

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 018**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2007 E 07750332 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 1993357**

54 Título: **Formulaciones de efectores de la unión estrecha**

30 Prioridad:

09.02.2006 US 771454 P

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

07.05.2014

73 Titular/es:

**ALBA THERAPEUTICS CORPORATION (100.0%)
800 West Baltimore Street, Suite 400
Baltimore, MD 21201, US**

72 Inventor/es:

**PATERSON, BLAKE y
GINSKI, MARK J., PH.D**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 459 018 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de efectores de la unión estrecha

5 **Campo de la invención**

La presente invención incluye formas de dosificación farmacéutica que comprenden ciertos antagonistas de la unión estrecha y un revestimiento entérico.

10 **Antecedente de la invención**

Se produce una disfunción de las uniones estrechas intestinales en varias afecciones clínicas, incluyendo las alergias alimentarias, las infecciones del tracto intestinal, las enfermedades autoinmunes, y las enfermedades inflamatorias del intestino grueso. La mucosa sana, madura, con sus uniones estrechas intactas funciona como la principal barrera al paso de macromoléculas. Durante el estado sano, hay pequeñas cantidades de proteínas inmunológicamente activas que cruzan la barrera intestinal del huésped. Estas proteínas se absorben a través de la mucosa por medio de al menos dos rutas. La gran mayoría de las proteínas absorbidas (hasta el 90 %) cruza la barrera intestinal a través de la ruta transcelular, y posteriormente la degradación lisosómica convierte las proteínas en péptidos más pequeños no inmunógenos. Otras proteínas se transportan como proteínas intactas, a través de la ruta paracelular, que implica una sutil pero sofisticada regulación de las uniones estrechas intercelulares que dan lugar a la tolerancia proteínica (antigénica). Cuando está afectada la integridad del sistema de uniones estrechas, como en el caso de nacimientos prematuros o después de la exposición a la radiación, quimioterapia, y/o toxinas, puede producirse una respuesta perjudicial a antígenos del entorno (que incluye las enfermedades autoinmunes y alergias alimentarias).

Para hacer frente a los muy diversos desafíos fisiológicos y patológicos a los que están sometidos los epitelios, las uniones estrechas o zonula occludens (ZO) tienen que ser capaces de dar respuestas rápidas, fisiológicas, reversibles, con dependencia energética y coordinadas, lo que requiere la presencia de un sistema regulador complejo.

La toxina zonula occludens, que produce el *Vibrio cholerae*, ha sido caracterizada por Fasano y col., in Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 8: 5242-5246 (1991) y se ha determinado la secuencia (Nº de registro GenBank A43864). La proteína ZOT del fago *Vibrio cholerae* CXTΦ aprovecha los mecanismos fisiológicos de regulación de las uniones estrechas. La ZOT posee múltiples dominios que permiten una función dual de la proteína como un péptido fago morfogénico para el fago *Vibrio cholerae* CXTΦ y como una enterotoxina que modula las uniones estrechas intestinales. Cuando se ensaya en la mucosa ilíaca de conejo, la toxina zonula occludens (ZOT) aumenta la permeabilidad intestinal modulando la estructura de las uniones estrechas intercelulares.

Se ha descubierto que la ZOT es capaz de abrir de manera reversible las uniones estrechas en la mucosa intestinal, y por tanto, cuando la ZOT se coadministra con un agente terapéutico, es capaz de efectuar el suministro intestinal del agente terapéutico, cuando se emplea en una composición de dosificación vía oral para suministro intestinal de un fármaco (WO 96/37196; y Patente de Estados Unidos Nº 5.665.389; y Fasano y col., J. Clin. Invest., 99: 1158-1164 (1997). En la Patente de Estados Unidos Nº 5.864.014 se ha identificado y purificado un receptor ZOT a partir de una línea celular intestinal, es decir, las células CaCo2. Además en la Patente de Estados Unidos 5.912.323, se han identificado y purificado receptores a partir de tejidos humanos intestinal, cardíaco y cerebral.

La ZOT interviene en una cascada de acontecimientos intracelulares interactuando con la superficie de las células entéricas. Las uniones de la ZOT varían según las regiones del intestino delgado, siendo detectables en el yeyuno y en el íleon distal, disminuyendo a lo largo del eje vellosidades-criptas, y no siendo detectables en el colon. La distribución de las uniones coincide con el efecto regional de la ZOT sobre la permeabilidad intestinal.

Se han identificado proteínas de mamíferos que están relacionadas inmunológica y funcionalmente con la ZOT. En la Patente de Estados Unidos Nº 5.945.510, se identifican y purifican nuevas proteínas de mamíferos que están relacionadas inmunológica y funcionalmente con la ZOT y también funcionan como un modulador de las uniones estrechas en los mamíferos. Estas proteínas de mamíferos, denominadas como "zonulinas", funcionan como efectoras fisiológicas de las uniones estrechas de mamíferos.

Se han identificado agonistas de las uniones estrechas (por ejemplo, los agonistas de la ZOT y/o zonulina) como se contemplan en el presente documento, que se unen al receptor ZOT. Estos agonistas abren rápidamente las uniones estrechas de una manera reversible y reproducible, y por tanto se pueden utilizar para facilitar la biodisponibilidad de agentes terapéuticos o inmunógenos de la misma manera que se utiliza la ZOT como un potenciador del suministro intestinal, como se describe en las siguientes referencias patentes: WO 05/010022, WO 96/37196; Patente de Estados Unidos Nº 5.827.534; Patente de Estados Unidos Nº 5.665.389; y Patente de Estados Unidos Nº 5.908.825.

Se han identificado antagonistas de las uniones estrechas (por ejemplo, los antagonistas de la ZOT y/o zonulina) como se contemplan en el presente documento, que se unen al receptor ZOT, pero que no funcionan para modular fisiológicamente la apertura de las uniones estrechas de mamíferos. Véase, la Patente de Estados Unidos N° 6.458.925. Los péptidos antagonistas inhiben competitivamente la unión de la ZOT y zonulina al receptor ZOT, y de esta manera inhiben la capacidad de ZOT y zonulina para modular fisiológicamente la apertura de las uniones estrechas de mamíferos. La inhibición de la apertura de las uniones estrechas en distintas barreras anatómicas puede ser útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones que comprenden uno o más efectores de uniones estrechas. Tales composiciones comprenden una partícula central, y un revestimiento de liberación retardada sobre un revestimiento de base. Como se describe en el presente documento, el revestimiento de base puede comprender uno o más antagonistas de la unión estrecha y/o uno o más agonistas de la unión estrecha. El revestimiento de liberación retardada es sustancialmente estable en el fluido gástrico. En realizaciones específicas, el revestimiento de base puede comprender uno o más antagonistas de la unión estrecha, uno o más agonistas de la unión estrecha, o combinaciones de uno o más antagonistas de uniones estrechas y agonistas de uniones estrechas. En algunas realizaciones, el revestimiento de liberación retardada puede comprender un compuesto Eudragit L.

Normalmente, el revestimiento de liberación retardada comprende un agente entérico que es sustancialmente estable en un medio ácido y sustancialmente inestable en un entorno cercano a la neutralidad o alcalino. Los revestimientos de liberación retardada adecuados pueden comprender uno o más triglicéridos que pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en triestearina, trioleína, tricaprilinea, tricaprilinea, trimiristina, tripalmitina y trilaurina, y un agente de soporte del revestimiento.

Un ejemplo de agonista de la unión estrecha es la toxina zonulina (*ZOT*), producida por el *Vibrio cholerae*. Un agonista del receptor ZOT es un compuesto que se cree que interviene en la apertura de la unión estrecha a través del mismo receptor que utiliza la ZOT. Otro agonista de la unión estrecha es la zonulina. Un agonista del receptor zonulina es un compuesto que se cree que interviene en la apertura de la unión estrecha por medio del mismo receptor utilizado por la zonulina. Tanto los agonistas del receptor ZOT como los agonistas del receptor zonulina son ejemplos de agonistas de la unión estrecha. Sin el deseo de quedar ligados por teoría alguna, se cree que la ZOT y la zonulina utilizan el mismo receptor mientras funcionan como agonistas de la unión estrecha. En la presente invención, las composiciones comprenden un antagonista de la unión estrecha que comprende un péptido que comprende la SEC ID N° 1.

Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más agentes terapéuticos o inmunógenos. Cuando está presente un agente terapéutico y/o inmunógeno se puede disponer en la partícula central. Ejemplos de agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitarse a estos, agentes del metabolismo de la glucosa (por ejemplo, insulina, repaglinida, acetohexamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, miglitol, glimepirida, y similares), antibióticos, antineoplásicos, antihipertensivos, antiepilépticos, agentes para el sistema nervioso central, y supresores del sistema inmune.

En una realización, una composición de la invención puede comprender una pluralidad de partículas de liberación retardada presentes en un comprimido, cápsula o papelillo.

Las composiciones de la invención se pueden utilizar para tratar una amplia variedad de enfermedades y afecciones médicas. En una realización, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento de la inflamación gastrointestinal que comprende la administración vía oral a un sujeto que necesita del mismo de una forma de dosificación farmacéutica que comprende una composición de la invención. En otra realización, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar la inflamación gastrointestinal en un ser humano al que se ha examinado por un médico para establecer si tenía una inflamación gastrointestinal y al que se le ha diagnosticado que tiene necesidad de terapia para el tratamiento de la inflamación gastrointestinal, comprendiendo el método la administración vía oral a un ser humano de una forma de dosificación farmacéutica que comprende una composición de la invención. También se describe en el presente documento un método para tratar la diabetes en un ser humano que ha sido examinado por un médico para ver si tenía diabetes y se le ha diagnosticado que tenía necesidad de terapia para la diabetes, comprendiendo el método la administración vía oral al ser humano de una forma de dosificación farmacéutica que comprende una composición de la invención que comprende un agonista de la unión estrecha (por ejemplo, un agonista de la zonulina) e insulina.

