

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 248**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/38** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2009 PCT/US2009/069326**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10075465**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09835809 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2381773**

54 Título: **Composiciones para administración de fármacos**

30 Prioridad:

**22.12.2008 US 341696**

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

**10.05.2018**

73 Titular/es:

**AEGIS THERAPEUTICS, LLC (100.0%)  
16870 W. Bernardo Drive, Suite 390  
San Diego CA 92127, US**

72 Inventor/es:

**MAGGIO, EDWARD, T.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 667 248 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

Composiciones para administración de fármacos

## 5 Campo de la invención

La invención se refiere en términos generales a composiciones no irritantes y no tóxicas que proporcionan una biodisponibilidad mejorada y más específicamente a composiciones de alquil glucósido para el suministro de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor 5-HT a un sujeto, incluyendo métodos y composiciones para proporcionar alivio de dolor de migrañas.

Información de antecedentes

Los agentes terapéuticos a menudo se combinan con diversos tensioactivos. Sin embargo, los tensioactivos son frecuentemente irritantes para la piel y otros tejidos, incluyendo membranas mucosas tales como las que se encuentran en la nariz, boca, ojo, vagina, recto, esófago, tracto intestinal, y similares. Numerosos tensioactivos también hacen que las proteínas se desnaturalicen, destruyendo de ese modo su actividad biológica. Otra limitación sería para el desarrollo y el uso de tales agentes es la capacidad de suministrarlos de forma segura, no invasiva, eficaz y estable al sitio de acción. Por lo tanto, un tensioactivo mejorado ideal estabilizará el agente terapéutico, no será tóxico ni irritable para la piel o las superficies de las mucosas, tendrá actividad antibacteriana, y mejorará el paso o la absorción del agente terapéutico a través de diversas barreras de membrana sin dañar la integridad estructural ni la función biológica de la membrana y aumentará la biodisponibilidad del agente.

Se ha descrito anteriormente cierto número de enfoques de formulación para producir formas de dosificación que se disgregan rápidamente o también denominadas formas de dosificación de "dispersión rápida". Tras la disgregación en la cavidad oral, la sustancia farmacológica se hincha dando como resultado la absorción pregástrica y finalmente la absorción gástrica. La expresión "absorción pregástrica" se usa habitualmente para referirse a la absorción del principio activo en la parte del tubo digestivo anterior al estómago e incluye absorción bucal, sublingual, orofaríngea y esofágica. La expresión "absorción gástrica" se usa habitualmente para referirse a la absorción del principio activo en el estómago y el intestino. Se pueden absorber cantidades variables de un fármaco a medida que el fármaco pasa a través de la parte pregástrica del tubo digestivo. Sin embargo, la mayoría del fármaco pasa al estómago y se absorbe en el modo de absorción gástrica habitual en el que se absorben las formas de dosificación entéricas tales como comprimidos, cápsulas, o líquidos. A medida que el fármaco se absorbe del intestino, el fármaco entra directamente en el hígado donde, dependiendo de su estructura química específica, se puede metabolizar y eliminar por enzimas que llevan a cabo los procesos de detoxificación normales en las células hepáticas. Esta eliminación se denomina metabolismo de "primer paso" o efecto de "primer paso" en el hígado. Los metabolitos resultantes, la mayoría a menudo básicamente o completamente inactivos en comparación con el fármaco original, se encuentran a menudo en circulación en el torrente sanguíneo y posteriormente se eliminan en la orina y/o heces. Se proporcionan enfoques de formulación para producir formas de dosificación que se disgregan rápidamente o se dispersan rápidamente en el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2006/0134194.

Las formas de dosificación de dispersión rápida descritas anteriormente proporcionan que la forma de dosificación se disgrega o se disuelva cuando se coloca en la boca con el fin de estimular la absorción pregástrica o gástrica del ingrediente activo aunque, sin embargo, las formas de dosificación de dispersión rápida de la presente invención proporcionan características mejoradas, tales como aceleración del inicio de la acción del fármaco y reducción del efecto de primer paso del metabolismo del fármaco.

Sumario de la invención

50 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende:

- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor 5-HT seleccionado entre sumatriptán, naratriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán, zolmitriptán, una sal de los mismos, o las combinaciones de los mismos; y
- 55 b) un alquilsacárido, en la que el alquilsacárido comprende una maltosa unida mediante unión glucosídica a una cadena de alquilo que comprende entre 10 y 16 carbonos y en la que la concentración de alquilsacárido es aproximadamente de un 0,5 % a un 2 %;

y en la que la composición se formula para suministro intranasal.

60 El alquilsacárido de la composición de la invención puede tener una concentración de aproximadamente un 0,1 % a un 0,25 %.

65 El alquilsacárido de la composición de la invención puede ser undecil-beta-D-maltósido, dodecil-beta-D-maltósido, tridecil-beta-D-maltósido, tetradecil-beta-D-maltósido, o una combinación de los mismos.

El alquilglucósido de la composición de la invención puede tener una concentración micelar crítica (CMC) de menos de aproximadamente 1 mM o menos de aproximadamente 0,5 mM.

5 La composición de la invención puede comprender además ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una sal del mismo y en la que el EDTA tiene una concentración de aproximadamente un 0,01 % a un 2 % en peso.

La composición de la invención puede tener un pH de aproximadamente 7 o menos.

10 La composición de la invención puede proporcionar una Cmax para el agonista del receptor 5-HT de aproximadamente 1,3 veces o mayor en comparación con una Cmax correspondiente proporcionada en ausencia del alquilsacárido.

15 La composición de la invención puede proporcionar una concentración máxima en plasma o sangre del agonista del receptor 5-HT en un punto de tiempo de menos de aproximadamente 20 minutos después de la administración a un ser humano que es al menos aproximadamente 1,3 veces, 1,5 veces, o mayor en comparación con la concentración en plasma o sangre del agonista del receptor 5-HT en un punto de tiempo aproximadamente 60 minutos después de la administración.

20 La composición de la invención puede proporcionar una Cmax para el agonista del receptor 5-HT en plasma o sangre en menos de aproximadamente 20 minutos después de la administración a un ser humano en la que la concentración de alquilsacárido es de un 0,05 a un 0,2 %.

En una realización de la invención, se proporciona una composición en la que el agonista del receptor 5-HT es sumatriptán y la composición se formula para administración intranasal.

25 En una realización de la invención, se proporciona una composición en la que,

- 30 1) la composición tiene una biodisponibilidad en comparación con IMITREX® Inyección de al menos aproximadamente un 17 %, y una AUC 0-1 h de aproximadamente 10 ng.h/ml o más o en la que la composición tiene una biodisponibilidad en comparación con IMITREX® Pulverización Nasal de al menos aproximadamente un 120 %, y una AUC 0-1 h de aproximadamente 10 ng.h/ml o más,
- 35 2) la composición tiene una Cmax mayor de 15 ng/ml o en la que la composición tiene una proporción de dosis/Cmax de más de aproximadamente  $1 \times 10^{(\exp 6)} \text{ ml}(\exp -1)$  ( $1 \times 10^{6 \text{ ml}^{-1}}$ ),
- 3) la composición tiene un Tmax de menos de aproximadamente 20 minutos o un Tmax de menos de aproximadamente 15 minutos,
- 4) la concentración de sumatriptán está entre 5 mg y 100 mg o
- 5) la composición proporciona una AUC 0-1 h que es mayor de aproximadamente 10 ng\*h/ml.

40 En una realización de la invención, se proporciona una composición en la que la composición proporciona un nivel en plasma sanguíneo de sumatriptán mayor o igual de aproximadamente 5 ng/ml en aproximadamente 2 minutos o menos; o en la que la composición proporciona un nivel en plasma sanguíneo de sumatriptán mayor o igual de aproximadamente 5 ng/ml en aproximadamente 5 minutos o menos; o en la que la composición proporciona un nivel en plasma sanguíneo de sumatriptán mayor o igual de aproximadamente 10 ng/ml en aproximadamente 15 minutos o menos.

45 La composición de la invención puede comprender aproximadamente 20 mg de sumatriptán y proporcionar un nivel en plasma sanguíneo de sumatriptán mayor o igual de aproximadamente 16 ng/ml en aproximadamente 20 minutos o menos.

50 El alquilsacárido de la composición de la invención se puede seleccionar entre undecil-beta-D-maltósido, dodecil-beta-D-maltósido, tridecil-beta-D-maltósido, tetradecil-beta-D-maltósido, o una combinación de los mismos;

55 y en la que la composición proporciona una cantidad reducida pero terapéuticamente eficaz del agonista del receptor 5-HT a un sujeto con necesidad del mismo, y en la que el área bajo la curva (AUC) es aproximadamente igual en comparación con la AUC proporcionada por una cantidad terapéuticamente eficaz aumentada del agonista del receptor 5-HT administrada en ausencia de alquilsacárido; o en la que la composición proporciona una AUC 0-1 h para el agonista del receptor 5-HT de aproximadamente 1,3 veces, 1,5 veces, o mayor en comparación con una AUC 0-1 h correspondiente proporcionada en ausencia del alquilsacárido.

60 En una realización, la composición de la invención es para su uso en el tratamiento de comienzo rápido de dolor por migraña en la que la composición exhibe un Tmax de aproximadamente 30 minutos o menos en el sujeto.

65 En una realización, la composición de la invención es para su uso en el tratamiento de reincidencia de dolor por migraña en la que la composición proporciona un Tmax de menos de aproximadamente 20 minutos.

En la siguiente divulgación, un "alquilglucósido" o "tensioactivo" cuando se usa en el contexto de la invención, es un alquilsacárido, en la que el alquilsacárido comprende una maltosa unida mediante unión glucosídica a una cadena de alquilo que comprende entre 10 y 16 carbonos y en la que la concentración de alquilsacárido es aproximadamente de un 0,05 % a un 2 %, y un "fármaco" es una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor 5-HT seleccionado entre sumatriptán, naratriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán, zolmitriptán, una sal de los mismos, o las combinaciones de los mismos.

La presente invención se basa, en parte, en el desarrollo de una composición terapéutica que contiene un agente potenciador de fármaco útil para aumentar la absorción y biodisponibilidad del fármaco, mientras que al mismo tiempo evita diversos efectos tóxicos adversos del fármaco. En particular, los agentes potenciadores de fármaco de la invención contienen un tensioactivo no tóxico que consiste en al menos un alquil glucósido y opcionalmente un éster de alquilo de sacárido. Una ventaja de las composiciones terapéuticas de la invención es que permiten la administración y el suministro de agentes terapéuticos con altas biodisponibilidades a concentraciones de agentes potenciadores que son drásticamente inferiores a sus denominados "niveles sin ningún efecto adverso observable" (NOAEL). Por lo tanto, la presente divulgación proporciona composiciones, incluyendo alquil glucósidos y/o ésteres de alquilo de sacárido y un agente terapéutico (por ejemplo, moléculas orgánicas de fármaco de molécula pequeña, péptidos de bajo peso molecular tales como Exenatida, GLP-1 y similares, proteínas, y polímeros terapéuticos no peptídicos tales como heparina de bajo peso molecular y ARN inhibidor), métodos de administración y de uso de las composiciones, por ejemplo, a través de una ruta de suministro oral, ocular, nasal, nasolacrimal, por inhalación o pulmonar, a la cavidad oral (sublingual o célula bucal) o al líquido cefalorraquídeo (CSF), y métodos de mejora de una patología en un sujeto por administración de tales composiciones.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición de tensioactivo que tiene al menos un alquil glucósido y cuando se remezcla, mezcla o combina con un agente terapéutico, un fármaco, un compuesto biológicamente activo, el tensioactivo estabiliza la actividad biológica y aumenta la biodisponibilidad del fármaco.

Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona una composición terapéutica que tiene al menos un compuesto biológicamente activo y al menos un tensioactivo, en la que el tensioactivo consiste además en al menos un alquilglucósido y éster de alquilo de sacárido o éster de sacarosa y en la que la composición terapéutica estabiliza el compuesto biológicamente activo durante al menos aproximadamente 6 meses, o más, y de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 25 °C.

La divulgación también proporciona un método para administrar una composición terapéutica que tiene un tensioactivo que incluye al menos un alquil glucósido y/o un éster de alquilo de sacárido remezclado, mezclado o combinado con al menos un agente terapéutico, o un fármaco, o un compuesto biológicamente activo, y administrado o suministrado a un sujeto, en el que el alquilo tiene de aproximadamente 10 a 24, de 10 a 20, de 10 a 16, o de 10 a 14 átomos de carbono, en el que el tensioactivo aumenta la estabilidad y biodisponibilidad del agente terapéutico.

En otro aspecto más, la divulgación proporciona un método para aumentar la absorción de un compuesto de bajo peso molecular en el sistema circulatorio de un sujeto por administración del compuesto a través de una ruta de suministro oral, ocular, nasal, nasolacrimal, por inhalación o pulmonar, a la cavidad oral (sublingual o célula bucal), o al CSF cuando se remezcla, mezcla o combina con una cantidad de aumento de absorción de un tensioactivo adecuado, en la que el tensioactivo es un alquilo hidrófobo no tóxico y no iónico unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo. Tales compuestos de bajo peso molecular incluyen, pero no se limitan a, nicotina, interferón, PYY, GLP-1, exendina-4 sintética, hormona paratiroidea, hormona del crecimiento humana, o una molécula orgánica pequeña. Algunos compuestos de bajo peso molecular adicionales incluyen oligonucleótidos antisentido o moléculas de ARN interferente (por ejemplo, ARNip o ARNi).

La presente divulgación también proporciona un método para tratar diabetes que incluye administrar a un sujeto con necesidad del mismo a través de suministro oral, ocular, nasal, nasolacrimal, por inhalación o pulmonar, o a la cavidad oral (sublingual o célula bucal), una cantidad reductora de glucosa en sangre de una composición farmacéutica, por ejemplo, un agente mimético de incretina o un equivalente funcional del mismo, y una cantidad de aumento de absorción de un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo, para aumentar de ese modo la absorción del agente mimético de incretina o la insulina y disminuir el nivel de glucosa en sangre y tratar la diabetes en el sujeto.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar insuficiencia cardiaca congestiva en un sujeto que incluye administrar al sujeto con necesidad del mismo a través de una ruta de suministro oral, ocular, nasal, nasolacrimal, o por inhalación, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un péptido GLP-1 o un equivalente funcional del mismo, y una cantidad de aumento de absorción de un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo, para tratar de ese modo al sujeto.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar obesidad o diabetes asociada a obesidad en un sujeto que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo a través de una ruta de suministro oral,

ocular, nasal, nasolacrimal, por inhalación o al CSF, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un péptido PYY o un equivalente funcional del mismo, y una cantidad de aumento de absorción de un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo, para tratar de ese modo al sujeto.

5 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para aumentar la absorción de un compuesto terapéutico de bajo peso molecular en el sistema circulatorio de un sujeto por administración a través de una ruta de suministro oral, ocular, nasal, nasolacrimal, por inhalación o al CSF del compuesto y una cantidad de aumento de absorción de un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo, en la que el compuesto es de aproximadamente 1-30 kD, con la condición de que el compuesto no sea insulina, calcitonina o glucagón cuando la ruta de administración es oral, ocular, nasal, o nasolacrimal.

15 La presente divulgación también proporciona un método para aumentar la absorción de un compuesto terapéutico de bajo peso molecular en el sistema circulatorio de un sujeto por administración a través de una ruta de suministro oral, ocular, nasal, nasolacrimal, por inhalación o pulmonar, a la cavidad oral (sublingual o célula bucal) o al CSF del compuesto y una cantidad de aumento de absorción de un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo, en la que el compuesto es de aproximadamente 1-30 kD, con la condición de que el sujeto no tenga diabetes cuando el suministro es a través de las rutas oral, ocular, nasal o nasolacrimal.

20 En un aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que tiene un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de Exenatida (exendina-4) en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que tiene un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de GLP-1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que tiene un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de nicotina en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de interferón en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que tiene un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de PYY en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que tiene un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de hormona paratiroidea en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que tiene un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido que tiene un peso molecular de aproximadamente 1-75 kD en un vehículo farmacéuticamente aceptable, con la condición de que el péptido no sea insulina, calcitonina, y glucagón.

55 En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que tiene un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz eritropoyetina en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que tiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido en combinación con una cantidad de aumento de absorción de un alquilglucósido. El oligonucleótido puede ser un oligonucleótido antisentido o moléculas de ARN interferente, tales como ARNip o ARNi. El oligonucleótido tiene por lo general un peso molecular de aproximadamente 1-20 kD y es de aproximadamente 1-100, 1-50, 1-30, 1-25 o 15-25 nucleótidos de longitud. En otro aspecto, el oligonucleótido tiene un peso molecular de aproximadamente 5-10 kD. En un aspecto, el alquilglucósido es tetradecil-beta-D-maltósido.

65 En otro aspecto más, la divulgación proporciona un método para aumentar la biodisponibilidad de un oligonucleótido de bajo peso molecular en un sujeto mediante la administración del compuesto con una cantidad de aumento de

absorción de un alquilglucósido, para aumentar de ese modo la biodisponibilidad del compuesto en el sujeto. En un aspecto, el alquilglucósido es tetradecil-beta-D-maltósido.

5 En un aspecto, la invención proporciona una composición para aumentar la absorción de un compuesto en el CSF de un sujeto que tiene administrado por vía intranasal el compuesto y una cantidad de aumento de absorción de un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo.

10 En otro aspecto más, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que tiene un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo en combinación con un agente potenciador del suministro a la mucosa seleccionado entre:

(a) un agente inhibidor de la agregación;

15 (b) un agente modificador de la carga;

(c) un agente de control de pH;

20 (d) un agente inhibidor de enzima degradadora;

(e) un mucolítico o agente de eliminación de mucosidad;

(f) un agente ciliostático;

25 (g) un agente potenciador de la penetración en membranas seleccionado entre:

(i) un tensioactivo; (ii) una sal biliar; (iii) un aditivo de fosfolípido, micela mixta, liposoma, o vehículo; (iv) un alcohol; (v) una enamina; (vi) un compuesto donador de NO; (vii) una molécula anfipática de cadena larga; (viii) un potenciador de la penetración hidrófobo pequeño; (ix) sodio o un derivado de ácido salicílico; (x) un éster de glicerol de ácido acetoacético; (xi) un derivado de ciclodextrina o beta-ciclodextrina; (xii) un ácido graso de cadena media; (xiii) un agente quelante; (xiv) un aminoácido o una sal del mismo; (xv) un N-acetilaminoácido o una sal del mismo; (xvi) una enzima degradadora para un componente de membrana seleccionado; (xvii) un inhibidor de la síntesis de ácidos grasos; (xviii) un inhibidor de la síntesis de colesterol; y (xix) cualquier combinación de los agentes potenciadores de la penetración en membranas enumerados en (i) - (xix);

(h) un agente modulador de la fisiología de unión epitelial;

(i) un agente vasodilatador;

40 (j) un agente potenciador del transporte selectivo; y

(k) un excipiente, vehículo, mucoadhesivo, soporte o especie formadora de complejo estabilizadora del suministro con la que el compuesto se combine, asocie, contenga, encapsule o una de forma eficaz dando como resultado la estabilización del compuesto para suministro potenciado a la mucosa nasal, en la que la formulación del compuesto con los agentes potenciadores de suministro intranasal proporciona un aumento de la biodisponibilidad del compuesto en el plasma sanguíneo del sujeto.

50 En un aspecto, la divulgación proporciona un método para aumentar la absorción de un compuesto de bajo peso molecular en el sistema circulatorio de un sujeto mediante la administración, a través de una ruta de suministro oral, ocular, nasal, nasolacrimal, por inhalación o pulmonar, a la cavidad oral (sublingual o célula bucal) o al CSF de (a) el compuesto; (b) una cantidad de aumento de absorción de un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo; y (c) un agente potenciador del suministro a la mucosa.

55 En un aspecto, la divulgación proporciona un método para controlar la ingesta calórica mediante la administración de una composición que tiene una cantidad terapéuticamente eficaz de exendina-4, o un péptido GLP-1 relacionado, con una cantidad eficaz del alquil sacárido Intravail.

60 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para controlar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto mediante la administración a un sujeto de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de exendina-4, o un péptido GLP-1 relacionado, con una cantidad eficaz del alquil sacárido Intravail.

Además, en otro aspecto, la divulgación proporciona una composición de dosificación de liberación controlada que comprende:

(a) un núcleo que comprende:

(i) al menos un agente terapéutico o fármaco;

(ii) al menos un alquil glucósido y/o éster de alquilo de sacárido; y

(b) al menos un revestimiento de membrana que rodea al núcleo, en la que el revestimiento es impermeable, permeable, semipermeable o poroso y se vuelve más permeable tras el contacto sostenido con los contenidos del tracto gastrointestinal.

En otra realización, la divulgación proporciona un método para administrar una composición de alquilglucósido mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un alquilglucósido que tiene una longitud de cadena de alquilo de aproximadamente 12 a aproximadamente 14 átomos de carbono, al menos un sacárido con actividad antibacteriana, y al menos un agente terapéutico.

Además, en otra realización, la divulgación proporciona una composición que tiene al menos un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en insulina PYY, Exendina-4 u otro péptido GLP-1 relacionado, hormona del crecimiento humana, calcitonina, hormona paratiroidea, péptidos truncados de la hormona paratiroidea tales como PTH 1-34, EPO, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, y GCSF y al menos un alquil sacárido que tiene actividad antibacteriana.

En un aspecto, la invención proporciona una composición de alquil sacárido antibacteriano, que incluye n-dodecil-4-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil- $\beta$ -D-glucopiranosido o n-tetradecil-4-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil- $\beta$ -D-glucopiranosido.

Además, en otro aspecto, la divulgación proporciona una composición acuosa de fármaco para administración transmucosa o transdérmica que tiene al menos un fármaco y al menos un agente antibacteriano en una concentración de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 0,5 %.

En otro aspecto, la divulgación proporciona una formulación de fármaco de dispersión rápida que contiene un material de matriz y un alquilsacárido. La formulación puede tener un Tmax básicamente menor que, y un efecto de primer paso básicamente menor que el observado para una formulación equivalente que no contiene ningún alquilsacárido. En una realización, la formulación puede contener aproximadamente de un 0,1 % a un 10 % de alquilsacárido, y exhibe un Tmax básicamente menor de seis horas y un efecto de primer paso de menos de un 40 %. El alquilglucósido puede ser un alquilglucósido adecuado y en un aspecto preferente es dodecil maltósido, tetradecil maltósido, dodecanoato de sacarosa, o mono y diestearato de sacarosa. La formulación puede incluir una diversidad de compuestos terapéuticos diferentes tales como, pero no limitados a, melatonina, raloxifeno, olanzapina y difenhidramina.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para proporcionar una curva de absorción prolongada mediante la atenuación de la concentración de alquilsacárido en una formulación de fármaco para equilibrar el suministro gástrico y bucal. Por ejemplo, esto se lleva a cabo proporcionando una formulación de fármaco que incluye un material de matriz y un alquilsacárido que tiene un Tmax básicamente menor que, y un efecto de primer paso básicamente menor que el observado para una formulación equivalente que no contiene ningún alquilsacárido.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que tiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de triptán en combinación con una cantidad de aumento de absorción de un alquilglucósido. El análogo de triptán puede ser sumatriptán, rizatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán y/o análogos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización a modo de ejemplo, el análogo de triptán es sumatriptán o un análogo farmacéuticamente aceptable del mismo. En diversas realizaciones, el alquilglucósido es tetradecil-beta-D-maltósido.

En otro aspecto más, la divulgación proporciona un método para aumentar la biodisponibilidad de un análogo de bisfosfonato o un análogo de triptán en un sujeto mediante la administración del compuesto con una cantidad de aumento de absorción de un alquilglucósido, para aumentar de ese modo la biodisponibilidad del compuesto en el sujeto.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra el porcentaje de biodisponibilidad intranasal en comparación con la inyección intravenosa y los coeficientes de variación sujeto a sujeto para MIACALCIN® (calcitonina de salmón) con y sin alquil glucósido.

La Figura 2 es un gráfico que muestra el efecto de la administración intranasal de insulina/0,25 % de TDM (círculos con relleno) y la administración intranasal de insulina sola (círculos sin relleno) en la reducción de los niveles de glucosa en sangre.

5 La Figura 3 es un gráfico que muestra el efecto de la administración intranasal (triángulos cerrados) y por inyección intraperitoneal (IP) (círculos cerrados) de exendina-4/0,25 % de TDM e inyección IP de suero salino solo, menos TDM (círculos abiertos) en la reducción de los niveles de glucosa en sangre después de inyección intraperitoneal (IP) de glucosa (es decir, en el denominado "ensayo de tolerancia a la glucosa").

10 La Figura 4 es un gráfico que muestra la captación de 1 mg de p-Leu-4]OB3 de ratón en un 0,3 % del alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™ A3) por parte de ratones Swiss Webster macho después de la administración mediante una sonda.

15 La Figura 5 es un gráfico que muestra la captación de sumatriptán en un 0,5 % del alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™ A3) por parte de perros para administración tanto oral como rectal.

La Figura 6 es un gráfico de los niveles medios en plasma de pacientes con sumatriptán administrado por vía nasal.

20 La Figura 7 es un gráfico de los niveles medios en plasma de pacientes con sumatriptán administrado por vía nasal.

#### Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se puede entender con mayor facilidad por referencia a la siguiente descripción detallada de realizaciones específicas y a los ejemplos que se incluyen en las mismas.

30 La presente invención se basa en el descubrimiento de que las composiciones terapéuticas que comprenden al menos un fármaco y al menos un tensioactivo, en las que el tensioactivo está comprendido por al menos un alquil glucósido y/o al menos un éster de alquilo de sacárido son composiciones estables, no tóxicas, no irritantes, y antibacterianas que aumentan la biodisponibilidad del fármaco y no tienen ningún efecto adverso observable cuando se administran a un sujeto.

35 Una "composición terapéutica" puede consistir en una mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico, y puede estar compuesta, por ejemplo, por los vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, microgránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otra forma adecuada para su uso. Los vehículos, además de los que se han desvelado anteriormente, pueden incluir glucosa, lactosa, manosa, goma arábica, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos, u otros vehículos adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida, o líquida. Además, se pueden usar sustancias auxiliares estabilizantes, espesantes o agentes colorantes, por ejemplo un agente estabilizante seco tal como triulosa.

40 Un "fármaco" es cualquier compuesto terapéutico, o molécula, o agente terapéutico, o compuesto biológicamente activo, que incluye, pero no se limita a, ácidos nucleicos, moléculas pequeñas, proteínas, polipéptidos o péptidos y similares.

