

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 588**

51 Int. Cl.:

| | |
|--------------------|-----------|
| A61K 38/26 | (2006.01) |
| A61K 38/57 | (2006.01) |
| A61K 9/28 | (2006.01) |
| A61K 9/48 | (2006.01) |
| A61K 31/202 | (2006.01) |
| A61K 31/22 | (2006.01) |
| A61P 3/04 | (2006.01) |
| A61P 3/10 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2009 PCT/IL2009/000461**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2009 WO09136392**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2009 E 09742563 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2300031**

54 Título: **Métodos y composiciones para la administración oral de exenatida**

30 Prioridad:

05.05.2008 US 71538 P

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

05.12.2017

73 Titular/es:

**ORAMED LTD. (100.0%)
Givat Ram 2/5 High Tech Park
91390 Jerusalem, IL**

72 Inventor/es:

KIDRON, MIRIAM

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 645 588 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

Métodos y composiciones para la administración oral de exenatida

5 **Campo de la invención**

Esta invención proporciona composiciones orales que comprenden exenatida, un inhibidor individual de proteasa y un ácido graso omega-3 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus.

10 **Antecedentes de la invención**

Debido a la mejora de la biotecnología, la accesibilidad de péptidos biológicamente activos a la industria farmacéutica ha aumentado considerablemente. Sin embargo, un factor limitante en el desarrollo de fármacos peptídicos es la ineficacia relativa cuando se administran peroralmente. Casi todos los fármacos peptídicos se administran por vía parenteral, aunque los fármacos peptídicos administrados parenteralmente a menudo conllevan un bajo cumplimiento por parte del paciente.

La exenatida es un agonista del péptido similar al glucagón (GLP-1) que fue aprobado por la Food and Drug Administration para terapia adyuvante cuando los pacientes con diabetes de tipo 2 no se han controlado óptimamente con metformina. Es un mimético de la incretina y potencia la secreción de exenatida al tiempo que inhibe la secreción de glucagón y retrasa el vaciado gástrico.

La exenatida (comercializada como Byetta) se fabrica y comercializa por Amylin Pharmaceuticals y Eli Lilly and Company. La exenatida es una versión sintética de la Exendina-4, una hormona en la saliva del monstruo de Gila, un lagarto nativo de varios estados del Suroeste de Estados Unidos. Las respuestas humanas típicas a la exenatida incluyen mejoras en la liberación rápida inicial de insulina endógena, la supresión de la liberación de glucagón pancreático, el retardo en el vaciado gástrico y la reducción del apetito –todas ellas que funcionan disminuyendo la glucosa en sangre. A diferencia de las sulfonilureas y las meglitinidas, la exenatida solamente aumenta la síntesis de insulina y la secreción en presencia de glucosa, disminuyendo el riesgo de hipoglucemia. Byetta también está siendo utilizado por algunos médicos para tratar la resistencia a la insulina.

La exenatida aumenta la respuesta pancreática (es decir, aumenta la secreción de insulina) en respuesta a la ingesta de comida; el resultado es la liberación de una cantidad más alta y más apropiada de insulina que ayuda a disminuir el aumento de azúcar en la sangre debido a la ingesta de comida. Una vez que los niveles de azúcar en sangre disminuyen próximos a los valores normales, se reduce la respuesta del páncreas para producir insulina; sin embargo, otros fármacos (como la insulina inyectable) son eficaces para disminuir el azúcar en la sangre, pero pueden "sobrepasar" su objetivo y hacer que el nivel de azúcar en sangre sea demasiado bajo, resultando en una condición peligrosa de hipoglucemia.

La exenatida también suprime la liberación pancreática de glucagón en respuesta a la ingesta, lo que ayuda a evitar que el hígado sobreproduzca azúcar cuando no es necesario, lo que evita la hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre).

La exenatida ayuda a retardar el vaciado gástrico y disminuye así la velocidad a la que la glucosa derivada de la comida aparece en el torrente sanguíneo.

La exenatida tiene un efecto sutil pero prolongado para reducir el apetito y, de este modo, puede prevenir el aumento de peso. La mayoría de las personas que usan exenatida lentamente pierden peso y, en general, la mayor pérdida de peso se logra por las personas que tienen más sobrepeso al inicio de la terapia con exenatida. Los ensayos clínicos han demostrado que el efecto de reducción de peso continúa a la misma tasa durante 2,25 años de uso continuado. Cuando se separan en cuartiles de pérdida de peso, el 25 % más alto experimenta pérdida de peso sustancial y el 25 % más bajo no experimenta ninguna pérdida o ganancia de peso pequeña.

La exenatida reduce el contenido de grasa hepática. La acumulación de grasa en el hígado o enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) está fuertemente relacionada con varios trastornos metabólicos, en particular el colesterol HDL bajo y los triglicéridos altos, presentes en pacientes con diabetes tipo 2. Se hizo evidente que la exenatida redujo la grasa hepática en ratones y más recientemente en el hombre.

La exenatida es un polipéptido que consta de 39 aminoácidos con un peso molecular de 4186,6. Estudios de perfusión placentaria humana ex vivo detectaron niveles mínimos en la parte fetal (relación fetal:materna 0,017).

La exenatida actualmente se administra como inyección subcutánea, generalmente concomitantemente con una sulfonilurea o metformina. Aunque tiene un efecto modesto en la reducción de los niveles de glucosa en ayunas, reduce notablemente la glucosa posprandial.

65

La presente invención aborda la necesidad de una solución alternativa para la administración de exenatida. El documento WO2009/118722 describe composiciones que incluyen una proteína y al menos dos inhibidores de proteasa, y un método para tratar la diabetes mediante la administración de dichas composiciones. El documento US 2006/293232 describe polipéptidos híbridos y su uso como agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos metabólicos. El documento US 2005/143303 describe composiciones que incluyen al menos un péptido regulador de la glucosa y uno o más agentes mejoradores de la liberación de la mucosa para tratar varias enfermedades, tales como la obesidad y la diabetes mellitus.

El documento US 2006/045869 describe una composición que incluye un tensioactivo y al menos un glicósido de alquilo y/o éster de alquilo de sacárido y un fármaco. El documento US 2006/045868 también describe una composición que incluye un tensioactivo y al menos un alquilglicósido y/o éster alquílico de sacárido y un fármaco.

El documento US 2006/286129 describe composiciones que incluyen al menos un agente de administración y GLP-1.

Hays et al., Natural Product, and Pharmacological Interventions, 2 de marzo de 2008, describe el papel actual del estilo de vida, el producto natural y las intervenciones farmacológicas con respecto a la prevención y tratamiento de la diabetes tipo 2.

El documento US 6.858.576 describe métodos para reducir la motilidad gástrica y retrasar el vaciado gástrico, los métodos que incluyen la administración de una cantidad eficaz de exendina o un agonista de exendina.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones para su uso de acuerdo con las reivindicaciones.

En general, en el presente documento se describe una composición que comprende una exenatida y un inhibidor de proteasa, en el que la composición es una composición farmacéutica oral o una composición farmacéutica rectal.

En general, en el presente documento se describe un método para la administración oral o rectal de exenatida a un sujeto, por lo que una fracción sustancial de exenatida retiene su actividad después de la absorción, a través de una barrera de la mucosa intestinal o a través del tejido rectal de dicho sujeto, que comprende administrar por vía oral o rectal a un sujeto una composición farmacéutica que comprende dicha exenatida.

En general, en el presente documento se describe un método para tratar la diabetes mellitus en un sujeto, que comprende administrar por vía oral o rectal a un sujeto una composición farmacéutica que comprende exenatida, tratando de este modo la diabetes mellitus.

En general, en el presente documento se describe un método para reducir la ingesta de alimentos en un sujeto, que comprende administrar por vía oral o rectal a un sujeto una composición farmacéutica que comprende exenatida, reduciendo de este modo la ingesta de alimentos en un sujeto.

En general, en el presente documento se describe un método para reducir la motilidad gástrica en un sujeto, que comprende administrar por vía oral o rectal a un sujeto una composición farmacéutica que comprende exenatida, reduciendo de este modo la motilidad gástrica en un sujeto.

