República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0821373-9 B1

(22) Data do Depósito: 18/12/2008

(45) Data de Concessão: 22/04/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO AO MENOS UM PRINCÍPIO ATIVO PROTÉICO PROTEGIDO DE ENZIMAS DIGESTIVAS

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 9/08; A61K 9/20; A61K 47/02; A61K 38/00.

(30) Prioridade Unionista: 19/12/2007 FR 0759971.

(73) Titular(es): FARID BENNIS.

(72) Inventor(es): FARID BENNIS; JEAN-JACQUES SERRANO.

(86) Pedido PCT: PCT FR2008052357 de 18/12/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/083686 de 09/07/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/06/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO AO MENOS UM PRINCÍPIO ATIVO PROTÉICO PROTEGIDO DE ENZIMAS DIGESTIVAS A presente invenção se refere a composições farmacêuticas que contenham ao menos um princípio ativo proteico protegido de enzimas digestivas. As referidas composições farmacêuticas contêm ao menos um referido princípio ativo proteico, na forma livre, assim como, quando líquidas, um sistema capaz de tamponá-las em um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8, ou, quando sólidas, um sistema que exerça, quando elas forem colocada em um meio líquido, um efeito tampão entre um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8.

RELATÓRIO DESCRITIVO

Pedido de Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO AO MENOS UM PRINCÍPIO ATIVO PROTÉICO PROTEGIDO DE ENZIMAS DIGESTIVAS"**

[001] A presente invenção se refere principalmente a composições para uso como medicamentos ou composições farmacêuticas, contendo ao menos um princípio ativo proteico protegido de enzimas digestivas. Nessas composições, o referido princípio ativo é formulado de modo a resistir à sua metabolização no meio gástrico e no meio intestinal. As referidas composições são composições para a administração por via oral (via trato gastrointestinal) de ao menos um referido princípio ativo proteico (sensível a enzimas digestivas).

[002] Até hoje, os princípios ativos proteicos, sendo sensíveis a enzimas digestivas, em especial a insulina e seus análogos (mais precisamente sensíveis a proteases, tais como a pepsina estomacal e principalmente a tripsina intestinal), são ainda administrados essencialmente por via parenteral apesar de numerosas pesquisas que têm sido desenvolvidas para propor vias de distribuição alternativas (em particular que sejam mais confortáveis para os pacientes).

[003] O artigo de Simona Cernea e Itamar Raz, publicado na Timely Top. Med. Cardiovasc. Dis. Nov. 2006 1; Vol. 10: E29, fez um apanhado, em 2006, das formas de administração de insulina alternativas à injeção. Diversos documentos de patente, por exemplo, WO 85/05029, US 5,824,638 e WO 2006/127361, também existem sobre o assunto.

[004] Os trabalhos mais avançados são provavelmente os relativos à administração por via nasal. Essa via de administração poderia de fato ser menos restritiva tecnicamente do que a via parenteral. A mucosa nasal, altamente vascularizada, tem a capacidade de absorver proteínas e de

transmiti-las ao sistema circulatório, o que a torna uma boa potencial candidata. Contudo, ela sofre de uma certa dificuldade em controlar a dose distribuída pelos inaladores dependendo do paciente (em especial se o paciente estiver resfriado, etc.).

[005] Segundo o estado da técnica, foram descritos princípios ativos proteicos quimicamente modificados, e princípios ativos formulados, de acordo com numerosas variantes. Assim:

[006] - a patente US 4,692,433 revela a administração por via oral de hormônios polipeptídicos. Os referidos hormônios são administrados, vantajosamente, em soluções aquosas tamponadas, encapsulados em um lipossomo. Eles não são administrados na forma livre;

[007] - os documentos WO 97/33531, WO 02/072075 e US 2003/0017203 revelam formas gastro-resistentes para a administração de peptídeos por via oral. Essas formas combinam um revestimento gastro-resistente e um agente redutor de pH. O referido revestimento protege o princípio ativo durante a sua passagem pelo estômago. Uma vez no intestino, o referido revestimento é dissolvido, liberando tanto o princípio ativo como o agente redutor de pH. Devido à ação do agente redutor de pH, o pH do intestino é reduzido localmente, de fato reduzindo a atividade proteolítica das proteases intestinais presentes. A proteção no estômago e na entrada do intestino é assim assegurada por dois meios diferentes cujas atuações se desenvolvem sucessivamente. Os peptídeos em questão não intervêm na forma livre, nem na presença de um tampão. Aliás, deve ser observado aqui que a Tabela 1 na página 23 da publicação WO 97/33531 apresenta resultados quanto à biodisponibilidade de soluções tamponadas de calcitonina. Os testes foram realizados para estudar a influência do pH da solução administrada localmente (diretamente no intestino de ratos) sobre a absorção do princípio ativo. Esses testes foram realizados para aprimorar a natureza do agente redutor de pH que intervém na forma gastro-resistente

proposta. Os testes não descrevem nem sugerem as composições orais da invenção (composições farmacêuticas ou medicamentos) reveladas abaixo;

[008] - o pedido de patente US 2002/0132757 se refere à administração de calcitonina, na forma de partículas sólidas, através de membranas epiteliais, através da mucosa oral ou nasal. Para esse tipo específico de administração, que não envolve o trato gastrointestinal, o princípio ativo é tratado da seguinte forma. Ele é primeiramente dissolvido em um tampão (mero adjuvante de fabricação). A solução obtida, suplementada com um ou mais tensoativos e um ou mais agentes promotores de absorção, é liofilizada. As partículas secas obtidas são por fim acondicionadas em um recipiente pressurizado com um solvente ou veículo adequado (etanol, por exemplo). A função desse solvente ou veículo é dispersar sob pressão as referidas partículas por uma área, a maior possível, da mucosa. As referidas partículas não são administradas na presença de um tampão;