45 La expresión "ácidos nucleicos" o el término "oligonucleótido" también indica ADN, ADNc, ARN, ARNip, ARNi, ARNdc, y similar, que codifica regiones traducidas y sin traducir o inhibe regiones traducidas o sin traducir de genes estructurales que codifican un péptido o proteína o región reguladora. Por ejemplo, un ácido nucleico de la invención puede incluir secuencias de nucleótidos reguladoras sin traducir 5' y 3' así como secuencias traducidas asociadas a un gen estructural. La expresión "ácidos nucleicos" o el término "oligonucleótido" o los equivalentes gramaticales que se usan en el presente documento, se refieren al menos a dos nucleótidos unidos covalentemente entre sí.

50 Además, el término "oligonucleótido" se refiere a estructuras que incluyen partes modificadas tales como restos de azúcar modificados, restos de base modificados o restos de unión a azúcar modificados. Estas partes modificadas funcionan de forma similar a las bases naturales, azúcares naturales y uniones fosfodiéster naturales. Por lo tanto, los oligonucleótidos pueden tener restos de base alterados, restos de azúcar alterados o uniones interazúcar alteradas. Las uniones modificadas pueden ser, por ejemplo, uniones fosforamida, fosfortioato, fosforoditioato, metil fosfonato, fosfotriéster, fosforamidato, O-metilfosforoamidito, o cadenas principales y uniones de ácido nucleico peptídico. Otros análogos pueden incluir oligonucleótidos con cadenas principales positivas, cadenas principales no iónicas y cadenas principales sin ribosa. El ácido nucleico puede ser ADN, tanto genómico como ADNc, ARN o un híbrido, donde el ácido nucleico contiene cualquier combinación de desoxirribonucleótidos y ribonucleótidos, y cualquier combinación de bases naturales o modificadas, incluyendo uracilo, adenina, timina, citosina, guanina, inosina, xantina, hipoxantina, isocitosina, isoguanina, bases halogenadas y similares. Otras modificaciones pueden incluir, por ejemplo, desaza o azapurinas y pirimidinas usadas en lugar de bases de purina y pirimidina

naturales; bases de pirimidina que tienen grupos sustituyentes en las posiciones 5 o 6, bases de purina que tienen grupos sustituyentes alterados o reemplazados en las posiciones 2, 6 u 8, o azúcares que tienen grupos sustituyentes en la posición 2', sustituciones de uno o más de los átomos de hidrógeno del azúcar, o azúcares carbocíclicos o acíclicos.

El término "antisentido", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier composición que contiene una secuencia de ácido nucleico que es complementaria a una secuencia de ácido nucleico específica. La expresión "cadena antisentido" se usa para referirse a una cadena de ácido nucleico que es complementaria a la cadena "sentido". Las moléculas antisentido se pueden producir mediante cualquier método incluyendo síntesis o transcripción. Una vez se introducen en una célula, los nucleótidos complementarios se combinan con las secuencias naturales producidas por la célula para formar cadenas dobles y/o bloquear la transcripción o traducción.

Las moléculas antisentido incluyen oligonucleótidos que comprenden una secuencia de ácido nucleico de cadena individual (ya sea ARN o ADN) capaz de unirse a secuencias diana de ARNm (sentido) o ADN (antisentido) de receptor o ligando. La capacidad para derivar un oligonucleótido antisentido o sentido, se basa en la secuencia de ADNc que codifica una proteína dada. Los oligonucleótidos antisentido o sentido comprenden además oligonucleótidos que tienen cadenas principales de azúcar-fosfodiéster modificadas y en las que tales uniones de azúcar son resistentes a nucleasas endógenas. Tales oligonucleótidos con uniones de azúcar resistentes son estables *in vivo* (es decir, son capaces de resistir la degradación enzimática) pero retienen la secuencia específica para poder unirse a secuencias diana de nucleótidos.

El ARNi es un fenómeno en el que la introducción de ARNdc en un intervalo diverso de organismos y tipos de células causa la degradación del ARNm complementario. En la célula, los ARNdc largos se escinden en ARN interferentes pequeños cortos (por ejemplo, 21-25 nucleótidos) (ARNip), mediante una ribonucleasa. Los ARNip se ensamblan posteriormente con componentes de proteína en un complejo silenciador inducido por ARN (RISC), desenrollándose en el proceso. El RISC activado se une a continuación a transcripciones complementarias mediante interacciones de emparejamiento de bases entre la cadena antisentido de ARNip y el ARNm. El ARNm unido se escinde a continuación y la degradación específica de secuencia del ARNm da como resultado el silenciamiento génico. Como se usa en el presente documento, "silenciamiento" se refiere a un mecanismo mediante el que las células cierran grandes secciones de ADN cromosómico dando como resultado la supresión de la expresión de un gen particular. La maquinaria del ARNi parece haber evolucionado para proteger el genoma de elementos transponibles endógenos y de las infecciones virales. De ese modo, el ARNi se puede inducir mediante la introducción de moléculas de ácido nucleico complementarias al ARNm diana que se degrada.

Otros ejemplos de oligonucleótidos sentido o antisentido incluyen los oligonucleótidos que están unidos covalentemente a restos orgánicos y otros restos que aumentan la afinidad del oligonucleótido por una secuencia diana de ácido nucleico, tal como poli(L-lisina). Además, se pueden unir agentes intercalantes, tales como elipticina, y agentes alquilantes o complejos metálicos a los oligonucleótidos sentido o antisentido para modificar especificidades de unión del oligonucleótido antisentido o sentido para la secuencia diana de nucleótidos.

Un péptido de la invención puede ser cualquier péptido o proteína médicamente o diagnósticamente útil de tamaño pequeño a medio (es decir, hasta aproximadamente 15 kD, 30 kD, 40 kD, 50 kD, 60 kD, 70 kD, 80 kD, 90 kD, 100 kD, por ejemplo). Se describen mecanismos de absorción de polipéptidos mejorados en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.661.130. Las composiciones de la invención se pueden mezclar con la totalidad de tales péptidos, aunque el grado en el que se mejoran los beneficios del péptido puede variar de acuerdo con el peso molecular y las propiedades físicas y químicas del péptido, y el tensioactivo particular usado. Algunos ejemplos de polipéptidos incluyen vasopresina, análogos de polipéptido de vasopresina, desmopresina, glucagón, corticotropina (ACTH), gonadotropina, calcitonina, péptido C de insulina, hormona paratiroidea (PTH), hormona del crecimiento (HG), hormona de crecimiento humana (hGH), hormona de liberación de la hormona del crecimiento (GHRH), oxitocina, hormona de liberación de corticotropina (CRH), somatostatina o análogos de polipéptido de somatostatina, agonistas de gonadotropina o análogos de polipéptido de agonistas de gonadotropina, péptido natriurético auricular humano (ANP), hormona de liberación de tiroxina humana (TRH), hormona estimulante de los folículos (FSH), prolactina, insulina, factor de crecimiento I de tipo insulina (IGF-I) somatomedina-C (SM-C), calcitonina, leptina y el péptido corto derivado de leptina OB-3, melatonina, GLP-1 o péptido 1 de tipo glucagón, GiP, neuropéptido de adenilato ciclasa de la pituitaria, gangliósido GM-1, factor de crecimiento nervioso (NGF), nafarelina, D-tryp6)-LHRH, FGF, antagonistas de VEGF, leuprolide, interferón (por ejemplo,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), heparina de bajo peso molecular, PYY, antagonistas de LHRH, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), ghrelina, y antagonistas de ghrelina. Además, en algunos aspectos, el péptido o proteína se selecciona entre un factor de crecimiento, interleuquina, vacuna de polipéptido, enzima, endorfina, glucoproteína, lipoproteína, o un péptido implicado en la cascada de coagulación de la sangre.

Otros fármacos o compuestos, moléculas y/o agentes terapéuticos incluyen compuestos o moléculas del sistema nervioso central que afectan a neurotransmisores o canales iónicos neuronales (es decir, antidepresivos (bupropión)), agonistas selectivos del receptor 2c de serotonina, agentes anticonvulsivos (topiramato, zonisamida), algunos antagonistas de dopamina, y antagonistas del receptor cannabinoide 1 (rimonabant); agentes de la ruta leptina/insulina/sistema nervioso central (es decir, análogos de leptina, promotores de transporte de leptina y/o

receptores de leptina, factor neurotrófico ciliar (Axokine), neuropéptido Y y antagonistas del péptido relacionado con agouti, proopiomelanocortina, promotores de transcripción regulados por cocaína y anfetamina, análogos de la hormona estimulante de alfa-melanocitos, agonistas del receptor de melanocortina-4, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B, agonistas del receptor del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas, bromocriptina de corta duración (ergoset), agonistas de somatostatina (octreotida), y adiponectina); agentes de la ruta neuronal gastrointestinal (es decir, agentes que aumentan la actividad del péptido 1 de tipo glucagón (extendina-4, liraglutida, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV), proteína YY3-36, ghrelina, antagonistas de ghrelina, análogos de amilina (pramlintida)); y compuestos o moléculas que pueden aumentar la velocidad de descanso metabólico estimuladores/agonistas "selectivos" de Beta-3, antagonistas de hormona concentradora de melanina, análogos de fitostanol, aceites funcionales, P57, inhibidores de amilasa, fragmentos de la hormona del crecimiento, análogos sintéticos de sulfato de deshidroepiandrosterona, antagonistas de la actividad de adipocito 11B-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, agonistas de la hormona liberadora de corticotropina, inhibidores de la síntesis de los ácidos grasos, inhibidores de carboxipeptidasa, inhibidores de lipasa gastrointestinal (ATL962), melatonina, raloxifeno, olanzapeno y difenhidramina.

Otros fármacos o compuestos terapéuticos incluyen fármacos para la osteoporosis, tales como análogos de bisfosfonato. Los análogos de bisfosfonato, también conocidos como difosfonatos, se usan clínicamente para el tratamiento de afecciones tales como osteoporosis, osteítis deformante (enfermedad de Paget en el hueso), metástasis del hueso (con o sin hipercalcemia), mieloma múltiple, osteogénesis imperfecta y otras afecciones que presentan fragilidad del hueso. La clase de fármacos inhibe la acción de los osteoclastos y la reabsorción del hueso. Algunos ejemplos de bisfosfonatos que se mezclan con alquilsacáridos para su uso en las composiciones que se describen en el presente documento incluyen análogos de bisfosfonato tanto que no contienen N como que contienen N. Algunos ejemplos de bisfosfonatos que no contienen N incluyen etidronato (Didronel™), clodronato (Bonefos™, Loron™), tiludronato (Skelid™), y los análogos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Algunos ejemplos de bisfosfonatos que contienen N incluyen pamidronato (Aredia™), neridronato, olpadronato, alendronato (Fosamax™ o Fosamax+D™), ibandronato (Boniva™), risedronato (Actonel™), y zoledronato (Zometa™ o Reclast™), y los análogos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros fármacos o compuestos terapéuticos incluyen fármacos, tales como análogos de triptán. Los análogos de triptán son generalmente una familia de fármacos basados en triptamina que se usan para el tratamiento de migrañas y cefaleas. Su acción se atribuye a su unión a los receptores de serotonina en las terminaciones nerviosas y en los vasos sanguíneos craneales (lo que causa su constricción) y posterior inhibición de liberación de neuropéptidos proinflamatorios. Algunos ejemplos de triptanes que se pueden mezclar con los alquilsacáridos para su uso en las composiciones que se describen en el presente documento incluyen sumatriptán (Imitrex™ y Imigran™), rizatriptán (Maxalt™), naratriptán (Amerge™ y Naramig™), zolmitriptán (Zomig™), eletriptán (Relpax™), almotriptán (Axert™ y Almogran™), frovatriptán (Frova™ y Migard™), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de clorhidrato, sulfato, o benzoato como en naratriptán-HCl; sulfato de sumatriptán, y benzoato de rizatriptán. Las formas salinas de los triptanes exhiben solubilidad acuosa aumentada en comparación con las formas de "base libre" o sin carga, y por lo tanto se ha de entender que en la descripción de las formulaciones acuosas de los diversos triptanos en el presente documento, se pretende que una sal soluble del triptán se añada o se prepare *in situ* por adición del ácido correspondiente (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido benzoico, y similar) a la forma de base libre del triptán.

La composición terapéutica de la invención incluye un fármaco o un agente potenciador de la absorción de un fármaco. El agente potenciador del fármaco es un tensioactivo. El término "tensioactivo" es cualquier agente tensioactivo que modifica la tensión superficial del agua. Por lo general, los tensioactivos tienen un grupo lipófilo y un grupo hidrófilo en la molécula. En términos generales, el grupo incluye jabones, detergentes, emulgentes, agentes dispersantes y humectantes, y varios grupos de antisépticos. Más específicamente, los tensioactivos incluyen esteariltriectanolamina, lauril sulfato sódico, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y monoestearato de glicerina; y polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

El tensioactivo de la invención consiste en al menos un alquil glucósido adecuado. Como se usa en el presente documento, "alquil glucósido" se refiere a cualquier azúcar unido mediante una unión a un alquilo hidrófobo, como se conoce en la técnica. Cualquier alquil glucósido "adecuado" significa el que satisface las características limitantes de la invención, es decir, que el alquil glucósido no sea tóxico ni iónico, y que aumente la absorción de un compuesto cuando se administra al compuesto a través de la ruta nasal. Se pueden determinar los compuestos adecuados usando los métodos que se exponen en el presente documento.

Los alquilglucósidos de la invención se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos, es decir, químicamente, como se describe, por ejemplo, en Rosevear et ál., Biochemistry 19:4108-4115 (1980) o Koeltzow y Urfer, J. Am. Oil Chem. Soc., 61:1651-1655 (1984), el documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.219.656 y el documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.839.318 o enzimáticamente, como se describe, por ejemplo, en Li et ál., J. Biol. Chem., 266:10723-10726 (1991) o Gopalan et ál., J. Biol. Chem. 267:9629-9638 (1992).

Los alquil glucósidos de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a: alquil glucósidos, tales como octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil-, pentadecil-, hexadecil-, heptadecil-, y octadecil-  $\alpha$ - o  $\beta$ -D-maltósido (sintetizados de acuerdo con Koeltzow y Urfer; Anatrace Inc., Maumee, Ohio; Calbiochem, San Diego, Calif.; Fluka Chemie, Suiza); alquil tiomaltósidos, tales como heptil-, octil-, dodecil-, tridecil-, y tetradecil- $\beta$ -D-tiomaltósido (sintetizados de acuerdo con Defaye, J. y Pederson, C., "Hydrogen Fluoride, Solvent and Reagent for Carbohydrate Conversion Technology" en Carbohydrates as Organic Raw Materials, 247-265 (F. W. Lichtenthaler, ed.) VCH Publishers, Nueva York (1991); Ferenci, T., J. Bacteriol, 144:7-11 (1980)) y alquil maltotriósidos (sintetizados de acuerdo con Koeltzow y Urfer). También se desvelan en el presente documento alquil tioglucósidos, tales como heptil- u octil 1-tio  $\alpha$ - o  $\beta$ -D-glucopiranosido (Anatrace, Inc., Maumee, Ohio; véase Saito, S. y Tsuchiya, T. Chem. Pharm. Bull. 33:503-508 (1985)); alquil tiosacarosas (sintetizadas, por ejemplo, de acuerdo con Binder, T. P. y Robyt, J. F., Carbohydr. Res. 140:9-20 (1985)); amidas de ácido carbónico alifáticas de cadena larga de sacarosa  $\beta$ -amino-alkil éteres (sintetizadas de acuerdo con el documento de Patente Austríaca 382.381 (1987); Chem. Abstr., 108:114719 (1988) y Gruber y Greber pág. 95-116); derivados de palatinosa e isomaltamina unidos mediante una unión amida a una cadena de alquilo (sintetizados de acuerdo con Kunz, M., "Sucrose-based Hydrophilic Building Blocks as Intermediates for the Synthesis of Surfactants and Polymers" en Carbohydrates as Organic Raw Materials, 127-153); derivados de isomaltamina unidos mediante urea a una cadena de alquilo (sintetizados de acuerdo con Kunz); ureidos de ácido carbónico alifáticos de cadena larga de sacarosa  $\beta$ -amino-alkil éteres (sintetizados de acuerdo con Gruber y Greber, pág. 95-116); y amidas de ácido carbónico alifáticas de cadena larga de sacarosa  $\beta$ -amino-alkil éteres (sintetizadas de acuerdo con el documento de Patente Austríaca (1987), Chem. Abstr., 108:114719 (1988) y Gruber y Greber, pág. 95-116).

Los tensioactivos de la invención que consisten en un alquil glucósido y opcionalmente un éster de sacarosa tienen índices de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) característicos, que se calculan o se determinan empíricamente (Schick, M. J. Nonionic Surfactants, pág. 607 (Nueva York: Marcel Dekker, Inc. (1967)). El índice HLB es una reflexión directa del carácter hidrófilo del tensioactivo, es decir, cuanto mayor es el índice HLB, más hidrófilo es el compuesto. Los índices HLB se pueden calcular mediante la fórmula:  $(20 \times P_m \text{ componente hidrófilo}) / (P_m \text{ componente hidrófobo} + P_m \text{ componente hidrófilo})$ , donde  $P_m$  = peso molecular (Rosen, M. J., Surfactants and Interfacial Phenomena, pág. 242-245, John Wiley, Nueva York (1978)). El índice HLB es una expresión directa del carácter hidrófilo del tensioactivo, es decir, cuanto mayor es el índice HLB, más hidrófilo es el compuesto. Un tensioactivo preferente tiene un índice HLB de aproximadamente 10 a 20 y un intervalo incluso más preferente de aproximadamente 11 a 15.

Los glucósidos preferentes incluyen maltosa unida mediante unión glucosídica a una cadena de alquilo de 10, 12, 13, 14 o 16 átomos de carbono, por ejemplo, decil-, dodecil- y tetradecil maltósido, etc. Estas composiciones no son tóxicas, dado que se degradan a un alcohol y un oligosacárido, y son anfipáticas.

Los tensioactivos de la invención incluyen un sacárido. Como se usa en el presente documento, un "sacárido" incluye monosacáridos, oligosacáridos o polisacáridos en formas de cadena lineal o anulares, o una combinación de las mismas para formar una cadena de sacárido. Los oligosacáridos son sacáridos que tienen dos o más restos de monosacárido. El sacárido se puede elegir, por ejemplo, entre cualquier especie de sacárido disponible en el mercado en la actualidad o se puede sintetizar. El sacárido de la invención es maltosa.

Los tensioactivos de la divulgación pueden consistir del mismo modo en un éster de sacarosa. Como se usa en el presente documento, los "ésteres de sacarosa" son ésteres de sacarosa de ácidos grasos y son un complejo de sacarosa y ácido graso. Los ésteres de sacarosa pueden tomar numerosas formas debido a los ocho grupos hidroxilo de la sacarosa disponibles para reacción y los numerosos grupos ácido graso, desde el acetato hasta los ácidos grasos superiores más voluminosos, que pueden reaccionar con la sacarosa. Esta flexibilidad significa que se pueden confeccionar numerosos productos y funcionalidades, basándose en el resto de ácido graso usado. Los ésteres de sacarosa tienen usos alimentarios y no alimentarios, especialmente como tensioactivos y emulgentes, con aplicaciones crecientes en compuestos farmacéuticos, cosméticos, detergentes y aditivos alimentarios. Son biodegradables, no tóxicos y suaves para la piel.

Los tensioactivos de la invención tienen un grupo alquilo hidrófobo unido a un sacárido hidrófilo. La unión entre el grupo alquilo hidrófobo y el sacárido hidrófilo es una unión glucosídica (Horton). El glucósido es maltosa unida mediante unión glucosídica a una cadena de alquilo de aproximadamente 10-16 átomos de carbono, por ejemplo, decil-, dodecil- y tetradecil maltósido. De nuevo, estas composiciones son anfipáticas y no tóxicas, debido a que se degradan a un alcohol y un oligosacárido.

Los ejemplos anteriores son ilustrativos de los tipos de glucósidos que se usan en los métodos que se reivindican en el presente documento, pero la lista no es exhaustiva. También se deberían considerar los derivados de los compuestos anteriores que se ajustan a los criterios de las reivindicaciones cuando se elige un glucósido. Todos los compuestos se pueden someter a análisis sistemático para eficacia después de los métodos que se enseñan en el presente documento y en los ejemplos.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar en un formato seleccionado entre el grupo que consiste en un comprimido, una cápsula, un supositorio, una gota, una pulverización, un aerosol y un formato de liberación sostenida o ráfaga retrasada. La pulverización y el aerosol se pueden conseguir a través del uso de un

dispensador apropiado. El formato de liberación sostenida puede ser una inserción ocular, micropartículas erosionables, partículas mucoadhesivas hinchables, micropartículas sensibles al pH, sistemas de nanopartículas/látex, resinas de intercambio iónico y otros geles poliméricos e implantes (Ocusert, Alza Corp., California; Joshi, A., S. Ping y K. J. Himmelstein, documento de Solicitud de Patente WO 91/19481). Estos sistemas mantienen un contacto prolongado del fármaco con la superficie de absorción evitando el lavado y la pérdida no productiva del fármaco. El contacto prolongado del fármaco no es tóxico para la piel ni las superficies de las mucosas.

Las composiciones de tensioactivo de la invención son estables. Por ejemplo, Baudys et ál. en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.726.154 muestran que la calcitonina en una composición líquida acuosa que comprende SDS (dodecil sulfato sódico, un tensioactivo) y un ácido orgánico es estable durante al menos 6 meses. De forma similar, las composiciones de tensioactivo de la presente invención tienen características estabilizantes mejoradas cuando se mezclan con un fármaco. No se requiere ningún ácido orgánico en estas formulaciones. Por ejemplo, la composición de la invención mantiene la estabilidad de las proteínas y los compuestos terapéuticos de péptido durante aproximadamente 6 meses, o más, cuando se mantiene aproximadamente de 4 °C a 25 °C.

La estabilidad de las composiciones de tensioactivo se deben, en parte, a su elevado nivel de ningún efecto adverso observable (NOAEL). La Agencia de Protección Medioambiental (EPA) define el nivel de ningún efecto adverso observable (NOAEL) como el nivel de exposición al que no existe ningún aumento estadística o biológicamente significativo en la frecuencia o gravedad de los efectos adversos entre la población expuesta y su control apropiado. Por lo tanto, la expresión "nivel de ningún efecto adverso observable" (o NOAEL) es la mayor concentración o cantidad de una sustancia, descubierta mediante un experimento u observación, que no causa ninguna alteración adversa detectable de la morfología, capacidad funcional, crecimiento, desarrollo, o vida útil del organismo diana en las condiciones definidas.

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha mostrado que algunos alquilglucósidos tienen unos NOAEL muy elevados, lo que permite un aumento del consumo de estos alquilglucósidos sin ningún efecto adverso. Este informe se puede encontrar en la *world wide web* en [inchem.org/documents/jec-fa/jecmono/v10je11.htm](http://inchem.org/documents/jec-fa/jecmono/v10je11.htm). Por ejemplo, el NOAEL para el dodecanoato de sacarosa, un éster de sacarosa que se usa en productos alimentarios, es aproximadamente 20-30 g/kg/día, por ejemplo, una persona de 70 kg (aproximadamente 154 libras) puede consumir aproximadamente 1400 - 2100 g (o aproximadamente de 3 a 4,6 libras) de dodecanoato de sacarosa por día sin ningún efecto adverso observable. Por lo general, la ingesta diaria aceptable para seres humanos es aproximadamente un 1 % del NOAEL, que se traduce en aproximadamente 14-21 g, o de 14 millones de microgramos a 21 millones de microgramos, por día, indefinidamente. Las definiciones de los NOAEL y otras definiciones relacionadas se pueden encontrar en la *world wide web* en [epa.gov/OCEPATERMS](http://epa.gov/OCEPATERMS). De ese modo, aunque se pueden producir algunos efectos con los niveles de alquil glucósido que se anticipan en la presente invención, los niveles no se consideran adversos, o precursores de efectos adversos.

Por lo tanto, un sujeto tratado con las composiciones de tensioactivo de la invención que tienen al menos un alquil glucósido, por ejemplo, tetradecil maltósido (TDM; o Intravail A), a una concentración de aproximadamente un 0,125 % en peso de alquil glucósido dos veces al día, o tres veces al día, o más, dependiendo del régimen de tratamiento, consume aproximadamente de 200 a 300 microgramos por día totales de TDM. De ese modo, la dosis eficaz del TDM es al menos 1000x veces menor que (es decir, 1/1000) el NOAEL, y está por debajo de un 1 % del NOAEL, que es la ingesta diaria aceptable; o, en este caso, aproximadamente 1/50.000 de la ingesta diaria aceptable. Dicho de otro modo, los alquil glucósidos de la presente invención tienen un NOAEL elevado, de un modo tal que la cantidad o concentración de alquil glucósidos que se usa en la presente invención no causa ningún efecto adverso y se puede consumir de forma segura sin ningún efecto adverso.

Las composiciones de tensioactivo de la invención también son estables debido a que son fisiológicamente no tóxicas y no irritantes. La expresión "no tóxica" significa que la molécula de alquil glucósido tiene una toxicidad suficientemente baja para ser adecuada para administración y consumo humano. Los alquil glucósidos preferentes no son irritantes para los tejidos a los que se aplican. Cualquier alquilglucósido que se usa debería ser de una toxicidad mínima o ninguna toxicidad para la célula, de un modo tal que no cause daño a la célula. Sin embargo, la toxicidad para cualquier alquil glucósido dado puede variar con la concentración del alquil glucósido usado. También es beneficioso que el alquil glucósido elegido se metabolice o se elimine por parte del cuerpo y que este metabolismo o eliminación se realice de una forma tal que no sea perjudicialmente tóxico.

Los ésteres de sacarosa que se desvelan en el presente documento pueden servir como agentes antibacterianos. Un agente es un agente o sustancia "antibacteriano" si el agente o su equivalente destruye bacterias, o suprime el crecimiento o la reproducción bacterianos. Se ha informado la actividad antibacteriana de los ésteres de sacarosa y sus ácidos grasos. Tetsuaki et ál. (1997) "Lysis of Bacillus subtilis cells by glycerol and sucrose esters of fatty acids," Applied and Environmental Microbiology, 53(3):505-508. Watanabe et ál. (2000) describen que los lauratos de galactosa y fructosa son monoésteres de carbohidrato particularmente eficaces. Watanabe et ál., (2000) "Antibacterial carbohydrate monoesters suppressing cell growth of Streptococcus mutan in the presence of sucrose," Curr Microbiol 41(3): 210-213. Por lo tanto, la presente divulgación no se limita al éster de sacarosa que se describe

en el presente documento, sino que incluye otros ésteres de carbohidrato, incluyendo ésteres de galactosa y fructosa, que suprimen el crecimiento y la reproducción bacterianos.

