

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 106**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2014 E 14187885 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 3006045**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas para la administración oral de fármacos peptídicos o proteicos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.08.2017

73 Titular/es:

**CYPRUMED GMBH (100.0%)
Kreidweg 27
6416 Obsteig, AT**

72 Inventor/es:

FÖGER, FLORIAN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 630 106 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas para la administración oral de fármacos peptídicos o proteicos

5 La presente invención se refiere a formulaciones, usos y métodos farmacéuticos mejorados para la administración oral de fármacos peptídicos o proteicos con biodisponibilidad, seguridad y rentabilidad ventajosamente elevados. En particular, la invención proporciona un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular igual o menor que aproximadamente 50 kDa para su uso como medicamento, en el que dicho fármaco peptídico o proteico debe ser administrado por vía oral en combinación con una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y con un agente reductor farmacéuticamente aceptable. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende: un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa; una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable.

15 Se ha puesto a disposición un número creciente de proteínas y polipéptidos como agentes terapéuticos. Sin embargo, no se ha alcanzado todo el potencial de estos fármacos biológicos, puesto que están limitados a la inyección parenteral. Idealmente, se prefiere la ruta de la administración oral. La administración oral es el método de administración de fármacos más común y popular debido a su simplicidad y conveniencia para los pacientes. Sin embargo, el aparato digestivo degrada estas macromoléculas y previene su absorción como entidades intactas. La degradación enzimática a lo largo del aparato digestivo y la pobre permeabilidad a través de las células epiteliales son las principales razones de su baja biodisponibilidad oral.

25 Se han propuesto varios enfoques diferentes para mejorar la biodisponibilidad oral de tales proteínas terapéuticas y polipéptidos, incluido el uso de tecnologías de optimización de absorción o el uso de inhibidores de la proteasa, como el inhibidor de la tripsina de soja, la aprotinina, el inhibidor de Bowman birk, la bacitracina, el mesilato de camostat y amastatina (Renukuntla J et al., *Int J Pharm.* 2013, 447(1-2):75-93; US 2007/0087957 A1). Sin embargo, debido a preocupaciones de seguridad, ninguno de estos inhibidores de la proteasa ha resultado satisfactorio como aditivo en aplicaciones de administración de fármacos polipeptídicos comerciales. Los inhibidores de la proteasa descritos en tecnologías conocidas de administración oral de fármacos polipeptídicos y su toxicidad y posibles efectos secundarios se resumen en lo siguiente.

35 Inhibidor de la tripsina de soja: La soja es ampliamente aceptada como uno de "los grandes ocho" alérgenos ocasionantes de reacciones inmediatas como tos, moqueo, urticaria, diarrea, hinchazón facial, dificultad respiratoria, inflamación de la lengua, dificultad al tragar, disminución de la presión arterial, sudoración excesiva, desmayos, choque anafiláctico e incluso la muerte; el número de personas que sufren de alergias a la soja se ha ido incrementando constantemente desde la década de 1980 (Moroz LA et al., *N Engl J Med.* 1980, 302(20):1126-8; Foucard T et al., *Allergy.* 1999, 54(3):261-5; Ramesh S, *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008; 34(2):217-30).

40 Inhibidor de Bowman birk: Otro inhibidor de la proteasa derivado de la soja es el inhibidor de Bowman birk. El inhibidor de Bowman birk es conocido por su biodisponibilidad oral, incluso sin aditivos de mejoramiento de la absorción y, por tanto, podría ejercer una inhibición sistémica indeseada de la proteasa después de la ingesta oral. La inhibición sistémica de las proteasas de serina, como la plasmina, podría aumentar el riesgo de trombosis. También hay informes sobre la formación de anticuerpos contra el inhibidor de Bowman birk (XS Wan et al., *Nutr Cancer.* 2002; 43(2):167-73).

50 Aprotinina: Existen varias preocupaciones sobre la seguridad de la aprotinina. La anafilaxis se produce a un ritmo de 1:200 en la primera administración (Mahdy AM et al., *Br J Anaesth.* 2004, 93(6):842-58). Un estudio realizado en pacientes de cirugía cardíaca y divulgado en 2006 demostró que existía un riesgo de insuficiencia, infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca y fallo cardíaco, así como accidente cerebrovascular y encefalopatía (Mangano DT et al., *N Engl J Med.* 2006; 354(4):353-65). Por otra parte, un estudio comparativo entre la aprotinina y el ácido aminocaproico reveló que la mortalidad aumentó en un 64% (Schneeweiss S et al., *N Engl J Med.* 2008;358(8):771-83).

55 Por lo tanto el uso de estos inhibidores de la proteasa plantea posibles riesgos para la salud y preferentemente debe evitarse. Las desventajas adicionales son los costos elevados de fabricación, heterogeneidad y obstáculos regulatorios. Además, la mayoría de los inhibidores a base de proteínas tienen que ser administrados conjuntamente en excesivas y grandes cantidades, debido a que estos compuestos son susceptibles de degradación enzimática en el intestino. Incluso grandes cantidades de estos inhibidores pueden no ser suficientes para reducir la actividad de las proteasas (Renukuntla J et al., *Int J Pharm.* 2013, 447(1-2):75-93).

65 También se ha propuesto utilizar inhibidores de la proteasa, tales como bacitracina (con actividad antibiótica), mesilato de camostat (eficaz en el tratamiento de la pancreatitis) o amastatina (con actividad antibacteriana), los cuales, sin embargo, tienen todos sus propios efectos farmacológicos. Por lo tanto, no sería aceptable la administración crónica de estos inhibidores de la proteasa en formulaciones polipeptídicas orales (Renukuntla J et al., *Int J Pharm.* 2013, 447(1-2):75-93; US 2007/0087957 A1).

Otra desventaja de los inhibidores de proteasa usados hasta ahora en sistemas de administración oral de fármacos es su limitación para inactivar solamente ciertas proteasas intestinales. Sin embargo, para administrar fármacos polipeptídicos terapéuticos intactos por vía oral, se deben inactivar temporalmente más de una o dos de las serina proteasas intestinales, como la tripsina, la quimiotripsina, la aminopeptidasa, la carboxipeptidasa, la elastasa y la 4-dipeptidil-peptidasa, además de otras enzimas como la enzimas degradadoras de la insulina. De lo contrario, la biodisponibilidad oral se mantendrá muy baja.

Por lo tanto, todavía hay una necesidad imperiosa de medios y métodos sencillos, muy seguros, más efectivos y más asequibles para administrar fármacos polipeptídicos terapéuticos por vía oral.

Se ha descrito además que las soluciones acuosas de cobre en presencia de ascorbato reducen la actividad de la plasmina y de otras serina proteasas en la sangre (Lind SE et al., *Blood*. 1993; 82(5):1522-31). Sin embargo, nunca se ha propuesto el uso del cobre y del ascorbato en composiciones farmacéuticas, y menos aún en la administración oral de drogas peptídicas o proteínicas.

En el contexto de la presente invención, se ha determinado que la combinación de los elemento trazas cobre o cinc con un agente reductor farmacéuticamente aceptable, más en combinación opcional con un potenciador de la absorción mucosa soluble en presencia del cobre o del cinc, da lugar a una biodisponibilidad oral sorprendentemente alta y ventajosa de diferentes fármacos proteicos o peptídicos, como también se muestra en los ejemplos de funcionamiento (véase, en particular, Ejemplo 6 y Figura 1). Las cantidades requeridas de cinc o de cobre están muy por debajo de los niveles recomendados de la ingesta diaria de estos elementos trazas, por lo que pueden considerarse como seguras. Por otra parte, el cobre o el cinc, en combinación con un agente reductor, ejercen un efecto inhibitor en las serina proteasas en el aparato digestivo, pero no evidencian un efecto sistémico, lo que proporciona un mejoramiento de seguridad adicional en comparación con los inhibidores de la proteasa mencionados más arriba. Además, el cobre o el cinc, así como agentes de reducción, tales como el ascorbato o el glutatión reducido, pueden ser proporcionados a costos de fabricación considerablemente menores a los de los inhibidores de la proteasa mencionados más arriba, sugeridos anteriormente para la administración oral de fármacos peptídicos o proteicos.

Por tanto la presente invención soluciona el problema de proporcionar mejoradas formulaciones, usos y métodos farmacéuticos para la administración oral de fármacos peptídicos o proteicos, permitiendo la administración oral de una amplia gama de diferentes fármacos peptídicos o proteicos de biodisponibilidad, seguridad y rentabilidad ventajosamente alta.

En consecuencia, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa para ser utilizado como medicamento, en el que dicho fármaco peptídico o proteico debe ser administrado por vía oral en combinación con: una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y con un agente reductor farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con este primer aspecto, la invención también se refiere a un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa para su uso en terapia, en el que dicho fármaco peptídico o proteico debe ser administrado por vía oral en combinación con: una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona de igual manera un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad/trastorno; en el que dicho fármaco peptídico o proteico debe ser administrado por vía oral en combinación con: una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere además a un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular igual a o menor a 50 kDa para su uso como medicamento (o para su uso en terapia, o para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad/trastorno), en el que dicho fármaco peptídico o proteico debe ser administrado por vía oral en combinación con una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención también proporciona un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular igual a o menor que unos 50 kDa para su uso como medicamento (o para su uso en terapia, o para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad/trastorno), en el que dicho fármaco peptídico o proteico debe ser administrado por vía oral en combinación con una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere adicionalmente al uso de un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa en la preparación de un medicamento que deberá ser administrado por vía oral en combinación con: una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere de igual manera al uso de un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad/trastorno, que debe ser administrado por vía oral en combinación con: una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable para su uso como medicamento (o para su uso en terapia, o para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad/trastorno), en el que dicha sal/complejo de cobre debe ser administrada por vía oral en combinación con: un agente reductor farmacéuticamente aceptable y un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.

De acuerdo con el segundo aspecto, la invención también se refiere al uso de una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento que debe administrarse por vía oral en combinación con: un agente reductor farmacéuticamente aceptable y un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa. La invención también se refiere además al uso de una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad/trastorno, que debe administrarse por vía oral en combinación con: un agente reductor farmacéuticamente aceptable y un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.

En un tercer aspecto, la invención proporciona una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable para su uso como medicamento (o para su uso en terapia, o para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad/trastorno), en el que dicha sal/complejo de cinc debe ser administrado por vía oral en combinación con: un agente reductor farmacéuticamente aceptable y un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.

De acuerdo con el tercer aspecto, la invención se refiere además al uso de una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento que debe administrarse por vía oral en combinación con: un agente reductor farmacéuticamente aceptable y un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa. La invención también se refiere de igual manera al uso de una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad/trastorno, que debe administrarse por vía oral en combinación con: un agente reductor farmacéuticamente aceptable y un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un agente reductor farmacéuticamente aceptable para su uso como medicamento (o para su uso en terapia, o en el tratamiento o prevención de una enfermedad/trastorno), en el que dicho agente reductor debe ser administrado por vía oral en combinación con: una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.

De acuerdo con este cuarto aspecto, la invención se refiere también a un agente reductor farmacéuticamente aceptable para su uso como medicamento (o para su uso en terapia, o en el tratamiento o prevención de una enfermedad/trastorno), en el que dicho agente reductor debe ser administrado por vía oral en combinación con una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa. La invención proporciona de igual manera un agente reductor farmacéuticamente aceptable para su uso como medicamento (o para su uso en terapia, o en el tratamiento o prevención de una enfermedad/trastorno), en el que dicho agente reductor debe ser administrado por vía oral en combinación con una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa. Además, la invención se refiere al uso de un agente reductor farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento que debe administrarse por vía oral en combinación con: una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa. La invención se refiere además al uso de un agente reductor farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad/trastorno, que debe administrarse por vía oral en combinación con: una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa; una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con este quinto aspecto, la invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende: un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere de igual manera a una composición farmacéutica que comprende: un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de este quinto aspecto son preferentemente composiciones farmacéuticas para administración oral.

En un sexto aspecto, la invención proporciona una forma farmacéutica que comprende: un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que 50 kDa, una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable; en el que el fármaco peptídico o proteico está físicamente separado de la sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y de la sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable dentro de la forma farmacéutica. La forma farmacéutica de este sexto aspecto es preferentemente una forma farmacéutica para administración oral.

En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad/trastorno, el cual comprende la administración por vía oral de un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable a un paciente que así lo requiera.

De acuerdo con el séptimo aspecto, la invención también se refiere a un método de administración oral de un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, el cual comprende la administración por vía oral de dicho fármaco peptídico o proteico en combinación con una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable a un paciente que así lo requiera. La invención proporciona también un método de facilitación de la administración oral de un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, el cual comprende la administración oral de dicho fármaco peptídico o proteico en combinación con una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable a un paciente que así lo requiera. Además, la invención se refiere a un método de administración de un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, el cual comprende la administración oral de dicho fármaco peptídico o proteico en combinación con una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable y un agente reductor farmacéuticamente aceptable a un paciente que así lo requiera.

La siguiente descripción detallada se aplica a todas las realizaciones de la presente invención, incluidas las realizaciones de acuerdo con cada uno del primero, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto y séptimo aspectos como se describe anteriormente en el presente documento.

El fármaco peptídico o proteico, que se debe administrar de acuerdo con la invención, tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa (como, por ejemplo, igual a o menor a aproximadamente 40 kDa, o igual a o menor a aproximadamente 30 kDa, o igual a o menor a aproximadamente 20 kDa, o menor o igual que aproximadamente 10 kDa, o menor o igual que aproximadamente 5 kDa, o menor o igual a o aproximadamente 2 kDa, o menor o igual que aproximadamente 1 kDa, o menor o igual que aproximadamente 500 Da). Se prefiere que el fármaco peptídico o proteico tenga un peso molecular máximo menor o igual de aproximadamente 40 kDa, más preferentemente menor o igual que aproximadamente 30 kDa, aún más preferentemente menor o igual que aproximadamente 20 kDa y todavía aún más preferentemente menor o igual que aproximadamente 10 kDa. Es preferible además que el fármaco peptídico o proteico tenga un peso molecular mínimo mayor o igual que aproximadamente 300 Da, más preferentemente mayor o igual que aproximadamente 500 Da, aún más preferentemente mayor o igual que aproximadamente 800 Da y todavía aún más preferentemente mayor o igual que aproximadamente 1 kDa. Por consiguiente, se prefiere particularmente que el fármaco peptídico o proteico tenga un peso molecular entre aproximadamente 300 Da y aproximadamente 40 kDa, más preferentemente entre aproximadamente 500 Da y aproximadamente 30 kDa, aún más preferentemente entre aproximadamente 800 Da y aproximadamente 20 kDa y todavía aún más preferentemente entre 1 kDa y aproximadamente 10 kDa.

El peso molecular fármaco peptídico o proteico está indicado en este documento en dalton (Da), que es un nombre alternativo para la unidad de masa atómica unificada (u). Por lo tanto, un peso molecular de, por ejemplo, 500 Da es equivalente a 500 g/mol. El término "kDa" (kilodalton) se refiere a 1000 Da.

El posible determinar el peso molecular del fármaco peptídico o proteico con métodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, espectrometría de masas (por ejemplo, espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI-MS) o espectrometría de masas de desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-MS)), electroforesis en gel (por ejemplo, electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDSPAGE)), métodos hidrodinámicos (por ejemplo, cromatografía de filtración en gel o gradiente de sedimentación) o dispersión de la luz estática (por ejemplo dispersión de la luz en múltiples ángulos (MALS)). Es preferible que el peso molecular de fármaco peptídico o proteico se determine usando espectrometría de masas.

