

**A61K 9/28** (2015.01) **A61K 38/23** (2015.01)  
**A61K 38/29** (2015.01) **A61K 9/16** (2015.01)  
**A61K 9/20** (2015.01) **A61K 9/50** (2015.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2008.05.29</b>	(73) Titular(es): <b>ENTERIS BIOPHARMA, INC.</b>
(30) Prioridade(s): <b>2007.05.29 US 940598 P</b> <b>2008.05.28 US 128210</b>	<b>83 FULTON STREET BOONTON, NJ 07005 US</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2010.02.17</b>	(72) Inventor(es): <b>ANGELO P. CONSALVO US</b> <b>WILLIAM STERN US</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2015.11.11</b> <b>026/2016</b>	(74) Mandatário: <b>ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT</b>

(54) Epigrafe: **PRODUTO FARMACÊUTICO PEPTÍDICO PARA DISTRIBUIÇÃO ORAL**

(57) Resumo:

SÃO PROPORCIONADAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ORAIS CONTENDO ÁCIDO, EM QUE OS AGENTES ATIVOS FARMACÊUTICOS SÃO COMPOSTOS PEPTÍDICOS (I. E., AQUELES QUE INCLUEM UMA PLURALIDADE DE AMINOÁCIDOS E, PELO MENOS, UMA LIGAÇÃO PEPTÍDICA NAS SUAS ESTRUTURAS MOLECULARES). DETERMINADAS CAMADAS DE BARREIRA E/OU ÁCIDO REVESTIDO POR PARTÍCULA, SÃO UTILIZADOS PARA REDUZIR QUAISQUER INTERAÇÕES ADVERSAS QUE PODEM, CASO CONTRÁRIO, OCORRER ENTRE O ÁCIDO DAS COMPOSIÇÕES E OUTROS COMPONENTES DA COMPOSIÇÃO. PENSA-SE QUE A UTILIZAÇÃO DESTAS CAMADAS DE BARREIRA E/OU A UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO REVESTIDO POR PARTÍCULA PROMOVE UMA LIBERTAÇÃO MAIS SIMULTÂNEA DOS COMPONENTES DA COMPOSIÇÃO, DO QUE A CONSEGUIDA POR TÉCNICAS DE PROTEÇÃO DE ÁCIDO DA TÉCNICA ANTERIOR, AUMENTANDO ASSIM, E TORNANDO MAIS CONSISTENTE, A BIODISPONIBILIDADE DOS COMPOSTOS PEPTÍDICOS ATIVOS.

## RESUMO

### **"PRODUTO FARMACÊUTICO PEPTÍDICO PARA DISTRIBUIÇÃO ORAL"**

São proporcionadas composições farmacêuticas orais contendo ácido, em que os agentes ativos farmacêuticos são compostos peptídicos (*i. e.*, aqueles que incluem uma pluralidade de aminoácidos e, pelo menos, uma ligação peptídica nas suas estruturas moleculares). Determinadas camadas de barreira e/ou ácido revestido por partícula, são utilizados para reduzir quaisquer interações adversas que podem, caso contrário, ocorrer entre o ácido das composições e outros componentes da composição. Pensa-se que a utilização destas camadas de barreira e/ou a utilização de ácido revestido por partícula promove uma libertação mais simultânea dos componentes da composição, do que a conseguida por técnicas de proteção de ácido da técnica anterior, aumentando assim, e tornando mais consistente, a biodisponibilidade dos compostos peptídicos ativos.

## DESCRIÇÃO

### "PRODUTO FARMACÊUTICO PEPTÍDICO PARA DISTRIBUIÇÃO ORAL"

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

##### 1. Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas peptídicas orais contendo ácido, em que os agentes ativos farmacêuticos são compostos peptídicos (*i. e.*, aqueles que incluem um pluralidade de aminoácidos e, pelo menos, uma ligação peptídica nas suas estruturas moleculares), e particularmente à utilização de determinadas camadas de barreira e/ou de ácido revestido por partícula para reduzir as interações adversas que possam, caso contrário, ocorrer entre o ácido das composições e outros componentes da composição. Pensa-se que a utilização destas camadas de barreira e/ou a utilização de ácido revestido por partícula aumenta a estabilidade da composição e, após a administração, promove uma libertação mais simultânea dos componentes da composição, do que a conseguida por técnicas de proteção de ácido da técnica anterior. Isto aumenta, e torna mais consistente, a biodisponibilidade dos compostos peptídicos ativos.

##### 2. Descrição da Técnica Relacionada

Numerosas hormonas humanas, neurotransmissores e outros importantes compostos biológicos têm péptidos como uma parte

substancial das suas estruturas moleculares. Muitas doenças respondem positivamente ao aumento do nível destes compostos peptídicos em doentes. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de tais péptidos biologicamente relevantes, pode ser administrada a doentes numa variedade de modos. Contudo, como discutido mais abaixo, a administração oral preferida é muito difícil com este tipo de composto ativo.

A calcitonina de salmão, por exemplo, é uma hormona peptídica que diminui a incorporação de cálcio pelo osso. Quando utilizada para tratar doenças relacionadas com os ossos e distúrbios de cálcio (tais como a osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia da malignidade e semelhantes), tem o efeito de ajudar a manter a densidade do osso. Muitos tipos de calcitonina foram isolados (e. g., calcitonina humana, calcitonina de salmão, calcitonina de enguia, calcitonina, calcitonina de porco e calcitonina de galinha). Existe falta significativa de homologia estrutural entre os vários tipos de calcitonina. Por exemplo, existe apenas 50% de identidade entre os aminoácidos que constituem a calcitonina humana e aqueles que constituem a calcitonina de salmão. Apesar da diferença na estrutura molecular, a calcitonina de salmão pode ser utilizada no tratamento humano das doenças responsivas a calcitonina, discutidas acima.

Os produtos farmacêuticos peptídicos utilizados na técnica anterior foram frequentemente administrados por injeção ou por administração nasal. A insulina, por exemplo, é um dos muitos produtos farmacêuticos peptídicos frequentemente administrados por injeção. Uma administração oral mais preferida tende a ser problemática porque os compostos peptídicos ativos são muito suscetíveis à degradação no estômago e intestinos. A calcitonina de salmão, por exemplo, carece de estabilidade suficiente no

trato gastrointestinal e tende a ser mal transportada através das paredes intestinais para o sangue. Contudo, a injeção e a administração nasal são significativamente menos convenientes e envolvem mais desconforto do doente do que a administração oral. Frequentemente este inconveniente ou desconforto resultam em não cumprimento substancial do regime de tratamento pelo doente. Assim, existe uma necessidade na técnica para administração oral mais eficaz e mais reprodutível de produtos farmacêuticos peptídicos.

As enzimas proteolíticas do estômago e dos intestinos podem degradar péptidos, tornando-os inativos antes que possam ser absorvidos na corrente sanguínea. Uma qualquer quantidade de péptido que sobreviva à degradação proteolítica por proteases do estômago (tendo tipicamente pH ótimo ácido) é confrontada mais tarde com proteases do intestino delgado e enzimas excretadas pelo pâncreas (tendo tipicamente pH ótimo neutro a básico). As dificuldades específicas que surgem da administração oral de um péptido de tipo calcitonina de salmão e de outros péptidos aqui discutidos envolvem o tamanho relativamente grande da molécula e a distribuição de carga que contém. Isto pode tornar mais difícil a penetração do péptido através do muco ao longo das paredes intestinais ou cruzar o limite da membrana de bordadura em escova intestinal para o sangue. Estes problemas adicionais podem ainda contribuir para biodisponibilidade limitada.

Na Patente dos Estados Unidos 6086918 (Stern *et al.*), os péptidos eram distribuídos oralmente utilizando um sistema multi-componente que incluía, *inter alia*, quantidades significativas de ácido útil na diminuição do pH intestinal e assim a atividade das proteases intestinais que têm pH ótimo neutro ou básico. Para melhores resultados em produtos farmacêuticos da técnica anterior deste tipo, é preferido que

diversos componentes do sistema sejam libertados nos intestinos o mais simultaneamente possível. A dispersão uniforme dos muitos componentes da composição pode ajudar neste objetivo. Contudo, a interação do ácido com o agente ativo peptídico é, de um modo preferido, evitada e as tentativas da técnica anterior para reduzir a interação entre o ácido e o agente ativo peptídico resultou frequentemente em dispersão menos uniforme dos vários componentes ou, caso contrário, tendeu a fazer a libertação de todos os componentes menos simultaneamente. Isto, por sua vez, prejudicou a biodisponibilidade do péptido, assim como a consistência dessa biodisponibilidade de uma administração para a seguinte, no mesmo indivíduo ou de um indivíduo para o seguinte.