La invención proporciona una composición que comprende más de una partícula revestida para su liberación retardada. La composición incluye una primera partícula central, un primer revestimiento de base sobre la primera partícula central, en que el primer revestimiento de base comprende uno o más efectores de la unión estrecha, un primer revestimiento de liberación retardada, en el que el primer revestimiento de liberación retardada es sustancialmente estable en el fluido gástrico; y una segunda partícula central, un segundo revestimiento de base sobre la segunda partícula central, en el que el segundo revestimiento comprende uno o más efectores de la unión estrecha, y un segundo revestimiento de liberación retardada dispuesto sobre el segundo revestimiento de base

formando una segunda partícula de liberación retardada, en la que el segundo revestimiento de liberación retardada es sustancialmente estable en el fluido gástrico. El primer revestimiento de liberación retardada y el segundo revestimiento de liberación retardada producen liberaciones en tiempos diferentes. Por ejemplo, aproximadamente la mitad del efector de unión estrecha de la primera partícula de liberación retardada puede liberarse después de la exposición al fluido intestinal durante aproximadamente 4 minutos a aproximadamente 10 minutos, y aproximadamente la mitad del efector de la unión estrecha presente en la segunda partícula de liberación retardada se puede liberar después de la exposición al fluido intestinal durante aproximadamente 12 minutos a aproximadamente 18 minutos. En las composiciones de este tipo, los efectores de la unión estrecha se pueden distribuir de cualquier manera, por ejemplo, el efector de la unión estrecha presente en la primera partícula de liberación retardada puede comprender desde aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 % por peso del total del efector de la unión estrecha en la composición, y el efector de la unión estrecha presente en la segunda partícula de liberación retardada puede comprender desde aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % por peso de la cantidad total de efector de la unión estrecha en la composición. Los antagonistas de la unión estrecha adecuados para las composiciones de este tipo comprenden la SEC ID N° 1. Las composiciones de este tipo pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos y/o inmunógenos dispuestos de cualquier manera. Por ejemplo, una primera partícula de liberación retardada y/o una segunda partícula de liberación retardada pueden comprender uno o más agentes terapéuticos y/o uno o más agentes inmunógenos. Las composiciones de este tipo comprenden una pluralidad de primeras partículas de liberación retardada y/o de segundas partículas de liberación retardada. Las composiciones de este tipo se pueden utilizar para tratar varias enfermedades y/o afecciones médicas, por ejemplo, la invención proporciona un método para tratar la inflamación gastrointestinal que comprende la administración vía oral, a un paciente que necesita la misma, de la composición que comprende una primera partícula de liberación retardada y una segunda partícula de liberación retardada.

La invención proporciona una composición que comprende una partícula central, un revestimiento de base sobre la partícula central, en la que el revestimiento de base comprende un antagonista de la unión estrecha que comprende la SEC ID N° 1 y un revestimiento de liberación retardada dispuesto sobre el revestimiento de base, en el que el revestimiento de liberación retardada es sustancialmente estable en el fluido gástrico. Una partícula central adecuada para tal composición puede tener un tamaño de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 mesh. El revestimiento de base puede comprender un aglutinante (por ejemplo azúcar de Baker) y el revestimiento de liberación retardada puede comprender Eudragit L30D. Se puede utilizar cualquier cantidad de uno o más antagonistas de la unión estrecha, por ejemplo, uno o más antagonistas de la unión estrecha pueden representar desde aproximadamente el 0,1 % pp a aproximadamente el 10 % pp de la composición, o desde aproximadamente el 4 a aproximadamente el 6 % pp de la composición.

Tales composiciones pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos y/o uno o más agentes inmunógenos. Los agentes terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitarse a estos, agentes del metabolismo de la glucosa (por ejemplo, insulina, repaglinida, acetohexamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, miglitol, glimepirida, y similares), antibióticos, antineoplásicos, antihipertensivos, antiepilépticos, agentes para el sistema nervioso central, y agentes supresores del sistema inmune. Los agentes inmunógenos adecuados incluyen, pero sin limitarse a estos, vacunas (por ejemplo, vacunas peptídicas, vacunas de microorganismos atenuados, y/o vacunas víricas atenuadas).

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico del porcentaje de efector de la unión estrecha liberado en función del tiempo en una disolución a pH 6 de las medias de disolución de dos formulaciones de perlas preparadas de acuerdo con una de las realizaciones de la invención.

Descripción de la invención

La invención se refiere a composiciones que comprenden uno o más antagonistas de la unión estrecha. Como se utiliza en el presente documento "efector de la unión estrecha" se puede utilizar para referirse colectivamente a los agonistas de la unión estrecha y antagonistas de la unión estrecha. El término "antagonista" se define como un compuesto que evita, inhibe, reduce o revierte la respuesta provocada por un agonista. Por lo tanto, un agonista de la unión estrecha como se utiliza en el presente documento es un compuesto que interviene en la apertura de las uniones estrechas (por ejemplo, agentes que inducen el desensamblaje fisiológico y transitorio de las uniones estrechas). Como se describe en el presente documento un agonista de la unión estrecha puede funcionar uniéndose al receptor ZOT y/o zonulina, es decir puede ser un agonista del receptor ZOT y/o zonulina. En algunas realizaciones, un antagonista de la unión estrecha puede funcionar uniéndose al receptor ZOT y/o zonulina, es decir, puede ser un antagonista del receptor ZOT y/o zonulina. Sin el deseo de quedar ligados por teoría alguna, se cree que la ZOT y zonulina modulan la apertura de las uniones estrechas por medio del mismo receptor. En algunas realizaciones, un antagonista de la unión estrecha no incluiría los compuestos que funcionen por unión a un agonista de la unión estrecha directamente. Ejemplos de efectores de la unión estrecha adecuados incluyen péptidos que comprenden las siguientes secuencias:

GGVLVQPG (SEC ID N° 1, un antagonista de la unión estrecha que a veces se designa como AT1001).

ES 2 459 018 T3

Los derivados funcionales del péptido GGVLVQPG incluyen, pero sin limitarse a estos,

5 Gly Arg Val Cys Val Gln Pro Gly (SEC ID N° 3),
Gly Arg Val Cys Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 4),
Gly Arg Val Leu Val Gln Pro Gly (SEC ID N° 5),
Gly Arg Val Leu Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 6),
Gly Arg Leu Cys Val Gln Pro Gly (SEC ID N° 7),
Gly Arg Leu Cys Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 8),
10 Gly Arg Leu Leu Val Gln Pro Gly (SEC ID N° 9),
Gly Arg Leu Leu Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 10),
Gly Arg Gly Cys Val Gln Pro Gly (SEC ID N° 11),
Gly Arg Gly Cys Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 12),
Gly Arg Gly Leu Val Gln Pro Gly (SEC ID N° 13),
Gly Arg Gly Leu Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 14),
15 Gly Gly Val Cys Val Gln Pro Gly (SEC ID N° 15),
Gly Gly Val Cys Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 16),
Gly Gly Val Leu Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 17),
Gly Gly Leu Cys Val Gln Pro Gly (SEC ID N° 18),
Gly Gly Leu Cys Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 19),
20 Gly Gly Leu Leu Val Gln Pro Gly (SEC ID N° 20),
Gly Gly Leu Leu Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 21),
Gly Gly Gly Cys Val Gln Pro Gly (SEC ID N° 22),
Gly Gly Gly Cys Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 23),
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly (SEC ID N° 24),
25 Gly Gly Gly Leu Val Gln Asp Gly (SEC ID N° 25), y
Val Asp Gly Phe Gly Arg Ile Gly (SEC ID N° 26).

En la presente invención el péptido tiene desde aproximadamente 8 a aproximadamente 15 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, un péptido antagonista puede tener una longitud de 10 aminoácidos o menos.

Las composiciones de la invención se pueden formular para suministro entérico, por ejemplo, pueden comprender uno o más revestimientos, por ejemplo un revestimiento de liberación retardada que contiene uno o más agentes entéricos. Un revestimiento de liberación retardada normalmente es sustancialmente estable en el fluido gástrico y sustancialmente inestable (por ejemplo, se disuelve rápidamente o es físicamente inestable) en el fluido intestinal, proporcionando de esta manera la liberación sustancial del efector de la unión estrecha de la composición en el duodeno o el yeyuno. La invención también contempla que la composición puede incluir opcionalmente una o más moléculas terapéutica o inmunógenamente activas.

Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más efectores de la unión estrecha a un nivel de desde un 0,1 % pp a aproximadamente un 20 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 18 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 16 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 14 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 12 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 10 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 8 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 6 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 4 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 2 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 1 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 0,9 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 0,8 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 0,7 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 0,6 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 0,5 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 0,4 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 0,3 % pp, o desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 0,2 % pp del peso total de la composición. Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más efectores de la unión estrecha a un nivel de aproximadamente el 0,1 % pp, aproximadamente el 0,2 % pp, aproximadamente el 0,3 % pp, aproximadamente el 0,4 % pp, aproximadamente el 0,5 % pp, aproximadamente el 0,6 % pp, aproximadamente el 0,7 % pp, aproximadamente el 0,8 % pp, o aproximadamente el 0,9 % pp basado en el peso total de la composición.

Las composiciones pueden comprender uno o más efectores de la unión estrecha a un nivel de desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 20 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 18 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 16 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 14 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 12 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 10 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 9 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 8 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 7 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 6 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 5 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 4 % pp, desde

aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 3 % pp, o desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 2 % pp del peso total de la composición. Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más efectores de unión estrecha a un nivel de aproximadamente el 1 % pp, aproximadamente el 2 % pp, aproximadamente el 3 % pp, aproximadamente el 4 % pp, aproximadamente el 5 % pp, aproximadamente el 6 % pp, aproximadamente el 7 % pp, aproximadamente el 8 % pp, o aproximadamente el 9 % pp basándose en el peso total de la composición.

Las expresiones “estable en el fluido gástrico” o “estable en entornos ácidos” se refiere a una composición que libera el 30 % o menos por peso total del agonista o antagonista de la unión estrecha en la composición en fluido gástrico con un pH 5 o menos, o fluido gástrico simulado con un pH de 5 o menos, en aproximadamente sesenta minutos. Las composiciones de la invención pueden liberar desde aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 30 %, desde aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 25 %, desde aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 20 %, desde aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 10 %, del 5 % a aproximadamente un 30 %, desde aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 25 %, desde aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 20 %, desde aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 10 % por peso total del agonista o antagonista de unión estrecha en la composición en fluido gástrico con un pH de 5 o menos, o fluido gástrico simulado con un pH de 5 o menos, en aproximadamente sesenta minutos.

La expresión “inestable en el fluido intestinal” se refiere a una composición que libera un 70 % o más por peso total del efector de unión estrecha de la composición en el fluido intestinal o fluido intestinal simulado en aproximadamente sesenta minutos. La expresión “inestable en entornos cerca de la neutralidad o alcalinos” se refiere a una composición que libera un 70 % o más por peso de la cantidad total del agonista o antagonista de la unión estrecha en la composición en fluido intestinal con un pH de 5 o mayor, o en fluido intestinal simulado con un pH de 5 o mayor, en aproximadamente noventa minutos. Por ejemplo una composición que es inestable en entornos cercanos a la neutralidad o alcalinos puede liberar un 70 % o más por peso de un péptido agonista de la unión estrecha o un péptido antagonista de la unión estrecha en un fluido que tiene un pH mayor de aproximadamente 5 (por ejemplo, un fluido que tiene un pH de desde aproximadamente 5 to aproximadamente 14, desde aproximadamente 6 a aproximadamente 14, desde aproximadamente 7 a aproximadamente 14, desde aproximadamente 8 a aproximadamente 14, desde aproximadamente 9 a aproximadamente 14, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 14, o desde aproximadamente 11 a aproximadamente 14) en desde aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 90 minutos, o desde aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 90 minutos, o desde aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 90 minutos, o desde aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 90 minutos, o desde aproximadamente 25 minutos a aproximadamente 90 minutos, o desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos, o desde aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 60 minutos, o desde aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 60 minutos, o desde aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 60 minutos, o desde aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 60 minutos, o desde aproximadamente 25 minutos a aproximadamente 60 minutos.