En general, en el presente documento se describe un método para reducir el glucagón plasmático en un sujeto, que comprende administrar por vía oral o rectal a dicho sujeto una composición farmacéutica que comprende exenatida, reduciendo de este modo el glucagón plasmático en un sujeto.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Es un gráfico que muestra el efecto reductor de la glucosa en sangre de una forma de dosificación oral de Exendina-4 en comparación con el control en perros.

Figura 2. Es un gráfico que compara el efecto reductor de la glucosa en sangre de una Exendina-4 en forma de dosificación rectal (cápsula de gelatina dura, 100 µg de Excedrin-4), formas de dosificación inyectables (2,5 µg de Byetta GeneScript y 2,5 µg de Byetta comercial) y control en perros, los valores se calculan como Δ a tiempo 0 (la concentración de glucosa en la sangre a tiempo 0 se dedujo de cada valor obtenido en un momento dado).

Figura 3. Es un gráfico que compara el efecto reductor de la glucosa en sangre de una forma de dosificación oral de Exendina-4 en forma de dosificación oral (100 µg de Excedrin-4), control y forma de dosificación inyectable (2,5 µg de Byetta GeneScript y 2,5 µg de Byetta Commercial) en perros (la concentración de glucosa en sangre a tiempo 0 se dedujo de cada valor obtenido a un tiempo determinado).

Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona composiciones orales que comprenden exenatida y un ácido graso omega-3, un inhibidor de proteasa, y que no comprende un segundo inhibidor de proteasa, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus. En otra realización, la presente invención proporciona composiciones que adicionalmente comprenden un potenciador tal como EDTA y sales de los mismos tales como Na-EDTA. En otra realización, la presente invención proporciona composiciones que adicionalmente comprenden Na-EDTA. Se describen composiciones que comprenden exenatida, ácido graso omega-3 y Na-EDTA. Se describen composiciones orales que comprenden exenatida, composiciones orales que comprenden exenatida y Na-EDTA o composiciones orales que comprenden exenatida, ácido graso omega-3 y Na-EDTA. También se describen composiciones rectales que comprenden exenatida y Na-EDTA, composiciones rectales que comprenden exenatida, ácido graso omega-3 y Na-EDTA y una composición que comprende exenatida y un ácido graso omega-3. Como se proporciona en el presente documento (Ejemplos), dichas composiciones tienen utilidad en la administración oral de exenatida, por lo que la exenatida es absorbida por los intestinos en el torrente sanguíneo en forma activa.

En otra realización, Byetta es el nombre patentado para el ingrediente activo exenatida. En otra realización, la exenatida se denomina AC2993 y es una Exendina-4 sintética. En otra realización, la exenatida es un péptido de 39 aminoácidos. En otra realización, la exenatida comprende la secuencia de aminoácidos: HEGTFTSDLKQMEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1). En otra realización, la exenatida contiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, la exenatida comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 70 % de identidad con la SEQ ID NO: 1. En otra realización, la exenatida comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO: 1. En otra realización, la exenatida comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 1. En otra realización, la exenatida comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 1. En otra realización, la exenatida comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 1.

En otra realización, la formulación oral de exenatida de la invención es eficaz para la terapia diabética. Se describe una formulación oral o rectal de exenatida que mejora la secreción de insulina y la secreción de insulina dependiente de la glucosa. Se describe una formulación oral o rectal de exenatida que suprime la alta secreción de glucagón. Se describe una formulación oral o rectal de exenatida que retarda la velocidad de vaciado gástrico. Se describe una formulación oral o rectal de exenatida que se une al receptor pancreático de péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1). Se describe una formulación oral o rectal de exenatida que reduce la ingesta de alimentos. Se describe una formulación oral o rectal de exenatida que provoca la pérdida de peso. Se describe una formulación oral o rectal de exenatida que comprende un efecto sensibilizador de insulina. Se describe una formulación oral o rectal de exenatida que mejora el control glucémico entre pacientes con diabetes tipo 2. Se describe una formulación oral o rectal de exenatida que mejora el control glucémico entre pacientes con diabetes tipo 2 tratados con sulfonilureas o metformina, solas o en combinación.

En otra realización, la exenatida es Exendina-4 que comprende la superposición del 53 % de la secuencia de aminoácidos con el GLP-1 de mamífero. En otra realización, la formulación oral o rectal que comprende exenatida es resistente a la degradación de DPP-1V. En otra realización, la formulación oral o rectal que comprende exenatida reduce la glucemia posprandial. En otra realización, la formulación oral o rectal que comprende exenatida induce la liberación de insulina y amilina. En otra realización, la formulación oral o rectal que comprende exenatida no está asociada al aumento de peso. En otra realización, la formulación oral o rectal que comprende exenatida reduce las concentraciones séricas de triglicéridos postprandiales. En otra realización, la formulación oral o rectal que comprende exenatida causa menos eventos adversos que una formulación inyectable que comprende exenatida. En otra realización, el tratamiento con una formulación oral o rectal que comprende exenatida no produce náuseas. En otra realización, el tratamiento con una formulación oral o rectal que comprende exenatida solo causa náuseas leves. En otra realización, el tratamiento con una formulación oral o rectal que comprende exenatida no causa gastroparesia.

En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 10 µg a 1 mg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 10 µg a 25 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 25 µg a 50 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 50 µg a 60 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 60 µg a 70 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 70 µg a 80 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 80 µg a 90 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 90 µg a 100 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 100 µg a 110 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 110 µg a 125 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 125 µg a 150 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 150 µg a 175 µg. En otra realización, la cantidad de

exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 175 µg a 200 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 200 µg a 220 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 220 µg a 240 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 240 µg a 260 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 260 µg a 300 µg.

En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 300 µg a 350 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 350 µg a 400 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 400 µg a 450 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 450 µg a 500 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 550 µg a 600 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 600 µg a 700 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 700 µg a 800 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 800 µg a 900 µg. En otra realización, la cantidad de exenatida en una formulación como la descrita en el presente documento es de 900 µg a 1 mg.

En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma una vez al día. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma dos veces al día. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma tres veces al día. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma cuatro veces al día. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma cinco veces al día. En otra realización, el experto en la materia determina la dosificación de la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento. En otra realización, el experto en la materia determina la dosis diaria de una formulación de exenatida como se describe en el presente documento. En otra realización, el experto en la materia determina el régimen de dosificación diaria de una formulación de exenatida como la descrita en el presente documento.

En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma al menos 15 minutos antes de una comida. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma al menos 30 minutos antes de una comida. En otra realización, la formulación de exenatida tal como la descrita en el presente documento se toma al menos 45 minutos antes de una comida. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma al menos 60 minutos antes de una comida. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma al menos 75 minutos antes de una comida. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma al menos 90 minutos antes de una comida. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma al menos 100 minutos antes de una comida. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma al menos 120 minutos antes de una comida. En otra realización, la formulación de exenatida tal como la descrita en el presente documento se toma al menos 150 minutos antes de una comida. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento se toma al menos 180 minutos antes de una comida.

En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento reduce los efectos secundarios asociados a una forma de dosificación inyectable que comprende exenatida. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento reduce las náuseas como efecto secundario que está asociado a una forma de dosificación inyectable que comprende exenatida. En otra realización, la formulación de exenatida como la descrita en el presente documento no induce náuseas como efecto secundario que está asociado a una forma de dosificación inyectable que comprende exenatida.

En otra realización, el uso de formas de dosificación de liberación sostenida (por ejemplo, microencapsulación de liberación sostenida) permite reducir la frecuencia de tratamiento a una o dos veces al día. En otra realización, la dosificación de exenatida se incrementa correspondientemente con una frecuencia decreciente de administración.