[009] - o pedido de patente US 2007/0154559 revela um método complicado de formulação de princípios ativos para administração por via oral. Uma melhor absorção gastrointestinal é buscada. A absorção em questão é a de nanopartículas que contenham os referidos princípios ativos. De acordo com o método revelado, o princípio ativo é primeiramente dissolvido em um tampão (mero adjuvante de fabricação) e então complexado com um contra-íon. O complexo obtido é posto em solução, na presença de um polímero e de um lipídio, em um solvente orgânico. Uma emulsão é então gerada com a solução orgânica obtida e uma solução aquosa contendo um emulsificador. As nanopartículas são finalmente formadas pela evaporação do referido solvente orgânico. Sendo assim, o princípio ativo não é administrado na forma livre, nem na presença de um tampão;

[010] - a publicação WO 2007/032018 revela um método complicado de formulação de princípios ativos, para administração por via

oral, do mesmo tipo descrito no pedido de patente US acima. O princípio ativo é também distribuído em forma de nanopartículas. As referidas nanopartículas (a base de um ácido graxo e de um polímero) são sensíveis ao pH. Elas encolhem em pH ácido. O princípio ativo é então melhor protegido durante a sua passagem pelo estômago. Mais uma vez, o princípio ativo não é administrado na forma livre, nem na presença de um tampão;

[011] - o pedido de patente FR 2,123,524 revela um derivado de insulina obtido por acilação. A reação química em questão é implementada em um meio tamponado. A publicação WO 01/36656 revela um complexo entre uma biomolécula e ácido hialurônico. Esses dois documentos do estado da técnica não revelam nem sugerem composições farmacêuticas que combinem seu princípio ativo na forma livre com um sistema tampão protetor.

[012] Os comentários acima resumem os ensinamentos do estado da técnica em relação aos conceitos de composição oral, de forma livre do princípio ativo proteico e de tampão, na medida em que os referidos conceitos constituem os fundamentos da presente invenção, descrita abaixo.

[013] O problema técnico da administração por via oral de um princípio ativo proteico (portanto sensível a enzimas digestivas) é duplo, na medida em que o sistema de proteção fornecido deve ser a priori eficaz tanto no estômago quanto na entrada do intestino. Ele deve a priori primeiro resistir ao suco gástrico e depois ao suco pancreático. Com efeito, na saída do estômago, no piloro, quando o quimo ácido flui no duodeno, a secretina é liberada do intestino e estimula o pâncreas a segregar bicarbonato (a fim de reduzir a acidez do referido quimo) e também colecistoquinina (pancreozimina), que estimula a secreção de suco pancreático rico em enzimas (tripsinogênio e quimotripsinogênio, transformados em tripsina e quimotripsina ativadas por uma enteroquinase). Uma vez que a acidez é neutralizada no duodeno pela secretina hidrocarbonada, o retro-controle e a

inibição das secreções pancreáticas ocorrem. Esse mecanismo normal da digestão é bem conhecido pelos técnicos no assunto.

[014] Confrontados com o referido problema técnico da administração por via oral de um princípio ativo proteico, os inventores propõem uma solução completamente nova, não baseada em um sistema duplo de proteção, mas em um sistema de proteção no estômago que também iniba a secreção pancreática (o que elimina o problema da degradação do princípio ativo na entrada do intestino). Os inventores propõem esta explicação a posteriori a partir dos bons resultados obtidos com as composições da invenção. O novo sistema de proteção proposto é um sistema tampão. De uma forma completamente surpreendente, o novo sistema de proteção referido, um sistema tampão, permite a administração, por via oral (através do trato gastrointestinal), do princípio ativo proteico, em forma livre.

[015] De acordo com o seu primeiro objeto, a presente invenção então se refere a novas composições para uso como um medicamento ou composições farmacêuticas, feitas (adequadas) para a administração por via oral de ao menos um princípio ativo proteico, sendo as referidas composições tamponadas.

[016] Mais precisamente, as composições da invenção são fornecidas em forma líquida ou sólida. As referidas composições são composições orais que contêm ao menos um princípio ativo proteico. Elas são adequadas à administração por via oral do referido princípio ativo.

[017] Caracteristicamente, as referidas composições são:

[018] - líquidas, contendo um sistema (um sistema tampão) capaz de tamponá-las em um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8;

[019] - sólidas, contendo um sistema (um sistema tampão) que exerce, quando elas são colocadas em um meio líquido, geralmente aquoso, um efeito tampão entre um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8.

[020] De acordo com o seu primeiro objeto, a presente invenção portanto se refere a:

[021] - composições, em forma líquida ou sólida, que contenham ao menos um princípio ativo proteico na forma livre, assim como, quando líquidas, um sistema (um sistema tampão) capaz de tamponá-las em um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8 ou, quando sólidas, um sistema (um sistema tampão) que exerça, quando forem postas em um meio líquido, um efeito tampão entre um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8, para uso como um medicamento, para administração por via oral (através do trato gastrointestinal) de ao menos um referido princípio ativo proteico;

[022] - composições farmacêuticas, em forma líquida ou sólida, para administração por via oral (através do trato gastrointestinal), contendo ao menos um princípio ativo proteico, que contenha o referido princípio ativo proteico, na forma livre, bem como, quando líquidas, um sistema (um sistema tampão) capaz de tamponá-las em um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8 ou, quando sólidas, um sistema (um sistema tampão) que exerça, quando forem postas em um meio líquido, um efeito tampão entre um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8.

[023] As referidas composições da invenção são obtidas por formulação (simples) de ao menos um referido princípio ativo proteico na forma livre com um sistema (um sistema tampão) capaz de tamponá-las, na forma líquida, em um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8, ou, na forma sólida, com um sistema (um sistema tampão) que exerça, quando a referida forma sólida for colocada em um meio líquido, um efeito tampão entre um pH maior do que 4 e um pH menor ou igual a 8.

