

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 251**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 38/23 (2006.01)

A61K 38/29 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2008 E 08767936 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2152195**

54 Título: **Farmacéutico peptídico para la administración oral**

30 Prioridad:

29.05.2007 US 940598 P

28.05.2008 US 128210

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

18.02.2016

73 Titular/es:

ENTERIS BIOPHARMA, INC. (100.0%)
83 Fulton Street
Boonton, NJ 07005, US

72 Inventor/es:

STERN, WILLIAM y
CONSALVO, ANGELO P.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 560 251 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

Farmacéutico peptídico para la administración oral

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIONCampo de la invención

10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas peptídicas orales que contienen ácido, en las que los agentes activos farmacéuticos son compuestos peptídicos (es decir, aquellos que incluyen una pluralidad de aminoácidos y por lo menos un enlace peptídico en sus estructuras moleculares), y particularmente a la utilización de determinadas capas de barrera y/o ácido recubierto con partículas con el fin de reducir interacciones adversas que de otro modo podrían producirse entre el ácido de las composiciones y otros componentes de la composición. 15 La utilización de dichas capas de barrera y/o la utilización de ácido recubierto con partículas se cree que incrementa la estabilidad de la composición y que, tras la administración, fomenta una liberación más simultánea de los componentes de la composición de la que se consigue mediante las técnicas anteriores de protección de ácidos. Lo anterior incrementa, y hace más consistente, la biodisponibilidad de los compuestos peptídicos activos.

20 Descripción de la técnica relacionada

Numerosas hormonas, neurotransmisores y otros compuestos biológicos importantes humanos presentan péptidos como parte sustancial de sus estructuras moleculares. Muchas enfermedades responden positivamente a la elevación del nivel de dichos compuestos peptídicos en el paciente. La cantidad terapéuticamente eficaz de dichos péptidos biológicamente relevantes puede administrarse en el paciente de una diversidad de maneras. Sin embargo, 25 tal como se comenta en mayor detalle posteriormente, la administración oral preferente resulta muy difícil con este tipo de compuesto activo.

La calcitonina de salmón, por ejemplo, es una hormona peptídica que reduce la incorporación del calcio en el hueso. Al utilizarla para tratar enfermedades de tipo óseo y trastornos del calcio (tales como la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la hipercalcemia maligna y similares) presenta el efecto de ayudar a mantener la densidad ósea. Se han aislado muchos tipos de calcitonina (por ejemplo calcitonina humana, calcitonina de salmón, calcitonina de anguila, elcatonina, calcitonina porcina y calcitonina de pollo). Existe una falta significativa de homología estructural entre los diversos tipos de calcitonina. Por ejemplo, existe un porcentaje de identidad de sólo 50% entre los aminoácidos que constituyen la calcitonina humana y las que constituyen la calcitonina de salmón. Sin embargo la diferencia de 35 estructura molecular, la calcitonina de salmón puede utilizarse en el tratamiento humano de las enfermedades sensibles a calcitonina comentadas anteriormente.

Los fármacos peptídicos utilizados en la técnica anterior frecuentemente se han administrado mediante inyección o mediante administración nasal. La insulina es, por ejemplo, uno de los muchos fármacos peptídicos administrados con frecuencia mediante inyección. Una administración oral más preferente tiende a ser problemática debido a que los compuestos peptídicos activos son muy susceptibles a la degradación en el estómago y los intestinos. La calcitonina de salmón, por ejemplo, no presenta suficiente estabilidad en el tracto gastrointestinal y tiende a ser pobremente transportada a través de las paredes intestinales hacia el interior de la sangre. Sin embargo, la administración mediante inyección y nasal son significativamente menos convenientes, e implican más 45 incomodidad para el paciente, que la administración oral. Con frecuencia, dicha inconveniencia o incomodidad resulta en un no cumplimiento sustancial con el régimen de tratamiento por parte del paciente. De esta manera, existe una necesidad en la técnica de una administración oral más eficaz y reproducible de los fármacos peptídicos.

Los enzimas proteolíticos de tanto el estómago como los intestinos pueden degradar los péptidos, inactivándolos antes de que puedan ser absorbidos en el flujo sanguíneo. Cualquier cantidad de péptido que sobreviva a la degradación proteolítica por las proteasas del estómago (típicamente con óptimos de pH ácidos) se enfrenta posteriormente a proteasas del intestino delgado y a enzimas secretados por el páncreas (típicamente con óptimos de pH neutros a básicos). Las dificultades específicas que surgen de la administración oral de una calcitonina de 55 salmón de tipo peptídico y otros péptidos comentados en la presente memoria se refieren al tamaño relativamente grande de la molécula y a la distribución de cargas que porta. Lo anterior dificulta que el péptido penetre en la mucosa de las paredes intestinales o que cruce la membrana de borde en cepillo intestinal hacia la sangre. Estos problemas adicionales pueden contribuir adicionalmente a una biodisponibilidad limitada.

En la patente estadounidense nº 6.086.918 (Stem et al.), se administraron péptidos por vía oral utilizando un sistema multicomponente que incluía, entre otros, cantidades significativas de ácido útil para reducir el pH intestinal y por lo tanto, la actividad de las proteasas intestinales que presentan óptimos de pH neutros o básicos. Para resultados óptimos con los fármacos de la técnica anterior de este tipo, resulta preferente que los diversos componentes del sistema sean liberados en el intestino tan simultáneamente como resulte posible. La dispersión uniforme de los muchos componentes de la composición pueden ayudar en este objetivo. Sin embargo, preferentemente se evita la interacción del ácido con el agente activo peptídico, y los intentos de la técnica anterior de reducir la interacción 65

entre el ácido y el agente activo peptídico con frecuencia han resultado en una dispersión menos uniforme de los diversos componentes o, de otra manera, han tendido a que la liberación de todos los componentes sea menos simultánea. A su vez, lo anterior ha perjudicado la biodisponibilidad de los péptidos, así como la consistencia de dicha biodisponibilidad de una administración a otra, en el mismo sujeto o entre sujetos.

La publicación de patente US nº 2003/0017203 (Crotts et al.) da a conocer un recubrimiento soluble en agua que evita sustancialmente el contacto entre un agente de reducción del pH en una formulación farmacéutica y un recubrimiento entérico externo. Sin embargo, dicha publicación da a conocer una estructura laminada en la que el péptido activo y un intensificador de la absorción se encuentran en una cara del laminado, mientras que el ácido se encuentra en otra. Deseablemente lo anterior ayuda a reducir la interacción del péptido con ácido farmacéutico, y la interacción del intensificador de absorción con el ácido farmacéutico, aunque dificulta la liberación consistente, reproducible y prácticamente simultánea de todos los componentes. El ácido también puede interactuar desfavorablemente con otros componentes de la composición farmacéutica. Sin embargo, una estructura bicapa proporciona una separación física de los componentes, la complejidad de la cual puede resultar en una variabilidad no deseable en la disolución que es lo que la presente invención pretende reducir.

Los farmacéuticos peptídicos orales que contienen ácido pertenecientes a la técnica anterior frecuentemente han utilizado recubrimientos entéricos para separar los agentes activos peptídicos de las proteasas del estómago. El recubrimiento entérico no se disuelve en el medio ácido del estómago, pero se disuelve con facilidad en el medio básico del intestino, dirigiendo deseablemente de esta manera una liberación intestinal. Otro problema causado por los niveles ácidos significativos de los farmacéuticos peptídicos orales que contienen ácido de la técnica anterior es la disolución más lenta o no uniforme del recubrimiento entérico en el intestino. Se cree que ello se debe a que el contenido ácido elevado de la composición puede interferir con la disolución rápida deseable del recubrimiento entérico al crear un medio ácido localizado (en el que el recubrimiento entérico no se disuelve) incluso en el medio generalmente básico de los intestinos. Sin embargo, tal como se ha indicado anteriormente, los intentos de la técnica anterior de evitar la interacción entre el ácido y otros componentes de la composición farmacéutica han presentado efectos no deseables sobre la simultaneidad de la liberación de los diversos componentes farmacéuticos. La variabilidad de la disolución puede contribuir no deseablemente a la variabilidad de la biodisponibilidad.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas peptídicas orales que contienen ácido en las que las interacciones entre el ácido y otros componentes puedan minimizarse, manteniendo todavía una buena liberación prácticamente simultánea de los diversos componentes.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, un objetivo de la presente invención es evitar mejor los efectos no deseables de los ácidos sobre los agentes activos peptídicos y/o recubrimientos entéricos, manteniendo simultáneamente buenos perfiles de disolución en los que todos los ingredientes de la composición farmacéutica oral resultan liberados en los intestinos en estrecha proximidad temporal, mejorando de esta manera la biodisponibilidad.

Es un objetivo adicional proporcionar una composición farmacéutica oral terapéuticamente eficaz para administrar fiable y consistentemente péptidos farmacéuticos al administrarlos por vía oral.

Es un objetivo adicional de la invención proporcionar composiciones orales terapéuticas que contienen agentes peptídicos activos con una biodisponibilidad buena y consistente.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para la administración oral de un agente peptídico fisiológicamente activo, que comprende:

- (A) dicho agente peptídico,
- (B) por lo menos un ácido farmacéuticamente activo en el que dicho ácido se encuentra presente en dicha composición farmacéutica en una cantidad que, si dicha composición se añadiese a 10 mililitros de solución acuosa 0,1 M de bicarbonato sódico, sería suficiente para reducir el pH de dicha solución a un valor no superior a 5,5,
- (C) un vehículo protector resistente a los ácidos (por ejemplo un recubrimiento entérico) eficaz para transportar dicha composición farmacéutica a través del estómago de un paciente, evitando simultáneamente el contacto entre dicho agente peptídico activo y las proteasas del estómago, y
- (D) una capa de barrera soluble en agua que separa dicho ácido de dicho vehículo protector,

en el que (a) dicha capa de barrera añade 3% a 6% del peso de la composición farmacéutica, excluyendo cualquier vehículo protector resistente a ácidos, o (b) dicha capa de barrera comprende un material con solubilidad en agua superior a 11 gramos por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente, o (c) dicho agente peptídico y dicho ácido se encuentran en la misma o única capa de dicha composición.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para la administración oral de un agente peptídico fisiológicamente activo que comprende dicho agente peptídico activo y partículas de ácido

farmacéuticamente aceptable que se recubren con un recubrimiento protector farmacéuticamente aceptable que es no ácido y que presenta una solubilidad en agua de por lo menos un gramo por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente, en el que el ácido total en dicha composición farmacéutica se encuentra en una cantidad que, si dicha composición se añadiese a diez mililitros de solución acuosa 0,1 M de bicarbonato sódico, resultaría suficiente para reducir el pH de dicha solución hasta un valor no superior a 5,5.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para la administración oral de un agente peptídico fisiológicamente activo, que comprende:

- (A) dicho agente peptídico,
- (B) por lo menos un ácido farmacéuticamente aceptable, en el que dicho ácido se encuentra presente en dicha composición farmacéutica en una cantidad que, si dicha composición se añadiese a 10 mililitros de solución acuosa 0,1 M de bicarbonato sódico, resultaría suficiente para reducir el pH de dicha solución hasta un valor no superior a 5,5, en el que dicho ácido comprende partículas de ácido que se recubren con un recubrimiento protector farmacéuticamente aceptable que es no ácido y que presenta una solubilidad en agua de por lo menos un gramo por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente,
- (C) un vehículo protector resistente a los ácidos eficaz para transportar dicha composición farmacéutica a través del estómago de un paciente, evitando simultáneamente el contacto entre dicho agente peptídico activo y las proteasas del estómago, y
- (D) una capa de barrera soluble en agua que separa dicho ácido de recubrimiento respecto de dicho vehículo protector,

en el que (a) dicha capa de barrera añade por lo menos 3% al peso de la composición farmacéutica, excluyendo cualquier vehículo protector resistente a ácidos, o (b) dicha capa de barrera comprende un material con solubilidad en agua superior a un gramo por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente, o (c) dicho agente peptídico y dicho ácido se encuentran en la misma o única capa de dicha composición.