Cada cantidad de exenatida representa una realización separada de la presente invención. Los métodos para medir los niveles de exenatida son bien conocidos en la técnica. En otra realización, también se miden los niveles de péptido C, para determinar las contribuciones relativas de exenatida endógena y exógena a aumentos observados en los niveles de exenatida. En otra realización, los niveles de exenatida se miden por cualquier otro método conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En algunas realizaciones, el ácido graso omega-3 procede de fuentes vegetales tales como las semillas de chia, perilla, lino, nueces, proselano, arándano rojo, espinillo de mar y cáñamo. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 también se pueden encontrar en el fruto de la palma acai. En otra realización, el ácido graso omega-3 se ha proporcionado en forma de un ácido graso omega-3 sintético. En una realización, el ácido graso omega-3 de los métodos y composiciones de la presente invención se ha proporcionado a la composición en forma

de aceite de pescado. En otra realización, el ácido graso omega-3 se ha proporcionado en forma de aceite de canola. En otra realización, el ácido graso omega-3 se ha proporcionado en forma de aceite de linaza. En otra realización, el ácido graso omega-3 se ha proporcionado en forma de cualquier otra fuente rica en ácidos grasos omega-3 conocida en la técnica. En otra realización, el ácido graso omega-3 se ha proporcionado en forma de un ácido graso omega-3 sintético. Cada forma de ácidos grasos omega-3 representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, el ácido graso omega-3 de los métodos y composiciones de la presente invención es un ácido graso poliinsaturado omega-3. En otra realización, el ácido graso omega-3 es DHA, un ácido graso omega-3 poliinsaturado de 22 carbonos también denominado ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico. En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido α -linolénico (ácido 9,12,15-octadecatrienoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido estearidónico (ácido 6,9,12,15-octadecatetraenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido eicosatrienoico (ácido ETA, 11,14, eicosatrienoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido eicosatetraenoico (ácido 8,11,14,17-eicosatetraenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido eicosapentaenoico (ácido EPA; ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido eicosahexaenoico (también denominado ácido "EPA", 5,7,9,11,14,17-eicosahexaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido docosapentaenoico (DPA; ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido tetracosahexaenoico (ácido 6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es cualquier otro ácido graso omega-3 conocido en la técnica. Cada ácido graso omega-3 representa una realización separada de la presente invención.

Las composiciones de la presente invención comprenden además un solo inhibidor de proteasa. Como se proporciona en el presente documento, los inhibidores de proteasa aumentan la capacidad de los ácidos grasos omega-3 para proteger la exenatida y facilitar su absorción en el intestino.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la proteasa inhibe la función de las peptidasas. En una realización, los inhibidores de proteasa aumentan la capacidad de los ácidos grasos omega-3 para proteger la proteína de la presente invención y facilitar su absorción en el intestino. En algunas realizaciones, el inhibidor de proteasa de la presente invención es una proteína. En algunas realizaciones, los inhibidores de proteasa comprenden inhibidores de cisteína proteasa, inhibidores de serina proteasa (serpinas), inhibidores de tripsina, inhibidores de treonina proteasa, inhibidores de proteasas aspárticas, inhibidores de metalo proteasa. En algunas realizaciones, los inhibidores de proteasa comprenden un inhibidor suicida, un inhibidor del estado de transición, o agentes quelantes.

En una realización, el inhibidor de proteasa es inhibidor de tripsina de soja (SBTI). En otra realización, el inhibidor de proteasa es AEBSF-HCl. En otra realización, el inhibidor es ácido (épsilon)-aminocaproico. En otra realización, el inhibidor es (alfa) 1-antitripsina. En otra realización, el inhibidor es antipaína. En otra realización, el inhibidor es antitrombina III. En otra realización, el inhibidor es inhibidor de (alfa) 1-antitripsina (alfa-1-proteinasa). En otra realización, el inhibidor es APMSF-HCl (fluoruro de 4-amidinofenil-metanosulfonilo). En otra realización, el inhibidor es esprotinina. En otra realización, el inhibidor es benzamidina-HCl. En otra realización, el inhibidor es quimostatina. En otra realización, el inhibidor es DFP (diisopropilfluoro-fosfato). En otra realización, el inhibidor es leupeptina. En otra realización, el inhibidor es PEFABLOC® SC (clorhidrato de fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo). En otra realización, el inhibidor es PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo). En otra realización, el inhibidor es TLCK (HCl de 1-cloro-3-tosilamido-7-amino-2-heptanona). En otra realización, el inhibidor es TPCK (1-cloro-3-tosilamido-4-fenil-2-butanona). En otra realización, el inhibidor es inhibidor de tripsina procedente de clara de huevo (Ovomucoide). En otra realización, el inhibidor es inhibidor de tripsina de soja. En otra realización, el inhibidor es aprotinina. En otra realización, el inhibidor es isetionato de pentamidina. En otra realización, el inhibidor es pepstatina. En otra realización, el inhibidor es guanidino. En otra realización, el inhibidor es alfa-2-macroglobulina. En otra realización, el inhibidor es un agente quelante de cinc. En otra realización, el inhibidor es yodoacetato. En otra realización, el inhibidor es cinc. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la cantidad de inhibidor de proteasa utilizada en los métodos y composiciones de la presente invención es de 0,1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad de inhibidor de proteasa es de 0,2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,3 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,4 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,6 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,8 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 1,5 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 2,5 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 3 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 5 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 7 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 12 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 15 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 30 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 50 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 70 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 100 mg/unidad de dosificación.

En otra realización, la cantidad de inhibidor de proteasa es de 0,1-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad de inhibidor de proteasa es de 0,2-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,3-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,5-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,1-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,2-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,3-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,5-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 1-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 1-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 2-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 3-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 5-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 1-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 2-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 3-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 5-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 10-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 10-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 20-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 30-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 50-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 10-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 20-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 30-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 50-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 100-200 mg/unidad de dosificación.

En otra realización, la cantidad de inhibidor de proteasa utilizada en los métodos y composiciones de la presente invención es de 1000 u.i.k. (unidades de inactivador de kaliceína)/comprimido. En otra realización, la cantidad es de 10 u.i.k./unidades de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 12 u.i.k./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 15 u.i.k./unidades de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 20 u.i.k./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 30 u.i.k./unidades de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 40 u.i.k./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 50 u.i.k./unidades de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 70 u.i.k./unidades de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 100 u.i.k./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 150 u.i.k./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 200 u.i.k./unidades de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 300 u.i.k./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 500 u.i.k./unidades de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 700 u.i.k./unidades de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 1500 u.i.k./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 3000 u.i.k./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 4000 u.i.k./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 5000 u.i.k./unidad de dosificación.

Cada cantidad de inhibidor de proteasa representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la proteasa dirigida por el inhibidor de proteasa de los métodos y composiciones de la presente invención es una serina proteasa. En otra realización, la proteasa es tripsina. En otra realización, la proteasa es quimotripsina. En otra realización, la proteasa es carboxipeptidasa. En otra realización, la proteasa es aminopeptidasa. En otra realización, la proteasa es cualquier otra proteasa que funcione en el duodeno o el intestino delgado. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, las composiciones de la presente invención además comprenden una sustancia que mejora la absorción de la exenatida a través de una barrera mucosa del intestino. Dicha sustancia se denomina en la presente memoria como "potenciador". Como se proporciona en el presente documento, los potenciadores, cuando se usan junto con ácidos grasos omega-3, aumentan la capacidad de la exenatida para ser absorbida en el intestino.

En una realización, el potenciador es didecanoilfosfatidilcolina (DDPC). En una realización, el potenciador es un agente quelante tal como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o ácido etasácico EGTA. En una realización preferida, el EDTA es EDTA de sodio. En algunas realizaciones, el intensificador no es donador. En algunas realizaciones, el potenciador es un ácido biliar, una forma conjugada con glicina de un ácido biliar, o una sal de metal alcalino. En una realización, el aumento de la absorción se consigue mediante la utilización de una combinación de α -galactosidasa y β -mananasa. En algunas realizaciones, el potenciador es un ácido graso tal como caprato de sodio. En una realización, el potenciador es glicocolato de sodio. En una realización, el potenciador es salicilato de sodio. En una realización, el potenciador es n-dodecil- β -D-maltopiranosido. En algunas realizaciones, los tensioactivos sirven como potenciadores de la absorción. En una realización, el potenciador es quitosano tal como cloruro de N,N,N-trimetil quitosano (TMC).

En una realización, los donadores de NO de la presente invención comprenden 3-(2-hidroxi-1-(1-metiletil)-2-nitrosodiazino)-1-propanamina, N-etil-2-(1-etil-hidroxi-2-nitrosodiazino)-etanamina, o S-nitroso-N-acetilpenicilamina.