[024] Caracteristicamente, as composições líquidas ou sólidas (monofásicas (fase única), em qualquer caso) da invenção são composições orais que combinam dentro delas ao menos um princípio ativo proteico na forma livre e um sistema tampão. O referido sistema tampão permite, como indicado acima, a administração por via oral do princípio ativo proteico, na forma livre. Ele é eficaz na proteção da referida forma livre no trato gastrointestinal.

[025] Nas composições da invenção, o princípio ativo proteico está assim presente "no estado em que se encontra", e não é protegido "em si", em particular não é protegido por uma barreira física. Ele está presente no estado em que se encontra ou em uma mistura simples com os excipientes necessários à sua formulação. A "forma livre do referido princípio ativo" quer dizer em especial o referido princípio ativo sem um sistema físico de proteção, mais ou menos complexo, tal como um revestimento, uma matriz ou a parede de uma cápsula (o referido princípio ativo não é revestido, matriciado ou encapsulado (em particular em lipossomos), etc.).

[026] O sistema tampão, dados os valores de pH apresentados, é capaz de tamponar as composições da invenção no ambiente gástrico e também no ambiente intestinal. Ele é evidentemente capaz de exercer seu efeito tampão durante a digestão: por ao menos 2 horas, vantajosamente por até 3 horas (nas condições ácidas do estômago e nas condições básicas do intestino). Os técnicos no assunto estão familiarizados com esses sistemas tampão. Como um exemplo não limitativo, a natureza de tais sistemas é especificada abaixo.

[027] As composições da invenção combinam:

[028] - ao menos um princípio ativo proteico na forma livre (ver acima), geralmente um princípio ativo (porém a intervenção combinada de diversos princípios ativos desse tipo (ou de ao menos um princípio ativo

desse tipo e de ao menos um outro princípio ativo), em mistura ou separadamente, não está excluída do escopo da invenção); e

[029] - um sistema (um sistema tampão) capaz de exercer um efeito tampão na faixa de pH estabelecida acima.

[030] A execução de tal efeito tampão na referida faixa de pH ($4 < pH \leq 8$) é evidentemente compatível com a estabilidade do referido princípio ativo (em qualquer caso com a estabilidade do(s) princípio(s) ativo(s) presente(s)).

[031] As composições da invenção são tamponadas em um pH, sendo $4 < pH \leq 8$. Elas são vantajosamente tamponadas em um pH entre 4,5 e 7,5 ($4.5 \leq pH \leq 7.5$), de forma altamente vantajosa são tamponadas em um pH entre 5 e 7 ($5 \leq pH \leq 7$), com efeito em um pH maior do que 5 e menor ou igual a 7 ($5 < pH \leq 7$). Em uma variante particularmente preferida, elas são tamponadas em um pH de 6,5 ou próximo a 6,5 ($6,5 \pm 0,2$). Esse valor é particularmente bem preferido no contexto de uma composição da invenção que contenha insulina.

[032] As composições da invenção contêm ao menos um princípio ativo proteico, o qual elas são capazes de proteger de enzimas digestivas. A insulina já foi mencionada como um desses princípios ativos sensíveis a enzimas digestivas. A invenção foi desenvolvida especificamente com referência a este princípio ativo (ver os exemplos e testes apresentados abaixo). Os técnicos no assunto entenderão claramente, contudo, que este campo de aplicação é sem dúvida mais amplo. O mecanismo a priori em questão (que os inventores propõem a posteriori) – a proteção durante a passagem no estômago (com o $pH > 4$ a pepsina não é mais (ou quase não é mais) ativa) e a inibição (mais ou menos consequente) de secreções pancreáticas na medida em que o quimo ácido não mais flui no duodeno – é

adequado a proteger todos os princípios ativos proteicos de enzimas digestivas.

[033] Assim, as composições da invenção contêm, vantajosamente, ao menos um princípio ativo proteico (na forma livre) selecionado dentre a insulina, seus análogos e derivados (geralmente e de forma vantajosa contendo insulina ou um análogo ou derivado desta como um único princípio ativo desse tipo, ou como um único princípio ativo). Os técnicos no assunto estão familiarizados com análogos de insulina como, por exemplo, a insulina Lipro, a insulina Aspart, a insulina Glargine e a insulina Detemir. Os técnicos no assunto também estão familiarizados com derivados de insulina, tais como os descritos na publicação FR 2,123,524.

[034] Portanto, as composições da invenção contêm, vantajosamente, como princípio ativo (na forma livre):

[035] - insulina ou um análogo ou derivado desta,

[036] - somatotropina (hormônio de crescimento humano) ou um derivado desta,

[037] - calcitonina, ou

[038] - um análogo do LHRH (hormônio liberador de hormônio luteinizante), tal como a triptorelina.

[039] Lembre-se que as composições da invenção podem conter diversos desses princípios ativos e que a lista acima, longe de ser exaustiva, não é de forma alguma restritiva.

[040] Os sistemas tampão adequados aos propósitos da invenção são sistemas tampão convencionais, vantajosamente de alta capacidade. Os técnicos no assunto estão familiarizados com tais sistemas e são capazes de idealizar uma combinação no contexto da invenção: ao menos um princípio

ativo proteico (na forma livre) / sistema tampão (por exemplo, insulina / sistema tampão).

[041] De uma forma completamente não restritiva, pode-se dizer que o sistema responsável pelo efeito tampão nas composições da invenção é vantajosamente um tampão selecionado dentre o fosfato, acetato, maleato, ftalato, sucinato, citrato, imidazol, tetrabutilamônio, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol (ou triidroximetilaminometane ou Trometamol ou Tam ou Tris), tris-glicina, barbitol, tris-EDTA ASB, sulfato de cobre e tampões zwitteriônicos.

[042] Mais geralmente, o sistema tampão das composições da invenção pode ser selecionado dentre a lista de sistemas tampão dada na Farmacopeia Europeia, edição atual (monografia 4.1.3).

