

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 947**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 38/23 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2004 E 04781139 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 1660047**

54 Título: **Formulaciones para dosificación de sólidos de sales de ácidos grasos en forma de micropartículas para agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

13.08.2003 US 494821 P

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

06.03.2014

73 Titular/es:

**BIOCON LIMITED (100.0%)
20TH K.M. HOSUR ROAD, ELECTRONICS CITY
P.O.
BANGALORE 560 100 KARNATAKA, IN**

72 Inventor/es:

**OPAWALE, FOYEKE y
SOLTERO, RICHARD**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 445 947 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

Formulaciones para dosificación de sólidos de sales de ácidos grasos en forma de micropartículas para agentes terapéuticos

1. Reivindicación de la prioridad

Esta invención reivindica la prioridad de la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos N° 60/494.821, presentada el 13 de agosto de 2003 por Opawale y col, titulada "Microparticule fatty acid dosage formulations for Therapeutics agents".

2. Campo de la invención

La invención se refiere a micropartículas de sales de ácidos grasos y su uso en formulaciones farmacéuticas, particularmente formulaciones farmacéuticas para la administración de fármacos de polipéptidos.

3. Antecedente de la invención

Los problemas asociados con la administración oral de agentes terapéuticos tales como polipéptidos son bien conocidos en la industria farmacéutica y se están usando diversas estrategias en los intentos de resolverlos. Es difícil administrar polipéptidos terapéuticos a través del tracto gastrointestinal debido a la presencia de cantidades elevadas de enzimas que degradan polipéptidos en el estómago y el intestino. Para conseguir la administración oral, el polipéptido terapéutico debe sobrevivir a las enzimas gastrointestinales y debe tener capacidad para transportarse a través o alrededor de los enterocitos del intestino.

Los ejemplos de soluciones para la administración oral incluyen 1) el uso de inhibidores enzimáticos para retardar la velocidad de degradación de polipéptidos y polipéptidos en el tracto gastrointestinal, 2) manipulación del pH para inactivar las enzimas digestivas locales; 3) el uso de potenciadores de la permeación para mejorar la absorción de polipéptidos aumentando su transporte paracelular y transcelular; 4) el uso de nanopartículas como portadores particulados para facilitar su absorción intacta por el epitelio intestinal, especialmente, por las placas de Peyer, y para aumentar la resistencia a la degradación enzimática; y 5) el uso de emulsiones líquidas para proteger el fármaco de la degradación enzimática en la luz intestinal.

También se han utilizado las formas de dosificación oral usadas para la administración de fármacos de moléculas pequeñas convencionales en un intento de mejorar la administración oral de polipéptidos. Excepto para los casos en donde el polipéptido se ha modificado químicamente o donde se ha usado un potenciador de la absorción adecuado, los resultados han sido decepcionantes. Según el conocimiento de los inventores existen unos pocos ensayos clínicos en seres humanos que demuestran una biodisponibilidad y farmacocinética adecuadas que sugieren que la comercialización de un polipéptido administrado por vía oral es factible.

El documento WO-A-94/08610 enseña una composición líquida en forma de una microemulsión que comprende un aceite, una mezcla de tensioactivos, una sal de ácido graso de cadena media, una fase acuosa y un agente biológicamente activo. De forma notable, el sistema de administración está en forma líquida y no proporciona indicación de una forma sólida para administración oral.

Existe una necesidad en la técnica de nuevas soluciones para formular fármacos de polipéptidos para la administración oral que mejore el estado actual de la técnica permitiendo que penetren cantidades más grandes de fármacos en el torrente sanguíneo a través del tracto gastrointestinal.

4. Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas de una sal de ácido graso que tienen una distribución de tamaños donde las partículas tienen entre 1 a 1.000 micrómetro de diámetro, donde la sal de ácido graso comprende al menos un componente de ácido graso seleccionado entre el grupo que consiste en una sal de sodio del ácido cáprico y una sal de sodio del ácido láurico donde la composición comprende además un fármaco de polipéptido pegilado, y donde la composición es una forma de dosificación oral sólida.

5. Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la secuencia de aminoácidos y la estructura de la calcitonina de salmón.

La Figura 2 muestra la secuencia de aminoácidos y la estructura de CT-025, una forma químicamente modificada de la calcitonina de salmón.

La Figura 3 muestra la disolución de caprato de sodio procedente de tres muestras de comprimidos de CT-025 (Véase la Fig. 2) de Fórmula A.

La Figura 4 muestra el laurato de sodio liberado procedente de tres muestras de comprimidos de CT-025 de Fórmula A.

La Figura 5 muestra la disolución de caprato de sodio procedente de las tres muestras de comprimidos de CT-025 de Fórmula B.

La Figura 6 muestra la disolución de laurato de sodio de las tres muestras de comprimidos de CT-025 de Fórmula B.

La Figura 7 muestra la disolución de caprato de sodio procedente de tres muestras de comprimidos de CT-025 de Fórmula C.

La Figura 8 muestra la disolución de laurato de sodio procedente de tres muestras de comprimidos de Fórmula C.

La Figura 9 muestra la disolución de caprato de sodio procedente de seis muestras de cápsulas de placebo.

La Figura 10 muestra la disolución de laurato de sodio procedente de seis muestras de cápsulas de CT-025.

La Figura 11 muestra la disolución de caprato de sodio procedente de seis muestras de cápsulas de placebo.

La Figura 12 muestra la disolución de laurato de sodio procedente de seis muestras de cápsulas de CT-025

La Figura 13 muestra que los niveles plasmáticos de CT-025 en suero tras la dosificación oral de perros Beagle sometidos a ayuno con un comprimido que contiene ácidos grasos procesados y 430 µg de CT-025 (equivalente a 320 µg de calcitonina de salmón).

La Figura 14 muestra los niveles plasmáticos de calcitonina de salmón en suero tras la dosificación oral a perros Beagle sometidos a ayuno con un comprimido que contiene ácidos grasos procesados y 320 µg de calcitonina de salmón.

6. Definiciones

La terminología utilizada en la descripción de la invención tiene el fin de describir solo realizaciones concretas y no se pretende que sea limitante de la invención. Tal como se usa en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, se pretende que las formas singulares “un”, “uno”, y “el” incluyan también las formas plurales a no ser que el contexto indique claramente otra cosa.

Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados:

“Agente biológicamente activo” significa un agente terapéutico o farmacológico que es conjugable en la manera de la presente invención. Un agente biológicamente activo puede ser una molécula pequeña, macromolécula, péptido, proteína o ácido nucleico. Los ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a, aquellos que se encuentran comprendidos en las siguientes categorías terapéuticas: inhibidores de ACE; fármacos antianginales, antiarrítmicos, antiasmáticos, anticolésterolémicos; anticonvulsivos; antidepresivos; preparaciones antidiarreicas, antihistamínicos, fármacos antihipertensivos; antiinfecciosos; agentes antiinflamatorios; antilipídicos, antimanías, antináuseas; agentes antiictus; preparaciones anti tiroideas; fármacos antitumorales; antitusivos; antiuricémicos; agentes antivíricos; fármacos para el acné; alcaloides; preparaciones de aminoácidos; fármacos anabólicos; analgésicos; anestésicos; inhibidores angiogénicos; antiácidos; antiartríticos; antibióticos; anticoagulantes; antieméticos; fármacos antiobesidad; antiparasitarios; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; fármacos antitrombóticos; agentes ansiolíticos; estimuladores del apetito; supresores del apetito; agentes betabloqueantes; broncodilatadores; agentes cardiovasculares; dilatadores cerebrales; agentes quelantes; antagonistas de la colecistoquinina; agentes quimioterapéuticos; activadores de la cognición; contraceptivos; dilatadores coronarios; supresores de la tos; descongestivos; desodorantes; agentes dermatológicos; agentes para la diabetes; diuréticos; emolientes; enzimas; fármacos eritropoyéticos; expectorantes; agentes para la fertilidad; fungicidas; agentes gastrointestinales; reguladores del crecimiento, agentes de sustitución de hormonas; agentes hiperglucémicos; hipnóticos; agentes hipoglucémicos; laxantes; tratamientos contra la migraña; suplementos minerales; mucolíticos; narcóticos; neurolépticos; fármacos neuromusculares; NSAIDS; aditivos nutritivos; vasodilatadores periféricos; prostaglandinas; psicotrópicos; inhibidores de la renina; estimulantes de la respiración; esteroides; estimulantes; simpatolíticos; preparaciones para el tiroides; tranquilizantes; relajantes uterinos; preparaciones vaginales; vasoconstrictores; vasodilatadores; agentes para el vértigo; vitaminas; y agentes de cicatrización de heridas. Otros ejemplos no limitantes de agentes biológicos incluyen coumarina, insulina, calcitonina, leu-enkefalina, y met-enkefalina.

“Cantidad eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente para producir un efecto deseado, que puede ser un efecto terapéutico. La cantidad variará dependiendo de la edad, es estado general del

sujeto, la gravedad de la dolencia que se está tratando, el agente biológicamente activo concreto administrado, la duración del tratamiento, la naturaleza de cualquier tratamiento concurrente, el portador farmacéuticamente aceptable utilizado, y factores análogos comprendidos en el conocimiento y la experiencia de las personas expertas en la técnica. Según sea adecuado, una "cantidad eficaz" en cualquier caso individual puede determinarla una persona normalmente experta en la técnica por referencia a los textos y a la bibliografía pertinentes y/o utilizando la experimentación rutinaria. (Véase, por ejemplo, Remington, The Science And Practices of Pharmacy 20ª ed, 2000)

"Hidrolizable" significa enlaces que están sujetos a hidrólisis en condiciones fisiológicas

"Hidrofílico" significa que presenta características de solubilidad en agua, y el término **"resto hidrófilo"** se refiere a un resto que es hidrófilo y/o que cuando se une a otra entidad química, aumenta la hidrofiliidad de dicha entidad química. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azúcares y restos de polialquileno tales como polietilenglicol. **"Lipofílico"** significa que presenta características de solubilidad en grasa, tales como acumulación en grasa y tejidos grasos, la capacidad de disolverse en lípidos y/o la capacidad de penetrar, interactuar con y/o atravesar las membranas biológicas, y el término **"resto lipófilo"** significa un resto que es lipófilo y/o que, cuando se une a otra entidad química, aumenta la lipofiliidad de dicha entidad química. **"Anfifílico"** significa que presenta características de hidrofiliidad y lipofiliidad, y el término **"resto anfifílico"** significa un resto que es anfifílico y/o que, cuando se une a un polipéptido o a un fármaco sin polipéptido, aumenta la anfifiliidad del conjugado resultante, por ejemplo, resto modificador de PEG-ácido graso, resto modificador de azúcar-ácido graso.