El fármaco peptídico o proteico puede ser cualquier péptido o proteína que sea adecuado para servir como un medicamento. Por ejemplo, el fármaco peptídico o proteico puede ser un fármaco peptídico o proteico lineal o un fármaco peptídico o proteico cíclico. También puede ser un fármaco peptídico o proteico modificado o derivatizado, como un fármaco peptídico o proteico pegilado o fármaco peptídico o proteico de ácidos grasos acilados o un fármaco peptídico o proteico de diácidos grasos acilados. Por otra parte, el fármaco peptídico o proteico puede estar libre de restos de la histidina y/o libre de restos de la cisteína. Por lo general, es preferible que el fármaco peptídico o

proteico sea soluble en agua, especialmente a un pH neutro (es decir, en aproximadamente pH 7). Además, es preferible que el fármaco peptídico o proteico tenga al menos un sitio de incisión para la serina proteasa, es decir, que el fármaco peptídico o proteico contenga uno o más restos de aminoácidos susceptibles o proclives a escisión por una serina proteasa (en particular, una serina proteasa intestinal, como la tripsina, la quimiotripsina, la aminopeptidasa, la carboxipeptidasa, la elastasa y/o la 4-dipeptidil-peptidasa). L "fármaco peptídico o proteico" se utiliza aquí como sinónimo de "proteína o péptido terapéutico" y de "fármaco peptídico o proteico terapéutico".

El fármaco peptídico o proteico se selecciona preferentemente de insulina (insulina humana, preferentemente), un análogo de insulina (por ejemplo, un análogo de la insulina basal de acción prolongada o un análogo de la insulina basal de acción prolongada estabilizado por la proteasa; entre los ejemplos de análogos de la insulina se incluyen, sin limitación, insulina lispro, insulina PEGlispro, el derivado de insulina "A14E, B25H, B29K(N(ε)octadecanodiol-gGlu-OEG-OEG), insulina humana desB30" (véase, por ejemplo, el documento US 2014/0056953 A1), insulina aspart, insulina glulisina, insulina glargina, insulina detemir, insulina NPH, insulina degludec y los análogos/derivados de insulina descritos en el documento US 2014/0056953 A1, que se incorpora en el presente documento por referencia, particularmente cada uno de los análogos o derivados de insulina descritos en los párrafos [0225] a [0332] del documento US 2014/0056953 A1), GLP-1, un análogo de GLP1 (por ejemplo, un análogo acilado de GLP-1 o un análogo diacilado de GLP-1), semaglutida, liraglutida, exenatida, lixisenatida, un agonista doble del receptor GLP-1 y el receptor de glucagón, amilina, un análogo de la amilina, pramlintida, un análogo de la somatostatina (por ejemplo, octreótido, lanreótico o pasireótido), goserelina (por ejemplo, acetato de goserelina), busserelina, leptina, un análogo de la leptina (por ejemplo, metreleptina), péptido YY (PYY), un análogo del PYY, glaterámero (por ejemplo, acetato de glatirámero), leuprolida, teriparatida, desmopresina, hormona del crecimiento humano (hGH), un análogo de la hormona del crecimiento humana, un antibiótico glucopeptídico (por ejemplo, un péptido cíclico glucosilado o un péptido cíclico no ribosómico como vancomicina, teicoplanina, telavancina, bleomicina, ramoplanina o decaplanina), bortezomib, cosintropina, gonadotropina coriónica, menotropina, sermorelina, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH; denominada también "hormona liberadora de la gonadotropina"), somatropina, calcitonina (por ejemplo, calcitonina de salmón), pentagastrina, oxitocina, neseritida, anakinra, enfuvirtida, pegvisomant, dornasa alfa, lepirudina, anidulafungina, eptifibatida, interferón alfacon-1, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma-1b, peginterferón alfa-2a (es decir, interferón pegilado alfa-2a), peginterferón alfa-2b (es decir, interferón pegilado alfa-2b), peginterferón beta-1a (es decir, interferón pegilado beta-1a), fibrinolisisina, vasopresina, aldesleucina, epoetina alfa, darbepoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, epoetina omega, epoetina zeta, filgrastim, interleucina-11, ciclosporina, glucagón, uroquinasa, viomicina, hormona liberadora de la tirotrina (TRH), leucina-encefalina, metionina-encefalina, sustancia P (n.º CAS 33507-63-0), hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona paratiroidea (PTH) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Si el sujeto/paciente que se va a tratar es humano y si el fármaco peptídico proteico es un péptido o proteína endógena en humanos (es decir, son naturales en humanos, como la insulina o el glucagón, por ejemplo), se prefiere adicionalmente usar una isoforma humana del correspondiente péptido o proteína (que puede, por ejemplo, expresarse recombinantemente o sintetizarse químicamente).

Como se indica anteriormente, el fármaco peptídico o proteico puede ser un análogo de la insulina. El análogo de la insulina se selecciona preferentemente de:

Insulina humana B29K(N(ε)hexadecanodiol-γ-L-Glu) A14E B25H desB30;
 Insulina humana B29K(N(ε)octadecanodiol-γ-L-Glu-OEG-OEG) desB30;
 Insulina humana B29K(N(ε)octadecanodiol-γ-L-Glu) A14E B25H desB30;
 Insulina humana B29K(N(ε)eicosanodiol-γ-L-Glu) A14E B25H desB30;
 Insulina humana B29K(N(ε)octadecanodiol-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30;
 Insulina humana B29K(N(ε)eicosanodiol-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30;
 Insulina humana B29K(N(ε)eicosanodiol-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB30;
 Insulina humana B29K(N(ε)hexadecanodiol-γ-L-Glu) A14E B16H B25H desB30;
 Insulina humana B29K(N(ε)eicosanodiol-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB30; y
 Insulina humana B29K(N(ε)octadecanodiol) A14E B25H desB30.

Estos análogos de insulina se describen y caracterizan, por ejemplo, en el documento US 2014/0056953 A1. En particular, se prefiere que el análogo de la insulina sea la insulina humana B29K(N(ε)octadecanodiol-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30.

El fármaco peptídico o proteico a usarse de acuerdo con la invención puede también ser una mezcla de dos o más fármacos peptídicos o proteicos distintos, incluyendo los fármacos peptídicos o proteicos específicos mencionados anteriormente. Por ejemplo, el fármaco peptídico o proteico puede ser una mezcla de insulina humana y un agonista del GLP-1 (por ejemplo, liraglutida, semaglutida, exenatida o lixisenatida).

La "sal/complejo de cobre" farmacéuticamente aceptable que se utilizará de acuerdo con la presente invención se refiere a una sal de cobre farmacéuticamente aceptable o a un complejo (por ejemplo, un complejo de quelato) de cobre farmacéuticamente aceptable. De igual manera, la "sal/complejo de cinc" farmacéuticamente aceptable que se empleará de acuerdo con la invención se refiere a una sal de cinc farmacéuticamente aceptable o a un complejo de cinc farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un complejo de quelato). Mientras que la expresión "farmacéuticamente aceptable" se omite cuando se refiere a la sal/complejo de cobre o a la sal/complejo de cinc en el siguiente segmento, se entenderá que las correspondientes sales o complejos que se utilizarán de acuerdo con la

invención son farmacéuticamente aceptables.

La sal/complejo de cobre es preferentemente un sal/complejo de cobre(I) o una sal/complejo de cobre(II). Los ejemplos de sales o complejos de cobre(I) incluyen cloruro de cobre(I) (CuCl) y acetato de cobre(I) (CuCH₃CO₂). Los ejemplos de sales o complejos de cobre(II) incluyen sulfato de cobre (CuSO₄), carbonato de cobre (CuCO₃), complejo de cobre(II) con lisina, citrato de cobre(II) y gluconato de cobre(II). La sal/complejo de cobre es más preferentemente una sal/complejo de cobre(II). El uso de una sal/complejo de cobre(II) es ventajoso ya que proporciona una mejor solubilidad en agua y una mejor estabilidad de estado de oxidación que una sal/complejo de cobre(I). Aún más preferentemente, la sal/complejo de cobre que se utilizará de acuerdo con la invención es una sal/complejo de cobre(II) seleccionado de sulfato de cobre (CuSO₄), carbonato de cobre (CuCO₃), complejo de cobre(II) con lisina (preferentemente un complejo de Cu²⁺ con L-lisina), citrato de cobre(II) y gluconato de cobre(II) (preferentemente D-gluconato de cobre(II)).

La sal/complejo de cinc es preferentemente una sal/complejo de cinc(II). Los ejemplos de sales/complejos de cinc(II) incluyen sulfato de cinc, cloruro de cinc, acetato de cinc, óxido de cinc, ascorbato de cinc, caprilato de cinc, gluconato de cinc, estearato de cinc y carbonato de cinc. Por lo tanto, la sal/complejo de cinc se selecciona más preferentemente del sulfato de cinc, cloruro de cinc, acetato de cinc, óxido de cinc, ascorbato de cinc, caprilato de cinc, gluconato de cinc, estearato de cinc y carbonato de cinc.

Aunque tanto una sal/complejo de cobre como una sal/complejo de cinc (o una sal/complejo de cobre con una sal/complejo de cinc) pueden emplearse de acuerdo con la presente invención, se ha determinado que el uso de una sal/complejo de cobre deriva en una mayor mejoría de la biodisponibilidad oral del fármaco peptídico o proteico correspondiente que el uso de una sal/complejo de cinc, como también demostró en el Ejemplo 6. Por lo tanto, es preferible el uso de una sal/complejo de cobre en lugar del uso de una sal/complejo de cinc. Al mismo tiempo, el uso de una sal/complejo de cinc resulta ventajoso, puesto que el cinc puede ser administrado con seguridad en humanos a dosis aún mayores que el cobre.

El agente de reducción farmacéuticamente aceptable que se utilizará de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitado y puede ser cualquier agente reductor aceptable para la administración oral. Se prefiere que el agente reductor farmacéuticamente aceptable se seleccione del ácido ascórbico (preferentemente un ascorbato, por ejemplo, ascorbato de sodio), glutatión reducido (GSH), cisteína, ácido úrico, un azúcar reductor (preferentemente un monosacárido reductor, tal como, por ejemplo, glucosa, gliceraldehído o galactosa, o un disacárido reductor, tal como, por ejemplo, lactosa o maltosa), manitol, α -tocoferol, vitamina A, ácido α -lipoico, ácido dihidro- α -lipoico (DHHLA), un compuesto que lleva un tiol, un tiómero (denominado también "polímero tiolizado"; pueden sintetizarse, por ejemplo, mediante inmovilización de ligandos con grupos sulfhidrilos en una cadena polimérica principal de polímeros reconocidos como, por ejemplo, ácido poliacrílico, carboximetilcelulosa o quitosana; los ejemplos de tiómeros incluyen los tiómeros descritos en Laffleur F et al., *Future Med Chem.* 2012, 4(17):2205-16 (doi: 10.4155/fmc.12.165), que se incorpora en el presente documento por referencia) y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los agentes anteriormente mencionados. Se pueden utilizar también mezclas de dos o más agentes reductores, incluyendo cualquiera de los agentes reductores descritos anteriormente (tales como, por ejemplo, ascorbato y glutatión reducido).

En cada uno del primer al séptimo aspecto descritos en el presente documento, se prefiere particularmente que el fármaco peptídico o proteico, la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc y el agente reductor farmacéuticamente aceptable se administren por vía oral en combinación con un potenciador de absorción (también referido en el presente documento como un "potenciador de la absorción gastrointestinal"). La administración del potenciador de absorción mejora o facilita la absorción del fármaco peptídico o proteico por las mucosas gastrointestinales y es particularmente ventajoso si el fármaco peptídico o proteico es una molécula grande, por ejemplo, un fármaco peptídico o proteico con un peso molecular de aproximadamente 1 kDa o más.

El potenciador de absorción se selecciona preferentemente para ser compatible con la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc que se use/usen, los cuales pueden analizarse fácilmente, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1. En particular, es preferible que el potenciador de absorción sea soluble en medio acuoso a un pH de aproximadamente 7 en presencia de la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc usado/usados. La ocurrencia de precipitación o floculación, como se ha observado en algunas combinaciones de una sal/complejo de cobre específico y un potenciador de absorción específico en un medio acuoso (véase el Ejemplo 1) es indeseable, pero no descarta el uso de una formulación correspondiente de acuerdo con la invención.

El potenciador de absorción puede ser, por ejemplo, un potenciador de absorción zwitteriónico o un potenciador de absorción no iónico. Es preferible que el potenciador de absorción se seleccione de alcanoilcarnitina C₈₋₂₀ (preferentemente lauroilcarnitina, miristoilcarnitina o palmitoilcarnitina, por ejemplo, cloruro de lauroilcarnitina, cloruro de miristoilcarnitina o cloruro de palmitoilcarnitina), ácido salicílico (preferentemente un salicilato, por ejemplo, salicilato de sodio), un derivado de ácido salicílico (tal como, por ejemplo, ácido 3-metoxisalicílico, ácido 5-metoxisalicílico, o ácido homovanílico, un ácido alcanóico C₈₋₂₀ (preferentemente un alcanóico de C₈₋₂₀, más preferentemente un caprato, un caprilato, un miristato, un palmitato o un estearato, tales como por ejemplo, caprato de sodio, caprilato de sodio, miristato de sodio, palmitato de sodio o estearato de sodio), ácido cítrico