En general, todos los agentes antimicrobianos útiles son sustancias tóxicas. Véase Sutton y Porter (2002), "Development of the antimicrobial effectiveness test as USP Capítulo < 51>," 56(6): 300-311, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Por ejemplo, los agentes antimicrobianos usados habitualmente tales como cloruro de benzalconio son altamente tóxicos como se demuestra mediante estudios de micrografías electrónicas en las que se observan alteraciones significativas de las superficies mucociliares a concentraciones de benzalconio muy lejos de las que se usan habitualmente en formulaciones intranasales. Véase, por ejemplo, Sebahattin Cüreoglu, Murat Akkus, Üstün Osma, Mehmet Yaldiz, Faruk Oktay, Belgin Can, Cengiz Güven, Muhammet Tekin, y Faruk Meriç (2002), "The effect of benzalkonium chloride an electron microscopy study," *Eur Arch Otorhinolaryngol* 259 :362-364.

El tensioactivo de la composición se formula preferentemente para ser compatible con los demás componentes presentes en la composición. En las composiciones líquidas, o de gel, o de cápsula, o inyectables, o de pulverización, el tensioactivo se formula de la forma más preferente de un modo tal que estimule, o al menos no degrade, la estabilidad de cualquier proteína o enzima en estas composiciones. Además, la invención optimiza la concentración al mantener la concentración de potenciador de la absorción tan baja como sea posible, mientras se mantiene el efecto deseado.

Las composiciones de la invención, cuando se administran a un sujeto, producen un suministro potenciado a la mucosa del compuesto o compuestos biológicamente activos, o fármaco, con una concentración de pico (o Cmax) del compuesto o compuestos en un tejido, o fluido, o en plasma sanguíneo del sujeto que es aproximadamente un 15 %, un 20 %, o un 50 % o mayor en comparación con la Cmax del compuesto o compuestos en un tejido (por ejemplo, SNC), o fluido, o plasma sanguíneo después de inyección intramuscular de una concentración equivalente del compuesto o compuestos al sujeto.

La medida de la cantidad del fármaco o el compuesto o compuestos que alcanza el torrente sanguíneo en un período establecido de tiempo, por ejemplo 24 horas, también se puede calcular mediante la representación de la concentración de fármaco en sangre a diversos tiempos durante un periodo de 24 horas o mayor y a continuación midiendo el área bajo la curva (AUC) entre 0 y 24 horas. De forma similar, también se puede determinar una medida de la eficacia del fármaco desde un tiempo a la concentración máxima (Tmax) del compuesto o compuestos biológicamente activos en un tejido (por ejemplo, SNC) o fluido o en el plasma sanguíneo del sujeto entre aproximadamente 0,1 y 1,0 horas. Las composiciones terapéuticas de la invención aumentan la velocidad de inicio de la acción del fármaco (es decir, reducen el Tmax) en un factor de aproximadamente 1,5 veces a 2 veces.

Además, las composiciones o formulaciones terapéuticas se adaptan a un formato para suministro intranasal. Las rutas adecuadas para administración o suministro de composiciones terapéuticas de la divulgación pueden incluir, por ejemplo, oral, ocular, nasal, nasolacrimal, por inhalación o pulmonar, a la cavidad oral (sublingual o célula bucal), administración transmucosa, vaginal, rectal, suministro parenteral, incluyendo suministro intramuscular, subcutáneo, intravenoso, intraperitoneal, o al CSF. Además, el modo de suministro, por ejemplo, líquido, gel, comprimido, pulverización, etc. también dependerá del método de suministro al sujeto.

Además, las composiciones terapéuticas de la invención pueden consistir en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" es un agente acuoso o no acuoso, por ejemplo alcohólico u oleaginoso, o una mezcla de los mismos, y puede contener un tensioactivo, emoliente, lubricante, estabilizante, colorante, perfume, conservante, ácido o base para ajuste del pH, un disolvente, emulgente, agente gelificante, hidratante, estabilizante, agente humectante, agente de liberación temporal, humectante, u otro componente incluido de forma habitual en una forma particular de composición farmacéutica. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas tales como agua o solución salina fisiológicamente tamponada u otros disolventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, y aceites tales como aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener compuestos fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, para estabilizar o para aumentar la absorción del inhibidor específico, por ejemplo, carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizantes o excipientes. Un vehículo farmacéuticamente aceptable también se puede seleccionar entre sustancias tales como agua destilada, alcohol bencílico, lactosa, almidones, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido alginico, sílice coloidal, dióxido de titanio, y agentes aromatizantes.

Además, para disminuir la susceptibilidad de los alquil sacáridos o ésteres de alquilo de sacárido a la escisión hidrolítica del fármaco, se pueden sustituir diversos átomos de oxígeno de los fármacos por azufre (Defaye, J. y Gelas, J. en *Studies in Natural Product Chemistry* (Atta-ur-Rahman, ed.) Vol. 8, pág. 315-357, Elsevier, Ámsterdam, 1991). Por ejemplo, el heteroátomo del anillo de azúcar puede ser oxígeno o azufre, o la unión entre los monosacáridos de un oligosacárido puede ser oxígeno o azufre (Horton, D. y Wander, J. D., "Thio Sugars and Derivates," *The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry*, 2ª Ed. Vol. IB, (W. Reyman y D. Horton eds.), pág. 799-842, (Academic Press, Nueva York), (1972)). Los oligosacáridos pueden tener configuración anomérica  $\alpha$  (alfa) o  $\beta$

(beta) (véase Pacsu, E., et ál. en *Methods in Carbohydrate Chemistry* (R. L. Whistler, et ál., eds.) Vol. 2, pág. 376-385, Academic Press, Nueva York 1963).

Se puede preparar una composición de la invención en forma de comprimido por mezcla de un agente terapéutico o fármaco y un alquil glucósido y/o éster de alquilo de sacárido de acuerdo con la invención, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo manitol, almidón de maíz, polivinilpirrolidona o similar, granulación de la mezcla y finalmente compresión en presencia de un vehículo farmacéutico tal como almidón de maíz, estearato de magnesio o similar. Si fuera necesario, la formulación preparada de ese modo puede incluir un revestimiento o cubierta de azúcar de un modo tal que el principio activo se libere de forma gradual, por ejemplo, en el medio de pH apropiado.

La expresión "revestimiento entérico" es un polímero que reviste, rodea, o forma una capa, o membrana alrededor de la composición terapéutica o núcleo. Además, el revestimiento entérico puede contener un fármaco que es compatible o incompatible con el revestimiento. Un comprimido de la composición puede incluir un polímero de revestimiento entérico con un fármaco compatible que disuelve o libera el fármaco a niveles de pH superiores (por ejemplo, pH mayor que 4,0, mayor que 4,5, mayor que 5,0 o mayor) y no a niveles bajos de pH (por ejemplo, pH 4 o menos); o a la inversa.

En una realización preferente, forma de liberación dependiente de dosis de la invención es un comprimido que comprende:

(a) un núcleo que comprende:

(i) un agente terapéutico o fármaco;

(ii) un tensioactivo que comprende al menos un alquil glucósido y/o éster de alquilo de sacárido; y

(b) al menos un revestimiento de membrana que rodea al núcleo, en la que el revestimiento es un revestimiento impermeable, permeable, semipermeable o poroso y se vuelve más permeable o poroso tras entrar en contacto con un entorno acuoso de un pH definido.

El término "membrana" es sinónimo de "revestimiento", o los equivalentes del mismo. Los términos se usan para identificar una región de un medicamento, por ejemplo, un comprimido, que es impermeable, permeable, semipermeable o porosa para una solución o soluciones acuosas o fluido o fluidos corporales, y/o para el agente o agentes terapéuticos o fármaco o fármacos encapsulados en la misma. Si la membrana es permeable, semipermeable o porosa para el fármaco, el fármaco se puede liberar a través de las aberturas o poros de la membrana en solución o *in vivo*. La membrana porosa se puede fabricar mecánicamente (por ejemplo, taladrando orificios o poros microscópicos en la capa de membrana usando un láser), o se puede impartir debido a las propiedades fisicoquímicas del polímero o polímeros de revestimiento. Los polímeros de membrana o revestimiento de la invención se conocen bien en la técnica, e incluyen ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, ésteres-éteres de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato propionato de celulosa, y acetato butirato de celulosa. Se describen otros polímeros adecuados en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 3.845.770, 3.916.899, 4.008.719, 4.036.228 y 4,11210.

Además, el revestimiento entérico de acuerdo con la divulgación puede incluir un plastificante, y una cantidad suficiente de hidróxido de sodio (NaOH) para conseguir o ajustar el pH de la suspensión en solución o *in vivo*. Algunos ejemplos de plastificantes incluyen citrato de trietilo, triacetina, sebacato de tributilo, o polietilenglicol. También se pueden usar otros agentes alcalinizantes, incluyendo hidróxido de potasio, carbonato de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, óxido de magnesio, e hidróxido de magnesio para conseguir o ajustar el pH de la suspensión en solución o *in vivo*.

Por lo tanto, en una realización de la divulgación, se puede diseñar un revestimiento entérico para liberar un cierto porcentaje de un fármaco o fármacos en ciertos medios con un cierto pH o intervalo de pH. Por ejemplo, la composición terapéutica de la invención puede incluir al menos un revestimiento entérico que reviste o protege al menos un fármaco que es químicamente inestable en un entorno ácido (por ejemplo, el estómago). El revestimiento entérico protege el fármaco del entorno ácido (por ejemplo, pH < 3), mientras se libera el fármaco en ubicaciones que son menos ácidas, por ejemplo, regiones del intestino delgado y grueso donde el pH es 3, o 4, o 5, o mayor. Un medicamento de esta naturaleza viajará desde una región del tracto gastrointestinal a otra, por ejemplo un fármaco tardará de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas en moverse desde el estómago al intestino delgado (duodeno, yeyuno e ileon). Durante este paso o tránsito, el pH cambia de aproximadamente 3 (por ejemplo, estómago) a 4, o 5, o a aproximadamente un pH de 6 o 7 o mayor. De ese modo, el revestimiento entérico permite que el núcleo que contiene el fármaco permanezca básicamente intacto, y previene la liberación prematura del fármaco o que el ácido penetre y desestabilice el fármaco.

Algunos ejemplos de polímeros entéricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, copolímero de ácido metacrílico, laca, acetato



SYMLIN® (acetato de pramlintida; amilina sintética; diabetes), desmopresina, glucagón, ACTH (corticotropina), péptido C de insulina, GHRH y análogos (GnRHa), hormona de liberación de la hormona del crecimiento, oxitocina, hormona de liberación de corticotropina (CRH), péptido natriurético auricular (ANP), hormona de liberación de tiroxina (TRHrh), hormona estimulante de los folículos (FSH), prolactina, tobramicina ocular (infecciones corneales), vasopresina, desmopresina, Fuzeon (Roche; inhibidor de la fusión del VIH MW 4492), y Eptifibatida.

Además, el experto en la materia ha de entender que se pueden variar el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular con necesidad de tratamiento y dependerán de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la actividad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, modo y momento de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el hospedador que experimenta terapia.

Se ha mostrado que los alquil glucósidos, particularmente los alquilmaltósidos y más específicamente, dodecilmaltósido (DDM) y tetradecilmaltósido (TDM), estabilizan la insulina en solución y evitan la agregación del péptido. Hovgaard et ál., "Insulin Stabilization y GI absorption," J. Control. Rel., 19 (1992) 458-463, citado en Hovgaard et ál., "Stabilization of insulin by alkylmaltosides: A spectroscopic evaluation," Int. J. Pharmaceutics 132 (1996) 107-113 (en lo sucesivo en el presente documento, "Hovgaard-1"). Además, Hovgaard-1 muestra que incluso después de 57 días, el complejo DDM-insulina permaneció estable y poseyó una actividad biológica casi total. Se postula que la estabilidad del complejo se debe a la longitud del grupo alquilo (número de átomos de carbono) y a la mayor proporción de la mejor proporción de DDM con respecto a insulina (por ejemplo, 4:1 y 16:1; véase la Figura 1 en Hovgaard 1). Sin embargo, de acuerdo con Hovgaard-1, aunque el complejo DDM-insulina fuera estable, no se observó la misma estabilidad para otros maltósidos. Sin embargo, en un estudio relacionado, Hovgaard et ál. (1996) demostraron que cuando se administra por vía oral DDM-insulina a animales *in vivo*, la biodisponibilidad del complejo fue débil (por ejemplo, 0,5 % - 1 % de biodisponibilidad). Hovgaard et ál., "Stabilization of insulin by alkylmaltoside. B. Oral absorption in vivo in rats," Int. J. Pharmaceutics 132 (1996) 115-121 (Hovgaard-2). Por lo tanto, un aspecto mejorado de la invención es que el tensioactivo aumenta la biodisponibilidad de un fármaco en los tejidos, órganos, sistema, etc. diana, así como aumenta la estabilidad del fármaco.

Por lo tanto, un aspecto de la invención es proporcionar composiciones terapéuticas que tienen al menos un fármaco y un tensioactivo, en las que el tensioactivo consiste además en al menos una formulación de alquil glucósido y opcionalmente un éster de alquilo de sacárido que mejora la biodisponibilidad del fármaco. La determinación de la biodisponibilidad de las formulaciones de fármacos se describe en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "biodisponibilidad" es la velocidad y el grado en los que la sustancia activa, o el resto, alcanza la circulación sistémica como fármaco intacto. La biodisponibilidad de cualquier fármaco dependerá de lo bien que se absorba y de la cantidad que escape sin retirarse del hígado.

Para determinar la biodisponibilidad absoluta, se miden el fármaco sometido a ensayo y el modo de administración frente a una dosis de referencia intravenosa. La biodisponibilidad de la dosis intravenosa es un 100 % por definición. Por ejemplo, se administran inyecciones intravenosas a animales o voluntarios humanos y las dosis orales correspondientes de un fármaco. Se toman muestras urinarias o de plasma durante un periodo de tiempo y se determinan los niveles del fármaco durante ese período.

Las áreas bajo la curva (AUC), de la concentración de fármaco en plasma frente a curvas de tiempo, se representan para las dosis tanto intravenosa como oral, y el cálculo de la biodisponibilidad de ambas formulaciones es por proporción simple. Por ejemplo, si se administran las mismas dosis intravenosa y oral, y la AUC oral es un 50 % de la AUC intravenosa, la biodisponibilidad de la formulación oral es un 50 %. Se ha de observar que la biodisponibilidad de cualquier fármaco se debe a numerosos factores que incluyen la absorción incompleta, la eliminación en el primer paso o una combinación de estas (que se discute más adelante). Además, la concentración de pico (o  $C_{max}$ ) de la concentración de fármaco en plasma también se mide con respecto a la concentración de pico ( $C_{max}$ ) de la concentración de fármaco en plasma después de inyección intramuscular (IM) de una concentración equivalente de fármaco. Además, el tiempo para la concentración máxima (o  $t_{max}$ ) del fármaco en plasma es aproximadamente de 0,1 a 1,0 horas.

Para determinar la biodisponibilidad relativa de más de una formulación de un fármaco (por ejemplo una formulación de fármaco de de alquil glucósido o éster de alquilo de sacárido), se evalúan la biodisponibilidades de las formulaciones unas frente a otras dado que uno o ambos fármacos se podrían someter a una eliminación en el primer paso (que se discute más adelante) y de ese modo no detectarse. Por ejemplo, se evalúa una primera formulación oral frente a una segunda formulación oral. La segunda formulación oral se usa como referencia para evaluar la biodisponibilidad de la primera. Este tipo de estudio proporciona una medida del rendimiento relativo de dos formulaciones en la obtención de un fármaco absorbido.

Las biodisponibilidades de los fármacos son inconsistentes y varían en gran medida de un fármaco a otro. Por ejemplo, la biodisponibilidad de la pulverización nasal de MIACALCIN® (calcitonina de salmón de Novartis), una medicación de prescripción para el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica en las mujeres, tiene una biodisponibilidad media de aproximadamente un 3 % (el intervalo es un 0,3 %-30,6 %; véase la Figura 1). La hoja de

información de producto de MIACALCIN® se puede encontrar en la *world wide web* en [miacalcin.com/info/howWorks/in-dex.jsp](http://miacalcin.com/info/howWorks/in-dex.jsp) y [drugs.com/PDR/Miacalcin\\_Nasal\\_Spray.html](http://drugs.com/PDR/Miacalcin_Nasal_Spray.html). Los datos de MIACALCIN®, que se obtuvieron por parte de diversos investigadores usando diferentes métodos y sujetos humanos, muestran una gran variabilidad en la biodisponibilidad del fármaco, por ejemplo, en voluntarios normales solo ~3 % de la dosis administrada por vía nasal está biodisponible, en comparación con la misma dosis administrada por inyección intramuscular (instrucciones de producto de MIACALCIN®). Esto representa dos órdenes de magnitud de variabilidad y es indeseable para el consumidor.

La mala biodisponibilidad de un fármaco también se puede observar en NASCOBAL® (Nastech), o cianocobalamina, que se usa para el tratamiento y mantenimiento del estado hematológico de pacientes que se encuentran en remisión después de terapias intramusculares de vitamina B<sub>12</sub>. Se administró la formulación de gel por vía intranasal y se comparó la biodisponibilidad de B<sub>12</sub> con inyecciones intramusculares de B<sub>12</sub>. Las concentraciones de pico de B<sub>12</sub> (o el T<sub>max</sub>) se alcanzaron 1-2 horas después de la administración intranasal, y con respecto a la inyección intramuscular, se descubrió que la biodisponibilidad del gel nasal de B<sub>12</sub> era de aproximadamente un 8,9 % (intervalos de confianza del 90 %, de un 7,1 % a un 11,2 %).

Los alquil glucósidos de la presente invención incluyen cualquier compuesto conocido en la actualidad o que se descubra posteriormente. Los fármacos que son particularmente adecuados para la mezcla con los alquil glucósidos de la invención son los que son difíciles de administrar mediante otros métodos, por ejemplo fármacos que se degradan en el tracto gastrointestinal (GI) o los que no se absorben bien en el tracto GI, o fármacos que se pueden autoadministrar a través de una ruta de suministro ocular, nasal, nasolacrimal, por inhalación, o al CSF en lugar de los métodos tradicionales tales como inyección. Algunos ejemplos específicos incluyen péptidos, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos y otras macromoléculas, por ejemplo, hormonas peptídicas, tales como insulina y calcitonina, encefalinas, glucagón y agentes hipoglucémicos tales como tolbutamida y gliburida, y agentes que se absorben mal por las rutas enterales, tales como griseofulvina, un agente antifúngico. Otros compuestos incluyen, por ejemplo, nicotina, interferón (por ejemplo, alfa, beta, gamma), PYY, GLP-1, exendina-4 sintética (Exenatida), hormona paratiroidea, y hormona del crecimiento humana u otros péptidos y proteínas de bajo peso molecular.

Alternativamente, la biodisponibilidad de un fármaco se puede determinar por medida de los niveles de la eliminación en el primer paso del fármaco por parte del hígado. Las composiciones de alquil glucósidos y opcionalmente éster de alquilo de sacárido de la invención administradas por vía intranasal o a través de la cavidad oral (sublingual o célula bucal) no entran en el sistema sanguíneo porta hepático, evitando de ese modo la eliminación en el primer paso por parte del hígado. La elusión de la eliminación en el primer paso de estas formulaciones por parte del hígado se describe en el presente documento. La expresión "eliminación hepática en el primer paso" es el grado en el que se retira el fármaco por parte del hígado durante su primer paso en la sangre porta a través del hígado a la circulación sistémica. También se denomina metabolismo de primer paso o extracción de primer paso.

Las dos rutas principales de eliminación de fármacos del cuerpo son excreción por parte de los riñones mediante la cual el fármaco no cambia; y eliminación por parte del hígado, mediante la cual el fármaco se metaboliza. El equilibrio entre estas dos rutas depende de la eficacia relativa de los dos procesos. La presente invención describe en el presente documento la eliminación por parte del hígado o eliminación hepática. La eliminación hepática en el primer paso se describe por Birkett et ál. (1990 y 1991). Birkett et ál., *Aust Prescr*, 13(1990):88-9; y Birkett et ál., *Austra Prescr* 14:14-16 (1991).

El fármaco que transporta la sangre desde la circulación sistémica entra en el hígado a través de la vena porta, y el hígado a su vez extrae un cierto porcentaje o proporción (es decir, 0,5 o un 50 %) de ese fármaco. El resto (es decir, 0,2 o un 20 %) vuelve a entrar en la circulación sistémica a través de la vena hepática. Esta tasa de eliminación del fármaco se denomina proporción de extracción hepática. Es la fracción del fármaco en la sangre que se retira (o extrae) de forma irreversible durante el primer paso de la sangre a través del hígado. Si no se extrae ninguna cantidad de fármaco, la proporción de extracción hepática es cero. Por el contrario, si el fármaco se extrae en gran medida en el primer paso a través del hígado, la proporción de extracción hepática puede ser tan alta como un 100 % o 1,0. En general, la eliminación del fármaco por parte del hígado depende en ese caso de la velocidad de suministro de ese fármaco al hígado (o el flujo sanguíneo hepático), y de la eficacia de retirada de ese fármaco (o la proporción de extracción).

Por lo tanto, la ecuación neta que se usa para determinar la eliminación hepática es:

$$\text{(Eliminación hepática - flujo sanguíneo)} = \frac{\text{(fracción sin unir * eliminación intrínseca)}}{\text{(fracción sin unir * eliminación intrínseca)}} \quad (1)$$

La "fracción sin unir" de fármaco depende de lo firmemente unido que esté el fármaco a las proteínas y las células de la sangre. En general, es solo este fármaco sin unir (o libre) el que está disponible para difusión desde la sangre a la célula hepática. En ausencia de flujo sanguíneo hepático y unión a proteínas, la "eliminación intrínseca" es la capacidad del hígado para retirar (o metabolizar) ese fármaco. En términos bioquímicos, es una medida de la actividad enzimática hepática para un sustrato de fármaco particular. De nuevo, aunque la eliminación intrínseca puede ser elevada, los fármacos no se pueden eliminar con mayor rapidez de la que se presentan en el hígado. En

términos sencillos, existen dos situaciones: cuando la actividad enzimática hepática es muy elevada o muy baja (es decir, alta proporción de extracción o baja proporción de extracción).

Cuando la actividad enzimática es baja, la ecuación se simplifica a:

$$\text{Eliminación hepática} = \text{fracción sin unir} * \text{eliminación intrínseca} \quad (2)$$

La eliminación depende entonces del flujo sanguíneo, pero en su lugar depende directamente del grado de unión a proteínas en la sangre y la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármaco hacia ese fármaco.

Por el contrario, cuando la actividad enzimática hepática es elevada, la ecuación es:

$$\text{Eliminación hepática} = \text{flujo sanguíneo hepático} \quad (3)$$

En este escenario, debido a que las enzimas son tan activas el hígado retira la mayoría del fármaco presentado y la proporción de extracción es elevada. De ese modo, el único factor que determina la eliminación hepática real es la velocidad de suministro de fármaco al hígado (o flujo sanguíneo hepático).

La eliminación hepática en el primer paso es importante debido a que incluso pequeños cambios en la extracción de los fármacos pueden causar grandes cambios en la biodisponibilidad. Por ejemplo, si la biodisponibilidad de un fármaco A mediante administración oral es un 20 % en el momento en que alcanza la circulación sistémica, y el mismo fármaco A mediante administración intravenosa es un 100 %, en ausencia de ningún otro factor de complicación, la dosis oral tendrá que ser por lo tanto 5 veces la dosis intravenosa para conseguir concentraciones en plasma similares.

En segundo lugar, en algunos casos en los que la actividad enzimática hepática es muy elevada, se deberían diseñar las formulaciones de fármaco para que tengan el paso de fármaco directamente a través a la circulación sistémica y evitar la eliminación hepática en el primer paso todas a la vez. Por ejemplo, los fármacos administrados por vía intranasal, sublingual, bucal, rectal, a la vagina, etc., entran directamente en la circulación sistémica y no entran en la circulación sanguínea porta hepática para ser extraídos parcial o completamente por el hígado. Alternativamente, cuando los fármacos no se pueden administrar mediante los medios anteriores, se proporciona un comprimido con al menos una capa de revestimiento entérico para prevenir la liberación del fármaco en el estómago (es decir, entorno altamente ácido). De ese modo, un objetivo de la invención es administrar fármacos que usan estas rutas alternativas.

Además, la eliminación hepática en el primer paso es un factor importante debido a que numerosos pacientes se encuentran en más de un régimen de fármaco, y esto puede causar interacciones de fármaco que aumentan o disminuyen la actividad enzimática hepática; de ese modo se aumenta o disminuye el metabolismo (aumentando o disminuyendo la proporción de extracción hepática) del fármaco de interés.

Por lo tanto, las composiciones terapéuticas de la invención se pueden administrar directamente al sistema circulatorio sistémico y evitar la eliminación hepática en el primer paso. La elusión de la eliminación en el primer paso asegura que estará disponible mayor cantidad del fármaco para el sistema. Dicho de otro modo, al evitar la eliminación hepática en el primer paso, aumenta la biodisponibilidad del fármaco.

La presente divulgación también se refiere a métodos para aumentar la absorción de un compuesto de bajo peso molecular en el sistema circulatorio de un sujeto que comprende administrar a través de una ruta de suministro oral, ocular, nasal, nasolacrimal, por inhalación, o al CSF el compuesto y una cantidad de aumento de absorción de un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo.

La formulación de composición se selecciona de forma apropiada de acuerdo con la ruta de administración, tal como administración oral (preparación oral), administración externa (por ejemplo, pomada), inyección (preparaciones para inyección), y administración mucosa (por ejemplo, bucal y supositorio), etc. Por ejemplo, se pueden usar para formulaciones orales y a la mucosa excipientes (por ejemplo, almidón, lactosa, celulosa cristalina, lactato de calcio, aluminometasilicato de magnesio y silicato anhidro), disgregantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa de calcio), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio y talco), agentes de revestimiento (por ejemplo, hidroxietilcelulosa), y agentes aromatizantes; mientras que para inyecciones se usan solubilizantes y solubilizantes auxiliares capaces de formar inyecciones acuosas (por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica y propilenglicol), agentes de suspensión (por ejemplo, tensioactivo tal como polisorbato 80), reguladores de pH (por ejemplo, ácido orgánico y sal metálica del mismo) y estabilizantes; y se usan para agentes externos solubilizantes acuosos o aceitosos y solubilizantes auxiliares (por ejemplo, alcoholes y ésteres de ácidos grasos), sustancias adherentes (por ejemplo, polímero de carboxi vinilo y polisacáridos) y emulgentes (por ejemplo, tensioactivo). El fármaco y el alquil glucósido se pueden remezclar, mezclar, o combinar junto con los excipientes, disgregantes, polímeros de revestimiento, solubilizantes, agentes de suspensión, etc. anteriores antes

de la administración, o se pueden administrar secuencialmente, en cualquier orden. Es preferente que se mezclen antes de la administración.

