrointestinal, metabólica (p.ej., glucólisis o ciclo de Krebs) o una enzima de señalización celular, una enzima que rompe o modifica los lípidos, ácidos grasos, glucógeno, aminoácidos, proteínas, nucleótidos, polinucleótidos (p.ej., ADN o ARN) o carbohidratos (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
- 45 cinasa 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 del 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 que 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
- 50 55

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, interferones o quimiocinas mencionados anteriormente) o un marcador de superficie celular (p.ej., marcador de superficie celular de macrófagos, células T, células B, células 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 depresor tumoral (p.ej., p53, Rb, Rap1A, DCC o k-rev); una proteína suicida (timidina-cinasa o citosina-desaminasa); o un represor génico. Las proteínas y péptidos codificados por los polinucleótidos útiles en la invención pueden ser inmunogénicas, esto es contienen un antígeno específico para la actividad de la proteína frente a la cual son generados anticuerpos por el sistema inmunitario.

El polinucleótido puede tener secuencias de control unidas de forma operativa a la secuencia codificadora. Las secuencias de control pueden ser, típicamente, las de cualquier eucariota o de un virus que infecta a dichos eucariotas. El polinucleótido puede comprender un origen de replicación.

Los polinucleótidos se pueden modificar químicamente. Esto puede mejorar su resistencia a las nucleasas o puede mejorar su capacidad para entrar en las células. Por ejemplo, se pueden usar oligonucleótidos con fosforotioato. Otros análogos de desoxinucleótidos incluyen metilfosfonatos, fosforoamidatos, fosforoditioatos, N3'P5'-fosforoamidatos y fosforotioatos de oligorribonucleótidos y sus análogos 2'-O-alkilo y metilfosfonatos de 2'-O-metilribonucleótido. Alternativamente se pueden usar oligonucleótidos de cadena principal mixta (MBO). Los MBO contienen segmentos de oligodesoxinucleótidos con fosfotioato y segmentos colocados apropiadamente de oligodesoxinucleótidos u oligorribonucleótidos modificados. Los MBO tienen segmentos de enlaces de fosforotioato y otros segmentos de otros oligonucleótidos modificados, tal como metilfosfonato, que no es iónico y es muy resistente a las nucleasas o 2'-O-alkiloligorribonucleótidos.

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

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

4. Cualquiera o todos los anteriores, ya sea por separado o en combinación uno con otro (por ejemplo en la forma de un heteroconjugado) o con agentes adicionales.

En realizaciones preferidas de la invención, la macromolécula activa a ser absorbida se selecciona de calcitoninas, insulina, heparina de bajo peso molecular, eritropoyetina, factor estimulante de colonias, incluyendo el factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos monocitos (GMCSF), interferones, péptido C, proteína 1 similar a glucagón (GLP-1), hormona de crecimiento humana y hormona paratiroidea y análogos y fragmentos de los mismos.

En las composiciones de la invención, el alcohol aromático mejorador de la absorción está presente en una cantidad (en peso) mayor o igual que la de la macromolécula activa. Esto proporciona una concentración efectiva de alcohol aromático mejorador de la absorción en la capa barrera de células intestinales (pared intestinal) de tal modo que se produce una mejor absorción en la co-presencia de una cantidad apropiada de la macromolécula activa que, cuando se absorbe, ejercerá su efecto beneficioso normal. Las cantidades del alcohol aromático mejorador de la absorción y de la macromolécula activa se seleccionan fácilmente en base a la cantidad (por ejemplo, nivel de concentración sanguínea) de la macromolécula activa implicada que es necesaria para la eficacia terapéutica. La relación en peso del alcohol aromático mejorador de la absorción a la macromolécula activa en la mezcla contenida en la cápsula es de modo adecuado al menos 1:1, preferiblemente al menos 5:1, por ejemplo de 1:1 a 100:1, preferiblemente de 3:1 a 50:1, lo más preferiblemente de 5:1 a 20:1.

La relación de biguanida al alcohol aromático mejorador de la absorción es de modo adecuado al menos 2:1 en peso, preferiblemente de 2:1 a 10:1, y lo más preferiblemente de 2:1 a 5:1.

La cantidad absoluta de la macromolécula activa se debe seleccionar en base a la dosis de la sustancia necesaria para ejercer el efecto beneficioso normal con respecto al régimen posológico usado y al paciente implicado. La determinación de estas cantidades es parte de la responsabilidad del profesional que aplica la invención.