A Publicação da Patente U.S. Nº 2003/0017203 (Crotts et al.) divulga um revestimento hidrossolúvel que previne substancialmente o contacto entre um agente de diminuição do pH numa formulação farmacêutica e um revestimento entérico externo. Essa publicação, contudo, divulga uma estrutura laminada em que um péptido ativo e um intensificador de absorção estão numa camada do laminado, enquanto o ácido está noutra. Isto ajuda desejavelmente a reduzir a interação do péptido com o ácido farmacêutico e a interação do intensificador de absorção com o ácido farmacêutico, mas torna mais difícil a libertação consistente, reproduzível e quase simultânea de todos os componentes. O ácido pode também interagir desfavoravelmente com outros componentes da composição farmacêutica. Uma estrutura em bicamada, contudo, proporciona separação física dos componentes cuja complexidade pode resultar numa variabilidade indesejável em dissolução que a presente invenção procura reduzir.

Os produtos farmacêuticos peptídicos contendo ácido, da técnica anterior, utilizam frequentemente revestimentos

entéricos para separar agentes ativos peptídicos de proteases do estômago. O revestimento entérico não se dissolve no ambiente ácido do estômago, mas dissolve-se prontamente no ambiente básico dos intestinos, direcionando-se assim desejavelmente para uma libertação intestinal. Um outro problema provocado pelos níveis de ácido significativos de produtos farmacêuticos peptídicos orais contendo ácido da técnica anterior é a dissolução mais lenta ou desigual do revestimento entérico nos intestinos. Pensa-se que isto aconteça porque o elevado teor ácido da composição pode interferir com a desejável rápida dissolução do revestimento entérico através da criação de um ambiente ácido localizado (no qual o revestimento entérico não se dissolve) mesmo no ambiente genericamente básico dos intestinos. Como assinalado acima, contudo, as tentativas da técnica anterior para evitar a interação entre o ácido e outros componentes da composição farmacêutica tiveram, elas próprias, efeitos indesejáveis na simultaneidade da libertação dos vários componentes farmacêuticos. A variabilidade de dissolução pode indesejavelmente contribuir para a variabilidade de biodisponibilidade.

Existe assim uma necessidade na técnica, para composições farmacêuticas peptídicas orais contendo ácido, em que as interações entre o ácido e os outros componentes possam ser minimizadas, enquanto mantêm ainda uma boa quase-simultânea libertação dos vários componentes.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É, desta forma, um objetivo da presente invenção melhorar a prevenção de efeitos indesejáveis do ácido nos agentes ativos peptídicos e/ou nos revestimentos entéricos, enquanto se mantêm

bons perfis de dissolução em que todos os ingredientes da composição farmacêutica oral são libertados nos intestinos em estreita proximidade temporal, aumentando assim a biodisponibilidade.

É um objetivo adicional proporcionar uma composição farmacêutica oral terapêuticamente eficaz para distribuir consistentemente e, de modo a inspirar confiança, péptidos farmacêuticos, quando administrados oralmente.

É um objetivo adicional da invenção proporcionar composições orais terapêuticas contendo agentes ativos peptídicos tendo boa e consistente biodisponibilidade.

Numa forma de realização, a invenção proporciona uma composição farmacêutica para distribuição oral de um agente peptídico fisiologicamente ativo compreendendo:

(A) o referido agente peptídico;

(B) pelo menos um ácido farmacêuticamente aceitável, em que o referido ácido está presente na referida composição farmacêutica numa quantidade que, se a referida composição for adicionada a 10 mililitros de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 0,1 M, seria suficiente para diminuir o pH da referida solução a um valor não superior a 5,5;

(C) um veículo protetor resistente ao ácido (e. g., revestimento entérico) eficaz para transportar a referida composição farmacêutica através do estômago de um doente, enquanto previne o contacto entre o referido agente ativo peptídico e as proteases do estômago; e

(D) uma camada de barreira hidrossolúvel que separa o referido ácido do referido veículo protetor;

em que (a) a referida camada de barreira adiciona 3-6% ao peso da composição farmacêutica, excluindo qualquer veículo protetor resistente ao ácido, ou (b) a referida camada de barreira compreende um material tendo solubilidade em água em excesso de 11 gramas por 100 mililitros da água à temperatura ambiente ou (c) o referido agente peptídico e o referido ácido estão na mesma ou na única camada da referida composição.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona uma composição farmacêutica para distribuição oral de um agente peptídico fisiologicamente ativo, compreendendo o referido agente ativo peptídico, e partículas de ácido farmacêuticamente aceitáveis que são revestidas com um revestimento protetor farmacêuticamente aceitável que é não ácido e tem uma solubilidade em água de, pelo menos, um grama por 100 mililitros de água à temperatura ambiente; em que o ácido total na referida composição farmacêutica está numa quantidade que, se a referida composição for adicionada a dez mililitros de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 0,1 M, seria suficiente para diminuir o pH da referida solução a um valor não superior a 5,5.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona uma composição farmacêutica para distribuição oral de um agente peptídico fisiologicamente ativo compreendendo:

(A) o referido agente peptídico;

(B) pelo menos um ácido farmacêuticamente aceitável, em que o referido ácido está presente na referida composição farmacêutica numa quantidade que, se a referida composição for adicionada a 10 mililitros de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 0,1 M, seria suficiente para diminuir o pH da referida solução a um valor não superior a 5,5, em que o referido ácido compreende partículas de ácido que são revestidas com um

revestimento protetor farmacêuticamente aceitável que é não ácido e tem uma solubilidade em água de, pelo menos, um grama por 100 mililitros de água à temperatura ambiente;

(C) um veículo protetor resistente ao ácido eficaz para transportar a referida composição farmacêutica através do estômago de um doente, enquanto previne o contacto entre o referido agente ativo peptídico e as proteases do estômago; e

(D) uma camada de barreira hidrossolúvel que separa o referido ácido revestido do referido veículo protetor;

em que (a) a referida camada de barreira adiciona, pelo menos, 3% ao peso da composição farmacêutica, excluindo qualquer veículo protetor de ácido ou (b) a referida camada de barreira compreende um material tendo a solubilidade em água em excesso de um grama por 100 mililitros de água à temperatura ambiente ou (c) o referido agente peptídico e o referido ácido estão na mesma ou na única camada de referida composição.

Sem se pretender estar limitado pela teoria, pensa-se que, quando a composição farmacêutica da invenção for administrada a indivíduos, quantidades significativas de ácido são libertadas pela composição em estreita proximidade temporal com libertação do agente ativo peptídico. Isto reduz a atividade de proteases de ação em ambiente neutro a básico (e. g., protease luminal ou digestiva e proteases da membrana de bordadura em escova) por diminuição do pH abaixo da gama de atividade ótima destas proteases. Assim, os agentes ativos peptídicos são menos vulneráveis à degradação proteolítica até poderem ser transportados com sucesso na corrente sanguínea. Sem se pretender estar limitado pela teoria, pensa-se que os materiais e as estruturas das composições farmacêuticas aqui apresentadas reduzem as interações adversas entre o ácido das composições e os outros componentes da composição. Pensa-se ainda que as invenções aqui apresentadas promovem uma libertação mais

simultânea dos componentes da composição do que a que é conseguida por técnicas de proteção de ácido da técnica anterior, aumentando assim e tornando mais consistente, a biodisponibilidade dos compostos ativos peptídicos.

As composições farmacêuticas da invenção têm aplicações humanas e veterinárias. Qualquer animal tendo proteases de ação em ambiente neutro a básico no trato digestivo deve beneficiar da libertação mais-simultânea de quantidades significativas de ácido em conjunto com o agente ativo peptídico da invenção.

Outras características e vantagens da presente invenção tornar-se-ão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada, e não limitativo, de determinadas formas de realização preferidas.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Fig. 1 é uma comparação dos perfis de dissolução de comprimidos farmacêuticos contendo partículas de ácido revestidas *versus* de ácido não revestidas.

A Fig. 2 é uma vista em corte de um comprimido farmacêutico que utiliza a forma de realização da invenção que se refere a uma camada de barreira protetora que pode aumentar a dissolução de um revestimento entérico, no caso em que são utilizados revestimentos entéricos. A figura mostra as posições relativas da barreira protetora, revestimento entérico e restante da composição farmacêutica numa forma de realização preferida. A Fig. 2 não está necessariamente à escala e é apenas para fins de ilustração das posições relativas preferidas de várias camadas.

As percentagens preferidas do material utilizado nas várias camadas são aqui discutidas noutra parte.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DE FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS DA INVENÇÃO

A presente invenção inclui a utilização de quantidades significativas de ácido para melhorar a biodisponibilidade de agentes ativos farmacêuticos peptídicos como ensinado na Patente U.S. 6086918, cuja totalidade da divulgação é aqui incorporada por referência.