(preferentemente un citrato, por ejemplo, citrato de sodio), un aminoácido acilado por un ácido graso (por ejemplo, cualquiera de los aminoácidos acilados por un ácido graso descritos en el documento US 2014/0056953 A1, que se incorpora en el presente documento por referencia, incluyendo, sin limitarse a ellos, lauroil alaninato de sodio, N-dodecanoil-L-alanina, lauroil asparaginato de sodio, N-dodecanoil-L-asparagina, ácido lauroil aspártico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-aspártico, lauroil cisteinato de sodio, N-dodecanoil-L-cisteína, ácido lauroil-glutámico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-glutámico, lauroil glutaminato de sodio, N-dodecanoil-L-glutamina, lauroil glicinato de sodio, N-dodecanoil-L-glicina, lauroil histidinato de sodio, N-dodecanoil-L-histidina, lauroil isoleucinato de sodio, N-dodecanoil-L-isoleucina, lauroil leucinato de sodio, N-dodecanoil-L-leucina, lauroil metioninato de sodio, N-dodecanoil-L-metionina, lauroil fenilalaninato de sodio, N-dodecanoil-L-fenilalanina, lauroil prolinato de sodio, N-dodecanoil-L-prolina, lauroil serinato de sodio, N-dodecanoil-L-serina, lauroil treoninato de sodio, N-dodecanoil-L-treonina, lauroil triptofanato de sodio, N-dodecanoil-L-triptófano, lauroil tirosinato de sodio, N-dodecanoil-L-tirosina, lauroil valinato de sodio, N-dodecanoil-L-valina, lauroil sarcosinato de sodio, N-dodecanoil-L-sarcosina, alaninato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-alanina, asparaginato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-asparagina, ácido aspártico cáprico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-aspártico, cisteinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-cisteína, ácido glutámico cáprico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-glutámico, glutaminato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-glutamina, glicinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-glicina, histidinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-histidina, isoleucinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-isoleucina, leucinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-leucina, metioninato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-metionina, fenilalaninato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-fenilalanina, prolinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-prolina, serinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-serina, treoninato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-treonina, triptofanato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-triptófano, tirosinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-tirosina, valinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-valina, sarcosinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-sarcosina, oleoil sarcosinato de sodio, N-decil leucina de sodio, esteroil glutamato de sodio (por ejemplo, Amisoft HS-11 P), miristoil glutamato de sodio (por ejemplo, Amisoft MS-11), lauroil glutamato de sodio (por ejemplo, Amisoft LS-11), cocoil glutamato de sodio (por ejemplo, Amisoft CS-11), cocoil glicinato de sodio (por ejemplo, Amilite GCS-11), N-decil leucina de sodio, cocoil glicina de sodio, glutamato cocoil de sodio, lauroil alaninato de sodio, N-dodecanoil-L-alanina, lauroil asparaginato de sodio, N-dodecanoil-L-asparagina, ácido lauroil aspártico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-aspártico, lauroil cisteinato de sodio, N-dodecanoil-L-cisteína, ácido glutámico lauroil de sodio, ácido N-dodecanoil-L-glutámico, lauroil glutaminato de sodio, N-dodecanoil-L-glutamina, lauroil glicinato de sodio, N-dodecanoil-L-glicina, lauroil histidinato de sodio, N-dodecanoil-L-histidina, lauroil isoleucinato de sodio, N-dodecanoil-L-isoleucina, lauroil leucinato de sodio, N-dodecanoil-L-leucina, lauroil metioninato de sodio, N-dodecanoil-L-metionina, lauroil fenilalaninato de sodio, N-dodecanoil-L-fenilalanina, lauroil prolinato de sodio, N-dodecanoil-L-prolina, lauroil serinato de sodio, N-dodecanoil-L-serina, lauroil treoninato de sodio, N-dodecanoil-L-treonina, lauroil triptofanato de sodio, N-dodecanoil-L-triptófano, lauroil tirosinato de sodio, N-dodecanoil-L-tirosina, lauroil valinato de sodio, N-dodecanoil-L-valina, N-dodecanoil-L-sarcosina, alaninato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-alanina, asparaginato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-asparagina, ácido aspártico cáprico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-aspártico, cisteinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-cisteína, ácido glutámico cáprico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-glutámico, glutaminato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-glutamina, glicinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-glicina, histidinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-histidina, isoleucinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-isoleucina, leucinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-leucina, metioninato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-metionina, fenilalaninato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-fenilalanina, prolinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-prolina, serinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-serina, treoninato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-treonina, triptofanato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-triptófano, tirosinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-tirosina, valinato cáprico de sodio, N-dodecanoil-L-valina, sarcosinato cáprico de sodio, oleoil sarcosinato de sodio y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente; o, por ejemplo, alcanolil sarcosinato C₈₋₂₀ (por ejemplo, un lauroil sarcosinato, tales como lauroil sarcosinato de sodio) o uno de los 20 α-aminoácidos proteínogénicos estándar que se acila con un ácido alcanólico C₈₋₂₀), un alquilsacárido (por ejemplo, un alquilsacárido C₁₋₂₀, tal como por ejemplo, alquil polisacárido C₈₋₁₀ como Multitrope™ 1620-LQ-(MV); o, por ejemplo, n-octil-beta-D-glucopiranosido o n-dodecil-beta-D-maltósido), una ciclodextrina (por ejemplo, α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina, metil-β-ciclodextrina, hidroxipropil β-ciclodextrina o sulfobutiléter β-ciclodextrina), N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] caprilato de sodio (también denominado "SNAC"), un tiómero (también denominado polímero tiolado; se pueden sintetizar, por ejemplo, mediante la inmovilización de ligandos que portan sulfhidrilo en una cadena principal polimérica de polímeros bien establecidos, tales como, por ejemplo, ácido poliacrílico, carboximetilcelulosa o quitosana; los ejemplos de tiómeros comprenden los tiómeros que se describen en Laffleur F et al., Future Med Chem. 2012, 4 (17): 2205-16 (doi: 10.4155/fmc.12.165) que se incorpora en el presente documento por referencia), un compuesto quelante de calcio (por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido etilenglicol tetraacético (EGTA), citrato de sodio o ácido poliacrílico), cremofor EL (también denominado "Kolliphor EL"; n.º CAS 61791-12-6), quitosana, N,N,N-trimetil quitosana, cloruro de benzalconio, bestatina, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, un alcanol C₂₋₂₀ (por ejemplo, etanol, decanol, alcohol laurílico, alcohol miristílico, o alcohol palmítico), un alquenol C₈₋₂₀ (por ejemplo, alcohol oleílico), un ácido alquenoico C₈₋₂₀ (por ejemplo, ácido oleico), sulfato de dextrano, éter monoetilico de dietilenglicol (transcutol), 1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona (Azone®), caprilato de etilo, monolaurato de glicerilo, lisofosfatidilcolina, mentol, una alquilamina C₈₋₂₀, una alquenilamina C₈₋₂₀ (por ejemplo, oleilamina), fosfatidilcolina, un poloxámero, monolaurato de polietilenglicol, polioxi-etileno, monolaurato de polipropilenglicol, un polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80), un desoxicolato (por ejemplo, desoxicolato de sodio), glicocolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, lauril sulfato de sodio (SDS), un taurocolato (por ejemplo, taurocolato de sodio), un taurodesoxicolato (por ejemplo, taurodesoxicolato de sodio), laurato de sacarosa, un sulfóxido (por ejemplo, un (alquilo C₁₋₁₀)-(alquilo C₁₋₁₀)-sulfóxido, como, por ejemplo, decil-metil-sulfóxido o dimetilsulfóxido), ciclopentadecalactona, ácido 8-(N-2-hidroxi-5-cloro-

benzoil)-amino caprílico (también denominado "5 CNAC"), dodecil-2-N,N-dimetilamino propionato (también denominado "DDAIP"), succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol-1000 (también denominado "TPGS"), y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente. También pueden utilizarse mezclas de dos o más potenciadores de absorción, incluyendo cualquiera de los potenciadores de absorción descritos anteriormente.

El (i) fármaco peptídico o proteico, (ii) la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc, (iii) el agente reductor farmacéuticamente aceptable y (iv) el potenciador de absorción usado opcionalmente pueden administrarse simultánea/concomitante o secuencialmente. En el caso de administración secuencial, tanto la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc como el agente reductor farmacéuticamente aceptable pueden administrarse primero, seguido de la administración del fármaco peptídico o proteico y el potenciador de absorción utilizado opcionalmente (por ejemplo, al menos aproximadamente 5 minutos después de la primera administración, con preferencia aproximadamente entre 5 minutos y aproximadamente 3 horas después de la primera administración, con más preferencia aproximadamente entre 10 minutos y aproximadamente 1 hora después de la primera administración), lo cual es particularmente ventajoso si el fármaco peptídico o proteico es insulina (por ejemplo, insulina humana). Además, tanto la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc como el agente reductor farmacéuticamente aceptable y el potenciador de absorción utilizado opcionalmente pueden administrarse primero, seguido por la administración del fármaco peptídico o proteico (por ejemplo, al menos aproximadamente 5 minutos después de la primera administración, con preferencia aproximadamente entre 5 minutos y 3 horas después de la primera administración, más con preferencia aproximadamente entre 10 minutos y 1 hora después de la primera administración), lo cual también es ventajoso si el fármaco peptídico o proteico es insulina (por ejemplo, insulina humana). En caso de administración simultánea, el (i) fármaco peptídico o proteico (ii) la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc, (iii) agente reductor farmacéuticamente aceptable y (iv) el potenciador de absorción utilizado opcionalmente pueden administrarse en la misma composición farmacéutica, o en dos o más composiciones farmacéuticas diferentes o independientes, o en dos o más compartimentos diferentes o independientes de la misma forma farmacéutica, como también se describe con mayor detalle más adelante.

El fármaco peptídico o proteico, la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc, el agente reductor farmacéuticamente aceptable y el potenciador de absorción opcionalmente utilizado pueden administrarse, por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica como se describe en el quinto aspecto de la invención.

Se sabe que algunos agentes reductores, como el ascorbato y la glutatona reducida, degradan químicamente fármacos peptídicos o proteicos (Stadtman ER, *Am J Clin Nutr.* 1991, 54(6 Suppl):1125S-1128S; Schmitz T et al., *Amino Acids.* 2006; 30(1):35-42) Además, también se sabe que el ascorbato se somete a autooxidación en presencia del cobre (Buettner GR, *Free Radic Res Commun.* 1986, 1(6):349-53) y que, por lo tanto, podría perder su actividad durante un almacenamiento prolongado.

Por lo tanto, se prefiere que la composición farmacéutica de acuerdo con el quinto aspecto de la invención sea una composición sólida o una composición líquida esencialmente libre de agua. Tales composiciones son especialmente ventajosas, ya que proporcionan una estabilidad de duración mejorada y, por consiguiente, permiten periodos de almacenamiento prolongados. La composición líquida sustancialmente libre de agua es preferentemente una composición líquida que contenga menos de aproximadamente el 5 % (v/v) de agua, más preferentemente menos de aproximadamente el 3 % (v/v) de agua, aún más preferentemente menos de aproximadamente el 1 % (v/v) de agua, aún más preferentemente menos de aproximadamente el 0,5 % (v/v) de agua, aún más preferentemente menos de aproximadamente 0,1 % (v/v) de agua y aún más preferentemente libre de agua. Más preferentemente, la composición farmacéutica del quinto aspecto es una composición sólida (por ejemplo, una tableta o polvo). Es también preferido que la composición sólida sea esencialmente libre de agua, por ejemplo, que contenga menos de aproximadamente 5 % (v/v) de agua, preferentemente menos de aproximadamente 3 % (v/v) de agua, más preferentemente menos de aproximadamente 1 % (v/v) de agua, aún más preferentemente menos de aproximadamente 0,5 % (v/v) de agua, aún más preferentemente menos de aproximadamente 0,1 % (v/v) de agua y aún más preferentemente libre de agua.

También es posible, aunque no preferible, que la composición farmacéutica de acuerdo con el quinto aspecto de la invención sea una composición líquida acuosa (por ejemplo, una solución acuosa). En este caso, la composición debería prepararse preferentemente poco antes de la administración al sujeto/paciente, y deben evitarse periodos de almacenamiento prolongados.

Además, es particularmente preferible que la composición farmacéutica de acuerdo con el quinto aspecto sea una forma farmacéutica en la cual el fármaco peptídico o proteico se separe físicamente de la sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable (si está presente) y la sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable (si está presente), como se describe en el sexto aspecto de la invención.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el sexto aspecto de la invención comprende preferentemente al menos dos compartimentos separados que están físicamente separados uno del otro (por ejemplo, a través de una capa de separación física). Por consiguiente, es preferible que la forma farmacéutica comprenda una capa de separación física entre (i) el fármaco peptídico o proteico y (ii) la sal/complejo de cobre (si está presente) y la

sal/complejo de cinc (si está presente). El fármaco peptídico o proteico está presente solo en un primer compartimento, y la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc está/están presentes en un segundo compartimento de la forma farmacéutica. El agente reductor farmacéuticamente aceptable puede estar presente en el primer compartimento, o en el segundo compartimento, o tanto en el primer como en el segundo compartimentos, o en un tercer compartimento de la forma de dosificación farmacéutica. En una realización preferida de acuerdo con el sexto aspecto, la invención proporciona de esta manera una forma de dosificación farmacéutica (por ejemplo, una cápsula doble) que comprende: un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, que está presente en un primer compartimento de la forma de dosificación farmacéutica; una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable, que está/están presentes en un segundo compartimento de la forma de dosificación farmacéutica; y un agente reductor farmacéuticamente aceptable, que está presente en el primer compartimento y/o en el segundo compartimento de la forma farmacéutica. En una realización preferida adicional del sexto aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica (por ejemplo, una forma de dosificación multiparticulada) que comprende: un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, que está presente en un primer compartimento de la forma farmacéutica; un agente reductor farmacéuticamente aceptable, que está presente en un segundo compartimento de la forma de dosificación farmacéutica; y sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable, que está/están presentes en un tercer compartimento de la forma de dosificación farmacéutica. Se prefiere particularmente que la forma de dosificación farmacéutica del sexto aspecto sea una cápsula dentro de una cápsula (también denominada cápsula doble) o una forma de dosificación multiparticulada. En el caso de una cápsula doble, es preferible que la cápsula exterior más grande (cuyo contenido se liberará primero) contenga la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc, así como el agente reductor farmacéuticamente aceptable, y que la más cápsula interna más pequeña (cuyo contenido se liberará después) contenga el fármaco peptídico o proteico. La forma de dosificación farmacéutica también puede ser una forma de dosificación de liberación modificada, tal como una forma de dosificación (por ejemplo, una cápsula, un multiparticulado o comprimido) con un recubrimiento entérico o una forma de dosificación (por ejemplo, una cápsula, multiparticulado o comprimido) recubierto con Eudragit L30D55 o con Eudragit FS30D o una cápsula resistente al ácido, como cápsulas HPMCP (comercialmente conocidas como AR Caps®).

La composición farmacéutica de acuerdo con el quinto aspecto y también la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el sexto aspecto de la invención comprenden preferentemente la sal/complejo de cobre en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg por unidad de dosificación y/o la sal/complejo de cinc en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg por unidad de dosificación. También comprenden el agente reductor farmacéuticamente aceptable en una cantidad con preferencia de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por unidad de dosificación, más preferentemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg por unidad de dosificación. Además, si comprenden un potenciador de absorción, el potenciador de absorción debe estar incluido preferentemente en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg por unidad de dosificación, más preferentemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg por unidad de dosificación.

Además, es preferible que la constitución de la composición farmacéutica sea tal que, si se añadiera la composición a diez mililitros de solución de HCL al 5 %, esta neutralizaría el ácido y generaría un pH superior a aproximadamente 6. Además, es preferible que la constitución de la composición farmacéutica sea tal que, si se agregara la composición a diez mililitros de solución acuosa, esta generaría un pH mayor a aproximadamente 6 y menor a aproximadamente pH 9.

Las sales farmacéuticamente aceptables a las que se hace referencia en el presente documento pueden formarse, por ejemplo, por protonación de un átomo con un par solitario de electrón que es susceptible a la protonación, como un grupo amino, un ácido orgánico o inorgánico, o como una sal de un grupo de ácido carboxílico con un catión fisiológicamente aceptable ya que son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de sales de adición de base comprenden, por ejemplo: sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos como sales de calcio o magnesio; sales de cinc; sales de amonio; sales de aminas alifáticas como la trimetilamina, trietilamina, dicitlohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina; sales de procaína; sales de meglumina; sales de etilendiamina o sales de colina; sales de aralquil amina como sales de N,N-dibenciletilediamina, sales de benzetina, sales de benetamina; sales de aminas aromáticas heterocíclicas como sales de piridina, sales de picolina, sales de quinoleína o sales de isoquinoleína; sales cuaternarias de amonio como sales de tetraetilamonio, sales de tetraetilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de bencil trietil amonio, sales de bencil tributil amonio, sales de metil trioctil amonio o sales de tetrabutilamonio; y sales de aminoácidos básicos como sales de arginina, sales de lisina o sales de histidina. Los ejemplos de sales de adición de ácido comprenden, por ejemplo: sales de ácidos minerales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sales de sulfato, sales de nitrato, sales de fosfato (como, por ejemplo, fosfato, hidrogeno fosfato o sales de dihidrógenofosfato), sales de carbonato, sales de hidrogenocarbonato o sales de perclorato; sales de ácidos orgánicos como acetato, propionato, butirato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, octanoato, ciclopentanopropionato, decanoato, undecanoato, oleato, estearato, lactato, maleato, oxalato, fumarato, tartrato, malato, citrato, succinato, glicolato, nicotinato, benzoato, salicilato, ascorbato o sales de pamoato (embonato); sales de sulfonato como metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxi-etanosulfonato (isetionato) bencenosulfonato (besilato), p-toluenosulfonato (tosilato), 2-

naftalenosulfonato (napsilato), 3-fenil sulfonato, o sales de sulfonato de alcanfor; y sales de ácidos aminoácidos tales como sales de aspartato o glutamato. Se entenderá que la frase “sal farmacéuticamente aceptable” también comprende las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto correspondiente en cualquier forma solvatada.