En la composición para administración oral se prefiere que el contenido de la cápsula comprenda una cantidad adecuada de la macromolécula activa para alcanzar su efecto terapéutico normal. Por ejemplo, la composición

puede contener de 0,05 a 50 %, preferiblemente de 0,1 a 25 %, más preferiblemente de 0,1 a 10 % en peso de la macromolécula activa basado en el peso del contenido de la cápsula (sin incluir la propia cápsula).

La composición de la invención puede comprender además uno o más de otros compuestos mejoradores de la absorción, por ejemplo ácidos grasos de cadena media y monoglicéridos de cadena media.

- 5 La composición de la invención puede comprender opcionalmente además, cualquier aditivo convencional usado en la formulación de productos farmacéuticos, incluyendo, por ejemplo, antioxidantes, antimicrobianos, agentes de suspensión, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes de hinchamiento, reguladores de la viscosidad, plastificantes y reguladores de la acidez (particularmente aquellos para ajustar el medio intestinal entre 7 y 7,5) e inhibidores de la proteasa tales como aprotinina, inhibidor de tripsina de soja o gabexato-mesilato.
- 10 La composición de la invención puede comprender opcionalmente además sustancias activas adicionales que pueden aumentar la acción deseada de la composición de una manera sinérgica. Por ejemplo, cuando la macromolécula activa es insulina, la composición puede comprender también un sensibilizador de insulina capaz de aumentar la respuesta del cuerpo a la insulina absorbida. Son ejemplos de sensibilizadores que se podrían emplear de esta forma las troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y otros miembros de la clase de moléculas de glitazona.
- 15 En la composición de la invención cuando la mezcla está contenida en una cápsula o comprimido que comprende el alcohol aromático mejorador de la absorción y la macromolécula activa, la formulación es preferiblemente sustancialmente anhidra. En las realizaciones de la invención más preferidas la composición completa es sustancialmente anhidra. Sustancialmente anhidra en el contexto de esta invención significa menos del 5 %, preferiblemente menos del 1 % y más preferiblemente menos del 0,5 % de agua, en peso, de la mezcla.
- 20 Las composiciones de la invención, dependiendo de la macromolécula activa usada en ellas, pueden ser utilizadas en el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades del cuerpo humano o animal como terapia o, alternativamente, pueden ser utilizadas para introducir macromoléculas esenciales para el diagnóstico de enfermedades y afecciones dentro del cuerpo humano o animal. Las composiciones de la invención son, preferiblemente, composiciones farmacéuticas o cosméticas.
- 25 Las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de la diabetes cuando la composición puede comprender insulina, péptido C o GLP-1 o una mezcla de los mismos como principio activo, en el tratamiento de la osteoporosis cuando la composición puede comprender calcitonina o PTH (hormona paratiroidea) o una mezcla de las mismas, en el tratamiento de la osteoartritis, cuando la composición puede comprender calcitonina, en el tratamiento de la obesidad, donde la composición puede comprender péptido YY u oxintomodulina o una mezcla de los mismos, o en el tratamiento del cáncer, donde la composición puede comprender eritropoyetina, GCSF, GMCSF o una mezcla de los mismos.
- 30

En las composiciones de la invención la mezcla contenida en la cápsula puede ser un líquido, un semisólido o un gel, que está en forma de una solución o de una dispersión de micropartículas. Es decir, la macromolécula o macromoléculas activas para absorción se incorporan a la formulación bien en forma de una solución o bien como una dispersión de micropartículas. Alternativamente, la composición puede estar en la forma de un sólido.

- 35 Las composiciones de la invención se producen de modo adecuado preparando una mezcla sustancialmente anhidra de la macromolécula activa y el alcohol aromático mejorador de la absorción y después, opcionalmente llenando con la mezcla cápsulas no recubiertas y, recubriéndolas opcionalmente con una mezcla polimérica apropiada para conseguir las propiedades de permeabilidad deseadas.