De acordo com a invenção, os doentes com necessidade de tratamento com ingredientes ativos peptídicos são proporcionados com uma sua composição farmacêutica oral (na dosagem apropriada), de um modo preferido, mas não necessariamente, na forma de comprimido ou cápsula de um tamanho habitual na indústria farmacêutica. As dosagens e a frequência de administração dos produtos são discutidas mais detalhadamente abaixo. Os doentes que podem beneficiar são quaisquer que sofram de distúrbios que respondem favoravelmente a níveis aumentados de um composto contendo péptido. Por exemplo, a calcitonina de salmão oral de acordo com a invenção pode ser utilizada para tratar doentes que sofrem de distúrbios de cálcio ou doenças ósseas. A invenção pode ser utilizada, por exemplo, para tratar a osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia da malignidade e semelhantes, com calcitonina oral, de um modo preferido, calcitonina de salmão.

A calcitonina de salmão é um ingrediente ativo preferido, para utilização de acordo com a invenção, por um número de razões. Por exemplo, proporciona uma variedade de vantagens,

relativamente, mesmo, à calcitonina humana, mesmo quando utilizada como agente farmacêutico para doentes humanos. Entre as vantagens proporcionadas pela utilização de calcitonina de salmão em vez de calcitonina humana para o tratamento da osteoporose humana estão a potência aumentada, analgesia e semi-vida aumentada. Além disso, são necessárias dosagens mais baixas do que com a calcitonina humana. Não existe homologia substancial entre a calcitonina de salmão e humana, com apenas 50% de identidade nas sequências de aminoácidos das duas calcitoninas. Apesar da preferência anterior pela calcitonina de salmão, outras calcitoninas e outros péptidos (discutidos mais detalhadamente, *infra*) podem ser utilizados de acordo com a invenção.

Uma vez que a distribuição oral proporcionada pelos produtos farmacêuticos aqui apresentados aumenta a proteção dos agentes ativos peptídicos de degradação proteolítica, é esperado aumentar a biodisponibilidade de uma vasta gama de agentes ativos peptídicos terapêuticos que, caso contrário, seriam mais propensos a degradação proteolítica. Uma secção separada abaixo discute os vários agentes ativos peptídicos.

Nem todas as formas de realização da invenção incluem um veículo protetor de ácido, tal como uma camada externa de revestimento entérico. Tais veículos são desejáveis para aumentar a biodisponibilidade, mas podem abrandar a incorporação dos ingredientes ativos na corrente sanguínea. Assim, em aplicações médicas sensíveis ao tempo, por exemplo, alívio da dor, pode haver alguma vantagem em sacrificar alguma biodisponibilidade em troca de uma distribuição mais rápida na corrente sanguínea. Para utilização em aplicações médicas onde a biodisponibilidade é considerada mais importante do que a

velocidade, a utilização de um veículo protetor de ácido é preferida.

Em formas de realização que utilizam um veículo protetor de ácido, uma rápida e uniforme dissolução desse veículo nos intestinos pode ser facilitada ao manter-se o ácido da composição longe do referido veículo durante a sua dissolução. Isto pode ser realizado, de acordo com a invenção, em um de dois modos (ou em determinadas formas de realização preferidas por utilização de ambas as técnicas). Primeiro, a utilização de uma camada de barreira protetora entre o veículo protetor de ácido e o ácido da composição farmacêutica pode aumentar a libertação mais simultânea de toda a composição farmacêutica nos intestinos, ao permitir que a maioria do revestimento entérico se dissolva nos intestinos antes do ácido da composição farmacêutica ser libertado ou caso contrário entre em contacto com o veículo protetor de ácido. Caso contrário, o ácido poderia afetar adversamente a dissolução do veículo protetor (que é insolúvel em ambiente ácido). É esperado que esta camada de barreira proporcione este benefício independentemente da forma em que o ácido é fornecido, e mesmo quando as partículas de ácido revestidas (utilizadas noutras formas de realização da invenção) não estiverem presentes. Os detalhes a respeito dos materiais e espessuras preferidas para a camada de barreira protetora são discutidos *infra* numa secção dirigida a esta camada.

Alternativamente, o ácido da composição pode ser proporcionado na forma de partículas de ácido revestidas. O revestimento nestas partículas, é um revestimento protetor farmacêuticamente aceitável que seja não ácido e tenha uma solubilidade em água de, pelo menos, um grama por 100 mililitros de água à temperatura ambiente. Além de, desejavelmente, separar

o ácido farmacêutico do péptido farmacêuticamente ativo, este revestimento nas partículas de ácido pode ajudar a proteger o revestimento entérico da composição farmacêutica (ou outro veículo protetor de ácido) dos efeitos indesejáveis que o ácido pode ter na dissolução uniforme e rápida do revestimento externo nos intestinos. Isto é verdade mesmo nas formas de realização da invenção que não incluem a camada de barreira protetora. Em algumas, mas não em todas, as formas de realização da invenção (1) a camada de barreira protetora está presente e (2) o ácido é fornecido, pelo menos em parte, na forma de partículas de ácido revestidas.

Do mesmo modo, proporcionar ácido à composição farmacêutica na forma das anteriores partículas de ácido revestidas, proporciona numerosas vantagens que são independentes de qualquer efeito no revestimento entérico e, independentemente, se for utilizada ou não uma camada de barreira protetora. Tais partículas de ácido revestidas podem ser, assim, utilizadas vantajosamente mesmo em formas de realização da invenção que não incluem revestimento externo do veículo protetor de ácido, nem a camada de barreira protetora. Em particular, o ácido na forma de partículas revestidas pode ser desejavelmente misturado exaustivamente com o agente ativo peptídico, enquanto é minimizada a interação ácido-péptido indesejável. Sem se pretender estar limitado pela teoria, pensa-se que esta mistura exaustiva facilite a libertação simultânea de cada componente em conjunto de modo que o ácido possa proteger melhor o péptido, no ambiente intestinal, ao reduzir a degradação peptídica da atividade dos proteases locais tendo pH ótimo neutro ou básico.

Em algumas, mas não em todas as formas de realização, um intensificador de absorção, como descrito mais detalhadamente numa secção separada, *infra*, é incluído na composição

farmacêutica para aumentar adicionalmente a biodisponibilidade. Numa forma de realização preferida, partículas de ácido revestidas, agente ativo peptídico, intensificador de absorção, veículo protetor de ácido e camada de barreira protetora estão todos presentes. A utilização de partículas de ácido revestidas, para além de reduzirem as interações indesejáveis de ácido com outros componentes aqui discutidos, reduzem desejavelmente a interação de ácido com o intensificador de absorção (quando utilizado) ou com o tensioativo (quando utilizado).

Numa forma de realização preferida, são exaustivamente misturados ácido revestido, péptido e, opcionalmente, um ou mais de qualquer dos componentes opcionais aqui discutidos, e. g., um intensificador de absorção. A mistura é depois revestida com uma camada de barreira protetora e um veículo protetor de ácido externo. Uma versão desta forma de realização é ilustrada pela Figura 2, uma vista em corte de uma forma de realização que utiliza um comprimido 5 farmacêutico. Como mostrado na Fig. 2, uma camada 20 de barreira hidrossolúvel encontra-se, de um modo preferido, precisamente no interior de uma camada 30 de veículo protetor de ácido, e separa a camada 30 de veículo dos conteúdos 10 restantes misturados. A Fig. 2 mostra as posições relativas da camada de barreira hidrossolúvel, do veículo protetor de ácido e dos restantes ingredientes. A Fig. 2 não está necessariamente à escala e é apenas para fins de ilustração das posições relativas preferidas de várias camadas. As percentagens preferidas do material utilizado nas várias camadas são aqui discutidas noutra parte.

O veículo protetor de ácido constitui, de um modo preferido, uma camada protetora externa que rodeia o restante da composição farmacêutica. O veículo não se dissolve no ambiente ácido do estômago, protegendo assim os componentes peptídicos ativos das

proteases do estômago. Sem se pretender estar limitado pela teoria, pensa-se que, posteriormente, no ambiente de pH básico dos intestinos, o veículo se dissolva rapidamente sem interferência do ácido farmacêutico do qual o veículo é separado através da camada de barreira ou do revestimento nas partículas de ácido, ou ambas. Pensa-se que, assim que o veículo protetor se dissolve, a camada de barreira hidrossolúvel e o revestimento que rodeia as partículas de ácido libertam rapidamente os componentes restantes da composição em estreita proximidade temporal.

Pensa-se que o ácido diminua o pH intestinal local (onde o agente ativo foi libertado) a níveis abaixo da gama ótima para muitas proteases intestinais. Pensa-se que esta diminuição no pH reduza a atividade proteolítica das proteases intestinais, proporcionando assim proteção ao péptido relativamente à potencial degradação. A atividade destas proteases é diminuída pelo ambiente temporariamente ácido proporcionado pela invenção. É preferido que seja proporcionado ácido suficiente, de modo que o pH intestinal local seja diminuído temporariamente até 5,5 ou abaixo, de um modo preferido, 4,7 ou abaixo e, de um modo mais preferido, 3,5 ou abaixo. O teste do bicarbonato de sódio descrito *infra* (na secção denominada "Agente de diminuição de pH") é indicativo da quantidade requerida de ácido. De um modo preferido, as condições de pH intestinal reduzido persistem durante um período de tempo suficiente para proteger o agente peptídico de degradação proteolítica até, pelo menos, algum do agente peptídico ter uma oportunidade de cruzar a parede intestinal para a corrente sanguínea. Opcionalmente, os intensificadores de absorção, quando utilizados, podem sinergisticamente promover a absorção peptídica para o sangue enquanto prevalecerem condições de atividade proteolítica reduzida. Os intensificadores de absorção preferidos e a sua

utilização são discutidos mais detalhadamente numa secção separada, *infra*.