La expresión "agente potenciador del suministro a la mucosa" incluye agentes que potencian la liberación o la solubilidad (por ejemplo, desde un vehículo de suministro de formulación), velocidad de difusión, capacidad y temporizar de penetración, captación, tiempo de residencia, estabilidad, semivida eficaz, niveles de concentración de pico o sostenida, eliminación y otras características de suministro a la mucosa deseadas (por ejemplo, según se mide en el sitio de suministro, o en un sitio de actividad diana seleccionado tal como la corriente sanguínea o el sistema nervioso central) de un compuesto o compuestos (por ejemplo, compuesto biológicamente activo). El potenciamiento del suministro a la mucosa se puede producir mediante cualquiera de una diversidad de mecanismos que incluyen, por ejemplo, por aumento de la difusión, transporte, persistencia o estabilidad del compuesto, aumento de la fluidez de membrana, modulación de la disponibilidad o acción de calcio u otros iones que regulan la permeación intracelular o paracelular, solubilización de componentes de membrana de la mucosa (por ejemplo, lípidos), cambio del nivel de sulfhidrilo en proteínas y no proteínas de la mucosa, aumento del flujo de agua a través de la superficie de la mucosa, modulación de la fisiología de la unión epitelial, reducción de la viscosidad de la mucosidad suprayacente al epitelio de la mucosa, reducción de las velocidades de eliminación mucociliares, y otros mecanismos.

Algunos agentes de potenciamiento de suministro a la mucosa a modo de ejemplo incluyen los siguientes agentes y cualquier combinación de los mismos:

(a) un agente inhibidor de la agregación;

(b) un agente modificador de la carga;

(c) un agente de control de pH;

(d) un agente inhibidor de enzima degradadora;

(e) un mucolítico o agente de eliminación de mucosidad;

(f) un agente ciliostático;

(g) un agente potenciador de la penetración en membranas seleccionado entre:

(i) un tensioactivo; (ii) una sal biliar; (iii) un aditivo de fosfolípido, micela mixta, liposoma, o vehículo; (iv) un alcohol; (v) una enamina; (vi) un compuesto donador de NO; (vii) una molécula anfipática de cadena larga; (viii) un potenciador de la penetración hidrófobo pequeño; (ix) sodio o un derivado de ácido salicílico; (x) un éster de glicerol de ácido acetoacético; (xi) un derivado de ciclodextrina o beta-ciclodextrina; (xii) un ácido graso de cadena media; (xiii) un agente quelante; (xiv) un aminoácido o una sal del mismo; (xv) un N-acetilaminoácido o una sal del mismo; (xvi) una enzima degradadora para un componente de membrana seleccionado; (xvii) un inhibidor de la síntesis de ácidos grasos; (xviii) un inhibidor de la síntesis de colesterol; y (xix) cualquier combinación de los agentes potenciadores de la penetración en membranas enumerados en (i) - (xix);

(h) un agente modulador de la fisiología de unión epitelial;

(i) un agente vasodilatador;

(j) un agente potenciador del transporte selectivo; y

(k) un vehículo, excipiente, mucoadhesivo, soporte o especie formadora de complejo estabilizador del suministro con la que el compuesto se combine, asocie, contenga, encapsule o una de forma eficaz dando como resultado la estabilización del compuesto para suministro potenciado a la mucosa nasal, en la que la formulación del compuesto con los agentes potenciadores de suministro intranasal proporciona un aumento de la biodisponibilidad del compuesto en el plasma sanguíneo del sujeto.

Algunos agentes potenciadores del suministro a la mucosa adicionales incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, citrato sódico, propilenglicol, glicerina, ácido ascórbico (por ejemplo, ácido L-ascórbico), metabisulfito sódico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) disódico, cloruro de benzalconio, hidróxido sódico, y las mezclas de los mismos. Por ejemplo, se emplean EDTA o sus sales (por ejemplo, sodio o potasio) en cantidades que varían de aproximadamente un 0,01 % a un 2 % en peso de la composición que contiene el conservante de alquil sacárido.

Los agentes terapéuticos o fármacos de la presente divulgación pueden ser péptidos o proteínas, médica o diagnósticamente útiles, de tamaño pequeño a medio, por ejemplo hasta aproximadamente 15 kD, 30 kD, 50 kD, 75 kD, etc., o una proteína que tiene entre aproximadamente 1-300 aminoácidos o más. Los métodos de la invención

también anticipan el uso de moléculas pequeñas, por ejemplo, un compuesto orgánico que tenga un peso molecular de menos de 3 kD, o menos de 1,5 kD.

Los mecanismos de absorción de fármaco mejorada de acuerdo con la invención son aplicables en términos generales y se deberían aplicar a la totalidad de tales péptidos o proteínas, aunque el grado en el que mejora su absorción puede variar de acuerdo con el peso molecular (PM) y las propiedades fisicoquímicas del péptido o proteína, y el potenciador particular usado. Algunos ejemplos de péptidos o proteínas incluyen vasopresina, análogos de polipéptido de vasopresina, desmopresina, glucagón, corticotropina (ACTH), gonadotropina, calcitonina, péptido C de insulina, hormona paratiroidea (PTH), hormona del crecimiento (HG), hormona del crecimiento humana (hGH), hormona de liberación de la hormona del crecimiento (GHRH), oxitocina, hormona de liberación de corticotropina (CRH), somatostatina o análogos de polipéptido de somatostatina, agonistas de gonadotropina o análogos de polipéptido de agonistas de gonadotropina, péptido natriurético auricular humano (ANP), hormona de liberación de tiroxina humana (TRH), hormona estimulante de los folículos (FSH), y prolactina.

Una composición preferente de la divulgación es el fármaco peptídico Exenatida (o exendina-4) y un alquil glucósido. Exenatida es una versión sintética de exendina-4, y se ha usado en ensayos clínicos por Amylin™ Pharmaceuticals. Exendina-4 es un péptido de bajo peso molecular que es el primero de una nueva clase de medicaciones terapéuticas conocidas como agentes u hormonas miméticos de incretina. Las hormonas de incretina son cualquiera de diversas hormonas y factores gastrointestinales (GI) que actúan como potentes estimuladores de la secreción de insulina, por ejemplo como polipéptido inhibidor gástrico (GIP), péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), o Exenatida, o exendina-4, o los equivalentes de los mismos.

La exendina-4 es un péptido de 39 aminoácidos de origen natural aislado de las secreciones salivares del lagarto monstruo de Gila. Eng et ál., "Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas," *J. Biol. Chem.* 267(15):7402-7405(1992). La exendina exhibe acciones de disminución de la glucosa similares a los péptidos de tipo glucagón, o GLP-1. La Exenatida se está investigando por su potencial para abordar importantes necesidades médicas no satisfechas de mucha gente con diabetes de tipo 2. Los ensayos clínicos sugieren que el tratamiento con Exenatida disminuye la glucosa en sangre hacia niveles diana y se asocia a la pérdida de peso. Los efectos en el control de la glucosa observados con el tratamiento de Exenatida es probable que se deban a varias acciones que son similares a las de la hormona de incretina de origen natural GLP-1 (véase el Ejemplo 7). Estas acciones incluyen la estimulación de la capacidad del cuerpo para producir insulina en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre, inhibición de la liberación de glucagón después de las comidas y ralentización de la velocidad a la que se absorben los nutrientes en la corriente sanguínea. En estudios animales, la administración de Exenatida dio como resultado la conservación y formación de nuevas células beta, las células productoras de insulina en el páncreas, que fracasan a medida que progresa la diabetes de tipo 2.

El uso de Exenatida, agentes miméticos de incretina o equivalentes de los mismos se puede usar para tratar diversas formas de diabetes que incluyen, pero no se limitan a, diabetes inestable, diabetes química o tolerancia a la glucosa deficiente, diabetes gestacional, diabetes insípida, diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica, diabetes insípida de la pituitaria, diabetes latente, diabetes lipoatrófica, diabetes del adulto de aparición en la juventud (MODY), diabetes mellitus (DM), diabetes mellitus de aparición en el adulto (DM de tipo 2), diabetes mellitus insulinodependiente (IDDM, o DM de tipo 1), diabetes mellitus no insulinodependiente (NIDDM), diabetes mellitus juvenil o de aparición en la juventud, diabetes mellitus propensa a la cetosis, diabetes mellitus resistente a la cetosis, diabetes mellitus relacionada con desnutrición (MRDM), diabetes mellitus tropical o tropical pancreática, diabetes mellitus, diabetes preclínica, o diabetes inducida por diversos fármacos, por ejemplo, diabetes inducida por tiazida, diabetes inducida por esteroides, o diversos modelos animales de diabetes que incluyen, pero no se limitan a, diabetes inducida por aloxano y diabetes inducida por perforación.

En otro aspecto, las composiciones terapéuticas de la divulgación se usan para tratar obesidad. La obesidad es un problema habitual tanto en adultos como en adolescentes. Por ejemplo, PYY3-36 (o AC162352) es una hormona que desempeña un papel crítico en la disminución de los apetitos. El péptido fragmento de hormona intestinal PYY3-36 (PYY) reduce el apetito y la ingesta de alimento cuando se infunde a sujetos de peso normal. De forma similar a la hormona de los adipocitos, leptina, PYY reduce la ingesta de alimentos mediante la modulación de los circuitos del apetito en el hipotálamo. Sin embargo, en pacientes obesos existe una resistencia a la acción de la leptina, limitando de ese modo la eficacia terapéutica de la leptina. Otros estudios más muestran que PYY reduce la ingesta de alimentos. La inyección de PYY reveló que comen en promedio un 30 % menos de lo habitual, dando como resultado la pérdida de peso. Por lo tanto, PYY 3-36 tiene potencial como tratamiento para la obesidad. Amylin™ Pharmaceuticals remitió una solicitud de nuevo fármaco bajo investigación para PYY 3-36 en 2003.

Los compuestos cuya absorción se puede aumentar mediante el método de la presente divulgación incluyen cualquier compuesto conocido en la actualidad o descubierto posteriormente, en particular fármacos, o compuestos, moléculas o agentes terapéuticos que son difíciles de administrar mediante otros métodos, por ejemplo, fármacos que se degradan en el tracto gastrointestinal (GI) o que no se absorben bien en el tracto GI, o fármacos que los sujetos se podrían administrar a sí mismos con mayor facilidad a través de una ruta de administración ocular, nasal, nasolacrimal, por inhalación o pulmonar, a la cavidad oral (sublingual o célula bucal) o al CSF en lugar de los

métodos de autoadministración tradicional tales como inyección. Algunos ejemplos específicos incluyen péptidos, polipéptidos, proteínas u otras macromoléculas, por ejemplo, hormonas peptídicas, tales como insulina y calcitonina, encefalinas, glucagón y agentes hipoglucémicos tales como tolbutamida y gliburida, y agentes que se absorben mal mediante rutas enterales, tales como griseofulvina, un agente antifúngico. Otros compuestos incluyen, por ejemplo, nicotina, interferón (por ejemplo, alfa, beta, gamma), PYY, GLP-1, exendina-4 sintética (Exenatida), hormona paratiroidea (PTH), y hormona del crecimiento humana u otros péptidos y proteínas de bajo peso molecular.

Como se discute en el presente documento, se pueden absorber cantidades variables de fármaco a medida que el fármaco pasa a través de las partes pregástricas bucal, sublingual, orofaríngea y esofágica del tubo digestivo. Sin embargo, la mayor cantidad del fármaco pasa al estómago y se absorbe de la forma habitual en que se absorben las formas de dosificación entéricas tales como comprimidos, cápsulas, o líquidos. A medida que el fármaco se absorbe desde los intestinos, el fármaco se lleva directamente al hígado donde, dependiendo de su estructura química específica, se puede metabolizar y eliminar mediante enzimas que llevan a cabo los procesos de detoxificación normales en las células hepáticas. Esta eliminación se denomina metabolismo en el "primer paso" o efecto de "primer paso" en el hígado como se ha discutido anteriormente. Los metabolitos resultantes, en la mayoría de los casos básica o completamente inactivos en comparación con el fármaco original, se encuentran a menudo en circulación en el torrente sanguíneo y se eliminan posteriormente en la orina y/o heces.

Los aspectos de la presente invención se basan en el descubrimiento de que la adición de ciertos alquil sacáridos, cuando se incluyen en formas de dosificación de dispersión rápida, modulan la proporción de fármaco que es objeto del efecto de primer paso, permitiendo de ese modo que una cantidad fija de fármaco ejerza mayor beneficio clínico, y permitiendo que una menor cantidad de fármaco consiga un beneficio clínico similar en comparación con una dosis de otro modo mayor.

Los aspectos adicionales de la invención se basan en el descubrimiento de que el aumento o la disminución de la cantidad de alquil sacáridos específicos incluidos en las formas de dosificación de dispersión rápida altera o modula el sitio de absorción de un fármaco, aumentando o disminuyendo, respectivamente, la proporción del fármaco que se absorbe a través del tejido bucal en comparación con otras partes del tubo digestivo. En los casos en los que es deseable acelerar el inicio de la acción del fármaco pero conservar el mayor Tmax normalmente asociado al comprimido oral convencional, el contenido de alquilsacárido se puede reducir para atenuar la absorción bucal de un modo tal que una parte del fármaco se absorba inmediatamente por vía bucal para un rápido inicio, pero el resto se absorba a través del proceso de absorción gástrico más lento. De este modo, se ha descubierto que mediante la selección de una concentración de alquilsacárido menor que, por ejemplo un 20 % menor que, la concentración de alquilsacárido que se ha descubierto mediante los experimentos que produce la absorción bucal máxima o casi máxima, se puede conseguir un pico de absorción más amplio en el gráfico de "nivel de fármaco sistémico" frente al tiempo, en su conjunto, cuando se juzga que esto es clínicamente deseable.

Como se discute adicionalmente en los Ejemplos posteriores, la adición de ciertos alquilsacáridos que tienen longitudes de cadena de alquilo específicas a los comprimidos de dispersión rápida altera la farmacocinética de la absorción de fármaco pregástrica de formas beneficiosas. Específicamente, la incorporación de aproximadamente un 0,2 %-0,3 %, 0,3 %-0,4 %, 0,4 %-0,5 %, 0,5 %-1,0 %, 1,0 %-2,0 %, 2,0 %-3,0 %, 3,0 %-4,0 %, 4,0 %-5,0 %, 5,0 %-6,0 %, 6,0 %-7,0 %, 7,0 %-8,0 %, 9,0 %-10,0 % y más de un 10 % de alquilglucósido altera la farmacocinética de la absorción de fármaco pregástrica de formas beneficiosas. En realizaciones a modo de ejemplo, el alquilsacárido es dodecil maltósido, tetradecil maltósido y/o dodecanoato de sacarosa, que cuando se incorpora a un formato de comprimido de dispersión rápida aumenta el fármaco que entra en circulación sistémica y disminuye el fármaco que se elimina mediante el efecto de "primer paso" en el hígado. Además, el tiempo hasta los niveles máximos de fármaco se reduce drásticamente, por lo general de una a seis horas, a aproximadamente 15 a 45 minutos. Para el uso en el tratamiento de pacientes combativos que experimentan episodios psicóticos, esta absorción más rápida de fármaco, que da como resultado un inicio de acción más rápido, puede ser de gran beneficio.

Además, otros aspectos de la divulgación se basan en el descubrimiento de que cuando ciertos tipos de comprimidos de disolución rápida o dispersión rápida se colocan entre la mejilla y la encía o muy cerca del tejido bucal en el interior de la boca, se absorbe directamente una proporción incluso mayor de fármaco en la circulación sistémica y posteriormente una cantidad menor experimenta la eliminación en el primer paso en el hígado. Finalmente, se ha descubierto que una situación particularmente favorable en la boca para este efecto es en el interior de la parte central del labio superior, entre el interior del labio y las encías, justo debajo de la nariz. En aspectos a modo de ejemplo, estos tipos de formulaciones de dosificación de disolución rápida se preparan mediante liofilización o secado al vacío. En un aspecto a modo de ejemplo, la formulación de dosificación se prepara de modo que da como resultado una formulación de dosificación que es básicamente porosa.

La expresión "forma de dosificación de dispersión rápida" se pretende que incluya todos los tipos de formas de dosificación capaces de disolverse, totalmente o en parte, en la boca. Sin embargo, en aspectos a modo de ejemplo, la forma de dosificación de dispersión rápida es una red de dispersión rápida sólida del ingrediente activo y una matriz de vehículo soluble en agua o dispersable en agua que es inerte frente al ingrediente activo y los excipientes. En diversas realizaciones, la red se puede obtener por liofilización o sublimación del disolvente de una composición

en estado sólido, composición que comprende el ingrediente activo, un alquil sacárido, y una solución del vehículo en un disolvente. Aunque se conocen una diversidad de disolventes en la técnica que son adecuados para este uso, un disolvente particularmente adecuado para su uso con la presente invención es el agua. También se pueden emplear mezclas de agua - alcohol donde se mejora la solubilidad del fármaco en el disolvente mixto. Para fármacos poco solubles en agua, se pueden suspender dispersiones de partículas de fármaco pequeñas en un gel acuoso que mantiene una distribución uniforme del fármaco básicamente insoluble durante el proceso de liofilización o sublimación.

En una realización, el gel acuoso puede ser los hidrogeles de automontaje que se describen en el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 60/957,960, formados usando alquil sacáridos seleccionados tales como mono o diestearato de sacarosa y/o tetradecil maltósido, que se incorpora en el presente documento por referencia. En diversos aspectos, las composiciones de disolución rápida de la invención se disgregan en 20 segundos, preferentemente menos de 10 segundos, después de colocarse en la cavidad oral.

Se describen agentes formadores de matriz adecuados para su uso en las formulaciones de disolución rápida de la presente invención a lo largo de la presente solicitud. Tales agentes incluyen materiales obtenidos a partir de proteínas animales o vegetales, tales como las proteínas de gelatina, colágeno, dextrina y soja, trigo y semilla de zaragatona; o gomas tales como arábica, guar, agar, y xantano; polisacáridos; alginatos; carragenanos; dextranos; carboximetilcelulosas; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona; y complejos de polipéptido/proteína o polisacárido tales como complejos de gelatina-goma arábica. En aspectos a modo de ejemplo, se usa gelatina, particularmente gelatina de pescado o gelatina porcina.

Aunque se prevé que se puede incorporar prácticamente cualquier fármaco a una formulación de dosificación de disolución rápida como se describe en el presente documento, los fármacos particularmente adecuados incluyen melatonina, raloxifeno, olanzapina y difenhidramina.

Además, las composiciones terapéuticas de la divulgación también contemplan fármacos o agentes terapéuticos no peptídicos. Por ejemplo, en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.552.534, se desvelan compuestos no peptídicos que mimetizan o inhiben la actividad química y/o biológica de una diversidad de péptidos. Tales compuestos se pueden producir por adición a ciertas especies de núcleo, tales como el anillo de tetrahidropiraniolo, de grupos funcionales químicos que hacen que los compuestos tengan al menos reactividad cruzada parcial con el péptido. Como se ha de reconocer, los compuestos que mimetizan o inhiben péptidos tienen grados variables de reactividad cruzada con los mismos. Se desvelan otras técnicas para preparar peptidomiméticos en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.550.251 y 5.288.707.

El método de la divulgación también puede incluir la administración, junto con el alquil glucósido y una proteína o péptido, de un inhibidor de proteasa o peptidasa, tal como aprotinina, bestatina, inhibidor de alfa<sub>1</sub> proteínasa, inhibidor de tripsina de soja, inhibidor de proteasa de leucocitos secretores recombinante, captopril y otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y tiorfan, para ayudar a la proteína o al péptido a alcanzar su sitio de actividad en el cuerpo en estado activo (es decir, con una degradación mínima suficiente para que la proteína sea aún estable para funcionar de forma apropiada). El inhibidor de proteasa o peptidasa se puede mezclar con el alquil glucósido y el fármaco y a continuación administrarse, o se puede administrar por separado, ya sea antes o después de la administración del glucósido o fármaco.

La divulgación también proporciona un método para disminuir el nivel de glucosa en sangre en un sujeto que comprende administrar una cantidad reductora de glucosa en sangre de una composición que comprende insulina y una cantidad de aumento de absorción de un alquil glucósido no tóxico y no iónico adecuado que tiene un grupo alquilo hidrófobo unido mediante una unión a un sacárido hidrófilo, aumentando de ese modo la absorción de insulina y disminuyendo el nivel de glucosa en sangre. Una "cantidad reductora de glucosa en sangre" de tal composición es la cantidad capaz de producir el efecto de reducción de los niveles de glucosa en sangre, como se enseña en el presente documento. Es preferente una cantidad que disminuya la glucosa en sangre al intervalo normoglucémico o casi normoglucémico. También es preferente una cantidad que cause una reducción sostenida en los niveles de glucosa en sangre. Es incluso más preferente una cantidad suficiente para tratar diabetes, incluyendo diabetes mellitus (DM) mediante la disminución del nivel de glucosa en sangre. De ese modo, el presente método se puede usar para tratar diabetes mellitus. Los alquil glucósidos preferentes son los mismos que los que se han descrito anteriormente y se muestran a modo de ejemplo en los Ejemplos.

También se proporciona un método para aumentar el nivel de glucosa en sangre en un sujeto por administración de una cantidad de aumento de la glucosa en sangre y al menos un alquil glucósido y/o éster de alquilo de sacárido. Cuando la composición incluye insulina, se puede usar para causar el efecto conocido de la insulina en la corriente sanguínea, es decir, disminuir los niveles de glucosa en sangre en un sujeto. Tal administración se puede usar para tratar diabetes mellitus, o enfermedades relacionadas. Una "cantidad de aumento de la glucosa en sangre" de glucagón en tal composición es la cantidad capaz de producir el efecto de aumento de los niveles de la glucosa en sangre. Una cantidad preferente es la que aumenta la glucosa en sangre al intervalo normoglucémico o casi normoglucémico. Otra cantidad preferente es la que causa un aumento sostenido de los niveles de glucosa en sangre. Incluso más preferentemente, es la cantidad que es suficiente para tratar hipoglucemia mediante el aumento

del nivel de glucosa en sangre. De ese modo, este método se puede usar para tratar hipoglucemia. Los alquil glucósidos preferentes son los mismos que los que se han descrito anteriormente y se muestran a modo de ejemplo en los Ejemplos.

- 5 De forma similar, cuando esta composición incluye glucagón, se puede usar para causar el efecto conocido del glucagón en la corriente sanguínea, es decir, para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto. Por lo tanto, tal administración se puede usar para tratar hipoglucemia, incluyendo crisis hipoglucémica.

10 La divulgación también proporciona métodos para mejorar trastornos neurológicos que comprenden administrar un agente terapéutico al líquido cefalorraquídeo (CSF). La expresión "trastorno neurológico" se refiere a cualquier trastorno que está presente en el cerebro, columna vertebral, y tejidos relacionados, tales como las meninges, que es sensible a un agente terapéutico apropiado. La sorprendente capacidad de los agentes terapéuticos de la presente divulgación para mejorar el trastorno neurológico se debe a la presentación del agente terapéutico para que persista en el espacio cerebro-ventricular. La capacidad del método de la divulgación para permitir que el agente terapéutico persista en la región del trastorno neurológico proporciona medios particularmente eficaces para tratar esos trastornos.

20 Sin embargo, se ha de entender que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular con necesidad de tratamiento se puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se emplea. La estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el hospedador que experimenta terapia. Sin embargo, generalmente, la dosificación se aproximará a la que es habitual para los métodos conocidos de administración del compuesto específico. Por ejemplo, para administración intranasal de insulina, una dosificación aproximada sería aproximadamente 0,5 unidades/kg de insulina porcina regular (Moses et ál.). La dosificación para los compuestos que afectan a los niveles de glucosa en sangre sería de forma óptima la requerida para conseguir los niveles de glucosa apropiados, por ejemplo, en un intervalo normal de aproximadamente 5-6,7 mM. Además, el experto habitual en la materia puede determinar una cantidad apropiada usando solo ensayos de rutina dadas las enseñanzas del presente documento (véanse los Ejemplos).

30 Además, las composiciones de la invención se pueden administrar en un formato seleccionado entre el grupo que consiste en una gota, una pulverización, un aerosol y un formato de liberación sostenida. La pulverización y el aerosol se pueden conseguir a través del uso de un dispensador apropiado. El formato de liberación sostenida puede ser micropartículas erosionables, partículas mucoadhesivas hinchables, micropartículas sensibles al pH, sistemas de nanopartículas/látex, resinas de intercambio iónico y otros geles e implantes poliméricos (Ocusert, Alza Corp., California; Joshi, A., S. Ping y K. J. Himmelstein, documento de Solicitud de Patente WO 91/19481). Estos sistemas mantienen un contacto prolongado del fármaco con la superficie de absorción previniendo el lavado y la pérdida de fármaco no productiva.

40 En diversos aspectos, las características de las presentes composiciones que incluyen agonistas del receptor 5-HT se comparan con soluciones de IMITREX®. Como se usa en el presente documento, las soluciones son las que siguen a continuación. IMITREX® para inyección (succinato de sumatriptán) es un agonista selectivo del subtipo de receptor de 5-hidroxitriptamina<sub>1</sub>. El succinato de sumatriptán se diseña químicamente como succinato de 3-[2-(dimetilamino)etilo]-N-metil-indol-5-metanosulfonamida (1:1). IMITREX® para inyección es una solución transparente, de incolora a color amarillo pálido, estéril, no piógena para inyección subcutánea. Cada 0,5 ml de solución de 8 mg/ml de IMITREX® para inyección contienen 4 mg de sumatriptán (base) en forma de sal de succinato y 3,8 mg de cloruro sódico, USP en agua para inyección, USP. Cada 0,5 ml de solución de 12 mg/ml de IMITREX® para inyección contienen 6 mg de sumatriptán (base) en forma de sal de succinato y 3,5 mg de cloruro sódico USP en agua para inyección, USP. El intervalo de pH de ambas soluciones es aproximadamente de 4,2 a 5,3. La osmolalidad de ambas inyecciones es 291 mOsmol. IMITREX® para pulverización nasal (succinato de sumatriptán) contiene 5 o 20 mg de sumatriptán en una solución tamponada acuosa de dosis unitaria de 100 µl que contiene fosfato potásico monobásico NF, fosfato sódico dibásico anhidro USP, ácido sulfúrico NF, hidróxido sódico NF, y agua purificada USP. El pH de la solución es aproximadamente 5,5. La osmolalidad de la solución es 372 o 742 mOsmol para IMITREX® para pulverización nasal de 5 y 20 mg, respectivamente.