"Alquilo inferior" significa restos de alquilo lineales o ramificados sustituidos o no sustituidos que tienen de uno a seis átomos de carbono. Es decir, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. **"Alquilo superior"** significa restos de alquilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos que tienen seis o más átomos de carbono, por ejemplo, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₉, C₁₀, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, etc.

"Monodispersa" describe una mezcla de compuestos donde aproximadamente un 100 por ciento de los compuestos en la mezcla tienen el mismo peso molecular. **"Prácticamente monodispersa"** describe una mezcla de compuestos donde al menos un 95% de los compuestos en la mezcla tienen el mismo peso molecular. **"Netamente monodispersa"** describe una mezcla de compuestos donde aproximadamente un 100 por ciento de los compuestos en la mezcla tienen el mismo peso molecular y tienen la misma estructura molecular. De esta manera, una mezcla netamente monodispersa es una mezcla monodispersa, pero una mezcla monodispersa no es necesariamente una mezcla netamente monodispersa. **"De forma práctica netamente monodispersa"** describe una mezcla de compuestos donde aproximadamente el 95 por ciento de los compuestos en la mezcla tienen el mismo peso molecular y la misma estructura molecular. De esta manera, una mezcla de forma práctica netamente monodispersa es una mezcla sustancialmente monodispersa, pero una mezcla prácticamente monodispersa no es necesariamente una mezcla de forma práctica netamente monodispersa. Los polipéptidos conjugados utilizados en las formulaciones de la invención son preferentemente monodispersos, prácticamente monodispersos, netamente monodispersos o de forma práctica netamente monodispersos. **"Polidispersa"** significa que tiene una dispersidad que no es monodispersa, prácticamente monodispersa, netamente monodispersa o de forma práctica netamente polidispersa.

"Polialquilenglicol" o PAG se refiere a polímeros de polialquilenglicol lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos tales como polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), y polibutilenglicol (PBG), y sus combinaciones (por ejemplo, polímeros lineales o ramificados que incluyen combinaciones de dos o más subunidades de PAG diferentes, tales como dos o más unidades de PAG diferentes seleccionadas entre subunidades de PEG, PPG, y PBG), e incluye el monoalquiléter del polialquilenglicol. El término subunidad de PAG significa una única unidad de PAG, por ejemplo, **"subunidad de PEG"** se refiere a una única unidad de polietilenglicol, por ejemplo, -(CH₂CH₂O)-, **"subunidad de PPG"** se refiere a una única unidad de polipropilenglicol, por ejemplo -(CH₂CH₂CH₂O)-, y **"subunidad de PGB"** se refiere a una única unidad de polibutilenglicol, por ejemplo -(CH₂CH₂CH₂CH₂O)-. Los PAG y/o las subunidades de PAG incluyen también los PAG o las subunidades de PAG, por ejemplo, los PAG que incluyen cadenas secundarias de alquilo, tales como cadenas secundarias de metilo, etilo o propilo, o cadenas secundarias de carbonilo, así como PAG que incluyen una o más formas ramificadas de las subunidades de PAG, tales como iso-PPG o iso-PBG.

"Farmacéuticamente aceptable" significa, con respecto a un componente tal como una sal, portador, excipiente o diluyente o una composición de acuerdo con la presente invención, un componente que (i) es compatible con los otros ingredientes de la composición en que puede combinarse con las composiciones de la invención sin volver a la composición inadecuada para su fin previsto, y (ii) es adecuada para el uso con sujetos tal como se proporciona en el presente documento sin efectos secundarios excesivos (tales como toxicidad, irritación, y respuesta alérgica). Los efectos secundarios son "excesivos" cuando sus riesgos superan el beneficio proporcionado por la composición.

"Fármaco de polipéptido" significa un polipéptido que tiene actividad terapéutica cuando se administra a un sujeto o da como resultado metabolitos que tienen actividad terapéutica, y derivados o conjugados de dichos polipéptidos.

"Polipéptido" significa un péptido o proteína.

“Profármaco” o “fármaco puro” significa un agente biológicamente activo que se ha derivatizado químicamente de tal manera que, (i) que retiene algo, todo o nada de la bioactividad de su compuesto de fármaco progenitor, (ii) se metaboliza en un sujeto para dar como resultado el compuesto del fármaco progenitor. En el contexto de un profármaco o profármaco puro de polipéptido oligomerizado, el oligómero completo se elimina in vivo para dar como resultado el polipéptido biológicamente activo o sin conjugar.

“Tratar” o “que trata” se refiere a cualquier tipo de tratamiento que transmite un efecto modulador, que, por ejemplo, puede ser un efecto beneficioso, para un sujeto que padece un trastorno, enfermedad, o indisposición, que incluye la mejora de la dolencia en el sujeto (por ejemplo, de uno o más síntomas), el retraso en la progresión de la dolencia, la prevención o el retraso del inicio del trastorno, y/o el cambio en los parámetros clínicos, la enfermedad o la indisposición, etc., como se conocería en la técnica, y/o una potenciación del funcionamiento fisiológico normal.

7. Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona micropartículas de composiciones de sales de ácidos grasos que comprenden dichas sales. Las micropartículas de sales de ácidos grasos son particularmente útiles en la preparación de formulaciones de dosificación sólidas para la administración oral de los agentes terapéuticos, especialmente fármacos de polipéptidos, tales como conjugados de polipéptidos. Las formulaciones de micropartículas de sales de ácidos grasos de la invención son sorprendentemente capaces de facilitar la administración de cantidades farmacéuticamente eficaces de polipéptidos a través de la circulación sistémica en el tracto gastrointestinal. Sin pretender quedar vinculado a teoría específica alguna, los inventores creen que las micropartículas de sales de ácidos grasos se disuelven rápidamente en el intestino para crear un microambiente que protege a los polipéptidos del ataque enzimático y ayuda en el transporte de los polipéptidos a través del epitelio del intestino.

7.1. Micropartículas de sales de ácidos grasos

La invención utiliza micropartículas de sales de ácidos grasos que tienen utilidad en la formulación de compuestos terapéuticos. Los inventores han descubierto de forma sorprendente que aumentando la relación entre el área superficial y el volumen de las sales de ácidos grasos, es decir, reduciendo el tamaño de las partículas de la sal, aumenta drásticamente su capacidad para facilitar la administración de los fármacos de polipéptidos a través de la mucosa intestinal. Preferentemente, la velocidad de disolución es mayor que la velocidad de dilución.

Las sales de ácidos grasos útiles de acuerdo con la invención son la sal de sodio del ácido cáprico y la sal de sodio del ácido láurico. Otros ejemplos de sales de ácidos grasos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos de cadena corta, media y larga tales como, por ejemplo, sales de ácidos grasos de cadena media, tales como ácido butírico (ácido butanoico), ácido caproico (ácido hexanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido cáprico (ácido decanoico), ácido láurico (ácido dodecanoico), ácido mirístico (ácido tetradecanoico), ácido palmítico (ácido hexadecanoico), ácido palmitoleico (ácido 9-hexadecanoico), ácido esteárico (ácido octadecanoico), ácido oleico (ácido 9-octadecanoico), ácido linoleico (ácido 9,12-octadecadienoico), ácido alfa-linolénico (ALA) (ácido 9,12,15-octadecanotrienoico), ácido gamma-linolénico (GLA) (ácido 6,9,12-octadecatrienoico), ácido araquídico (ácido eicosanoico), ácido gadoleico (ácido 9-eicosenoico), ácido araquidónico (AA) (ácido 5,8, 11, 14-eicosatetraenoico), EPA (ácido 5,8,11,14, 17-eicosapentaenoico), ácido behénico (ácido docosanoico), ácido erúico (ácido 13-docosenoico), DHA (ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico), ácido lignocérico (ácido tetracosanoico).

Con el fin de proporcionar una relación de disolución a dilución adecuada, se proporcionan sales con unos tamaños de partículas bien por debajo de los tamaños de partículas actualmente disponibles. Se pueden proporcionar las sales de ácidos grasos en una composición en la que al menos aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o aproximadamente 100 de las partículas tienen desde aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 micrómetros de diámetro. Se pueden proporcionar sales de ácidos grasos en una composición en la que al menos aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o aproximadamente un 100% de las partículas tienen entre aproximadamente 5 a aproximadamente 500 micrómetros de diámetro. Se pueden proporcionar sales de ácidos grasos en una composición en la que al menos aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o aproximadamente un 100% de las partículas tienen entre aproximadamente 10 a aproximadamente 100 micrómetros de diámetro. Se pueden proporcionar sales de ácidos grasos en una composición en la que al menos aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o aproximadamente un 100% de las partículas tienen entre aproximadamente 20 a aproximadamente 80 micrómetros de diámetro. Además, se pueden proporcionar sales de ácidos grasos en una composición en la que el tamaño de partículas promedio de las partículas de sales de ácidos grasos es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 micrómetros de diámetro, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 500 micrómetros de diámetro, de forma más preferente aproximadamente 10 a aproximadamente 100 micrómetros de diámetro, idealmente 20 a aproximadamente 80 micrómetros de diámetro.

7.2. Formulaciones

Las micropartículas de sales de ácidos grasos se utilizan en la preparación de formas de dosificación orales, tales como comprimidos y cápsulas para uso en la administración oral de agentes terapéuticos. Aunque el presente trabajo se centra en el uso de estas novedosas formulaciones para la administración de fármacos de polipéptidos, se apreciará que las formulaciones son útiles también para la formulación de fármacos de moléculas pequeñas. Las formulaciones incluyen generalmente las micropartículas de sales de ácidos grasos de la invención y un fármaco de polipéptido pegilado. Sin embargo, se puede incluir también una amplia variedad de excipientes adicionales en las formulaciones de la presente invención, siempre que dichos excipientes no eliminen los efectos ventajosos proporcionados por el uso de micropartículas de sales de ácidos grasos. Las formulaciones de la invención son particularmente útiles en la administración de fármacos de polipéptidos, y especialmente fármacos de polipéptidos químicamente modificados, tales como los polipéptidos conjugados.