É importante que o ácido e o péptido (e, quando presente, o intensificador de absorção) sejam, na medida do possível, libertados em conjunto. O ácido é então mais capaz de proteger o péptido por redução da degradação do péptido por ação de proteases de ação neutra ou básica até o péptido cruzar a parede intestinal para a corrente sanguínea. Uma libertação quase-simultânea do intensificador de absorção (quando utilizado) pode adicionalmente aumentar esse cruzamento da parede intestinal. Numa forma de comprimido preferida da invenção, materiais opcionais adicionais, discutidos em secções separadas *infra*, ajudam a formar comprimidos de dureza apropriada que resistem à quebra antes da administração, e sofrem dissolução rápida e completa consistente, no tempo apropriado após a administração. É importante que os comprimidos ou as cápsulas resistam à formação de "fantasmas", comprimidos ou cápsulas parcialmente intactos que permanecem da dissolução incompleta.

O mecanismo através do qual se acredita que a invenção realiza o objetivo de biodisponibilidade aumentada, é auxiliado por ter componentes ativos da composição farmacêutica libertados em conjunto, tão simultaneamente quanto possível. Para este fim, em formas de realização onde é utilizado um veículo protetor resistente ao ácido, é preferido manter o volume do veículo protetor resistente ao ácido tão baixo quanto possível, consistente com o fornecimento de proteção do agente ativo peptídico das proteases do estômago. Assim, é menos provável que o veículo protetor resistente ao ácido interfira com a libertação do péptido ou com a libertação de outros componentes em estreita proximidade temporal com o péptido. O veículo

protetor resistente ao ácido deve normalmente adicionar menos de 30% ao peso do restante da composição farmacêutica (*i. e.*, os outros componentes da composição excluindo o veículo protetor resistente ao ácido). De um modo preferido, é menor de 20% e, de um modo mais preferido, o revestimento entérico adiciona entre 10% e 20% ao peso dos ingredientes sem revestimento. Quando uma camada de barreira hidrossolúvel for utilizada, além do veículo protetor resistente ao ácido, pode ser requerido menos veículo protetor resistente ao ácido. Em algumas dessas formas de realização, é proporcionado um ganho de peso desde 4-10%, ou em algumas formas de realização 4-7%, através do veículo protetor resistente ao ácido. Uma camada de barreira protetora hidrossolúvel entre o veículo protetor de ácido e o ácido farmacêutico ou outros conteúdos da composição adicionam, de um modo preferido, pelo menos, um ganho em peso de 3% à composição. Em algumas formas de realização, adiciona 3-6%. Em algumas formas de realização preferidas, a quantidade de camada de barreira hidrossolúvel excede a quantidade de veículo protetor de ácido.

Em formas de realização em que um intensificador de absorção é opcionalmente utilizado, o intensificador, que pode ser um intensificador de solubilidade e/ou intensificador de transporte (como descrito mais detalhadamente abaixo), auxilia o transporte do agente peptídico do intestino para o sangue, e pode promover o processo de modo que ocorra melhor durante o período de tempo de reduzido pH intestinal e reduzida atividade proteolítica intestinal. Muitos agentes tensioativos podem atuar como intensificadores de solubilidade e intensificadores de transporte (incorporação). Uma vez mais, sem se pretender estar limitado pela teoria, pensa-se que o aumento da solubilidade proporciona desejavelmente (1) uma libertação mais simultânea dos componentes ativos da invenção na porção aquosa do

intestino, (2) melhor solubilidade do péptido, e transporte através, de uma camada mucosa através das paredes intestinais. Assim que o ingrediente ativo peptídico alcança as paredes intestinais, um intensificador de incorporação proporciona melhor transporte através da membrana de bordadura em escova do intestino para o sangue, através do transporte transcelular ou paracelular. Como discutido mais detalhadamente abaixo, muitos compostos preferidos podem proporcionar ambas as funções. Nesses casos, formas de realização preferidas que utilizam ambas estas funções podem o fazer através da adição de apenas um composto adicional à composição farmacêutica. Noutras formas de realização, intensificadores de absorção separados podem proporcionar as duas funções separadamente.

Os componentes de composições farmacêuticas preferidas da invenção, incluindo componentes opcionais preferidos, são discutidos em secções separadas abaixo. As espécies sugeridas para cada componente podem ser utilizadas sozinhas ou em combinação com outras espécies. Por exemplo, podem ser utilizadas combinações de múltiplos agentes de diminuição de pH ou (no caso em que for utilizado um intensificador de absorção) múltiplos intensificadores, assim como utilizado apenas um único agente de diminuição de pH e/ou um único intensificador. Algumas combinações preferidas são discutidas também abaixo. Um ou mais componentes opcionais podem ser incluídos em combinação com outros componentes opcionais.

### **Ingredientes Ativos Peptídicos**

Os ingredientes ativos peptídicos que podem beneficiar da distribuição oral de acordo com a invenção, incluem qualquer agente terapêutico que é fisiologicamente ativo e tem, como

parte da sua estrutura molecular, uma pluralidade de aminoácidos e, pelo menos, uma ligação peptídica. Em formas de realização preferidas da invenção, a degradação dos ingredientes ativos por protease é suprimida através de diversos mecanismos que, caso contrário, tenderia a clivar uma ou mais das ligações peptídicas do ingrediente ativo. Além de aminoácidos naturais, os aminoácidos podem ser D-aminoácidos ou aminoácidos não naturais, cujos alguns exemplos são discutidos *infra*. A estrutura molecular pode incluir ainda outros substituintes ou modificações. Por exemplo, a calcitonina de salmão, um agente ativo peptídico aqui preferido, é amidada no seu terminal C. Alguns péptidos podem ser amidados nas posições que não são amidadas na natureza ou podem ser, caso contrário, modificados.

Os compostos ativos peptídicos da invenção incluem, mas não estão limitados a, insulina, vasopressina, calcitonina (incluindo não apenas a calcitonina de salmão preferida, mas também outras calcitoninas). Outros exemplos incluem péptidos relacionados com o gene da calcitonina, hormona paratiroide (incluindo amidada ou os seus truncamentos não amidados, tal como PT1-31-amida), desmopressina, fator de libertação da hormona luteinizante, eritropoietina, ativadores do plasminogénio tecidual, hormona de crescimento humano, adrenocorticotrofina, várias interleucinas, encefalina e semelhantes. Muitos outros são conhecidos na técnica. É esperado que qualquer composto farmacêutico que tenha ligações peptídicas que seria submetido a clivagem no trato gastrointestinal beneficiaria de distribuição oral de acordo com a presente invenção, devido à redução em tal clivagem que é proporcionada pela presente invenção.

Péptidos sintéticos e naturais podem ser distribuídos oralmente de acordo com a invenção. Assim, o composto ativo

peptídico, em algumas formas de realização, poderia ser o péptido 1 semelhante ao glucagom 1 (GLP-1) ou os seus análogos, desmopressina (DDAVP), leuprolida, 2,6-dimetiltirosina-D-arginina-fenilalaninalisina-amida (DMT-DALDA), peptidomiméticos e semelhantes.

Quando a calcitonina de salmão for utilizada, esta compreende, de um modo preferido, desde 0,02 a 0,2 por cento em peso relativo ao peso total da composição farmacêutica global (excluindo qualquer revestimento protetor resistente ao ácido). A calcitonina de salmão está comercialmente disponível (por exemplo, da BACHEM, Torrence, Califórnia). Alternativamente, esta pode ser sintetizada por métodos conhecidos, alguns dos quais são discutidos resumidamente abaixo. Outros agentes ativos peptídicos devem estar presentes em concentrações mais elevadas ou mais baixas dependendo das concentrações sanguíneas alvo desejadas, para o composto ativo e da sua biodisponibilidade no sistema de distribuição oral da invenção.