En otra realización, el ácido biliar es ácido cólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido quenodeoxicólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido taurocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido tauroquenodesoxicólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido glicólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido glicocenoquólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido 3-beta-monohidroxícólico. En otra realización, el

ácido biliar es ácido litocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido 5-beta-colánico. En otra realización, el ácido biliar es ácido 3,12-diol-7-ona-5-beta-colánico. En otra realización, el ácido biliar es ácido 3-alfa-hidroxi-12-cetocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido 3-beta-hidroxi-12-cetocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido alfa-3-beta-dihidrocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido ursodesoxicólico.

5 En una realización, el potenciador es un tensioactivo no iónico. En una realización, el potenciador es un agente tensioactivo de éter de polioxietileno no iónico (por ejemplo, uno que tiene un índice de HLB de 6 a 19, en el que el número medio de unidades de polioxietileno es de 4 a 30). En otra realización, el potenciador es un agente tensioactivo aniónico. En otra realización, el potenciador es un agente tensioactivo catiónico. En otra realización, el
10 potenciador es un agente tensioactivo anfófilo. En una realización, tensioactivos bipolares tales como las acilcarnitinas sirven como potenciadores de la absorción.

En otra realización, la cantidad de potenciador utilizada en los métodos y composiciones de la presente invención es de 0,1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad de potenciador es de 0,2 mg/unidad de
15 dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,3 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,4 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,6 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,8 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 1,5 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 2,5 mg/unidad de dosificación. En otra
20 realización, la cantidad es de 3 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 5 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 7 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 12 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 15 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 30 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 50 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 70 mg/unidad de dosificación. En otra
25 realización, la cantidad es de 100 mg/unidad de dosificación.

En otra realización, la cantidad de potenciador es de 0,1-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad de potenciador es de 0,2-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,3-1 mg/unidad de
30 dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,5-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,1-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,2-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,3-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 0,5-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 1-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 1-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 2-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 3-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 5-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 1-20 mg/unidad de dosificación. En otra
35 realización, la cantidad es de 2-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 3-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 5-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 10-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 10-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 20-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 30-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 50-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 10-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 20-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 30-200 mg/unidad de dosificación. En otra
40 realización, la cantidad es de 50-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es de 100-200 mg/unidad de dosificación.

Cada tipo y cantidad de potenciador representa una realización separada de la presente invención.

50 En otra realización, las composiciones de la presente invención comprenden además un revestimiento que inhibe la digestión de la composición en el estómago de un sujeto.

En una realización, el revestimiento inhibe la digestión de la composición en el estómago de un sujeto. En una realización, las formas de dosificación revestidas de la presente invención liberan fármaco cuando el pH se desplaza hacia un intervalo alcalino. En una realización, el revestimiento es una monocapa, mientras que en otras
55 realizaciones el revestimiento se aplica en capas múltiples. En una realización, el revestimiento es un polímero bioadhesivo que se une selectivamente a la mucosa intestinal y permite así la liberación del fármaco en el sitio de fijación. En una realización, el revestimiento entérico es un revestimiento de película entérica. En algunas realizaciones, el revestimiento comprende polisacárido biodegradable, quitosano, acuático acuoso, aquacoat ECD, polímero azo, acetato ftalato de celulosa, acetato trimetilato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, poli (acetato de vinilo) ftalato, hidrogel, pulsincap o una combinación de los mismos. En una realización, el revestimiento sensible al pH se usará de acuerdo con el sitio de liberación deseado y/o el perfil, como es conocido por un experto en la materia.

65 En una realización, el revestimiento es un revestimiento entérico. Los métodos para el revestimiento entérico son bien conocidos en la técnica, y se describen, por ejemplo, en Siepmann F, Siepmann J et al., Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: importance of the particle size. J Control Release 2005; 105(3): 226-39;

y Huyghebaert N, Vermeire A, Remon JP. In vitro evaluation of coating polymers for enteric coating and human ileal targeting. Int J Pharm 2005; 298(1): 26-37. Cada método representa una realización separada de la presente invención.

5 En otra realización, se utiliza Eudragit®, un polímero acrílico, como revestimiento entérico. El uso de polímeros acrílicos para el revestimiento de preparaciones farmacéuticas es bien conocido en la técnica. Los polímeros acrílicos de Eudragit han demostrado ser seguros, y no son absorbidos ni metabolizados por el cuerpo, sino que son eliminados.

10 En otra realización, el revestimiento es un revestimiento de gelatina. En otra realización, la microencapsulación se utiliza para proteger la exenatida contra la descomposición en el estómago. Los métodos para aplicar un revestimiento de gelatina y para la microencapsulación son bien conocidos en la técnica. Cada método representa una realización separada de la presente invención.

15 En otra realización, el revestimiento es un revestimiento de película. En otra realización, el revestimiento es etilcelulosa. En otra realización, el revestimiento es una dispersión acuosa a base de etilcelulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) E15. En otra realización, el revestimiento es un revestimiento gastro-resistente, por ejemplo, un polímero que contiene grupos ácido carboxílico como resto funcional. En otra realización, el revestimiento es una matriz monolítica. En otra realización, el revestimiento es un éter de celulosa (por ejemplo, hipromelosa (HPMC)). Cada tipo de revestimiento representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, se utilizan formas de dosificación multiparticuladas para inhibir la digestión de la composición en el estómago.

25 Cada tipo de revestimiento, forma de dosificación, etc., que inhibe la digestión de la composición en el estómago, representa una realización separada de la presente invención.

30 En general, en el presente documento se describe un método para la administración oral o rectal de una exenatida a un sujeto, por lo que una fracción sustancial de la exenatida retiene su actividad después de la absorción a través de una barrera de la mucosa intestinal o una barrera de la mucosa rectal del sujeto, que comprende administrar por vía oral o por vía rectal al sujeto una composición farmacéutica que comprende exenatida y un inhibidor de proteasa, administrando de este modo por vía oral o rectal la exenatida a un sujeto. En general, en el presente documento se describe un método para la administración por vía oral o rectal de una exenatida a un sujeto, por lo que una fracción sustancial de la exenatida retiene su actividad después de la absorción a través de una barrera de la mucosa intestinal o barrera de la mucosa rectal del sujeto, que comprende administrar por vía oral o rectal al sujeto una composición farmacéutica que comprende exenatida y un ácido graso omega-3.

35 En general, en el presente documento se describe un método para tratar la diabetes mellitus en un sujeto, que comprende administrar por vía oral o rectal al sujeto una composición farmacéutica que comprende una exenatida y un ácido graso omega-3, tratando de este modo la diabetes mellitus.

40 En una realización, la diabetes mellitus es diabetes de tipo I. En otra realización, la diabetes mellitus es diabetes de tipo II. En otra realización, la diabetes mellitus es diabetes dependiente de insulina. En otra realización, la diabetes mellitus es diabetes no dependiente de insulina. En otra realización, la diabetes mellitus es cualquier otro tipo de diabetes conocida en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

45 En una realización, se administran seis tratamientos al día de la composición de exenatida. En una realización, se administran cinco tratamientos al día de la composición de exenatida. En otra realización, se administran cuatro tratamientos al día de la composición de exenatida. En otra realización, se administran tres tratamientos al día de la composición de exenatida. En otra realización, se administran dos tratamientos al día. En otra realización, se administran cuatro tratamientos al día. En otra realización, se administra un tratamiento al día. En otra realización, se administran más de cuatro tratamientos al día. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

50 En otra realización, después de la administración de exenatida por vía oral a pacientes con diabetes de tipo 2, las concentraciones plasmáticas de exenatida aumentan rápidamente y alcanzan las concentraciones plasmáticas pico medias en 1,5-3 horas. En otra realización, después de la administración oral, las concentraciones de exenatida son medibles durante aproximadamente 10 horas después de la dosis.

55 En otra realización, después de 2 días de administración de exenatida oral, se observa una reducción en la HbA1C media. En otra realización, después de 3 días de administración de exenatida oral se observa una reducción en la HbA1C media. En otra realización, después de 4 días de administración de exenatida oral se observa una reducción en la HbA1C media. En otra realización, después de 5 días de administración de exenatida oral se observa una reducción en la HbA1C media.