En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención pueden comprender una sal biliar, que en determinadas realizaciones puede ser una sal biliar sin conjugar en la que la cadena secundaria primaria tiene un único grupo carboxilo que está en la posición terminal y que está sin sustituir (por ejemplo, colato, ursodesoxicolato, quenodesoxicolato, y desoxicolato). En otras realizaciones, las formulaciones de la presente invención pueden comprender una sal biliar conjugada, que es una sal biliar en la que la cadena secundaria primaria tiene un grupo carboxilo que está sustituido con, por ejemplo, un derivado de aminoácido unido mediante su átomo de nitrógeno al grupo carboxilo (por ejemplo, taurocolato, glicocolato, taurodesoxicolato, y glucodesoxicolato). Se pueden usar también mezclas de diversas sales biliares sin conjugar y/o conjugadas.

En otras realizaciones, las composiciones y/o formulaciones de la presente invención no incluyen de forma específica ninguna sal biliar o no incluyen sales biliares concretas. Por ejemplo, las composiciones y formulaciones de la presente invención pueden comprender una cualquiera o más de las sales biliares en cualquier combinación y pueden excluir también una o más de diferentes sales biliares en cualquier combinación. La formulación de la presente invención puede comprender taurocolato y/o excluir colato. Se puede incluir cualquier sal biliar específica y se puede excluir de forma específica cualquier sal biliar específica, de esta manera, cualquier combinación nombrada de sales biliares incluidas y excluidas están comprendidas en el alcance de la presente invención.

Se puede incluir también en las realizaciones de la presente invención una amplia variedad de componentes opcionales conocidos en la técnica para el uso en formulaciones farmacéuticas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos, componentes de tampón, agentes de revestimiento, desintegrantes, agentes de volumen, componentes lubricantes, agentes emulsificantes, aglutinantes en comprimido, cargas y agentes humectantes, que son bien conocidos en la técnica.

Aunque opcionales, los tensioactivos pueden ser útiles en las formulaciones de la invención para aumentar la solubilidad de los ácidos grasos, que pueden mejorar la relación de disolución a dilución. Los ejemplos de tensioactivos útiles incluyen, pero no se limitan a, acacia, lecitina, laurilsulfato de sodio, monoestearato de glicerol, mono y diglicéridos, ácido oleico, poloxámero, polisorbato, ésteres de sorbitán, y trolamina. Cuando están presentes, los tensioactivos pueden estar incluidos en una cantidad que está entre > 0% a aproximadamente 20% en peso de la composición farmacéutica. De forma más preferente, se pueden incluir tensioactivos en una cantidad que es > 0% a aproximadamente 5% en peso de la composición farmacéutica. Idealmente, los tensioactivos se incluyen en una cantidad que es > 0% a aproximadamente 2% en peso de la composición farmacéutica.

Las formulaciones de la presente invención pueden incluir también un tampón. Los tampones preferidos son tampones farmacéuticamente aceptables. Los tampones utilizados en las formulaciones de la invención tienen preferentemente un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de forma más preferente mayor de 7,0 a aproximadamente 10,0, incluso de forma más preferente mayor de 7,0 a aproximadamente 9,0, e idealmente de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,0. Un pH alto, tal como se describe en el presente documento tiene la ventaja de que puede neutralizar de forma transitoria el pH bajo del estómago y de esta manera desactivar enzimas del estómago tales como la pepsina. Además, un sistema tampón de pH alto tal como se describe en el presente documento mantiene un pH favorable para los ácidos grasos en disolución. El uso de una formulación de la presente invención crea un ambiente en el tracto gastrointestinal que favorece la protección de los fármacos de polipéptidos conjugados y sin conjugar y potencia la permeabilidad de aquellos fármacos de polipéptidos cuando se combinan con las micropartículas de las sales de ácidos grasos de la invención.

Los ejemplos de componentes tampón adecuados para el uso en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, carbonato amónico, fosfato amónico, ácido bórico, ácido cítrico, ácido láctico, citrato potásico, metafosfato potásico, fosfato de potasio monobásico, acetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente invención se proporciona en una forma de dosificación, tal como un comprimido, que no está revestido entericamente y en algunas realizaciones, la forma de dosificación está revestida entericamente. En otras realizaciones, la formulación de la presente invención no incluye un aglutinante y, en algunas realizaciones, se incluye un aglutinante. Pueden estar o no presentes uno o más desintegrantes,

lubricantes, agentes de volumen, y cargas.

Los principios activos utilizados en las formulaciones de las invenciones pueden encapsularse en nanopartículas. Las partículas en el intervalo de tamaño nanométrico se absorben intactas por el epitelio intestinal, especialmente, por las placas de Peyer, y viajan a sitios tales como el hígado, el bazo, y otros tejidos. Los fármacos de polipéptidos y/o los fármacos de moléculas pequeñas encapsulados en las nanopartículas pueden ser menos sensibles a la degradación enzimática. Una vez en el torrente sanguíneo, las partículas pueden proporcionar una liberación extendida del fármaco.

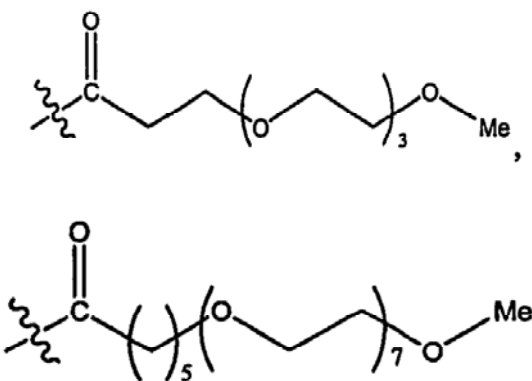
7.3. Principios activos

Los principios activos son fármacos de polipéptidos pegilados. Los fármacos de polipéptidos preferidos son calcitonina, calcitonina conjugada con oligómeros, calcitonina pegilada, péptido natriurético cerebral, péptido natriurético cerebral conjugado con oligómeros, péptido natriurético cerebral PEGilado, insulina, insulina conjugada con oligómeros, insulina PEGilada, GLP-1, GLP-1 conjugado con oligómeros, y/o GLP-1 PEGilado. Un tipo preferido de fármacos son aquellos que se absorben principalmente mediante la ruta paracelular.

Otros fármacos de polipéptidos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, adenosina desaminasa, hormona adrenocorticotrófica, arginasa, arginina desaminasa, asparaginasa, quimotripsina, endorfinas, encefalinas, eritropoyetina, glucagón, péptido 1 análogo a glucagón, hormonas del crecimiento, factores liberadores hipotalámicos, insulina, interferón, péptidos natriuréticos (por ejemplo, péptido natriurético cerebral y péptido natriurético atrial), opiáceos que no se producen naturalmente, oxitocina, papaina, hormona paratiroidea, prolactina, ribonucleasa, somatomedina, somatostatina, somatotropina, superóxido dismutasa, hormonas estimuladoras del tiroides, tripsina, vasopresina, y versiones químicamente modificadas y/o conjugadas de dichos polipéptidos.

Los polipéptidos preferidos de la presente invención pueden tener un tamaño en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 10.000.000 Daltons, de forma más preferente en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 50.000 Daltons e idealmente en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 10.000 Daltons.

En una realización preferida el fármaco de polipéptido es un polipéptido acoplado a un resto modificador que tiene una estructura seleccionada entre las siguientes:



Cualquiera de los restos anteriores puede, por ejemplo, acoplarse a la insulina humana en un resto nucleofílico, por ejemplo, A1, B1 o B29, o cualquier combinación de los anteriores.

En otra realización, el fármaco de polipéptido se acopla a un resto modificador que tiene una fórmula:



donde

X, Y y Z son grupos de unión que se seleccionan de forma independiente y cada uno de los mismos está opcionalmente presente, y X, cuando está presente, se acopla a la insulina mediante un enlace covalente, al menos uno de R¹ y R² está presente, y es alquilo inferior y puede incluir opcionalmente un grupo carbonilo, R² es un grupo terminal, y

PAG es una cadena de carbono lineal o ramificada que incorpora uno o más restos de alcalenglicol, y que incorpora opcionalmente uno o más restos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en -S-, -O-, -N-, y -C(O)-, y donde el resto modificador tiene un número máximo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 átomos pesados.

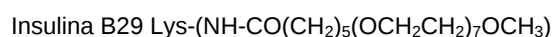
En realizaciones de la invención, uno cualquiera o más de uno de X, Y y Z pueden estar ausentes. Además, cuando están presentes X, Y y/o Z se pueden seleccionar de forma independiente entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, y $-\text{N}-$. En una realización, Z es $-\text{C}(\text{O})-$.

En algunas realizaciones, R^1 es alquilo inferior, y R^2 es 0. En otras realizaciones, R^2 es alquilo inferior, y R^1 es 0.

El resto modificador puede, por ejemplo, acoplarse a la insulina humana en un resto nucleófilico, por ejemplo, A1, B1 o B29, o cualquier combinación de los anteriores.

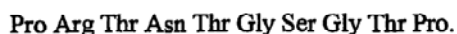
En otra realización, el resto modificador puede incluir un resto de cadena de carbono sustituido, lineal o ramificado, que tiene un esqueleto de 3-25 átomos seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{C}$, $-\text{C}-$, $-\text{O}-$, $=\text{O}$, $-\text{S}-$, $-\text{N}-$, $-\text{Si}-$. Los átomos pesados incluirán normalmente uno o más átomos de carbono y uno o más átomos pesados no de carbono seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}-$, y $=\text{O}$, preferentemente $-\text{O}-$, N , y $=\text{O}$, de forma más preferente $-\text{O}-$ y $=\text{O}$. Los átomos de carbono y los átomos pesados no de carbono están normalmente presentes en una relación de al menos 1 átomo de carbono por cada átomo pesado no de carbono, preferentemente al menos 2 átomos de carbono por cada átomo pesado no de carbono, de forma más preferente al menos 3 átomos de carbono por cada átomo pesado no de carbono. Los átomos de carbono y los átomos de oxígeno están normalmente presentes en una relación de al menos 1 átomo de carbono por cada átomo de oxígeno, preferentemente al menos 2 átomos de carbono por cada átomo de oxígeno, de forma más preferente al menos 3 átomos de carbono por cada átomo de oxígeno. El resto modificador puede incluir uno o más grupos terminales, tales como C_{1-6} ramificado o lineal, o un carbonilo. El resto modificador incluirá normalmente hidrógenos, y uno o más de los hidrógenos pueden estar sustituidos con un flúor (que es un átomo pesado pero que no debe contarse como un átomo pesado en la fórmula anterior). El resto modificador puede, por ejemplo, acoplarse a la insulina humana en un resto nucleófilico, por ejemplo, A1, B1, o B29, o cualquier combinación de los anteriores.