- 5 El fármaco peptídico o proteico, la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc, el agente reductor farmacéuticamente aceptable y el potenciador de absorción usado opcionalmente (que son designados colectivamente como los "compuestos que serán administrados" en lo sucesivo) pueden administrarse cada uno como compuestos *per se* o pueden formularse como medicamentos, por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica de acuerdo con el quinto aspecto y/o una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el sexto aspecto de la invención. Los medicamentos o composiciones farmacéuticas, incluyendo también la composición farmacéutica de acuerdo con el quinto aspecto y la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el sexto aspecto, pueden comprender opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, como vehículos, diluyentes, rellenos, disgregantes, agentes lubricantes, aglutinantes, colorantes, pigmentos, estabilizadores, conservantes, antioxidantes y/o potenciadores de la solubilidad. En particular, pueden comprender uno o más aditivos seleccionados de vitamina E, histidina, celulosa microcristalina (MCC), manitol, almidón, sorbitol o lactosa. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas por técnicas conocidas para el experto en la materia, como las técnicas publicadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a Edición.

20 Como se señaló anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más potenciadores de solubilidad, como, por ejemplo, poli(etilenglicol), incluyendo polietilenglicol con un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 5.000 Da, etilenglicol, propilenglicol, agentes tensioactivos no iónicos, tiloxapol, polisorbato 80, macrogol-15-hidroxiestearato, fosfolípidos, lecitina, dimiristoil fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, distearoil fosfatidilcolina, ciclodextrinas, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxietil- γ -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, dihidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutileter- β -ciclodextrina, sulfobutileter- γ -ciclodextrina, glucosil- α -ciclodextrina, glucosil- β -ciclodextrina, diglucosil- β -ciclodextrina, maltosil- α -ciclodextrina, maltosil- β -ciclodextrina, maltosil- γ -ciclodextrina, maltotriosil- β -ciclodextrina, maltotriosil- γ -ciclodextrina, dimaltosil- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, tioéteres carboxílicos, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de vinilo, pirrolidona de vinilo, lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio o cualquier combinación de éstos.

30 Las composiciones farmacéuticas son formuladas preferentemente como formas de dosificación para administración oral, en particular administración peroral. Por consiguiente, es más preferible que los compuestos que serán administrados o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, incluidas también la composición farmacéutica de acuerdo con el quinto aspecto y la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el sexto aspecto, sean administrados a un sujeto/paciente oralmente, en particular peroralmente. Por consiguiente, es preferible que el fármaco peptídico o proteico, la sal/complejo de cobre y/o la sal/complejo de cinc, el agente reductor farmacéuticamente aceptable y el potenciador de absorción utilizado opcionalmente se administren todos oralmente.

40 Las formas farmacéuticas para administración oral incluyen, por ejemplo, comprimidos (por ejemplo, comprimidos recubiertos o no recubiertos), cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura, cápsulas HPMC o cápsulas HPMCP), una cápsula dentro de una cápsula, pastillas para chupar, troziscos, óvulos, soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes, elixires, polvos y gránulos para reconstitución, polvos dispersables y gránulos, goma de mascar medicinal, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes y formas farmacéuticas multiparticuladas.

50 Los comprimidos pueden contener excipientes como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina, disgregantes como almidón (preferentemente almidón de maíz, papa o tapioca), almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos y aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y acacia. Además, pueden incluirse agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco. Las composiciones sólidas similares también pueden emplearse como relleno en cápsulas de gelatina. Con respecto a esto, los excipientes preferidos comprenden lactosa, almidón, una celulosa o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las suspensiones acuosas o elixires, el agente puede combinarse con varios agentes edulcorantes o saborizantes, materia colorante o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y diluyentes como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

60 Típicamente, un médico determinará la dosis real que será más adecuada para un sujeto individual. El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto individual particular pueden variar y dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del fármaco peptídico o proteico específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la enfermedad particular, así como el sujeto individual sometido a tratamiento. La dosis exacta será, en definitiva, a criterio del médico o veterinario tratante.

65 El sujeto o el paciente que se va a tratar, como el sujeto que necesita tratamiento o prevención, puede ser un animal

(por ejemplo, un animal no humano), un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo, un conejillo de Indias, un hámster, una rata, un ratón), un murino (por ejemplo, un ratón), un canino (por ejemplo, un perro), un felino (por ejemplo, un gato), un porcino (por ejemplo, un cerdo), un equino (por ejemplo, un caballo), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, un tití, un babuino), un simio (por ejemplo, un gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un humano. En el contexto de esta invención, también está previsto que los animales que se van a tratar sean económica o agrónomicamente importantes. Los ejemplos no limitantes de animales agrónomicamente importantes son ovejas, ganado y cerdos, mientras que, por ejemplo, gatos y perros pueden considerarse como animales económicamente importantes. Preferentemente, el sujeto/paciente es un mamífero; más preferentemente, el sujeto/paciente es un humano o un mamífero no humano (como, por ejemplo, un conejillo de Indias, un hámster, una rata, un ratón, un conejo, un perro, un gato, un caballo, un mono, un simio, un tití, un babuino, un gorila, un chimpancé, un orangután, un gibón, una oveja, ganado o un cerdo); más preferentemente, el sujeto/paciente es un ser humano.

El término "tratamiento" de un trastorno o enfermedad como se usa en el presente documento se conoce bien en la técnica. "Tratamiento" de un trastorno o enfermedad implica que se sospecha o se ha diagnosticado un trastorno o enfermedad en un paciente/sujeto. Un paciente/sujeto sospechoso de padecer un trastorno o enfermedad típicamente muestra síntomas clínicos y/o patológicos específicos que una persona calificada puede atribuir fácilmente a un estado patológico específico (es decir, diagnosticar un trastorno o enfermedad).

El "tratamiento" de un trastorno o una enfermedad puede, por ejemplo, llevar a un alto en la progresión del trastorno o la enfermedad (por ejemplo, no hay deterioro de los síntomas) o un retraso en la progresión del trastorno o la enfermedad (en el caso de que el alto en la progresión sea solo de carácter transitorio). El "tratamiento" de un trastorno o enfermedad también puede conducir a una respuesta parcial (por ejemplo, mejoría de los síntomas) o a una respuesta completa (por ejemplo, la desaparición de los síntomas) del sujeto/paciente que padece el trastorno o la enfermedad. Por consiguiente, el "tratamiento" de un trastorno o enfermedad también puede referirse a una mejoría del trastorno o de la enfermedad, que puede, por ejemplo, conducir a un alto en la progresión del trastorno o la enfermedad o un retraso en la progresión del trastorno o la enfermedad. Dicha respuesta parcial o completa puede estar seguida de una recaída. Se entenderá que un sujeto/paciente puede experimentar un amplio rango de respuestas a un tratamiento (como los ejemplos de respuestas que se describen anteriormente en el presente documento). El tratamiento de un trastorno o enfermedad puede comprender, entre otros, tratamiento curativo (preferentemente que conduce a una respuesta completa y, con el tiempo, a la curación del trastorno o la enfermedad) y tratamiento paliativo (incluido el alivio de los síntomas).

El término "prevención" de un trastorno o enfermedad como se usa en el presente documento es ampliamente conocido en la técnica. Por ejemplo, un paciente/sujeto sospechoso de ser propenso a sufrir un trastorno o enfermedad puede beneficiarse particularmente de una prevención del trastorno o de la enfermedad. El sujeto/paciente puede tener una susceptibilidad o predisposición a un trastorno o enfermedad, incluida, pero sin limitarse a ella, la predisposición hereditaria. Tal predisposición se puede determinar mediante métodos estándar o ensayos, utilizando, por ejemplo, marcadores genéticos o indicadores fenotípicos. Se entenderá que un trastorno o enfermedad que se va a prevenir de acuerdo con la presente invención no se ha diagnosticado o no se puede diagnosticar en el paciente/sujeto (por ejemplo, el paciente/sujeto no muestra ningún síntoma clínico o patológico). Por consiguiente, el término "prevención" comprende el uso de un fármaco peptídico o proteico de acuerdo con la invención antes de que el médico tratante diagnostique o determine cualquier síntoma clínico y/o patológico.

Los términos "peptídico" y "proteico", como en la expresión "fármaco peptídico o proteico", se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren a un polímero de dos o más aminoácidos enlazados por enlaces amida formados entre un grupo amino de un aminoácido y un grupo carboxilo de otro aminoácido. Los aminoácidos en el péptido o proteína, que son también denominados restos de aminoácidos, puede seleccionarse de los 20 α -aminoácidos proteinogénicos convencionales (es decir, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val) pero también de α -aminoácidos no proteinogénicos y/o no convencionales (como, por ejemplo, ornitina, citrulina, homolisina, pirrolisina o 4-hidroxiprolina), así como β -aminoácidos (por ejemplo, β -alanina), γ -ácidos y δ -aminoácidos. Preferentemente, los restos de aminoácido en el péptido o la proteína se seleccionan de α -aminoácidos, más preferentemente de los 20 α -aminoácidos proteinogénicos estándar (que pueden estar presentes como el isómero L o el isómero D, y preferentemente están todos presentes como el isómero L). El péptido o la proteína puede ser sin modificar o puede modificarse, por ejemplo, en su N-terminal, en su C-terminal y/o en un grupo funcional en la cadena lateral de cualquiera de sus restos de aminoácidos (particularmente en la cadena lateral del grupo funcional de uno o más restos de Lys, His, Ser, Thr, Tyr, Cys, Asp, Glu y/o Arg). Tales modificaciones pueden incluir, por ejemplo, la fijación de alguno de los grupos de protección descritos para los grupos funcionales correspondientes en: Wuts PG & Greene TW, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2006. Tales modificaciones pueden incluir también el enlace covalente de una o más cadenas de polietilenglicol (PEG) (que forman una proteína o péptido PEGilado), la glicosilación y/o la acilación con uno o más ácidos grasos (por ejemplo, uno o más ácidos alcanóicos o alquenoicos C_{8-30} , que forman una proteína o péptido de ácidos grasos acilados). Los restos de aminoácido en el péptido o la proteína pueden, por ejemplo, estar presentes como una cadena molecular lineal (que forman una proteína o péptido lineal) o pueden formar uno o más anillos (correspondiente a un péptido o proteína cíclico(a)). El péptido o la proteína también puede formar oligómeros que constan de dos o más moléculas idénticas o diferentes.

Como se usa en el presente documento, el término "complejo" se refiere a un complejo quelato (en el que se forman enlaces de coordinación entre un átomo/ion central único y un ligando polidentado) o un complejo de coordinación compuesto por ligandos monodentados que coordinan un átomo o ion central único.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "azúcar reductor" se refiere a un azúcar que tiene una forma de cadena abierta con un grupo aldehído o un grupo hemiacetal libre y puede actuar por consiguiente como agente reductor. Un azúcar reductor puede ser, por ejemplo, un monosacárido reductor (por ejemplo, glucosa, gliceraldehído o galactosa) o un disacárido reductor (por ejemplo, lactosa o maltosa).
- 10 Como se usa en el presente documento, los términos "opcional", "opcionalmente" y "puede" denotan que la característica indicada puede estar presente, pero también puede estar ausente. Cuando se usa el término "opcional", "opcionalmente" o "puede", la presente invención se refiere específicamente a ambas posibilidades, es decir, que la característica correspondiente está presente o, alternativamente, que la característica correspondiente está ausente. Por ejemplo, si se indica que un componente de una composición es "opcional", la invención se refiere específicamente a ambas posibilidades, es decir, que el componente correspondiente está presente (contenido en la composición) o que el componente correspondiente está ausente de la composición.
- 15

- Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a $\pm 10\%$ del valor numérico indicado, preferentemente a $\pm 5\%$ del valor numérico indicado, y en particular al valor numérico exacto indicado. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 100" se refiere al intervalo entre 90 y 110, en particular al intervalo entre 95 y 105, y se refiere preferentemente al valor específico de 100. Si se usa el término "aproximadamente" con respecto a los extremos de un intervalo, se refiere al intervalo entre el extremo inferior - 10 % de su valor numérico y el extremo superior + 10 % de su valor numérico indicado, en particular, al intervalo entre el extremo inferior -5 % y el extremo superior + 5 %, y preferentemente al intervalo definido por los valores numéricos exactos del extremo inferior y el extremo superior. Por consiguiente, la expresión "entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20" se refiere al intervalo entre 9 y 22, en particular entre 9,5 y 21, y preferentemente entre 10 y 20. Si se usa el término "aproximadamente" con respecto al extremo de un intervalo abierto, se refiere al intervalo correspondiente desde el extremo inferior - 10 % o desde el extremo superior + 10 %, en particular, desde el extremo inferior -5 % o el desde el extremo superior + 5 %, y preferentemente al intervalo abierto definido por los valores numéricos exactos del extremo inferior y el extremo superior. Por ejemplo, la expresión "al menos aproximadamente 10 %" se refiere a al menos 9 %, particularmente al menos 9,5 % y preferentemente al menos 10 %.
- 20
- 25
- 30

- Además, se entenderá que la presente invención se refiere específicamente a todas y cada una de las combinaciones de características y realizaciones descritas en el presente documento, incluida cualquier combinación de características o realizaciones generales y/o preferidas. En particular, la invención se refiere específicamente a todas las combinaciones de características preferidas descritas en el presente documento.
- 35

- En esta especificación, se cita una serie de documentos, incluidas solicitudes de patentes y bibliografía científica. Aunque la divulgación de estos documentos no se considera relevante para la capacidad de patentado de esta invención, se incorporan en su totalidad en el presente documento mediante referencia. Más específicamente, todos los documentos a los cuales se hace referencia están incorporados mediante referencia en la misma medida como si se indicara que cada documento individual estuviera específica e individualmente incorporado mediante referencia.
- 40

- La invención también se describe mediante las siguientes figuras ilustrativas. Las figuras adjuntas muestran:
- 45

Figura 1: Niveles plasmáticos de liraglutida tras la administración intestinal (yeyuno medio) de diferentes formaciones de liraglutida a ratas (véase el Ejemplo 6).

- Figura 2:** Niveles de glucemia tras la administración intestinal (yeyuno medio) de diferentes formaciones a ratas (véase el Ejemplo 8).
- 50

La presente invención se refiere en particular a los siguientes artículos:

1. Un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa para su uso como un medicamento, en el que dicho fármaco peptídico o proteico es para administrarse por vía oral en combinación con:
una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable; y
un agente reductor farmacéuticamente aceptable.
 2. Una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable para su uso en terapia, en la que dicha sal/complejo de cobre es para administración por vía oral en combinación con:
un agente reductor farmacéuticamente aceptable; y
un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.
 3. Una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable para su uso en terapia, en la que dicha sal/complejo
- 55
- 60
- 65

de cinc es para administración por vía oral en combinación con:
 un agente reductor farmacéuticamente aceptable; y
 un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.

5 4. Un agente reductor farmacéuticamente aceptable para su uso en terapia, en el que dicho agente reductor es para administración por vía oral en combinación con:
 una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable; y
 un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.

10 5. Una composición farmacéutica que comprende:
 un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa;
 una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable; y
 15 un agente reductor farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica del artículo 5, en la que dicha composición farmacéutica es para administración oral.

20 7. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende:
 un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa;
 una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable; y
 un agente reductor farmacéuticamente aceptable;
 25 en la que el fármaco peptídico o proteico está separado físicamente de la sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y a sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable dentro de la forma de dosificación farmacéutica.

30 8. La forma de dosificación farmacéutica del artículo 7, que es una forma de dosificación farmacéutica que comprende:
 un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, que está presente en un primer compartimento de la forma de dosificación farmacéutica;
 una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable, que está presente en un segundo compartimento de la forma de dosificación farmacéutica; y
 35 un agente reductor farmacéuticamente aceptable, que está presente en el primer compartimento y/o en el segundo compartimento de la forma de dosificación farmacéutica.

9. La forma de dosificación farmacéutica del artículo 7 u 8, que está en forma de una cápsula doble.

40 10. La forma de dosificación farmacéutica del artículo 7, que es una forma de dosificación farmacéutica que comprende:
 un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, que está presente en un primer compartimento de la forma de dosificación farmacéutica;
 un agente reductor farmacéuticamente aceptable, que está presente en un segundo compartimento de la forma de dosificación farmacéutica.
 45 una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable, que está presente en un tercer compartimento de la forma de dosificación farmacéutica.