Quando a calcitonina de salmão for utilizada como um agente ativo, precursores da calcitonina de salmão podem ser preparados por sínteses químicas ou recombinantes conhecidas na técnica. Os precursores de outros agentes ativos peptídicos amidados podem ser preparados de modo semelhante. Pensa-se que a produção recombinante seja significativamente mais rentável. Os precursores são convertidos em calcitonina de salmão ativa por reações de amidação que são também conhecidas na técnica. Por exemplo, a amidação enzimática é descrita na Pat. U.S. Nº 4708934 e nas Publicações de Patentes Europeias 0308067 e 0382403. A produção recombinante é preferida para o precursor e para a enzima que catalisa a conversão do precursor em calcitonina de salmão. Tal produção recombinante é discutida em *Biotechnology*, Vol. 11 (1993) pp. 64-70, que descreve ainda uma

conversão de um precursor num produto amidado. O produto recombinante aí descrito é idêntico à calcitonina de salmão natural, e à calcitonina de salmão produzida utilizando síntese química peptídica de fase sólida e em solução. A produção de calcitonina de salmão ou de outros produtos amidados pode também ser realizada utilizando o processo e as enzimas de amidação apresentadas por Consalvo *et al.*, no Publicação de Patente U.S. 2006/0127995; Miller *et al.*, Publicação de Patente U.S. 2006/0292672; Ray *et al.*, 2002, *Protein Expression and Purification*, 26:249-259; e Mehta, 2004, *Biopharm. International*, julho, pp. 44-46.

A produção de calcitonina de salmão recombinante preferida (rsCT) pode prosseguir, por exemplo, através da produção do precursor de calcitonina de salmão prolongado com glicina em *E. coli*, como uma proteína de fusão solúvel com glutathione-S-transferase. O precursor prolongado com glicina tem uma estrutura molecular que é idêntica à calcitonina de salmão ativa exceto no terminal C (onde a calcitonina de salmão termina como -pro-NH<sub>2</sub>, enquanto o precursor termina com -pro-gly). Uma enzima de alfa-amidação descrita nas publicações acima catalisa a conversão dos precursores em calcitonina de salmão. A enzima é produzida, de um modo preferido, recombinantemente, por exemplo, em células de ovário de hamster Chinês (CHO)), como descrito nos artigos da *Biotechnology* e *Biopharm.* citados acima. Outros precursores para outros péptidos amidados podem ser produzidos de modo semelhante.

Os agentes ativos peptídicos que não requerem amidação podem ser também produzidos de modo semelhante, mas sem o passo de amidação. Alguns agentes ativos peptídicos estão comercialmente disponíveis. Aqueles que não estão podem ser produzidos por técnicas conhecidas no campo técnico.

### **Agente de diminuição de pH (Ácido)**

A quantidade total do composto de diminuição de pH a ser administrado com cada administração de calcitonina de salmão deve, de um modo preferido, ser uma quantidade que, quando for libertada no intestino, é suficiente para diminuir substancialmente o pH intestinal local abaixo do pH ótimo para as proteases aí encontradas. A quantidade requerida variará necessariamente com diversos fatores, incluindo o tipo de agente de diminuição de pH utilizado (discutido *infra*) e os equivalentes de prótons proporcionados por um dado agente de diminuição de pH. Na prática, a quantidade de agente de diminuição de pH esperada para proporcionar boa biodisponibilidade é uma quantidade que, se a composição farmacêutica da invenção for adicionada a uma solução de 10 mililitros de bicarbonato de sódio a 0,1 M, diminuiria o pH dessa solução de bicarbonato de sódio a um valor não superior a 5,5 e, de um modo preferido, não superior a 4,7, de um modo mais preferido, não superior a 3,5. O teste anterior para acidez suficiente é aqui referenciado noutra parte como o "teste do bicarbonato de sódio" e assume passagem suficiente de tempo para dissolução substancialmente completa da composição farmacêutica e sua mistura com a solução de bicarbonato de sódio. Pode ser utilizado em algumas formas de realização suficiente ácido para diminuir o pH, no teste do bicarbonato de sódio, até cerca de 2,8. São utilizados na composição farmacêutica da invenção, de um modo preferido, pelo menos 200 miligramas e, de um modo mais preferido, pelo menos 300 miligramas (às vezes 400 miligramas) do agente de diminuição de pH. As preferências anteriores referem-se ao peso combinado total de todos os agentes de diminuição de pH, onde dois ou mais de tais agentes são

utilizados na combinação. A composição farmacêutica da invenção, não deverá incluir uma quantidade de qualquer base que, quando libertada em conjunto com o composto de diminuição de pH, preveniria o pH do teste do bicarbonato de sódio descrito acima de diminuir para 5,5 ou abaixo.

O agente de diminuição de pH da invenção pode ser qualquer composto farmacêuticamente aceitável que não for tóxico no trato gastrointestinal e seja capaz de distribuir iões hidrogénio (um ácido tradicional) ou de induzir um teor mais elevado de ião hidrogénio a partir do ambiente local. Pode também ser qualquer combinação de tais compostos. É preferido que, pelo menos, um agente de diminuição de pH utilizado na invenção tenha um pKa não superior a 4,2 e, de um modo preferido, não superior a 3,0. É preferido também que o agente de diminuição de pH tenha uma solubilidade em água de, pelo menos, 30 gramas por 100 mililitros de água à temperatura ambiente. Em algumas formas de realização são utilizados ácidos orgânicos.

Os exemplos de compostos que induzem um teor mais elevado de ião hidrogénio incluem cloreto de alumínio e cloreto de zinco. Os ácidos tradicionais farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais acídicos de aminoácidos (e. g., cloridratos de aminoácidos) ou seus derivados. Os exemplos destes são sais acídicos de ácido acetilglutâmico, alanina, arginina, asparagina, ácido do aspártico, betaína, carnitina, carnosina, citrulina, creatina, ácido glutâmico, glicina, histidina, hidroxilisina, hidroxiprolina, hipotaurina, isoleucina, leucina, lisina, metil-histidina, norleucina, ornitina, fenilalanina, prolina, sarcosina, serina, taurina, treonina, triptofano, tirosina e valina.

Outros exemplos de compostos de diminuição de pH úteis incluem ácidos carboxílicos, tais como acetilsalicílico, acético, ascórbico, cítrico, fumárico, glucurónico, glutárico, glicérico, glicólico, glioxílico, isocítrico, isovalérico, láctico, maleico, oxaloacético, oxalosuccínico, propiónico, pirúvico, succínico, tartárico, valérico e semelhantes.

Outros agentes de diminuição de pH úteis que não são geralmente denominados por "ácidos" na técnica, mas que podem contudo ser úteis de acordo com a invenção, são ésteres de fosfato (e. g., frutose-1,6-difosfato, glucose-1,6-difosfato, ácido fosfoglicérico e ácido difosfoglicérico), CARBOPOL.RTM. (Marca registada BF Goodrich) e polímeros, tal como policarbofilo.

Pode ser utilizada qualquer combinação de agentes de diminuição do pH que consiga o nível requerido de pH não superior a 5,5 no teste do bicarbonato de sódio discutido *supra*. Uma forma de realização preferida utiliza, como pelo menos um dos agentes de diminuição de pH da composição farmacêutica, um ácido selecionado do grupo consistindo em ácido cítrico, ácido tartárico e um sal ácido de um aminoácido.

Não obstante o ácido escolhido, é preferido utilizar as partículas de ácido revestidas com um revestimento protetor discutido numa secção separada, *infra*.

Quando a calcitonina de salmão é o agente ativo peptídico, é preferido que a razão de peso entre o agente de diminuição de pH e a calcitonina de salmão exceda 200:1, de um modo preferido, 800:1 e, de um modo mais preferido, 2000:1.

## **COMPONENTES OPCIONAIS**

Como aqui utilizado, um componente é considerado "opcional" se não for requerido por uma ou mais das reivindicações de patente aqui apresentadas.

### **Camada de Barreira Hidrossolúvel Opcional**

Quando uma camada de barreira hidrossolúvel for utilizada, é preferido que esta seja compreendida de um composto que seja hidrossolúvel em ambientes acídicos e básicos. Os exemplos de compostos úteis para este objetivo incluem, mas não estão limitados a, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose e polivinilpirolidona. De um modo preferido, a solubilidade em água é, pelo menos um grama, de um modo mais preferido, pelo menos 11 gramas, por 100 mililitros à temperatura ambiente. A polivinilpirolidona é preferida em algumas formas de realização. Em algumas formas de realização, a solubilidade em água, a pH 6,0 e pH 8,0, está em excesso de 12 gramas por 100 mililitros de água à temperatura ambiente. Boa solubilidade em pH ácido e básico ajuda à dissolução rápida desejável na região intestinal onde o pH é geralmente básico, mas onde a libertação da composição farmacêutica de quantidades significativas de ácido pode, pelo menos temporariamente, impedir a dissolução do material que não estava também prontamente solúvel num ambiente ácido aquoso. A camada de barreira hidrossolúvel é utilizada, de um modo preferido, em formas de realização em que a composição inclui um veículo protetor resistente ao ácido como a sua camada externa (para proteger o agente ativo peptídico de proteases do estômago). Embora a existência de tal veículo não requerer a utilização de uma camada de barreira hidrossolúvel, é preferido utilizar uma,

de um modo preferido, uma que seja não iônica (para reduzir a interação indesejável com o veículo protetor de ácido). De um modo preferido, a camada de barreira hidrossolúvel adiciona, pelo menos, 3% ao peso da composição farmacêutica (excluindo qualquer veículo protetor resistente ao ácido), especialmente 3-6%. Em algumas formas de realização, a quantidade de barreira hidrossolúvel excede a quantidade de veículo protetor resistente ao ácido.