Sin pretender restringirse a ninguna teoría en particular, se cree que, al administrar en el sujeto la composición farmacéutica de la invención, la composición libera cantidades significativas de ácido en estrecha proximidad temporal con la liberación del agente activo peptídico. Lo anterior reduce la actividad de las proteasas que actúan a pH entre neutro y básico (por ejemplo las proteasas de la luz o las digestivas y las proteasas de la membrana del borde en cepillo) mediante la reducción del pH a valores inferiores al intervalo de actividad óptima de estas proteasas. De esta manera, los agentes activos peptídicos son menos vulnerables a la degradación proteolítica hasta que puedan transportarse con éxito al flujo sanguíneo. Sin pretender restringirse a ninguna teoría en particular, se cree que los materiales y las estructuras de las composiciones farmacéuticas en la presente memoria reducen las interacciones adversas entre el ácido de las composiciones y los demás componentes de la composición. Se cree además que las invenciones en la presente memoria fomentan una liberación más simultánea de los componentes de la composición de la que se consigue mediante técnicas de la técnica anterior de protección frente a ácidos, incrementando de esta manera, y haciendo más consistente, la biodisponibilidad de los compuestos peptídicos activos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención presentan aplicaciones tanto humanas como veterinarias. Cualquier animal con proteasas de acción neutra a básica en el tracto digestivo debería beneficiarse de la liberación más simultánea de la invención de cantidades significativas de ácido conjuntamente con el agente activo peptídico.

Se pondrán de manifiesto otras características y ventajas de la presente invención a partir de la siguiente descripción detallada y no limitativa de determinadas realizaciones preferentes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La fig. 1 es una comparación de los perfiles de disolución de tabletas farmacéuticas que contienen partículas ácidas recubiertas frente a ácidas no recubiertas.

La fig. 2 es una vista en sección de una tableta farmacéutica que utiliza la realización de la invención referente a una capa de barrera protectora que puede incrementar la disolución de un recubrimiento entérico en el caso de que se utilicen recubrimientos entéricos. La figura muestra las posiciones relativas de la barrera protectora, el recubrimiento entérico y el resto de la composición farmacéutica en una realización preferente. La fig. 2 no se proporciona necesariamente a escala y sólo se proporciona con el propósito de ilustrar localizaciones relativas preferentes de diversas capas. Los porcentajes preferentes de material utilizado en las diversas capas se comentan en otras partes de la presente memoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención incluye la utilización de cantidades significativas de ácido para mejorar la biodisponibilidad de agentes farmacéuticos activos peptídicos tal como se enseña en la patente US nº 6.086.918, la exposición completa de la cual se incorpora como referencia en la presente memoria.

Según la invención, los pacientes que requieren el tratamiento con ingredientes activos peptídicos reciben una composición farmacéutica oral de los mismos (a una dosis apropiada), preferentemente, aunque no necesariamente, en forma de tableta o cápsula de un tamaño ordinario en la industria farmacéutica. Las dosis y la frecuencia de la administración de los productos se comentan en mayor detalle posteriormente. Los pacientes que pueden beneficiarse son cualesquiera que sufran trastornos que responden favorablemente a niveles incrementados de un compuesto que contiene un péptido. Por ejemplo, la calcitonina de salmón oral según la invención puede utilizarse para tratar pacientes que sufren trastornos del calcio o enfermedades de los huesos. La invención puede utilizarse, por ejemplo, para tratar la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la hipercalcemia maligna y similares, con calcitonina oral, preferentemente calcitonina de salmón.

La calcitonina de salmón es un ingrediente activo preferente para la utilización según la invención por varios motivos. Por ejemplo, proporciona varias ventajas respecto a incluso la calcitonina humana, incluso al utilizarla como agente farmacéutico para pacientes humanos. Entre las ventajas proporcionadas por la utilización de calcitonina de salmón en lugar de calcitonina humana en el tratamiento de la osteoporosis humana se encuentran una potencia incrementada, la analgesia y una mayor semivida. Además, se requieren dosis más bajas que con la calcitonina humana. Existe una no homología sustancial entre la calcitonina de salmón y la humana, con una identidad de sólo 50% entre las secuencias de aminoácidos de las dos calcitoninas. Sin embargo la preferencia anteriormente indicada para la calcitonina de salmón, pueden utilizarse otras calcitoninas y otros péptidos (comentados en mayor detalle, *intra*) según la invención.

Debido a que la administración oral proporcionada por los farmacéuticos en la presente memoria incrementa la protección de los agentes activos peptídicos frente a la degradación proteolítica, se espera que incrementa la biodisponibilidad de un amplio abanico de agentes activos peptídicos terapéuticos que de otro modo presentarían una mayor tendencia a la degradación proteolítica. Una sección separada posteriormente comenta los diversos agentes activos peptídicos.

No todas las realizaciones de la invención incluyen un vehículo protector frente a ácidos, tal como una capa externa de recubrimiento entérico. Dichos vehículos son deseables para incrementar la biodisponibilidad pero pueden enlentecer la incorporación de los ingredientes activos en el flujo sanguíneo. De esta manera, en aplicaciones médicas muy dependientes del tiempo, por ejemplo, el alivio del dolor, puede existir cierta ventaja en sacrificar algo de biodisponibilidad en compensación por una administración más rápida en el flujo sanguíneo. Para la utilización en aplicaciones médicas en las que la biodisponibilidad se considera más importante que la velocidad, resulta preferente la utilización de un vehículo protector frente a ácidos.

En realizaciones que utilizan un vehículo protector frente a ácidos, la disolución rápida y uniforme de dicho vehículo en los intestinos puede verse facilitada por apartar el ácido de la composición respecto de dicho vehículo durante su disolución. Lo anterior puede conseguirse según la invención de dos maneras (o en determinadas realizaciones preferentes mediante la utilización de ambas técnicas). En primer lugar, la utilización de una capa de barrera protectora entre el vehículo protector frente a ácidos y el ácido de la composición farmacéutica puede incrementar la liberación más simultánea de toda la composición farmacéutica en el intestino al permitir que la mayor parte del recubrimiento entérico se disuelva en el intestino antes de que el ácido de la composición farmacéutica sea liberado o, de otro modo, entre en contacto con el vehículo protector frente a ácidos. De otra manera, el ácido podría afectar adversamente a la disolución del vehículo protector (que es insoluble en medio ácido). Se espera que esta capa de barrera proporcione dicho beneficio con independencia de la forma en la que se suministre el ácido y incluso en ausencia de partículas ácidas recubiertas (utilizadas en otras realizaciones de la invención). Los detalles referentes a los materiales y grosores preferentes de la capa de barrera protectora se comentan posteriormente, en una sección referida a dicha capa.

Alternativamente, el ácido de la composición puede proporcionarse en forma de partículas ácidas recubiertas. El recubrimiento sobre dichas partículas es un recubrimiento protector farmacéuticamente aceptable que es no ácido y que presenta una solubilidad en agua de por lo menos un gramo por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente. Además de separar deseablemente el ácido farmacéutico del péptido activo farmacéutico, dicho recubrimiento sobre las partículas ácidas podría ayudar a proteger el recubrimiento entérico de la composición farmacéutica (u otro vehículo protector frente a ácidos) frente a los efectos no deseables que el ácido puede presentar sobre la disolución uniforme rápida del recubrimiento externo en los intestinos. Lo anterior es cierto incluso en realizaciones de la invención que no incluyen la capa de barrera protectora. En algunas realizaciones de la invención, aunque no en todas, tanto (1) la capa de barrera protectora se encuentra presente, como (2) se suministra el ácido, por lo menos en parte en forma de partículas ácidas recubiertas.

De manera similar, la provisión de ácido a la composición farmacéutica en forma de las partículas ácidas recubiertas anteriormente indicadas proporciona numerosas ventajas que son independientes de cualquier efecto sobre el recubrimiento entérico e independientes de si se utiliza o no una capa de barrera protectora. Por lo tanto, dichas partículas ácidas recubiertas pueden utilizarse ventajosamente incluso en realizaciones de la invención que no incluyen ni recubrimiento externo de vehículo protector frente a ácidos ni capa de barrera protectora. En particular, el ácido en forma de partículas recubiertas puede deseablemente mezclarse completamente con el agente activo peptídico, minimizando la interacción no deseable de ácido y péptido. Sin pretender restringirse a ninguna teoría en

particular, dicha mezcla mutua completa se cree que facilita la liberación simultánea de cada componente conjuntamente de manera que el ácido pueda proteger mejor el péptido, en el medio intestinal, mediante la reducción de la degradación del péptido por la actividad de las proteasas locales que presentan óptimos de pH neutros o básicos.

5 En algunas, aunque no en todas, las realizaciones, un intensificador de la absorción, tal como se describe en mayor detalle en una sección separada, posteriormente, se incluye en la composición farmacéutica para incrementar adicionalmente la biodisponibilidad. En una realización preferente se encuentran presentes partículas ácidas recubiertas, agente activo peptídico, intensificador de absorción, vehículo protector frente a ácidos y capa de barrera protectora. La utilización de partículas ácidas recubiertas, además de reducir las interacciones no deseables de los ácidos con otros componentes comentados en la presente memoria, deseablemente reduce la interacción con el intensificador de absorción (en caso de utilizarse) o con el surfactante (en caso de utilizarse).

15 En una realización preferente, el ácido recubierto, el péptido y, opcionalmente, uno o más de cualquiera de los componentes opcionales comentados en la presente memoria, por ejemplo un intensificador de absorción, se mezclan entre sí completamente. A continuación, la mezcla se recubre tanto con una capa de barrera protectora como un vehículo externo de protección frente a ácidos. Una versión de dicha realización se ilustra mediante la figura 2, una vista en sección de una realización que utiliza una tableta farmacéutica 5. Tal como se muestra en la fig. 2, una capa de barrera soluble en agua 20 preferentemente se encuentra inmediatamente dentro de una capa de vehículo protector frente a ácidos 30 y separa la capa de vehículo 30 del contenido remanente mezclado 10. La fig. 2 muestra las posiciones relativas de la capa de barrera soluble en agua, el vehículo protector frente a ácidos y los ingredientes restantes. La fig. 2 no se muestra necesariamente a escala y sólo se muestra con el propósito de ilustrar las localizaciones relativas preferentes de las diversas capas. Los porcentajes preferentes de material utilizado en las diversas capas se comentan en otras partes de la presente memoria.