50 11. La forma de dosificación farmacéutica del artículo 7 o 10, que está en forma de una forma de dosificación multiparticulada.

12. La forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 7 a 11, en la que dicha forma de dosificación farmacéutica es para administración oral.

55 13. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con el artículo 1 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con el artículo 2 o la sal/complejo de cinc de acuerdo con el artículo 3 o el agente reductor para su uso de acuerdo con el artículo 4 o la composición farmacéutica del artículo 5 o 6 o la forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 7 a 12, en el que el fármaco peptídico o proteico tiene un peso molecular de aproximadamente 500 Da a aproximadamente 30 kDa.

60 14. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con el artículo 1 o 13, o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con el artículo 2 o 13, o la sal/complejo de cinc de acuerdo con el artículo 3 o 13, o el agente reductor para su uso de acuerdo con el artículo 4 o 13, o la composición farmacéutica del artículo 5, 6 o 13, o la forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 7 hasta 13, en el que el fármaco peptídico o proteico tiene un peso molecular de aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 10 kDa.
 65

15. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con el artículo 1 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con el artículo 2 o la sal/complejo de cinc de acuerdo con el artículo 3 o el agente reductor para su uso de acuerdo con el artículo 4 o la composición farmacéutica del artículo 5 o 6 o la forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 7 a 12, en el que el fármaco peptídico o proteico se selecciona de insulina, un análogo de insulina, insulina lispro, insulina PEGlispro, insulina aspart, insulina glulisina, insulina glargina, insulina detemir, insulina NPH, insulina degludec, insulina humana B29K(N(ε)hexadecanodioil-γ-L-Glu) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)octadecanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) desB30, insulina humana B29K(N(ε)octadecanodioil-γ-L-Glu) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)eicosanodioil-γ-L-Glu) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)octadecanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)eicosanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)hexadecanodioil-γ-L-Glu) A14E B16H B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)eicosanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB30, GLP-1, un análogo de GLP-1, un análogo acilado de GLP-1, un análogo diacilado de GLP-1, semaglutida, liraglutida, exenatida, lixisenatida, un agonista doble del receptor de GLP-1 y el receptor de glucagón, amilina, un análogo de amilina, pramlintida, un análogo de somatostatina, octreotida, lanreotida, pasireotida, goserelina, busserelina, leptina, un análogo de leptina, metreleptina, péptido YY, un análogo del péptido YY, glatirámero, leuprolida, teriparatida, desmopresina, hormona del crecimiento humana, un análogo de la hormona del crecimiento humana, un antibiótico glucopeptídico, un antibiótico peptídico glucosilado cíclico o policíclico no ribosómico, vancomicina, teicoplanina, telavancina, bleomicina, ramoplanina, decaplanina, bortezomib, cosintropina, gonadotropina coriónica, menotropina, sermorelina, hormona liberadora de la hormona luteinizante, somatropina, calcitonina, calcitonina de salmón, pentagastrina, oxitocina, neseritida, anakinra, enfuvirtida, pegvisomant, dornasa alfa, lepirudina, anidulafungina, eptifibatida, interferón alfacon-1, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, interferón beta 1a, interferón beta 1b, interferón gamma 1b, peginterferón alfa 2a, peginterferón alfa 2b, peginterferón beta 1a, fibrinolisina, vasopresina, aldesleucina, epoetina alfa, darbepoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, epoetina omega, epoetina zeta, filgrastim, interleucina-11, ciclosporina, glucagón, uroquinasa, viomicina, hormona liberadora de tiotropina, leucina-encefalina, metionina-encefalina, sustancia P, hormona adrenocorticotropa, hormona paratiroidea y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
16. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 o 13 a 15, en el que dicho fármaco peptídico o proteico es para administración en combinación con una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable.
17. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 o 13 a 16 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 2 o 13 a 15 o el agente reductor para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 4 o 13 a 15 o la composición farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 5, 6 o 13 a 15 o la forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 7 a 15, en el que dicha sal/complejo de cobre es una sal/complejo de cobre (I) o una sal/complejo de cobre (II).
18. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con el artículo 17 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con el artículo 17 o el agente reductor para su uso de acuerdo con el artículo 17 o la composición farmacéutica del artículo 17 o la forma de dosificación farmacéutica del artículo 17, en el que dicha sal/complejo de cobre es una sal/complejo de cobre (II) que se selecciona de sulfato de cobre, carbonato de cobre, complejo de lisina y cobre (II), citrato de cobre (II) y gluconato de cobre (II).
19. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con el artículo 17 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con el artículo 17 o el agente reductor para su uso de acuerdo con el artículo 17 o la composición farmacéutica del artículo 17, o la forma de dosificación farmacéutica del artículo 17, en el que dicha sal/complejo de cobre es una sal/complejo de cobre (I) que se selecciona de cloruro de cobre (I) y acetato de cobre (I).
20. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 o 13 a 15, en el que dicho fármaco peptídico o proteico es para administración en combinación con una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable.
21. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1, 13 a 15 o 20 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 3 o 13 a 15 o el agente reductor para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 4 o 13 a 15 o la composición farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 5, 6 o 13 a 15 o la forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 7 a 15, en el que dicha sal/complejo de cinc es una sal/complejo de cinc (II).
22. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con el artículo 21 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con el artículo 21 o el agente reductor para su uso de acuerdo con el artículo 21 o la composición farmacéutica del artículo 21, o la forma de dosificación farmacéutica del artículo 21, en el que dicha sal/complejo de cinc es una sal/complejo de cinc (II) que se selecciona de sulfato de cinc, cloruro de cinc, acetato de cinc, óxido de cinc, ascorbato de cinc, caprilato de cinc, gluconato de cinc, estearato de cinc y carbonato de cinc.

23. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 o 13 a 22 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 2, 13 a 15 o 17 a 19 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 3, 13 a 15, 21 o 22 o el agente reductor para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 4, 13 a 15, 17 a 19, 21 o 22 o la composición farmacéutica de cualquiera de los artículos 5, 6, 13 a 15, 17 a 19, 21 o 22 o la forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 7 a 15, 17 a 19, 21 o 22, en el que dicho agente reductor se selecciona de ácido ascórbico, glutatona reducida, cisteína, ácido úrico, un azúcar reductor, glucosa, gliceraldehído, galactosa, lactosa, maltosa, manitol, α -tocoferol, vitamina A, ácido α -lipoico, ácido dihidro- α -lipoico, un compuesto que tiene tiol, un tiómero y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

24. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 o 13 a 23 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 2, 13 a 15, 17 a 19, o 23, o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 3, 13 a 15 o 21 a 23 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 4, 13 a 15, 17 a 19 o 21 a 23, en el que dicho fármaco peptídico o proteico o dicha sal/complejo de cobre o dicha sal/complejo de cinc o dicho agente reductor es para administración por vía oral en combinación con un potenciador de absorción.

25. La composición farmacéutica de cualquiera de los artículos 5, 6, 13 a 15, 17 a 19 o 21 a 23 o la forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 7 a 15, 17 a 19 o 21 a 23, en la que dicha composición farmacéutica o dicha forma de dosificación farmacéutica comprende además un potenciador de absorción.

26. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con el artículo 24 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con el artículo 24 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con el artículo 24 o el agente reductor para su uso de acuerdo con el artículo 24 o la composición farmacéutica del artículo 25 o la forma de dosificación farmacéutica del artículo 25, en el que dicho potenciador de absorción se selecciona de alcanoil C₈₋₂₀ carnitina, ácido salicílico, un derivado de ácido salicílico, ácido 3-metoxisalicílico, ácido 5-metoxisalicílico, ácido homovanílico, un ácido alcanoico C₈₋₂₀, ácido cítrico, un aminoácido acilado con ácido graso, un alcanoil C₈₋₂₀ sarcosinato, un alquilsacárido, un alquilpolisacárido C₈₋₁₀, n-octil-beta-D-glucopiranosido, n-dodecil-beta-D-maltósido, una ciclodextrina, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil β -ciclodextrina, sulfobutiléter β -ciclodextrina, N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato sódico, un tiómero, un compuesto quelante de calcio, ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilenglicol tetraacético, ácido poliacrílico, cremóforo EL, quitosana, N,N,N-trimetil quitosana, cloruro de benzalconio, bestatina, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, un alcohol C₂₋₂₀, un alquenol C₈₋₂₀, un ácido alquenoico C₈₋₂₀, dextrano-sulfato, éter monoetilico de dietilenglicol, 1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona, caprilato de etilo, monolaurato de glicerilo, lisofosfatidilcolina, mentol, una C₈₋₂₀ alquilamina, una alquenilamina C₈₋₂₀, fosfatidilcolina, un poloxámero, monolaurato de polietilenglicol, polioxi-etileno, monolaurato de polipropilenglicol, un polisorbato, un desoxicolato, glucocolato de sodio, glucodesoxiolato de sodio, lauril sulfato de sodio, un taurocolato, un taurodesoxicolato, laurato de sacarosa, un sulfóxido, decil metil sulfóxido, dimetil sulfóxido, ciclopentadecalactona, ácido 8-(N-2-hidroxi-5-cloro-benzoil)-amino-caprílico, propionato de dodecil-2-N,N-dimetilamino, succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol-1000 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con el artículo 26 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con el artículo 26 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con el artículo 26 o el agente reductor para su uso de acuerdo con el artículo 26 o la composición farmacéutica del artículo 26 o la forma de dosificación farmacéutica del artículo 26, en el que dicho potenciador de absorción es un aminoácido acilado con ácido graso seleccionado de lauroil alaninato de sodio, N-dodecanoil-L-alanina, lauroil asparaginato de sodio, N-dodecanoil-L-asparagina, ácido lauroilaspártico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-aspártico, lauroil cisteinato de sodio, N-dodecanoil-L-cisteína, ácido lauroilglutámico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-glutámico, lauroil glutaminato de sodio, N-dodecanoil-L-glutamina, lauroil glicinato de sodio, N-dodecanoil-L-glicina, lauroil histidinato de sodio, N-dodecanoil-L-histidina, lauroil isoleucinato de sodio, N-dodecanoil-L-isoleucina, lauroil leucinato de sodio, N-dodecanoil-L-leucina, lauroil metioninato de sodio, N-dodecanoil-L-metionina, lauroil fenilalaninato de sodio, N-dodecanoil-L-fenilalanina, lauroil prolinato de sodio, N-dodecanoil-L-prolina, lauroil serinato de sodio, N-dodecanoil-L-serina, lauroil treoninato de sodio, N-dodecanoil-L-treonina, lauroil triptofanato de sodio, N-dodecanoil-L-triptófano, lauroil tirosinato de sodio, N-dodecanoil-L-tirosina, lauroil valinato de sodio, N-dodecanoil-L-valina, lauroil sarcosinato de sodio, N-dodecanoil-L-sarcosina, alaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-alanina, asparaginato cáprico de sodio, N-decanoil-L-asparagina, ácido cáprico aspártico de sodio, ácido N-decanoil-L-aspártico, cisteinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-cisteína, ácido cáprico glutámico de sodio, ácido N-decanoil-L-glutámico, glutaminato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glutamina, glicinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glicina, histidinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-histidina, isoleucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-isoleucina, leucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-leucina, metioninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-metionina, fenilalaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-fenilalanina, prolinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-prolina, serinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-serina, treoninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-treonina, triptofanato cáprico de sodio, N-decanoil-L-triptófano, tirosinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-tirosina, valinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-valina, sarcosinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-sarcosina, oleoil sarcosinato de sodio, N-decil leucina de sodio, estearoil glutamato de sodio, miristoil glutamato de sodio, lauroil glutamato de

sodio, cocoil glutamato de sodio, cocoil glicinato de sodio, N-decil leucina de sodio, cocoil glicina de sodio, cocoil glutamato de sodio, lauroil alaninato de sodio, N-dodecanoil-L-alanina, lauroil asparaginato de sodio, N-dodecanoil-L-asparagina, ácido lauroil aspártico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-aspártico, lauroil cisteinato de sodio, N-dodecanoil-L-cisteína, ácido lauroil glutámico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-glutámico, lauroil glutaminato de sodio, N-dodecanoil-L-glutamina, lauroil glicinato de sodio, N-dodecanoil-L-glicina, lauroil histidinato de sodio, N-dodecanoil-L-histidina, lauroil isoleucinato de sodio, N-dodecanoil-L-isoleucina, lauroil leucinato de sodio, N-dodecanoil-L-leucina, lauroil metioninato de sodio, N-dodecanoil-L-metionina, lauroil fenilalaninato de sodio, N-dodecanoil-L-fenilalanina, lauroil prolinato de sodio, N-dodecanoil-L-prolina, lauroil serinato de sodio, N-dodecanoil-L-serina, lauroil treoninato de sodio, N-dodecanoil-L-treonina, lauroil triptofanato de sodio, N-dodecanoil-L-triptófano, lauroil tirosinato de sodio, N-dodecanoil-L-tirosina, lauroil valinato de sodio, N-dodecanoil-L-valina, N-dodecanoil-L-sarcosina, alaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-alanina, asparaginato cáprico de sodio, N-decanoil-L-asparagina, ácido cáprico aspártico de sodio, ácido N-decanoil-L-aspártico, cisteinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-cisteína, ácido cáprico glutámico de sodio, ácido N-decanoil-L-glutámico, glutaminato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glutamina, glicinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glicina, histidinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-histidina, isoleucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-isoleucina, leucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-leucina, metioninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-metionina, fenilalaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-fenilalanina, prolinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-prolina, serinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-serina, treoninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-treonina, triptofanato cáprico de sodio, N-decanoil-L-triptófano, tirosinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-tirosina, valinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-valina, sarcosinato cáprico de sodio, oleoil sarcosinato de sodio y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

28. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 5, 6, 13 a 15, 17 a 19, 21 a 23 o 25 a 27, en la que dicha composición farmacéutica es una composición sólida o una composición líquida que contiene menos de aproximadamente un 5 % (v/v) de agua.

29. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 5, 6, 13 a 15, 17 a 19, 21 a 23 o 25 a 28 o la forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los artículos 7 a 15, 17 a 19, 21 a 23 o 25 a 27, en la que dicha composición farmacéutica o dicha forma de dosificación farmacéutica comprende:
 la sal/complejo de cobre en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg por unidad de dosificación y/o la sal/complejo de cinc en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg por unidad de dosificación;
 el agente reductor en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por unidad de dosificación; y
 el potenciador de absorción en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg por unidad de dosis.

30. Uso de un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa en la preparación de un medicamento que es para administración por vía oral en combinación con:
 una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable; y
 un agente reductor farmacéuticamente aceptable.

31. Uso de una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento que es para administración por vía oral en combinación con:
 un agente reductor farmacéuticamente aceptable; y
 un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.

32. Uso de una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento que es para administración por vía oral en combinación con:
 un agente reductor farmacéuticamente aceptable; y
 un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.

33. Uso de un agente reductor farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento que es para administración por vía oral en combinación con:
 una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable; y
 un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.

34. Un método para tratar o prevenir una enfermedad/trastorno, comprendiendo el método administrar por vía oral, a un sujeto que lo necesita, un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable, y un agente reductor farmacéuticamente aceptable.

35. Un método para la administración por vía oral de un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa, comprendiendo el método administrar por vía oral dicho

fármaco peptídico o proteico en combinación con una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable con un agente reductor farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesita.