En otras realizaciones de la presente invención, el fármaco del polipéptido puede ser insulina natural, un análogo de insulina sin conjugar, bioactivo y/o insulina conjugada. En las realizaciones específicas, el fármaco de polipéptido puede ser el siguiente:



donde el grupo $-\text{NH}$ es el ϵ -nitrógeno de la Lys.

En las realizaciones específicas de la presente invención el fármaco de polipéptido puede ser calcitonina natural, un análogo de calcitonina sin conjugar, bioactivo y/o calcitonina conjugada. En realizaciones concretas, el fármaco de polipéptido puede ser el siguiente:



donde los grupos $-\text{NH}-$ son los ϵ -nitrógenos de las lisinas.

Otros polipéptidos conjugados útiles en las formulaciones de la presente invención se encuentran en las siguientes patentes: patente de los Estados Unidos Nº 6.303.569, otorgada el 16/10/2001 a Enzon, Inc., titulada "Trialkyl-lock-facilitated polymeric prodrugs of amino-containing bioactive agents"; patente de los Estados Unidos Nº 6.214.330, otorgada el 10/04/2001 a Enzon, Inc., titulada "Coumarin and related aromatic-based polymeric prodrugs"; patente de los Estados Unidos Nº 6.113.906, otorgada el 05/09/200 a Enzon, Inc., titulada "Water soluble non antigenic polymer linkable to biologically active material"; patente de los Estados Unidos Nº 5.985.263, otorgada el 16/11/1999 a Enzon, Inc., titulada "Substantially pure histidine-linked protein Polymer conjugates"; patente de los Estados Unidos Nº 5.900.402 otorgada el 04/05/1999 a Enzon, inc., titulada "Method of reducing side effects associated with Administration of oxygen-carrying proteins"; patente de los Estados Unidos Nº 5.681.811, otorgada el 28/10/1997 a Protein Delivery, Inc., titulada "Conjugation-stabilized therapeutic agent compositions delivery and diagnostic formulations comprising same, and method of making and using the same"; patente de los Estados Unidos Nº 5.637.749, otorgada el 10/06/1997 a Enzon., titulada "Aryl imidate activated poly-alkylene oxides"; patente de los Estados Unidos Nº 5.612.460, otorgada el 18/02/1997 a Enzon, Inc., titulada "Active carbonates of polyalkylene oxides for Modification of polypeptides"; patente de los Estados Unidos Nº 5.567.422, otorgada el 22/10/1996 a Enzon, Inc., titulada "Azlactone activated polyalkylene oxides conjugates to biologically active nucleophiles"; patente de los Estados Unidos Nº 5.405.877, otorgada el 11/04/1995 a Enzon, Inc., titulada "Cyclic imide thione activated polyalkylene oxides"; y patente de los Estados Unidos Nº 5.359.030, otorgada el 25/10/1994 a Protein delivery, Inc., titulada "Conjugation-stabilized polypeptide compositions, Therapeutic delivery and Diagnostic formulations comprising same, and method of making and using the same", y la publicación de patente internacional Nº WO/2004/047871, titulada "Modified naturetic compounds, conjugates and uses thereof". Se pueden encontrar

ejemplos adicionales de polipéptidos conjugados útiles en las formulaciones de la presente invención en las siguientes solicitudes de patentes de los Estados Unidos, solicitud de patente de los Estados Unidos N° 09/134.803, presentada el 14 de agosto de 1998; solicitud de patente de los Estados Unidos N° 10/018,879 presentada el 19 de diciembre de 2001; solicitud de patente de los Estados Unidos N° 10/235.381, presentada el 5 de septiembre de 2002; solicitud de patente de los Estados Unidos N° 09/873.797, presentada el 4 de junio de 2001. La presente invención contempla de manera específica formulaciones que comprenden cada género y especie de los compuestos terapéuticos descritos en las anteriores patentes y solicitudes de patentes.

7.4. Preparación de la formulación

Las formulaciones de la invención se diseñan para dar como resultado una disolución rápida de los ácidos grasos en el sitio de la absorción. Con esta meta en la mente, el método de preparación de las formulaciones de la presente invención implica generalmente una etapa de proporcionar sales de ácidos grasos con tamaño de partículas reducido tal como se describe en el presente documento.

Las formulaciones de la presente invención pueden procesarse como un polvo liofilizado que incluye las micropartículas de sales de ácidos grasos de la invención con componentes tamponantes.

Las formulaciones de la presente invención se pueden procesar como un polvo seco pulverizado que incluye micropartículas de sales de ácidos grasos de la invención con o sin componentes tamponantes y otros componentes de la formulación.

Las formulaciones de la presente invención se pueden procesar como una granulación seca o como una mezcla de polvo seco o granulación húmeda que incluye micropartículas de sales de ácidos grasos de la invención con o sin componentes tamponantes y otros componentes de la formulación

Se pueden proporcionar sales de ácidos grasos que tienen intervalos de tamaño de acuerdo con la invención mediante molienda utilizando cualquier equipo adecuado que sea conocido en la técnica para reducir el tamaño de partículas. Estos ácidos grasos finamente pulverizados pueden formar la base de formas de dosificación oral sólidas, tales como cápsulas o comprimidos.

Se pueden combinar los principios activos y otros componentes con las anteriores composiciones mediante métodos conocidos en la técnica.

7.5. Ensayos

Las formulaciones de la invención tienen preferentemente una velocidad de disolución elevada. La velocidad de disolución puede determinarse de la siguiente forma: uso del aparato de disolución 2 de la USP (paletas) a 50 rpm con 500 ml de tampón fosfato de pH 7,4.

USP 26 Descripción del ensayo de DISOLUCIÓN <711>

Se proporciona este ensayo para determinar la conformidad con los requerimientos de la disolución establecidos en la monografía para un comprimido o forma de dosificación de cápsula. De los tipos de aparatos descritos en dicho documento, se ha utilizado el aparato 2. Para cápsulas de gelatina dura o blanda y comprimidos revestidos de gelatina que no estén conformes con la especificación de la Disolución, se deben repetir los ensayos de la siguiente forma. Cuando se especifica agua o un medio con un pH de menos de 6,8 como el medio en la monografía individual, se puede usar el mismo medio especificado con la adición de pepsina purificada que da como resultado una actividad de 750.000 unidades o menos por 1000 ml. Para los medios con un pH de 6,8 o más, se puede añadir pancreatina para no producir más de 1750 Unidades USP de actividad de la proteasa por 1000 ml. Se usan patrones de referencia USP <11> (calibrador de disolución, desintegrante). (Calibrador de disolución, no desintegrante) para calibrar el equipo.

Aparato 2: El montaje consiste en lo siguiente: un recipiente cubierto fabricado de vidrio u otro material inerte, transparente, un motor, un eje de impulsión metálico, y un elemento de agitación. El recipiente está sumergido parcialmente en un baño de agua adecuado de cualquier tamaño conveniente o colocado en una camisa de calentamiento. El baño de agua o la camisa de calentamiento mantienen la temperatura del recipiente a $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ durante el ensayo y mantiene el fluido del baño en movimiento ligero constante. Ninguna parte del montaje, incluyendo el entorno en el que el montaje se coloca contribuye a la agitación, o vibración más allá de la debida al elemento de agitación que gira con lentitud. Es preferible un aparato que permita la observación del espécimen y el elemento de agitación. El recipiente es cilíndrico, con una parte inferior hemisférica y con las siguientes dimensiones y capacidades; para una capacidad nominal de 1 litro, la altura es de 160 mm a 210 mm y el diámetro interno es de 98 mm a 106 mm. Los lados se apoyan sobre la parte superior. Se puede usar una cubierta ajustada para retardar la evaporación.

Un eje y un elemento de agitación están fabricados de acero inoxidable, de tipo 316 o equivalente. El eje se sitúa de tal manera que su eje no se encuentra desplazado más de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del recipiente y rota suavemente y sin bamboleo significativo. Se usa un dispositivo regulador de la velocidad que permite seleccionar la velocidad de rotación del eje y mantener la velocidad de agitación especificada. Se usa como el elemento de agitación una paleta formada a partir de una pala y un eje.

Tal como se usa en el presente documento, el término "velocidad de disolución elevada" significa que cuando se ensaya como se describe en el presente documento; la velocidad de disolución de los ácidos grasos de la presente invención en tampón a pH 7,4 es suficientemente rápida para liberar 25% de los ácidos grasos en disolución en hasta diez minutos. En otras realizaciones, la tasa de disolución puede ser al menos de aproximadamente 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o aproximadamente 100%, de los ácidos grasos en disolución en hasta 10 minutos.

7.6. Métodos de tratamiento

Se proporciona un método para tratar a un sujeto que lo necesita administrando al sujeto una cantidad eficaz de una formulación de la invención. La formulación puede estar presente en un portador farmacéuticamente aceptable.

En particular, se proporcionan métodos para tratar la osteoporosis o el dolor (por ejemplo, dolor osteoporótico o dolor periférico), en un sujeto que lo necesita, mediante la administración oral de una cantidad eficaz de una formulación de la invención que comprende calcitonina natural, un análogo de calcitonina sin conjugar bioactivo y/o lo siguientes:

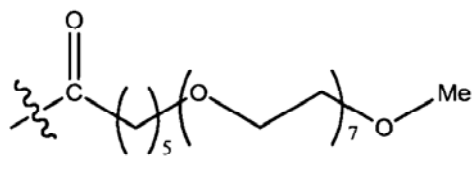
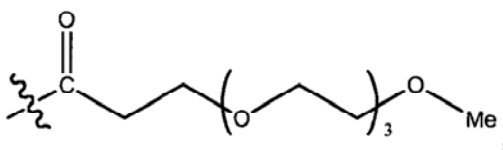
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys (NH-CO(CH₂)₇(OCH₂CH₂)₇OCH₃) Lcu
Ser Gly Glu Leu His Lys (NH-CO(CH₂)₇(OCH₂CH₂)₇OCH₃) Lcu Gln Thr Tyr Pro Arg
Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro.

donde los grupos NH son los ε-nitrógenos de las lisinas.

En otras aplicaciones, existen métodos para tratar la diabetes y/o la hiperglucemia en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar por vía oral al sujeto una cantidad eficaz de una formulación de la presente invención que comprende insulina natural, una insulina conjugada con un análogo de insulina sin conjugar, bioactivo y/o

Insulina B29 Lys-(NH-CO(CH₂)₅(OCH₂CH₂)₇OCH₃).

donde el grupo NH es el ε-nitrógeno de la Lys, o una insulina acoplada con un resto modificador que tiene una estructura seleccionada entre las siguientes:



Cualquiera de los restos anteriores puede, por ejemplo, acoplarse a la insulina humana en un resto nucleofílico, por ejemplo, A1, B1 o B29, o cualquier combinación de los anteriores.