[043] O referido sistema tampão é vantajosamente um tampão fosfato ou Tris.

[044] Uma sugestão de tampão fosfato contém:

[045] - de 2% a 3% em peso de fosfato monossódico, e

[046] - de 97% a 98% em peso de fosfato dissódico,

[047] e vantajosamente contém:

[048] - aproximadamente 2,8% em peso de fosfato monossódico, e

[049] - aproximadamente 97,2% em peso de fosfato dissódico.

[050] As composições orais da invenção (que combinam de um novo modo ao menos um princípio ativo proteico, na forma livre, e o sistema tampão selecionado: $4 < pH \leq 8$) podem existir segundo duas variantes.

[051] De acordo com uma primeira variante, a variante mais convencional, as referidas composições são formuladas em forma unitária. Todos os ingredientes constitutivos, inclusive o sistema tampão, são

formulados juntamente. Dentro do escopo desta primeira variante, existem muitas possibilidades. As composições da invenção podem em especial ser fornecidas em formas líquidas (diretamente tamponadas para um pH adequado), tais como soluções, suspensões e xaropes, ou em formas sólidas (que desenvolvem o efeito tampão, quando consumidas, em um líquido, geralmente a água, ou após o seu consumo, no estômago), tais como tabletes (convencionais (para serem engolidos), para serem chupados, sublinguais, dispersíveis, orodispersíveis, efervescentes), cápsulas, pós, pós efervescentes, grânulos, grânulos efervescentes, e liofilizados. Essas listas não são exaustivas. Os técnicos no assunto sabem como formular, em uma ou outra das formas unitárias listadas acima, o princípio ativo em questão com um sistema adequado responsável pelo efeito tampão visado.

[052] Na preparação de formas farmacêuticas efervescentes, é aconselhável adicionar ingredientes que ofereçam o caráter efervescente esperado. Esses tipos de ingredientes (reagentes (geralmente dois reagentes) que reagem liberando gases) são bem conhecidos pelos técnicos no assunto.

[053] Dentro do escopo desta primeira variante, as composições da invenção são vantajosamente fornecidas como preparações farmacêuticas sólidas, em particular como tabletes dispersíveis ou como tabletes efervescentes.

[054] De acordo com uma segunda variante, as composições da invenção são composições com ao menos dois componentes separados, especialmente composições que compreendam separadamente:

[055] - um componente contendo ao menos um princípio ativo proteico na forma livre; e

[056] - um outro componente que contenha ao menos um sistema que gere o efeito tampão desejado.

[057] Esses dois componentes separados devem ser administrados juntamente ou quase juntamente, de tal modo, é evidente, que o efeito tampão se desenvolva durante a passagem do princípio ativo pelo trato digestivo (primeiramente no estômago).

[058] As composições da invenção (de acordo com a primeira ou com a segunda variante acima) que contêm ao menos um referido princípio ativo proteico na forma livre (ou ao menos um referido princípio ativo proteico na forma livre e ao menos um outro ingrediente ativo), e o sistema tampão unido, geralmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável (caso necessário, com ingredientes que o tornem efervescentes), podem evidentemente conter outros ingredientes que estejam presentes em composições farmacêuticas convencionais, tais como adoçantes, flavorizantes e/ou adjuvantes de fabricação (lubrificantes, etc.). As composições líquidas podem conter apenas o referido princípio ativo proteico (ou ao menos um referido princípio ativo proteico na forma livre e ao menos um outro princípio ativo) e o sistema tampão adequado. Elas contêm geralmente, além desses dois componentes, ingredientes de formulação convencionalmente utilizados em formulações farmacêuticas (tais como os ingredientes listados acima). As composições sólidas geralmente contêm, além do referido princípio ativo proteico (ou além do referido princípio ativo proteico na forma livre e de ao menos um outro princípio ativo) e do sistema tampão, um excipiente sólido (base, opcionalmente com ingredientes responsáveis por efervescência) com vários aditivos (tais como os ingredientes listados acima).

[059] A preparação das composições da invenção, seja em forma unitária ou não, constitui o segundo objeto da presente invenção. A referida preparação é uma preparação de uma composição farmacêutica que seja tamponada ou que seja combinada com um tampão. Caracteristicamente, ela compreende a formulação (simples) de ao menos um princípio ativo proteico

na forma livre com um sistema (um sistema tampão) capaz de tamponar a referida composição na forma líquida (especialmente no ambiente gástrico e no ambiente intestinal) em um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8, ou, na forma sólida, com um sistema (um sistema tampão) que exerça, quando se coloca a referida forma sólida em um meio líquido, em especial um meio aquoso (especialmente no ambiente gástrico e no ambiente intestinal), um efeito tampão entre um pH maior do que 4 e um pH menor ou igual a 8. O termo "formulação" deve ser interpretado no sentido convencional do termo (galênico) para a preparação de composições unitárias, e no sentido mais amplo (formulação = acondicionamento) para a preparação de composições com componentes separados.

[060] Convencionalmente, outros ingredientes podem ser incluídos na preparação das composições da invenção.

[061] Os técnicos no assunto entenderão a importância da presente invenção, que é confirmada pelos exemplos e resultados de testes apresentados abaixo. O "efeito positivo duplo" do tampão – gastroproteção e inibição de secreções pancreáticas – é particularmente eficaz. Esse efeito duplo e sua eficácia são genuinamente surpreendentes.

[062] De acordo com outro de seus aspectos, a invenção oferece uma nova aplicação para sistemas tampão e, portanto, também se refere ao uso de um sistema tampão como especificado acima, em especial selecionado dentre os identificados acima, para proteger ao menos um princípio ativo proteico na forma livre durante sua passagem através do trato gastrointestinal. Em outras palavras, a invenção oferece um novo método de proteção, com relação às enzimas digestivas (durante a passagem gastrointestinal), de princípios ativos proteicos. O referido método compreende essencialmente a formulação, em forma unitária ou não, dos referidos princípios ativos proteicos na forma livre, com um sistema tampão

como especificado acima, especialmente selecionado dentre os identificados acima.