55 Como se usa en el presente documento, un receptor 5-HT incluye cualquier receptor de las familias de receptores 5-HT1 a 5-HT7. Tales receptores incluyen, 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5A, 5-HT6, y 5-HT7.

60 EJEMPLO 1

#### LA ADMINISTRACIÓN DE ALQUILGLUCÓSIDOS CON TRIPTANES AUMENTA LA BIODISPONIBILIDAD

65 Se disuelve sulfato de sumatriptán, naratriptán-HCl; o benzoato de rizatriptán en tampón de acetato sódico 20 mM, pH 5,5 que contiene un 0 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, o 1,0 % de alquilsacárido. Cada conjunto de soluciones de fármaco se administra a seis grupos de ocho ratas cada uno mediante instilación en un solo orificio nasal de cada

animal. Se extraen muestras de sangre de 200 µl mediante sangrado orbital durante un periodo de tiempo de tres horas a 0, 5, 10, 15, 30, 60, 120 y 180 minutos. Después de que se haya recogido la última muestra de sangre cada animal se somete a eutanasia con CO<sub>2</sub>. Después de la recolección de sangre, se prepara inmediatamente el plasma para cada muestra de sangre usando litio/heparina como anticoagulante. Las muestras de plasma se almacenan a -70 °C hasta que se analizan. Los niveles de fármaco en plasma se determinan mediante HPLC usando el método que se describe por Boulton o un método de HPLC similar. Se representan los datos de concentración frente a tiempo para determinar la C<sub>max</sub> para cada concentración de alquilsacárido y se calcula la proporción de C<sub>max</sub> con y sin alquilsacárido y se registra como se muestra en la Tabla XI. Los valores de T<sub>max</sub> observados para cada gráfica se determinan mediante la inspección de las gráficas de concentración frente a tiempo y se registran como se muestra en la Tabla XII. Las dosis diseñadas en esta tabla reflejan cantidades de base libre de triptán en cada caso.

Tabla XI PROPORCIÓN DE C <sub>max</sub> DE ADMINISTRACIÓN DE ANÁLOGO DE TRIPTÁN						
Sumatriptán (dosis de 6,2 mg/kg)		Proporción C <sub>max</sub> (alquilsacárido) / C <sub>max</sub> (No alquilsacárido)				
Alquilsacárido		2 %	0,5 %	0,1 %	0,05 %	0,02 %
octil	maltósido	< 1,5	< 1,5	< 1,5	< 1,5	< 1,5
decil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5	< 1,5
dodecil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5
tridecil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5
tetradecil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5
dodecil	sacarosa	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5
Naratriptán (dosis de 0,22 mg/kg)		Proporción C <sub>max</sub> (alquilsacárido) / C <sub>max</sub> (No alquilsacárido)				
Alquilsacárido		2 %	0,5 %	0,1 %	0,05 %	0,02 %
octil	maltósido	< 1,5	< 1,5	< 1,5	< 1,5	< 1,5
decil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5	< 1,5
dodecil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5
tridecil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5
tetradecil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5
dodecil	sacarosa	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5
Rizatriptán (dosis de 0,88 mg/kg)		Proporción C <sub>max</sub> (alquilsacárido) / C <sub>max</sub> (No alquilsacárido)				
Alquilsacárido		2 %	0,5 %	0,1 %	0,05 %	0,02 %
octil	maltósido	< 1,5	< 1,5	< 1,5	< 1,5	< 1,5
decil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5	< 1,5
dodecil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5
tridecil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5
tetradecil	maltósido	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5
dodecil	sacarosa	> 1,5	> 1,5	> 1,5	> 1,5	< 1,5

Tabla XII Tmax DE ADMINISTRACIÓN DE ANÁLOGO DE TRIPTÁN						
Sumatriptán (dosis de 6,2 mg/kg)		Tmax (minutos)				
Alquilsacárido		2 %	0,5 %	0,1 %	0,05 %	0,02 %
octil	maltósido	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120
decil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120
dodecil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60-120
tridecil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60
tetradecil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60
dodecil	sacarosa	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60
Naratriptán (dosis de 0,22 mg/kg)		Tmax (minutos)				
Alquilsacárido		2 %	0,5 %	0,1 %	0,05 %	0,02 %
octil	maltósido	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120
decil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120
dodecil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60-120
tridecil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60
tetradecil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60
dodecil	sacarosa	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60
Rizatriptán (dosis de 0,88 mg/kg)		Tmax (minutos)				
Alquilsacárido		2 %	0,5 %	0,1 %	0,05 %	0,02 %
octil	maltósido	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120
decil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 60-120	~ 60-120	~ 60-120
dodecil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60-120
tridecil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60
tetradecil	maltósido	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60
dodecil	sacarosa	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 5-15	~ 60

## EJEMPLO 2

5 LA ADMINISTRACIÓN NASAL DE SUMATRIPTÁN CON ALQUILGLUCÓSIDO AUMENTA LA BIODISPONIBILIDAD Y C<sub>MAX</sub> Y ACERERA EL INICIO DE LA ABSORCIÓN SISTÉMICA

Se disuelve sulfato de sumatriptán en tampón fosfato preparado por disolución de 0,2 g de fosfato sódico dibásico y 10,0 g de fosfato potásico monobásico en 1 l de agua, ajustado a pH 5,5, que contiene un 0,18 % de dodecilmaltósido ("Formulación A") o ningún excipiente de dodecilmaltósido ("Formulación B") y una concentración de sumatriptán final de 20 mg por 100 microlitros de pulverización. El ajuste de pH final se realiza usando solución de ácido sulfúrico o hidróxido sódico. Una tercera formulación, pulverización nasal de sumatriptán Imitrex®, 20 mg por 100 microlitros, fabricada por GlaxoSmithKline, se denomina "Referencia". Cada solución de fármaco se administra a 18 pacientes en un estudio cruzado de tres vías, con un período de lavado entre dosis de al menos 3 días, en forma de una pulverización nasal medida de 100 microlitros usando dispositivos de pulverización nasal medida convencionales tales como los fabricados por Ing. Erich Pfeiffer GmbH, Radolfzell, Alemania, Valois Pharma,

Le Neubourg, Francia, o Becton Dickinson, New Jersey, USA. Se recogen muestras de sangre de cada paciente en los intervalos de tiempo, por ejemplo 0,08, 0,17, 0,25, 0,33, 0,42, 0,6, 0,67, 0,83, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 horas, que se muestran en las Figuras 6 y 7, para la preparación de plasma a partir de cada muestra de sangre usando K<sub>2</sub>EDTA (EDTA dipotásico) como anticoagulante. Los niveles en plasma de sumatriptán se determinan mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Ge, Tessier et ál. 2004).

La Figura 6 muestra una comparación de los niveles medios en plasma de todos los pacientes para los diversos puntos de tiempo que se indican, junto con la desviación típica, para la pulverización nasal de Imitrex® de referencia y la Formulación B que no contiene ningún excipiente de alquilsacárido. La referencia y la formulación B producen aproximadamente el mismo rendimiento con una C<sub>max</sub> de aproximadamente 15 ng por ml y un T<sub>max</sub> de 1-2 horas.

La Figura 7 muestra una comparación de los niveles medios en plasma de todos los pacientes para los diversos puntos de tiempo que se indican, junto con la desviación típica, para la pulverización nasal de Imitrex® de Referencia y la Formulación A que contiene un 0,18 % de excipiente de dodecil maltósido. La C<sub>max</sub> para la Formulación A es aproximadamente 60 ng por ml, o aproximadamente 4 veces la C<sub>max</sub> que se observa para la pulverización nasal de Imitrex® de Referencia. El T<sub>max</sub> se reduce de 1-2 horas para la Referencia a aproximadamente 8-10 minutos para la Formulación A que contiene alquilsacárido y el presunto valor de C<sub>max</sub> terapéuticamente pertinente de 15 ng/ml conseguido por la formulación de Referencia en 1 - 2 horas se alcanzó en aproximadamente 2 minutos en el caso de la Formulación A.

Se calculan los siguientes parámetros a partir de los datos obtenidos:

AUC<sub>0-t</sub> = área bajo la curva de concentración de fármaco en plasma frente al tiempo, desde el tiempo de administración al tiempo de la última concentración medible.

AUC<sub>0-∞</sub> = área bajo la curva de concentración de fármaco en plasma frente al tiempo, desde el tiempo de administración hasta infinito.

C<sub>max</sub> = concentración máxima de fármaco en plasma.

T<sub>max</sub> = tiempo hasta la concentración máxima de fármaco en plasma.

Semivida = tiempo desde la administración hasta que la concentración de fármaco en plasma es la mitad de su concentración máxima.

K<sub>el</sub> = constante de velocidad de eliminación.

Los resultados farmacocinéticos medios se tabulan a continuación:

Tabla XIII						
Muestra	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hora/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hora/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (horas)	Semivida (horas)	K <sub>el</sub> (hora <sup>-1</sup> )
Formulación A	111,95	114,7	60,51	0,17	5,24	0,18
Formulación B	75,55	77,36	15,67	2	4,68	0,16
Referencia	79,52	81,06	17	1,25	3,89	0,19
(Form. A ÷ R) x 100 (%)	128,54	132,65	305,23	-	-	-

Los datos medios de C<sub>max</sub> en puntos de tiempo individuales tales como 0,08, 0,17, 0,25, 0,33, 0,42, 0,6, 0,67, 0,83, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 horas para todos los sujetos se representan en la Figura 7.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 1

#### LAS FORMULACIONES DE ALQUIL GLUCÓSIDO Y/O ÉSTER DE SACAROSA NO CAUSAN IRRITACIÓN O ALTERACIÓN DE LA MUCOSA

La mucosa nasal está altamente vascularizada y por lo tanto es óptima para una alta permeación de fármaco. Además, la absorción de fármaco o fármacos a través de la mucosa nasal está disponible para el sistema nervioso central (SNC). Aunque es deseable la aplicación local de fármacos, un reto para este método de administración es la irritación de la mucosa.

Se administró *in vivo* una formulación que consistía en un alquil glucósido (0,125 % de TDM) en una solución salina nasal de venta libre (*over the counter*, OTC) al epitelio nasal humano durante un periodo de más de un mes. La formulación de un 0,125 % de TDM se compara con el control, el concreto la misma solución salina nasal de venta libre (OTC), durante el mismo periodo de tiempo. Los resultados muestran que durante y después de 33 días de administración diaria de TDM (es decir, la duración del estudio), no existe ninguna irritación observable de la mucosa nasal (no se muestran los datos). De ese modo, las composiciones de la invención no son tóxicas ni irritables proporcionando una administración intranasal repetida y a largo plazo, que es beneficiosa para los pacientes con una enfermedad o enfermedades crónicas o en curso.

Se llevó a cabo un ensayo similar usando dodecanoato de sacarosa, un éster de sacarosa. El dodecanoato de sacarosa se administra *in vivo* al epitelio nasal humano y durante y después de 47 días (es decir la duración del estudio), no se detectó ninguna irritación observable (no se muestran los datos). De ese modo, estos resultados muestran que los alquil glucósidos y los ésteres de sacarosa de la invención no son tóxicos ni causan irritación a la mucosa cuando se administran diariamente durante un periodo prolongado de tiempo.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 2

#### LAS COMPOSICIONES DE ALQUIL GLUCÓSIDO Y/O ÉSTER DE SACAROSA ESTABILIZAN LOS FÁRMACOS POR AUMENTO DE LA BIODISPONIBILIDAD DEL FÁRMACO Y REDUCCIÓN DE LA VARIANZA DE DISPONIBILIDAD DEL FÁRMACO

La estabilidad del alquil glucósido depende, en parte, del número de átomos de carbono o longitud de la cadena de alquilo y otras cadenas de alquilo largas, teniendo el tetradecil maltósido (TDM) el mayor efecto; pero otras cadenas de alquilo altamente ramificadas incluyendo DDM también tienen efectos de estabilización. A diferencia de Hovgaard-1, que describe la preferencia por una elevada proporción de alquil glucósido con respecto al fármaco, la presente invención muestra que esta proporción es mucho menor. Por ejemplo, los alquil glucósidos en el intervalo de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 6 % en peso dan como resultado una buena estabilización del fármaco; mientras que Hovgaard-1 muestra que la estabilización solo se consigue con proporciones mucho mayores de alquil glucósidos con respecto al fármaco (10:1 y 16:1). Incluso de forma más interesante, los alquil glucósidos de la invención en el intervalo de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 6 % tienen una biodisponibilidad aumentada (véase la Figura 1). Esto está en marcado contraste con Hovgaard-2, que mostró una biodisponibilidad relativamente baja (0,5-1 %) para las proporciones elevadas de alquil glucósido (10:1 y 16:1).

La Figura 1 es un gráfico que compara la biodisponibilidad del fármaco MIACALCIN® (calcitonina de salmón de Novartis) con y sin alquil glucósido (TDM). MIACALCIN® es una pulverización nasal y se administra directamente sobre el epitelio nasal o la mucosa nasal. La Figura 1 muestra que MIACALCIN® menos alquil glucósido tuvo unos niveles de biodisponibilidad muy bajos en seres humanos (hoja de especificación de producto de MIACALCIN®), en comparación con MIACALCIN® con alquil glucósido que se administró a ratas. Más específicamente, el suministro intranasal de MIACALCIN® con un 0,125 % y un 0,250 % de alquil glucósido (TDM) dio como resultado una biodisponibilidad de aproximadamente un 43 % a aproximadamente un 90 %, respectivamente. La biodisponibilidad de la administración nasal de MIACALCIN® sin alquil glucósido es solo de aproximadamente un 3 % en seres humanos, y fue indetectable en ratas, lo que sugiere que la rata es un modelo restrictivo para la estimación de absorción de fármaco intranasal en seres humanos. De ese modo, el alquil glucósido de la invención potencia la absorción y mejora la biodisponibilidad del fármaco.

Asimismo, además del aumento de biodisponibilidad del fármaco, las composiciones de alquil glucósido de la invención disminuyen de forma eficaz la varianza de la biodisponibilidad del fármaco. La Figura 1 muestra que la administración de MIACALCIN® con alquil glucósido (0,125 % o 0,25 %) por vía intranasal tiene una varianza de biodisponibilidad de +/- 8 %, mientras que la varianza de la biodisponibilidad sin alquil glucósido es de un 0,3 % a un 30 %, o un cambio de dos órdenes de magnitud. El aumento en la biodisponibilidad y la disminución en la varianza de la biodisponibilidad aseguran que también se reduce la variabilidad paciente a paciente. Los resultados que se muestran en la Figura 1 se administran por vía intranasal aunque, sin embargo, se esperan resultados similares para suministro oral, bucal, vaginal, rectal, etc. y a diferentes concentraciones de alquil glucósido.

De ese modo, a diferencia de la técnica, las composiciones de alquil glucósido de la invención, en el intervalo de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 6 % dan como resultado un aumento de biodisponibilidad y una reducción de la varianza de la biodisponibilidad. Esto no se había informado en otras circunstancias.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 3

#### LA ADMINISTRACIÓN OCULAR DE ALQUIL SACÁRIDOS MÁS INSULINA PRODUCE EFECTOS HIPOGLUCÉMICOS *in vivo*

Se anestesiaron ratas normales con una mezcla de xilazina/ketamina para evaluar sus niveles de glucosa en sangre. Los niveles elevados de D-glucosa que se producen en respuesta a la anestesia proporcionan un sistema óptimo para medir la acción hipoglucémica sistémica de administración de fármaco, por ejemplo gotas oculares que

contienen insulina. Este modelo de animal mimetiza el estado hiperglucémico que se observa en animales y seres humanos diabéticos. En el grupo animal experimental, se dan gotas oculares que contienen insulina a las ratas anestesiadas. Los niveles de glucosa en sangre del grupo experimental se comparan con los animales anestesiados que reciben gotas oculares sin insulina. El cambio en los niveles de glucosa en sangre y las respuestas sistémicas diferenciales reflejan el efecto de la insulina absorbida a través de la ruta de administración, por ejemplo ruta ocular.

Se alimentaron a voluntad ratas adultas macho Sprague-Dawley (250-350 g), y se llevaron a cabo experimentos entre las 10:00 a. m. y las 3:00 p. m. Las ratas se anestesiaron con una mezcla de xilazina (7,5 mg/kg) y ketamina (50 mg/kg) dada por vía intraperitoneal (IP) y se dejó que se estabilizaran durante 50-90 min antes de la administración de las gotas oculares. La anestesia de una rata normal con xilazina/ketamina produce una elevación de los valores de glucosa en sangre que proporciona un estado óptimo para determinar la acción hipoglucémica sistémica de gotas oculares que contienen insulina. Se midieron los valores de D-glucosa en sangre mediante la recogida de una gota de sangre de la vena de la cola a intervalos de 5-10 min a lo largo del experimento y aplicando la sangre a tiras de glucómetro (Chemstrip bG) de acuerdo con las instrucciones proporcionadas con el instrumento (Accu-Chek II, Boehringer Mannheim Diagnostics; Indianapolis, Ind.). Los valores de D-glucosa en sangre variaron de 200 a 400 mg/dl en ratas no diabéticas anestesiadas.

Para el tiempo 0, después de un periodo estabilización de 50-90 min, se dieron a las ratas 20 ml de gotas compuestas por solución salina tamponada con fosfato (PBS) con o sin un 0,2 % de insulina porcina regular y/o un 0,125 %-0,5 % del alquil glucósido potenciador de la absorción (por ejemplo, TDM) que se sometió a ensayo. Las gotas se instilaron a tiempo 0 usando una punta de pipeta desechable de plástico con los ojos mantenidos abiertos, y la rata se mantuvo en posición horizontal sobre una almohadilla templada (37 °C) a lo largo del protocolo. Se dio a las ratas anestesia adicional si mostraban signos de despertar. Las ratas recibieron en cada ojo 20 ml de un 0,125-0,5 % de potenciador de absorción en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4 con (experimental) o sin (control) un 0,2 % (50 U/ml) de insulina porcina regular (Squibb-Novo, Inc.) para un total de 2 U por animal. Se obtuvieron octil- $\beta$ -D-maltósido, decil- $\beta$ -D-maltósido, dodecil- $\mu$ -D-maltósido, tridecil- $\beta$ -D-maltósido y tetradecil- $\beta$ -D-maltósido en Anatrace, Inc. (Maumee, Ohio). Se obtuvieron hexilglucopiranosido, heptilglucopiranosido, nonilglucopiranosido, decilsacarosa y dodecilsacarosa en Calbiochem, Inc. (San Diego, Calif.); se obtuvieron Saponina, BL-9 y Brij 78 en Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.).

Los niveles de D-glucosa en sangre permanecieron elevados cuando los animales recibieron gotas oculares que contenían: 1) solamente solución salina; 2) un 0,2 % de insulina porcina regular en solución salina solamente; o 3) solamente potenciador de la absorción. Sin embargo, cuando las ratas recibieron gotas oculares que contenían un 0,2 % de insulina porcina regular y varios compuestos de alquilmaltósido o alquilsacarosa, se produjo un descenso pronunciado de los valores de D-glucosa en sangre y se mantuvo durante hasta dos horas. La insulina administrada por vía ocular con un 0,5 % de dodecil- $\beta$ -D-maltósido (véase la Tabla I) o un 0,5 % decil- $\beta$ -D-maltósido (véase la Tabla III) dan como resultado una caída rápida y sostenida en los niveles de glucosa en sangre que se mantienen en el intervalo normoglucémico (80-120 mg/dl) o casi normoglucémico (120-160 mg/dl) durante las dos horas de duración del experimento. Por lo tanto, al menos dos alquilmaltósidos son eficaces en la consecución de una absorción suficiente de insulina suministrada a través de la ruta ocular para producir una caída rápida y sostenida de los niveles de glucosa en sangre en animales experimentalmente hiperglucémicos. Por lo tanto, las composiciones de tensioactivo de la invención son útiles para conseguir la absorción sistémica de insulina y/o otros péptidos/proteínas, por ejemplo, glucagón y fármacos macromoleculares y heparina suministrados a través de la ruta ocular en forma de gotas oculares.

También son eficaces otros alquilmaltósidos diversos como potenciadores de la absorción para la administración ocular de insulina que incluyendo un 0,5 % de tridecilmaltósido (véase la Tabla III) o un 0,125 % (Tabla II) y un 0,5 % de tetradecil maltósido. Estos estudios muestran que los alquilmaltósidos con las cadenas de alquilo más largas (o mayor número de átomos de carbono), por ejemplo dodecil-, tridecil- y tetradecil- $\beta$ -D-maltósidos, son más eficaces. El aumento en el número de átomos de carbono también contribuye al mayor equilibrio estructural hidrófobo/hidrófilo y al efecto potenciador de la absorción. Las cadenas de alquilo más cortas (menos átomos de carbono), por ejemplo, decilmaltósido, o sin ninguna, por ejemplo, octilmaltósido, producen menos actividad potenciadora de la absorción. Se ha de observar que los alquilmaltósidos más eficaces producen efectos comparables a o mayores que los observados con otros potenciadores de la absorción tales como saponina, y con la ventaja añadida de que se pueden metabolizar a productos no tóxicos después de la absorción sistémica.

Los efectos de los alquilmaltósidos como potenciadores de la absorción son dependientes de la dosis, como se puede observar mediante el examen de los efectos de diferentes concentraciones que varían de un 0,125-0,5 % en la producción de un efecto hipoglucémico cuando se combinan con insulina. Mientras que un 0,5 % y un 0,375 % de dodecilmaltósido parecen igualmente eficaces en la consecución de la absorción sistémica de insulina y la reducción de los niveles de glucosa en sangre, un 0,25 % tiene un efecto menor y más transitorio y un 0,125 % es ineficaz (Tabla I). De forma similar, el tridecilmaltósido también muestra un efecto dependiente de la dosis en la disminución de las concentraciones de glucosa en sangre cuando se combina con insulina, pero el efecto conseguido con incluso un 0,25 % del potenciador de la absorción es sostenido durante el curso de tiempo de dos horas del experimento. De ese modo, los efectos dependientes de la dosis de los alquilmaltósidos sugieren que consiguen el potenciamiento de la absorción de las proteínas a través de la ruta ocular de forma gradual proporcional a la concentración del agente.

TABLA I

Efecto de gotas oculares que contienen insulina más diversas concentraciones de dodecil maltósido en los valores de glucosa en sangre (en mg/dl) en rata				
	Concentración de dodecil maltósido			
	0,125 %	0,25 %	0,375 %	0,50 %
Tiempo (min)	Concentraciones de glucosa en sangre (mg/dl)			
-20	305 ± 60	271 ± 38	305 ± 51	375 ± 9
-10	333 ± 58	295 ± 32	308 ± 27	366 ± 12
0	338 ± 67	323 ± 62	309 ± 32	379 ± 4
30	349 ± 64	250 ± 48	212 ± 18	297 ± 18
60	318 ± 38	168 ± 22	134 ± 4	188 ± 25
90	325 ± 57	188 ± 55	125 ± 12	141 ± 13
120	342 ± 78	206 ± 63	119 ± 19	123 ± 5

Los efectos potenciadores de la absorción de los alquil sacáridos no se confinaron a los alquilmaltósidos solos dado que la dodecilsacarosa (0,125 %, 0,25 %, 0,375 %) también muestra un efecto dependiente de la dosis en la producción de absorción ocular de insulina y la reducción de los niveles de glucosa en sangre. Este efecto se observó incluso con un 0,125 % de alquil sacárido (de 335 mg/dl ± 26 mg/dl a 150 mg/dl ± 44 mg/dl para un tiempo de 120 min). Un 0,5 % de decilsacarosa también fue eficaz en la reducción de los niveles de glucosa en sangre, pero como se muestra para los alquilmaltósidos, una reducción en la longitud de la cadena de alquilo, y por lo tanto de las propiedades hidrófobas de la molécula, parece reducir la potencia de los compuestos de alquilsacarosa. Sin embargo, se consigue una reducción significativa y sostenida de los niveles de glucosa en sangre con un 0,5 % de decilsacarosa (de 313 mg/dl ± 15 mg/dl para tiempo 0 min a 164 mg/dl ± 51 mg/dl para tiempo 120 min). Las capacidades potenciadoras de la absorción de los alquilsacáridos con dos restos de disacárido distintos sugiere que son las propiedades fisicoquímicas de los compuestos las que son cruciales en su actividad y que otros alquil sacáridos, por ejemplo, dodecil lactosa, tienen el equilibrio correcto de propiedades para ser igualmente o más eficaces como potenciadores de la absorción mientras que retienen las propiedades metabólicas y no tóxicas de los agentes potenciadores de alquilsacárido. La invención anticipa estos alquil sacáridos.

También se llevaron a cabo estudios con alquilglucósidos; un 0,5 % de hexilglucósido y un 0,5 % de heptilglucósido fueron ineficaces en la promoción de absorción de insulina desde el ojo, pero un 0,5 % de nonilglucósido estimuló de forma eficaz la absorción de insulina y redujo los niveles de glucosa en sangre (de 297 mg/dl a 150 mg/dl). Esto dio como resultado un apoyo adicional de que la longitud de la cadena de alquilo, así como el resto de carbohidrato, desempeñan papeles críticos en el potenciamiento eficaz de la absorción de insulina.

Se ha de observar que no se observó ningún efecto perjudicial (es decir, no irritante) para la superficie ocular con ninguno de los agentes de alquilmaltósido o alquilsacarosa empleados en estos estudios. Además, los efectos hipoglucémicos rápidos y sostenidos producidos por estos agentes en combinación con la insulina sugieren que estos potenciadores de la absorción no afectan de forma adversa la actividad biológica de la hormona, en el mantenimiento junto con su no desnaturalización, de propiedades tensioactivas suaves.

De ese modo, las composiciones terapéuticas de la invención que consisten en al menos un alquil glucósido y un fármaco son estables y los alquil glucósidos potencian la absorción del fármaco.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 4

#### LA ADMINISTRACIÓN OCULAR E INTRANASAL DE TDM MÁS GLUCAGÓN PRODUCE EFECTOS HIPOGLUCÉMICOS *in vivo*

Dado que los Ejemplos previos mostraron que la administración a través de gotas oculares de un potenciador de la absorción con fármaco, por ejemplo insulina, da como resultado la absorción significativa del fármaco a través del sistema de drenaje nasolacrimal, en el presente documento se somete a ensayo la administración terapéuticamente eficaz de insulina con alquilmaltósidos, alquilsacarosa y agentes similares mediante administración intranasal.