- 40 Dependiendo de la naturaleza de los excipientes adicionales empleados, la composición farmacéutica de la invención puede estar en forma líquida, sólida, semisólida o de gel. La composición farmacéutica de la invención es adecuada para administración por cualquier vía que dé acceso a diferentes tejidos mucosales tales como la mucosa bucal y sublingual, la nasal, el paladar, los pulmones, el recto, el tracto intestinal (incluyendo el intestino delgado y el grueso) y la vagina. En el caso de las formulaciones líquidas, semisólidas o en gel, éstas pueden ser anhidras o acuosas.
- 45

- Cuando el sitio de acción pretendido de la composición de la invención es el intestino, es deseable que la composición esté protegida por un recubrimiento entérico que pueda resistir en el estómago, de modo que los componentes de la formulación permanezcan juntos, sin diluir y en estrecha asociación hasta que alcancen los tejidos del intestino delgado o del colon. Dichas formulaciones serán, adecuadamente, anhidras. Las composiciones en forma líquida se administrarán, de modo adecuado, como cápsulas con recubrimiento entérico, mientras que las formulaciones sólidas se pueden administrar como cápsulas con recubrimiento entérico o en forma de comprimidos.
- 50

El recubrimiento entérico se escoge apropiadamente para que resista las condiciones naturales del estómago y para que se haga permeable en la localización deseada del intestino. Esto se determina preferiblemente, mediante las condiciones de pH que se modulan a lo largo de todo el intestino. Cuando el sitio de acción es el intestino delgado,

es preferible que el recubrimiento entérico se haga permeable y libere su contenido a un pH de 3 a 7, preferiblemente de 5,5 a 7, más preferiblemente de 5,5 a 6,5. Cuando el sitio de acción objetivo es el colon, es preferible que el recubrimiento entérico se haga permeable y libere su contenido a un pH de 6,8 o superior.

5 Los recubrimientos entéricos adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen polimetacrilatos tales como los seleccionados de las series L y S de Eudragits, en particular Eudragits L12.5P, L12.5, L100, L100-55, L30 D-55, S12.5P, S12.5P, S12.5 y S100. La selección de un recubrimiento apropiado para la cápsula, que es preferiblemente una cápsula de gelatina, puede ser realizada fácilmente por los expertos en la técnica basándose en sus conocimientos y en la bibliografía disponible que avala los productos Eudragit.

10 Cuando el sitio de acción pretendido es la mucosa nasal, la formulación puede estar en la forma de una solución acuosa o como un polvo seco, que se puede administrar como una pulverización.

Cuando el sitio de acción pretendido es el recto, un método apropiado de administración es como un líquido anhidro o un sólido incluido dentro de una cubierta capsular, o incorporado en la matriz de un supositorio erosionable.

Para aplicación vaginal, la administración de la formulación también es en forma de gel.

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

## 15 Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de una formulación que contiene metformina y galato de propilo

20 A 1 g de metformina, se añaden 1,83 g de agua destilada. Se calienta entonces la mezcla hasta aproximadamente 60 °C con agitación suave hasta que se disuelva todo el sólido. Se añaden a la solución límpida 250 mg de galato de propilo. Se calienta entonces la mezcla hasta aproximadamente 60 °C con agitación suave hasta que se disuelva todo el sólido. Se ajusta el pH a 5,5 mediante adición de aproximadamente 25 ul de hidróxido de sodio. Se obtiene una solución homogénea que permanece límpida a temperatura ambiente.

Ejemplo 2. Preparación de una formulación que contiene fenformina y galato de propilo

25 Se prepara una formulación de fenformina/galato de propilo como se describe en el ejemplo 1 excepto que la metformina es reemplazada por fenformina. Se obtiene una solución homogénea que permanece límpida a temperatura ambiente.

Ejemplo 3. Preparación de una formulación que contiene digluconato de clorhexidina y galato de propilo

30 Se diluye una solución de digluconato de clorhexidina a 200 mg/ml, dos veces con agua destilada dando una solución de 100 mg/ml. A 10 ml de esta solución se añaden 250 mg de galato de propilo. Se calienta entonces la mezcla hasta aproximadamente 60 °C con agitación suave hasta que se disuelva todo el sólido. Se ajusta el pH a 5,5 mediante adición de aproximadamente 25 ul de hidróxido de sodio 1 M. Se obtiene una solución homogénea que permanece límpida a temperatura ambiente.

Ejemplo 4. Preparación de una formulación que contiene metformina y butilhidroxitolueno (BHT)

35 A 400 mg de metformina, se añaden 4,0 g de agua destilada. Se calienta entonces la mezcla hasta aproximadamente 70 °C con agitación suave hasta que se disuelva todo el sólido. Se añaden a la solución límpida 40 mg de BHT. Se calienta entonces la mezcla hasta aproximadamente 70 °C con agitación suave hasta que se disuelva todo el sólido. Se obtiene una solución homogénea que permanece límpida a temperatura ambiente.