65

En otra realización, dosis de 20-300 µg de exenatida administrada antes de una comida da como resultado una reducción en las excursiones posprandiales de glucosa. Además, la incidencia de baja glucosa en sangre transitoria fue mayor cuando los pacientes recibieron exenatida administrada después de una comida. En otra realización, la exenatida 20-300 µg debe administrarse dentro del periodo de 180 minutos antes de la comida. En otra realización, la exenatida 20-300 µg debe administrarse dentro del periodo de 150 minutos antes de la comida. En otra realización, la exenatida 20-300 µg debe administrarse dentro del periodo de 120 minutos antes de la comida. En otra realización, la exenatida 20-300 µg debe administrarse dentro del periodo de 90 minutos antes de la comida. En otra realización, la exenatida 20-300 µg debe administrarse dentro del periodo de 60 minutos antes de la comida. En otra realización, la exenatida 20-300 µg debe administrarse dentro del periodo de 30 minutos antes de la comida.

En otra realización, la exenatida está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. En otra realización, la exenatida está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM) en combinación con metformina y/o sulfonilureas en pacientes que no han logrado un control glucémico adecuado en dosis máximamente toleradas. En otra realización, la exenatida está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM) en combinación con metformina. En otra realización, la exenatida está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM) en combinación con sulfonilureas. En otra realización, la exenatida de la invención se formula en una forma de dosificación única en combinación con una sulfonilurea. En otra realización, la exenatida de la invención se formula en una forma de dosificación única en combinación con metformina.

En otra realización, las formulaciones de exenatida de la presente invención son útiles en vista de sus propiedades farmacológicas. En otra realización, las formulaciones de exenatida de la presente invención poseen actividad de reducción de los niveles de glucagón. En otra realización, las formulaciones de exenatida de la presente invención suprimen la secreción de glucagón. En otra realización, las formulaciones de exenatida de la presente invención suprimen la secreción de glucagón, como se evidencia por la capacidad para disminuir los niveles de glucagón en animales y seres humanos. En otra realización, las formulaciones de exenatida de la presente invención se usan para tratar afecciones o enfermedades que se pueden aliviar reduciendo los niveles de glucagón y suprimiendo la secreción de glucagón.

Los compuestos a los que se hace referencia anteriormente pueden formar sales con diversos ácidos y bases inorgánicos y orgánicos. Dichas sales incluyen sales preparadas con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido canforsulfónico. Las sales preparadas con bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio y potasio, y sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de calcio y magnesio. Se prefieren las sales de acetato, clorhidrato y trifluoroacetato. Las sales pueden formarse por medios convencionales, como haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres del producto con uno o más equivalentes de la base o ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal sea insoluble, o en un disolvente tal como agua que después se elimina al vacío o por liofilización o por intercambio iónico de una sal existente por otro ion sobre una resina de intercambio iónico adecuada.

40 Obesidad e hipernutrición

En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles para prevenir la obesidad. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles para prevenir el exceso de tejido adiposo. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles para prevenir los riesgos para la salud asociados a la mayor ingesta de alimentos. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles en la prevención de enfermedades asociadas a la obesidad tales como la diabetes tipo 2, el aumento del riesgo cardíaco, la hipertensión, la aterosclerosis, la artritis degenerativa y el aumento de la incidencia de complicaciones de cirugía con anestesia general. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la obesidad tales como la diabetes tipo 2, el aumento del riesgo cardíaco, la hipertensión, la aterosclerosis, la artritis degenerativa y el aumento de la incidencia de complicaciones de cirugía con anestesia general. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la obesidad tales como la diabetes tipo 2, el aumento del riesgo cardíaco, la hipertensión, la aterosclerosis, la artritis degenerativa y el aumento de la incidencia de complicaciones de cirugía con anestesia general.

En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles para controlar el peso corporal. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles para mantener el peso corporal. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles para reducir la ingesta de alimentos. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles para reducir la ingesta de alimentos en sujetos obesos. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles para disminuir el nivel de glucosa en plasma. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles para disminuir el nivel de lípidos en plasma. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles para prevenir la hipernutrición. En otra realización, las formulaciones de exenatida son útiles en el tratamiento de la hipernutrición.

En otra realización, se puede apreciar que un medio efectivo para reducir la ingesta de alimentos es un reto importante y un método de tratamiento superior sería de gran utilidad. Por lo tanto, en la presente memoria, se ha descrito dicho método, y compuestos y composiciones útiles que comprenden exenatida.

- Se describe una composición para la administración oral de exenatida, que comprende una proteína exenatida y un inhibidor de proteasa, por lo que una fracción sustancial de la exenatida retiene la actividad enzimática después de la absorción a través de una barrera de la mucosa intestinal de un sujeto. Se describe una composición para la administración oral de exenatida, que comprende una proteína exenatida y un potenciador, por lo que una fracción sustancial de la exenatida retiene la actividad enzimática después de la absorción a través de una barrera de la mucosa intestinal de un sujeto. Se describe una composición para la administración oral de exenatida, que comprende una proteína exenatida y un ácido graso omega-3, por lo que una fracción sustancial de la exenatida retiene la actividad enzimática después de la absorción a través de una barrera de la mucosa intestinal de un sujeto.
- En general, en el presente documento se describe el uso de exenatida y un inhibidor de proteasa en la fabricación de un medicamento para la administración oral o rectal de exenatida a un sujeto, por lo que una fracción sustancial de exenatida retiene su actividad después de la absorción a través de una barrera de la mucosa intestinal del sujeto. Se describe el uso de exenatida y un potenciador en la fabricación de un medicamento para la administración oral o rectal de exenatida a un sujeto, por lo que una fracción sustancial de exenatida retiene su actividad después de la absorción a través de una barrera de la mucosa intestinal del sujeto. Se describe el uso de exenatida y un ácido graso omega-3 en la fabricación de un medicamento para la administración oral o rectal de exenatida a un sujeto, por lo que una fracción sustancial de exenatida retiene su actividad después de la absorción a través de una barrera de la mucosa intestinal del sujeto.
- En general, en el presente documento se describe el uso de una proteína exenatida y un inhibidor de proteasa en la fabricación de un medicamento para tratar la diabetes mellitus en un sujeto. Se describe el uso de una proteína de exenatida y un potenciador en la fabricación de un medicamento para tratar la diabetes mellitus en un sujeto. Se describe el uso de una proteína exenatida y un ácido graso omega-3 en la fabricación de un medicamento para tratar la diabetes mellitus en un sujeto.
- En otra realización, diferentes componentes de las composiciones de la presente composición se absorben a diferentes velocidades desde el lumen intestinal hacia el torrente sanguíneo. La absorción del ácido biliar, en una realización, es significativamente más rápida que la absorción de la exenatida.
- Por esta razón, en otra realización, se toma un régimen farmacológico que implica la ingestión de un par de comprimidos a intervalos espaciados, por ejemplo, un segundo comprimido que contiene una concentración más alta de potenciador a un intervalo definido (por ejemplo, 30 minutos) después del primer comprimido. En otra realización, algunos de los constituyentes están microencapsulado para mejorar la absorción de la exenatida en el sistema.
- En una realización, un protocolo de tratamiento de la presente invención es terapéutico. En otra realización, el protocolo es profiláctico. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.
- En otra realización, la presente invención proporciona la administración oral de exenatida que es comparable a las formas de dosificación inyectables previas de exenatida. En otra realización, la presente invención proporciona una administración oral superior de exenatida en comparación con las formas de dosificación inyectables previas de exenatida. En otra realización, la administración oral de exenatida es más barata que las formas de dosificación inyectables de exenatida. En otra realización, la administración oral de exenatida proporciona un mejor cumplimiento que las formas de dosificación inyectables de exenatida. En otra realización, la administración oral de exenatida proporciona menos efectos secundarios que las formas de dosificación inyectables de exenatida.
- En otra realización, los vehículos/diluyentes sólidos para su uso en métodos y composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, una goma, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelanzado), un azúcar (por ejemplo, lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (por ejemplo, celulosa microcristalina), un acrilato (por ejemplo, polimetilacrilato), carbonato de calcio, óxido de magnesio, talco o mezclas de los mismos.
- En otra realización, las composiciones comprenden además aglutinantes (por ejemplo, goma arábiga, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma de guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma de guar, glicolato sódico de almidón), tampones (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato) de diversos valores de pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, tensioactivos (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), potenciadores de permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado), estabilizantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes de aumento de la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), edulcorantes (por ejemplo, aspartamo, ácido cítrico), conservantes (por ejemplo, timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio), fluidificantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), plastificantes (por ejemplo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsionantes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio), revestimientos poliméricos (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes de revestimiento y formadores de película (por ejemplo, etilcelulosa,

acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes. Cada uno de los excipientes anteriores representa una realización separada de la presente invención.