En una realización, el revestimiento de liberación retardada puede permanecer esencialmente intacto, o puede ser esencialmente insoluble en el fluido gástrico. La estabilidad del revestimiento de liberación retardada puede ser dependiente del pH. Los revestimientos de liberación retardada que son dependientes del pH serán sustancialmente estables en entornos ácidos (pH de 5 o menos), y sustancialmente inestables en entornos cercanos a la neutralidad o alcalinos (pH mayor de 5). Por ejemplo, el revestimiento de liberación retardada puede desintegrarse esencialmente o disolverse en entornos cercanos a la neutralidad o alcalinos tales como los que se encuentran en el intestino delgado.

Los ejemplos de fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado incluyen, pero sin limitarse a estos, los que se desvelan en la Farmacopea 2005 23NF/28USP en Soluciones de Ensayo en la página 2858 y/u otros jugos gástricos simulados y fluidos intestinales simulados conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo el fluido gástrico simulado y/o el fluido intestinal preparados sin enzimas.

De manera alternativa, la estabilidad del revestimiento de liberación retardada puede ser dependiente de enzimas. Los revestimientos de liberación retardada que son dependientes de enzimas serán sustancialmente estables en fluidos que no contengan una enzima en particular y sustancialmente inestables en un fluido que contenga la enzima. El revestimiento de liberación retardada se desintegrará o se disolverá, esencialmente, en un fluido que contenga la enzima apropiada. El control dependiente de enzimas se puede realizar aproximadamente, por ejemplo, utilizando materiales que liberen el principio activo solamente cuando se expongan a enzimas en el intestino, tales como los galactomananos.

Como se utiliza en el presente documento, los antagonistas de la unión estrecha evitan, inhiben o reducen la apertura de las uniones estrechas. Los agonistas de la unión estrecha intervienen, facilitan o aumentan la apertura de las uniones estrechas. Los antagonistas de la unión estrecha pueden inhibir la unión de un agonista de la unión estrecha (por ejemplo, ZOT y zonulina) a una o más moléculas receptoras (por ejemplo, el receptor ZOT), de manera que inhiben o reducen la capacidad del agonista para modular fisiológicamente la apertura de las uniones

estrechas.

Un órgano diana para la liberación de los antagonistas de la unión estrecha de la composición es el intestino delgado, particularmente el duodeno o el yeyuno. Las patentes de EE. UU. N^{os} 6.458.925, 5.945.510 y 5.827.534 tratan la posibilidad de composiciones de dosificación vía oral para el suministro en el intestino delgado de antagonistas de la unión estrecha, ZOT o zonulina por medio de comprimidos o cápsulas gastro-resistentes como se describen en la técnica. Véanse Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^a Ed., Eds. Osol, Mack Publishing Co., Capítulo 89 (1980); Digenis y col, J. Pharm. Sci., 83: 915- 921 (1994); Vantini y col, Clinica Terapeutica, 145: 445-451 (1993); Yoshitomi y col, Chem. Pharm. Bull., 40: 1902-1905 (1992); Thoma y col, Pharmazie, 46: 331- 336 (1991); Morishita y col, Drug Design and Delivery, 7: 309- 319 (1991); y Lin y col, Pharmaceutical Res., 8: 919- 924 (1991) como ejemplos de la preparación de tales comprimidos o cápsulas.

En una realización, las formulaciones entéricas de la invención pueden utilizar uno o más revestimientos de liberación retardada y un centro inerte para proporcionar un suministro eficaz, retardado aunque sustancial de compuestos del antagonista de unión estrecha junto con, opcionalmente, otros agentes terapéuticos y/o inmunógenos. Las composiciones revestidas sustancialmente son estables en entornos ácidos o en el fluido gástrico, y sustancialmente inestables en cerca de la neutralidad a la alcalinidad o en el fluido intestinal. Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos adicionales, tales como tampones, excipientes, talco o agentes aglutinantes, que se encuentren dentro del objeto de la invención.

Partículas que Comprenden un Agonista o un Antagonista de Unión Estrecha y un Revestimiento Entérico

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende: una partícula central que tiene un revestimiento de base que comprende uno o más antagonistas de la unión estrecha, y un revestimiento de liberación retardada dispuesto sobre el revestimiento de la partícula central. El revestimiento de liberación retardada puede ser sustancialmente estable en entornos ácidos y/o fluido gástrico, y/o sustancialmente inestable en entornos cercanos a la neutralidad o alcalinos o fluido intestinal de forma que se expone la partícula central cubierta al fluido intestinal. El revestimiento de base que comprende uno o más antagonistas puede además comprender uno o más agentes terapéuticos. Opcionalmente se puede aplicar una pluralidad de revestimientos de base al centro cada uno de los cuales puede contener un efector de la unión estrecha y/o un agente terapéutico. Opcionalmente, la partícula central puede comprender uno o más efectores de la unión estrecha y/o uno o más agentes terapéuticos.

En una realización, se puede proporcionar a un sujeto que tiene necesidad de tratamiento una composición como la descrita anteriormente en forma de comprimido o cápsula que contiene las partículas centrales cubiertas. Tales comprimidos o cápsulas se pueden administrar por vía oral. De manera alternativa, se puede proporcionar al sujeto un papelillo con polvos que comprenden las partículas centrales cubiertas y, opcionalmente, uno o más adyuvantes tales como un agente edulcorante o saborizante. Entonces, el sujeto puede mezclar el polvo con un líquido y administrarse la mezcla por vía oral.

Las partículas centrales pueden incluir esferas o pepitas que tienen un tamaño medio de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mesh, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 45 mesh, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mesh, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 35 mesh, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mesh, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mesh, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mesh, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mesh, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mesh, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mesh, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 45 mesh, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mesh, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 35 mesh, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mesh, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mesh, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mesh, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mesh, desde aproximadamente 15 a aproximadamente 50 mesh, desde aproximadamente 15 a aproximadamente 45 mesh, desde aproximadamente 15 a aproximadamente 40 mesh, desde aproximadamente 15 a aproximadamente 35 mesh, desde aproximadamente 15 a aproximadamente 30 mesh, desde aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mesh, desde aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mesh, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mesh, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 45 mesh, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mesh, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 35 mesh, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 30 mesh, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mesh, desde aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mesh, desde aproximadamente 25 a aproximadamente 45 mesh, desde aproximadamente 25 a aproximadamente 40 mesh, desde aproximadamente 25 a aproximadamente 35 mesh, desde aproximadamente 25 a aproximadamente 30 mesh, desde aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mesh, desde aproximadamente 30 a aproximadamente 45 mesh, desde aproximadamente 30 a aproximadamente 40 mesh, o desde aproximadamente 30 a aproximadamente 35 mesh. Las partículas centrales se pueden revestir con una composición de revestimiento, que puede incluir uno o más efectores de la unión estrecha y/o uno o más agentes terapéuticos como se ha descrito en el presente documento.

Las partículas centrales pueden ser partículas insolubles en agua que comprenden diferentes óxidos, celulosas, polímeros orgánicos y otros materiales, y mezclas de los mismos, o partículas solubles en agua que comprenden

diferentes sales inorgánicas, azúcares, distintas y otros materiales, y mezclas de los mismos. La partícula central puede comprender desde aproximadamente un 25 a aproximadamente un 75, desde aproximadamente un 30 a aproximadamente un 75, desde aproximadamente un 35 a 75, desde aproximadamente un 40 a aproximadamente un 75, desde aproximadamente un 45 a aproximadamente un 75, desde aproximadamente un 50 a aproximadamente un 75, desde aproximadamente un 55 a aproximadamente un 75 desde aproximadamente un 60 a aproximadamente un 75 desde aproximadamente un 65 a aproximadamente un 75, desde aproximadamente un 70 a aproximadamente un 75, desde aproximadamente un 25 a aproximadamente un 70, desde aproximadamente un 25 a aproximadamente un 65, desde aproximadamente un 25 a aproximadamente un 60, desde aproximadamente un 25 a aproximadamente un 55, desde aproximadamente un 25 a aproximadamente un 50 desde aproximadamente un 25 a aproximadamente un 45, desde aproximadamente un 25 a aproximadamente un 40, desde aproximadamente un 25 a aproximadamente un 35, desde aproximadamente un 25 a aproximadamente un 30, desde aproximadamente un 30 a aproximadamente un 60, desde aproximadamente un 35 a aproximadamente un 55, desde aproximadamente un 40 a aproximadamente un 50, desde aproximadamente un 42 a aproximadamente un 47, o desde aproximadamente un 42 a aproximadamente un 45 % pp de la composición final de la partícula. En una realización, la partícula central puede comprender aproximadamente un 43,2 % pp de la composición final de la partícula. Las formas comunes de tales partículas centrales están disponibles comercialmente, tales como CelpheresTM u otras distintas. Las partículas centrales pueden comprender opcionalmente uno o más compuestos efectores de la unión estrecha y/o uno o más agentes terapéuticos. Las partículas centrales pueden revestirse utilizando técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo las técnicas descritas en las Patentes de EE. UU. N^{os} 6.248.363 (en particular los Ejemplos) y 6.294.192 (en particular los Ejemplos).

Las composiciones de la invención también pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes de la formulación que conocen los expertos en la técnica tales como un agente activo de superficie, una carga, un agente desintegrante, un material alcalino y/o un aglutinante.