25 El vehículo protector frente a ácidos preferentemente constituye una capa protectora más externa que circunda el resto de la composición farmacéutica. El vehículo no se disuelve en el medio ácido del estómago, protegiendo de esta manera los componentes peptídicos activos frente a las proteasas del estómago. Sin pretender restringirse a ninguna teoría en particular, se cree que, posteriormente, en el medio de pH básico de los intestinos, el vehículo se disuelve rápidamente sin interferencia del ácido farmacéutico del que se encuentra separado el vehículo por la capa de barrera, o por el recubrimiento sobre las partículas ácidas, o por ambos. Se cree que, tras la disolución del vehículo protector, la capa de barrera soluble en agua y el recubrimiento circundante a las partículas ácidas libera rápidamente los componentes restantes de la composición en estrecha proximidad temporal.

35 Se cree que el ácido reduce el pH intestinal local (en el que ha sido liberado el agente activo) a niveles inferiores al intervalo óptimo para muchas proteasas intestinales. Se cree que esta reducción del pH reduce la actividad proteolítica de las proteasas intestinales, proporcionando de esta manera protección al péptido frente a la potencial degradación. La actividad de estas proteasas se ve reducida por el medio temporalmente ácido proporcionado por la invención. Resulta preferente que se proporcione suficiente ácido para reducir el pH intestinal local temporalmente a 5,5 o menos, preferentemente a 4,7 o menos y más preferentemente a 3,5 o menos. El ensayo de bicarbonato sódico descrito posteriormente (en la sección titulada "el agente de reducción del pH") es indicativo de la cantidad requerida de ácido. Preferentemente, las condiciones de pH intestinal reducido persisten durante un periodo de tiempo suficiente para proteger el agente peptídico frente a la degradación proteolítica hasta que por lo menos parte del agente peptídico haya tenido la oportunidad de cruzar la pared intestinal hacia el flujo sanguíneo. Opcionalmente, los intensificadores de absorción, en caso de utilizarse, pueden fomentar sinérgicamente la absorción del péptido en la sangre, mientras predominen las condiciones de actividad proteolítica reducida. Los intensificadores de absorción preferentes y la utilización de los mismos se comentan en mayor detalle en una sección separada, posteriormente.

50 Es importante que el ácido y el péptido (y, en caso de encontrarse presente, el intensificador de absorción) se liberen conjuntamente en la medida de lo posible. En este caso el ácido puede proteger mejor el péptido mediante la reducción de la degradación del péptido por la acción de las proteasas de acción neutra o básica, hasta que el péptido cruce la pared intestinal hacia el flujo sanguíneo. Una liberación prácticamente simultánea del intensificador de absorción (en caso de utilizarse) puede incrementar adicionalmente dicho cruce de la pared de la pared intestinal. En una forma de tableta preferente de la invención, los materiales opcionales adicionales, comentados en secciones separadas posteriormente, ayudan en la formación de tabletas de la dureza apropiada que resistan a la rotura antes de la administración y experimenten una disolución consistentemente rápida y completa en el momento apropiado después de la administración. Es importante que las tabletas o cápsulas resistan a la formación de tabletas o cápsulas fantasma, que son tabletas o cápsulas parcialmente intactas que persisten por una disolución incompleta.

60 El mecanismo por el cual se cree que la invención consigue el objetivo de biodisponibilidad mejorada se ve ayudado por componentes activos de la composición farmacéutica liberada conjuntamente tan simultáneamente como resulte posible. Con este fin, en realizaciones en las que se utiliza un vehículo protector resistente a ácidos, resulta preferente mantener el volumen del vehículo protector resistente a ácidos tan bajo como resulte posible, en consistencia con proporcionar protección del agente activo peptídico frente a las proteasas del estómago. De esta manera, es menos probable que el vehículo protector resistente a ácidos interfiera con la liberación de péptido, con

la liberación de otros componentes en estrecha proximidad temporal con el péptido. El vehículo protector resistente a ácidos normalmente debería añadir menos de 30% al peso del resto de la composición farmacéutica (es decir, los demás componentes de la composición, excluyendo el vehículo protector resistente a ácidos). Preferentemente, es inferior a 20% y, más preferentemente, el recubrimiento entérico añade entre 10% y 20% al peso de los ingredientes no recubiertos. En el caso de que se utilice una capa de barrera soluble en agua además al vehículo protector resistente a ácidos, puede resultar necesario menos vehículo protector resistente a ácidos. En algunas de dichas realizaciones, el vehículo protector resistente a ácidos proporciona una ganancia de peso de entre 4% y 10%, o en algunas realizaciones, de entre 4% y 7%. Una capa de barrera protectora soluble en agua entre el vehículo protector frente a ácidos y el ácido farmacéutico u otro contenido de la composición preferentemente añade por lo menos una ganancia de peso de 3% a la composición. En algunas realizaciones añade 3% a 6%. En algunas realizaciones preferentes, la cantidad de capa de barrera soluble en agua excede la cantidad de vehículo protector frente a ácidos.

En realizaciones en las que se utiliza opcionalmente un intensificador de absorción, el intensificador, que puede ser un intensificador de solubilidad y/o un intensificador del transporte (tal como se indica en mayor detalle posteriormente), ayuda al transporte del agente peptídico desde el intestino hasta la sangre, y puede fomentar el proceso de manera que se produzca mejor durante el periodo de tiempo de pH intestinal reducido y actividad proteolítica intestinal reducida. Muchos agentes activos en superficie pueden actuar tanto como intensificadores de la solubilidad como intensificadores de transporte (de la incorporación). Nuevamente sin pretender restringirse a ninguna teoría en particular, se cree que incrementar la solubilidad deseablemente proporciona (1) una liberación más simultánea de los componentes activos de la invención en la parte acuosa del intestino, (2) una mejor solubilidad del péptido en, y de transporte a través de, una capa mucosa a lo largo de las paredes intestinales. Una vez el ingrediente activo peptídico alcanza las paredes intestinales, un intensificador de la incorporación proporciona un mejor transporte a través de la membrana de borde en cepillo del intestino hacia la sangre, mediante transporte transcelular o paracelular. Tal como se comenta en mayor detalle posteriormente, muchos compuestos preferentes pueden proporcionar ambas funciones. En esos casos, las realizaciones preferentes que utilizan dichas dos funciones pueden hacerlo mediante la adición de únicamente un compuesto adicional a la composición farmacéutica. En otras realizaciones, unos intensificadores de absorción separados pueden proporcionar las dos funciones separadamente.

Los componentes de las composiciones farmacéuticas preferentes de la invención, incluyendo componentes opcionales preferentes, se comentan en secciones separadas, posteriormente. Las especies propuestas para cada componente pueden utilizarse solas o en combinación con otras especies. Por ejemplo, pueden utilizarse combinaciones de múltiples agentes reductores del pH o, en el caso de que se utilice un intensificador de la absorción, pueden útiles múltiples intensificadores además de utilizar únicamente un solo agente de reducción del pH y/o un solo intensificador. También se comentan posteriormente algunas combinaciones preferentes. Puede incluirse uno o más componentes opcionales en combinación con otros componentes opcionales.

Ingredientes activos peptídicos

Entre los ingredientes activos peptídicos que podrían resultar beneficiados de la administración oral según la invención se incluyen cualquier agente terapéutico que sea fisiológicamente activo y presente, como parte de su estructura molecular, una pluralidad de aminoácidos y por lo menos un enlace peptídico. En realizaciones preferentes de la invención, la degradación de los ingredientes activos por proteasas resulta suprimida por varios mecanismos que de otra manera tenderían a cortar uno o más de los enlaces peptídicos del ingrediente activo. Además de los aminoácidos naturales, los aminoácidos pueden ser D-aminoácidos o aminoácidos no naturales, algunos ejemplos de los cuales se comentan posteriormente. La estructura molecular puede incluir además otros sustituyentes o modificaciones. Por ejemplo, la calcitonina de salmón, un agente activo peptídico preferente en la presente memoria, se encuentra amidada en su extremo C-terminal. Algunos péptidos pueden amidarse en localizaciones que no se encuentran amidadas en la naturaleza, o pueden modificarse de otro modo.

Entre los compuestos activos peptídicos de la invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, insulina, vasopresina, calcitonina (incluyendo no sólo la calcitonina de salmón, que es preferente, sino también otras calcitoninas). Entre otros ejemplos se incluyen el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la hormona paratiroidea (incluyendo los truncados amidados y no amidados de la misma, tales como la PTH1-31-amida), desmopresina, factor liberador de la hormona luteinizante, eritropoyetina, activadores del plasminógeno tisular, hormona del crecimiento humano, hormona del crecimiento humana, adrenocorticotropina, diversas interleuquinas, encefalina y similares. Muchos otros son conocidos de la técnica. Se espera que cualquier compuesto farmacéutico con enlaces peptídicos sujeto del corte en el tracto gastrointestinal se beneficiaría de la administración oral según la presente invención debido a la reducción de dicho corte proporcionada por la presente invención.

Tanto los péptidos artificiales como los naturales pueden administrarse por vía oral según la invención. De esta manera, el compuesto activo peptídico, en algunas realizaciones, podría ser péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) o análogos del mismo, desmopresina (DDAVP), leuprólido, amida de 2,6-dimetiltirosina-D-arginina-fenilalanina-lisina (DMT-DALDA), peptidomiméticos y similares.

En el caso de que se utilice calcitonina de salmón, preferentemente comprende entre 0,02 y 0,2 por ciento en peso respecto al peso total de la composición farmacéutica global (excluyendo cualquier recubrimiento protector resistente a los ácidos). La calcitonina de salmón se encuentra disponible comercialmente (por ejemplo de BACHEM, Torrence, Calif.). Alternativamente puede sintetizarse mediante métodos conocidos, algunos de los cuales se comenta brevemente posteriormente. Otros agentes activos peptídicos deberían encontrarse presentes a concentraciones más altas o más bajas dependiendo de las concentraciones sanguíneas diana deseadas del compuesto activo y su biodisponibilidad en el sistema de administración oral de la invención.

En el caso de que se utilice calcitonina de salmón como agente activo, deben prepararse precursores de la calcitonina de salmón mediante síntesis químicas o recombinantes conocidas de la técnica. De manera similar pueden prepararse precursores de otros agentes activos peptídicos amidados. Se cree que la producción recombinante es significativamente más eficiente económicamente. Los precursores son convertidos en calcitonina de salmón activa mediante reacciones de amidación que también son conocidas de la técnica. Por ejemplo, la amidación enzimática se describe en la patente US nº 4.708.934 y en las publicaciones de patente europea nº 0 308 067 y nº 0 382 403. Resulta preferente la producción recombinante tanto para el precursor como el enzima que cataliza la conversión del precursor en calcitonina de salmón. Dicha producción recombinante se comenta en *Biotechnology* 11:64-70, 1993, que describe adicionalmente una conversión de un precursor en un producto amidado. El producto recombinante informado en dicha referencia es idéntico a la calcitonina de salmón natural, y a la calcitonina de salmón producida utilizando síntesis peptídica química en solución y en fase sólida. La producción de calcitonina de salmón u otros productos amidados también puede llevarse a cabo utilizando el procedimiento y enzima de amidación proporcionado por Consalvo et al. en la publicación de patente US nº 2006/0127995; Miller et al., publicación de patente US nº 2006/0292672; Ray et al., *Protein Expression and Purification* 26:249-259, 2002, y Mehta, *Biopharm. International*, julio, páginas 44 a 46.