8. Ejemplos

Estas técnicas se han aplicado a una variedad de polipéptidos naturales y a polipéptidos químicamente modificados.

8.1. Preparación de formulaciones de calcitonina y CT-025 (calcitonina modificada)

8.1.1. Molienda de caprato de sodio y laurato de sodio

Se prepararon formulaciones de calcitonina de salmón y CT-025 (Véase la Fig. 2) como sigue:

Excipiente	% p/p
Caprato de sodio	53,4 %
Laurato de sodio	46,6 %

- 5 1. Mezclar juntos el caprato de sodio y el laurato de sodio (preferentemente en una relación molar 1:1
2. Pasar a través de un pulverizador de molienda en chorro para conseguir un tamaño de partículas fino. Un tamaño de partículas fino que es menor de o que está comprendido en el intervalo de 50-100 micrómetros.
- 10 3. El material resultante es una premezcla para posterior procesamiento

8.1.2. Formulación A

Excipiente	% p/p	mg/comprimido
CT-025 (Véase la Fig. 2)	0,036	0,43
Premezcla de Caprato de sodio/Laurato de sodio	50	450
Manitol	34,5	310,5
Sorbitol	10	90
Croscarmelosa de sodio	5	45
Estearil fumarato de sodio, NF	0,5	4,5
TOTAL	100	900,43

15 Preparación de la formulación

1. Se retiró la CT-025 (Véase la Fig. 2) del congelador y se dejó descongelar durante 1 hora en condiciones ambientales, y a continuación se equilibró en un recipiente abierto durante 2 horas más.
- 20 2. Preparar una disolución de ácido acético al 1%: pipetear 2 ml de ácido acético glacial en un volumen de 200 ml hasta CS con agua purificada y agitar bien.
3. Pesar la CT-025 y transferir a una botella de vidrio Pyrex de 100 ml. Añadir 45 ml de una disolución de ácido acético al 1% y voltear hasta disolver. Esta es la disolución de granulación.
- 25 4. Mezclar juntos el caprato de sodio/laurato de sodio; premezclar con todo el manitol, sorbitol y croscarmelosa de sodio en un granulador Key con un recipiente de 5 l.
5. Encender el granulador y activar el rotor y el dilacerador a una velocidad adecuada para obtener una mezcla adecuada.
- 30 6. Añadir la disolución de granulación procedente de la etapa 2. Enjuagar el recipiente de la disolución con una disolución de ácido acético al 1% en incrementos de 10 ml hasta un total de 60-65 ml de fluido de granulación.
- 35 7. Granular durante aproximadamente 20 minutos.
8. Transferir las partículas a una bandeja revestida con una hoja de aluminio.
9. Secar las partículas en un horno a 37° C durante 16-24 horas. La humedad objetivo es <3%.
- 40 10. pasar las partículas secas a través de un tamiz nº 12.
11. Añadir el estearil fumarato de sodio y las partículas en un mezclador en forma de V de 8 cuartos. Mezclar durante 2 minutos, a continuación descargar.
- 45 12. Utilizar una empastilladora adecuada con un utillaje adecuado para preparar un comprimido de forma ovalada de 900 mg, comprimir la granulación en comprimidos.

8.1.3. Formulación B

50

Excipiente	% p/p	mg/comprimido
CT-025 (Véase la Fig. 2)	0,048	0,430
Premezcla de caprato de sodio/laurato de sodio	32,94	221,17
Manitol	46,27	310,67

Excipiente	% p/p	mg/comprimido
Sorbitol	13,41	90,04
Croscarmelosa de sodio	6,71	45,05
Estearil fumarato de sodio, NF	0,67	4,5
TOTAL	100	671,86

La preparación de la formulación se llevó a cabo tal como se ha descrito anteriormente

8.1.4. Formulación C

Excipiente	% p/p	mg/comprimido
CT-025 (Véase la Fig. 2)	0,036	0,43
Premezcla de Caprato de sodio/Laurato de sodio	49,55	442,0
Manitol	34,81	310,5
Sorbitol	10,09	90,0
Croscarmelosa de sodio	5,04	45,0
Estearil fumarato de sodio, NF	0,5	4,5
TOTAL	100	892,43

La preparación de la formulación se llevó a cabo tal como se ha descrito anteriormente

8.1.5. Formulación D

Excipiente	% p/p	mg/comprimido
Calcitonina de salmón	0,036	0,37
Premezcla de Caprato de sodio/Laurato de sodio	49,55	442,0
Manitol	34,81	310,5
Sorbitol	10,09	90,0
Croscarmelosa de sodio	5,04	45,0
Estearil fumarato de sodio, NF	0,50	4,5
TOTAL	100	892,37

Se retiró la calcitonina de salmón del congelador y se dejó descongelar durante 1 hora en condiciones ambientales, y a continuación se equilibró en un recipiente abierto durante 2 horas más, y la formulación se preparó por otra parte tal como se ha descrito anteriormente.

8.1.6 Formulación E (cápsula)

Excipiente	% p/p	mg/comprimido
CT-025 (Véase la Fig. 2)	0	0
Caprato de sodio	23,1	155,07
Laurato de sodio	26,5	3,95
Manitol	34,8	5,18
Sorbitol	10,1	1,50
Croscarmelosa de sodio	5,0	0,74
Estearil fumarato de sodio, NF	0,5	0,07
TOTAL	100	671,3

Preparación de la formulación

1. Mezclar juntos el caprato de sodio y el laurato de sodio. Pasar a través de un pulverizador de molienda en chorro.
2. Añadir la premezcla procedente de la etapa 1 a todo el manitol, sorbitol, croscarmelosa de sodio y estearil fumarato de sodio, a continuación mezclar.
3. Cargar 671,3 mg de la mezcla en cápsulas de gelatina dura de tamaño 000.

8.1.7. Formulación F (cápsula) no molida

Excipiente	% p/p	mg/comprimido
CT-025 (Véase la Fig. 2)	0	0
Caprato de sodio	23,1	155,07
Premezcla de Laurato de sodio	26,5	3,95

Excipiente	% p/p	mg/comprimido
Manitol	34,8	5,18
Sorbitol	10,1	1,50
Croscarmelosa de sodio	5,0	0,74
Estearil fumarato de sodio, NF	5,0	0,07
TOTAL	100	671,3

Preparación de la formulación

1. Mezclar juntos el caprato de sodio y el laurato de sodio. (Sin moler).
2. Añadir la premezcla procedente de la etapa 1 a todo el manitol, sorbitol, croscarmelosa de sodio y estearil fumarato de sodio, a continuación mezclar.
3. Cargar 671,3 mg de la mezcla en cápsulas de gelatina dura de tamaño 000.

8.2. Ensayo de las formulaciones de calcitonina

Se prepararon formulaciones para comprimidos y cápsulas utilizando las fórmulas y etapas de procesamiento descritas anteriormente. Las figuras 3-8 muestran los resultados de la disolución que demuestran que la sal de sodio del ácido cáprico y la sal de sodio del ácido láurico se liberan fácilmente a partir de diversas formulaciones de comprimidos donde los ácidos grasos se muelen hasta un tamaño de partículas óptimo.

La Figura 3 muestra la disolución de caprato de sodio liberada de tres muestras de comprimidos de CT-025 (Véase la Fig. 2) de fórmula A.

La Figura 4 muestra la disolución del laurato de sodio liberado de tres muestras de comprimidos de CT-025 de Fórmula A.

La Figura 5 muestra la disolución del caprato de sodio liberado de tres muestras de comprimidos de CT-025 de Fórmula B.

La Figura 6 muestra la disolución del laurato de sodio liberado de tres muestras de comprimidos de CT-025 de Fórmula B.

La Figura 7 muestra la disolución del caprato de sodio liberado de tres muestras de comprimidos de CT-025 de Fórmula C.

La Figura 8 muestra la disolución del laurato de sodio liberado de tres muestras de comprimidos de CT-025 de Fórmula C.

Se prepararon formulaciones para cápsulas con ácidos grasos molidos (Fórmula E, Figuras 9 y 10) y ácidos grasos no molidos (Fórmula F, Figuras 11 y 12). Los resultados de la disolución son claramente más lentos cuando los ácidos grasos no están molidos. La Figura 9 muestra la disolución de caprato de sodio liberado de tres muestras de cápsulas de placebo donde se molieron los ácidos grasos. La Figura 10 muestra la disolución de laurato de sodio liberado de tres muestras de cápsulas de CT-025 donde no se molieron los ácidos grasos.

La Figura 11 muestra la disolución de caprato de sodio liberado de tres muestras de cápsulas de placebo.

La Figura 12 muestra la disolución de laurato de sodio liberado de tres muestras de cápsulas de CT-025.

Un comprimido que contiene tanto CT-025 (320 µg de equivalentes de calcitonina por comprimido) (Figura 13, 371 = Fórmula B, 372 = Fórmula C) o calcitonina de salmón (320 µg de equivalentes de calcitonina por comprimido) (Figura 14; 373 = Fórmula D) con los ácidos grasos molidos se dosificaron a perros Beagle sometidos a ayuno. Los perros ayunaron durante la noche y se dosificaron por la mañana. Se extrajeron muestras de sangre de la vena yugular a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. Se llevó a cabo el análisis de las muestras de sangre para calcular la concentración en plasma tanto de CT-025 como de la calcitonina de salmón en equivalentes de calcitonina de salmón.

La Figura 13 muestra los niveles plasmáticos de CT-025 en suero tras la dosificación oral de perros Beagle sometidos a ayuno con un comprimido que contiene ácidos grasos procesados y 430 µg de CT-025 (equivalente a 320 µg de calcitonina de salmón).

La Figura 14 muestra los niveles plasmáticos de calcitonina de salmón en suero tras la dosificación oral a perros Beagle sometidos a ayuno con un comprimido que contiene ácidos grasos procesados y 320 µg de calcitonina de

salmón.

La invención se ha descrito con respecto a sus realizaciones preferidas descritas en el presente documento. La invención puede llevarse a cabo de diferentes formas y no debe considerarse como limitada a las realizaciones específicas que se muestran en el presente documento. En su lugar, estas realizaciones se proporcionan con el fin de que esta divulgación sea rigurosa y completa, y transmita completamente el alcance de la invención a los expertos en la materia. A no ser que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la materia la cual la invención pertenece. La terminología utilizada en la descripción de la invención en el presente documento tiene el fin de describir solo las realizaciones concretas y no se pretende que sea limitante de la invención.