Los agentes activos de superficie adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a estos, cualquier tensioactivo no tóxico, farmacéuticamente aceptable. Las clases de tensioactivos adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitarse a estos, ácidos grasos polietoxilados, diésteres de ácidos grasos- PEG, mezclas de mono y diésteres de ácidos grasos- PEG, ésteres de ácidos grasos glicerol polietilén glicol, productos de transesterificación de aceite- alcohol, ácidos grasos poliglicerados, ésteres de ácidos grasos propilén glicol, mezclas de ésteres glicerol- ésteres propilén glicol, mono y diglicéridos, esteroles y derivados del esteroles, ésteres de ácidos grasos sorbitán polietilén glicol, ésteres alquil polietilén glicol, ésteres de azúcares, polietilén glicol alquil fenoles, copolímeros bloque de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos sorbitán, ésteres de ácidos grasos alcohol bajo, tensioactivos iónicos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden comprender uno o más tensioactivos incluyendo, pero sin limitarse a estos, lauril sulfato sódico, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, y trietil citrato. El agente de superficie activo puede estar presente a un nivel desde un 0,1 % pp a aproximadamente un 5 % pp desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 4,5 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 4,0 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 3,5 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 3,0 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 2,5 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 2,0 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 1,5 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 1,0 % pp, desde aproximadamente un 0,1 % pp a aproximadamente un 0,5 % pp, desde aproximadamente un 0,5 % pp a aproximadamente un 5,0 % pp, desde aproximadamente un 1,0 % pp a aproximadamente un 5,0 % pp desde aproximadamente un 1,5 % pp a aproximadamente un 5,0 % pp, desde aproximadamente un 2,0 % pp a aproximadamente un 5,0 % pp, desde aproximadamente un 2,5 % pp a aproximadamente un 5,0 % pp, desde aproximadamente un 3,0 a aproximadamente un 5,0 % pp, desde aproximadamente un 3,5 % pp a aproximadamente un 5,0 % pp, desde aproximadamente un 4,0 % pp a aproximadamente un 5,0 % pp, desde aproximadamente un 4,5 % pp a aproximadamente un 5,0 % pp, desde aproximadamente un 0,25 % pp a aproximadamente un 2,5 % pp, desde aproximadamente un 1,0 % pp a aproximadamente un 2,0 % pp, o desde aproximadamente un 1,5 % pp a aproximadamente un 2,0 % pp basado en el peso total de la composición final de la partícula. En algunas realizaciones, los agentes de superficie activos pueden estar presentes en las composiciones de la invención a un nivel de aproximadamente el 1,0 % pp, aproximadamente el 1,1 % pp, aproximadamente el 1,2 % pp, aproximadamente el 1,3 % pp, aproximadamente el 1,4 % pp, aproximadamente el 1,5 % pp, aproximadamente el 1,6 % pp, aproximadamente el 1,7 % pp, aproximadamente el 1,8 % pp, aproximadamente el 1,9 % pp, o aproximadamente el 2,0 % pp basándose en el peso total de la composición final de la partícula. En una realización, las composiciones de la invención pueden comprender aproximadamente el 1,8 % pp de tensioactivo basándose en el peso total de la composición final de la partícula.

El material alcalino adecuado para su uso en las composiciones de la invención incluye, pero sin limitarse a estos, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio de ácidos tales como ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido cítrico y otros compuestos de aluminio/magnesio. Además el material alcalino se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en materiales antiácidos tales como hidróxidos de aluminio, hidróxidos de calcio, hidróxidos de magnesio y óxido de magnesio. El agente alcalino puede estar presente a un nivel desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 20 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 18 % pp, desde

aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 16 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 14 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 12 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 10 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 8 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 6 % pp, desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 4 % pp, o desde aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 2 % pp, basado en el peso total de la composición de revestimiento, dependiendo de la anchura relativa del material alcalino. En algunas realizaciones el material alcalino puede estar presente en las composiciones de la invención a un nivel de aproximadamente el 1 % pp, aproximadamente el 2 % pp, aproximadamente el 3 % pp, aproximadamente el 4 % pp, aproximadamente el 5 % pp, aproximadamente el 6 % pp, aproximadamente el 7 % pp, aproximadamente el 8 % pp, aproximadamente el 9 % pp, aproximadamente el 10 % pp, aproximadamente el 11 % pp, aproximadamente el 12 % pp, aproximadamente el 13 % pp, aproximadamente el 14 % pp, aproximadamente el 15 % pp, aproximadamente el 16 % pp, aproximadamente el 17 % pp, aproximadamente el 18 % pp, aproximadamente el 19 % pp, o aproximadamente el 20 % pp basándose en el peso total de la composición de revestimiento.

Los aglutinantes adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitarse a estos, cualquiera aceptable farmacéuticamente, no tóxico farmacéuticamente aceptable. Un aglutinante puede ser un polímero soluble en agua. En algunas realizaciones el aglutinante puede comprender uno o más aglutinantes seleccionados de entre el grupo que consiste en alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroximetil celulosa y similares. Cuando se utiliza un aglutinante soluble en agua, puede aplicarse a partir de un medio acuoso tal como el agua. Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más aglutinantes a un nivel de aproximadamente un 1 % pp a aproximadamente un 15 % pp basándose en el peso total de la composición de revestimiento, dependiendo de la longitud relativa del material alcalino. Las cargas, por ejemplo, azúcares tales como la lactosa, dextrosa, sacarosa y maltosa, celulosa microcristalina y similares también se pueden incluir en la composición de revestimiento. Una carga disponible comercialmente que se prefiere es el azúcar especial de Baker.

Antes de la aplicación del revestimiento de liberación retardada a la partícula central revestida, la partícula se puede revestir opcionalmente con una o más capas de separación que comprenden excipientes farmacéuticos que incluyen compuestos alcalinos tales como por ejemplo compuestos tamponadores del pH. La capa separadora separa esencialmente la partícula central revestida del revestimiento de liberación retardada.

La capa de separación se puede aplicar a la partícula central revestida, por procedimientos de capa o de revestimiento que utilizan normalmente un equipo de revestimiento tal como una bandeja de revestimiento, un granulador de revestimiento o en un aparato de superficie fluidificada utilizando agua y/o disolventes orgánicos para el proceso de revestimiento. Como alternativa, se puede aplicar la capa de separación al material central utilizando una técnica de revestimiento en polvo. Los materiales para las capas de separación son compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilén glicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa sódica y otros, utilizados solos o en mezclas. También se pueden incluir en la capa de separación, aditivos tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, cargas, anti adherentes, y agentes antiestáticos, tales como por ejemplo estearato magnésico, dióxido de titanio, talco y otros aditivos.

En una realización, el revestimiento de liberación retardada incluye un agente entérico que es sustancialmente estable en entornos ácidos, y sustancialmente inestable en entornos cercanos a la neutralidad o alcalinos. Una composición de revestimiento de liberación retardada puede dispersarse o disolverse en agua o en un disolvente orgánico adecuado, y aplicarse a la partícula central por métodos bien conocidos por los expertos habituados en la técnica. Se pueden aplicar uno o más revestimientos de liberación retardada a la partícula central revestida. También, como se ha descrito, se puede aplicar una capa de separación opcional a las partículas centrales revestidas antes de la aplicación del revestimiento de liberación retardada.

El agente entérico se puede seleccionar de entre el grupo que consiste por ejemplo, de soluciones o dispersiones de copolímeros del ácido metacrílico, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de polivinil acetato, carboximetil etil celulosa y polímeros tipo Eudragit (poli (ácido metacrílico, metilmetacrilato), hidroxipropil metil celulosa acetato succinato, trimetilato acetato de celulosa, goma laca y otros polímeros de revestimiento entérico adecuados. El polímero tipo Eudragit incluye los polímeros Eudragit L, NE, RL, RS. Se prefieren los polímeros Eudragit L. El agente entérico puede ser una combinación de las soluciones o dispersiones anteriores.

En otra realización, el revestimiento de liberación retardada puede degradarse en función del tiempo cuando está en una solución acuosa independientemente del pH y/o la presencia de enzimas en la solución. Tal revestimiento puede comprender un polímero insoluble en agua. Su solubilidad en solución acuosa por tanto es independiente del pH. La expresión "independiente del pH" como se utiliza en el presente documento significa que la permeabilidad al agua del polímero y su capacidad para liberar ingredientes farmacéuticos no es una función del pH y/o solo depende ligeramente del pH. Tales revestimientos se pueden utilizar para preparar formulaciones de liberación sostenida. Los polímeros adecuados incluyen, pero sin limitarse a estos, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, o ésteres-éteres de celulosa, es decir un derivado de la celulosa en el que algunos de los grupos hidroxilo del esqueleto de la

celulosa se sustituyen con grupos alquilo y algunos se modifican con grupos alcanoil. Los ejemplos incluyen etil celulosa, acetil celulosa, nitrocelulosa, y similares. Otros ejemplos de polímeros insolubles incluyen, pero sin limitarse a estos, lacas, y polímeros ésteres acrílicos y/o metacrílicos, polímeros o copolímeros de acrilato o metacrilato que tienen un contenido bajo de amonio cuaternario, o mezclas de los mismos y similares. Otros ejemplos de polímeros insolubles incluyen EUDRAGIT RS[®], EUDRAGIT RL[®], y EUDRAGIT NE[®]. Los polímeros insolubles útiles en la presente invención incluyen ésteres de polivinilo, acetales de polivinilo, ésteres del ácido poliacrílico, copolímeros de estirén butadieno, y similares.

En otra realización, el revestimiento de liberación retardada contiene un agente entérico que es sustancialmente estable en el fluido gástrico. El agente entérico será sensible a la lipasa pancreática. Los agentes entéricos sensibles a la lipasa pancreática incluyen triglicéridos, triestearina, trioleína, tricaprilina, tricaprina, trimiristina, tripalmitina y trilaurina. Se utilizan uno o más de estos triglicéridos en combinación con un agente de soporte del revestimiento, por ejemplo, un material del tipo celulosa tal como etil celulosa para preparar una composición de revestimiento de liberación retardada, la cual, entonces, se aplica a las partículas centrales revestidas.

Una composición de revestimiento de liberación retardada puede comprender desde un 0,1 % pp a un 5 % pp de un triglicérido o una mezcla de triglicéridos, y un 0,5 % pp a un 10 % pp de un agente de soporte del revestimiento. Otra composición de revestimiento de liberación retardada comprenderá desde un 0,5 % pp a un 3 % pp de un triglicérido o una mezcla de triglicéridos, y un 1 % pp a un 5 % pp de un agente de soporte del revestimiento.

Se pueden aplicar uno o más revestimientos de liberación retardada a la partícula central revestida. Por ejemplo un revestimiento de liberación retardada adicional se puede aplicar a la partícula central revestida en adición a un agente sensible a la lipasa pancreática. Tal revestimiento adicional puede incluir un agente entérico que sea sustancialmente estable en un entorno ácido como se ha descrito en el presente documento. También como se ha descrito, se puede aplicar una capa de separación opcional a las partículas centrales revestidas antes de la aplicación del revestimiento de liberación retardada.

Las composiciones de revestimiento de liberación retardada también pueden incluir uno o más adyuvantes de procesamiento inertes en una cantidad de un 1 a un 80 % pp basándose en el peso total de la composición de revestimiento. Los adyuvantes de procesamiento inertes incluyen formas finamente divididas de talco, dióxido de silicio, estearato magnésico, y similares.