La producción de la calcitonina de salmón recombinante (rsCT) preferente puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la producción del precursor de calcitonina de salmón extendido a glicina en *E. coli* en forma de una proteína de fusión soluble con glutatión-S-transferasa. El precursor extendido a glicina presenta una estructura molecular que es idéntica a la de la calcitonina de salmón excepto en el extremo C-terminal (en el que la calcitonina termina en -pro-NH₂, mientras que el precursor termina en -pro-gly). Un enzima alfa-amidante descrito en las publicaciones anteriormente indicadas cataliza la conversión de los precursores en calcitonina de salmón. Dicho enzima preferentemente se produce recombinantemente, por ejemplo en células de ovario de hámster chino (CHO), tal como se indica en los artículos en las revistas *Biotechnology* y *Biopharm.* citados anteriormente. De manera similar pueden producirse otros precursores de otros péptidos amidados.

Los agentes activos peptídicos que no requieren amidación también pueden producirse de manera similar, aunque sin la etapa de amidación. Algunos agentes activos peptídicos se encuentran disponibles comercialmente. Aquellos que no se encuentran disponibles comercialmente pueden producirse mediante técnicas conocidas.

El agente (ácido) reductor del pH

La cantidad total del compuesto reductor del pH que debe administrarse en cada administración de calcitonina de salmón debería ser preferentemente una cantidad que, al ser liberada en el intestino, resulte suficiente para reducir el pH intestinal local a un nivel sustancialmente inferior a los óptimos de pH para las proteasas presentes en el intestino. La cantidad requerida variará necesariamente con varios factores, incluyendo el tipo de agente reductor del pH utilizado (comentado posteriormente) y los equivalentes de protones proporcionados por un agente reductor del pH determinado. En la práctica, la cantidad de agente reductor del pH que se espera que proporcione una buena biodisponibilidad es una cantidad que, en el caso de que la composición farmacéutica de la invención se añada a una solución de 10 mililitros de bicarbonato sódico 0,1 M, reducirá el pH de dicha solución de bicarbonato sódico hasta un valor no superior a 5,5, y preferentemente no superior a 4,7, más preferentemente no superior a 3,5. El ensayo anteriormente indicado para una acidez suficiente se hace referencia al mismo en otras partes en la presente memoria como "ensayo de bicarbonato sódico" y supone el paso de suficiente tiempo para la disolución sustancialmente completa de la composición farmacéutica y la mezcla del mismo con la solución de bicarbonato sódico. En algunas realizaciones puede utilizarse suficiente ácido para reducir el pH, en el ensayo de bicarbonato sódico, hasta aproximadamente 2,8. Preferentemente se utilizan por lo menos 200 miligramos, y más preferentemente por lo menos 300 miligramos (en ocasiones 400 miligramos) del agente reductor del pH en la composición farmacéutica de la invención. Las preferencias anteriormente indicadas se refieren al peso combinado total de todos los agentes reductores del pH, en el que se utilizan dos o más de dichos agentes en combinación. La composición farmacéutica de la invención no debería incluir una cantidad de cualquier base que, al liberarse conjuntamente con el compuesto reductor del pH, evite que el pH del ensayo de bicarbonato sódico anteriormente indicado caiga a 5,5 o menos.

El agente reductor del pH de la invención puede ser cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que no resulte tóxico en el tracto gastrointestinal y que sea capaz de producir iones de hidrógeno (un ácido tradicional) o de inducir un contenido de iones hidrógeno más elevado a partir del medio local. También puede ser cualquier combinación de dichos compuestos. Resulta preferente que por lo menos un agente reductor del pH utilizado en la invención presente un pKa no superior a 4,2, y preferentemente no superior a 3,0. También resulta preferente que el

agente reductor del pH presente una solubilidad en agua de por lo menos 30 gramos por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente. En algunas realizaciones se utilizan ácidos orgánicos.

5 Entre los ejemplos de compuestos que inducen un contenido de iones hidrógeno más elevado se incluyen cloruro de aluminio y cloruro de cinc. Entre los ácidos tradicionales farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sales ácidas de aminoácidos (por ejemplo hidroclouros de aminoácido) o derivados de los mismos. Son ejemplos de ellos las sales ácidas del ácido acetilglutámico, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, betaína, carnitina, carnosina, citrulina, creatina, ácido glutámico, glicina, histidina, hidroxilisina, hidroxiprolina, hipotaurina, isoleucina, leucina, lisina, metilhistidina, norleucina, ornitina, fenilalanina, prolina, sarcosina, serina, 10 taurina, treonina, triptófano, tirosina y valina.

15 Entre otros ejemplos de compuestos reductores del pH útiles se incluyen ácidos carboxílicos tales como los ácidos acetilsalicílico, acético, ascórbico, cítrico, fumárico, glucurónico, glutárico, glicérico, glicocólico, glioxílico, isocítrico, isovalérico, láctico, maleico, oxaloacético, oxalosuccínico, propiónico, pirúvico, succínico, tartárico, valérico y similares.

20 Otros agentes reductores del pH útiles que podrían no denominarse habitualmente "ácidos" en la técnica pero que, sin embargo, podrían resultar útiles según la invención son los ésteres de fosfato (por ejemplo la fructosa-1,6-difosfato, la glucosa-1,6-difosfato, el ácido fosfoglicérico y el ácido difosfoglicérico). CarbopolRTM (marca comercial BF Goodrich) y polímeros tales como el policarbófilo.

25 Puede utilizarse cualquier combinación de agentes reductores del pH que consiga el nivel de pH requerido no superior a 5,5 en el ensayo de bicarbonato sódico comentado anteriormente. Una realización preferente utiliza, como por lo menos uno de los agentes reductores del pH de la composición farmacéutica, un ácido seleccionado de entre el grupo que consiste de ácido cítrico, ácido tartárico y una sal ácida de un aminoácido.

Con independencia del ácido seleccionado, resulta preferente utilizar partículas ácidas recubiertas con un recubrimiento protector comentado en una sección separada, posteriormente.

30 En el caso de que la calcitonina de salmón sea el agente activo peptídico, resulta preferente que la proporción en peso de agente reductor del pH a calcitonina de salmón exceda 200:1, preferentemente 800:1, y más preferentemente 2.000:1.

35 COMPONENTES OPCIONALES

Tal como se utiliza en la presente memoria, un componente se considera "opcional" en el caso de que no se requiera en una o más de las reivindicaciones de patente de la presente invención.

40 Capa de barrera soluble en agua opcional

45 En el caso de que se utilice una capa de barrera soluble en agua, resulta preferente que comprenda un compuesto que sea soluble en agua en medio tanto ácido como básico. Entre los ejemplos de compuestos útiles para dicho fin se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Preferentemente, la solubilidad en agua es de por lo menos un gramo, más preferentemente de por lo menos 11 gramos, por cada 100 mililitros a temperatura ambiente. Resulta preferente la polivinilpirrolidona en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, la solubilidad en agua, tanto a pH 6,0 como a pH 8,0, es de más de 12 gramos por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente. Una buena solubilidad a pH tanto ácido como básico ayuda a una disolución rápida deseable en la región intestinal, en donde el pH es generalmente básico, pero en donde la liberación por parte de la composición farmacéutica de cantidades significativas de ácido podría, por lo menos temporalmente, impedir la disolución de un material que no fuese también fácilmente soluble en un medio acuoso ácido. La capa de barrera soluble en agua preferentemente se utiliza en realizaciones en las que la composición incluye un vehículo protector resistente a ácidos como su capa externa (para proteger el agente activo peptídico frente a las proteasas del estómago). Aunque la existencia de dicho vehículo no requiere la utilización de una capa de barrera soluble en agua, resulta preferente utilizar una, preferentemente una que sea no iónica (para reducir la interacción no deseable con el vehículo protector frente a ácidos). Preferentemente, la capa de barrera soluble en agua añade por lo menos 3% al peso de la composición farmacéutica (excluyendo cualquier vehículo protector resistente a ácidos), especialmente 3% a 6%. En algunas realizaciones, la cantidad de capa de barrera soluble en agua excede la cantidad de vehículo protector resistente a ácidos.

60 Partículas ácidas recubiertas opcionales

65 Resulta preferente que el ácido sea proporcionado, por lo menos en parte, por partículas ácidas recubiertas con un recubrimiento protector que reduce la interacción del ácido no deseable con otros componentes de la formulación, tales como el agente activo peptídico y, en caso de utilizarse, el recubrimiento entérico externo. En el caso de que se utilicen partículas ácidas recubiertas, las partículas se recubren con un recubrimiento protector farmacéuticamente aceptable que es no ácido y preferentemente presenta una solubilidad en agua de por lo menos un gramo, y

preferentemente de por lo menos 10 gramos por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente. Debido a que el recubrimiento presenta el propósito de reducir la interacción del ácido con otros componentes de la composición farmacéutica, resulta importante que el recubrimiento mismo no sea ácido, de manera que su propia acidez pudiese causar no deseablemente algunas de las interacciones con el ácido que pretende evitar el recubrimiento. También resulta importante una buena solubilidad en agua para una disolución rápida, que a su vez deseablemente ayuda a una liberación más simultánea del ácido farmacéutico y del agente activo peptídico (y en caso de utilizarse opcionalmente, el intensificador de la absorción).

Entre los materiales de recubrimiento apropiados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azúcares (por ejemplo glucosa) y sales ácidas (por ejemplo citrato sódico). En el caso de que se utilicen sales ácidas, resulta preferente, aunque no necesario, que sean sales del ácido que se recubre (por ejemplo partículas de ácido cítrico recubiertas con citrato sódico). Entre las partículas ácidas recubiertas preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, partículas de ácido cítrico recubiertas con glucosa disponibles de Jungbunzlauer bajo la marca comercial CITROCOAT. En el caso de que se utilicen como el ácido, puede recubrirse ácido cítrico u otros ácidos orgánicos mediante la pulverización de una solución de recubrimiento que contiene, por ejemplo, glucosa o citrato sódico sobre los gránulos de un ácido orgánico en un secador de lecho fluido. Los recubrimientos comentados en la presente memoria pueden utilizarse sobre partículas de otros ácidos comentados en la presente memoria. El ácido cítrico recubierto con glucosa ha demostrado proporcionar buenas propiedades de disolución, tal como se muestra en los Ejemplos 1 a 3, posteriormente.

El tamaño medio preferente de las partículas ácidas recubiertas es de entre malla 30 y malla 140.

Intensificador de absorción opcional

Resulta preferente incluir un intensificador de la absorción en la composición farmacéutica. Los intensificadores de absorción se encuentran presentes preferentemente en una cantidad que constituye entre 0,1 y 20,0 por ciento en peso, respecto al peso global de la composición farmacéutica (excluyendo cualquier recubrimiento entérico). Los intensificadores de absorción preferentes son agentes activos en superficie que actúan tanto a modo de intensificadores de solubilidad como a modo de intensificadores de incorporación. En términos genéricos, los "intensificadores de solubilidad" mejoran la capacidad de los componentes de la invención de solubilizarse en el medio acuoso en el que se liberan originalmente o en el medio lipofílico de la capa mucosa que reviste las paredes intestinales, o en ambos. Los "intensificadores de transporte (incorporación)" (que frecuentemente son los mismos agentes activos en superficie utilizados como intensificadores de solubilidad) son aquellos que facilitan el cruce de la pared intestinal por parte de los agentes peptídicos.