9. Referencias

A.T. Florence, the oral absorption de micro- and nanoparticles: neither exceptional nor unusual, Pharm. Res., 14 (1997), 259-266.

Ermak y col, Uptake and transport of copolymer biodegradable microspheres by rabbit Peyer's patch M cells, Cell Tissue Res., 279 (1995), 433-436.

Sakuma y col., Design of nanoparticles composed of graft copolymers for oral peptide delivery, Adv. Drug Del. Rev., 47 (2001), 21-37.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende partículas de sales de ácidos grasos molidas que tienen una distribución de tamaños donde las partículas tienen de 1 a 1.000 micrómetros de diámetro, donde la sal de ácido graso molida comprende al menos un componente de ácido graso seleccionado entre el grupo que consiste en un sal de sodio de ácido cáprico y una sal de sodio de ácido láurico, donde la composición comprende además un fármaco de polipéptido pegilado, y donde la composición es una forma de dosificación oral sólida.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende además un tampón.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 donde dicho tampón tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 10.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 o 3, donde la sal de ácido graso molida tiene una velocidad de disolución en tampón a pH 7,4 mayor de aproximadamente 50% en hasta diez minutos.

5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el fármaco de polipéptido pegilado comprende calcitonina natural.

6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el fármaco de polipéptido pegilado comprende calcitonina conjugada.

7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el fármaco de polipéptido pegilado comprende:

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys (NH-CO(CH₂)₇(OCH₂CH₂)₇OCH₃) Leu Ser Gly
Glu Leu His Lys (NH-CO(CH₂)₇(OCH₂CH₂)₇OCH₃) Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly
Ser Gly Thr Pro.

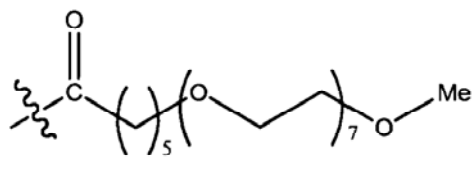
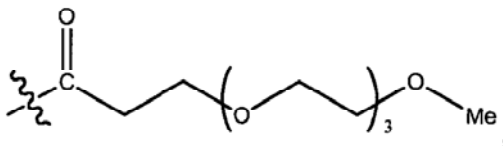
8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el fármaco de polipéptido pegilado comprende insulina natural.

9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el fármaco de polipéptido pegilado comprende insulina conjugada.

10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el fármaco de polipéptido pegilado comprende:

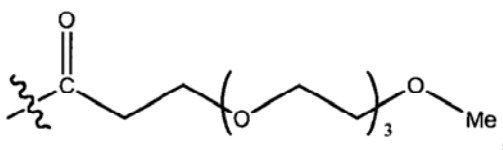
Insulina B29 Lys – (NH-CO(CH₂)₅(OCH₂)₇OCH₃)

11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 donde el fármaco de polipéptido pegilado comprende una insulina acoplada a un resto modificador que tiene una estructura:

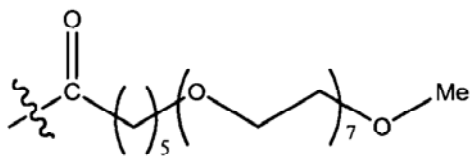


acoplada a la insulina en un resto nucleofílico

12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el fármaco de polipéptido pegilado comprende una insulina acoplada a un resto modificador que tiene una estructura:



5 o



acoplada a la insulina en B29

10 13. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior donde el fármaco de polipéptido pegilado tiene un intervalo de pesos moleculares de entre aproximadamente 300 a aproximadamente 10.000.000 Daltons.

15 14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento de la osteoporosis o la diabetes mellitus en un sujeto que necesita de dicho tratamiento.

20 15. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la forma de un comprimido donde el comprimido tiene una tasa de disolución de al menos aproximadamente un 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o aproximadamente un 100% de los ácidos grasos en disolución hasta en 10 minutos.

16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 proporcionada como un comprimido o una cápsula.