El tetradecilmaltósido (TDM) en combinación con insulina también produjo una caída en los niveles de D-glucosa en sangre cuando se administra en forma de una gota por vía intranasal así como a través de una gota mediante la ruta ocular. Se administran gotas oculares que contienen un 0,2 % de insulina porcina regular con un 0,125 % de tetradecilmaltósido a ratas como se ha descrito anteriormente. La administración de la composición produce una caída rápida y marcada de los niveles de glucosa en sangre. La caída de los niveles de glucosa en sangre disminuye

aún más mediante la administración de una gota nasal que contiene la misma concentración de insulina con un 0,5 % de tetradecilmaltósido (Tabla II). De ese modo, el suministro y la administración intranasales del alquil sacárido con fármaco de como resultado la disminución de los niveles de glucosa en sangre.

5

TABLA II

Efecto de gotas oculares de insulina, que contienen un 0,125 % de tetradecil maltósido y gotas nasales que contienen un 0,5 % de tetradecil maltósido en los valores de glucosa en sangre en ratas	
Tiempo (min)	Glucosa en sangre (mg/dl)
-20	319
-10	311
Gotas oculares añadidas	
0	322
15	335
30	276
45	221
60	212
75	167
90	174
105	167
120	208
Gotas nasales añadidas	
135	129
150	74
165	76
180	68

## EJEMPLO DE REFERENCIA 5

10 LA ADMINISTRACIÓN OCULAR DE ALQUIL SACÁRIDOS MÁS INSULINA PRODUCE EFECTOS HIPERGLUCÉMICOS *in vivo*

Los estudios previos han demostrado que la absorción de insulina desde el ojo se estimula mediante saponina, BL-9 y Brij-78. BL-9 y Brij-78 son ineficaces en la estimulación de la absorción de glucagón desde el ojo, mientras que la saponina es eficaz. La absorción de glucagón desde el ojo se midió en ratas a las que se dieron gotas oculares que contenían diversos tensioactivos más glucagón (30 µg) (Eli Lilly, Indianapolis, Indiana) mediante la monitorización del aumento de los niveles de D-glucosa en sangre. En estos experimentos, las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico en lugar de xilazina/ketamina. Esta modificación del procedimiento dio como resultado niveles basales de glucosa en sangre en el intervalo normoglucémico e hizo posible monitorizar fácilmente la acción hiperglucémica de cualquier cantidad de glucagón absorbida desde el ojo.

Se compararon animales emparejados que recibieron gotas oculares que contenían el tensioactivo solo, o glucagón solo, con animales que recibieron gotas oculares con el tensioactivo más glucagón. Cuando se administran gotas oculares que contienen un 0,5 % de saponina más glucagón a las ratas, el nivel de D-glucosa en sangre aumenta considerablemente, pero no se observa tal efecto con las gotas que contienen un 0,5 % de BL-9 o un 0,5 % de Brij-78 más glucagón. De forma interesante, cuando se administran gotas oculares que contienen dodecilsacarosa, decilmaltosa o tridecilmaltosa más glucagón a ratas que se habían tratado anteriormente con gotas oculares que contenían estos agentes tensioactivos más insulina, se absorbió el glucagón y los niveles de D-glucosa en sangre aumentaron significativamente (Tabla III). Este resultado confirma que la administración ocular de ciertos alquilsacáridos puede mejorar la absorción de fármacos, incluyendo glucagón e insulina. Además, ahora es posible tratar para una crisis hipoglucémica usando una formulación con al menos un alquil sacárido de la invención.

30

TABLA III

Efecto de gotas oculares que contienen insulina o glucagón y un 0,5 % de decil maltósido, un 0,5 % de dodecil sacarosa, o un 0,5 % de tridecil maltósido en los valores de glucosa en sangre en ratas			
	Agente tensioactivo		
	Dodecil Sacarosa	Decil Maltósido	Tridecil Maltósido
Tiempo (min)	Concentración de glucosa en sangre (mg/dl)		
-20	266	249	255
-10	305	287	307
Gotas oculares de insulina añadidas			
0	351	337	323
10	347	304	309
20	252	292	217
30	161	221	131
40	120	164	100
50	105	138	87
60	114	114	107
70	113	104	115
80	104	110	79
90	86	120	85
100	113	92	76
110	107	81	74
120	112	87	75
Gotas oculares de glucagón añadidas			
130	111	95	82
140	143	99	121
150	202	132	148
160	247	157	173
170	242	171	162
180	234	180	162
190	211	189	156

## EJEMPLO DE REFERENCIA 6

5 LA ADMINISTRACIÓN INTRANASAL DE UN 0,25 % DE TDM MÁS INSULINA DISMINUYE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE *in vivo*

La administración intranasal de fármacos o agentes es posible en modelos de animales, por ejemplo ratones y ratas, aunque la abertura nasal es muy pequeña. En los experimentos y los resultados que se describen en el presente documento, se usó un modelo de hiperglucemia inducida por anestesia (que se ha descrito en los Ejemplos anteriores). Los animales hiperglucémicos se indujeron mediante una inyección intraperitoneal (IP) que contenía xilazina-ketamina y los niveles de glucosa en sangre se monitorizaron durante un periodo de tiempo. Inmediatamente después de la inyección de xilazina-ketamina, se produjo un aumento de los niveles de glucosa en sangre como se muestra la Figura 2 (círculos oscuros cerrados), y los niveles de glucosa en sangre fueron de aproximadamente 450 mg/dl. El aumento de los niveles de glucosa en sangre se atribuyó a la inhibición de la secreción de insulina pancreática. Los niveles de glucosa en sangre mostraron un pico aproximadamente a 482 mg/dl 30 minutos después de la inyección de xilazina-ketamina (Figura 2). A continuación, aproximadamente 33 minutos después de la inyección de xilazina-ketamina, se administraron 6 µl de insulina (Humalog) en un 0,25 % de tetradecil maltósido (TDM; o Intravail A) por vía intranasal usando una punta de micropipeta delgada larga, y se

monitorizaron los niveles de glucosa en sangre a intervalos de aproximadamente 15 minutos. Después de la administración de la composición de 0,25 % de TDM/insulina, se produjo un rápido aumento de los niveles de glucosa en sangre, alcanzando un mínimo de aproximadamente 80 mg/dl aproximadamente en el punto temporal de 60 minutos, o aproximadamente 30 minutos después de la administración de insulina (Figura 2). Aproximadamente en el punto temporal de 75 minutos, los niveles de glucosa en sangre volvieron gradualmente al nivel de línea basal en un ratón normoglucémico, o aproximadamente 80-100 mg/dl.

Los resultados anteriores se compararon con animales tratados con insulina sola (misma dosificación), menos un 0,25 % de TDM (Figura 2, círculos abiertos). El tratamiento de insulina sola mostró que los niveles de glucosa en sangre no empezaron a disminuir hasta aproximadamente la marca temporal de 120 minutos, o aproximadamente 110 minutos después de la administración de insulina. Además, los niveles de glucosa en sangre observados en animales tratados con insulina sola nunca volvieron a los niveles normoglucémicos, que se observó en los animales que recibieron insulina más un 0,25 % de TDM (Figura 2).

De ese modo, estos resultados demuestran de nuevo que las composiciones de la invención que consisten en ciertos alquil glucósidos o alquil sacáridos más un fármaco, por ejemplo insulina, disminuyen de forma eficaz los niveles de glucosa en sangre, y que estos efectos son medibles poco después de la administración del fármaco.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 7

##### LA ADMINISTRACIÓN INTRANASAL DE UN 0,25 % DE TDM (INTRAVAIL A) + EXENDINA-4 DISMINUYE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE *in vivo*

Se utilizó el modelo de ratón ob/ob para los estudios que se describen en el presente documento. Friedman, J. M., Nature 404, 632-634 (2000). Todos los animales recibieron una inyección intraperitoneal (IP) de un bolo de 2 g/kg de glucosa con el fin de determinar la tolerancia a la glucosa. Para tiempo 0, se dio a los animales experimentales aproximadamente 100 microgramos/kg de exendina-4/0,25 % de TDM (exendina-4 de American Peptide) en forma de 10 µl de gotas nasales (Figura 3; triángulos cerrados), o mediante inyección IP (Figura 3; círculos cerrados), o mediante inyección IP de solución salina sola (sin fármaco, sin TDM; Figura 3; círculos abiertos). Los animales de control se llevaron a cabo previamente y no recibieron ningún fármaco. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 3.

La Figura 3 muestra que la tolerancia a la glucosa de los animales fue diferente dado que los niveles de glucosa en sangre variaron para tiempo 0 cuando los animales recibieron el bolo de glucosa. Independientemente del nivel de tolerancia a la glucosa para tiempo 0, inmediatamente después de la inyección del bolo de glucosa, los niveles de glucosa en sangre aumentaron en los tres animales. El nivel de glucosa en sangre del animal que recibió la inyección IP de solución salina sola no disminuye tan rápidamente como los animales experimentales que reciben el fármaco. Además, el animal que recibe la inyección IP de solución salina sola nunca alcanzó un nivel normoglucémico (Figura 3, círculos abiertos). Por el contrario, los animales experimentales, después de administración de gotas nasales de exendina-4/TDM, o inyección IP de exendina-4/TDM, mostraron una disminución rápida e inmediata de los niveles de glucosa en sangre.

Además, la exendina-4 administrada aproximadamente 15-30 minutos con antelación al bolo de glucosa (antes del tiempo 0 en la Figura 3; no se muestran los datos) produjo una disminución incluso más pronunciada del efecto de glucosa en sangre, debido a que la absorción de la hormona tarda cierta cantidad de tiempo en absorberse y ser activa. De ese modo, la exendina-4 (o Exenatida) que está en la actualidad en ensayos clínicos humanos, cuando se combina con alquil glucósidos de la invención, trata de forma eficaz una afección hiperglucémica mediante la disminución de los niveles de glucosa en sangre del sujeto hiperglucémico.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 8

##### LOS ALQUILGLUCÓSIDOS TIENEN ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA POR REDUCCIÓN DEL CRECIMIENTO LOGARÍTMICO BACTERIANO

Se obtuvieron cultivos de de *Candida albicans* (ATCC n.º 10231), *Aspergillus niger* (ATCC n.º 16404), *Escherichia coli* (ATCC n.º 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC n.º 9027), y *Staphylococcus aureus* (ATCC n.º 6538) en la Colección Americana de Cultivos Tipo, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209. Los microorganismos viables que se usaron en la invención no contaron con más de cinco pasos retirados del cultivo original de la ATCC. Como se describe en el presente documento, un paso se define como la transferencia de organismos desde un cultivo establecido a medio reciente y se cuentan todas las transferencias.

Los cultivos que se recibieron de la ATCC se reanimaron de acuerdo con las directrices proporcionadas por la ATCC. Las células que crecieron en caldo se sedimentaron por centrifugación, se resuspendieron en 1/20 del volumen de caldo de mantenimiento reciente, y se combinaron con un volumen igual de glicerol estéril al 20 % (v/v en agua). Las células que crecieron en agar se rasparon de la superficie en el caldo de mantenimiento que también contenía caldo de glicerol al 20 %. Se dispersaron pequeñas alícuotas de la suspensión en viales estériles y los

viales se almacenaron en nitrógeno líquido en un congelador mecánico a una temperatura no mayor de aproximadamente -50 °C. Cuando se requirió un vial de trabajo de semilla reciente, se retiró y se usó para inocular una serie de cultivos de trabajo. Estos cultivos de trabajo se usaron a continuación periódicamente (cada día en el caso de bacterias y levaduras) para iniciar el cultivo de inóculo.

5 Todos los medios que se describen en el presente documento se deberían someter a ensayo para promoción de crecimiento usando los microorganismos indicados anteriormente en Organismos de Ensayo.

10 Para determinar si los alquil sacáridos de la invención inhiben el crecimiento y tienen actividad antibacteriana, se inocula la superficie de un volumen adecuado de medio de agar sólido de un cultivo de trabajo revivido reciente de cada uno de los microorganismos especificados. Las condiciones de cultivo para el cultivo de inóculo son básicamente las que se describen en la Tabla IV. Por ejemplo, los medios adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, medio Digest de caseína de soja o Sabouraud de agar dextrosa. Los cultivos bacterianos y de *C. albicans* se cosecharon usando solución salina estéril TS, por lavado del crecimiento superficial, recogida del mismo en un vaso adecuado, y adición de suficiente solución salina TS para obtener un recuento microbiano de aproximadamente  $1 \times 10^8$  unidades formadoras de colonia (cfu) por ml. Para cosechar las células de *A. niger*, se usó una solución salina estéril TS que contenía un 0,05 % de polisorbato 80, y a continuación se añadió suficiente solución salina estéril TS para obtener un recuento de aproximadamente  $1 \times 10^9$  cfu por ml.

20 Alternativamente, los organismos del cultivo de trabajo se pueden hacer crecer en cualquier medio líquido adecuado (por ejemplo, Caldo Digest de caseína de soja, o Caldo Sabouraud de dextrosa) y las células se pueden cosechar por centrifugación, y lavar y resuspender en solución salina estéril TS para obtener un recuento microbiano de aproximadamente  $1 \times 10^8$  cfu por ml. El estimado de la concentración de inóculo se determinó mediante mediciones turbidimétricas para los microorganismos del desafío. La suspensión se debería refrigerar si no se usa en 2 horas. Para confirmar el estimado de cfu por ml inicial, el número de cfu por ml de cada suspensión se determina usando las condiciones de los medios y los tiempos de incubación de recuperación microbiana que se enumeran en la Tabla 4 (por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 días). Estos valores sirven para calibrar el tamaño del inóculo que se usa en el ensayo. Las suspensiones bacterianas y de levadura se usaron en 24 horas de la cosecha; mientras que las preparaciones fúngicas se almacenaron después de refrigeración hasta 7 días.

30

Tabla IV. Condiciones de cultivo para la preparación de inóculo

Organismo	Medio adecuado	Temperatura de incubación	Tiempo de incubación del inóculo	Tiempo de incubación de recuperación microbiana
<i>Escherichia coli</i> (ATCC n.º 8739)	Caldo Digest de caseína de soja; Agar Digest de caseína de soja	32,5 ± 2,5	18 a 24 horas	3 a 5 días
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC n.º 6538)	Caldo Digest de caseína de soja; Agar Digest de caseína de soja	32,5 ± 2,5	18 a 24 horas	3 a 5 días
<i>Candida albicans</i> (ATCC n.º 10231)	Sabouraud agar dextrosa; Caldo Sabouraud de dextrosa	22,5 ± 2,5	44 a 52 horas	3 a 5 días
<i>Aspergillus niger</i> (ATCC n.º 16404)	Sabouraud agar dextrosa no lo quiero; Caldo Sabouraud de dextrosa	22,5 ± 2,5	6 a 10 días	3 a 7 días

35 Para determinar las formulaciones de alquilglucósido que tienen actividad antibacteriana, se prepararon las formulaciones en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7. Como fuente de nutrición, se añadieron al medio 1,5 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA; véanse las Tablas V y VI) o 1 mg/ml de PYY (véase la Tabla VII). Se obtuvo BSA (número CAS: 9048-46-8) en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA, se obtuvieron n-dodecil-4-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil- $\beta$ -D-glucopiranosido y n-tetradecil-4-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil- $\beta$ -D-glucopiranosido en Anatrace Inc., Maumee, OH, USA, y se obtuvo PYY en Bachem California Inc., Torrance, CA, USA.

40 La actividad antibacteriana de los alquilglucósidos se llevó a cabo en cuatro recipientes bacteriológicos tapados estériles de tamaño adecuado en los que se había transferido un volumen suficiente de solución de alquilglucósido. Cada recipiente se inoculó con uno de los inóculos preparados y estandarizados y se mezcló. El volumen del inóculo en suspensión fue de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,0 % del volumen de la solución de alquilglucósido. Las concentraciones de los microorganismos de ensayo añadidos a la solución de alquilglucósido fueron tales que las concentraciones finales de la preparación de ensayo después de la inoculación estuvo entre aproximadamente  $1 \times 10^5$  y  $1 \times 10^6$  cfu por ml de solución de alquilglucósido. Para determinar el nivel de inhibición de crecimiento, o la reducción del crecimiento basándose en una escala logarítmica, se estimó la concentración

45

5 inicial de microorganismos viables en cada preparación de ensayo basándose en la concentración de microorganismos en cada uno de los inóculos estandarizados según se determina mediante el método de recuento de placa. Los recipientes inoculados se incubaron a continuación a aproximadamente 22,5 °C ± 2,5. El crecimiento o no crecimiento de los microorganismos en cada cultivo/recipiente se determinó de nuevo en el día 14 y el día 28. El número de cfu presente en cada cálculo se determinó mediante el procedimiento de recuento de placa convencional en la técnica para los intervalos aplicables. El cambio en los órdenes de magnitud de bacterias y/o hongos se determinó a continuación restando los primeros valores de los logaritmos en base 10 calculados de las concentraciones de cfu por ml presentes al inicio o comienzo (por ejemplo, día 0), de los valores de los logaritmos en base 10 de la concentración de cfu por ml para cada microorganismo en los intervalos de ensayo aplicables (por ejemplo, día 14 y día 28; véanse las Tablas V, VI y VII).

10

Tabla V. Reducción logarítmica de microorganismos en cultivos que contienen un 0,125 % de n-dodecil-4-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil- $\beta$ -D-glucopiranosido			
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Día 0			
7,3 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)	1,2 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)	3,2 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)	4,8 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)
Día 14			
≥ 5,2 órdenes de magnitud de reducción	N.D.	3,0 órdenes de magnitud de reducción	0,7 órdenes de magnitud de reducción
Día 28			
≥ 5,2 órdenes de magnitud de reducción	0,1 órdenes de magnitud de reducción	≥ 5,3 órdenes de magnitud de reducción	Sin crecimiento desde el recuento inicial

Tabla VI. Reducciones logarítmicas en cultivos que contienen un 0,2 % de n-tetradecil-4-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil- $\beta$ -D-glucopiranosido			
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Día 0			
7,3 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)	1,2 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)	3,2 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)	4,8 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)
Día 14			
≥ 5 órdenes de magnitud de reducción	N.D.	3,0 órdenes de magnitud de reducción	0,5 órdenes de magnitud de reducción
Día 28			
≥ 5 órdenes de magnitud de reducción	Sin crecimiento desde el recuento inicial	≥ 5,4 órdenes de magnitud de reducción	Sin crecimiento desde el recuento inicial

Tabla VII. Reducción logarítmica de cultivos que contienen un 0,25 % de n-dodecil-4-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil- $\beta$ -D-glucopiranosido			
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Día 0			
7,3 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)	1,2 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)	3,2 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)	4,8 x 10 <sup>5</sup> (cfu/g)
Día 14			
≥ 4,9 órdenes de magnitud de reducción	≥ 5 órdenes de magnitud de reducción.	≥ 4,5 órdenes de magnitud de reducción.	4,7 órdenes de magnitud de reducción
Día 28			
≥ 4,9 órdenes de magnitud de reducción	≥ 5 órdenes de magnitud de reducción.	≥ 4,5 órdenes de magnitud de reducción.	4,7 órdenes de magnitud de reducción

La determinación de la actividad antibacteriana de otros alquilglucósidos se podría producir básicamente como se describe en el presente documento.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 9

#### ADMINISTRACIÓN DE ALQUILGLUCÓSIDOS CON OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO A PRIMATES

Un oligonucleótido antisentido (ASO) de aproximadamente 7000 Dalton con una cadena principal modificada (oligonucleótido de fosforotioato como se describe en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.132.530) mezclado con el alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™), se administró a seis monos cinomolgos mediante una cánula en el yeyuno a una dosis de 10 mg/kg. Se hizo ayunar a los animales antes de la administración. Los agentes de ensayo se disolvieron en tampón PBS y se inyectaron a través de la cánula al yeyuno de cada animal con un volumen de 1,5 ml o se administraron por vía subcutánea (s.c.) como se indica en la Tabla VIII.

TABLA VIII Biodisponibilidad de fármacos antisentido administrados con tetradecil-beta-D-maltósido

Agentes de ensayo	Biodisponibilidad promedio (n = 6)	Observaciones
ASO (sin tetradecil-beta-D-maltósido) intrayeyunal	0 % (indetectable)	Vellosidades intestinales completamente intactas
ASO administrado s.c. a 0,5 mg/kg.	100 %	Vellosidades intestinales completamente intactas
10 mg de ASO + 50 mg/kg de tetradecil-beta-D-maltósido A5 intrayeyunal	18 % ± 7 %	Vellosidades intestinales completamente intactas
10 mg ASO + 50 mg/kg de caprato sódico intrayeyunal	9 % ± 7 %	Se descubrió que se habían perdido las partes superiores de algunas de las vellosidades intestinales

El protocolo implicó un cruzado de 3 vías en el que cada animal tenía los 3 primeros agentes de ensayo de la Tabla VIII administrados en 3 fechas diferentes. Hubo un periodo de lavado de 1 semana entre las fechas de dosificación. Posteriormente, se dio a dos de los animales un cuarto agente de ensayo que contenía un 5 % de caprato sódico como potenciador de la absorción. El análisis de los niveles en sangre se llevó a cabo usando análisis cuantitativo que implicó extracción en fase sólida usando nanopartículas de poliestireno catiónicas.

En primer lugar se llevaron a cabo las extracciones en fase sólida de las muestras de sangre. Se formaron conjugados nanopartícula-oligonucleótido usando una cantidad conocida de oligonucleótido añadida a una alícuota de cada muestra (200-400 µl) y diluida con 800 µl de Tris-HCl 50 mM (pH 9) en agua desionizada. La mezcla se agitó brevemente en un agitador vorticial antes de la adición de 200 µl de una suspensión de nanopartículas de poliestireno preparada mediante polimerización en emulsión exenta de tensioactivo usando iniciadores catiónicos solubles en agua para inducir una carga superficial positiva (contenido de sólidos: aproximadamente 10 mg/ml). Posteriormente, la mezcla se agitó de nuevo en un agitador vorticial. Después de 5-10 min de incubación, la suspensión se centrifugó y el sobrenadante se retiró. Las partículas se resuspendieron en 1 ml de una solución de ácido acético 0,5 M en agua desionizada/etanol (1:1) y se separaron de la solución de lavado por centrifugación. Después de que se retirara el sobrenadante, las partículas se resuspendieron en 1 ml de agua desionizada y se separaron mediante otra etapa de centrifugación. Se añadieron 200 µl de una solución 150 µM de SDS en amoníaco acuoso (25 %)/acetonitrilo (60/40) a los conjugados nanopartícula-oligonucleótido y los oligonucleótidos liberados se separaron del vehículo por centrifugación. Con el fin de excluir la contaminación de las muestras con partículas residuales, el sobrenadante se puso en otro tubo de 1,5 ml y se centrifugó de nuevo. Posteriormente, las muestras se secaron mediante evaporación rotatoria o liofilización y se almacenaron a -20 °C hasta su análisis.

Se llevó a cabo un análisis cuantitativo con electroforesis capilar en gel de las muestras extraídas. La electroforesis capilar en gel (CGE) se llevó a cabo con un sistema de electroforesis capilar. Se obtuvo un kit de análisis de oligonucleótidos que contenía capilares revestidos con alcohol polivinílico (PVA), solución B de polímero, y tampón de oligonucleótido. Usando capilares revestidos con PVA, el análisis se llevó a cabo usando el protocolo de los fabricantes.

Usando los datos obtenidos en el análisis de CGE, se llevó a cabo la cuantificación de los oligonucleótidos de fosforotioato. La cantidad de oligonucleótidos en las muestras ( $n_{ON}$ ) se calculó usando la siguiente fórmula:

$$n_{ON} = n_{Std} (\epsilon_{Std}/\epsilon_{ON})((A_{ON}/T_{ON})/(A_{Std}/T_{Std})),$$

donde  $n_{Std}$  es la cantidad de oligonucleótido estándar añadida a la muestra,  $\epsilon_{Std}$  y  $\epsilon_{ON}$  son los coeficientes de extinción molar, y  $A_{Std} / T_{Std}$  y  $A_{ON} / T_{ON}$  son las áreas de pico corregidas (cociente entre el área de pico y el tiempo de migración) del compuesto estándar y el compuesto investigado, respectivamente. El cociente entre las áreas de pico corregidas del analito y el estándar se denomina área normalizada.

Se calcularon las AUC a partir de las curvas de la concentración frente al tiempo durante un periodo de 240 minutos. Las biodisponibilidades relativas se determinaron como la proporción de cada AUC dividida por la AUC para el fármaco administrado por vía intravenosa. El excipiente Intravail™ (tetradecil-beta-D-maltósido) proporcionó una biodisponibilidad de hasta un 18 %. El control no mostró ninguna absorción detectable sin un excipiente de tensioactivo. La formulación de caprato sódico mostró una biodisponibilidad promedio de un 9 %.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 10

#### PREPARACIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE DISPERSIÓN RÁPIDA DE OLANZAPINA

Se prepararon formas de dosificación de dispersión rápida de olanzapina como sigue a continuación. Se obtuvo olanzapina, n.º CAS 132539-06-1, en SynFine (Ontario, Canadá). Se preparó tampón de acetato sódico, 10 mM, pH 5,0 y pH 6,5, como sigue a continuación. En un recipiente limpio de tamaño apropiado con marcas volumétricas, colocar 495 ml de agua estéril para inyección. Añadir 0,286 ml de ácido acético. Añadir NaOH 1 N para llevar el pH a 5,00 (o a pH 6,5). Cuando se obtiene el pH apropiado, añadir agua adicional para llevar el volumen total a 500 ml y volver a comprobar el pH.

Se preparan las formulaciones líquidas que tienen las composiciones que se ilustran en la siguiente Tabla IX por adición lenta de gelatina de pescado o gelatina de piel porcina al tampón de acetato y permitiendo un tiempo suficiente para que se disuelvan mientras se agitan durante todo el proceso. Tras completar la disolución de la gelatina de pescado o de piel porcina, se añade manitol y se permite que se disuelva. A continuación se añade el edulcorante. Una vez se ha dispersado completamente este, se añade el ingrediente activo, olanzapina, que es uno de los ejemplos para los compuestos de la presente invención, para producir la solución final. También se pueden incorporar a la composición componentes secundarios tales como conservantes, antioxidantes, tensioactivos, potenciadores de la viscosidad, agentes colorantes, agentes aromatizantes, edulcorantes o agentes de enmascaramiento del sabor. Los agentes colorantes adecuados pueden incluir óxidos de hierro rojo, negro y amarillo, y colorantes FD & C tales como azul FD & C n.º 2 y rojo FD & C n.º 40 disponibles en Ellis & Everard. Los agentes aromatizantes adecuados pueden incluir aromas de menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza y uva y las combinaciones de estos. Los edulcorantes adecuados incluyen aspartamo, acesulfamo K y taumatina. Los agentes enmascaradores del sabor adecuados incluyen bicarbonato sódico. Se deberían evitar las ciclodextrinas dado que forman compuestos de inclusión con los alquilsacáridos que reducen la eficacia de estos excipientes.