Las composiciones de revestimiento de liberación retardada también pueden contener plastificantes aceptables farmacéuticamente para obtener las propiedades mecánicas tales como flexibilidad o dureza. Tales plastificantes incluyen, pero sin limitarse a estos, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, dibutil sebacato, alcohol cetílico, polietilén glicoles, polisorbatos u otros plastificantes.

La cantidad de plastificante se optimiza para cada revestimiento de liberación retardada en relación al agente entérico seleccionado que se utilice. El plastificante seleccionado y la cantidad que se aplica de agente entérico se optimizan según las propiedades mecánicas deseadas, es decir, flexibilidad y dureza del revestimiento de liberación retardada. La dureza del revestimiento de liberación retardada a menudo se ejemplifica como la dureza Vickers, y se ajusta de forma que la resistencia ácida de la partícula revestida final no disminuya significativamente durante la compresión de las partículas en comprimidos. Se pueden añadir otros compuestos a la composición de revestimiento de liberación retardada para aumentar el espesor de la película y para aumentar la resistencia a los jugos gástricos ácidos del estómago.

Las composiciones de revestimiento de liberación retardada también incluyen uno o más disolventes de aplicación. Algunos de los disolventes más comunes que se pueden utilizar para aplicar la composición de revestimiento de liberación retardada incluyen el alcohol isopropílico, la acetona, cloruro de metileno y similares. Generalmente el agente entérico y el adyuvante de procesamiento inerte representan del 5 % pp al 60 % pp de la composición de revestimiento incluyendo el peso del disolvente.

La partícula revestida con el revestimiento de liberación retardada puede además cubrirse con una capa de sobre revestimiento. La capa de sobre revestimiento se aplicará como se ha descrito para las otras composiciones de revestimiento. Los materiales de sobre revestimiento son compuestos farmacéuticamente aceptables tales como un azúcar, polietilén glicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa sódica y otros, utilizados solos o en mezclas. Los materiales de sobre revestimiento pueden evitar la potencial aglomeración de las partículas revestidas con el revestimiento de liberación retardada, protegen el revestimiento de liberación retardada de la ruptura durante el proceso de compactación o mejoran el proceso de compresión.

Se entiende que el perfil general de liberación del producto final se puede ajustar combinando uno o más tipos de partículas con diferentes perfiles de liberación. Por ejemplo, en una realización, aproximadamente la mitad de las partículas centrales revestidas son un primer tipo de partícula central que tiene un revestimiento entérico que expone el antagonista de la unión estrecha al fluido intestinal después de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, y aproximadamente la mitad de las partículas centrales revestidas son un segundo tipo de partícula

central revestida que tiene un revestimiento entérico que expone el antagonista de la unión estrecha al fluido intestinal después de aproximadamente 12 minutos a aproximadamente 18 a 60 minutos. En otra realización, las primeras partículas revestidas comprenden del 60 % al 90 % por peso, y las segundas partículas revestidas comprenden del 10 % al 40 % por peso, de la cantidad total del efector de unión estrecha en la composición.

5

Composiciones que comprenden uno o más antagonistas de la unión estrecha

Las composiciones de la invención comprenden uno o más antagonistas de la unión estrecha, incluyendo los antagonistas adecuados del péptido zonulina GGVLVQPG (SEC ID N° 1). Tales composiciones se pueden utilizar para tratar una amplia variedad de enfermedades incluyendo, pero sin limitarse a estas, las enfermedades autoinmunes. Ejemplos de enfermedades autoinmunes que se pueden tratar utilizando las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitarse a estas, enfermedad celíaca, cirrosis hepática primaria, nefropatía por IgA, granulomatosis de Wegener, esclerosis múltiple, escleroderma, esclerosis sistémica, diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso, tiroiditis de Hashimoto (tiroides hiporreactiva), enfermedad de Graves (tiroides hiperreactiva), hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, penfigoide buloso, síndrome de Devic, síndrome de Goodpasture, síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE), síndrome autoinmune linfoproliferativo (SALP), síndromes paraneoplásicos, síndromes poliglandulares autoinmunes (PGA), y alopecia areata.

Las composiciones de la invención se pueden utilizar como agentes anti-inflamatorios para el tratamiento de la inflamación intestinal que produce un aumento de la permeabilidad intestinal. Por tanto, los antagonistas son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de afecciones intestinales que causan una enteropatía perdedora de proteínas. La enteropatía perdedora de proteínas puede producirse debido a:

infección, por ejemplo, infección por *C. difficile*, enterocolitis, shigeliosis, gastroenteritis víricas, infestación parasitaria, sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad de Whipple; enfermedades con úlceras o erosiones de la mucosa, por ejemplo, gastritis, cáncer de estómago, colitis colagenosa, enfermedad inflamatoria del intestino grueso; y enfermedades de la mucosa sin úlceras, por ejemplo, enfermedad de Menetrier, enfermedad celíaca, gastroenteritis eosinofílica.

Otras enfermedades que se pueden tratar con las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero sin limitarse a estas, enfermedades marcadas por la obstrucción linfática, por ejemplo, linfangiectasia intestinal congénita, linfoma, sarcoidosis, tuberculosis mesentérica, y tras una corrección quirúrgica de una enfermedad cardíaca congénita; y enfermedades inmunes, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico o alergias alimentarias, primariamente a la leche (véase también la Tabla 40-2 de Pediatric Gastrointestinal Disease Pathophysiology Diagnosis Management, Eds. Wyllie y col, Saunders Co. (1993), páginas 536-543).

La cantidad farmacéuticamente eficaz de un antagonista de la zonulina variará dependiendo de la enfermedad o afección que se vaya a tratar, así como de la edad, peso y sexo del sujeto que se va a tratar. Generalmente, la cantidad de antagonista utilizado para inhibir la inflamación gastrointestinal, por ejemplo, para inhibir la actividad biológica de la zonulina, está en el intervalo de aproximadamente 1,0 µg a 100 µg.

Los péptidos antagonistas de la unión estrecha pueden sintetizarse químicamente y purificarse utilizando técnicas bien conocidas, tales como las que se describen en High Performance Liquid Chromatography of Peptides and Proteins: Separation Analysis and Conformation, Eds. Mant y col, C.R.C. Press (1991), y un sintetizador de péptidos, tal como Symphony (Protein Technologies, Inc.); o utilizando técnicas de ADN recombinante, es decir, en las que la secuencia de nucleótidos que codifica el péptido se inserta en un vector de expresión adecuado, por ejemplo, un vector de expresión *E. coli* o levadura, que se expresa en la respectiva célula huésped, y luego se purifica utilizando técnicas bien conocidas.

Los agentes terapéuticos que se pueden utilizar en las composiciones incluyen agentes que actúan sobre cualquier órgano del cuerpo, tales como el corazón, cerebro, intestino o riñones.

El agente terapéutico o inmunógeno particular utilizado en la composición puede ser, cualquier compuesto de molécula pequeña, péptido activo, vacuna o cualquier otro resto que de otra manera no se absorbe adecuadamente a través de la ruta transcelular, independientemente del tamaño o la carga.

Los ejemplos de fármacos compuestos que se pueden emplear en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a estos, fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular, fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, fármacos antineoplásicos y antibióticos. Ejemplos de fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular incluyen, pero sin limitarse a estos, antihipertensivos, estatinas, adenosina, dobutamina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, y fentolamina. También se pueden utilizar otros que se conozcan en la técnica.

Los ejemplos de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central incluyen, pero sin limitarse a estos, doxapram, alfentanilo, dezocín, nalbufina, buprenorfina, naloxona, ketorolaco, midazolam y propofol. Otros ejemplos

incluyen, pero sin limitarse a estos, antipsicóticos, antidepresivos, antiepilépticos, y fármacos que se usan para tratar la enfermedad de Alzheimer. También se pueden utilizar otros que se conozcan en la técnica.

5 Los ejemplos de fármacos antineoplásicos incluyen, pero sin limitarse a estos, citarabina, mitomicina, doxorubicina, vincristina, vinblastina, carboplatino, cisplatino, oxaloplatino, vinorelbina, docetaxel, paclitaxel, taxano, fármacos relacionados con la 5-fluorouridina, xeloda, gemcitabina, y antraclina. Ejemplos adicionales incluyen, pero sin limitarse a estos Erbitux, Herceptin®, Avastin™, y antagonistas y agonistas del receptor estrogénico. También se pueden utilizar otros que se conozcan en la técnica.

10 Los ejemplos de antibióticos incluyen, pero sin limitarse a estos, meticilina, mezlocilina, piperacilina, cetoxitina, cefonicida, cefinetazol y aztreonam. También se pueden utilizar otros que se conozcan en la técnica.

15 Se puede utilizar cualquier tipo de agente terapéutico o inmunógeno en la práctica de la invención. Ejemplos de tipos específicos de los agentes incluyen, pero sin limitarse a estos, ARNi, aptámeros de tratamiento, antivíricos (por ejemplo, amantadina, rimantadina, zanamavir y oseltamivir), supresores de inmunidad (por ejemplo, ciclosporina A), inhibidores de fusión del VIH (por ejemplo, enfuvirtida), e inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir, saquinavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir, entricitabina, y fosamprenavir cálcico).

20 Los ejemplos de péptidos biológicamente activos incluyen hormonas, linfoquinas, globulinas y albúminas. Los ejemplos de hormonas que se pueden emplear en la presente invención incluyen testosterona, nandrolona, menotropinas, insulina, hormona de crecimiento, hormona paratiroidea (PTH) y urofolitropina. También se pueden utilizar otras que se conozcan en la técnica. Si el principio biológicamente activo es la insulina, la composición de dosificación vía oral es útil para el tratamiento de la diabetes. Los ejemplos de linfoquinas que se pueden emplear en la presente invención incluyen interferón- α , interferón- β , interferón- γ , interleucina-1, interleucina-2, interleucina-4 e interleucina-8.

30 Los ejemplos de globulinas incluyen α -globulinas, β -globulinas y γ -globulinas (inmunoglobulinas). Los ejemplos de inmunoglobulinas que se pueden emplear en la presente invención incluyen IgG polivalente o IgG específica, IgA e IgM, por ejemplo, anticuerpos antitetánicos. Un ejemplo de albúmina que se puede utilizar es la seroalbúmina humana. También se pueden utilizar otras que se conozcan en la técnica.