[063] Por fim, a invenção pode ser vista como um método de tratamento terapêutico que compreende a administração por via oral de ao menos um princípio ativo proteico e/ou como um método de administração oral de ao menos um princípio ativo proteico. Caracteristicamente, no contexto do referido método, o referido princípio ativo é administrado (formulado em uma composição sólida ou líquida, em forma unitária ou não), na forma livre, com um sistema tampão como especificado acima, isto é, tamponado em um pH como especificado acima, $4 < pH \leq 8$ (no caso de uma forma líquida), ou capaz de ser tamponado em tal pH quando colocado em um meio líquido (no caso de uma forma sólida). Os tratamentos conhecidos em questão atualmente são aqueles das doenças ou males precisados adiante: diabetes (com relação à administração de insulina), inibição de crescimento (com relação à administração de somatropina), osteoporose (com relação à administração de calcitonina), câncer de próstata (com relação à administração de LHRH), etc.

[064] A invenção será agora ilustrada através da especificação, a título puramente ilustrativo, da fórmula para dois tabletes de insulina tamponados da invenção, e a grande importância dessa invenção será demonstrada apresentando-se abaixo os resultados comparativos de testes físico-químicos conduzidos in vitro e de testes farmacológicos conduzidos in vivo com insulina.

I – Fórmulas

[065] Dois tipos de tabletes da invenção foram preparados, de acordo com um método conhecido em si (método de formulação convencional), a partir dos ingredientes indicados, utilizados nas quantidades indicadas:

- tabletes dispersíveis A; e

- tabletes efervescentes B.

Tabletes A :

insulina humana	:	3,5 mg (100 U)
trometamol (TRIS)	:	100 mg
fosfato de cálcio (dicálcico)	:	250 mg
celulose microcristalina	:	250 mg
manitol	:	250 mg
estearato de magnésio	:	10 mg
sílica coloidal	:	1 mg
crospovidon	:	50 mg
benzoato de sódio	:	30 mg
talco	:	10 mg
ácido cítrico citrato monossódico	}	q.s. pH 6,5

peso do tablete: 1 g

Tabletes B :

insulina humana	:	3,5 mg (100 U)
citrato monossódico anidro	:	1142,7 mg
bicarbonato de sódio anidro	:	2076 mg
benzoato de sódio	:	152.60 mg
fosfato monossódico	:	120 mg
etanol 96 % água desmineralizada	}	q.s. para granulação

para um tablete de peso teórico: 3,5 g
em solução pH 6,8.

II – Testes in vitro

[066] Testes foram realizados in vitro para confirmar o papel metabólico da pepsina em um meio ácido, o papel metabólico da tripsina em um meio básico e a inativação de uma e de outra dessas enzimas digestivas em um meio tamponado de acordo com a invenção.

[067] Durante esses vários testes, a insulina foi avaliada por cromatografia líquida.

Teste 1'

Solução de insulina humana (100 U)

+ 0,1 N HCl (50 ml) pH 1

+ agitação a 37°C por 1h, 2h, 3h

Tempo	Conteúdo em insulina
Tempo 0	99,00 U
1h	99,87 U
2h	100,13 U
3h	100,30 U

[068] Em um meio ácido, com pH = 1, sem pepsina, a insulina é estável por mais de 3 horas a 37ºC.

Teste 2'

Solução de insulina humana (100 U)

+ 0,1 N HCl (50 ml) pH 1

+ pepsina (160 mg)

+ agitação a 37°C por 1h

Tempo	Conteúdo em insulina
Tempo 0	0 U
1h	0 U

[069] Na presença da enzima gástrica (pepsina), com pH = 1, a insulina é imediatamente degradada.

Teste 1 (invenção)

Solução de insulina humana (100 U)

+ 0,1 N HCl (50 ml) pH 1

+ pepsina (160 mg)

+ tampão fosfato pH 6,8 (50 ml)

+ agitação a 37°C por 1h, 2h, 3h

Tempo	Conteúdo em insulina
Tempo 0	101,32 U
1h	101,73 U
2h	99,72 U
3h	101,60 U

[070] Em meio tamponado em pH = 6,8, a pepsina não é mais ativada e a insulina é estável por mais de 3 horas a 37°C.

Teste 3'

Solução de insulina humana (100 U)

+ 0,1 N HCl

+ tampão fosfato pH 8,5

+ agitação a 37°C por 1h, 2h, 3h

Tempo	Conteúdo em insulina
Tempo 0	100 U
1h	99,59 U
2h	100,24 U
3h	100,48 U

[071] Esse teste verificou a eficácia do tampão e o fato de que, na ausência de enzimas, a insulina é estável em um meio básico.

Testes 2a, 2b, 2c (invenção)

Solução de insulina humana (100 U)

+ tampão fosfato pH 6 (teste 2a), pH 6,5 (test 2b), pH 6,8 (test 2c)

+ tripsina 750 U

+ agitação a 37°C por 1h, 2h

Tempo	Conteúdo em insulina		
	pH 6	pH 6,5	pH 6,8
Tempo 0	100 U	100 U	98 U
1h	92 U	83 U	56 U
2h	86 U	72 U	48 U

[072] Em um meio tamponado no pH indicado, o efeito metabólico da tripsina é em grande parte atenuado.

[073] Na presença da enzima intestinal (tripsina), com pH = 8,5, a insulina é fortemente degradada.

[074] O exame desses resultados (em pH básico) mostra que, quanto mais o pH aumenta em direção à alcalinidade, mais a tripsina exerce o seu efeito metabólico.