Uno o más intensificadores de absorción pueden llevar a cabo únicamente una función (por ejemplo la solubilidad) o uno o más intensificadores de absorción pueden llevarse a cabo otra función únicamente (por ejemplo la incorporación), dentro del alcance de la invención. También resulta posible disponer de una mezcla de varios compuestos, algunos de los cuales proporciona una solubilidad mejorada, algunos de los cuales proporciona una incorporación mejorada y/o algunos de los cuales llevan a cabo ambas funciones. Sin pretender restringirse a ninguna teoría en particular, se cree que los intensificadores de incorporación podrían actuar mediante: (1) el incremento del trastorno de la región hidrofóbica de la membrana exterior a las células intestinales, produciendo un transporte transcelular incrementado, o (2) el lixiviado de las proteínas de membrana, resultando en un transporte transcelular incrementado, o (3) el ensanchamiento del radio de poro entre las células para un transporte paracelular incrementado.

Se cree que los agentes activos en superficie resultan útiles tanto a modo de intensificadores de solubilidad como a modo de intensificadores de incorporación. Por ejemplo, los detergentes resultan útiles para: (1) la rápida solubilización de todos los componentes activos en el medio acuoso en el que se han liberado originalmente, (2) el incremento de la lipofilidad de los componentes de la invención, especialmente el agente activo peptídico, ayudando a su paso hacia el interior y a través de la mucosa intestinal, (3) el incremento de la capacidad del agente activo peptídico normalmente polar de cruzar la barrera epitelial de la membrana de borde en cepillo, y (4) el incremento del transporte transcelular y/o paracelular tal como se ha indicado anteriormente.

En el caso de que se utilicen agentes activos en superficie como los intensificadores de absorción, resulta preferente que sean polvos en flujo libre para facilitar la mezcla y carga de las cápsulas durante el procedimiento de fabricación. Debido a las características inherentes de la calcitonina de salmón y otros péptidos (por ejemplo su punto isoeléctrico, peso molecular, composición de aminoácidos, etc.) determinados agentes activos en superficie interactúan mejor con determinados péptidos. En efecto, algunos pueden interactuar no deseablemente con las partes con carga de la calcitonina de salmón y evitar su absorción, resultando no deseablemente de esta manera en una biodisponibilidad reducida. Resulta preferente, al intentar incrementar la biodisponibilidad de la calcitonina de salmón u otros péptidos, que cualquier agente activo en superficie utilizado a modo de intensificador de absorción se seleccione de entre el grupo que consiste de: (i) agentes activos en superficie aniónicos que son derivados del colesterol (por ejemplo ácidos biliares), (ii) agentes de superficie catiónicos (por ejemplo acil-carnitinas, fosfolípidos y similares), (iii) agentes activos en superficie no iónicos, y (iv) mezclas de agentes activos en superficie aniónicos (especialmente aquellos que presentan regiones de hidrocarburos lineales) conjuntamente con neutralizadores de

carga negativa. Entre los neutralizadores de carga negativa se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, acil-carnitinas, cloruro de cetilpiridinio y similares. También resulta preferente que el intensificador de absorción sea soluble a pH ácido, particularmente en el intervalo de entre 3,0 y 5,0.

5 Una combinación especialmente preferente, en el caso de que la calcitonina de salmón sea el agente activo peptídico, es una mezcla de agentes activos en superficie catiónicos y agentes activos en superficie aniónicos que son derivados del colesterol, siendo ambos solubles a pH ácido.

10 Una combinación particularmente preferente es un ácido biliar soluble en ácido conjuntamente con un agente activo en superficie catiónico. Una buena combinación es una acil-carnitina y éster de sacarosa. En el caso de que se utilice un intensificador de absorción particular por sí solo, resulta preferente que sea un agente activo en superficie catiónico. Las acil-carnitinas (por ejemplo la lauroil-carnitina), los fosfolípidos y los ácidos biliares son intensificadores de absorción particularmente buenos, especialmente la acil-carnitina. Los surfactantes aniónicos que son derivados del colesterol también se utilizan en algunas realizaciones. Es el objetivo de estas preferencias evitar interacciones con el agente peptídico que interfieran con la absorción del agente peptídico en la sangre.

15 Con el fin de reducir la probabilidad de efectos secundarios, los detergentes preferentes, en caso de utilizarse como los intensificadores de absorción de la invención, son biodegradables o reabsorbibles (por ejemplo compuestos biológicamente reciclables tales como ácidos biliares, fosfolípidos y/o acil-carnitinas), preferentemente biodegradables. Se cree que las acil-carnitinas resultan particularmente útiles para incrementar el transporte paracelular. En el caso de que se utilice un ácido biliar (u otro detergente aniónico que no presenta hidrocarburos lineales) en combinación con un detergente catiónico, la calcitonina de salmón se transporta mejor hacia y a través de la pared intestinal.

25 Entre los intensificadores de absorción preferentes se incluyen: (a) salicilatos, tales como salicilato sódico, 3-metoxisalicilato, 5-metoxisalicilato y homovanilato, (b) ácidos biliares, tales como los ácidos taurocólico, taurodesoxicólico, desoxicólico, cólico, glicólico, litocolato, quenodesoxicólico, ursodesoxicólico, ursocólico, dehidrocólico, fusídico, etc., (c) surfactantes no iónicos, tales como éteres de polioxietileno (por ejemplo Brij 36T, Brij 52, Brij 56, Brij 76, Brij 96, Texaphor A6, Texaphor A14, Texaphor A60, etc.), p-t-octil-fenol-polioxietilenos (Triton X45, Triton X-100, Triton X-114, Triton X-305, etc.), (d) surfactantes aniónicos, tales como sulfosuccinato de dioctil-sodio, (e) lisofosfolípidos, tales como lisolecitina y lisofosfatidiletanolamina, (f) acilcarnitinas, acilcolinas y acil-aminoácidos, tales como lauroilcarnitina, miristoilcarnitina, palmitoilcarnitina, lauroilcolina, miristoilcolina, palmitoilcolina, hexadecil-lisina, N-acilfenilalanina, N-acilglicina, etc., (g) fosfolípidos solubles en agua, tales como diheptanoilfosfatidilcolina, dioctilfosfatidilcolina, etc., (h) glicéridos de cadena intermedia que son mezclas de mono-, di- y tri-glicéridos que contienen ácidos grasos de longitud de cadena intermedia (ácidos caprílico, cáprico y láurico), (i) ácido etiléndiaminatetraacético, (j) surfactantes catiónicos, tales como cloruro de cetilpiridinio, (k) derivados de ácidos grasos de polietilenglicol, tales como Labrasol, Labrafac, etc. y (l) alquilsacáridos, tales como lauril-maltósido, lauroil-sacarosa, miristoil-sacarosa, palmitoil-sacarosa, etc.

40 En algunas realizaciones preferentes, y sin pretender restringirse a ninguna teoría en particular, se incluyen agentes de intercambio iónico catiónicos (por ejemplo detergentes) con el fin de proporcionar una mejora de la solubilidad mediante otro posible mecanismo. En particular, pueden evitar la unión de la calcitonina de salmón u otros agentes activos peptídicos a la mucosa. Entre los agentes de intercambio iónico catiónicos preferentes se incluyen cloruro de protamina o cualquier otro polication.

Vehículo protector resistente a ácidos opcional

50 Resulta preferente la utilización de un vehículo protector resistente a ácidos para separar el agente activo peptídico de las proteasas del estómago. Resulta adecuado cualquier portador o vehículo que proteja al péptido de las proteasas del estómago y después se disuelva de manera que puedan liberarse otros ingredientes de la invención en el intestino. Muchos de dichos recubrimientos entéricos son conocidos de la técnica y resultan útiles según la invención. Entre los ejemplos se incluyen ftalato de acetato de celulosa, succinato de hidroxipropil-metiletilcelulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, carboxil-metiletilcelulosa y copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo. En algunas realizaciones, el péptido activo, los intensificadores de absorción tales como el intensificador o intensificadores de solubilidad y/o incorporación (en caso de incluirse) y el agente o agentes reductores del pH, se incluyen en un jarabe protector suficientemente viscoso para permitir el paso protegido de los componentes de la invención por el estómago.

60 Pueden utilizarse recubrimientos entéricos adecuados para proteger el agente peptídico de las proteasas del estómago, por ejemplo en cápsulas tras cargar dentro de la cápsula los componentes restantes de la invención. En otras realizaciones, se utiliza un recubrimiento entérico para recubrir el exterior de una tableta o para recubrir la superficie externa de partículas de componentes activos que seguidamente se comprimen en forma de tableta, o se cargan en una cápsula, la cual preferentemente se recubre con un recubrimiento entérico.

65

5 Resulta muy deseable que todos los componentes de la invención se liberen del portador o vehículo y se solubilizan en el medio intestinal tan simultáneamente como resulte posible. Resulta preferente que el vehículo o el portador libere los componentes activos en el intestino delgado, en el que los intensificadores de incorporación que incrementan el transporte transcelular o paracelular es menos probable que causen efectos secundarios no deseables que si los mismos intensificadores de incorporación se liberan más tarde en el colon. Sin embargo, se subraya que la presente invención se cree que resulta eficaz en el colon además de en el intestino delgado. Se conocen de la técnica numerosos vehículos o portadores, además de los comentados anteriormente. Resulta deseable (especialmente para optimizar la simultaneidad de liberación de los componentes de la invención) mantener baja la cantidad de recubrimiento entérico. Preferentemente, el recubrimiento entérico no añade más de 10 30% al peso del resto de la composición farmacéutica (excluyendo el "resto" de la composición farmacéutica el recubrimiento entérico mismo). Más preferentemente, añade menos de 20%, especialmente entre 12% y 20%, al peso de la composición no recubierta. El recubrimiento entérico preferentemente debería resultar suficiente para evitar la descomposición de la composición farmacéutica de la invención en HCl 0,1 N durante como mínimo dos horas, siendo después capaz de permitir la liberación completa de todo el contenido de la composición farmacéutica en treinta minutos tras incrementar el pH a 6,3 en un baño de disolución en el que dicha composición se hace girar a 15 100 revoluciones por minuto. En realizaciones en las que se utiliza la capa de barrera soluble en agua de la invención, puede requerirse menos recubrimiento entérico, en ocasiones menos que la cantidad de capa de barrera soluble en agua.

20 Relleno opcional

Resulta preferente que se utilice un relleno, tal como un relleno de celulosa como PROSOLV (TM), disponible de JRS Pharma. Son conocidos de la técnica otros rellenos.

25 Ligante farmacéutico opcional para la compresión en seco

30 Resulta preferente que la composición farmacéutica se encuentre en forma de tableta y que se incluya un ligante farmacéutico para la compresión en seco en la composición farmacéutica. Entre los ligantes preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, KOLLIDON VA64, KOLLIDON VA64 fino, KOLLIDON 30, AVICEL PH-101, PHARMACOAT 606 y MALDEX. Los primeros tres se encuentran disponibles comercialmente de BASF, y los últimos tres se encuentran disponibles de FMC Biopolymer, Shin-Etsu y Amylum, respectivamente.