Se ponen alícuotas de 1 ml cada una de las soluciones de fármaco anteriores en los pocillos de una placa de plástico de micropocillos desechables de 24 pocillos. La placa de micropocillos que contiene las alícuotas líquidas se congela a -70 °C en la placa congelada se coloca dentro de un matraz de liofilización de vidrio unido a un liofilizador de sobremesa LabConco Freezezone Modelo 4.5 y se liofilizado al vacío. Después de la liofilización, los comprimidos de dispersión rápida se almacenan en la placa de micropocillos en entorno seco hasta que se someten a ensayo. Se proporcionó mono y diestearato mixto de sacarosa como regalo de Croda Inc. y se denominó CRODESTA F-110. Se obtuvieron dodecil maltósido, tetradecil maltósido y monododecanoato de sacarosa en Anatrache Inc., Maumee, OH.

TABLA IX

Formulaciones de olanzapina							
Ingredientes	N.º de ejemplo						
	1	2	3	4	5	6	7
Olanzapina <sup>1</sup>	62,5 mg	125 mg	250 mg	500 mg	125 mg	250 mg	500 mg
Gelatina de pescado <sup>2</sup> (3101)	1,3 g	1,3 g	1,3 g	1,3 g	-	-	-
Dodecil maltósido <sup>3</sup>	250 mg	500 mg	-	-	250 mg	500 mg	-
Dodecanoato de sacarosa <sup>4</sup>	-	-	250 mg	750 mg	-	-	750 mg
Gelatina de tipo A <sup>5</sup>	-	-	-	-	1,3 g	1,5	2,0
Manitol EP/USP	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
Acesulfamo K	0,062 g	0,062 g	0,062 g	0,062 g	-	-	-

Formulaciones de olanzapina							
Ingredientes	N.º de ejemplo						
	1	2	3	4	5	6	7
Aspartamo	-	-	-	-	0,125 g	0,125 g	0,125 g
Tampón de acetato (ml)	C <sub>s</sub> 25 ml						

<sup>1</sup> SynFine, Ontario, Canadá  
<sup>2</sup> Croda Colloids Ltd (gelatina de pescado liofilizada, no hidrolizada)  
<sup>4</sup> Dodecanoato de sacarosa (monoéster) - Anatrace Inc.  
<sup>5</sup> Sigma Aldrich (Gelatina de tipo A, piel porcina -G6144)  
C<sub>s</sub> = suficiente para dar.

El fármaco olanzapina, también denominado Zyprexa, se conoce por absorberse bien cuando se administra en forma de un comprimido "completamente hinchado" y alcanza concentraciones de pico en aproximadamente 6 horas después de una dosis oral. Se elimina en gran parte mediante el metabolismo de primer paso, siendo metabolizada aproximadamente un 40 % de la dosis antes de alcanzar la circulación sistémica. Los estudios farmacocinéticos mostraron que los comprimidos de olanzapina "completamente hinchados" y los comprimidos de olanzapina de dispersión rápida preparados mediante liofilización de la forma que se ha descrito anteriormente en este Ejemplo, que se disgregan aproximadamente de 3 segundos a 10 segundos cuando se colocan en la boca, son bioequivalentes, exhibiendo concentraciones de pico aproximadamente 6 horas después de la administración. De forma similar, el efecto de primer paso en el hígado elimina aproximadamente un 40 % de la dosis antes de alcanzar la circulación sistémica.

En el presente ejemplo, se preparan comprimidos de dispersión rápida mediante liofilización como se ha descrito anteriormente en este Ejemplo que contienen 10 mg de olanzapina. Después de la administración del comprimido de olanzapina de dispersión rápida mediante su colocación en contacto con el tejido bucal, se ha descubierto que la adición de ciertos alquilsacáridos que tienen longitudes de cadena alquilo específicas a los comprimidos de olanzapina de dispersión rápida da como resultado un metabolismo de efecto de primer paso básicamente reducido de la olanzapina como se observa mediante una reducción en la proporción relativa de metabolitos de olanzapina en circulación sistémica en comparación con el fármaco activo sin metabolizar. Las proporciones relativas de olanzapina y metabolitos de olanzapina en suero o plasma se pueden determinar usando un cromatógrafo de HPLC, Perkin Elmer 200, con un detector de índice de refracción equipado con una celda termostatazada. Se puede usar un absorbente de fase sólida adecuado tal como Lichrosorb RP-18 (Merck, Darmstadt, Alemania) 250 mm, con una fase móvil que consiste en un gradiente de acetonitrilo:agua. Los volúmenes de inyección de 20 µl que usa el automuestreador del Perkin Elmer 200 y el caudal de 8 ml/minuto son satisfactorios para este fin. Específicamente, la incorporación de un 0,2 % hasta un 10 % de dodecil maltósido y tetradecil maltósido o dodecanoato de sacarosa a un formato de comprimido de dispersión rápida aumenta el fármaco que entra en circulación sistémica y disminuye el fármaco que se elimina mediante el efecto de "primer paso" en el hígado. Además, el tiempo hasta los niveles máximos de fármaco se reduce drásticamente, por lo general de una a seis horas, hasta tan poco como aproximadamente 15 a 45 minutos. Para su uso en el tratamiento de pacientes combativos que experimentan episodios psicóticos, esta absorción más rápida del fármaco, que da como resultado un inicio más rápido de acción, puede ser de gran beneficio.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 11

#### PREPARACIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE DISPERSIÓN RÁPIDA DE MELATONINA

La melatonina o 5-metoxi-N-acetilriptamina es una neurohormona que se usa para regular los ciclos de sueño-vigilia en pacientes con trastornos del sueño. La melatonina endógena se segrega por la glándula pineal en todos los animales que exhiben ritmos circadianos o circanuales. La melatonina desempeña un papel reconocido en el mantenimiento de los ritmos de sueño-vigilia, y su suplemento puede ayudar a regular las alteraciones del sueño que se producen con el desfase horario, turno de trabajo rotativo, depresión, y diversas discapacidades neurológicas.

Las formulaciones de melatonina disponibles en el mercado incluyen sistemas de suministro orales y sublinguales de comprimidos, cápsulas, té, pastillas para chupar, y pulverización oral. La administración oral de melatonina sigue un perfil farmacocinético diferente que el de la hormona endógena. Después de la administración oral, la melatonina experimenta un metabolismo hepático de primer paso significativo a 6-sulfoximelatonina, que produce una biodisponibilidad de melatonina estimada en un 30-50 %. DeMuro et ál. (2000) informaron que la biodisponibilidad absoluta de los comprimidos orales de melatonina estudiada en voluntarios sanos normales es algo inferior a aproximadamente un 15 %. La semivida media de eliminación de la melatonina es de aproximadamente 45 minutos.

Se preparan comprimidos de melatonina de dispersión rápida que contienen 1 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente en el ejemplo 10, con y sin de un 1 % a un 2 % de alquilsacárido

como se describe en el ejemplo 10. Se anestesian conejos blancos de Nueva Zelanda y se colocan en una caja de restricción y se anestesian usando una administración individual de acepromazina/ketamina (0,7 mg/0,03 mg en 0,1 ml) administrada por inyección en la vena marginal de la oreja) para facilitar la dosificación. Esto da como resultado una anestesia durante un periodo de aproximadamente 10 minutos, tiempo durante el que los animales se dosifican con el artículo de ensayo. Después de eso, se devuelve a la consciencia a los animales. En un punto temporal durante un periodo de dos horas, se recogen muestras de sangre de 1 ml de la arteria central de la oreja. Después de la recogida, se prepara inmediatamente el plasma para cada muestra de sangre usando litio/heparina como anticoagulante. Todas las muestras se almacenan a -70 °C hasta que se someten a ensayo para melatonina. La melatonina se mide usando un kit de ELISA comercial fabricado por GenWay Biotech Inc., San Diego, CA. Después de la administración poniendo en contacto los comprimidos de disgregación rápida con el tejido bucal en la parte superior de la boca, se descubre que la melatonina se absorbe con una biodisponibilidad de al menos un 75 % según se mide mediante el área bajo la curva en presencia de alquilsacárido y menos de un 50 % en ausencia de alquilsacárido. La melatonina se mide usando un kit de ELISA comercial (n.º 40-371-25005) fabricado por GenWay Biotech Inc., San Diego, CA. Además, para los comprimidos que contienen alquilsacárido se alcanza la concentración máxima de melatonina en aproximadamente la mitad del tiempo que tardan los comprimidos que no contienen alquil sacáridos.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 12

#### 20 PREPARACIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE DISPERSIÓN RÁPIDA DE RALOXIFENO

El raloxifeno, también llamado Evista® se usa para el tratamiento y la prevención de osteoporosis en la mujer posmenopáusica, la reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en la mujer posmenopáusica con osteoporosis, y la reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en la mujer posmenopáusica con un alto riesgo de cáncer de mama invasivo. La dosificación recomendada es un comprimido de 60 mg diario. Aunque aproximadamente un 60 % de una dosis oral de raloxifeno se absorbe rápidamente después de la administración oral, la conjugación de glucurónido presistémica es considerable, dando como resultado una biodisponibilidad absoluta para el raloxifeno de solo un 2 %. Se ha descubierto que un comprimido de raloxifeno de 60 mg de dispersión rápida preparado como se describe en los documentos de Patente de Estados Unidos 5.576.014 o 6.696.085 B2 o 6.024.981 tienen una farmacocinética muy similar con aproximadamente un 2 % de biodisponibilidad absoluta. Sin embargo, un comprimido de dispersión rápida que contiene 10 mg o menos de raloxifeno micronizado - preparado mediante dispersión por liofilización (Bend Research Inc., Bend Oregon, o AzoPharma, Miramar, FL) o mediante procesos farmacéuticos convencionales de triturado o molienda usados más habitualmente, y de un 0,5 % a un 5 % de dodecil maltósido, cuando se administra por vía bucal, consigue niveles sistémicos de fármaco similares a los que se consiguen con el comprimido oral de 60 mg y al mismo tiempo da como resultado menos glucurónido de raloxifeno inactivo circulante.

Aunque el beneficio clínico resulta principalmente del fármaco sin conjugar, los efectos secundarios pueden estar mediados por cualquiera o ambos del fármaco activo y el fármaco conjugado a glucurónido básicamente inactivo. De ese modo, la reducción de la exposición al conjugado de fármaco inactivo, en este caso presente en una concentración tanto como 30 veces mayor que el fármaco activo, proporciona un beneficio clínico potencialmente significativo en la reducción de la probabilidad de efectos secundarios. El raloxifeno tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0,25 mg/l. Como resultado, no es posible disolver el raloxifeno en agua en una preparación para liofilización para preparar la formulación de dispersión rápida que se describe en el Ejemplo 10.

En este caso, se puede formar un hidrogel de automontaje por adición de un 1 % a un 30 % p/p de CRODESTA F-110 en un tampón adecuado, que se agita en un agitador vorticial y se calienta hasta 45 grados durante 1 h. A continuación, el raloxifeno en forma de partículas finas o micronizada se añade al líquido caliente para conseguir una concentración en suspensión de 60 mg/ml que se mezcla de nuevo por agitación en agitador vorticial hasta que el sólido esté uniformemente suspendido y disperso. Después de enfriar a temperatura ambiente, se forma un hidrogel tixotrópico estable que es capaz de dispensarse pero que mantiene la suspensión uniforme. Se ha descubierto que el tampón de acetato en un intervalo de pH de pH 2 a pH 7 es particularmente adecuado para este fin. Se ponen alícuotas de 1 ml de la suspensión de gel de raloxifeno en los pocillos de una placa de plástico de micropocillos dispensable de 24 pocillos y se liofilizan como se describe en el Ejemplo 1.

La administración de esta formulación de dispersión rápida tras presentación al tejido bucal da como resultado un aumento (duplicación) de la biodisponibilidad absoluta hasta al menos un 4 % y una reducción medible correspondiente de la proporción de la concentración de conjugado de glucurónido de raloxifeno circulante con respecto a raloxifeno sin conjugar.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 13

#### PREPARACIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE DISPERSIÓN RÁPIDA DE DIFENHIDRAMINA

La difenhidramina es un antihistamínico sedante con pronunciadas propiedades sedantes centrales y se usa como hipnótico en el control a largo plazo de insomnio, alivio sintomático de afecciones alérgicas que incluyen urticaria y

angioedema, rinitis y conjuntivitis, trastornos de la piel pruríticos, náuseas y vómitos, prevención y tratamiento de mareo por movimiento, vértigo, movimientos involuntarios debidos a los efectos secundarios de ciertos fármacos psiquiátricos y en el control de parkinsonismo debido a sus propiedades antimuscarínicas. Una característica particularmente deseable de la difenhidramina es su carencia aparente de cualquier evidencia de creación de dependencia. Debido a su excelente perfil de seguridad, está disponible como fármaco de venta libre y a diferencia de algunas de las medicaciones más recientes para el sueño tales como Ambien® y Lunesta® que causan comportamientos extraños tales como sonambulismo y atracones de comida mientras se está durmiendo, junto con reacciones alérgicas graves ocasionales e hinchamiento facial que hace que la FDA requiera etiquetas de advertencias sobre estos efectos secundarios para estos medicamentos de prescripción más recientes.

El clorhidrato de difenhidramina se da por la boca en dosis habituales de 25 a 50 mg tres o cuatro veces al día. La dosis máxima en adultos y niños es de aproximadamente 300 mg al día. Se puede usar una dosis de 20 a 50 mg como hipnótico en adultos y niños de más de 12 años de edad. El fármaco se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal; sin embargo se somete a un alto metabolismo de primer paso que parece afectar a los niveles sistémicos de fármaco. Las concentraciones de pico en plasma se consiguen aproximadamente de 1 a 4 horas después de la dosis oral. La difenhidramina se distribuye ampliamente a todo el cuerpo incluyendo el SNC y debido a su considerable metabolismo en el hígado, el fármaco se excreta principalmente en la orina en forma de metabolitos y se descubre que están presentes pequeñas cantidades de fármaco sin cambiar.

Aunque la difenhidramina se considera segura y eficaz para el tratamiento de insomnio y otros trastornos, el inicio de acción relativamente prolongado debido al retraso en la consecución de las concentraciones de pico en plasma de una a cuatro horas es inconveniente y reduce la utilidad práctica de este fármaco seguro y eficaz. La difenhidramina administrada por vía intravenosa ejerce un inicio de acción rápido; sin embargo, la administración intravenosa no es práctica para el uso en pacientes domiciliarios o indicaciones médicas no graves. La necesidad de una formulación de difenhidramina de inicio de acción rápido es clara. En el caso de insomnio, un paciente puede necesitar tomar las formas orales actuales del fármaco con mucha antelación antes de acostarse con el fin de minimizar la probabilidad de insomnio inquieto prolongado mientras espera a que el fármaco consiga los niveles sistémicos de fármaco suficientes para ejercer su efecto farmacológico deseado. En el caso de las aplicaciones antieméticas de la difenhidramina, el inicio de acción rápido también es altamente deseable con el fin de aliviar las náuseas y vómitos de una forma tan rápida como sea posible. Del mismo modo, este es el mismo caso en el tratamiento del mareo por movimiento y el vértigo dado que estos síntomas pueden surgir inesperadamente y es tanto inconveniente como indeseable tener que esperar de una a cuatro horas mientras el fármaco administrado por vía oral consigue niveles sistémicos de fármaco suficientes para conseguir sus efectos beneficiosos.

La difenhidramina tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 3,06 mg/ml. Por lo tanto, se puede usar el método que se describe en el Ejemplo 12 para preparar un comprimido de difenhidramina de dispersión rápida que contiene 50 mg de fármaco y de un 1 % a un 2 % de alquilsacárido. Debido a que la difenhidramina es ligeramente amarga, se puede añadir una cantidad enmascaradora de sabor de un aroma farmacéuticamente aceptable y un edulcorante para mejorar la palatabilidad. Los comprimidos de dispersión rápida que se preparan de esta forma tienen un inicio de acción más rápido en comparación con los comprimidos "completamente hinchados", jarabe, comprimidos masticables, pastillas para chupar o tira de película masticable y también exhiben un menor metabolismo de primer paso.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 14

##### ADMINISTRACIÓN DE ALQUILGLUCÓSIDOS CON PÉPTIDO ANTIPOBESIDAD [D-Leu-4]OB3 DE RATÓN A RATONES

Este ejemplo muestra la captación de péptido antiobesidad [D-Leu-4]OB3 de ratón en un 0,3 % del alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™ A3) en ratones macho Swiss Webster. El agonista de leptina sintético [D-Leu-4]OB3 mezclado con un 0,3 % del alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™ A3), se administró a ratones macho Swiss Webster de seis semanas de edad a una dosis de 1 mg mediante una sonda.

Se disolvió [D-Leu-4]OB3 de ratón (a una concentración de 1 mg/200 ul) en PBS (pH 7,2) o bien un 0,3 % del alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™ A3) reconstituido en PBS (pH 7,2) y se administró mediante una sonda, sin anestesia, a cada uno de 4 ratones por punto temporal. Después de 10, 30, 50, 70, 90 o 120 minutos, los ratones se sometieron a eutanasia por inhalación de isoflurano (5 %) y se desangraron mediante punción de la vena cava caudal. También se recogió la sangre de cuatro ratones a los que no se dio el péptido (presangrado). La sangre de cada uno de los cuatro ratones en el período de tiempo se mezcló, y se prepararon muestras de suero. El contenido de [D-Leu-4]OB3 de ratón de las muestras mezcladas se midió mediante ELISA competitivo.

Estos experimentos se repitieron dos veces. Los datos recogidos de un experimento individual se presentan en la Tabla X y la Figura 4. Se determinó que los datos eran altamente reproducibles. Se representaron las curvas de captación usando Microsoff™ Excel, y se calculó AUC usando una función del programa de gráficos SigmaPlot 8.0™ (SPSS Science, Chicago, IL). El valor más bajo de AUC obtenido se asignó arbitrariamente a 1,0. La biodisponibilidad relativa se determinó por comparación de todos los demás valores de AUC con 1,0.

TABLA X		
Captación de 1 mg de p-Leu-4]OB3 de ratón en un 0,3 % del alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™ A3) por ratones macho Swiss Webster después de administración mediante una sonda		
Muestra	AUC	Biodisponibilidad relativa
[D-Leu-4]OB3 de ratón en PBS	137,585 ng/ml/min	1,0
[D-Leu-4]OB3 de ratón en un 0,3 % del alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™ A3)	552,710 ng/ml/min	4,0

Como evidencian la Tabla X y la Figura 4, la adición del alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™ A3) en un 0,3 % aumenta la absorción relativa del péptido OB-3 en 4 veces en comparación con el péptido en PBS solo.

## 5 EJEMPLO DE REFERENCIA 15

### ADMINISTRACIÓN DE ALQUILGLUCÓSIDOS CON SUMATRIPTÁN A CANINOS

10 Este ejemplo muestra la captación de sumatriptán en un 0,5 % del alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™ A3) por caninos. Se administró sumatriptán mezclado con un 0,5 % del alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™ A3) a caninos en forma de una dosis de 25 mg mediante administración tanto oral como rectal.

15 Como evidencia la Figura 5, la adición del alquilglucósido tetradecil-beta-D-maltósido (Intravail™ A3) en un 0,5 % aumenta la  $C_{max}$  de sumatriptán para administración tanto oral como rectal en comparación con los comprimidos orales de 25 mg disponibles en la actualidad. Se determinó que la  $C_{max}$  para los comprimidos disponibles en la actualidad era de 104 ng/ml para caninos como se representa mediante la línea de rayas horizontal de la Figura 5.

## EJEMPLO DE REFERENCIA 16

### LA ADMINISTRACIÓN SUBLINGUAL BUCAL DE RIZATRIPTÁN (SAL DE BENZOATO) CON HASTA UN 2 % EN PESO DE ALQUILGLUCÓSIDO NO AUMENTA SIGNIFICATIVAMENTE LA BIODISPONIBILIDAD NI ACELERA EL INICIO DE ABSORCIÓN SISTÉMICA

25 Dado que la biodisponibilidad de sumatriptán a través de la membrana mucosa de la nariz aumenta drásticamente en presencia de decilmaltósido, podría parecer probable que se consiga de forma similar una biodisponibilidad comparable a través de membranas mucosas constituidas de forma similar tales como las membranas sublingual o bucal de la boca para otros triptanes en presencia de un alquilsacárido.

Tabla XIV Formulación de Rizatriptán para suministro bucal/sublingual	
Ingrediente	% de cantidad/comprimido
Benzoato de rizatriptán	10 mg
Alquilglucósido	Nada, o 0,5 y 2 %
Aspartamo	1-5 %
Policarbofil (opcional)	0,5-2 %
Manitol	10-50 %
Aromas	1-5 %
Crospovidona o croscarmelosa sódica (opcional)	2-10 %
Estearato de magnesio	0,4-0,8 %
Material coprocesado (C de tipo de fusión F o Ludiflush o Pharmaburst)	20-80 %

30 Procedimiento de fabricación: todos los excipientes se mezclan geométricamente y se comprimen en comprimidos usando una herramienta cóncava poco profunda redonda. Alternativamente, se disuelven el rizatriptán y el alquilglucósido en agua o mezclas hidroalcohólicas, los excipientes granulan usando la solución, a continuación los gránulos se secan, se muelen y se comprimen en comprimidos. Los comprimidos de disgregación por vía oral de 10 mg Maxalt-MLT (benzoato de rizatriptán) se denominan "Referencia". La Formulación A no contiene ningún alquilglucósido. La Formulación B contiene un 0,5 % de alquilglucósidos. Las Formulaciones C contienen un 2 % de alquilglucósidos. La Referencia y las tres formulaciones de comprimidos de disgregación preparadas como se ha

35

descrito anteriormente que contienen, respectivamente, un 0 %, 0,5 %, y 2 % de dodecil maltósido se administran a 20 pacientes en un estudio cruzado de cuatro vías y cuatro periodos con un periodo de lavado entre dosis de al menos 3 días. Los comprimidos se ponen en la boca por vía sublingual o entre la mejilla y la encía (por vía bucal) y se deja que se disgreguen por contacto con la saliva. Se recogen muestras de sangre de cada paciente a intervalos de tiempo, por ejemplo, 0,08, 0,17, 0,25, 0,33, 0,42, 0,6, 0,67, 0,83, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 horas, para la preparación de plasma de cada muestra de sangre usando K<sub>2</sub>EDTA (EDTA dipotásico) como coagulante. Se determinan los niveles de plasma de rizatriptán mediante cromatografía líquida de alto rendimiento por modificación del método de (Ge, Tessier et ál. 2004) para incluir estándares apropiados de rizatriptán.

- 5
- 10 Sorprendentemente, se produce poco aumento o ningún aumento detectable en la biodisponibilidad sublingual o bucal tras la adición del alquilsacárido como se observa en la siguiente Tabla XV. De forma similar, los valores de C<sub>max</sub> y T<sub>max</sub> muestran solo pequeños cambios.

Tabla XV					
	AUC(0-t) ng*h/ml	AUC (0-∞) ng*h/ml	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	Semivida (h)
Referencia (Maxalt-MLT)					
Media	108,306	108,685	26,308	2,0	2,71
CV %	25,17	24,96	26,89	37,10	21,50
Formulación A					
Media	112,371	112,697	27,503	2,00	2,60
CV %	24,98	24,84	35,03	48,60	16,70
Formulación B					
Media	115,502	115,945	28,563	1,88	2,66
CV %	28,07	27,92	38,58	40,00	14,3
Formulación C					
Media	111,186	111,594	27,680	1,55	2,62
CV %	28,29	28,14	37,62	44,70	24,10

- 15 EJEMPLO DE REFERENCIA 17

LA ADMINISTRACIÓN SUBLINGUAL BUCAL DE NARATRIPTÁN CON HASTA UN 2 % EN PESO DE ALQUILGLUCÓSIDO NO AUMENTA SIGNIFICATIVAMENTE LA BIODISPONIBILIDAD NI ACELERA EL INICIO DE ABSORCIÓN SISTÉMICA

- 20

Tabla XVI Formulación de pulverización sublingual de naratriptán para suministro bucal/sublingual	
Ingrediente	Cantidad
Clorhidrato de naratriptán	1-2,5 mg (en forma de base libre)
Alquilglucósido	0,18-0,2 %
Polietilenglicol (opcional)	c.s.
Aspartamo	1-2 %
Etanol (opcional)	c.s.
Aroma	1,2 %
Agua (para pulverización)	0,1-0,2 ml

Proceso de fabricación: se disuelve la sal de clorhidrato de naratriptán en agua y se añade la cantidad requerida de polietilenglicol o etanol. A continuación se disuelven el alquilglucósido, los aromas y el aspartamo en la solución. El ajuste final de volumen se realiza con agua. Se administra la formulación sublingual con y sin el alquilsacárido dodecilmaltósido usando una bomba de pulverización medida a 20 pacientes en un estudio cruzado de dos vías y

- 25

dos periodos durante el estudio. Como en el ejemplo 18, sorprendentemente, se observa poco aumento en la biodisponibilidad de naratriptán a través de las membranas mucosas sublinguales en presencia de un 0,18 - 0,2 % de alquilsacárido.

5 En la presente solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones.

Birkett et ál., (1991) "Bioavailability and first pass clearance," *Austra Prescr* 14:14-16.

Birkett et ál., (1990) "How drugs are cleared by the liver," *Austra Prescr* 3:88-89.

10

DeMuro et ál., (2000) "The absolute bioavailability of oral melatonin," *J. Clin. Pharmacol.* 40:781-784.

Hovgaard et ál., (1996) "Stabilization of insulin by alkylmaltósidos: A spectroscopic evaluation," *Int. J. Pharmaceutics* 132:107-113.

15

Hovgaard et ál., (1996) "Stabilization of insulin by alkylmaltósidos. B. Oral absorption in vivo in rats," *Int. J. Pharmaceutics* 132:115-121.

20

Tetsuaki et ál. (1997) "Lysis of *Bacillus subtilis* cells by glycerol and sacarosa esters of fatty acids," *Applied and Environmental Microbiology*, 53(3):505-508.

Watanabe et ál., (2000) "Antibacterial carbohydrate monoesters suppressing cell growth of *Streptococcus mutan* in the presence of sacarosa," *Curr Microbiol* 41(3): 210-213.

25

Boulton et ál. (2003). "Validation and application of a high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for sumatriptán in human plasma." *Biomed Chromatogr* 17(1): 48-52.