Ejemplo 5. Preparación de una formulación que contiene fenformina y butilhidroxitolueno (BHT)

40 A 400 mg de fenformina, se añaden 4,0 g de agua destilada. Se calienta entonces la mezcla hasta aproximadamente 70 °C con agitación suave hasta que se disuelva todo el sólido. Se añaden a la solución límpida 100 mg de BHT. Se calienta entonces la mezcla hasta aproximadamente 70 °C con agitación suave hasta que se disuelva todo el sólido. Se obtiene una solución homogénea que permanece límpida a temperatura ambiente.

Ejemplo 6. Preparación de una formulación que contiene fenformina y butilhidroxianisol (BHA)

45 El método de preparación para la formulación de metformina/BHA es como se describe en el ejemplo 5 excepto que el BHT es reemplazado por BHA. Se obtiene una solución homogénea que permanece límpida a temperatura ambiente.

Ejemplo 7. Preparación de una formulación que contiene metformina, galato de propilo e insulina

La solución de metformina/galato de propilo se prepara como se describe en el ejemplo 1. La solución obtenida se enfría entonces a 37 °C y se añaden 28,1 mg de insulina. Se incuba después la mezcla a 37 °C con agitación hasta que la insulina se disuelva completamente. Se congela entonces la solución rápidamente a -20 °C, se incuba adicionalmente a -20 °C durante 1 hora y después se liofiliza durante la noche, mediante exposición a un vacío de 1 mbar. La torta de polvo seco se pasa después a través de un tamiz, de manera que se obtiene un polvo fino.

Ejemplo 8. Disolución de una formulación que contiene metformina, galato de propilo e insulina

Se pesan 244 mg del polvo de metformina/PG/insulina en un vial de 8 ml que se transfiere después a un baño de agua a 37 °C. Se introduce en la muestra 1 ml de fluido intestinal simulado de pH 5,5 pre-calentado a 37 °C, y se incuba entonces a 37 °C. Se disuelve el polvo antes de 10 minutos. Se transfieren 100 ul de la solución a un pocillo de la microplaca y se mide la absorbancia a 620 nm y 492 nm. La densidad óptica de las soluciones es similar a la del fluido intestinal simulado solo, demostrando que la solución es límpida y está libre de partículas, y no se observa ninguna dispersión.

Muestra	Absorbancia a 492 nm	Absorbancia a 620 nm
Polvo	0,064	0,038
Fluido intestinal	0,038	0,043

Ejemplo 9. Eficacia *in vivo* de la mezcla de hidrocloreuro de metformina/galato de propilo/insulina en cerdos jóvenes

Las formulaciones tal como se preparan en el ejemplo 7 se mezclan con el agente hinchante y el deslizante, y se llena el polvo seco en cápsulas, teniendo cada una los componentes en las proporciones que se muestran más adelante. Se preparan para comparación formulaciones que contienen quenodesoxicolato en lugar de metformina, y calcitonina de salmón en lugar de insulina. Todas las formulaciones tienen cantidades idénticas de galato de propilo por cápsula.

	41B	90A	88E
Insulina	3,75 mg	3,75 mg	
Calcitonina			1,00 mg
Metformina		133,4 mg	133,4 mg
Quenodesoxicolato	70,60 mg		
Galato de propilo	33,35 mg	33,35 mg	33,35 mg
Glicolato sódico de almidón	9,69 mg	15,15 mg	15,15 mg
Sílice de pirólisis	1,08 mg	1,67 mg	1,67 mg
Inhibidor de tripsina de soja			10,00 mg

Las cápsulas se administran en cápsulas 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 que sigue, la formulación que contiene la combinación de metformina/galato de propilo presenta una eficacia igual o mayor que la de quenodesoxicolato/galato de propilo.