- 5 36. El uso de uno cualquiera de los artículos 30 a 33 o el método del artículo 34 o 35, en el que el fármaco peptídico o proteico tiene un peso molecular de aproximadamente 500 Da a aproximadamente 30 kDa.
- 10 37. El uso de uno cualquiera de los artículos 30 a 33 o 36 o el método de uno cualquiera de los artículos 34 a 36, en el que el fármaco peptídico o proteico tiene un peso molecular de aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 10 kDa.
- 15 38. El uso de uno cualquiera de los artículos 30 a 33 o el método del artículo 34 o 35, en el que el fármaco peptídico o proteico se selecciona de insulina, un análogo de insulina, insulina lispro, insulina PEGlispro, insulina aspart, insulina glulisina, insulina glargina, insulina detemir, insulina NPH, insulina degludec, insulina humana B29K(N(ε)hexadecanodioil-γ-L-Glu) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)octadecanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) desB30, insulina humana B29K(N(ε)octadecanodioil-γ-L-Glu) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)eicosanodioil-γ-L-Glu) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)octadecanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)eicosanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)hexadecanodioil-γ-L-Glu) A14E B16H B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)octadecanodioil) A14E B25H desB30, GLP-1, un análogo de GLP-1, un análogo de GLP-1 acilado, un análogo de GLP-1 diacilado, semaglutida, liraglutida, exenatida, lixizenatida, un agonista doble del receptor de GLP-1 y el receptor de glucagón, amilina, un análogo de amilina, pramlintida, un análogo de somatostatina, octreotida, lanreotida, pasireotida, goserelina, busserelina, leptina, un análogo de leptina, metreleptina, péptido YY, un análogo del péptido YY, glatirámero, leuprolida, teriparatida, desmopresina, hormona del crecimiento humana, un análogo de la hormona del crecimiento humana, un antibiótico glucopeptídico, un antibiótico peptídico glucosilado cíclico o policíclico no ribosómico, vancomicina, teicoplanina, telavancina, bleomicina, ramoplanina, decaplanina, bortezomib, cosintropina, gonadotropina coriónica, menotropina, sermorelina, hormona liberadora de la hormona luteinizante, somatropina, calcitonina, calcitonina de salmón, pentagastrina, oxitocina, neseritida, anakinra, enfuvirtida, pegvisomant, dornasa alfa, lepirudina, anidulafungina, eptifibatida, interferón alfacon-1, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, interferón beta 1a, interferón beta 1b, interferón gamma 1b, peginterferón alfa 2a, peginterferón alfa 2b, peginterferón beta 1a, fibrinolisina, vasopresina, aldesleucina, epoetina alfa, darbepoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, epoetina omega, epoetina zeta, filgrastim, interleucina-11, ciclosporina, glucagón, uroquinasa, viomicina, hormona liberadora de tiotropina, leucina-encefalina, metionina-encefalina, sustancia P, hormona adrenocorticotropa, hormona paratiroidea y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 39. El uso de uno cualquiera de los artículos 30 o 36 a 38 o el método de uno cualquiera de los artículos 34 a 38, en el que dicho fármaco peptídico o proteico es para administración en combinación con una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable.
- 25 40. El uso de uno cualquiera de los artículos 30 a 33 o 36 a 39 o el método de uno cualquiera de los artículos 34 a 39, en el que dicha sal/complejo de cobre es una sal/complejo de cobre (I) o una sal/complejo de cobre (II).
- 30 41. El uso del artículo 40 o el método del artículo 40, en el que dicha sal/complejo de cobre es una sal/complejo de cobre (II) que se selecciona de sulfato de cobre, carbonato de cobre, un complejo de lisina y cobre (II), citrato de cobre (II) y gluconato de cobre (II).
- 35 42. El uso del artículo 40 o el método del artículo 40, en el que dicha sal/complejo de cobre es una sal/complejo de cobre (I) que se selecciona de cloruro de cobre (I) y acetato de cobre (I).
- 40 43. El uso de uno cualquiera de los artículos 30 o 36 a 38 o el método de uno cualquiera de los artículos 34 a 38, en el que dicho fármaco peptídico o proteico es para administración en combinación con una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable.
- 45 44. El uso de cualquiera de los artículos 30, 36 a 38 o 43 o el método de uno cualquiera de los artículos 34 a 38 o 43, en el que dicha sal/complejo de cinc es una sal/complejo de cinc (II).
- 50 45. El uso del artículo 44 o el método del artículo 44, en el que dicha sal/complejo de cinc es una sal/complejo de cinc (II) que se selecciona de sulfato de cinc, cloruro de cinc, acetato de cinc, óxido de cinc, ascorbato de cinc, caprilato de cinc, gluconato de cinc, estearato de cinc y carbonato de cinc.
- 55 46. El uso de uno cualquiera de los artículos 30 a 33 o 36 a 45 o el método de uno cualquiera de los artículos 34 a 45, en el que dicho agente reductor se selecciona de ácido ascórbico, glutatona reducida, cisteína, ácido úrico, un azúcar reductor, glucosa, gliceraldehído, galactosa, lactosa, maltosa, manitol, α-tocoferol, vitamina A, ácido α-lipoico, ácido dihidro-α-lipoico, un compuesto que tiene tiol, un tiómero y sales farmacéuticamente aceptables de
- 60 65

los mismos.

47. El uso de cualquiera de los artículos 30 a 33 o 36 a 46 o el método de cualquiera de los artículos 34 a 46, en el que además se va a administrar un potenciador de absorción por vía oral.

48. El uso del artículo 47 o el método del artículo 47, en el que dicho potenciador de absorción se selecciona de alcanoil C₈₋₂₀ carnitina, ácido salicílico, un derivado de ácido salicílico, ácido 3-metoxisalicílico, ácido 5-metoxisalicílico, ácido homovanílico, un ácido alcanóico C₈₋₂₀, ácido cítrico, un aminoácido acilado con ácido graso, un alcanoil C₈₋₂₀ sarcosinato, un alquilsacárido, un alquilpolisacárido C₈₋₁₀, n-octil-beta-D-glucopiranosido, n-dodecil-beta-D-maltósido, una ciclodextrina, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil β -ciclodextrina, sulfobutiléter β -ciclodextrina, N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato de sodio, un tiómero, un compuesto quelante de calcio, ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilenglicol tetraacético, ácido poliacrílico, cremóforo EL, quitosana, N,N,N-trimetil quitosana, cloruro de benzalconio, bestatina, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, un alcohol C₂₋₂₀, un alquenol C₈₋₂₀, un ácido alquenoico C₈₋₂₀, dextrano-sulfato, éter monoetilico de dietilenglicol, 1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona, caprilato de etilo, monolaurato de glicerilo, lisofosfatidilcolina, mentol, una C₈₋₂₀ alquilamina, una C₈₋₂₀ alquenilamina, fosfatidilcolina, un poloxámero, monolaurato de polietilenglicol, polioxietileno, monolaurato de polipropilenglicol, un polisorbato, un desoxicolato, glucocolato de sodio, glucodesoxiolato de sodio, lauril sulfato de sodio, un taurocolato, un taurodesoxicolato, laurato de sacarosa, un sulfóxido, decil metil sulfóxido, dimetil sulfóxido, ciclopentadecalactona, ácido 8-(N-2-hidroxi-5-cloro-benzoil)-amino-caprílico, propionato de dodecil-2-N,N-dimetilamino, succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol-1000 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

49. El uso del artículo 48 o el método del artículo 48, en el que dicho potenciador de absorción es un aminoácido acilado con ácido graso seleccionado de lauroil alaninato de sodio, N-dodecanoil-L-alanina, lauroil asparaginato de sodio, N-dodecanoil-L-asparagina, ácido lauroilaspártico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-aspártico, lauroil cisteinato de sodio, N-dodecanoil-L-cisteína, ácido lauroilglutámico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-glutámico, lauroil glutaminato de sodio, N-dodecanoil-L-glutamina, lauroil glicinato de sodio, N-dodecanoil-L-glicina, lauroil histidinato de sodio, N-dodecanoil-L-histidina, lauroil isoleucinato de sodio, N-dodecanoil-L-isoleucina, lauroil leucinato de sodio, N-dodecanoil-L-leucina, lauroil metioninato de sodio, N-dodecanoil-L-metionina, lauroil fenilalaninato de sodio, N-dodecanoil-L-fenilalanina, lauroil prolinato de sodio, N-dodecanoil-L-prolina, lauroil serinato de sodio, N-dodecanoil-L-serina, lauroil treoninato de sodio, N-dodecanoil-L-treonina, lauroil triptofanato de sodio, N-dodecanoil-L-triptófano, lauroil tirosinato de sodio, N-dodecanoil-L-tirosina, lauroil valinato de sodio, N-dodecanoil-L-valina, lauroil sarcosinato de sodio, N-dodecanoil-L-sarcosina, alaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-alanina, asparaginato cáprico de sodio, N-decanoil-L-asparagina, ácido cáprico aspártico de sodio, ácido N-decanoil-L-aspártico, ácido cáprico glutámico de sodio, ácido N-decanoil-L-glutámico, glutaminato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glutamina, glicinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glicina, histidinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-histidina, isoleucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-isoleucina, leucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-leucina, metioninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-metionina, fenilalaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-fenilalanina, prolinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-prolina, serinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-serina, treoninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-treonina, triptofanato cáprico de sodio, N-decanoil-L-triptófano, tirosinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-tirosina, valinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-valina, sarcosinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-sarcosina, oleoil sarcosinato de sodio, N-decil leucina de sodio, estearoil glutamato de sodio, miristoil glutamato de sodio, lauroil glutamato de sodio, cocoil glutamato de sodio, cocoil glicinato de sodio, N-decil leucina de sodio, cocoil glicina de sodio, cocoil glutamato de sodio, lauroil alaninato de sodio, N-dodecanoil-L-alanina, lauroil asparaginato de sodio, N-dodecanoil-L-asparagina, ácido lauroil aspártico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-aspártico, lauroil cisteinato de sodio, N-dodecanoil-L-cisteína, ácido lauroil glutámico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-glutámico, lauroil glutaminato de sodio, N-dodecanoil-L-glutamina, lauroil glicinato de sodio, N-dodecanoil-L-glicina, lauroil histidinato de sodio, N-dodecanoil-L-histidina, lauroil isoleucinato de sodio, N-dodecanoil-L-isoleucina, lauroil leucinato de sodio, N-dodecanoil-L-leucina, lauroil metioninato de sodio, N-dodecanoil-L-metionina, lauroil fenilalaninato de sodio, N-dodecanoil-L-fenilalanina, lauroil prolinato de sodio, N-dodecanoil-L-prolina, lauroil serinato de sodio, N-dodecanoil-L-serina, lauroil treoninato de sodio, N-dodecanoil-L-treonina, lauroil triptofanato de sodio, N-dodecanoil-L-triptófano, lauroil tirosinato de sodio, N-dodecanoil-L-tirosina, lauroil valinato de sodio, N-dodecanoil-L-valina, N-dodecanoil-L-sarcosina, alaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-alanina, asparaginato cáprico de sodio, N-decanoil-L-asparagina, ácido cáprico aspártico de sodio, ácido N-decanoil-L-aspártico, ácido cáprico glutámico de sodio, ácido N-decanoil-L-glutámico, glutaminato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glutamina, glicinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glicina, histidinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-histidina, isoleucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-isoleucina, leucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-leucina, metioninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-metionina, fenilalaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-fenilalanina, prolinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-prolina, serinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-serina, treoninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-treonina, triptofanato cáprico de sodio, N-decanoil-L-triptófano, tirosinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-tirosina, valinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-valina, sarcosinato cáprico de sodio, oleoil sarcosinato de sodio y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención se describirá ahora por referencia a los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

5

Descripción general de los métodos

Administración en la parte media del yeyuno en ratas:

10 Después de verificar la profundidad de la anestesia se colocó al animal sobre su lomo y se le hizo una incisión en la línea media de la piel del abdomen, de 3 - 5 cm de longitud. Los márgenes de la herida se liberaron de la base. La capa muscular de la pared abdominal se cortó cuidadosamente en la línea media (línea alba).
Se expuso el ciego y se tiró del intestino delgado gradualmente fuera de la cavidad abdominal y se midió la posición del punto conveniente para la introducción del catéter con una tubería de PE con marcas a una distancia de 40, 50 y
15 60 cm. Se tiró del intestino muy cuidadosamente para evitar daños a los vasos sanguíneos y al mesenterio. Se penetró el intestino con la punta del catéter y se insertó el catéter corriente abajo en el lumen del yeyuno a una distancia de 50 (35-65) cm desde el ciego en un punto sin heces, fuera del área con tejido linfático acumulado y fuera de los vasos sanguíneos y se fijó con ligadura. Se midió y se registró la distancia del punto desde el ciego.
20 Los bucles de los que se tiró del intestino delgado se colocaron nuevamente en la cavidad abdominal, se infundieron 2 ml de salina estéril sobre el intestino y se cerró la cavidad abdominal con clips metálicos en dos capas. Las jeringas preparadas llenadas con las formulaciones se acoplaron gradualmente a los catéteres insertados. La administración se realizó lentamente. Se acoplaron las jeringas con el fármaco peptídico o proteico con la cánula insertada hasta el final del experimento.
25 Se comprobó la corrección de la aplicación. Se abrió la cavidad abdominal cortando cerca de la herida quirúrgica para ver si el catéter todavía está en su sitio. Se insufló aproximadamente 1 ml de aire en el lumen del intestino con una jeringa para revelar la posible penetración de la pared intestinal. Se inspeccionó el lugar de aplicación y se identificaron los posibles cambios.

Ejemplo 1: Comparabilidad de los potenciadores de absorción con el elemento traza cobre

30

Se exploraron diversos potenciadores de absorción con respecto a su compatibilidad con el elemento traza cobre en los dos principales estados de oxidación como Cu^{2+} y Cu^+ . Los resultados de esta prueba se muestran en la tabla 1 siguiente:

Potenciador de absorción (10 mg/ml)	Sal de cobre (1 mg/ml)	Agente reductor (10 mg/ml)	Disolución en medio acuoso (2 ml)
Caprato de sodio	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Precipitación
Caprilato de sodio	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Precipitación
Lauroil sarcosinato de sodio	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Precipitación
Lauroil carnitina	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Solución transparente
Lauroil carnitina	CuSO_4	Glutathiona	Solución transparente
Dodecil sulfato de sodio	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Solución transparente
Multitrope 1620 LQ (alquilsacárido)	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Solución transparente
n-Octil-beta-D-glucopiranosido	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Solución transparente
n-Dodecil-beta-D-maltósido	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Solución transparente
Cremofoer EL	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Solución transparente
Salicilato de sodio	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Solución transparente
EDTA	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Solución transparente
Citrato de sodio	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Solución transparente
Metil-beta-ciclodextrina	CuSO_4	Ascorbato de sodio	Solución transparente
Caprilato de sodio	Acetato de cobre (I)	Ascorbato de sodio	Solución transparente
Caprato de sodio	Acetato de cobre (I)	Ascorbato de sodio	Solución transparente
Caprato de sodio	Cu(I)Cl	Ascorbato de sodio	Solución transparente
Caprilato de sodio	Cu(I)Cl	Ascorbato de sodio	Solución transparente

35

Tabla 1: Compatibilidad de diversos potenciadores de absorción con sales de Cu^{2+} y Cu^+ .

La frase solución transparente como se usa en esta tabla se refiere a que no se ha observado ninguna precipitación o floculación clara visible. El término solución transparente también incluye soluciones ligeramente coloreadas, tales como soluciones amarillentas o anaranjadas.

40

Conclusión: Ciertos potenciadores de absorción tales como sales de ácido graso de cadena media y sus derivados no son totalmente compatibles con sales de cobre divalentes. Sin embargo, los agentes tensoactivos zwitteriónicos, y los no iónicos mostraron buena compatibilidad con sales de cobre. Además, el cobre monovalente también

presentó compatibilidad con el caprato y el caprilato de sodio. Una desventaja de las sales de cobre monovalentes es su baja solubilidad acuosa y la inestabilidad del estado de oxidación del Cu^+ en las soluciones acuosas. La sal de cobre monovalente (Cu(I)Cl), por otra parte, tiene solubilidad acuosa y estabilidad en el estado de oxidación.