5 En algunas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención se formulan para conseguir un perfil de liberación inmediata, un perfil de liberación prolongada o un perfil de liberación retardada. En algunas realizaciones, el perfil de liberación de la composición se determina utilizando excipientes específicos que sirven, por ejemplo, como aglutinantes, desintegrantes, cargas o materiales de revestimiento. En una realización, la composición se formulará para conseguir un perfil de liberación particular como es sabido por un experto en la materia.

10 En otra realización, la formulación oral de la presente invención se formula adicionalmente para llevar a cabo la liberación sostenida de exenatida. En otra realización, la formulación oral de la presente invención se formula adicionalmente para lograr la liberación inmediata de exenatida. En otra realización, la formulación oral de la presente invención se formula adicionalmente para conseguir la liberación lenta de exenatida. En otra realización, la formulación oral de la presente invención se formula adicionalmente para lograr una combinación de liberación sostenida e inmediata de exenatida. En otra realización, la velocidad de liberación de exenatida puede manipularse mediante diversos métodos de formulación conocidos por un experto en la materia de la invención.

20 En una realización, la composición se formula como una forma de dosificación oral. En una realización, la composición es una forma de dosificación oral sólida que comprende comprimidos, comprimidos masticables o cápsulas. En una realización, las cápsulas son cápsulas de gelatina blanda.

25 En otras realizaciones, los revestimientos de liberación controlada o sostenida utilizados en los métodos y composiciones de la presente invención incluyen formulación en depósitos lipófilos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites).

30 Las composiciones también incluyen, en otra realización, la incorporación del material activo dentro o sobre las preparaciones particuladas de compuestos poliméricos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, hidrogeles, etc., o sobre liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, fantasmas de eritrocitos, o esferoplastos). Dichas composiciones influyen en el estado físico, la solubilidad, la estabilidad, la velocidad de liberación in vivo y la velocidad de eliminación in vivo. En otra realización, las composiciones particuladas de los ingredientes activos se recubren con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas).

35 En otra realización, las composiciones que contienen la exenatida y el ácido graso omega-3 se suministran en una vesícula, por ejemplo, un liposoma (véase Langer, Science 249: 1527-1533 (1990), Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, López-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, pp. López-Berestein, ibídem, Pp. 317-327, véase en general ibídem).

40 La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo, por ejemplo mediante procesos de mezcla, granulación o formación de comprimidos, se entiende bien en la técnica. El ingrediente terapéutico activo a menudo se mezcla con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo. Para la administración oral, los ingredientes activos de las composiciones de la presente invención se mezclan con aditivos usuales para este fin, tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes y se convierten por métodos habituales en formas adecuadas para su administración, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas.

45 En otra realización, la formulación comprende además una base. En otra realización, la base utilizada en la composición farmacéutica puede ser aquellas que se conocen como bases de supositorios para administración intrarrectal. En algunas realizaciones, la base incluye aceites y grasas que comprenden triglicéridos como compuestos principales tales como manteca de cacao, grasa de palma, aceite de almendra de palma, aceite de coco, aceite de coco fraccionado, manteca de cerdo y WITEPSOL®, ceras tales como lanolina y lanolina reducida; hidrocarburos tales como vaselina, escualeno, escualano y parafina líquida; ácidos grasos de cadena larga a media, tales como ácido caprílico, ácido láurico, ácido esteárico y ácido oleico; alcoholes superiores tales como alcohol laurílico, cetanol y alcohol estearílico; ésteres de ácidos grasos tales como estearato de butilo y malonato de dilaurilo; ésteres de ácidos carboxílicos de cadena media a larga de glicerina tales como trioleína y triestearina; 50 ésteres de ácido carboxílico sustituidos con glicerina tales como acetoacetato de glicerina; y polietilenglicoles y sus derivados tales como macrogles y cetomacrogol. Pueden usarse solos o en combinación de dos o más.

60 En algunas realizaciones, la composición de esta invención además puede incluir un agente tensioactivo, un conservante y un agente colorante.

65 Las formas de dosificación unitarias de la composición farmacéutica incluyen un supositorio sólido que tiene como base una grasa sólida que cuando se administra al recto, se hace fluida dentro del recto, tal como manteca de cacao y WITEPSOL, un supositorio sólido que tiene como base una sustancia sólida hidrófila que se convierte en fluida en el recto de la misma manera, tal como macrogol, y un supositorio de cápsula de gelatina que tiene una sustancia nominalmente líquida (líquido a temperatura ambiente) tal como triglicéridos de ácidos grasos neutros y aceites vegetales como base y recubierto con una gelatina película.

Cada uno de los aditivos, excipientes, formulaciones y métodos de administración anteriores representa una realización separada de la presente invención.

5 En una realización, el término "tratar" se refiere a curar una enfermedad. En otra realización, "tratar" se refiere a la prevención de una enfermedad. En otra realización, "tratar" se refiere a la reducción de la incidencia de una enfermedad. En otra realización, "tratar" se refiere a mejorar los síntomas de una enfermedad. En otra realización, "tratar" se refiere a la inducción de la remisión. En otra realización, "tratar" se refiere a retardar la progresión de una enfermedad.

10 **SECCIÓN DE DETALLES EXPERIMENTALES**

Animales

15 Se usaron perros Beagle machos que pesaban aproximadamente 9 kg para todos los experimentos descritos a continuación.

Ejemplo 1

20 **PROTECCIÓN DE EXENATIDA DE PROTEASAS Y ADMINISTRACIÓN CON ÉXITO POR EL DUODENO EN PERROS**

MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

Formulaciones

25 (1) Se preparó una formulación que contiene 150 miligramos (mg) de Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg de inhibidor de tripsina de soja (SBTI, Sigma), 50 µg de exenatida y 0,8 mililitros (ml) de aceite de pescado.

30 Se preparó una formulación que contenía 150 miligramos (mg) de Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg de inhibidor de tripsina de soja (SBTI, Sigma), 100 µg de exenatida y 0,8 mililitros (ml) de aceite de pescado.

(3) Se preparó una formulación que contenía 150 miligramos (mg) de Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg de inhibidor de tripsina de soja (SBTI, Sigma), 0,8 mililitros (ml) de aceite de pescado.

35 **RESULTADOS**

Para probar si la exenatida se puede proteger de proteasas y absorberse a través del duodeno, la formulación 1 (tratamiento) o 3 (control) se administró directamente al duodeno de perros Beagle de aproximadamente 9 kg o mediante un endoscopio a cerdos de aproximadamente 16 kg.

40 Se administraron 40 ml de solución de glucosa al 50 % a todos los perros y cerdos. Se midió la glucosa en sangre cada 5 minutos después de la administración. Como se muestra a continuación en la Tabla 1, los niveles de glucosa en sangre se redujeron significativamente en respuesta a la exenatida.

45 La capacidad de la fórmula 1 para reducir sustancialmente los niveles de glucosa en sangre se muestra también en la Figura 1 en perros. Se obtuvieron resultados similares en cerdos. Además, la Figura 3 muestra que una forma de dosificación oral de Exendina-4 puede reemplazar las formas de dosificación inyectables de Exendina-4 (ver Ejemplo 2) en la reducción de los niveles de glucosa en sangre.

50 **TABLA 1: Concentraciones de glucosa en sangre después de la administración de exenatida al duodeno en el experimento n.º 1.**

| Tiempo (min) | Glucosa en miligramos/decilitro (mg/dl) en perros tratados con la formulación 1 - Tratamiento | Glucosa en miligramos/decilitro (mg/dl) en perros tratados con la formulación 3 - Control |
|--------------|---|---|
| 0 | 69 | 69 |
| 10 | 93 | 97 |
| 20 | 89 | 131 |
| 30 | 93 | 159 |
| 40 | 111 | 156 |
| 50 | 94 | 139 |
| 60 | 103 | 134 |
| 70 | 104 | 112 |

| | | |
|-----|-----|-----|
| 80 | 118 | 117 |
| 90 | 105 | 84 |
| 100 | 90 | 88 |
| 110 | 94 | 80 |
| 120 | 92 | 73 |

Así, las composiciones orales que comprenden un inhibidor de proteasa y Na-EDTA pueden proteger a la exenatida de proteasas en el intestino delgado y permitir la absorción directa de la exenatida administrada oralmente.