AUC de cambio en la glucosa plasmática después de 6 horas (h.mmol/l)

41B	Insulina/Queno/PG	-2,25
90A	Insulina/metformina/PG	-4,02
88E	Calcitonina/metformina/PG + SBTI (control negativo)	-0,21

Ejemplo 10. Eficacia *in vivo* de la mezcla de hidrocloreuro de metformina/galato de propilo/calcitonina en cerdos jóvenes

Las formulaciones tal como se preparan en el ejemplo 9 (conteniendo 6000 u.i. de calcitonina de salmón, 133 mg de hidrocloreuro de metformina y 33 mg de galato de propilo o 6000 u.i. de calcitonina de salmón e hidrocloreuro de metformina solo) se administran como polvos secos dentro de cápsulas a través de un estoma en el yeyuno de ocho



cerdos jóvenes (cada uno de ~ 40 kg de peso). Las composiciones del contenido de cada cápsula se muestran en la tabla que sigue. Se incluyen para comparación formulaciones que contienen quenodesoxicolato.

	90A	81A		82B		84B
Calcitonina		1 mg		1 mg		1 mg
Insulina	3,75 mg					
Metformina	133,4 mg			133,4 mg		133,4 mg
Quenodesoxicolato		70,6 mg				
Galato de propilo	33,35 mg	33,35 mg		33,35 mg		
Glicolato sódico de almidón	15,15 mg	9,45 mg		15,15 mg		15,15 mg
Sílice de pirólisis	1,67 mg	1,05 mg		1,67 mg		1,67 mg
Inhibidor de tripsina de soja						
Aprotinina				10,00 mg		10,00 mg

- 5 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 ver en el resumen de datos que sigue, los niveles de calcio se reducen por debajo de la línea base como resultado de la introducción de calcitonina en el torrente sanguíneo desde el intestino. La combinación de metformina/PG es la más eficaz, más que la metformina en ausencia de PG, lo que indica que el efecto de mejora de la absorción no es debido a la propia metformina, sino que es el resultado de la acción del galato de propilo, cuya disolución en medio acuoso en el intestino es provocada por la presencia de metformina. Se puede provocar una mejora adicional de la actividad mediante la inclusión de inhibidores de la proteasa en las formulaciones.
- 10

AUC de cambio en el calcio plasmático después de 6 horas (h.mmol/l)

90A	Insulina/metformina/PG (control negativo)	-0,51
81A	Calcitonina/quenodesoxicolato/PG	-0,89
82B	Calcitonina/Metformina/PG + aprotinina	-2,04
84B	Calcitonina/Metformina + aprotinina – sin PG	-0,68

Ejemplo 11. Eficacia *in vivo* de la mezcla de hidrocóloro de metformina/galato de propilo/calcitonina en cerdos jóvenes

- 15 Una formulación tal como se prepara en el ejemplo 9 (conteniendo cada cápsula 4 mg de hormona paratiroidea, 133,4 mg de hidrocóloro de metformina, 33,35 mg de galato de propilo, 15,15 mg de glicolato sódico de almidón, 1,65 mg de sílice de pirólisis y 10,00 mg de inhibidor de tripsina de soja) se administra a través de un estoma en el yeyuno de ocho cerdos jóvenes (cada uno de ~ 40 kg de peso). Los niveles de calcio en sangre se miden a intervalos durante un periodo de seis horas. Como se puede ver en los datos que siguen, los niveles de calcio se cambian desde la línea base como resultado de la introducción de PTH en el torrente sanguíneo desde el intestino.
- 20

Diferencia pico a valle en el calcio plasmático (mmol/l)

	Solución de PTH en solución salina tamponada s.c. (0,4 mg)	0,31
88B	PTH en formulación de Metformina/PG en yeyuno (4,0 mg)	0,27