5 **Ejemplo 2: Los perfiles de farmacocinética y farmacodinámica de las formulaciones de insulina humana después de la administración en la parte media del yeyuno de ratas Sprague Dawley**

10 Método - Administración en el yeyuno de ratas: La aplicación directa de los fármacos peptídicos o proteicos y sus formulaciones en la parte media del yeyuno (la parte media del intestino delgado - yeyuno), permite estudiar su capacidad para pasar a través de la barrera intestinal y para resistir la descomposición causada por las enzimas digestivas. Se usaron ratas Sprague-Dawley machos, con peso de 250 - 300 g. Los estudios se realizaron bajo anestesia. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 2 siguiente:

Insulina humana	Potenciador de absorción (10 mg/ml)	Oligoelemento (1 mg/ml)	agente reductor	AUC _(0-t) (pmol/l x min)	C _{máx} (pmol/l)
22 IU/kg	Caprato de sodio	-	-	2093±1759	28±24
22 IU/kg	Caprato de sodio	CuSO ₄	Ascorbato	2505±2921	37±54

15 **Tabla 2:** Perfiles de farmacocinética de las formulaciones de insulina humana.

20 Conclusión: Una mezcla física simple de insulina humana y el potenciador de absorción clásico caprato de sodio en presencia del elemento traza cobre con ascorbato como un agente reductor mejoró moderadamente la biodisponibilidad oral de la insulina humana. No se observó una mejora más pronunciada de la biodisponibilidad oral en este experimento debido a la baja solubilidad acuosa del caprato de sodio y la insulina en presencia de 1 mg/ml de Cu^{2+} .

25 **Ejemplo 3: Los perfiles de farmacocinética y farmacodinámica de las formulaciones de insulina después de la administración en la parte media del yeyuno de ratas Sprague Dawley**

30 Con el fin de mejorar la solubilidad de la insulina, el Cu^{2+} y la insulina se administraron por separado. Diseño experimental - 10 minutos antes de la administración del elemento traza cobre con ascorbato de sodio seguido de la dosificación de solución de insulina que comprende uno o varios potenciadores de absorción. En este escenario, se encontró que la insulina conserva una buena solubilidad acuosa.

Solución de predosificación: 1 mg/ml de CuSO_4 y 10 mg/ml de ascorbato de sodio

Las respectivas soluciones de insulina: 22 IU/kg de insulina humana y potenciador de absorción

- 35 a) 22 IU/kg de insulina humana y 50 mg/ml de caprato de sodio
 b) 22 IU/kg de insulina humana y 100 mg/ml de Cremofor EL y 10 mg/ml de Na_2HPO_4
 c) 22 IU/kg de insulina humana y 50 mg/ml de cloruro de lauroil-DL-carnitina y 40 mg/ml de Na_2HPO_4

Solución de predosificación	Insulina humana	Potenciador de absorción	Agente tamponante	AUC _(0-t) (pmol/l x min)	C _{máx} (pmol/l)
CuSO_4 y ascorbato	22 IU/kg	Caprato de sodio	-	5351 ± 2289	72 ± 26
CuSO_4 y ascorbato	22 IU/kg	Cremofor EL	Na_2HPO_4	2340 ± 899	48 ± 23
CuSO_4 y ascorbato	22 IU/kg	Cloruro de lauroil carnitina	Na_2HPO_4	145896 ± 89530	1850 ± 1117

40 **Tabla 3:** Perfiles de farmacocinética de las formulaciones de insulina humana que comprenden diferentes potenciadores de absorción después de la predosificación de sulfato de cobre y ascorbato de sodio.

45 Conclusión: Los resultados muestran que las composiciones que comprenden el potenciador de absorción zwitteriónico lauroil carnitina originaron una absorción de insulina de 27 a 62 veces mejorada ($\text{AUC}_{(0-t)}$) en comparación con las composiciones que comprenden potenciadores de absorción tales como caprato de sodio o Cremofor EL, respectivamente. Además, se encontró que la predosificación de CuSO_4 y ascorbato de sodio antes de la administración de insulina y caprato de sodio proporciona una absorción de insulina más favorable que la administración simultánea de estos agentes, como se analizó en el ejemplo 2.

50 **Ejemplo 4: Farmacodinámica en primates no humanos después de la administración oral de composiciones sólidas de insulina humana para administración por vía oral**

Composición A:

Se describen formulaciones en cápsula doble que proporcionan una barrera física entre la insulina y el Cu^{2+} y el

agente reductor ascorbato de sodio. Se coloca una cápsula pequeña 4 en una cápsula 1 de mayor tamaño. En dicha forma de dosificación farmacéutica para administración oral el fármaco polipeptídico terapéutico no está en contacto íntimo con el elemento traza cobre y el agente reductor. Además, el cobre y el ascorbato serán liberados *in vivo* antes de la insulina. Dicha composición también mejorará la solubilidad de la insulina.

5 La composición comprende 4 mg insulina humana y 50 mg de salicilato de sodio en cápsula dura de tamaño 4 y 100 mg de ascorbato de sodio, 1 mg de CuSO₄ y 100 mg de salicilato de sodio en cápsula de tamaño 1. La cápsula de tamaño 4 se coloca en la cápsula de tamaño 1. La cápsula se administró por vía oral a un macaco cangrejero con 5 ml de agua corriente.

10 Como control, se usó una cápsula que comprende 4 mg de insulina humana y 200 mg del potenciador de absorción conocido caprilato de sodio.

4 mg de insulina	0 min	20 min	40 min	60 min	120 min	150 min
Control: 200 mg de caprilato de sodio	0	+16	+20	+47	1	0
150 mg de salicilato de sodio, 100 mg de ascorbato de sodio, 1 mg de CuSO ₄	0	+59	-14	-19	-14	-1

Tabla 4: % de reducción de glucosa en primate no humano después de la administración oral de la composición A

15 Conclusión: Una composición de insulina oral sólida de acuerdo con la invención, que comprende el potenciador de absorción salicilato de sodio en presencia del elemento traza cobre y el agente reductor ascorbato de sodio produjo un efecto farmacodinámico claro (reducción de los niveles de glucosa en sangre). La formulación de control no presenta ninguna reducción de los niveles de glucosa en sangre.

20 Composición B:

Cápsula doble:

Se describen formulaciones en cápsula doble que proporcionan una barrera física entre la insulina y el Cu²⁺ y el agente reductor ascorbato de sodio. Se coloca una cápsula pequeña 4 en una cápsula 1 de mayor tamaño. En dicha forma de dosificación farmacéutica para administración oral el fármaco polipeptídico terapéutico no está en contacto íntimo con el elemento traza cobre y el agente reductor. Además, el cobre y el ascorbato serán liberados *in vivo* antes de la insulina.

25 La composición comprende 4 mg de insulina humana y 200 mg de Multitrope 1620 LQ-(MV) que es un polisacárido acilado con ácido graso de C8 y C10 y 5 mg de citrato de sodio en cápsula dura de tamaño 4 y 180 mg de ascorbato de sodio, 0,5 mg de CuSO₄ en cápsula dura de tamaño 1, La cápsula de tamaño 4 se coloca en la cápsula de tamaño 1, Además, se administraron 5 ml de TRIS (4 mg/ml) por vía oral a un macaco cangrejero.

4 mg de insulina	0 min	20 min	40 min	60 min	90 min	120 min	150 min
Control: 200 mg de caprilato de sodio	0	+16	+20	+47	+16	1	0
200 mg de Multitrope 1620 LQ-(MV), 180 mg de ascorbato de sodio, 0,5 mg de CuSO ₄ , 5 mg de citrato de sodio	0	-33	-21	-12	-15	-15	-19

Tabla 5: % de reducción de glucosa en primate no humano después de la administración oral de la composición B

35 Conclusión: Una composición de insulina oral de acuerdo con la invención que comprende el potenciador de absorción no iónico Multitrope 1620 LQ que es un alquilsacárido en presencia del elemento traza cobre y el agente reductor ascorbato de sodio produjo un efecto farmacodinámico sustancial (reducción en los niveles de glucosa en sangre).

40 **Ejemplo 5: Perfil de farmacocinética del glucopéptido vancomicina después de la administración en el íleon de ratas Sprague Dawley**

El clorhidrato de vancomicina es un antibiótico glucopeptídico con una biodisponibilidad oral insignificante en el intervalo del 0,1 %, pero habitualmente bajo el límite de detección.

45 a) La vancomicina se administró i.v. en volumen de administración de 1 ml/kg (concentración final de 5 mg/ml) a ratas anestesiadas.

b) La vancomicina se administró en el íleon en volumen de 0,4 ml/kg (concentración final de 50 mg/ml) a ratas anestesiadas.

50 Las concentraciones plasmáticas de vancomicina se determinaron en el autoanalizador bioquímico Hitachi 912 con el kit comercial para vancomicina VANC2 (Roche Diagnostics GmbH, Alemania). Se calculó la biodisponibilidad (F) absoluta con la ecuación $F (\%) = (AUC_{\text{íleon}}/AUC_{\text{i.v.}}) \times (Dosis_{\text{i.v.}}/Dosis_{\text{íleon}}) \times 100$.

Vancomicina	Lauroil carnitina	Elemento traza CuSO ₄	Agente reductor Ascorbato de sodio	AUC _(0-t) (µg/ml x min)	C _{máx} (µg/ml)	F (%)
5 mg/kg i.v.	-	-	-	662 ± 60	8,8 ± 0,3	100 ± 7
20 mg/kg ileon	50 mg/ml	1 mg/ml	250 mg/ml	180 ± 45	2,4 ± 0,2	8 ± 0,4

Tabla 6: Perfil de farmacocinética de la formulación de vancomicina.

Conclusión: Una formulación oral de vancomicina de acuerdo con la invención aumentó considerablemente su biodisponibilidad en comparación con los valores F después de la administración oral (Prasad YV et al., *Int J Pharm.* 2003, 250(1):181-90; Van Bambeke F, *Curr Opin Investig Drugs.* 2006, 7(8):740-9).

Ejemplo 6: Los perfiles de farmacocinética de liraglutida después de la administración en la parte media del yeyuno de ratas Sprague Dawley

Se administraron 2,4 mg/kg del polipéptido liraglutida en la parte media del yeyuno de ratas Sprague Dawley anestesiadas en presencia del potenciador de absorción zwitteriónico cloruro de lauroil carnitina ("LCC") (20 mg/ml) con y sin la adición de (i) el elemento traza CuSO₄ (1 mg/ml) y el agente reductor ascorbato de sodio (40 mg/ml) o (ii) el elemento traza ZnSO₄ (1 mg/ml) y el agente reductor glutatona (40 mg/ml). Todas las formulaciones contenían además Na₂HPO₄ para dar un pH neutro de entre 7 y 8. Los resultados de estos experimentos se presentan en la figura 1.

Conclusión: La combinación del potenciador de absorción zwitteriónico lauroil carnitina (LCC) en presencia del elemento traza cobre y el agente reductor ascorbato de sodio aumentó sustancialmente la absorción intestinal del fármaco polipeptídico liraglutida. El agente reductor glutatona (GSH) en presencia de Zn²⁺ también mostró una absorción mejorada de liraglutida, aunque fue menos pronunciada que la composición que comprende Cu²⁺.

Ejemplo 7: Los perfiles de farmacocinética de liraglutida después de la administración en la parte media del yeyuno de ratas Sprague Dawley

Se administraron 2,4 mg/kg del polipéptido liraglutida en la parte media del yeyuno de ratas Sprague Dawley anestesiadas en presencia del potenciador de absorción aniónico dodecil sulfato de sodios (SDS) (20 mg/ml) y el elemento traza CuSO₄ (1 mg/ml) con y sin el agente reductor glutatona reducida (40 mg/ml).

Liraglutida	Potenciador: Dodecil sulfato de sodio	Elemento traza: CuSO ₄	Agente reductor: Glutatona reducida (GSH)	AUC _(0-t) (µg/ml x min)	C _{máx} (ng/ml)
2,4 mg/kg en el yeyuno	20 mg/ml	1 mg/ml	-	5504 ± 5729	32
2,4 mg/kg en el yeyuno	20 mg/ml	1 mg/ml	40 mg/ml	49090 ± 23073	416

Tabla 7: Perfiles de farmacocinética de las formulaciones de liraglutida.

Conclusión: La combinación de un potenciador de absorción en presencia del elemento traza cobre y el agente reductor glutatona aumentó sustancialmente la absorción intestinal del fármaco polipeptídico liraglutida.

Ejemplo 8: Perfiles de farmacodinámica después de la administración de insulina y liraglutida en la parte media del yeyuno de ratas Sprague Dawley

Se administró una combinación de insulina humana (22 IU/kg) y liraglutida (2,4 mg/kg) juntas en la parte media del yeyuno de ratas Sprague Dawley en presencia del potenciador de absorción lauroil carnitina cloruro ("LCC") (50 mg/ml) y Na₂HPO₄ (40 mg/ml). Se administró una solución del elemento traza cobre como CuSO₄ (1 mg/ml) y se administró ascorbato de sodio (10 mg/ml) 10 minutos antes de la insulina y la liraglutida en la parte media del yeyuno de ratas. Los resultados de este experimento se presentan en la figura 2.

Conclusión: Una combinación de insulina y el agonista del receptor de GLP-1 liraglutida en presencia de lauroil carnitina después de la administración previa de Cu²⁺ y ascorbato de sodio dio una reducción sustancial de los niveles de glucosa en sangre.

Ejemplo 9: Perfil de farmacocinética del análogo de somatostatina octreótido después de la administración en el ileon de ratas Sprague Dawley

El octreótido es un octapéptido con biodisponibilidad oral muy baja, de menos del 1 %.

- a) Se administró octreótido s. c. en una concentración de 1 mg/kg de peso corporal a ratas anestesiadas (N=3).
 b) El octreótido se administró en el intestino delgado distal (íleon) en una concentración de 0,92 mg/kg de peso corporal a ratas anestesiadas (N=8). Se usó el tampón TRIS para generar un pH neutro.

5 Se determinaron las concentraciones plasmáticas de octreótido con un kit comercial para octreótido (AB Biolabs, EUA, número de cat. CEK 0110-01).

Ocreótido	Potenciador: Cloruro de lauroil carnitina	Elemento traza: CuSO ₄	Agente reductor: Ascorbato de sodio	Agente tamponante: TRIS	AUC ₍₀₋₉₀₎ (ng/ml x min)	C _{máx} (ng/ml)	F (%)
1 mg/kg s.c. (n=3)	-	-	-	-	10045 ± 1837	153,7 ± 29,8	100 ± 18,3
0,92 mg/kg íleon (n=8)	30 mg/ml	1 mg/ml	30 mg/ml	22,5 mg/ml	1504 ± 725	25,8 ± 14,2	16,3 ± 7,8

Tabla 8: Perfiles de farmacocinética de las formulaciones de octreótido.

10 Conclusión: Una formulación de octreótido de acuerdo con la invención, que comprende una sal de cobre (II), ascorbato de sodio como agente reductor y cloruro de lauroil carnitina como potenciador de absorción ejemplar, mostró una biodisponibilidad considerablemente aumentada.