35 Los ejemplos de vacunas que se pueden utilizar en las composiciones incluyen péptidos y microorganismos atenuados y virus. Ejemplos de péptidos antígenos incluyen la subunidad B de la endotoxina termolábil de *E. coli* enterotoxigénica, la subunidad B de la toxina cólica, antígenos capsulares de patógenos entéricos, fimbrias o *pili* de patógenos entéricos, antígenos de superficie del VIH, alérgenos del polvo, y alérgenos de ácaros. También se pueden utilizar otros compuestos inmunógenos que se conozcan en la técnica.

40 Los ejemplos de microorganismos atenuados y virus que se pueden utilizar en las composiciones incluyen *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Escherichia coli* enteropatógena, *Vibrio cholerae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi* y rotavirus (Fasano y col, en: Le Vaccinazioni in Pediatria, Eds. Vierucci y col, CSH, Milan, páginas 109-121 (1991); Guandalini y col, en: Management of Digestive and Liver Disorders in Infants and Children, Elsevier, Eds. Butz y col, Amsterdam, Capítulo 25 (1993); Levine y col, Sem. Ped. Infect. Dis., 5.243-250 (1994); y Kaper y col, Clin. Microbiol. Rev., 8: 48-86 (1995)).

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden utilizar para tratar, mejorar, y/o prevenir una enfermedad. La enfermedad se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en cáncer, autoinmune, vascular, infección bacteriana, gastritis, cáncer de estómago, colitis colagenosa, enfermedad inflamatoria del intestino grueso, osteoporosis, lupus eritematoso sistémico, alergia alimentaria, asma, y síndrome de colon irritable.

50 Como se describe en el presente documento, la composición se puede utilizar en un método de tratamiento de un paciente que tenga un aumento de la expresión de la zonulina en relación con un individuo control sano. En este caso, el agente terapéutico puede ser un anticuerpo que se incorporó contra los aminoácidos SLIGKVDGTSHTG (SEC ID N° 48). Por ejemplo, el anticuerpo se puede unir a una proteína expresada en las células CaCo2 que se localiza junto a la unión proteica del péptido inhibidor sintético de la SEC ID N° 1. El anticuerpo no se unirá a las células humanas o de rata que expresen PAR-2 humano recombinante. El anticuerpo no es SAM11.

60 Se entiende que para cualquiera de los péptidos agonistas o antagonistas descritos en la presente solicitud se pueden hacer una o más sustituciones conservadoras en las que un aminoácido se cambia por otro que tiene propiedades similares. Las sustituciones conservadoras de ciertos aminoácidos se pueden hacer en los péptidos agonistas de la zonulina, así como en los péptidos antagonistas de la zonulina. Por ejemplo, una sustitución conservadora se puede hacer en un péptido antagonista que tenga una secuencia cualquiera de las SEC ID N° 1-47. Ejemplos de sustituciones conservadoras incluyen, pero sin limitarse a estas, Gly \leftrightarrow Ala, Val \leftrightarrow Ile \leftrightarrow Leu, Asp \leftrightarrow Glu, Lys \leftrightarrow Arg, Asn \leftrightarrow Gln, y Phe \leftrightarrow Trp \leftrightarrow Tyr. Las sustituciones de aminoácidos conservadoras normalmente están en el intervalo de aproximadamente 1 o 2 restos aminoácidos.

65

La guía para determinar cuál resto aminoacídico se puede sustituir sin abolir la actividad biológica o inmunológica se pueden encontrar utilizando programas informáticos bien conocidos en la técnica, tales como el software DNASTAR, o en Dayhoff y col. (1978) en Atlas of Protein Sequence and Structure (Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.).

5 Las sustituciones de aminoácidos se definen como remplazos de un aminoácido por otro. Son de naturaleza conservadora cuando el aminoácido sustituido tiene similares propiedades estructurales o químicas. Ejemplos de sustituciones conservadoras son la sustitución de una leucina por una isoleucina o valina, un aspartato por un glutamato, o una treonina por una serina.

10 Se prefieren particularmente los oligopéptidos análogos que incluyen sustituciones que son conservadoras es decir, aquellas sustituciones que tienen lugar en una familia de aminoácidos que están relacionados en sus cadenas laterales. Específicamente, los aminoácidos están generalmente divididos en familias: (1) ácidos - aspartato y glutamato; (2) básicos - lisina, arginina, histidina; (3) no polares - alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano; (4) sin carga polar - glicina, asparagina, glutamato, cisteína, serina, treonina, y tirosina; y (5) aminoácidos aromáticos - fenilalanina, triptófano, y tirosina. Por ejemplo, es predecible razonablemente que una sustitución aislada de leucina por isoleucina o valina, un aspartato por un glutamato, una treonina por una serina, o una sustitución conservadora similar de un aminoácido por otro aminoácido relacionado estructuralmente, no tendrá un efecto importante sobre la actividad biológica.

20 La composición descrita se puede administrar una o varias veces al día. La dosis diaria típica del antagonista de la zonulina varía y dependerá de varios factores tales como las necesidades individuales de los pacientes, el modo de administración y la enfermedad. En una realización, los antagonistas de la zonulina se administran antes de comer. Las aplicaciones de tales administraciones incluyen el tratamiento de la enfermedad celíaca.

25 En general la dosis diaria de un agonista o antagonista de ZOT y/o zonulina estará en el intervalo de 1- 1.000 mg de principio activo.

30 Ejemplos

EJEMPLO 1

Preparación de una partícula de liberación retardada que comprende un antagonista de la unión estrecha

35 Se preparó un revestimiento de base que contenía el antagonista de la unión estrecha de la SEC ID N° 1 mezclando 2.000 g de agua, añadiendo lentamente 15 g del péptido antagonista. Una vez que el péptido se dispersó, se añadieron 15 g de azúcar especial de Baker. El peso total se ajustó a 2.107 g añadiendo agua. Un experto en la técnica apreciará que se pueden utilizar otros aglutinantes distintos del Azúcar Especial de Baker. Los aglutinantes adecuados son los aglutinantes normalmente aceptables farmacéuticamente incluyendo pero sin limitarse a estos, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como la glucosa o la beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetil celulosa, polietilén glicol, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, etil celulosa, polimetacrilato, ceras y similares. También se pueden utilizar las mezclas de los aglutinantes mencionados anteriormente.

45 Después de la disolución completa, se aplica el revestimiento de base. La cantidad de revestimiento de base utilizada se determina por el peso final que se desea de las perlas con revestimiento entérico. Para la cantidad descrita anteriormente, se añadieron 3.270 g del revestimiento de base a una unidad Wurster cargada con 1.000 g de desiguales de 25/30 mesh (una relación de 3,27 g de revestimiento de base / gramo de desiguales) bajo las siguientes condiciones hasta que el revestimiento fue completo: 57,22-65,55 °C, un volumen de aire procesado (SCFM) de 10-25 ajustado para mantener la fluidificación; tasa de aerosol de 3-10 g/min/nozzle; y presión de aire atomizado de 25 psi.

50 También se preparó un revestimiento de liberación retardada que contenía Eudragit L30D. Se añadieron 15 g de talco a 500 g de agua y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Se filtraron 850 g de Eudragit L30D (Tipo C) a través de una pantalla de 60 mesh en el recipiente de mezcla dándole vueltas sin adición de aire. Se añadieron 30 g de trietil citrato de calidad farmacéutica lentamente y se mezcló durante 10 minutos bajo condiciones similares y se continuó mezclando hasta que se produjo la disolución completa y la dispersión. La masa total se llevó a 1.500 g con adición de agua.

60 El revestimiento de liberación retardada se añadió entonces a la unidad Wurster (que contenía las partículas con el revestimiento de base) bajo las siguientes condiciones, hasta que se completó el revestimiento: 57,22-65,55 °C, un volumen de aire procesado (SCFM) de 10-25 ajustado para mantener la fluidificación; tasa de aerosol de 3-10 g/min/nozzle; y presión de aire atomizado de 25 psi.

65

La composición final fue la siguiente:

Componente	% pp
Desiguales 25/30	43,2
Antagonista	1
Azúcar Especial de Baker	1
Talco	0,9
Eudragit L30D	53,1
Trietil Citrato	1,8

EJEMPLO 2

5 Se llevó a cabo la comprobación de la estabilidad de las partículas de liberación retardada que contenían un 4-6 % de péptido antagonista de la unión estrecha (SEC ID N° 1). Las partículas de liberación retardada preparadas como se describió anteriormente se expusieron a fluido gástrico simulado (SGF) que contenía un 0,1 % v/v de Tween 80K a una temperatura controlada ($37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) y con agitación en un aparato de disolución durante 1 hora. Las perlas se sacaron del SGF y se expusieron a fluido intestinal simulado (SIF) que contenía un 0,1 % v/v de Tween 80K. Las muestras se sacaron del baño y se analizaron con HPLC a 220 nm en una columna de HPLC Inertsil ODS-2 (150 mm x 3 mm, 5 μm) con una columna HPLC guard ODS-2 Inertsil (20 mm x 4,6 μm , 5 μm). Fase Móvil A: 92:8 de Agua:ACN, 0,1 % TFA. Fase Móvil B ACN, 0,1 % TFA), Las condiciones cromatográficas se muestran a continuación.

Tiempo (min)	Tasa de Flujo (ml/min)	% H ₂ O 0,1 % TFA	% CH ₃ CN 0,1 % TFA
0	1,5	98	2
10	1,5	53,4	46,6
10,1	1,5	0	100
11,9	1,5	0	100
12	1,5	98	2
17		98	2

Tiempo de proceso: 17 min
 Detección: 220 nm
 Tiempo de Respuesta: 0,5 seg
 Temperatura de la Columna: $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$
 Temperatura del sistema automático de muestra: $10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$
 Volumen de inyección: 5 μl de solución

El porcentaje total de efector de la unión estrecha que se liberó se determinó comparándolo con una referencia estándar del efector.

20 Durante el transcurso de tiempo de 60 minutos, menos del 8 % del péptido antagonista de la SEC ID N° 1 se liberó en presencia del fluido gástrico simulado (SGF) que contenía el 0,1 % v/v de Tween 80K.

25 El fluido gástrico simulado se preparó de la siguiente manera: por cada litro, se colocó lo siguiente en un recipiente: 2,0 gramos de cloruro sódico, 70 ml de ácido clorhídrico concentrado, y 1,0 l de agua. Se agitó hasta la disolución completa. Se midió el pH y se ajustó a $1,2 \pm 0,1$ con HCl diluido o NaOH. En medio sin aireación. A esta solución se le añadió Tween 80 a 0,1 % (v/v). De manera alternativa, se puede utilizar un SGF disponible comercialmente (Ricca Chemical Company, Arlington, Texas) y se le añade Tween 80K.