### **Partículas de Ácido Revestidas Opcionais**

É preferido que o ácido seja proporcionado, pelo menos em parte, por partículas de ácido revestidas com um revestimento protetor para reduzir a interação indesejável de ácido com outros componentes da formulação, tal como o agente ativo peptídico e, onde utilizado, o revestimento entérico externo. Quando partículas de ácido revestidas são utilizadas, as partículas são revestidas com um revestimento protetor farmacêuticamente aceitável que é não ácido e tem, de um modo preferido, uma solubilidade em água de, pelo menos, um grama e, de um modo preferido, pelo menos 10 gramas por 100 mililitros de água à temperatura ambiente. Como o revestimento é para o objetivo de reduzir a interação do ácido com outros componentes da composição farmacêutica, é importante que o revestimento não seja ele próprio ácido, de modo que a sua própria acidez possa causar indesejavelmente algumas das interações de ácido que é o objetivo do revestimento prevenir. Boa solubilidade em água é também importante para rápida dissolução que, por sua vez, ajuda desejavelmente a uma libertação mais simultânea do ácido farmacêutico e do agente ativo peptídico (e quando opcionalmente utilizado, o intensificador de absorção).

Os materiais de revestimento apropriados incluem, mas não estão limitados a, açúcares (e. g., glucose) e sais de ácidos (e. g., citrato). Quando os sais de ácidos forem utilizados, é preferido, mas não requerido, que sejam sais do ácido a ser revestido (e. g., partículas de ácido cítrico revestidas de citrato de sódio). As partículas de ácido revestidas preferidas incluem, mas não estão limitadas a, partículas de ácido cítrico revestidas com glucose disponíveis da Jungbunzlauer sob a marca registrada CITROCOAT. Quando utilizado como o ácido, o ácido cítrico ou outros ácidos orgânicos podem ser revestidos através de pulverização de uma solução de revestimento que contém, por exemplo, glucose ou citrato de sódio sobre grânulos de um ácido orgânico num secador de leito fluidizado. Os revestimentos aqui discutidos podem ser utilizados sobre partículas de outros ácidos aqui discutidos. O ácido cítrico revestido com glucose provou proporcionar boas propriedades de dissolução como mostrado nos Exemplos 1-3, *infra*.

O tamanho médio preferido das partículas revestidas com ácido é desde malha 30 a malha 140.

#### Intensificador de Absorção Opcional

É preferido que um intensificador de absorção seja incluído na composição farmacêutica. Os intensificadores de absorção estão, de um modo preferido, presentes numa quantidade que constitui desde 0,1 a 20,0 por cento em peso, relativo ao peso total da composição farmacêutica (excluindo qualquer revestimento entérico). Os intensificadores de absorção preferidos são agentes tensioativos que atuam como intensificadores de solubilidade e intensificadores de incorporação. De um modo geral, os "intensificadores de

solubilidade" melhoram a capacidade dos componentes da invenção para serem solubilizados no ambiente aquoso em que são originalmente libertados ou no ambiente lipofílico da camada mucosa que reveste as paredes intestinais, ou ambos. Os "intensificadores de transporte (incorporação)" (que são, frequentemente, os mesmos agentes tensioativos utilizados como intensificadores de solubilidade) são aqueles que auxiliam na facilidade com que os agentes peptídicos atravessam a parede intestinal.

Um ou mais intensificadores de absorção podem realizar apenas uma função (e. g., solubilidade), ou um ou mais intensificadores de absorção podem realizar apenas a outra função (e. g., incorporação), dentro do âmbito da invenção. É também possível ter uma mistura de diversos compostos, alguns dos quais proporcionam solubilidade melhorada, alguns dos quais proporcionam incorporação melhorada e/ou alguns dos quais realizam ambas as funções. Sem se pretender estar limitado pela teoria, pensa-se que os intensificadores de incorporação podem atuar por (1) aumento da desordem da região hidrófoba da membrana externa da célula intestinal, permitindo o transporte transcelular aumentado; ou (2) "lixiviação" de proteínas membranares resultando em transporte transcelular aumentado; ou (3) alargamento do raio de poros entre células para transporte paracelular aumentado.

Pensa-se que os agentes tensioativos sejam úteis como intensificadores de solubilidade e como intensificadores de incorporação. Por exemplo, os detergentes são úteis em (1) solubilizar todos os componentes ativos rapidamente para o ambiente aquoso onde são originalmente libertados (2) aumentar a lipofilicidade dos componentes da invenção, especialmente o agente ativo peptídico, ajudando a sua passagem para e através

do muco intestinal, (3) aumentar a capacidade do agente ativo peptídico normalmente polar para atravessar a barreira epitelial da membrana de bordadura em escova; e (4) aumentar o transporte transcelular e/ou paracelular como descrito acima.

Quando os agentes tensioativos são utilizados como intensificadores de absorção, é preferido que sejam pós de escoamento livre, para facilitar a mistura e o carregamento de cápsulas durante o processo de fabrico. Por causa das características inerentes da calcitonina de salmão e de outros péptidos (e. g., o seu ponto isoelétrico, peso molecular, composição de aminoácidos, etc.) determinados agentes tensioativos interagem melhor com determinados péptidos. De facto, alguns, podem indesejavelmente interagir com as porções carregadas da calcitonina de salmão e prevenir a sua absorção, resultando assim indesejavelmente em biodisponibilidade diminuída. É preferido, ao tentar aumentar a biodisponibilidade da calcitonina de salmão ou de outros péptidos, que qualquer agente tensioativo utilizado como um intensificador de absorção seja selecionado do grupo consistindo em (i) agentes tensioativos aniónicos que são derivados do colesterol (e. g., ácidos biliares), (ii) agentes tensioativos catiónicos (e. g., acilcarnitinas, fosfolípidos e semelhantes), (iii) agentes tensioativos não iónicos e (iv) misturas de agentes tensioativos aniónicos (especialmente aqueles que têm regiões de hidrocarboneto linear) em conjunto com neutralizadores de carga negativa. Os neutralizadores de carga negativa incluem, mas não estão limitados a, acilcarnitinas, cloreto de cetilpiridínio e semelhantes. É preferido também que o intensificador de absorção seja solúvel a pH ácido, particularmente na gama de 3,0 a 5,0.

Uma combinação especialmente preferida, quando a calcitonina de salmão for o agente ativo peptídico, é uma mistura de agentes

tensioativos catiónicos e agentes tensioativos aniónicos que são derivados do colesterol, ambos os quais são solúveis a pH ácido.

Uma combinação particularmente preferida é um ácido biliar solúvel em ácido em conjunto com um agente tensioativo catiónico. Uma acilcarnitina e um éster de sacarose é uma boa combinação. Quando um intensificador de absorção particular for utilizado sozinho, é preferido que seja um agente tensioativo catiónico. As acilcarnitinas (e. g., lauroilcarnitina), os fosfolípidos e os ácidos biliares são intensificadores de absorção particularmente bons, especialmente a acilcarnitina. Os agentes tensioativos aniónicos que são derivados do colesterol são também utilizados em algumas formas de realização. É a intenção destas preferências, evitar interações com o agente peptídico que interferem com a absorção do agente peptídico para o sangue.

Para reduzir a probabilidade de efeitos secundários, os detergentes preferidos, quando utilizados como intensificadores de absorção da invenção, são biodegradáveis ou reabsorvíveis (e. g., compostos biologicamente recicláveis, tais como ácidos biliares, fosfolípidos e/ou acilcarnitinas), de um modo preferido, biodegradáveis. Pensa-se que as acilcarnitinas são particularmente úteis para aumentar o transporte paracelular. Quando um ácido biliar (ou outro detergente aniónico que carece de hidrocarbonetos lineares) for utilizado em combinação com um detergente catiónico, a calcitonina de salmão é melhor transportada para e através da parede intestinal.