35 Con el fin de mejorar la liberación simultánea, la mezcla completa de los componentes de la composición farmacéutica (aparte de cualquier recubrimiento entérico o capa de barrera opcional) resulta en una dispersión sustancialmente uniforme de dichos componentes en el ligante. Con este fin, las partículas ácidas recubiertas (en caso de utilizarse) se consideran un único componente. Resulta especialmente preferente que el ácido (o, en caso de utilizarse, las partículas ácidas recubiertas) y el agente activo peptídico se dispersen uniformemente.

40 Desintegrante farmacéutico opcional

45 En algunas realizaciones, se utiliza una tableta farmacéutica como forma de administración preferente. Preferentemente se incluye un desintegrante farmacéuticamente aceptable. Puede utilizarse cualquier desintegrante que lleve a cabo la función de incrementar la velocidad de disolución. Entre los desintegrantes preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, POLYPLASDONE, EXPLOTAB y AC-DI-SOL, disponibles de International Specialty Products, JRS Pharma y FMC Biopolymer, respectivamente. Preferentemente, el desintegrante se encuentra presente en una cantidad de entre 1 y 15 por ciento en peso respecto al peso total de la tableta (en caso de utilizar tabletas), excluyendo cualquier capa de barrera soluble en agua y cualquier vehículo protector resistente a ácidos.

50 Glidante farmacéutico opcional

55 En realizaciones preferentes, se incluye un glidante farmacéuticamente aceptable. Puede utilizarse cualquier glidante que lleve a cabo la función de incrementar la fluidez de los polvos. Entre los glidantes preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio y dióxido de silicio. Preferentemente, el glidante se encuentra presente en una cantidad de entre 0,1 y 2,0 por ciento en peso respecto al peso total de la composición farmacéutica, excluyendo cualquier capa de barrera soluble en agua y cualquier vehículo protector resistente a ácidos.

60 Lubricante farmacéutico opcional

65 En realizaciones preferentes, se incluye un lubricante farmacéuticamente aceptable. Puede utilizarse cualquier lubricante que lleve a cabo la función de evitar la pegajosidad de los polvos a las herramientas. Entre los lubricantes preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ácido esteárico, estearato de magnesio y aceite vegetal hidrogenado de tipo 1. Preferentemente, el lubricante se encuentra presente en una cantidad de entre 0,5 y 5,0 por ciento en peso respecto al peso total de la composición farmacéutica, excluyendo cualquier capa de barrera soluble en agua y cualquier vehículo protector resistente a ácidos.

Antioxidante opcional

En algunas realizaciones preferentes, se incluye un antioxidante farmacéuticamente aceptable. Puede utilizarse cualquier antioxidante que lleve a cabo la función de evitar la oxidación de aminoácidos lábiles en péptidos, tales como metionina o triptófano. Entre los antioxidantes preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piruvato sódico, derivados de piruvato sódico, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, bisulfito sódico y metabisulfito sódico. Preferentemente el antioxidante se encuentra presente en una cantidad de entre 0,5 y 5 mg por tableta.

10 Otros ingredientes opcionales misceláneos

En algunas realizaciones preferentes, se incluye otro péptido (tal como albúmina, caseína, proteína de soja, otras proteínas animales o vegetales y similares) para reducir la adsorción no específica (por ejemplo la unión del péptido a la barrera mucosa intestinal), reduciendo de esta manera la concentración necesaria del caro agente activo peptídico. En caso de añadirse, el péptido preferentemente constituye entre 1,0 y 10,0 por ciento en peso del peso de la composición farmacéutica global (excluyendo cualquier capa de barrera soluble en agua y cualquier vehículo protector resistente a ácidos). Preferentemente, dicho segundo péptido no está fisiológicamente activo y es más preferentemente un péptido alimentario, tal como un péptido de soja o similar. Sin pretender restringirse a ninguna teoría en particular, dicho segundo péptido también puede incrementar la biodisponibilidad al actuar como un secuestrador de proteasas que compite deseablemente con el agente activo peptídico para la interacción con proteasas. El segundo péptido también puede ayudar al paso del compuesto activo por el hígado.

Todas las composiciones farmacéuticas de la invención opcionalmente también pueden incluir portadores, diluyentes o rellenos farmacéuticos comunes. Las composiciones pueden incluir cápsulas de gelatina, conservantes, colorantes y similares en sus tamaños y cantidades conocidos habituales.

Los ingredientes opcionales comentados en la presente memoria no son exclusivos. También pueden incluirse otros agentes farmacéuticamente aceptables. Todos los componentes opcionales pueden combinarse en cualquier combinación. Debido a que la mayoría de preferencias indicadas en la presente memoria proporcionan beneficios mediante mecanismos diferentes, dichas combinaciones deberían resultar beneficiosas.

Otras preferencias opcionales

Al prepararse en forma de tableta, resulta preferente que la pérdida de peso máxima durante el ensayo de friabilidad no sea superior a 1%. Tal como se utiliza en la presente memoria, el ensayo de friabilidad se refiere a la técnica descrita en "Tablet Friability", capítulo 1216, USP 28, página 2745.

En el caso de que se utilicen intensificadores de absorción, resulta preferente que la proporción en peso entre agente o agentes reductores del pH (excluyendo la utilización de recubrimientos sobre cualesquiera partículas ácidas recubiertas) e intensificador o intensificadores de absorción sea de entre 3:1 y 20:1, preferentemente de entre 4:1 y 12:1, y más preferentemente de entre 5:1 y 10:1. El peso total de todos los agentes reductores del pH y el peso total de todos los intensificadores de absorción en una composición farmacéutica dada se encuentra comprendido dentro de las proporciones preferentes anteriormente indicadas. Por ejemplo, en el caso de que una composición farmacéutica incluya dos agentes reductores del pH y tres intensificadores de la absorción, las proporciones anteriormente indicadas se calcularon sobre el peso combinado total de ambos agentes reductores del pH y el peso combinado total de los tres intensificadores de absorción.

Resulta preferente que el agente reductor del pH y el agente activo peptídico (y el intensificador de absorción, en caso de utilizarse) (sean compuestos individuales o una pluralidad de compuestos en cada categoría) se dispersen uniformemente en la composición farmacéutica. En una realización, la composición farmacéutica comprende gránulos que incluyen un ligante farmacéutico que presenta el agente activo peptídico, el agente reductor del pH y el intensificador de absorción uniformemente dispersados dentro de dicho ligante. En una realización, los gránulos pueden consistir de un núcleo ácido, circundado por una capa uniforme de ácido orgánico, una capa de intensificador y una capa de péptido circundada por una capa externa de ácido orgánico. Pueden prepararse gránulos a partir de una mezcla acuosa que consiste de ligantes farmacéuticos tales como polivinil-pirrolidona o hidroxipropil-metilcelulosa, conjuntamente con los agentes reductores del pH, intensificadores de absorción opcionales y agentes activos peptídicos de la invención.

En una realización preferente, se utiliza tanto péptido como ácido (preferentemente ácido recubierto), intensificador de absorción, ligante farmacéutico (en caso necesario) para la compresión en seco, desintegrante, glidante, estabilizador (en caso necesario) y lubricante. Preferentemente, dichos materiales se mezclan entre sí por completo, se comprimen en forma de tableta, se recubren con una capa de barrera soluble en agua (preferentemente añadiendo por lo menos 3% al peso de la tableta (por ejemplo 3% a 6%), que a su vez se recubre con un recubrimiento entérico que añade otro 4% a 10% al peso de la tableta (por ejemplo 4% a 7%). En una realización preferente, la capa soluble en agua añade más que el recubrimiento entérico (por ejemplo 6% y 4%, respectivamente).

La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

EJEMPLO 1

5

Tabla 1

Composición de las tabletas		
	Tableta de ácido cítrico no recubierta	Tableta de ácido cítrico recubierta
	mg	mg
Ácido cítrico en polvo	500	0
Ácido cítrico recubierto	0	500
Celulosa microcristalina	112	251
Povidona	25	40
Crospovidona (desintegrante)	49	9
Talco	7	0
Estearato de magnesio	7	4

10

Se prepararon tabletas de ácido cítrico granuladas mediante la compresión de ácido cítrico que había sido granulado en lecho fluido con ácido cítrico en polvo, celulosa microcristalina y povidona con crospovidona, tal como y estearato de magnesio. Las tabletas de ácido cítrico recubiertas se prepararon mediante compresión de ácido cítrico recubierto con glucosa con celulosa microcristalina, povidona, crospovidona y estearato de magnesio.

15

Se realizó un seguimiento de la disolución de las tabletas preparadas a partir de ambos tipos de ácido cítrico mediante la medición de la cantidad de ácido cítrico liberada de cada tableta en un recipiente de disolución de la USP bajo condiciones estándares. Los resultados en la figura 1 muestran que las tabletas preparadas a partir de ácido cítrico recubierto liberaron su contenido mucho más rápidamente que las tabletas preparadas a partir de ácido cítrico no recubierto. En 10 minutos prácticamente el 60% de la tableta de ácido recubierta se había disuelto, mientras que sólo el 20% de la tableta preparada a partir de ácido cítrico no recubierto se había disuelto. En 30 minutos se había disuelto el 100% de la tableta preparada a partir de ácido cítrico recubierto, mientras que la tableta de ácido cítrico no recubierta requirió 60 minutos para disolverse por completo.

20

EJEMPLO 2

Tabla 2

Formulación de tableta preferente	
Ítem	mg
sCT	0,2 a 10
Prosolv HD90	200
Ácido cítrico DC F20	500
Lauroil-L-carnitina*	50
Crospovidona	9
Kollidon VA64	40
Piruvato sódico**	1
Estearato de magnesio	4
*Para las tabletas que no contienen lauroil-L-carnitina se añaden 50 mg adicionales de Prosoolv HD90.	
**se incluye piruvato sódico al utilizar péptidos que pueden experimentar oxidación de la metionina	

25

Etapas para formar la tableta de la Tabla 2

30

1. Mezcla geométrica de alta cizalla o de Comill del péptido, tal como sCT y Prosoolv.
2. Adición de componentes mezclados de la etapa 1 al mezclador en V conjuntamente con los componentes restantes, excepto el estearato de magnesio. Mezclar en el mezclador en V.
3. Adición del estearato de magnesio al mezclador en V tras completar la etapa 2. Mezclar en el mezclador en V brevemente.
4. Mezcla en compresión formando tabletas.
5. Recubrimiento de las tabletas con subcapa hasta una ganancia de peso de 6%.
6. Recubrimiento de las tabletas con recubrimiento entérico hasta una ganancia de peso de 7%.