30 Sobre el 90 % del péptido antagonista de la SEC ID N° 1 se liberó en presencia del fluido intestinal simulado (SIF) que contenía un 0,1 % v/v de Tween 80K en 15 minutos y esencialmente todo el péptido se liberó en 60 minutos. El SIF se preparó de la siguiente manera: se colocó lo siguiente en un recipiente: 1,9 kg de agua destilada, 136 g de fosfato potásico monobásico, y 18,1 gramos de hidróxido sódico. Se agitó hasta la disolución completa. La solución se diluyó con 18,0 kg de agua. Se midió el pH para ajustarlo a $6,8 \pm 0,1$ con HCl diluido o NaOH. En medio sin aireación. A esta solución se añadió Tween 80K a 0,1 % (v/v). De manera alternativa, se puede adquirir un SIF disponible comercialmente (Ricca Chemical Company, Arlington, Texas) y se añade Tween 80K a 0,1 % (v/v).

EJEMPLO 3

Preparación de la Formulación de Perlas Multiparticuladas con Revestimiento Entérico para la Liberación Retardada

de Efectores de la Unión Estrecha

Esta realización se proporciona para la encapsulación de una combinación de una pluralidad (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, etc.) de diferentes perlas con revestimiento entérico. Cualquier cantidad de cada tipo de perla se puede encapsular. En algunas realizaciones, se encapsulan dos tipos de perlas diferentes en cualquier proporción. En una realización específica, se pueden encapsular perlas en proporciones casi iguales de dos tipos de perla. Cada tipo de perla se puede revestir con cualquier material de revestimiento adecuado a cualquier nivel adecuado de revestimiento. En algunas realizaciones, dos tipos de perlas se pueden revestir con Eudragit L30D55 a niveles de revestimiento de 20 y 70 %. Una formulación que comprende niveles de revestimiento del 20 % y 70 % permite la liberación retardada de uno o más efectores de la unión estrecha (por ejemplo, AT1001) tanto en el duodeno como en el yeyuno. Para calcular el porcentaje de peso, se hacen las mediciones del peso antes de que las dos sustancias se pongan juntas. Por ejemplo un nivel de revestimiento del 70 % se consigue añadiendo 70 g de polímero de revestimiento a 100 g de perlas.

El Eudragit L30D es un revestimiento polimérico que comienza a degradarse a un pH > 5,5. Por lo tanto, las perlas revestidas con Eudragit L30D55 se diseñan para mantenerse intactas mientras pasan a través del estómago pero comienzan a disolverse tan pronto como entran en el duodeno. Este es el caso para las perlas revestidas con el 20 % de Eudragit L30D55. Las perlas revestidas con un 70 % de Eudragit L30D55 se disuelven aproximadamente 30 minutos después en un medio de disolución de pH 6,0 y se diseñan para empezar a liberar tan pronto como entran en el yeyuno. La Figura 1 muestra un perfil de disolución de las perlas preparadas según esta realización.

Esencialmente las perlas se pueden preparar en dos pasos. Primero el fármaco se lamina en dos perlas desiguales. Luego las perlas con el fármaco en una capa se pueden revestir con revestimiento entérico Eudragit L30D55 hasta el nivel deseado.

Se ha descubierto que revistiendo con menos del 20 % el Eudragit L30D55 comienza a disolverse in vitro en fluido gástrico simulado (pH 1,1) y por tanto no permanece sin disolverse en el estómago. Un revestimiento mayor del 70 % no es posible debido a las limitaciones del material de revestimiento.

En una realización, las perlas pueden ser de un polimetacrilato que es ácido polimetacrílico y etil acetato 1:1 (por ejemplo, Eudragit L30D55).

EJEMPLO 4

En algunas realizaciones, se pueden modificar varios parámetros con el fin de optimizar la formulación de las perlas con revestimiento entérico con el fin de mejorar la estabilidad del efector de la unión estrecha (tanto la estabilidad química como la de disolución), por ejemplo, como medirlas en condiciones de 40 °C/ 75 % de humedad.

En algunas realizaciones, se pueden aplicar uno o más revestimientos a las formulaciones de la invención. Por ejemplo, se pueden utilizar uno o más revestimientos de sellado como revestimiento exterior. En una realización específica se puede aplicar un revestimiento de sellado a la capa de fármaco. En las realizaciones de este tipo, la partícula central se puede revestir con una capa que contenga el efector de la unión estrecha, la cual será posteriormente revestida con un revestimiento de sellado. Después de la aplicación del revestimiento de sellado, se puede aplicar uno o más revestimientos de liberación retardada (por ejemplo, Eudragit L30D55). Después de aplicarse el revestimiento de liberación retardada, se puede revestir con un revestimiento de sellado. Se puede utilizar cualquier revestimiento de sellado conocido por los expertos en la técnica. Ejemplos de revestimientos de sellado adecuados, incluyen, pero sin limitarse a estos, HPMC (hidroxipropil metil celulosa) tal como Seppfilm™, Opadry®AMB (alcohol polivinílico y lecitina), y Kollicoat® Protect (copolímero de alcohol polivinílico- polietilén glicol y alcohol polivinílico). Se puede utilizar cualquier otro revestimiento de sellado adecuado conocido por los expertos en la técnica.

En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención pueden comprender un último revestimiento alrededor del exterior de la perla. Estas formulaciones también pueden comprender un revestimiento de sellado. Por ejemplo, una realización de este tipo puede comprender una partícula central, una capa de fármaco, un revestimiento de sellado, un revestimiento de polímero y un último revestimiento.

En algunas realizaciones de la invención, la capa de fármaco puede comprender un azúcar no reductora (por ejemplo, trehalosa) como aglutinante. Una formulación de este tipo puede comprender una partícula central, una capa que contiene efector de la unión estrecha que también comprende trehalosa, y una capa de polímero de liberación retardada. Tal formulación además puede comprender una capa selladora por encima de la capa que contiene el efector de la unión estrecha y/o una última capa de revestimiento sobre la capa de liberación retardada como se describió anteriormente.

El revestimiento de liberación retardada (por ejemplo, un revestimiento que comprende Eudragit L30D55) se puede formular utilizando cualquier técnica conocida en la técnica. En algunas realizaciones, el revestimiento de liberación retardada puede comprender talco. El talco puede estar presente desde aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente

- un 2 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 6 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 7 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 9 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 11 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 12 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 13 % a aproximadamente un 15 %, desde aproximadamente un 14 % a aproximadamente un 15 % por peso de la solución utilizada para aplicar el revestimiento. Por tanto, la solución que se utiliza para aplicar el revestimiento de liberación retardada puede comprender aproximadamente el 0.5 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 11 %, aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 13 %, aproximadamente el 14 % o aproximadamente el 15 % de talco por peso.
- 15 Las formulaciones de la invención pueden comprender además uno o más aditivos que se pueden aplicar a las perlas después de la aplicación del revestimiento de liberación retardada, después de la aplicación de cualquier último revestimiento, después de la capa de fármaco, o en lugar del revestimiento entérico, todos como ejemplos no limitantes. Tales aditivos pueden comprender uno o más agentes para posibilitar una disolución deseada o cualquier otra característica, ejemplos no limitantes de los cuales se desvelan en Asghar y col, J Pharm Pharm Sci (2006) 9
- 20 (3) páginas 327-338. Tales ejemplos incluyen medios para obtener distintas liberaciones según el pH (tal como Eudragit L-100, Eudragit S-100, ftalato acetato de celulosa (CAP), goma laca, etil celulosa), liberación según el tiempo (por ejemplo, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosa microcristalina, lactosa / ácido behínico, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa acetato succinato) o liberación dependiente de bacterias (por ejemplo, quitosano, pectina, goma guar, sulfato de condroitina, amilosa, alginatos). Otros aditivos
- 25 pueden incluir agentes para hacer la mezcla más uniforme, por ejemplo dióxido de silicio o siloide. Todos los ejemplos anteriores son ejemplos no limitantes de agentes conocidos en la técnica.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 30 <110> Paterson, Blake
- <120> FORMULACIONES DE EFECTORES DE LA UNIÓN ESTRECHA
- <130> 22298-00010-US2
- 35 <150> 60/771.45
<151> 09-02-2006
- <160> 47
- 40 <170> PatentIn versión 3.4
- <210> 1
<211> 8
- 45 <212> PRT
<213> Artificial
- <220>
<223> Sintetizada químicamente
- 50 <400> 1
- Gly Gly Val Leu Val Gln Pro Gly
1 5
- 55 <210> 2
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial
- 60 <220>
<223> Sintetizada químicamente
- <400> 2

ES 2 459 018 T3

Phe Cys Ile Gly Arg Leu
1 5

5
<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

10
<220>
<223> Sintetizada químicamente
<400> 3

Gly Arg Val Cys Val Gln Pro Gly
1 5

15
<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

20
<220>
<223> Sintetizada químicamente
<400> 4

Gly Arg Val Cys Val Gln Asp Gly
1 5

25
<210> 5
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

30
<220>
<223> Sintetizada químicamente
<400> 5

Gly Arg Val Leu Val Gln Pro Gly
1 5

40
<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

45
<220>
<223> Sintetizada químicamente
<400> 6

Gly Arg Val Leu Val Gln Asp Gly
1 5

50
<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

55
<220>
<223> Sintetizada químicamente

ES 2 459 018 T3

<400> 7

Gly Arg Leu Cys Val Gln Pro Gly
1 5

5 <210> 8.
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Sintetizada químicamente

<400> 8

Gly Arg Leu Cys Val Gln Asp Gly
1 5

15 <210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Sintetizada químicamente

25 <400> 9

Gly Arg Leu Leu Val Gln Pro Gly
1 5

30 <210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Sintetizada químicamente

<400> 10

Gly Arg Leu Leu Val Gln Asp Gly
1 5

40 <210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Sintetizada químicamente

<400> 11

50 Gly Arg Gly Cys Val Gln Pro Gly
1 5

55 <210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

ES 2 459 018 T3

<223> Sintetizada químicamente

<400> 12

5 Gly Arg Gly Cys Val Gln Asp Gly
1 5

<210> 13

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Sintetizada químicamente

<400> 13

15

Gly Arg Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

<223> Sintetizada químicamente

<400> 14

25

Gly Arg Gly Leu Val Gln Asp Gly
1 5

<210> 15

30

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

35

<223> Sintetizada químicamente

<400> 15

Gly Gly Val Cys Val Gln Pro Gly
1 5

40

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

45

<213> Artificial

<220>

<223> Sintetizada químicamente

<400> 16

50

Gly Gly Val Cys Val Gln Asp Gly
1 5

<210> 17

55

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintetizada químicamente

ES 2 459 018 T3

<400> 17

Gly Gly Val Leu Val Gln Asp Gly
1 5

5 <210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Sintetizada químicamente