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de:
  - (a) una macromolécula activa;
  - (b) un alcohol aromático mejorador de la absorción elegido de galato de propilo, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA) y análogos y derivados de los mismos, o mezclas de los mismos, en donde los análogos y derivados de galato de propilo son ésteres de ácido gálico y 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, que están opcionalmente sustituidos 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 BHT o BHA son hidroxitolueno o hidroxianisol en donde el grupo metilo o el grupo metoxi unido al anillo aromático y/o al hidrógeno orto con respecto al grupo hidroxilo están reemplazados 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 con halógeno; y
  - (c) una biguanida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, capaz de aumentar la solubilidad del alcohol aromático mejorador de la absorción en un medio acuoso,
- 5 en donde el alcohol aromático mejorador de la absorción está presente en una cantidad en peso mayor o igual que la de la macromolécula activa.
- 15 2. Una composición según la reivindicación 1, que comprende menos del 5 % en peso de agua.
3. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la composición está recubierta con un recubrimiento entérico que se vuelve permeable a un pH de 3 a 7.
- 20 4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la mezcla comprende de 5 a 30 % en peso del alcohol aromático mejorador de la absorción.
5. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la biguanida se elige de metformina, fenformina y clorhexidina y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.
- 25 6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el alcohol aromático mejorador de la absorción se elige de galato de propilo, butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol.
7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la mezcla está en forma sólida o en la forma de una solución o de una dispersión de micropartículas.
8. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la macromolécula activa es un polipéptido o proteína, polinucleótido, polisacárido o una mezcla de los mismos.
- 30 9. Una composición según la reivindicación 8, donde la macromolécula activa se elige de calcitonina, insulina, heparina de bajo peso molecular, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón, péptido C, GLP-1, hormona de crecimiento humana y hormona paratiroidea o análogos o fragmentos de los mismos.
10. Una composición según la reivindicación 8, donde la macromolécula activa es insulina, calcitonina u hormona paratiroidea o un análogo o un derivado de las mismas.
- 35 11. Un alcohol aromático elegido de galato de propilo, BHT, BHA y análogos y derivados de los mismos, junto con una biguanida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, capaz de mejorar la solubilidad del alcohol aromático en un medio acuoso, para uso como un mejorador de la absorción de macromoléculas a través de la pared intestinal en un método para tratamiento del cuerpo humano o animal, en donde los análogos y derivados de galato de propilo son ésteres de ácido gálico y 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, que están opcionalmente sustituidos 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 BHT o BHA son hidroxitolueno o hidroxianisol en donde el grupo metilo o el grupo metoxi unido al anillo aromático y/o el hidrógeno en posición orto con respecto al grupo hidroxilo están reemplazados 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, insustituidos o sustituidos en cualquier posición con halógeno.
- 40 12. Un alcohol aromático junto con una biguanida o una de sus sales, según la reivindicación 11, para uso en un método para mejorar la absorción según la reivindicación 11, en donde
  - (i) la macromolécula o macromoléculas a ser absorbidas son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10;
- 45

(ii) dicho uso comprende incorporar la macromolécula o macromoléculas a ser absorbidas en el alcohol aromático en la forma de una solución, como una dispersión de micropartículas o como un sólido; o

(iii) dicho alcohol aromático, dichas macromoléculas y dicha biguanida o una de sus sales, están comprendidos en una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

5 13. El uso de un alcohol aromático elegido de galato de propilo, BHT, BHA y análogos y derivados de los mismos, junto con una biguanida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, capaz de mejorar la solubilidad del alcohol aromático en un medio acuoso, en la fabricación de un medicamento que contiene una macromolécula activa, con el fin de mejorar la absorción de la macromolécula activa en el cuerpo humano o animal en un método para tratamiento del cuerpo humano o animal, en donde los análogos y derivados de galato de propilo son ésteres de ácido gálico y alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltío C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltío C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada y los análogos y derivados de BHT o BHA son hidroxitolueno o hidroxianisol en donde el grupo metilo o el grupo metoxi unido al anillo aromático y/o el hidrógeno en posición orto con respecto al grupo hidroxilo están reemplazados por alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiltío C<sub>1-12</sub> o alquenilo C<sub>2-12</sub> de cadena lineal o ramificada, insustituidos o sustituidos en cualquier posición con halógeno.

14. El uso según la reivindicación 13, en donde

(i) la macromolécula o macromoléculas a ser absorbidas son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10;

20 (ii) dicho uso comprende incorporar la macromolécula o macromoléculas a ser absorbidas en el alcohol aromático en la forma de una solución, como una dispersión de micropartículas o como un sólido; o

(iii) dicho medicamento es una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

15. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

(i) la macromolécula activa se elige de insulina, péptido C, GLP-1 o una mezcla de los mismos y la composición es para uso en el tratamiento de la diabetes;

25 (ii) la macromolécula activa se elige de calcitonina y PTH y la composición es para uso en el tratamiento de la osteoporosis;

(iii) la macromolécula activa es calcitonina y la composición es para uso en el tratamiento de la osteoartritis;

(iv) la macromolécula activa se elige de péptido YY, oxintomodulina y una mezcla de los mismos y la composición es para uso en el tratamiento de la obesidad; o

30 (v) la macromolécula activa se elige de eritropoyetina, GCSF, GMCSF y mezclas de los mismos y la composición es para uso en el tratamiento del cáncer.