5 Ejemplo 2: Formas de dosificación inyectables comparadas con las formas de dosificación rectal y oral

MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

Formulación

10

Se prepararon las siguientes formulaciones:

(1) Una formulación inyectable que comprende 2,5 µg de Byetta comercial.

15

(2) Una formulación inyectable que comprende 2,5 µg de Byetta GeneScript (Piscataway, NJ).

(3) Una formulación oral que contiene 150 miligramos (mg) de Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg de inhibidor de tripsina de soja (SBTI, Sigma), 50 µg de exenatida (GeneScript (Piscataway, NJ)) y 0,8 mililitros (ml) de aceite de pescado.

20

(4) Una formulación oral que contiene 150 miligramos (mg) de Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg de inhibidor de tripsina de soja (SBTI, Sigma), 0,8 mililitros (ml) de aceite de pescado.

25

(5) Una cápsula de gelatina dura (rectal) que contiene 150 miligramos (mg) de Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg de inhibidor de tripsina de soja (SBTI, Sigma), 50 µg de exenatida (GeneScript (Piscataway, NJ)) y en 0,8 mililitros (ml) de aceite de pescado.

RESULTADOS

30 Para probar la eficacia de las formulaciones orales y rectales que comprenden exenatida, las formulaciones orales y rectales se compararon con las formulaciones inyectables disponibles en el mercado.

A todos los perros se les administró 40 ml de solución de glucosa al 50 %. Se midió la glucosa en sangre cada 5 minutos después de la administración.

35

Los resultados obtenidos muestran que las formas de dosificación orales (Figuras 1 y 3) y rectales (Figura 2) que comprenden Exendina-4 inesperadamente pueden reemplazar las formas de dosificación inyectables que comprenden Exendina-4 en términos de control de los niveles de glucosa en sangre durante 2 horas después de la carga de glucosa.

40

Estos resultados confirman además los resultados del Ejemplo 1, mostrando que las composiciones que comprenden un inhibidor de proteasa y Na-EDTA pueden proteger a la exenatida de las proteasas en el intestino delgado y permitir la absorción directa de exenatida administrada oralmente.

45

La Exendina-4 utilizada para las formas de dosificación oral y rectal se obtuvo de GeneScript. Los resultados presentados (Figuras 2 y 4) muestran que la Exendina-4 adquirida de GeneScript es eficaz como la Exendina-4 comercial (Eli Lilly, EE.UU.). En conclusión, las vías de administración oral y/o rectal son favorables sobre la vía de administración inyectable por muchas razones que son conocidas por los expertos en la materia. Los resultados inesperados presentados en este documento demuestran la capacidad para administrar eficazmente Exendina-4 por una vía de administración oral o rectal.

50

Ejemplo 3: Administración enteral de exenatid-4: prueba de concepto de estudio farmacodinámico en perros con una formulación que facilita la absorción de exenatid-4 a través de membranas biológicas

MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

55

El estudio se llevó a cabo en 4 perros Beagle con un peso medio de 10 kg. Todos los perros tenían una cánula en el yeyuno a través de la cual se administró el fármaco. Después de ayuno durante la noche, a los perros se les administraron diferentes dosis de análogo de GLP-1 oral o inyección sc del análogo. La absorción del análogo de

GLP-1 se evaluó midiendo el efecto sobre la excursión de glucosa después de una carga oral de glucosa. El experimento de control consistió en dosificación oral sin administración de análogo de GLP-1. El intervalo entre la administración oral y la carga oral de glucosa fue de 30 minutos. El punto final de la eficacia primaria fue la excursión de glucosa por encima del nivel de glucosa pre-OGTT durante un intervalo de 150 min (área incremental bajo la curva (AUC)_{0-150 min}).

RESULTADOS

La instilación directa al yeyuno de análogo de GLP-1 reprime significativamente (ss) la excursión de glucosa, después de la carga de glucosa (tanto en comparación con el placebo y entre los grupos separados),

Los resultados se muestran en la Tabla 2 y en la Figura 4.

Tabla 2

| OGTT-Glucosa AUC 0-150 min Media \pm SD | |
|---|-----------------|
| Placebo | 8906 \pm 1508 |
| GLP-1 2,5 μ g sc | 3656 \pm 510 |
| GLP-1 75 μ g PO | 6292 \pm 1043 |
| GLP-1 100 μ g PO | 5085 \pm 931 |

La administración oral de proteínas y fármacos peptídicos sigue siendo un desafío importante debido a sus propiedades fisicoquímicas y biológicas únicas. Como se demuestra en la presente invención, la tecnología patentada presentada puede transportar macromoléculas de forma eficaz y fiable, incluyendo polipéptidos y proteínas tales como la exenatida, a través de membranas biológicas. Además, inesperadamente, el compuesto nativo retuvo su actividad biológica al alcanzar la circulación sistémica.

Específicamente, en el presente estudio en perros, los resultados demuestran claramente que un análogo de GLP-1 oral, exenatida, cuando se administra antes de una comida, puede aplanar la excursión glucémica inducida por comida en aproximadamente un 40 % en comparación con la capacidad de aplanamiento del 50 % de exenatida parenteral. Los efectos de Pd se usan habitualmente de manera semi-cuantitativa para establecer niveles de GLP-1 en estudios que evalúan la inhibición de DPP IV. En este estudio se ha demostrado inesperadamente que el análogo de GLP-1 exenatida se puede crear en una forma de dosificación oral y que podría ser ingerida por el paciente poco antes de una comida. Estas dos cualidades en un fármaco facilitan significativamente su aceptación entre los pacientes y fomentan un mayor cumplimiento y adhesión del paciente al medicamento.

Los resultados de este estudio en perros mostraron que el análogo de GLP-1 exenatida cuando se combina con los potenciadores de liberación y se formula en una cápsula se absorbe y da lugar a una disminución significativa de la excursión de glucosa después de una OGTT oral. La respuesta farmacodinámica a la ingestión oral de exenatida fue robusta y reproducible y el corto intervalo entre la ingestión de la cápsula y la comida sugiere que se puede crear una forma de dosificación oral práctica y agradable para el paciente. A fecha de hoy, los únicos incretínicos disponibles como medicamentos orales son los inhibidores de DPP IV. Una forma de dosificación oral de análogos de GLP-1 ampliará la elección de fármacos disponibles de esta importante clase de medicación antihiper glucémica.

Ejemplo 4

ADMINISTRACIÓN ORAL DE COMPRIMIDOS QUE CONTIENEN EXENATIDA Y UN INHIBIDOR DE PROTEASA

Preparación de núcleos de comprimidos

Los núcleos de comprimidos que comprenden exenatida y un inhibidor de proteasa se preparan usando métodos bien conocidos en la técnica.

Revestimiento

El revestimiento puede ser cualquier revestimiento de liberación retardada conocido en la técnica. Por ejemplo, el revestimiento puede ser un polímero compuesto de los siguientes ingredientes:

- 4 mg de Eudragit L-100 (Polímero de ésteres de ácido acrílico y metacrílico)
- 4 mg de talco NF
- 0,4 mg de polietilenglicol 6000 NF

En una realización, se prepara una solución del polímero revestido entérico disolviendo el polímero en una mezcla de cloruro de metileno + alcohol isopropílico. Los comprimidos se recubren pulverizando la solución dentro de un

frasco calentado moderadamente bajo agitación constante. Los vapores del disolvente se aspiran continuamente.

Medición de los niveles y la actividad de la exenatida recombinante en el plasma de los sujetos

- 5 También se miden los niveles de péptido C, para determinar las contribuciones relativas de la exenatida endógena y exógena a las subidas observadas en los niveles de exenatida.