35

EJEMPLO 3

Tabla 3

Estabilidad de la calcitonina de salmón en las tabletas preparadas a partir de ácido cítrico recubierto y no recubierto

Semanas a temperatura ambiente	Ácido cítrico recubierto	Ácido cítrico no recubierto
	Porcentaje de sCT recuperado	
4	103	91
8	98	81
12	98	No determinado
24	95	No determinado
36	95	No determinado

Se dispersó la calcitonina de salmón en las tabletas preparadas a partir de ácido cítrico recubierto o no recubierto, povidona, celulosa microcristalina, talco y estearato de magnesio. Las tabletas se almacenaron a 4°C y a temperatura ambiente durante hasta 36 semanas. Se determinó el contenido de sCT y se resume en la Tabla 3 como recuperación de sCT a partir de tabletas almacenadas a temperatura ambiente comparado con la recuperación a partir de tabletas almacenadas a 4°C. Los resultados en la Tabla 3 demuestran que existe una tendencia hacia una reducción progresiva de la cantidad de sCT en las tabletas preparadas a partir de ácido cítrico no recubierto, mientras que el sCT era significativamente más estable en las tabletas preparadas a partir de ácido cítrico recubierto.

EJEMPLO 4

Tabla 4

Efecto de la subcapa de HPMC sobre C_{max} de sCT		
Subcapa de HPMC	Capa entérica de L30D-55	C_{max} de sCT
% de ganancia de peso de la tableta		pg/ml
0	4	70
3	4	142
6	4	667
0	7	121
3	7	378
6	7	510

La cantidad indicada de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se aplicó en tabletas que se prepararon mediante la mezcla de calcitonina de salmón (1,7 mg), ácido cítrico recubierto (500 mg), celulosa microcristalina (Prosolv, 251 mg), Kollidon VA64 fino (40 mg), crospovidona (9 mg) y estearato de magnesio (4 mg) en un mezclador en V, seguido de la compresión en seco. Tras la aplicación de las cantidades indicadas de HPMC a la ganancia de peso indicada (en los ejemplos en que se utiliza la subcapa), seguidamente se sellaron las tabletas con un recubrimiento entérico preparado con Eudragit L30D-55 a la ganancia de peso adicional indicada. Se administró en perros Beagle una tableta de la combinación indicada de subcapa-capa entérica y se extrajeron alícuotas de sangre a intervalos de 15 minutos durante 4 horas. Se separó plasma a partir de muestras de sangre y se analizaron para sCT mediante ELISA. La concentración pico (C_{max}) de sCT para cada combinación de subcapa-capa entérica se muestra en la Tabla 4. Los resultados indican que en ausencia de una subcapa, la C_{max} de sCT se incrementó en 1,7 veces al incrementarse la cantidad de capa entérica aproximadamente 1,75 veces. Al incluir una subcapa de HPMC, la C_{max} de sCT se incrementó más de 9 veces en una realización, y sustancialmente en todas las realizaciones.

EJEMPLO 5

Tabla 5

Efecto del piruvato sódico sobre la estabilidad y recuperación de PTH(1-31)NH ₂				
Piruvato sódico	PTH(1-31)NH ₂			
	Declaración de etiqueta	Pureza	Impureza 1	Impureza 2
mg	Porcentaje			
0	86,8	88,1	3,7	5,4
1	91,3	98,1	0,0	0,0

Se dispersó PTH(1-31)NH₂ (2 mg) y lauroil-L-carnitina (50 mg) en tabletas preparadas tal como se indica en la Tabla 2 con y sin 1 mg de piruvato sódico. Las tabletas se sellaron con una subcapa no iónica y una capa entérica de L30D-55. Se analizó el contenido de PTH(1-31)NH₂ de las tabletas tras su fabricación. Los resultados en la Tabla 5 muestran que, en ausencia de piruvato sódico, se produjo una oxidación significativa del péptido (impurezas 1 y 2) y una recuperación inferior a 90% de la cantidad esperada de PTH(1-31)NH₂. En contraste, en presencia de una cantidad traza de piruvato sódico no se observó degradación del péptido y la recuperación de PTH(1-31)NH₂ fue superior a 90%.

EJEMPLO 6

Tabla 6

Efecto del tipo de subcapa sobre la C_{max} de PTH(1-31)NH ₂ en perros	
Subcapa	C_{max} de PTH(1-31)NH ₂
	pg/ml
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	150
Polivinilpirrolidona (PVP)	328

Se dispersó PTH(1-31)NH₂ (2 mg) y lauroil-L-carnitina (50 mg) en tabletas preparadas tal como se indica en la Tabla 2, selladas con una ganancia de peso de 6% con una subcapa a base de HPMC o una subcapa a base de PVP y una ganancia de peso de 7% de L30D-55. Se administró en perros Beagle una tableta con recubrimiento entérico con los tipos indicados de subcapa y se extrajeron alícuotas de sangre a intervalos de 15 minutos durante 4 horas. Se separó el plasma a partir de muestras de sangre y se analizó para PTH(1-31)NH₂ mediante ELISA. Los resultados resumidos en la Tabla 6 muestran que PTH(1-31)NH₂ podía administrarse por vía oral en perros y que se produjo una mejora de 2 veces de la C_{max} plasmática al preparar una subcapa con PVP.

Tratamiento de los pacientes

En el caso de que se seleccione calcitonina de salmón como ingrediente activo para el tratamiento de la osteoporosis, se recomienda la administración periódica. La calcitonina de salmón se metaboliza rápidamente con una semivida de sólo 20 a 40 minutos tras la administración subcutánea en el ser humano. Sin embargo, su efecto beneficioso sobre los osteoclastos es de duración mucho mayor y puede durar más de 24 horas, sin embargo la rápida reducción de los niveles en sangre. Habitualmente los niveles en sangre no son detectables dos horas después de la inyección de la calcitonina de salmón a las dosis convencionales. De acuerdo con lo anterior, resulta preferente la administración periódica de una dosis aproximadamente 5 días a la semana. La administración subcutánea de calcitonina de salmón (100 unidades internacionales) frecuentemente ha resultado en una concentración sérica pico de aproximadamente 250 picogramos por mililitro. La calcitonina de salmón administrada nasalmente (200 unidades internacionales) ha demostrado ser eficaz contra la osteoporosis a niveles picos de tan sólo 10 picogramos por mililitro. Algunos pacientes informan de determinados efectos secundarios, tales como el enrojecimiento, la náusea, etc., a niveles pico elevados (por ejemplo iguales o superiores a 200 picogramos por mililitro). De acuerdo con lo anterior, resulta preferente que el pico sérico de calcitonina de salmón es de entre 10 y 150 picogramos por mililitro, más preferentemente de entre 10 y 50 picogramos por mililitro. Los niveles séricos pueden medirse mediante técnicas de radioinmunoensayo conocidas de la técnica. El médico responsable puede monitorizar la respuesta del paciente, los niveles sanguíneos de calcitonina de salmón o marcadores de sustitución de enfermedades óseas (tales como CTX I sérico, el fragmento C-terminal de la degradación del colágeno de tipo 1), especialmente durante la etapa inicial del tratamiento (1 a 6 meses). Seguidamente puede alterar la dosis para explicar el metabolismo y la respuesta del paciente individual.

La biodisponibilidad que puede conseguirse según la presente invención se espera que permita la administración oral de la calcitonina de salmón en la sangre a los niveles de concentración preferentes identificadas anteriormente, utilizando únicamente 100 a 1.000 microgramos de calcitonina de salmón por cada forma de administración, preferentemente entre 100 y 400 microgramos, especialmente entre 100 y 200 microgramos.

Con independencia del agente activo que se administra, resulta preferente utilizar una única forma de administración (por ejemplo una única cápsula o tableta) en cada administración debido a que una única cápsula o tableta proporciona mejor una liberación simultánea del polipéptido, agente reductor del pH e intensificadores de la absorción. Lo anterior resulta altamente deseable debido a que el ácido es más capaz de reducir el ataque proteolítico no deseable sobre el polipéptido al liberar el ácido en estrecha proximidad temporal para liberar el polipéptido. La liberación prácticamente simultánea se consigue mejor mediante la administración de todos los componentes de la invención en forma de una única píldora o cápsula. Sin embargo, la invención incluye además, por ejemplo, dividir la cantidad requerida de todos los componentes entre dos o más tabletas o cápsulas que pueden administrarse conjuntamente de manera que conjuntamente proporcionan la cantidad necesaria de todos los ingredientes. La "composición farmacéutica", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye, aunque sin limitación, una dosis completa apropiada a una administración particular en un paciente con independencia de si se recomienda una o más tabletas o cápsulas (o otras formas de administración) para una administración dada.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la administración oral de un agente peptídico fisiológicamente activo que comprende dicho agente peptídico activo mezclado con partículas de ácido farmacéuticamente aceptables que se recubren con un recubrimiento protector farmacéuticamente aceptable que es no ácido y que presenta una solubilidad en agua de por lo menos un gramo por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente para separar las partículas ácidas del agente peptídico activo, en el que el ácido total en dicha composición farmacéutica se encuentra en una cantidad que, si dicha composición se añadiese a diez mililitros de solución acuosa 0,1 M de bicarbonato sódico, resultaría suficiente para reducir el pH de dicha solución hasta un valor no superior a 5,5.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un intensificador de la absorción.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el intensificador de absorción es un agente activo en superficie, una acil-carnitina o L-lauroil-carnitina.
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho ácido presenta una pKa no superior a 4,2 y presenta una solubilidad en agua de por lo menos 30 gramos por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente.
5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ácido se selecciona de entre el grupo que consiste de ácido cítrico, ácido tartárico y una sal ácida de un aminoácido.
6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha composición farmacéutica comprende un ligante farmacéutico y, dispersado uniformemente en dicho ligante, dicho ácido, un intensificador de la absorción y dicho agente activo peptídico.
7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho ácido comprende partículas ácidas recubiertas con glucosa, partículas ácidas recubiertas con citrato sódico o partículas de ácido cítrico recubiertas con glucosa.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el tamaño de partícula medio de dichas partículas ácidas recubiertas es de entre malla 30 y malla 140.
9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un relleno de celulosa, en el que dicha composición ha sido comprimida en forma de tableta de manera que la ganancia de peso máxima durante el ensayo de friabilidad no es superior a 1% o que comprende además un ligante farmacéutico para la compresión en seco o que comprende además un desintegrante farmacéutico o que comprende además una cantidad suficiente de un antioxidante para evitar sustancialmente la oxidación del agente peptídico.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el antioxidante se selecciona de entre el grupo que consiste de piruvato sódico, derivados de piruvato sódico, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, bisulfito sódico y metabisulfito sódico.
11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además un vehículo protector resistente a ácidos eficaz para transportar dicha composición farmacéutica a través del estómago de un paciente, evitando el contacto entre dicho agente activo peptídico y las proteasas del estómago, y una capa de barrera soluble en agua que separa dicho ácido recubierto de dicho vehículo protector.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que dicha capa de barrera añade por lo menos 3% al peso de la composición farmacéutica, excluyendo cualquier vehículo protector frente a ácidos.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que dicha capa de barrera comprende un material que presenta una solubilidad en agua superior a 1 gramo por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente.
14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho agente peptídico y dicho ácido se encuentran en la misma capa o en la única capa de dicha composición.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición comprende:
- (A) dicho agente peptídico,
 (B) un intensificador de la absorción,
 (C) por lo menos un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que consiste de ácido cítrico, ácido tartárico y una sal ácida de un aminoácido, en la que el ácido se encuentra presente en dicha composición farmacéutica en una cantidad que, en caso de añadir dicha composición a 10 mililitros de solución acuosa 0,1 M de bicarbonato sódico, resultaría suficiente para reducir el pH de dicha solución no superior a 5,5, en el que dicho ácido comprende partículas ácidas que se recubren con un recubrimiento protector,

(D) un vehículo protector resistente a los ácidos eficaz para transportar dicha composición farmacéutica a través del estómago de un paciente, evitando simultáneamente el contacto entre dicho agente peptídico activo y las proteasas del estómago, y

5 (E) una capa de barrera soluble en agua que separa dicho ácido recubierto de dicho vehículo protector, en la que dicha capa de barrera añade por lo menos 3% al peso de la composición farmacéutica, excluyendo cualquier vehículo protector frente a ácidos, y en el que dicho agente peptídico y dicho ácido se encuentran en la misma capa o en la única capa de dicha composición.