Ge, Z., E. Tessier, et ál. (2004). "High performance liquid chromatographic method for the determination of sumatriptán with fluorescence detection in human plasma." *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 806(2): 299-303.

30

Ge, Z., E. Tessier, et ál. (2004). "High performance liquid chromatographic method for the determination of sumatriptán with fluorescence detection in human plasma." *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 806(2): 299-303.

35

Boulton et ál. (2003). "Validation and application of a high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for sumatriptán in human plasma." *Biomed Chromatogr* 17(1): 48-52.

## REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:

- 5 a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor 5-HT seleccionado entre sumatriptán, naratriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán, zolmitriptán, una sal de los mismos, o las combinaciones de los mismos; y  
 b) un alquilsacárido, en la que el alquilsacárido comprende una maltosa unida mediante unión glucosídica a una  
 10 cadena de alquilo que comprende entre 10 y 16 carbonos y en la que la concentración de alquilsacárido es de un 0,05 % a un 2 %;

y en la que la composición se formula para suministro intranasal.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la concentración de alquilsacárido es de un 0,1 % a un 0,25 %.

3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el alquilsacárido es undecil-beta-D-maltósido, dodecil-beta-D-maltósido, tridecil-beta-D-maltósido, tetradecil-beta-D-maltósido, o una combinación de los mismos.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que el alquilglucósido tiene una concentración micelar crítica (CMC) de menos de aproximadamente 1 mM o menos de 0,5 mM.

5. La composición de la reivindicación 1, que comprende además ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una sal del mismo y en la que el EDTA tiene una concentración de un 0,01 % a un 2 % en peso.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición tiene un pH de 7 o menos.

7. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición proporciona una C<sub>max</sub> para el agonista del receptor 5-HT de 1,3 veces o mayor en comparación con la C<sub>max</sub> correspondiente proporcionada en ausencia del alquilsacárido.

8. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición proporciona una concentración máxima en plasma o sangre del agonista del receptor 5-HT en un punto temporal menos de 20 minutos después de la administración a un ser humano que es al menos 1,3 veces, 1,5 veces, o mayor en comparación con la concentración en plasma o sangre del agonista del receptor 5-HT en un punto temporal 60 minutos después de la administración.

9. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición proporciona una C<sub>max</sub> para el agonista del receptor 5-HT en plasma o sangre en menos de 20 minutos después de la administración a un ser humano en la que la concentración de alquilsacárido es de un 0,05 a un 0,2 %.

10. La composición de la reivindicación 1, en la que el agonista del receptor 5-HT es sumatriptán y la composición se formula para administración intranasal.

11. La composición de la reivindicación 10, en la que

- 1) la composición tiene una biodisponibilidad en comparación con IMITREX® Inyección de al menos aproximadamente un 17 %, y una AUC 0-1 h de 10 ng.h/ml o más o en la que la composición tiene una biodisponibilidad en comparación con IMITREX® Pulverización Nasal de al menos un 120 %, y una AUC 0-1 h de 10 ng.h/ml o más,  
 2) la composición tiene una C<sub>max</sub> mayor de 15 ng/ml o en la que la composición tiene una proporción de dosis/C<sub>max</sub> de más de  $1 \times 10^{(exp 6)} \text{ ml}^{(exp -1)} (1 \times 10^{6 \text{ ml}^{-1}})$ ,  
 3) la composición tiene un T<sub>max</sub> de menos de 20 minutos o un T<sub>max</sub> de menos de 15 minutos,  
 4) la concentración de sumatriptán está entre 5 mg y 100 mg o  
 5) la composición proporciona una AUC 0-1 h que es mayor de 10 ng\*h/ml.

12. La composición de la reivindicación 10, en la que la composición proporciona un nivel en plasma sanguíneo de sumatriptán mayor o igual que 5 ng/ml en 2 minutos o menos; o en la que la composición proporciona un nivel en plasma sanguíneo de sumatriptán mayor o igual que 5 ng/ml en 5 minutos o menos; o en la que la composición proporciona un nivel en plasma sanguíneo de sumatriptán mayor o igual que 10 ng/ml en 15 minutos o menos.

13. La composición de la reivindicación 10, en la que la composición comprende 20 mg de sumatriptán y proporciona un nivel en plasma sanguíneo de sumatriptán mayor o igual que 16 ng/ml en 20 minutos o menos.

14. La composición de la reivindicación 1 en la que el alquilsacárido se selecciona entre undecil-beta-D-maltósido, dodecil-beta-D-maltósido, tridecil-beta-D-maltósido, tetradecil-beta-D-maltósido, o una combinación de los mismos;

y en la que la composición proporciona una cantidad reducida pero terapéuticamente eficaz del agonista del receptor 5-HT a un sujeto con necesidad del mismo, y en la que el área bajo la curva (AUC) es aproximadamente igual en comparación con la AUC proporcionada por una cantidad terapéuticamente eficaz aumentada del agonista del receptor 5-HT administrada en ausencia del alquilsacárido; o

5 en la que la composición proporciona una AUC 0-1 h para el agonista del receptor 5-HT de 1,3 veces, 1,5 veces, o mayor en comparación con la AUC 0-1 h correspondiente proporcionada en ausencia del alquilsacárido.

10 15. La composición de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de inicio rápido de dolor por migraña en la que la composición exhibe un Tmax de 30 minutos o menos en el sujeto.

16. La composición de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de reaparición de dolor por migraña en la que la composición proporciona un Tmax de menos de 20 minutos.

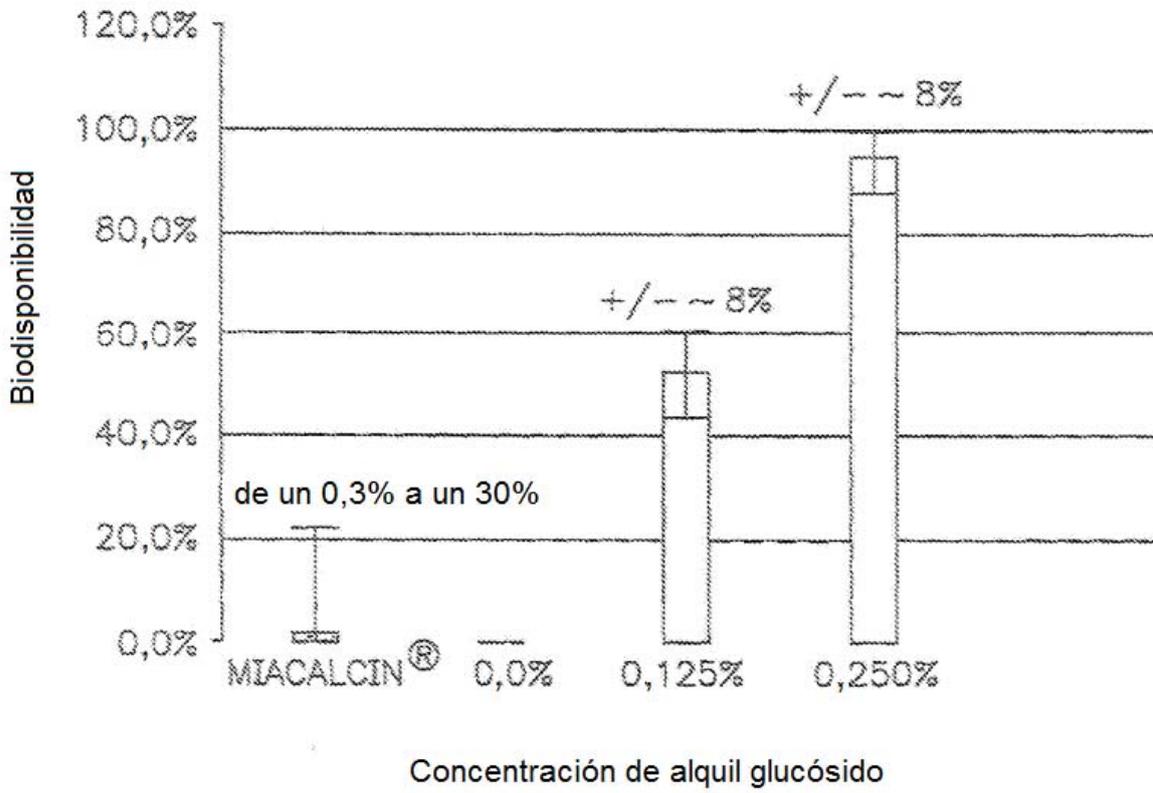


FIG. 1

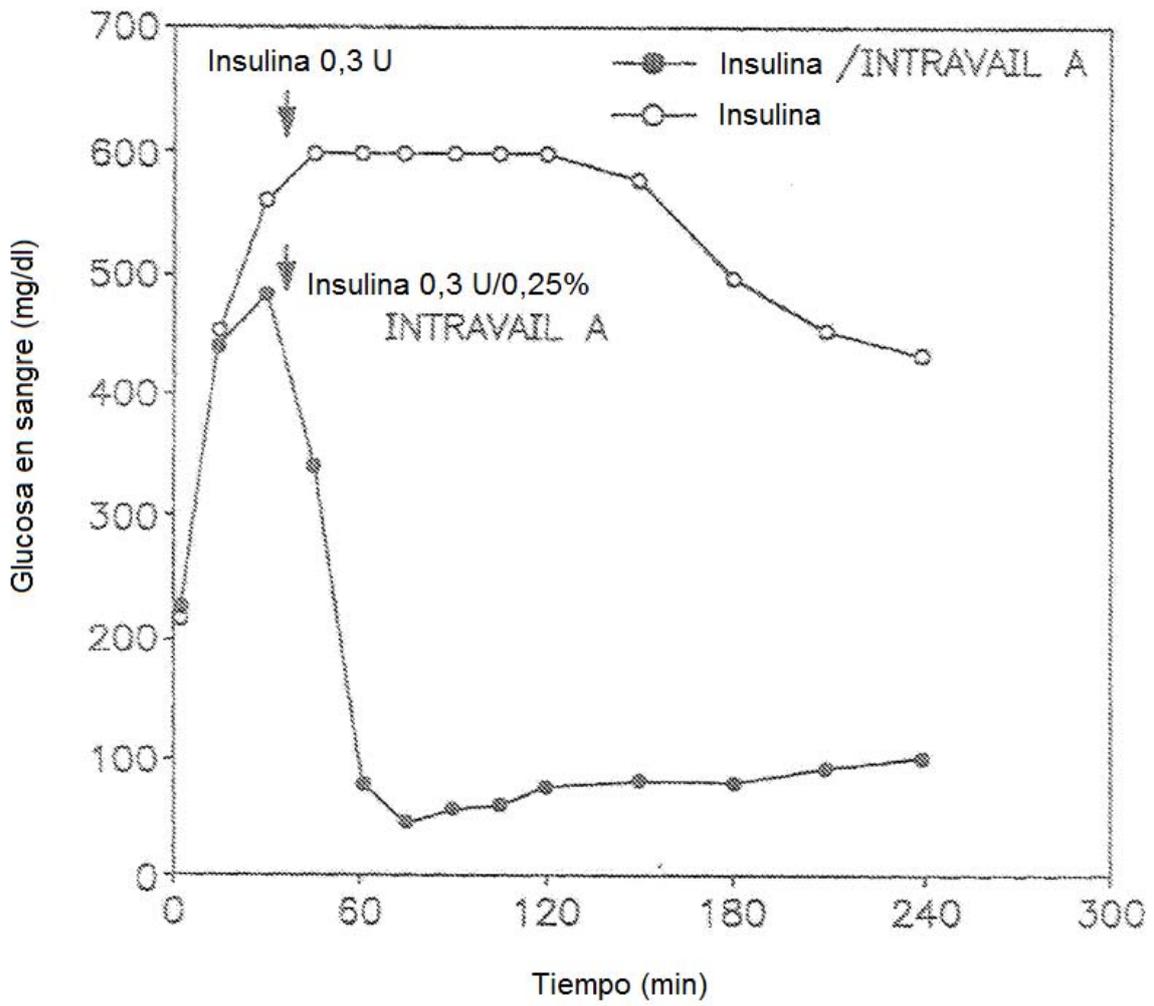


FIG. 2

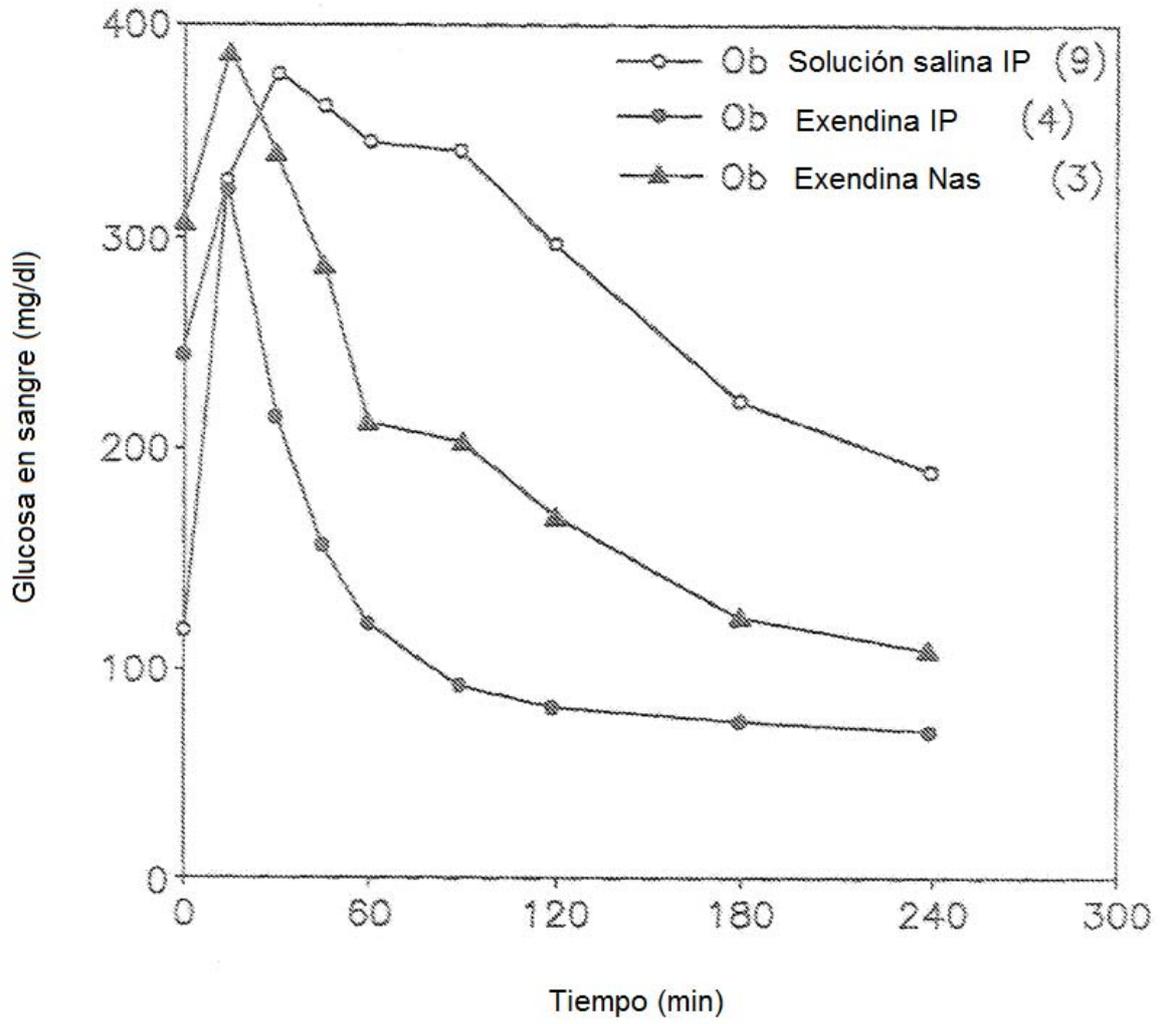


FIG. 3

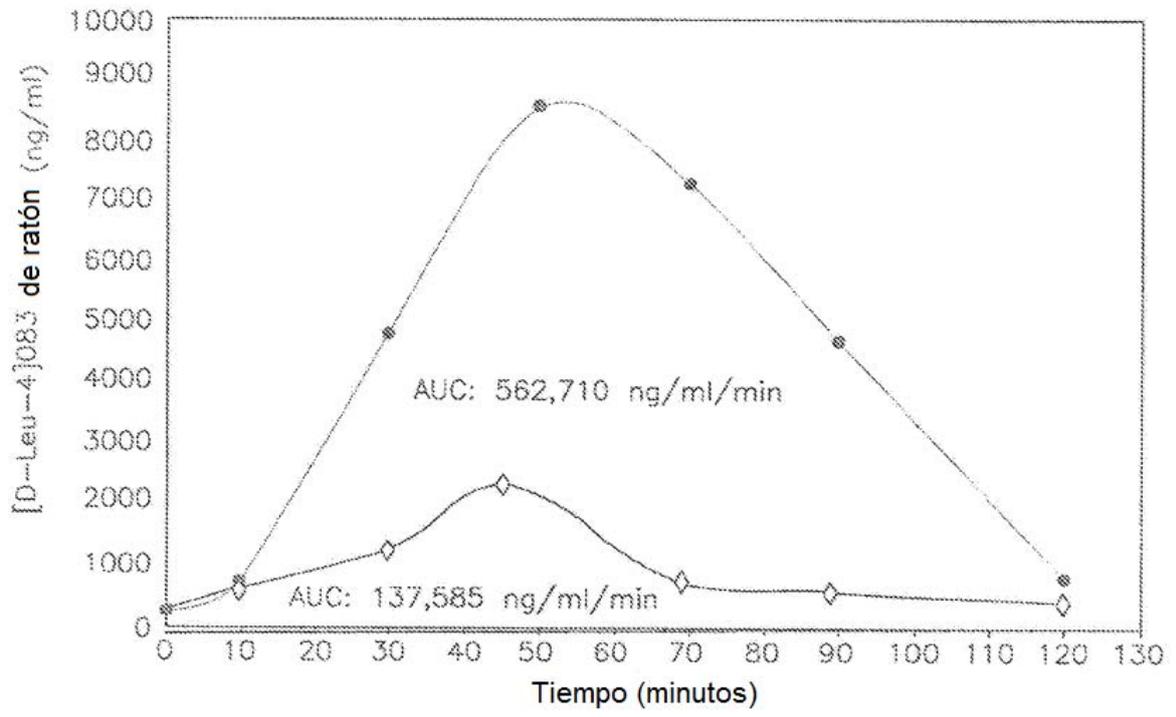
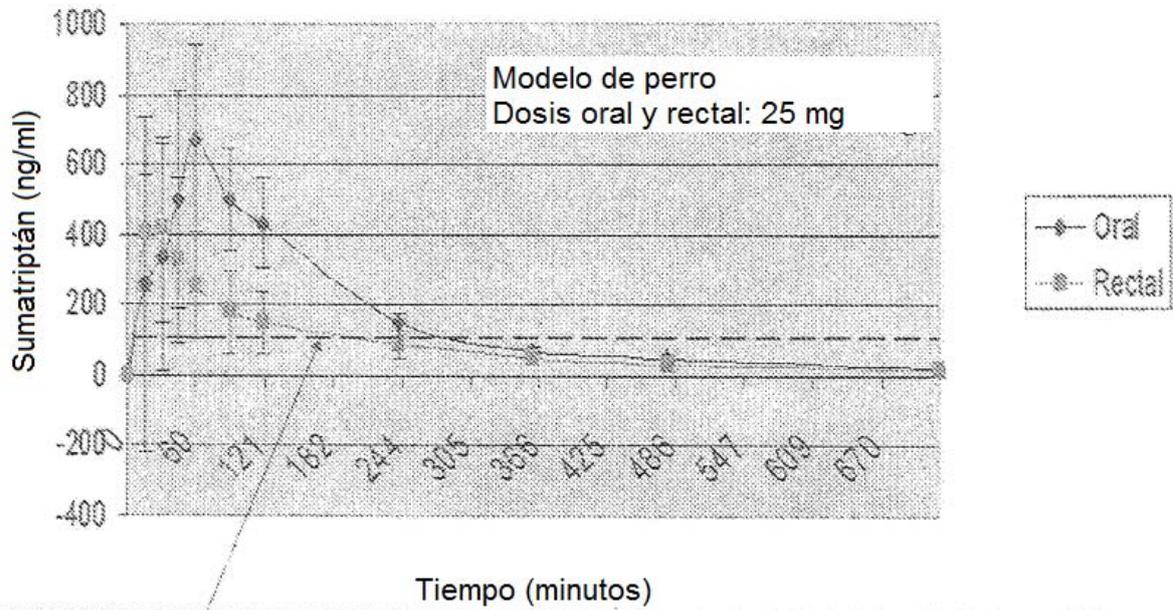


FIG. 4



Cmax equivalente para comprimidos orales de 25 mg actuales = 104 ng/ml en caninos

FIG. 5

Media  $\pm$  D.T. de perfiles en plasma de sumatriptán para pulverización nasal de 20 mg

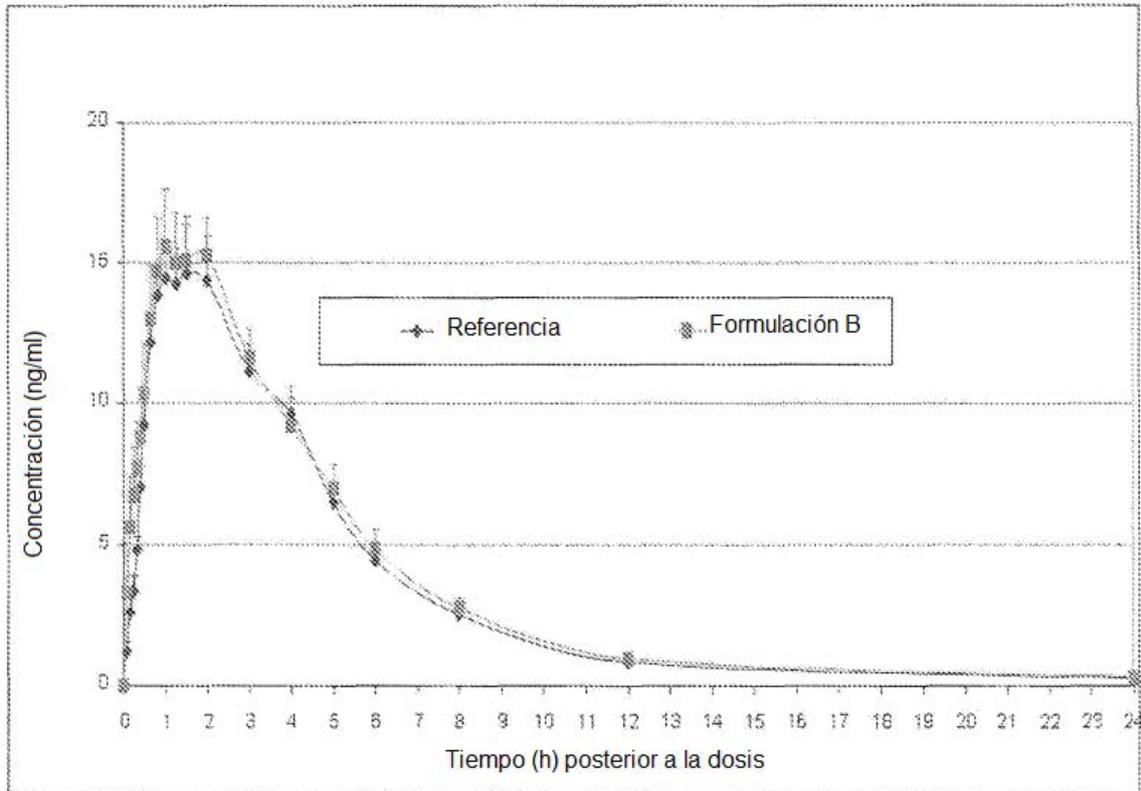


FIG. 6

Media  $\pm$  D.T. de perfiles en plasma de sumatriptán para pulverización nasal de 20 mg

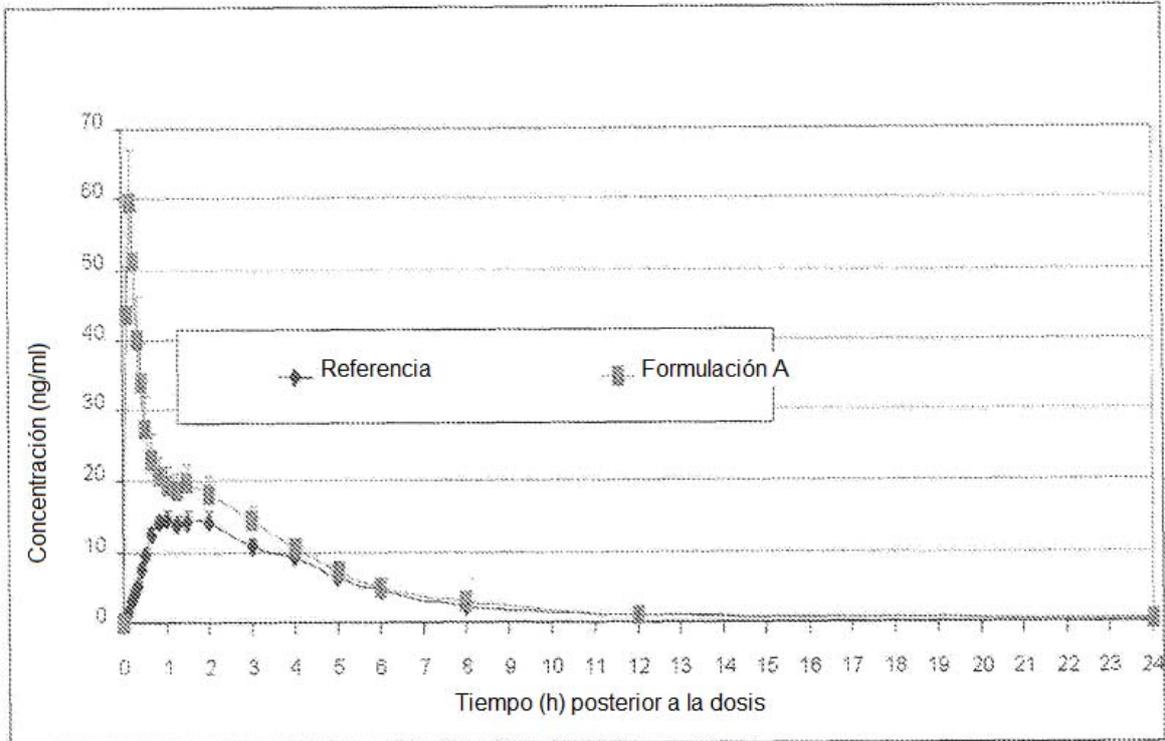


FIG. 7