RESULTADOS

- 10 Una mezcla de Na-EDTA, SBTI y exenatida y aceite de pescado se formula en núcleos de comprimidos o cápsulas, se recubre con un revestimiento entérico o revestimiento de gelatina, y se administra a sujetos humanos. Los niveles de glucosa en sangre de los sujetos se miden periódicamente como se describe en los Ejemplos anteriores. Además, se analizan los niveles plasmáticos de exenatida recombinante de los sujetos y su actividad. Se muestra que los comprimidos revestidos proporcionan exenatida funcional a los sujetos, y la exenatida reduce significativamente sus niveles de glucosa en sangre, mostrando que la exenatida activa puede administrarse al torrente sanguíneo por vía oral. Se analizan diferentes tipos de revestimientos de liberación retardada disponibles en el mercado para determinar qué revestimiento proporciona la mejor administración de exenatida, y este revestimiento se usa en los Ejemplos subsiguientes.

20 **Ejemplo 5**

OPTIMIZACIÓN DE LA FUENTE DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

- 25 Se comparan varios ácidos grasos omega-3 o fuentes de ácidos grasos omega-3 (por ejemplo, los enumerados anteriormente en la memoria descriptiva) por su capacidad para conservar la exenatida después de la administración oral en métodos y composiciones de la presente invención. Los comprimidos o cápsulas de exenatida se formulan como se describe en los Ejemplos anteriores, excepto por que la exenatida se combina con una fuente alternativa en lugar de en aceite de pescado. La fuente más eficaz de ácidos grasos omega-3 se utiliza en los ejemplos subsiguientes.

30 **Ejemplo 6**

OPTIMIZACIÓN DE INHIBIDORES DE PROTEASAS

- 35 Se comparan varios inhibidores de la proteasa (no tóxicos o que tienen un perfil de toxicidad aceptable, por ejemplo los enumerados anteriormente en la memoria descriptiva) por su capacidad para conservar la exenatida después de la administración oral en los métodos y composiciones de la presente invención. Los comprimidos o cápsulas de exenatida se formulan como se describe en los Ejemplos anteriores, excepto por que los inhibidores de proteasa alternativos son sustituidos por SBTI. Las cantidades de los inhibidores de proteasa también se modifican para determinar las cantidades óptimas. El inhibidor/cantidad de proteasa más eficaz se utiliza en los ejemplos subsiguientes.

Ejemplo 7

45 **OPTIMIZACIÓN DEL POTENCIADOR**

- 50 Se comparan diversos potenciadores (por ejemplo, los enumerados anteriormente en la memoria descriptiva) por su capacidad para facilitar la absorción de exenatida después de la administración oral en métodos y composiciones de la presente invención. Los comprimidos o cápsulas de exenatida se formulan como se describe en los Ejemplos anteriores, excepto por que los potenciadores alternativos se sustituyen por EDTA. Las cantidades de los potenciadores también se modifican para determinar las cantidades óptimas. El potenciador/cantidad más eficaz se utiliza en experimentos subsiguientes.

Ejemplo 8

55 **OPTIMIZACIÓN DEL TIPO Y CANTIDAD DE EXENATIDA**

- 60 Varios tipos y cantidades de exenatida (por ejemplo, los enumerados anteriormente en la memoria descriptiva) se comparan por su capacidad para regular el azúcar en sangre en los métodos y composiciones de la presente invención. Los comprimidos o cápsulas de exenatida se formulan como se describe en los Ejemplos anteriores, excepto por que se varía el tipo y la cantidad de exenatida. El tipo/cantidad más eficaz de exenatida se utiliza en ensayos clínicos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende una exenatida, un inhibidor de proteasa y un ácido graso omega-3, en donde dicha composición es una composición farmacéutica oral y no comprende un segundo inhibidor de proteasa, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho ácido graso omega-3 procede de aceite de pescado.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho inhibidor es inhibidor de tripsina de soja (SBTI).
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho inhibidor de proteasa se dirige a una serina proteasa.
- 15 5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho inhibidor de proteasa se dirige a tripsina.
- 20 6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una sustancia que potencia la absorción de dicha exenatida a través de una barrera mucosa del intestino, en donde dicha sustancia es un ácido biliar, una forma conjugada con glicina de un ácido biliar, una sal de metal alcalino, EDTA o EGTA.
7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha sustancia es EDTA o una sal del mismo.
- 25 8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha sustancia es un ácido biliar o una sal de metal alcalino del mismo.
- 30 9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un revestimiento que inhibe la digestión de dicha exenatida en el estómago de un sujeto, en donde dicho revestimiento es un revestimiento entérico o un revestimiento de gelatina.
- 35 10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho revestimiento es un revestimiento de gelatina.

Figura 1

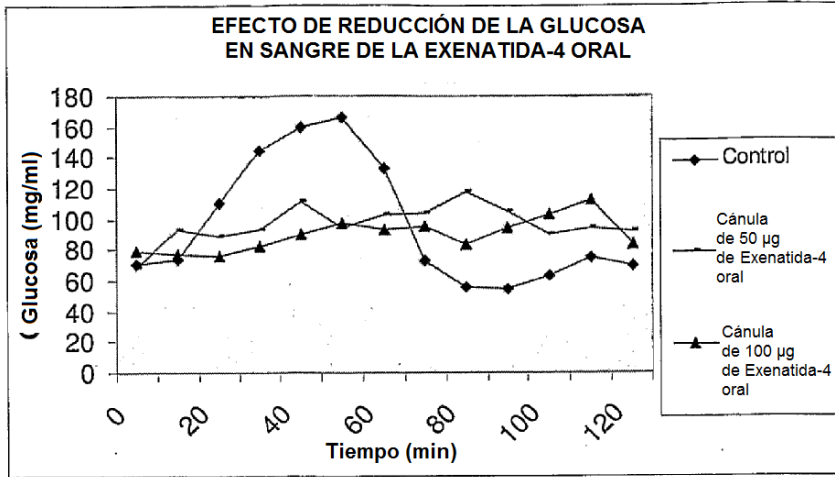


Figura 2

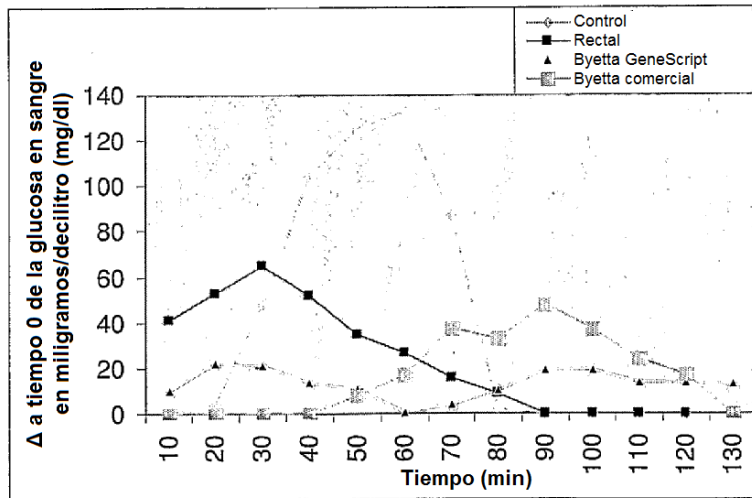


Figura 3

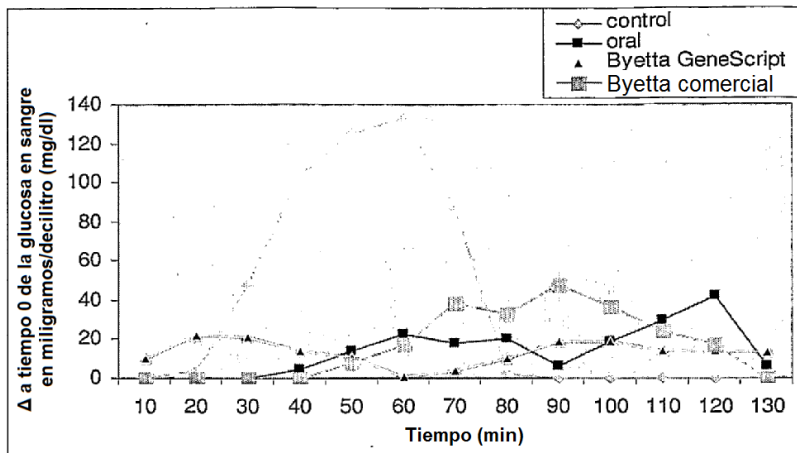


Figura 4