10 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición se encuentra en forma de una tableta y comprende:

(A) dicho agente peptídico,

(B) L-lauroil-carnitina,

15 (C) partículas de ácido cítrico recubiertas con un recubrimiento protector, en las que el ácido cítrico total, excluyendo el recubrimiento protector, excede 200 miligramos en cada tableta,

(D) un relleno de celulosa,

(E) un ligante farmacéutico para la compresión en seca,

20 (F) una capa externa de un recubrimiento entérico resistente a ácidos eficaz para transportar dicha composición farmacéutica a través del estómago de un paciente, evitando simultáneamente el contacto entre dicho agente peptídico activo y las proteasas del estómago, y

25 (G) una capa de barrera soluble en agua bajo dicha capa externa de recubrimiento entérico que separa dicho recubrimiento entérico de dicho ácido recubierto, comprendiendo dicha capa de barrera un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona y encontrándose presente en una cantidad superior a tres por ciento en peso respecto al peso total de la composición farmacéutica, excluyendo dicha capa externa y dicha capa de barrera.

17. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición se encuentra en forma de una tableta y comprende:

30 (A) dicho agente peptídico,

(B) L-lauroil-carnitina,

(C) partículas de ácido cítrico recubiertas con un recubrimiento protector, en las que el ácido cítrico total, excluyendo el recubrimiento protector, excede 200 miligramos en cada tableta,

(D) un relleno de celulosa,

35 (E) un ligante farmacéutico para la compresión en seca,

(F) una capa externa de un recubrimiento entérico resistente a ácidos eficaz para transportar dicha composición farmacéutica a través del estómago de un paciente, evitando simultáneamente el contacto entre dicho agente peptídico activo y las proteasas del estómago, y

40 (G) una capa de barrera soluble en agua bajo dicha capa externa de recubrimiento entérico que separa dicho recubrimiento entérico de dicho ácido recubierto, comprendiendo dicha capa de barrera un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona y encontrándose presente en una cantidad superior a tres por ciento en peso respecto al peso total de la composición farmacéutica, excluyendo dicha capa externa y dicha capa de barrera, en la que dicha composición ha sido comprimida en forma de tableta de manera que la pérdida de peso máxima durante el ensayo de friabilidad no es superior a 1%.

18. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición comprende:

(A) dicho agente peptídico,

50 (B) un intensificador de la absorción,

(C) un ligante farmacéutico para la compresión en seco,

(D) un desintegrante,

(E) un glidante,

(F) un lubricante,

55 (G) por lo menos un ácido farmacéuticamente aceptable, en el que dicho ácido se encuentra presente en dicha composición farmacéutica en una cantidad que, si dicha composición se añadiese a 10 mililitros de solución acuosa 0,1 M de bicarbonato sódico, resultaría suficiente para reducir el pH de dicha solución hasta un valor no superior a 5,5, en el que dicho ácido comprende partículas de ácido que se recubren con un recubrimiento protector farmacéuticamente aceptable que es no ácido y que presenta una solubilidad en agua de por lo menos un gramo por cada 100 mililitros de agua a temperatura ambiente,

60 (H) un vehículo protector resistente a los ácidos eficaz para transportar dicha composición farmacéutica a través del estómago de un paciente, evitando simultáneamente el contacto entre dicho agente peptídico activo y las proteasas del estómago, y

65 (I) una capa de barrera soluble en agua que separa dicho ácido recubierto de dicho vehículo protector, en el que los materiales de los párrafos (A) a (G) se mezclan completamente en una sola capa.

19. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que dicho agente peptídico activo se selecciona de entre el grupo que consiste de insulina, vasopresina y calcitonina.
- 5 20. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que dicho péptido activo es PTH 1-31-amida.
21. Composición farmacéutica según De esta manera, el compuesto activo peptídico, en algunas realizaciones, podría ser péptido 1 de tipo glucagón (GLP1) o análogos del mismo, desmopresina (DDAVP), leuprólido, amida de 2,6-dimetiltirosina-D-arginina-fenilalanina-lisina (DMT-DALDA) y peptidomiméticos.
- 10 22. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que dicho péptido activo es calcitonina de salmón.
23. Composición farmacéutica según la reivindicación 22, en la que la composición se encuentra en forma de una tableta y comprende:
- 15 (A) dicha calcitonina de salmón,
 (B) un intensificador de absorción lauroil-carnitina,
 (C) partículas de ácido cítrico recubiertas con un recubrimiento protector, en las que el ácido cítrico total, excluyendo el recubrimiento protector, excede 200 miligramos en cada tableta,
 (D) un relleno de celulosa,
 (E) un ligante farmacéutico para la compresión en seca,
 (F) una capa externa de un recubrimiento entérico resistente a ácidos eficaz para transportar dicha composición farmacéutica a través del estómago de un paciente, evitando simultáneamente el contacto entre dicho agente peptídico activo y las proteasas del estómago, y
 (G) una capa de barrera soluble en agua bajo dicha capa externa de recubrimiento entérico que separa dicho recubrimiento entérico de dicho ácido recubierto, comprendiendo dicha capa de barrera un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona y encontrándose presente en una cantidad superior a tres por ciento en peso respecto al peso total de la composición farmacéutica, excluyendo dicha capa externa y dicha capa de barrera, en la que dicha composición ha sido comprimida en forma de tableta de manera que la pérdida de peso máxima durante el ensayo de friabilidad no es superior a 1%.
- 20 24. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 10 a 15 o 18 a 23, en la que la composición es una única tableta o cápsula.
- 25 25. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24, en la que el tamaño de partícula medio es de entre malla 30 y malla 140.
- 30 26. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 16, 17, 23 o 24, en la que la capa de barrera soluble en agua separa el vehículo protector resistente a ácidos del contenido restante mezclado.
27. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición comprende:
- 35 (a) calcitonina de salmón,
 (b) celulosa microcristalina,
 (c) ácido cítrico recubierto con maltodextrina,
 (d) crospovidona,
 (e) copovidona, y
 (f) estearato de magnesio.
- 40 28. Composición farmacéutica según la reivindicación 27, en la que la composición comprende:
- 45 (a) 0,2 mg de calcitonina de salmón,
 (b) 250 mg de celulosa microcristalina,
 (c) 500 mg de ácido cítrico recubierto con maltodextrina,
 (d) 9 mg de crospovidona,
 (e) 40 mg de copovidona, y
 (f) 4 mg de estearato de magnesio.
- 50 55 60

Perfiles de disolución de tabletas preparadas a partir de ácido cítrico recubierto y no recubierto

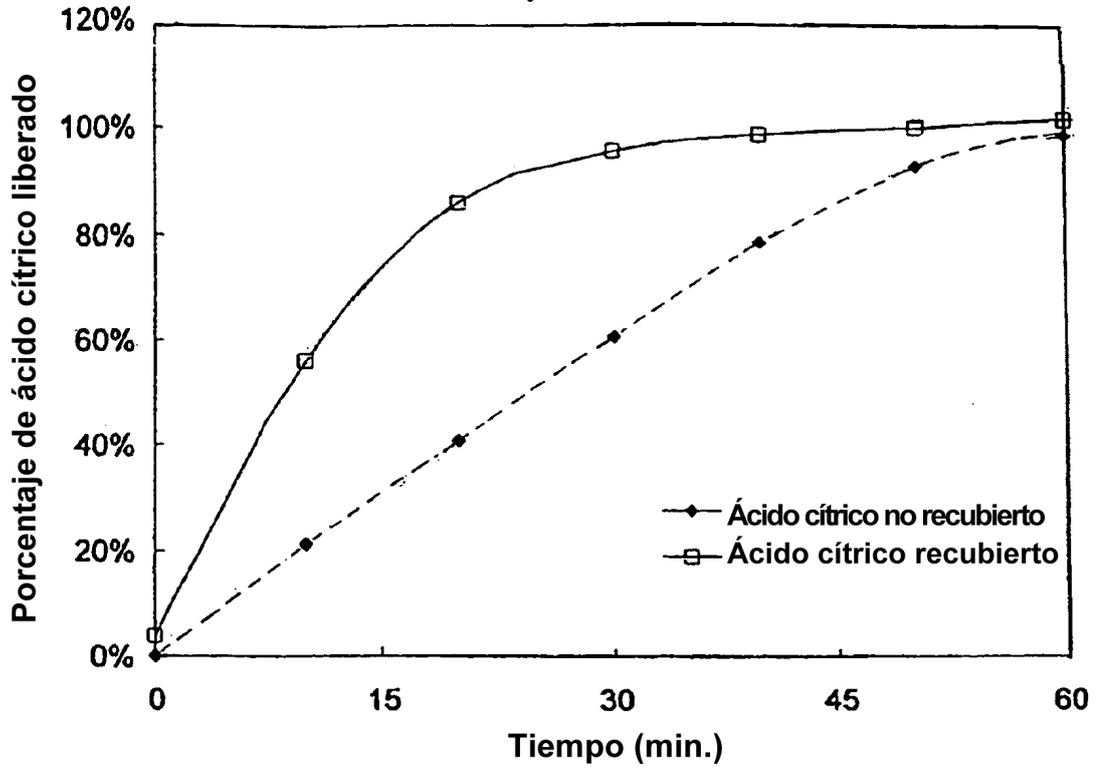


FIG. 1

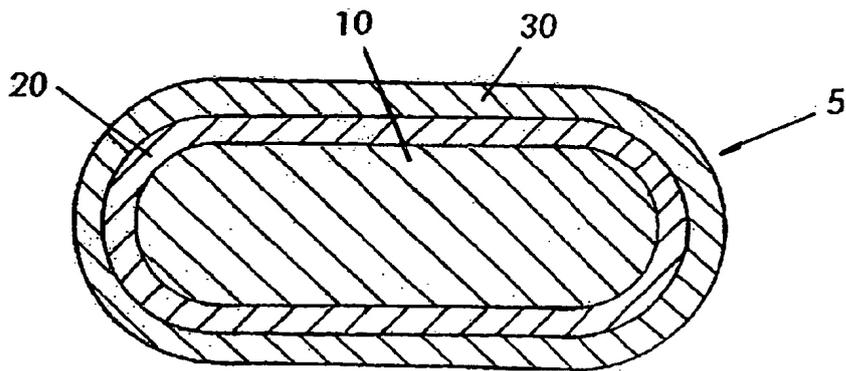


FIG. 2