Os intensificadores de absorção preferidos incluem: (a) salicilatos, tais como salicilato de sódio, 3-metoxissalicilato, 5-metoxissalicilato e homovanilato; (b) ácidos biliares, tais como taurocólico, tauorodesoxicólico,

desoxicólico, cólico, glicólico, litocolato, quenodesoxicólico, ursodesoxicólico, ursocólico, desidrocólico, fusídico, etc.; (c) agentes tensioativos não iônicos, tais como éteres de polioxietileno (e. g., Brij 36T, Brij 52, Brij 56, Brij 76, Brij 96, Texaphor A6, Texaphor A14, Texaphor A60, etc.), polioxietilenos de p-t-octilfenol (Triton X-45, Triton X-100, Triton X-114, Triton X-305, etc.) nonilfenoxipoloxietilenos (e. g., série Igepal CO), ésteres de sorbitano e polioxietileno (e. g. Tween-20, Tween-80, etc.); (d) agentes tensioativos aniônicos, tais como dioctilsulfossuccinato de sódio; (e) liso-fosfolípidos, tais como lisolectina e lisofosfatidiletanolamina; (f) acilcarnitinas, acilcolinas e acilaminoácidos, tais como lauroilcarnitina, miristoilcarnitina, palmitoilcarnitina, lauroilcolina, miristoilcolina, palmitoilcolina, hexadecilisina, N-acilfenilalanina, N-acilglicina, etc.; g) fosfolípidos hidrossolúveis, tais como di-heptanoilfosfatidilcolina, dioctilfosfatidilcolina, etc.; (h) glicéridos de cadeia média que são misturas de mono-, di- e triglicéridos contendo ácidos gordos de comprimento de cadeia médio (ácidos caprílico, cáprico e laúrico); (i) ácido etileno-diaminotetraacético; (j) agentes tensioativos catiónicos, tais como cloreto de cetilpiridínio; (k) derivados de ácidos gordos de polietilenoglicol, tais como Labrasol, Labrafac, etc.; e (l) alquilsacáridos, tais como laurilmaltósido, lauroilsacarose, miristoilsacarose, palmitoilsacarose, etc.

Em algumas formas de realização preferidas, e sem se pretender estar limitado pela teoria, agentes de permuta catiónica (e. g., detergentes) são incluídos para proporcionar aumento de solubilidade através de outro mecanismo possível. Em particular, podem prevenir a ligação da calcitonina de salmão ou de outros agentes ativos peptídicos ao muco. Os agentes de

permuta catiónica preferidos incluem cloreto de protamina ou outro qualquer policatión.

### **Veículo Protetor Resistente ao Ácido Opcional**

É preferido que um veículo protetor resistente ao ácido seja utilizado para separar o agente ativo peptídico das proteases do estômago. É adequado qualquer transportador ou veículo que proteja o péptido das proteases do estômago e depois se dissolva de modo que os outros ingredientes da invenção possam ser libertados no intestino. Muitos desses revestimentos entéricos são conhecidos na técnica e são úteis de acordo com a invenção. Os exemplos incluem acetofalato de celulose, succinato de hidroxipropilmetiletilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, carboxilmetiletilcelulose e copolímeros de ácido metacrílico - metacrilato de metilo. Em algumas formas de realização, o péptido ativo, intensificadores de absorção, tais como intensificador(es) de solubilidade e/ou incorporação (quando incluídos) e agente(s) de diminuição de pH são incluídos num xarope protetor suficientemente viscoso para permitir a passagem protegida dos componentes da invenção através do estômago.

Revestimentos entéricos adequados para proteger o agente peptídico de proteases do estômago, podem ser aplicados, por exemplo, a cápsulas após os componentes restantes da invenção terem sido carregados dentro da cápsula. Noutras formas de realização, o revestimento entérico é revestido na parte externa de um comprimido ou revestido na superfície externa de partículas de componentes ativos que são, depois, comprimidos na forma de comprimido, ou carregados numa cápsula que é, ela

própria, de um modo preferido, revestida com um revestimento entérico.

É muito desejável que todos os componentes da invenção sejam libertados do transportador ou veículo, e solubilizados no ambiente intestinal tão simultaneamente quanto possível. É preferido que o transportador ou veículo liberte os componentes ativos no intestino delgado onde intensificadores de incorporação que aumentam o transporte transcelular ou paracelular são menos prováveis de causar efeitos secundários indesejáveis do que se os mesmos intensificadores de incorporação forem posteriormente libertados no cólon. É realçado, contudo, que se acredita que a presente invenção seja eficaz no cólon, assim como no intestino delgado. Numerosos transportadores ou veículos, além daqueles discutidos acima, são conhecidos na técnica. É desejável (especialmente na otimização de quanto simultaneamente os componentes da invenção são libertados) manter a quantidade de revestimento entérico baixo. De um modo preferido, o revestimento entérico adiciona não mais de 30% ao peso do restante da composição farmacêutica (sendo o "restante" a composição farmacêutica excluindo o próprio revestimento entérico). De um modo mais preferido, adiciona menos de 20%, especialmente desde 12% a 20% ao peso da composição sem revestimento. O revestimento entérico, de um modo preferido, deve ser suficiente para prevenir a degradação da composição farmacêutica da invenção em 0,1 N de HCl durante, pelo menos, duas horas, depois capaz de permitir a libertação completa de todos os conteúdos da composição farmacêutica dentro de trinta minutos após o pH ser aumentado para 6,3, num banho de dissolução em que a referida composição está a rodar a 100 rotações por minuto. Em formas de realização em que a camada de barreira hidrossolúvel da invenção é utilizada, pode ser

requerido menos revestimento entérico, por vezes menos que a quantidade da camada de barreira hidrossolúvel.

### **Enchimento Opcional**

É preferido ser utilizado um enchimento, tal como um enchimento de celulose como PROSOLV (TM) disponível da JRS Pharma. Outros enchimentos são conhecidos na técnica.

### **Aglutinante Farmacêutico Opcional para Compressão a Seco**

É preferido que a composição farmacêutica seja na forma de comprimido e que um aglutinante farmacêutico para compressão seca seja incluído na composição farmacêutica. Os aglutinantes preferidos incluem, mas não estão limitados a, KOLLIDON VA64, KOLLIDON VA64 fino, KOLLIDON 30, AVICEL PH-101, PHARMACOAT 606 e MALDEX. Os três primeiros estão disponíveis comercialmente da BASF e os últimos três estão disponíveis da FMC Biopolymer, Shin-Etsu, e Amylum, respetivamente.

Para melhorar a libertação simultânea, a mistura exaustiva dos componentes da composição farmacêutica (à exceção de qualquer revestimento entérico ou camada de barreira opcional) resulta em dispersão substancialmente uniforme dos referidos componentes dentro do aglutinante. Para este objetivo, as partículas de ácido revestidas (quando utilizadas), são consideradas um único componente. É especialmente preferido que o ácido (ou quando utilizadas, partículas de ácido revestidas) e o agente ativo peptídico sejam dispersos uniformemente.

### **Agente de Desintegração Farmacêutico Opcional**

Em algumas formas de realização, um comprimido farmacêutico é utilizado como uma forma de dosagem preferida. De um modo preferido, é incluído um agente de desintegração farmacêuticamente aceitável. Qualquer agente de desintegração que realize a função de aumentar a velocidade de dissolução pode ser utilizado. Os agentes de desintegração preferidos incluem, mas não estão limitados a, POLYPLASDONE, EXPLOTAB, e AC-Di-SOL, disponíveis da International Specialty Products, JRS Pharma e FMC Biopolymer, respetivamente. De um modo preferido, o agente de desintegração está presente numa quantidade entre 1 e 15 por cento em peso relativo ao peso total do comprimido (quando forem utilizados comprimidos), excluindo qualquer camada de barreira hidrossolúvel e qualquer veículo protetor resistente ao ácido.

### **Deslizante Farmacêutico Opcional**

Em formas de realização preferidas, um deslizante farmacêuticamente aceitável é incluído. Qualquer deslizante que realiza a função de aumentar o escoamento do pó pode ser utilizado. Os deslizantes preferidos incluem, mas não estão limitados a, talco, silicato de cálcio, silicato de magnésio, dióxido de silício. De um modo preferido, o deslizante está presente numa quantidade entre 0,1 e 2,0 por cento em peso relativo ao peso da composição farmacêutica, excluindo qualquer camada de barreira hidrossolúvel e qualquer veículo protetor resistente ao ácido.

### Lubrificante Farmacêutico Opcional

Em formas de realização preferidas, é incluído um lubrificante farmacêuticamente aceitável. Pode ser utilizado qualquer lubrificante que realize a função de prevenir que pó adira às ferramentas. Os lubrificantes preferidos incluem, mas não estão limitados a, ácido esteárico, estearato de magnésio e óleo vegetal hidrogenado do tipo 1. De um modo preferido, o lubrificante está presente numa quantidade entre 0,5 e 5,0 por cento em peso relativo ao peso da composição farmacêutica, excluindo qualquer camada de barreira hidrossolúvel e qualquer veículo protetor resistente ao ácido.

### Antioxidante Opcional

Em algumas formas de realização preferidas, um antioxidante farmacêuticamente aceitável é incluído. Pode ser utilizado o antioxidante que realiza a função de prevenir a oxidação de aminoácidos lábeis em péptidos, tais como a metionina ou o triptofano. Os antioxidantes preferidos incluem, mas não estão limitados a, piruvato de sódio, derivados de piruvato de sódio, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisole butilado, hidroxitolueno butilado, bissulfito de sódio e metabissulfito de sódio. De um modo preferido, o antioxidante está presente numa quantidade entre 0,5 e 5 mg por comprimido.