[075] O ponto ideal parece ser pH = 6,5 (pH quase neutro), em que após 2 horas, apesar da presença da tripsina, um alto percentual de insulina é encontrado: 72%.

III – Testes in vivo

[076] A atividade hipoglicêmica de dois tipos de tabletes efervescentes (com um sistema tampão da invenção: tabletes B (ver acima) e sem um sistema tampão da invenção: tabletes efervescentes de controle (tabletes B, mas sem um tampão) foi estudada em ratos tornados diabéticos (hiperglicêmicos) por administração de estreptozotocina.

[077] A estreptozotocina, um antibiótico quimicamente relacionado às nitrosuréias, tem propriedades diabetogênicas pela destruição das ilhotas de Langerhans do pâncreas.

[078] O teste é bem conhecido pelos técnicos no assunto. Seu princípio é resumido abaixo.

[079] A administração em ratos Wistar machos (peso médio de 200 g) por via intraperitoneal de 70 mg/Kg de estreptozotocina ocasiona nos animais, após 72 horas, hiperglicemia aguda combinada com polifagia, polidipsia e poliúria.

[080] Os animais são divididos em três lotes de oito.

Lote 1: animais normais, não hiperglicêmicos, que recebem por via oral utilizando-se uma sonda esofágica 30 unidades de insulina contidas em um tablete tamponado em pH 6,8 (tablete efervescente B (ver acima)), em um volume de 10 ml/Kg.

Lote 2: animais diabéticos, que recebem por via oral utilizando-se uma sonda esofágica 30 unidades de insulina contidas em um tablete não tamponado (tablete efervescente B, porém sem tampão), em um volume de 10 ml/Kg.

Lote 3: animais diabéticos, que recebem por via oral utilizando-se uma sonda esofágica 30 unidades de insulina contidas em um tablete tamponado em pH 6,8 (tablete efervescente B (ver acima)), em um volume de 10 ml/Kg.

[081] Amostras de sangue são tiradas a cada 15 minutos por 3 horas a partir da cauda do animal e a glicemia é avaliada utilizando-se um medidor de glicose Abbott.

[082] Os resultados são apresentados nas tabelas abaixo. Eles são expressos em gramas de glicose por litro e também em miliequivalentes (Tabela 1), e como uma diminuição percentual na glicemia (Tabela 2).

Tabela 1 – Glicemia (g/l e meq/l)

Tempo (min)	*Lote 1*		*Lote 2*		*Lote 3*	
	g/l	*meq/l*	*g/l*	*meq/l*	*g/l*	*meq/l*

0	0,99 ±0,04	5,50 ±0,2	3,94 ±0,18	22 ±1	3,8 ±0,5	21,1 ±2,8
15	0,99 ±0,03	5,50 ±0,16	3,92 ±0,16	21,7 ±0,9	3,7 ±0,5	20,6 ±2,8
30	0,98 ±0,05	5,45 ±0,3	3,91 ±0,16	21,7 ±0,9	3,2 ±0,4	17,8 ±2,2
45	0,90 ±0,03	5 ±0,16	3,88 ±0,15	21,6 ±0,8	2,5 ±0,3	14 ±1,7
60	0,85 ±0,04	4,72 ±0,2	3,84 ±0,16	21,3 ±0,9	2,5 ±0,4	11,4 ±2,2
75	0,82 ±0,05	4,56 ±0,3	3,81 ±0,14	21,2 ±0,8	1,76 ±0,3	9,8 ±1,7
90	0,82 ±0,06	4,56 0,33	3,82 ±0,15	21,2 ±0,8	1,64 ±0,4	9,1 ±2,2
105	0,84 ±0,06	4,7 ±0,33	3,87 ±0,13	21,5 ±0,7	1,6 ±0,4	8,9 ±2,2
120	0,91 ±0,05	5 ±0,16	3,91 ±0,14	21,7 ±0,8	1,65 ±0,5	9,2 ±2,8
135	0,95 ±0,04	5,3 ±0,2	3,94 ±0,15	21,9 ±0,8	1,8 ±0,5	10 ±2,8
150	0,99 ±0,03	5,50 ±0,16	3,95 ±0,15	21,9 ±0,8	2,3 ±0,6	12,8 ±3,3
165	1,01 ±0,02	5,6 ±0,1	3,95 ±0,16	21,9 ±0,9	2,78 ±0,8	15,4 ±4,5
180	0,99 ±0,03	5,5 ±0,16	3,92 ±0,17	21,8 ±0,9	3,4 ±0,8	19 ±4,5

Tabela 2 – diminuição % na glicemia

Tempo (min)	*Lote 1*	*Lote 2*	*Lote 3*
15	0	0,50	1
30	1	0,75	16
45	9	1,5	33
60	14	2,5	46
75	17	3,3	54
90	17	3	56
105	15	1,8	57
120	8	0,75	57
135	4	0,50	52
150	0	0	39
165	0	0	27
180	0	0	11

[083] Os resultados da Tabela 2 foram traçados em um gráfico na única figura em anexo (percentual de diminuição na glicemia em função do tempo (expresso em minutos):

- a curva —■— mostra os resultados do lote 1,

- a curva --♦-- mostra os resultados do lote 2,

- a curva —▲— mostra os resultados do lote 3.

[084] O exame dos resultados mostra que:

[085] • nos animais normais (não hiperglicêmicos) (lote 1), a administração de insulina tamponada leva, após 45 minutos, a uma leve diminuição na glicemia com um máximo no 75º minuto, e então a glicemia volta aos valores normais após o 150º minuto. Esses animais, com o pâncreas intacto, compensam segregando glucagon, que é um hiperglicêmico;

[086] • nos animais diabéticos (lote 2), a administração de insulina não tamponada leva a uma diminuição muito leve e insignificante na glicemia. Ao longo do experimento, os animais mantiveram uma glicemia muito elevada;

[087] • nos animais diabéticos (lote 3), a administração de insulina tamponada leva, após 45 minutos, a uma diminuição altamente significativa na glicemia com um máximo no 105º minuto, e depois um aumento progressivo na glicemia é observado. Todos os animais melhoraram muito, embora não retornassem à glicemia normal por causa da gravidade do diabetes.