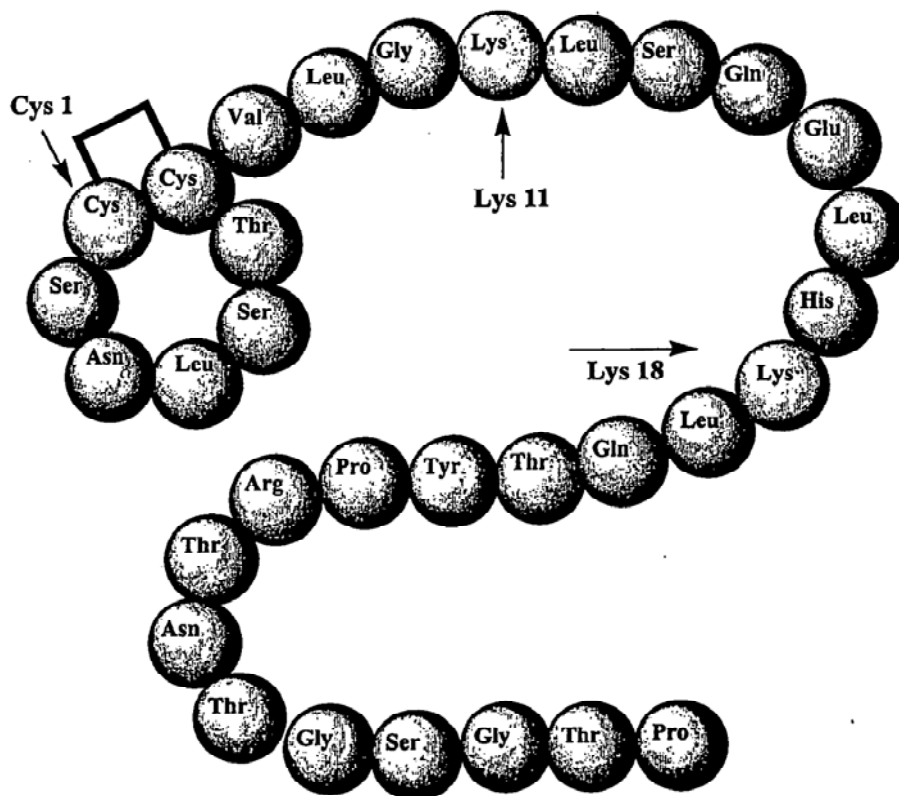


Figura 1

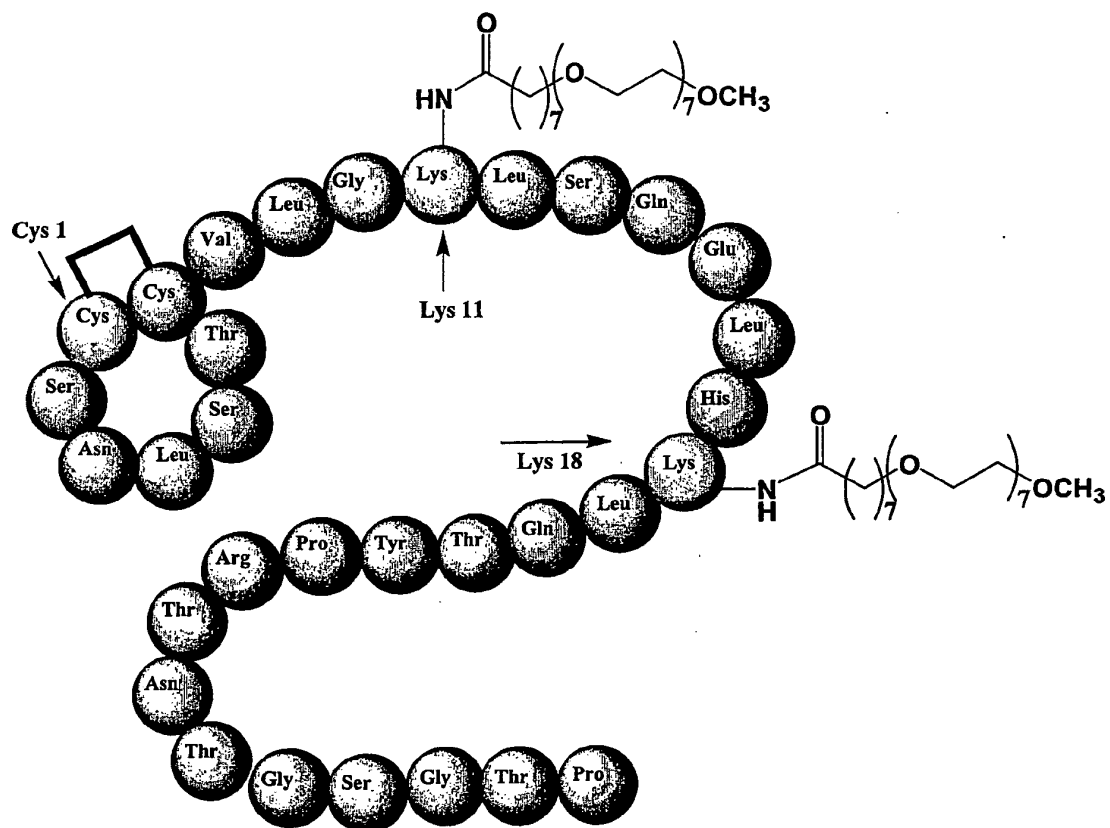


Figura 2

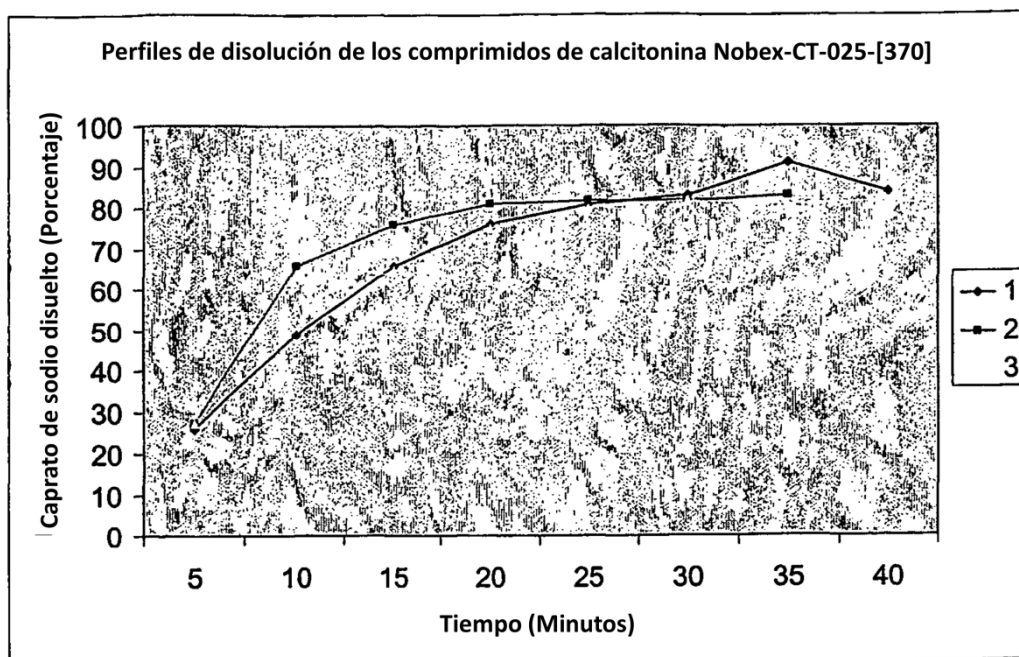


Figura 3

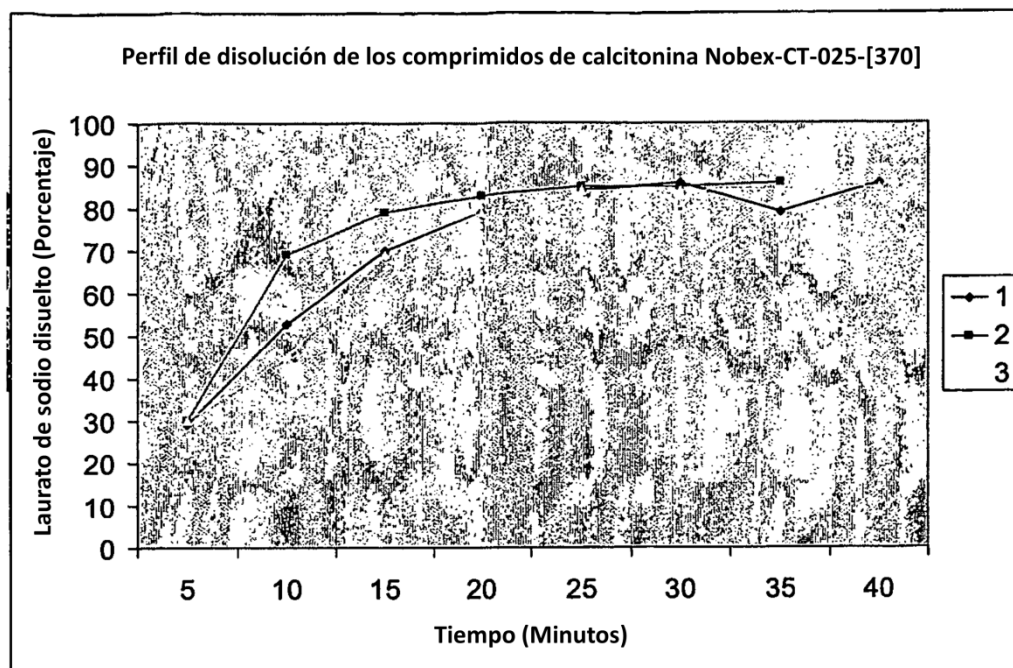


Figura 4

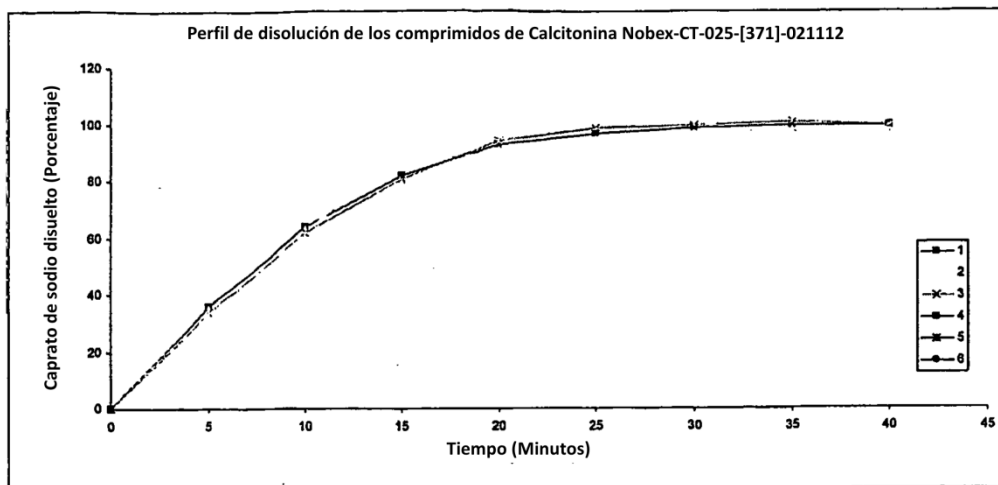


Figura 5

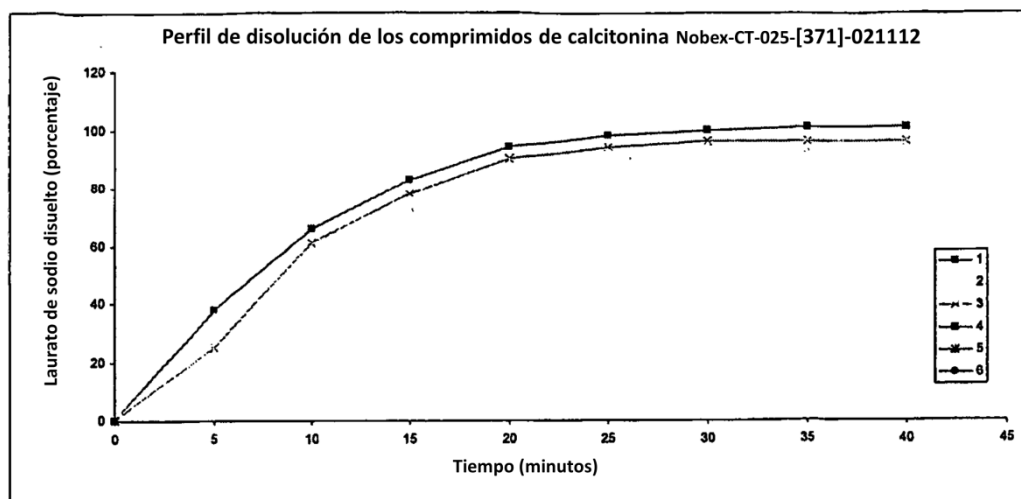


Figura 6

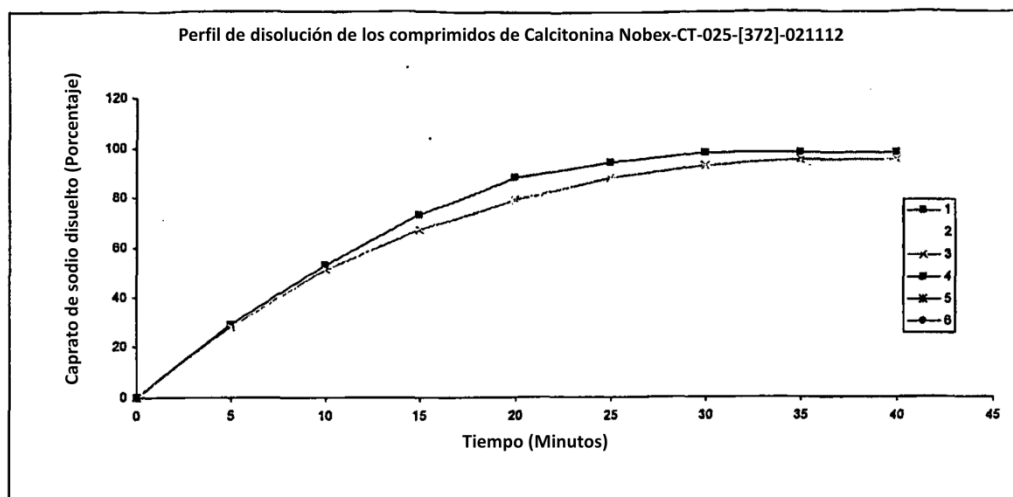


Figura 7