REIVINDICACIONES

1. Un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa para su uso como un medicamento, en el que dicho fármaco peptídico o proteico es para administración por vía oral en combinación con:
 5 una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable; y un agente reductor farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. Una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable para su uso en terapia, en la que dicha sal/complejo de cobre es para administración por vía oral en combinación con:
 un agente reductor farmacéuticamente aceptable; y un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.
- 15 3. Una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable para su uso en terapia, en la que dicha sal/complejo de cinc es para administración por vía oral en combinación con:
 un agente reductor farmacéuticamente aceptable; y un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.
- 20 4. Un agente reductor farmacéuticamente aceptable para su uso en terapia, en el que dicho agente reductor es para administración por vía oral en combinación con:
 una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable; y un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa.
 25
5. Una composición farmacéutica que comprende:
 un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa; una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable; y un agente reductor farmacéuticamente aceptable.
 30
6. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende:
 un fármaco peptídico o proteico que tiene un peso molecular menor o igual que aproximadamente 50 kDa; una sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y/o una sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable; y un agente reductor farmacéuticamente aceptable;
 35 en la que el fármaco peptídico o proteico está separado físicamente de la sal/complejo de cobre farmacéuticamente aceptable y a sal/complejo de cinc farmacéuticamente aceptable dentro de la forma de dosificación farmacéutica.
- 40 7. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o el agente reductor para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el fármaco peptídico o proteico tiene un peso molecular de aproximadamente 500 Da a aproximadamente 30 kDa.
 45
8. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o el agente reductor para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el fármaco peptídico o proteico se selecciona de insulina, un análogo de insulina, insulina lispro, insulina PEGlispro, insulina aspart, insulina glulisina, insulina glargina, insulina detemir, insulina NPH, insulina degludec, insulina humana B29K(N(ε)hexadecanodioil-γ-L-Glu) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)octadecanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) desB30, insulina humana B29K(N(ε)octadecanodioil-γ-L-Glu) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)eicosanodioil-γ-L-Glu) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)octadecanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)eicosanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)eicosanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)hexadecanodioil-γ-L-Glu) A14E B16H B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)eicosanodioil-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB30, insulina humana B29K(N(ε)octadecanodioil) A14E B25H desB30, GLP-1, un análogo de GLP-1, un análogo de GLP-1 acilado, un análogo de GLP-1 diacilado, semaglutida, liraglutida, exenatida, lixisenatida, un agonista doble del receptor de GLP-1 y el receptor de glucagón, amilina, un análogo de amilina, pramlintida, un análogo de somatostatina, octreotida, lanreotida, pasireotida, goserelina, buserelina, leptina, un análogo de leptina, metreleptina, péptido YY, un análogo del péptido YY, glatirámico, leuprolida, teriparatida, desmopresina, hormona del crecimiento humana, un análogo de la hormona del crecimiento humana, un antibiótico glucopeptídico, un antibiótico peptídico glucosilado cíclico o policíclico no ribosómico, vancomicina, tecoplanina, telavancina, bleomicina, ramoplanina, decaplanina, bortezomib, cosintropina, gonadotropina coriónica, menotropina, sermorelina, hormona liberadora de la hormona luteinizante, somatropina, calcitonina, calcitonina de salmón,
 50
 55
 60
 65

pentagastrina, oxitocina, neseritida, anakinra, enfuvirtida, pegvisomant, domasa alfa, lepirudina, anidulafungina, eptifibatida, interferón alfacon-1, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, interferón beta 1a, interferón beta 1b, interferón gamma 1b, peginterferón alfa 2a, peginterferón alfa 2b, peginterferón beta 1a, fibrinolisisina, vasopresina, aldesleucina, epoetina alfa, darbepoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, epoetina omega, epoetina zeta,

5 filgrastim, interleucina-11, ciclosporina, glucagón, uroquinasa, viomicina, hormona liberadora de tirotrópina, leucina-encefalina, metionina-encefalina, sustancia P, hormona adrenocorticotropa, hormona paratiroidea y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 7 u 8 o el agente reductor para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4, 7 u 8 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5, 7 u 8 o la forma de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que dicha sal/complejo de cobre es una sal/complejo de cobre (II) seleccionada de sulfato de cobre, carbonato de cobre, complejo de lisina y cobre (II), citrato de cobre (II) y gluconato de cobre (II) o dicha sal/complejo de cobre es una sal/complejo de cobre (I) seleccionada de cloruro de cobre (I) y acetato de cobre (I).

10. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 7 u 8 o el agente reductor para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4, 7 u 8 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5, 7 u 8 o la forma de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que dicha sal/complejo de cinc es una sal/complejo de cinc (II) seleccionada de sulfato de cinc, cloruro de cinc, acetato de cinc, óxido de cinc, ascorbato de cinc, caprilato de cinc, gluconato de cinc, estearato de cinc y carbonato de cinc.

11. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7 a 10 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 7 a 9 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 7, 8 o 10 o el agente reductor para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 o 10 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 7 a 10 o la forma de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que dicho agente reductor se selecciona de ácido ascórbico, glutatona reducida, cisteína, ácido úrico, un azúcar reductor, glucosa, gliceraldehído, galactosa, lactosa, maltosa, manitol, α -tocoferol, vitamina A, ácido α -lipoico, ácido dihidro- α -lipoico, un compuesto que tiene tiol, un tiómero y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7 a 11 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 7 a 9 u 11 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 7, 8, 10 u 11 o el agente reductor para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 7 a 11 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 7 a 11 o la forma de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que dicho fármaco peptídico o proteico o dicha sal/complejo de cobre o dicha sal/complejo de cinc o dicho agente reductor es para administración por vía oral en combinación con un potenciador de absorción, o en el que dicha composición farmacéutica o dicha forma de dosificación farmacéutica comprende además un potenciador de absorción.

13. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o la sal/complejo de cobre para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o el agente reductor para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho potenciador de absorción se selecciona de alcanoil C_{8-20} carnitina, ácido salicílico, un derivado de ácido salicílico, ácido 3-metoxisalicílico, ácido 5-metoxisalicílico, ácido homovanílico, un ácido alcanoico C_{8-20} , ácido cítrico, un aminoácido acilado con ácido graso, un alcanoil C_{8-20} sarcosinato, un alquilsacárido, un alquilpolisacárido C_{8-10} , n-octil-beta-D-glucopiranosido, n-dodecil-beta-D-maltósido, una ciclodextrina, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil β -ciclodextrina, sulfobutiléter β -ciclodextrina, N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato de sodio, un tiómero, un compuesto quelante de calcio, ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilenglicol tetraacético, ácido poliacrílico, cremóforo EL, quitosana, N,N,N-trimetil quitosana, cloruro de benzalconio, bestatina, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, un alcanol C_{2-20} , un alquenol C_{8-20} , un ácido alquenoico C_{8-20} , dextrano-sulfato, éter monoetilico de dietilenglicol, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, caprilato de etilo, monolaurato de glicerilo, lisofosfatidilcolina, mentol, una alquilamina C_{8-20} , una alquenilamina C_{8-20} , fosfatidilcolina, un poloxámero, monolaurato de polietilenglicol, polioxi-etileno, monolaurato de polipropilenglicol, un polisorbato, un desoxicolato, glucocolato de sodio, glucodesoxicolato de sodio, lauril sulfato de sodio, un taurocolato, un taurodesoxicolato, laurato de sacarosa, un sulfóxido, decil metil sulfóxido, dimetil sulfóxido, ciclopentadecalactona, ácido 8-(N-2-hidroxi-5-cloro-benzoil)-amino-caprílico, propionato de dodecil-2-N,N-dimetilamino, succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol-1000 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. El fármaco peptídico o proteico para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o la sal/complejo de cobre para

su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o la sal/complejo de cinc para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o el agente reductor para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 o la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho potenciador de absorción es un aminoácido acilado con ácido graso seleccionado de lauroil alaninato de sodio, N-dodecanoil-L-alanina, lauroil asparaginato de sodio, N-dodecanoil-L-asparagina, ácido lauroilaspártico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-aspártico, lauroil cisteinato de sodio, N-dodecanoil-L-cisteína, ácido lauroilglutámico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-glutámico, lauroil glutaminato de sodio, N-dodecanoil-L-glutamina, lauroil glicinato de sodio, N-dodecanoil-L-glicina, lauroil histidinato de sodio, N-dodecanoil-L-histidina, lauroil isoleucinato de sodio, N-dodecanoil-L-isoleucina, lauroil leucinato de sodio, N-dodecanoil-L-leucina, lauroil metioninato de sodio, N-dodecanoil-L-metionina, lauroil fenilalaninato de sodio, N-dodecanoil-L-fenilalanina, lauroil prolinato de sodio, N-dodecanoil-L-prolina, lauroil serinato de sodio, N-dodecanoil-L-serina, lauroil treoninato de sodio, N-dodecanoil-L-treonina, lauroil triptofanato de sodio, N-dodecanoil-L-triptófano, Lauroil tirosinato de sodio, N-dodecanoil-L-tirosina, lauroil valinato de sodio, N-dodecanoil-L-valina, lauroil sarcosinato de sodio, N-dodecanoil-L-sarcosina, alaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-alanina, asparaginato cáprico de sodio, N-decanoil-L-asparagina, ácido cáprico aspártico de sodio, ácido N-decanoil-L-aspártico, cisteinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-cisteína, ácido cáprico glutámico de sodio, ácido N-decanoil-L-glutámico, glutaminato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glutamina, glicinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glicina, histidinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-histidina, isoleucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-isoleucina, leucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-leucina, metioninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-metionina, fenilalaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-fenilalanina, prolinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-prolina, serinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-serina, treoninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-treonina, triptofanato cáprico de sodio, N-decanoil-L-triptófano, tirosinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-tirosina, valinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-valina, sarcosinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-sarcosina, oleoil sarcosinato de sodio, N-decilleucina de sodio, estearoil glutamato de sodio, miristoil glutamato de sodio, lauroil glutamato de sodio, cocoil glutamato de sodio, cocoil glicinato de sodio, N-decil leucina de sodio, cocoil glicina de sodio, cocoil glutamato de sodio, lauroil alaninato de sodio, N-dodecanoil-L-alanina, lauroil asparaginato de sodio, N-dodecanoil-L-asparagina, ácido lauroil aspártico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-aspártico, lauroil cisteinato de sodio, N-dodecanoil-L-cisteína, ácido lauroil glutámico de sodio, ácido N-dodecanoil-L-glutámico, lauroil glutaminato de sodio, N-dodecanoil-L-glutamina, lauroil glicinato de sodio, N-dodecanoil-L-glicina, lauroil histidinato de sodio, N-dodecanoil-L-histidina, lauroil isoleucinato de sodio, N-dodecanoil-L-isoleucina, lauroil leucinato de sodio, N-dodecanoil-L-leucina, lauroil metioninato de sodio, N-dodecanoil-L-metionina, lauroil fenilalaninato de sodio, N-dodecanoil-L-fenilalanina, lauroil prolinato de sodio, N-dodecanoil-L-prolina, lauroil serinato de sodio, N-dodecanoil-L-serina, lauroil treoninato de sodio, N-dodecanoil-L-treonina, lauroil triptofanato de sodio, N-dodecanoil-L-triptófano, lauroil tirosinato de sodio, N-dodecanoil-L-tirosina, lauroil valinato de sodio, N-dodecanoil-L-valina, N-dodecanoil-L-sarcosina, alaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-alanina, asparaginato cáprico de sodio, N-decanoil-L-asparagina, ácido cáprico aspártico de sodio, ácido N-decanoil-L-aspártico, Cisteinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-cisteína, ácido cáprico glutámico de sodio, ácido N-decanoil-L-glutámico, glutaminato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glutamina, glicinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-glicina, histidinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-histidina, isoleucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-isoleucina, leucinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-leucina, metioninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-metionina, fenilalaninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-fenilalanina, prolinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-prolina, serinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-serina, treoninato cáprico de sodio, N-decanoil-L-treonina, triptofanato cáprico de sodio, N-decanoil-L-triptófano, tirosinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-tirosina, valinato cáprico de sodio, N-decanoil-L-valina, sarcosinato cáprico de sodio, oleoil sarcosinato de sodio y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 o la forma de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que dicha composición farmacéutica o dicha forma de dosificación farmacéutica comprende:

la sal/complejo de cobre en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg por unidad de dosis, y/o la sal/complejo de cinc en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg por unidad de dosis;

el agente reductor en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por unidad de dosis; y el potenciador de absorción en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg por unidad de dosis.

Fig. 1

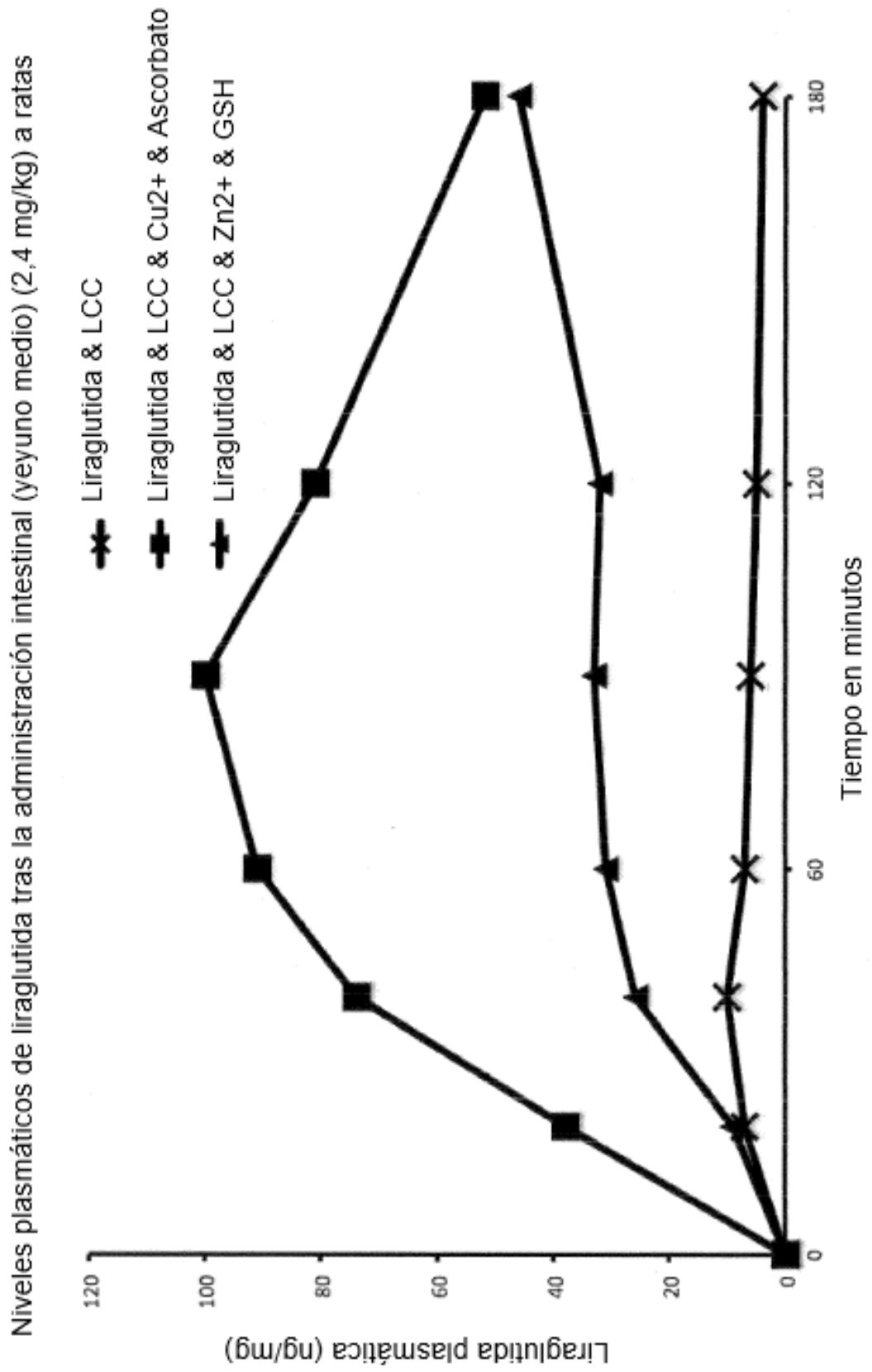


Fig. 2