[088] Esses resultados demonstram que o sistema tampão utilizado tornou possível preservar a atividade hipoglicêmica da insulina administrada por via oral (o que é completamente congruente com os resultados obtidos in vitro) e confirmam a boa biodisponibilidade da referida insulina.

[089] Os resultados, tanto in vitro como in vivo, demonstram a eficácia do sistema tampão na preservação da atividade da insulina:

in vitro

[090] Em um meio ácido, não tamponado, a insulina é metabolizada pela pepsina (teste 2'). Em um meio tamponado em pH 6,8, a pepsina não está mais ativa e em conseqüência 100% da insulina são encontrados após 3 horas (teste 1),

[091] Em um meio básico, a insulina é metabolizada pela tripsina (teste 4'). Em meios tamponados em pH 6, pH 6,5 e pH 6,8, a atividade da referida tripsina é inibida, mais ou menos diminuída;

in vivo

[092] A preparação não tamponada não apresenta praticamente nenhuma atividade. Ao revés, a preparação tamponada apresenta forte atividade hipoglicêmica.

[093] Em todos os testes, tanto in vitro como in vivo, insulina humana foi utilizada. É evidente que os resultados obtidos são aplicáveis a todos os análogos da insulina.

[094] Considerando-se esses resultados, a importância da presente invenção é bastante óbvia. Esta importância foi confirmada por testes preliminares em seres humanos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição em forma líquida ou sólida, **caracterizada por** conter ao menos um princípio ativo proteico selecionado dentre a insulina, análogos de insulina e derivados de insulina, na forma livre, assim como, quando líquida, um sistema capaz de tamponá-la em um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8, ou, quando sólida, um sistema que exerça, quando colocada em um meio líquido, um efeito tampão entre um pH maior do que 4 e um pH menor ou igual a 8, para uso como um medicamento, para administração por via oral do referido pelo menos um princípio ativo protéico.

2. Composição farmacêutica, em forma líquida ou sólida, para administração por via oral, contendo ao menos um princípio ativo protéico, **caracterizada por** conter ao menos o referido princípio ativo protéico selecionado dentre a insulina, análogos de insulina e derivados de insulina, na forma livre, assim como, quando líquida, um sistema capaz de tamponá-la em um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8, ou, quando sólida, um sistema que exerça, quando ela for colocada em um meio líquido, um efeito tampão entre um pH maior do que 4 e um pH menor ou igual 8.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada por** ser obtida pela formulação de ao menos um referido princípio ativo protéico na forma livre com um sistema capaz de tamponá-la, na forma líquida, em um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8, ou, na forma sólida, com um sistema que exerça, quando a referida forma sólida é posta em um meio líquido, um efeito tampão entre um pH maior do que 4 e um pH menor ou igual a 8.

4. Composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada por** o pH do tampão estar entre 4,5 e 7,5, mais vantajosamente entre 5 e 7.

5. Composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada por** o referido sistema responsável pelo efeito tampão ser um tampão escolhido dentre o fosfato, acetato, maleato, ftalato, sucinato, citrato, imidazol, tetrabutilamônio, triidroximetilaminometane, tris-glicina, barbitol, tris-EDTA ASB, sulfato de cobre e tampões zwitteriônicos.

6. Composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada por** ser formulada em forma unitária.

7. Composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizada por** estar, quando líquida, na forma de uma solução, suspensão ou xarope, ou, quando sólida, na forma de tabletes, especialmente tabletes dispersíveis, orodispersíveis ou efervescentes, cápsulas, pós, pós efervescentes, grânulos, grânulos efervescentes ou de um produto liofilizado.

8. Composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada por** estar na forma de preparações farmacêuticas sólidas, especialmente tabletes dispersíveis ou tabletes efervescentes.

9. Composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada por** o referido sistema responsável pelo efeito tampão ser formulado separadamente do referido princípio ativo protéico.

10. Método de preparação de uma composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado por** compreender a formulação de ao menos um referido princípio ativo proteico, selecionado dentre a insulina, análogos de insulina e derivados de insulina, na forma livre com um sistema capaz de tamponar a referida composição, na forma líquida, em um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8, ou, na forma sólida, com um sistema que exerça, quando a referida forma sólida é posta em um meio líquido, um efeito tampão entre um pH maior do que 4 e um pH menor ou igual a 8.

11. Composição em forma líquida ou sólida, **caracterizada por** conter:

- ao menos um princípio ativo protéico selecionado dentre a insulina, análogos de insulina e derivados de insulina, na forma livre, e

- quando líquida, um sistema capaz de tamponá-la em um pH entre 5 e 7, ou, quando sólida, um sistema tampão que exerça, quando colocada em um meio líquido, um efeito tampão em um pH entre 5 e 7.

12. Composição de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada por** o referido sistema responsável pelo efeito tampão ser um tampão escolhido dentre o fosfato, acetato, maleato, ftalato, sucinato, citrato, imidazol, tetrabutilamônio, triidroximetilaminometane, tris-glicina, barbitol, tris-EDTA ASB, sulfato de cobre e tampões zwitteriônicos.

13. Composição de acordo com a reivindicação 11 ou 12, **caracterizada por** ser formulada em forma unitária.

14. Composição de acordo com uma das reivindicações 11 a 13, **caracterizada por** estar, quando líquida, na forma de uma solução, suspensão ou xarope, ou, quando sólida, na forma de tabletes, especialmente tabletes dispersíveis, orodispersíveis ou efervescentes, cápsulas, pós, pós efervescentes, grânulos, grânulos efervescentes ou de um produto liofilizado.