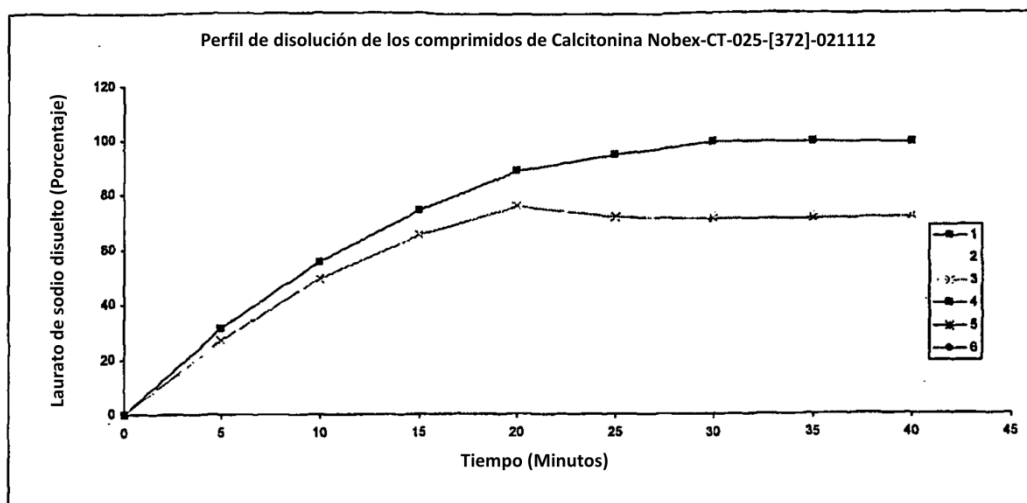


Figura 8

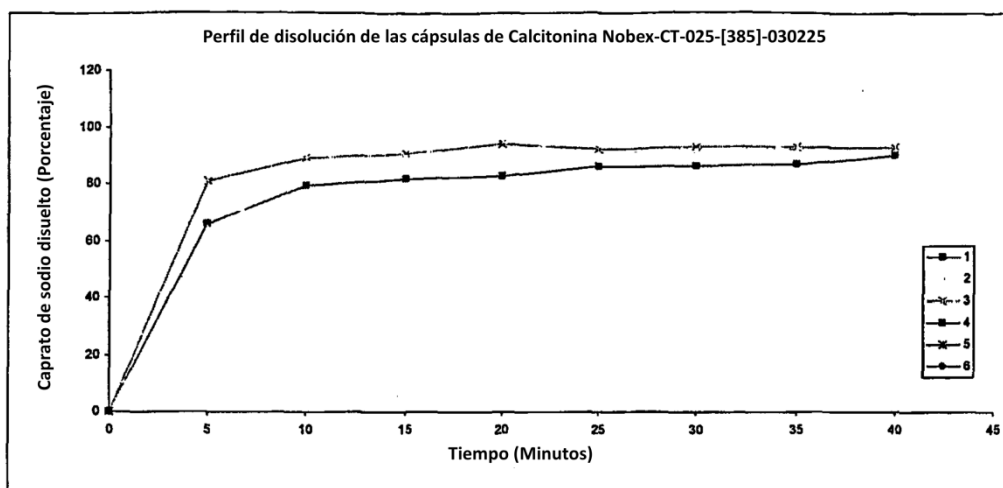


Figura 9

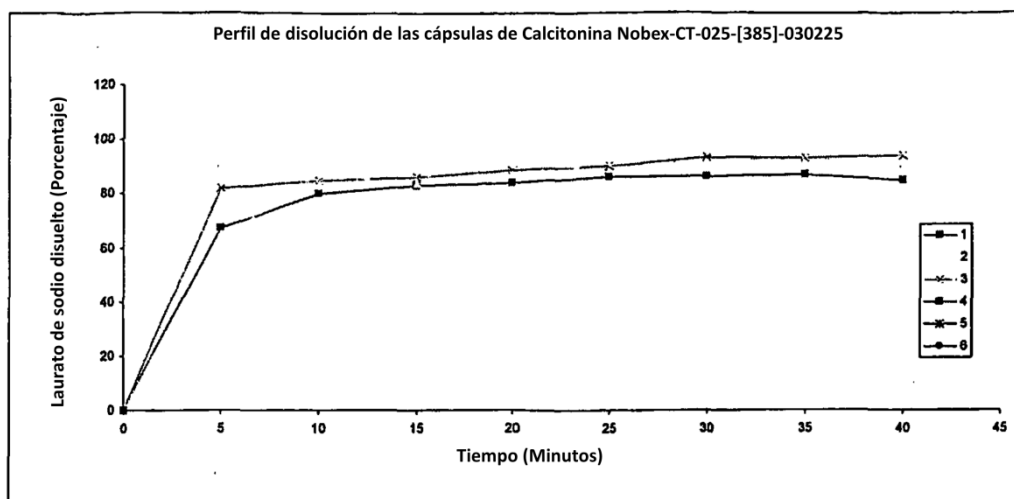


Figura 10

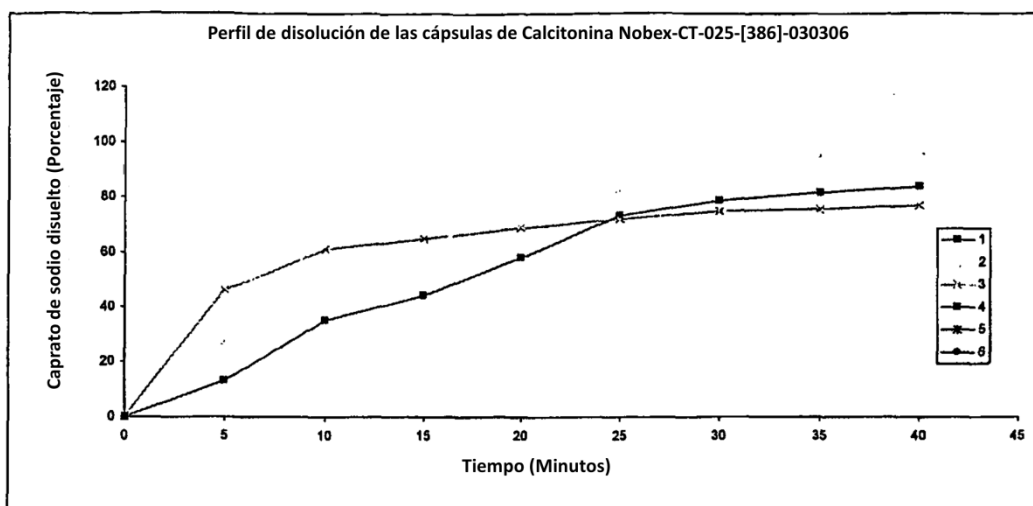


Figura 11

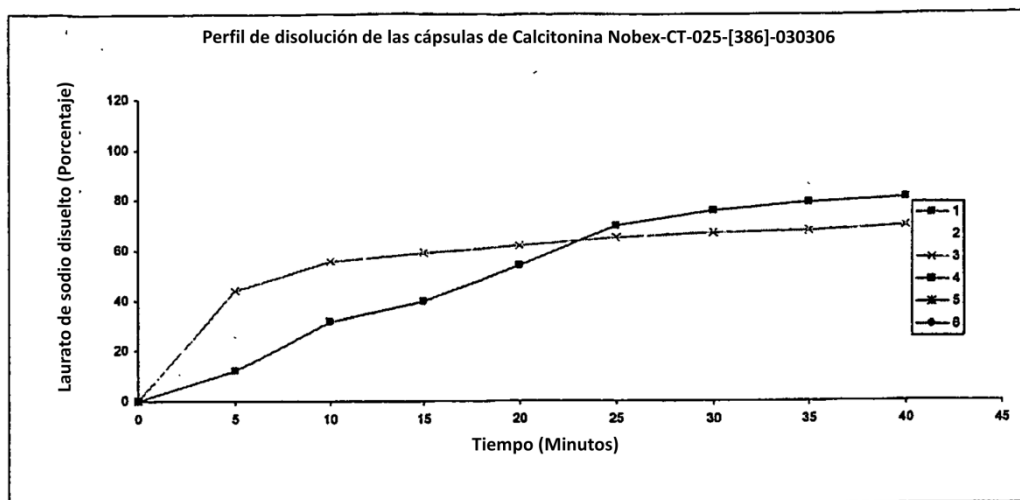


Figura 12

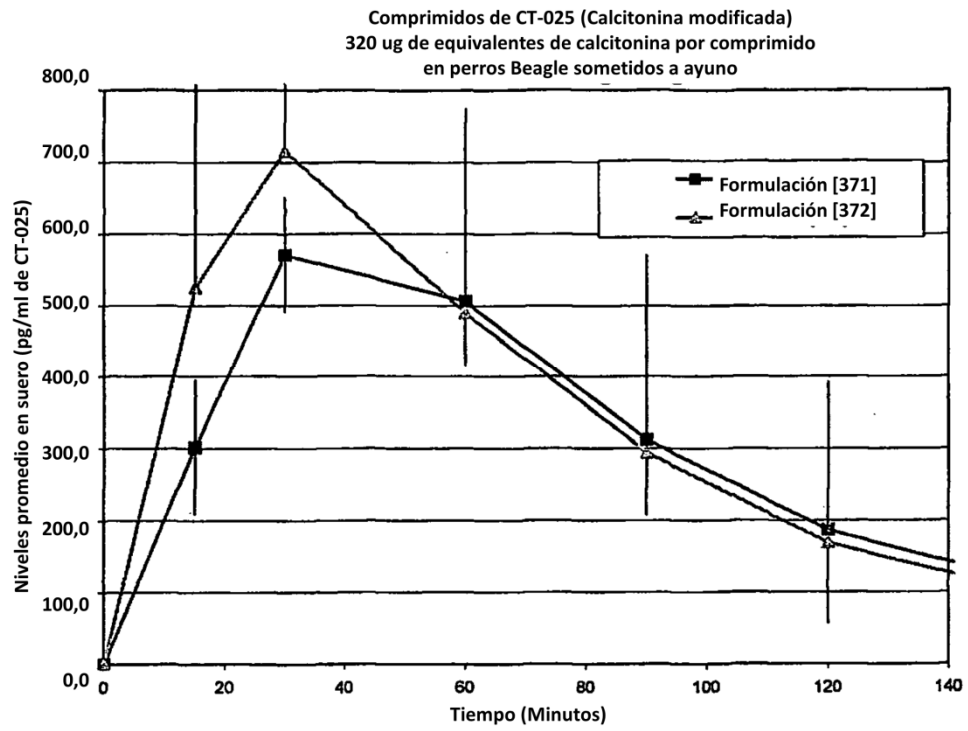


Figura 13

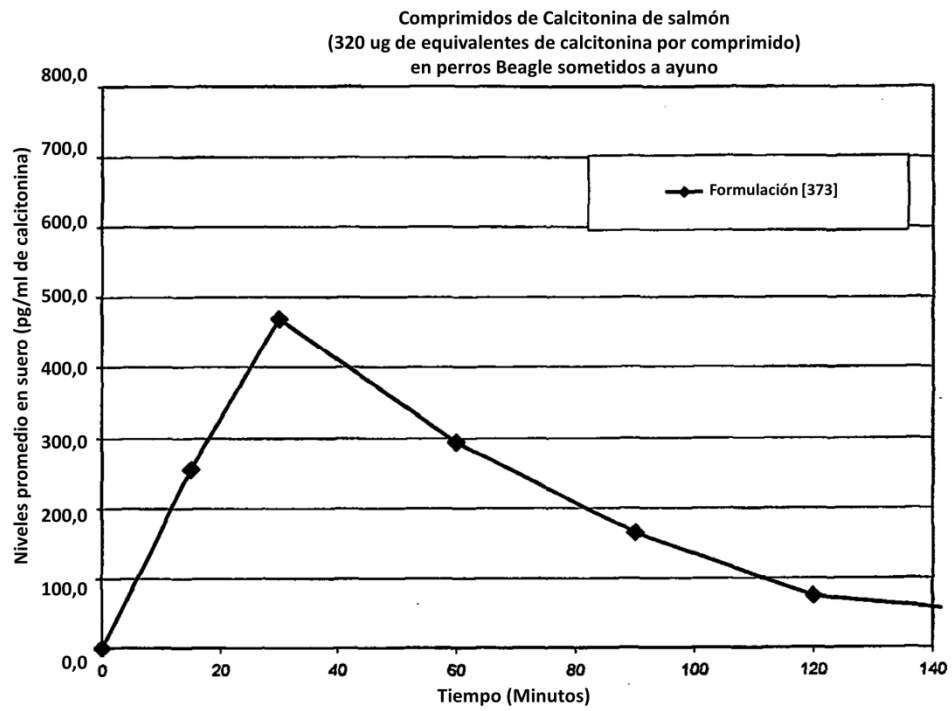


Figura 14