<400> 18

Gly Gly Leu Cys Val Gln Pro Gly
1 5

15 <210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Sintetizada químicamente

25 <400> 19

Gly Gly Leu Cys Val Gln Asp Gly
1 5

30 <210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Sintetizada químicamente

<400> 20

Gly Gly Leu Leu Val Gln Pro Gly
1 5

40 <210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Sintetizada químicamente

<400> 21

50 Gly Gly Leu Leu Val Gln Asp Gly
1 5

55 <210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

60 <220>
<223> Sintetizada químicamente

ES 2 459 018 T3

<400> 22

Gly Gly Gly Cys Val Gln Pro Gly
1 5

5 <210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Sintetizada químicamente

<400> 23

Gly Gly Gly Cys Val Gln Asp Gly
1 5

15 <210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Sintetizada químicamente

25 <400> 24

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5

30 <210> 25
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Sintetizada químicamente

<400> 25

Gly Gly Gly Leu Val Gln Asp Gly
1 5

40 <210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Sintetizada químicamente

<400> 26

50 Val Asp Gly Phe Gly Arg Ile Gly
1 5

55 <210> 27
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Sintetizada químicamente

ES 2 459 018 T3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp, Tyr y Met
5
<400> 27

Xaa Cys Ile Gly Arg Leu
1 5

10 <210> 28
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Sintetizada químicamente

<220>
<221> misc_feature
20 <222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn y Gln

<400> 28

Phe Xaa Ile Gly Arg Leu
1 5
25

<210> 29
<211> 6
<212> PRT
30 <213> Artificial

<220>
<223> Sintetizada químicamente

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met

40 <400> 29

Phe Cys Xaa Gly Arg Leu
1 5

45 <210> 30
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Sintetizada químicamente

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
55 <223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn, Ala y Gln

<400> 30

Phe Cys Ile Xaa Arg Leu

1 5

ES 2 459 018 T3

5
<210> 31
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Sintetizada químicamente

10
<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa puede ser Lys e His

15
<400> 31
Phe Cys Ile Gly Xaa Leu
1 . 5

20
<210> 32
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Sintetizada químicamente

25
<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met

30
<400> 32
Phe Cys Ile Gly Arg Xaa
1 5

35
<210> 33
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

40
<220>
<223> Sintetizada químicamente

45
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp, Tyr y Met

50
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn y Gln

55
<400> 33
Xaa Xaa Ile Gly Arg Leu
1 5

60
<210> 34
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial
<220>

<223> Sintetizada químicamente
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp, Tyr y Met
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met
 <400> 34
 Xaa Cys Xaa Gly Arg Leu
 15 1 5
 <210> 35
 <211> 6
 <212> PRT
 20 <213> Artificial
 <220>
 <223> Sintetizada químicamente
 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp, Tyr y Met
 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn, Ala y Gln
 35 <400> 35
 Xaa Cys Ile Xaa Arg Leu
 1 5
 <210> 36
 <211> 6
 <212> PRT
 40 <213> Artificial
 <220>
 <223> Sintetizada químicamente
 45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 50 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp, Tyr y Met
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 55 <223> Xaa puede ser Lys e His
 <400> 36
 Xaa Cys Ile Gly Xaa Leu
 60 1 5
 <210> 37
 <211> 6

ES 2 459 018 T3

<212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> Sintetizada químicamente

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 10 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp, Tyr y Met

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 15 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met

 <400> 37

 Xaa Cys Ile Gly Arg Xaa
 1 5
 20
 <210> 38
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> péptido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 30 <223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn y Gln

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 35 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met

 <400> 38
 40
 Phe Xaa Xaa Gly Arg Leu
 1 5

 <210> 39
 <211> 6
 45 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Sintetizada químicamente
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn y Gln
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn, Ala y Gln
 60
 <400> 39

ES 2 459 018 T3

Phe Xaa Ile Xaa Arg Leu
1 5

5 <210> 40
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Sintetizada químicamente

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn y Gln

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser Lys e His
 <400> 40

Phe Xaa Ile Gly Xaa Leu
1 5

25 <210> 41
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Sintetizada químicamente

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn y Gln

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met
 <400> 41

Phe Xaa Ile Gly Arg Xaa
1 5

45 <210> 42
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Sintetizada químicamente

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)

ES 2 459 018 T3

<223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn, Ala y Gln

<400> 42

5 Phe Cys Xaa Xaa Arg Leu
1 5

<210> 43

<211> 6

10 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintetizada químicamente

15 <220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met

20 <220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa puede ser Lys e His

25 <400> 43

Phe Cys Xaa Gly Xaa Leu
1 5

30 <210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

35 <223> Sintetizada químicamente

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

40 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

45 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met

<400> 44

Phe Cys Xaa Gly Arg Xaa
1 5

50 <210> 45

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

55 <220>

<223> Sintetizada químicamente

<220>

60 <221> misc_feature

<222> (4)..(4)

ES 2 459 018 T3

<223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn, Ala y Gln

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser Lys e His

5

<400> 45

10

Phe Cys Ile Xaa Xaa Leu
1 5

<210> 46
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> Sintetizada químicamente

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser Gly, Ser, Thr, Tyr, Asn, Ala y Gln

25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met

30

<400> 46

Phe Cys Ile Xaa Arg Xaa
1 5

<210> 47
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

35

<220>
 <223> Sintetizada químicamente

40

<220>

<221> misc feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser Lys e His

45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp y Met

50

<400> 47

Phe Cys Ile Gly Xaa Xaa
1 5

55

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende unas primeras partículas de liberación retardada y unas segundas partículas de liberación retardada,
- 5 comprendiendo las primeras y segundas partículas de liberación retardada una cantidad eficaz de un efector de la unión estrecha que comprende un péptido que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 1, en donde el péptido tiene una longitud de 8-15 aminoácidos, en donde las primeras partículas de liberación retardada y las segundas partículas de liberación retardada comienzan a liberar el péptido a diferentes tiempos en el fluido intestinal, y
- 10 en la que:
- las primeras partículas de liberación retardada comprenden:
- una primera partícula central;
- 15 un primer revestimiento de base sobre la primera partícula central, en donde el primer revestimiento comprende una cantidad eficaz del péptido; y
- un primer revestimiento de liberación retardada por fuera del primer revestimiento de base, siendo el primer revestimiento de liberación retardada sustancialmente estable en el fluido gástrico y efectuando la liberación eficazmente del péptido en un primer tiempo de liberación; y
- 20 las segundas partículas de liberación retardada comprenden:
- una segunda partícula central;
- 25 un segundo revestimiento de base sobre la segunda partícula central, en donde el segundo revestimiento de base comprende la cantidad eficaz del péptido; y
- un segundo revestimiento de liberación retardada, siendo el segundo revestimiento de liberación retardada sustancialmente estable en el fluido gástrico y efectuando la liberación eficazmente del péptido en un segundo tiempo de liberación.
- 30 2. La composición de la reivindicación 1, en la que las primeras partículas de liberación retardada son capaces de liberar el péptido en el duodeno de un paciente y las segundas partículas de liberación retardada son capaces de liberar el péptido en el yeyuno del paciente.
- 35 3. La composición de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en la que el péptido tiene una longitud de 8 a 10 aminoácidos.
4. La composición de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en la que el péptido tiene una secuencia aminoacídica que consiste en la SEC ID N° 1.
- 40 5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que las partículas centrales tienen un tamaño medio de 15 a 40 mesh.
- 45 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el material de la partícula central comprende un óxido, celulosa, un polímero, una sal inorgánica o un azúcar.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el material de la partícula central es un azúcar.
- 50 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el primer revestimiento de liberación retardada y el segundo revestimiento de liberación retardada comprenden un agente entérico seleccionado de entre un éter de celulosa, éster de celulosa, éter-éster de celulosa, laca, polímero éster acrílico, polímero éster metacrílico, copolímero de acrilato o metacrilato, o una mezcla de los mismos.
- 55 9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el primer revestimiento de liberación retardada y el segundo revestimiento de liberación retardada comprenden un agente entérico seleccionado de entre un copolímero de ácido metacrílico, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, carboximetiletil celulosa, poli(ácido metacrílico, metilmetacrilato), acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, trimetilato acetato de celulosa, goma laca, o una combinación de los mismos.
- 60 10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el primer revestimiento de liberación retardada y el segundo revestimiento de liberación retardada comprenden un polimetacrilato.
11. La composición de la reivindicación 10, en la que el polimetacrilato es ácido polimetacrílico y etil acetato 1:1.
- 65 12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que además comprende un revestimiento de sellado dispuesto sobre el primer revestimiento de base y sobre el segundo revestimiento de base.

- 5 13. La composición de la reivindicación 12, en la que el revestimiento de sellado comprende un azúcar, polietilén glicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, etil celulosa y/o hidroxipropil metil celulosa (HPMC).
14. La composición de la reivindicación 12, en la que el revestimiento de sellado comprende HPMC.
- 10 15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además un último revestimiento alrededor del exterior de cada primera partícula de liberación retardada y de cada segunda partícula de liberación retardada.
- 15 16. La composición de la reivindicación 15, en la que el último revestimiento comprende azúcar, polietilén glicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, etil celulosa y/o hidroxipropil metil celulosa (HPMC).
17. La composición de la reivindicación 16, en la que el último revestimiento comprende HPMC.
- 20 18. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que el primer revestimiento de base y/o el segundo revestimiento de base además comprenden un aglutinante farmacéuticamente aceptable.
- 25 19. La composición de la reivindicación 18, en la que el aglutinante comprende un azúcar natural, almidón, gelatina, edulcorante de maíz, goma, carboximetil celulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, etil celulosa, polimetacrilato, polietilén glicol o cera.
- 30 20. La composición de la reivindicación 18, en la que el aglutinante comprende azúcar.
- 35 21. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que los revestimientos de liberación retardada primero y segundo comprenden además talco.
- 40 22. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que comprende además un adyuvante de procesamiento inerte y/o un plastificante.
- 45 23. La composición de la reivindicación 22, en la que el adyuvante de procesamiento inerte comprende dióxido de silicio, talco y/o estearato magnésico.
- 50 24. La composición de la reivindicación 22, en la que el plastificante comprende un éster del ácido cítrico, triacetina, éster del ácido ftálico, dibutil sebacato, alcohol cetílico, polietilén glicol y/o polisorbato.
25. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde la composición es una cápsula.
26. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en un método para el tratamiento de inflamación intestinal, comprendiendo el método, la administración de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 a un paciente que necesite el tratamiento.
27. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 26, en la que el paciente tiene enfermedad celíaca.
28. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 26, en la que el paciente tiene una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.
29. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 26, en la que el paciente tiene la enfermedad de Crohn.

FIGURA 1