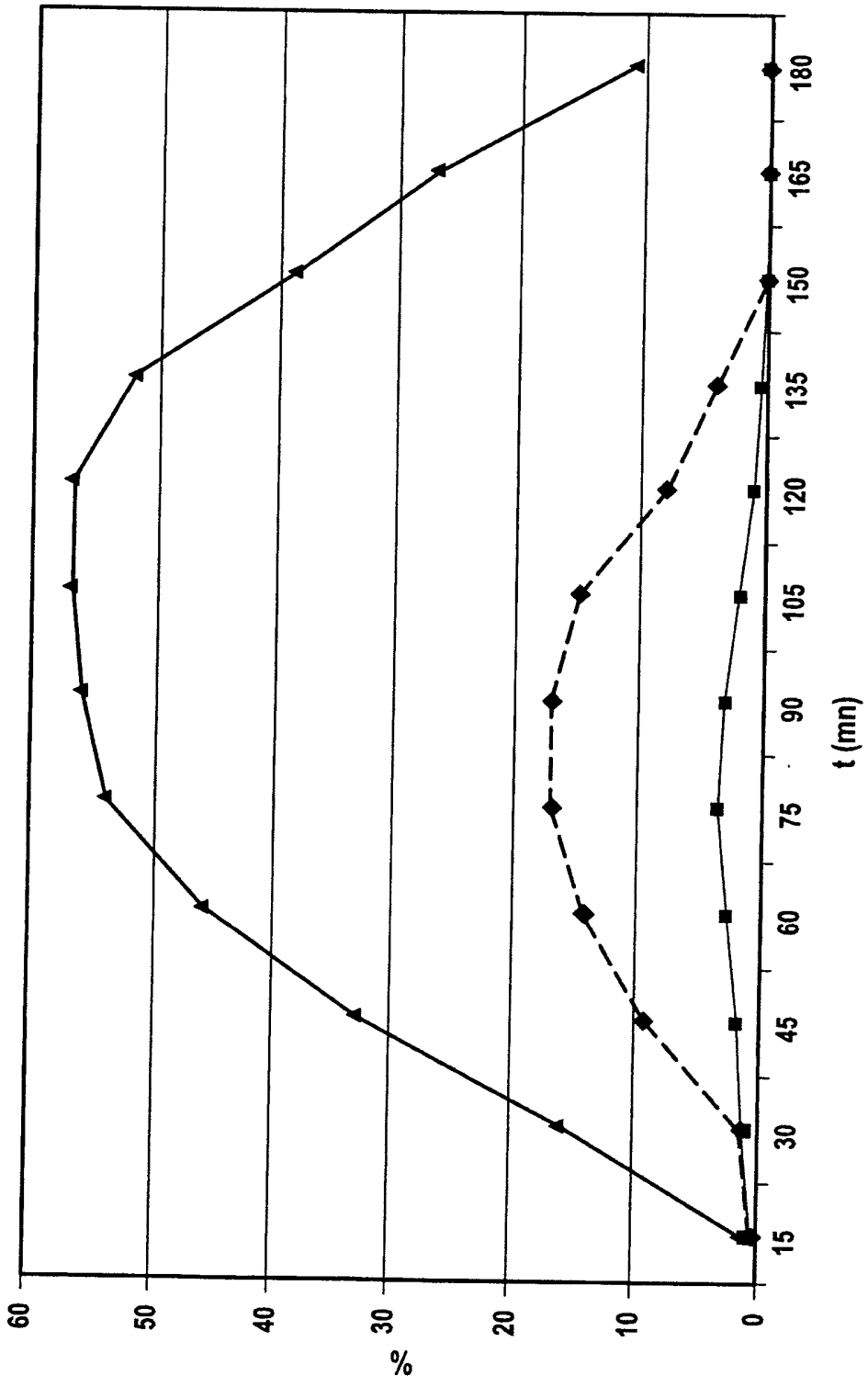
15. Composição de acordo com uma das reivindicações 11 a 14, **caracterizada por** estar na forma de preparações farmacêuticas sólidas, especialmente tabletes dispersíveis ou tabletes efervescentes.

16. Composição de acordo com a reivindicação 11 ou 12, **caracterizada por** o referido sistema responsável pelo efeito tampão ser formulado separadamente do referido princípio ativo protéico.

17. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 11 a 16, **caracterizada por** ser utilizada no tratamento por via oral de diabetes.

18. Uso de um sistema tampão **caracterizado por** ser feito para a fabricação de uma composição farmacêutica para tratar diabetes por via oral, sendo que a referida composição farmacêutica, em forma líquida ou sólida, contém ao menos um princípio ativo protéico selecionado dentre a insulina, análogos de insulina ou derivados de insulina, na forma livre juntamente com o referido sistema tampão, sendo o referido sistema tampão capaz de tamponar a referida composição farmacêutica líquida em um pH entre 5 e 7, ou capaz de exercer, quando a referida composição farmacêutica sólida é colocada em um meio líquido, um efeito tampão em um pH entre 5 e 7.

19. Uso de um sistema tampão **caracterizado por** ser feito para a fabricação de uma composição farmacêutica para tratar uma doença por via oral, sendo que a referida composição farmacêutica, em forma líquida ou sólida, contém ao menos um princípio ativo protéico selecionado dentre a insulina, análogos de insulina e derivados de insulina, na forma livre, juntamente com o referido sistema tampão, sendo o referido sistema tampão capaz de tamponar a referida composição farmacêutica líquida em um pH maior do que 4 e menor ou igual a 8, ou capaz de exercer, quando a referida composição farmacêutica sólida é colocada em um meio líquido, um efeito tampão entre um pH maior do que 4 e um pH menor ou igual a 8.


60
50
40
30
20
10
0
%
15
30
45
60
75
90
105
120
135
150
165
180
t (mn)