### Vários Outros Ingredientes Opcionais

Em algumas formas de realização preferidas, um outro péptido (tais como a albumina, caseína, proteína de soja, outras

proteínas animais ou vegetais e semelhantes) é incluído para reduzir a adsorção não específica (e. g., ligação de péptido à barreira do muco intestinal), diminuindo assim a concentração necessária do agente ativo peptídico caro. Quando adicionado, o péptido está, de um modo preferido, desde 1,0 a 10,0 por cento em peso relativo ao peso da composição farmacêutica total (excluindo qualquer camada de barreira hidrossolúvel e qualquer veículo protetor resistente ao ácido). De um modo preferido, este segundo péptido não é fisiologicamente ativo e é, de um modo mais preferido, um péptido alimentar, tal como um péptido de soja ou semelhantes. Sem se pretender estar limitado pela teoria, este segundo péptido pode também aumentar a biodisponibilidade, ao atuar como um captador de protease que compete desejavelmente com o agente ativo peptídico para a interação da protease. O segundo péptido pode também ajudar à passagem do composto ativo através do fígado.

Todas as composições farmacêuticas da invenção podem opcionalmente também incluir veículos, diluentes ou enchimentos farmacêuticos comuns. As composições podem incluir cápsulas de gelatina, conservantes, corantes e semelhantes, nos seus tamanhos e quantidades conhecidas habituais.

Os ingredientes opcionais aqui discutidos não são exclusivos. Outros agentes farmacêuticamente aceitáveis podem também ser incluídos. Todos os componentes opcionais podem ser combinados em qualquer combinação. Uma vez que a maioria das preferências aqui referidas, proporciona benefícios por mecanismos diferentes, tais combinações devem ser benéficas.

### **Outras Preferências Opcionais**

Quando preparado na forma do comprimido, é preferido que a perda de peso máxima durante o teste de friabilidade não seja superior a 1%. Como aqui utilizado, o teste de friabilidade refere-se à técnica descrita em "Friabilidade de Comprimido", Capítulo 1216, USP 28, página 2745.

Quando os intensificadores de absorção forem utilizados, é preferido que a razão de peso entre o(s) agente(s) de diminuição de pH (excluindo o revestimento a ser utilizado em quaisquer partículas de ácido revestidas) e o(s) intensificador(es) de absorção seja entre 3:1 e 20:1, de um modo preferido, 4:1-12:1 e, de um modo mais preferido, 5:1-10:1. O peso total de todos os agentes de diminuição de pH e o peso total de todos os intensificadores de absorção numa dada composição farmacêutica estão incluídos nas razões preferidas anteriores. Por exemplo, se uma composição farmacêutica incluir dois agentes de diminuição de pH e três intensificadores de absorção, as razões anteriores serão calculadas no peso combinado total de ambos os agentes de diminuição de pH e o peso combinado total de todos os três intensificadores de absorção.

É preferido que o agente de diminuição de pH, o agente ativo peptídico (e o intensificador de absorção, quando utilizado) (sejam compostos únicos ou uma pluralidade de compostos em cada categoria) sejam dispersos uniformemente na composição farmacêutica. Numa forma de realização, a composição farmacêutica compreende os grânulos que incluem um aglutinante farmacêutico tendo o agente ativo peptídico, o agente de diminuição de pH e o intensificador de absorção dispersos uniformemente dentro do referido aglutinante. Numa forma de realização, os grânulos podem consistir de um núcleo ácido,

rodeado por uma camada uniforme de ácido orgânico, a camada de intensificador e uma camada de péptido que é rodeada por uma camada externa de ácido orgânico. Os grânulos podem ser preparados a partir de uma mistura aquosa que consiste em aglutinantes farmacêuticos, tais como polivinilpirrolidona ou hidroxipropilmetilcelulose, em conjunto com os agentes de diminuição de pH, intensificadores de absorção opcionais e os agentes ativos peptídicos da invenção.

Numa forma de realização preferida, o péptido, o ácido (de um modo preferido, ácido revestido), o intensificador de absorção, um aglutinante farmacêutico (quando necessário) para a compressão seca, um agente de desintegração, um deslizante, um estabilizador (quando necessário) e um lubrificante são todos utilizados. De um modo preferido, estes materiais são misturados exaustivamente, prensados na forma de comprimido, revestidos com uma camada de barreira hidrossolúvel (adicionando, de um modo preferido, pelo menos 3% ao peso do comprimido (e. g. 3-6%), que é por sua vez revestido com um revestimento entérico que adiciona mais 4-10% ao peso do comprimido (e. g., 4-7%). Numa forma de realização preferida, a camada hidrossolúvel adiciona mais do que o revestimento entérico (e. g., 6% e 4%, respetivamente).

A invenção é ainda ilustrada através dos seguintes exemplos não limitativos.

## EXEMPLO 1

**Tabela 1**

**Composição dos Comprimidos**

	Comprimido de Ácido Cítrico Não Revestido	Comprimido de Ácido Cítrico Revestido
	mg	mg
Pó de ácido cítrico	500	0
Ácido cítrico revestido	0	500
Celulose microcristalina	112	251
Povidona	25	40
Crospovidona (agente de desintegração)	49	9
Talco	7	0
Estearato de magnésio	7	4

Os comprimidos de ácido cítrico granulados foram preparados por compressão de ácido cítrico que foi granulado por leito fluidizado com pó de ácido cítrico, celulose microcristalina e povidona com crospovidona, talco e estearato de magnésio. Os comprimidos de ácido cítrico revestidos, foram preparados por compressão de ácido cítrico revestido com glucose, com celulose microcristalina, povidona, crospovidona e estearato de magnésio.

A dissolução dos comprimidos preparados dos dois tipos de ácido cítrico foi monitorizada através de medição da quantidade de ácido cítrico libertado a partir de cada comprimido num vaso de dissolução USP sob condições padrão. Os resultados na Figura 1 mostram que os comprimidos preparados a partir de ácido

cítrico revestido libertam os seus conteúdos muito mais rapidamente do que os comprimidos preparados a partir de ácido cítrico não revestido. Dentro de 10 minutos quase 60% do comprimido de ácido revestido tinha-se dissolvido, enquanto apenas 20% do comprimido preparado a partir de ácido cítrico não revestido tinha-se dissolvido. Com 30 minutos, 100% do comprimido preparado a partir de ácido cítrico revestido tinha-se dissolvido, enquanto o comprimido de ácido cítrico não revestido requereu 60 minutos para se dissolver totalmente.

## **EXEMPLO 2**

**Tabela 2**

**Formulação de Comprimido Preferida**

Item	mg
sCT	2-10
Prosolv HD90	200
Ácido Cítrico DC F20	500
Lauroil-L-Carnitina*	50
Crospovidona	9
Kollidon VA64	40
Piruvato de sódio**	1
Estearato de Magnésio	4

\* Para comprimidos não contendo Lauroil-L-Carnitina, adicionar 50 mg adicionais de Prosohv HD90.

\*\* Piruvato de sódio incluído quando se utilizam péptidos que sofrem oxidação da metionina.

### **Passos para formar o comprimido da Tabela 2**

1. Mistura de elevado cisalhamento ou geométrica de Comill do péptido, tais como sCT e Prosolv.

2. Adicionar componentes misturados do passo 1 ao misturador V em conjunto com componentes restantes, exceto estearato de magnésio. Misturar no misturador V.

3. Adicionar estearato de magnésio ao misturador V após o passo 2 terminado. Misturar brevemente no misturador V.

4. Comprimir a mistura em comprimidos.

5. Revestir os comprimidos com sub-revestimento para ganho de peso de 6%.

6. Revestir os comprimidos com revestimento entérico para ganho de peso de 7%.

### **EXEMPLO 3**

#### **Tabela 3**

#### **Estabilidade da Calcitonina de salmão em Comprimidos**

#### **Preparados a partir de Ácido Cítrico Revestido e Não Revestido**

Semanas à Temperatura Ambiente	Ácido Cítrico Revestido	Ácido Cítrico Não Revestido
	Percentagem de sCT recuperada	
4	103	91
8	98	81

(continuação)

Semanas à Temperatura Ambiente	Ácido Cítrico Revestido	Ácido Cítrico Não Revestido
	Porcentagem de sCT recuperada	
12	98	Não determinado
24	95	Não determinado
36	95	Não determinado

A calcitonina de salmão foi dispersa em comprimidos preparados a partir de ácido cítrico revestido ou não revestido, povidona, celulose microcristalina, talco e estearato de magnésio. Os comprimidos foram armazenados a 4 °C e à temperatura ambiente até 36 semanas. O teor de sCT foi determinado e é resumido na Tabela 3, como a recuperação de sCT a partir de comprimidos armazenados à temperatura ambiente relativamente aos comprimidos armazenados a 4 °C. Os resultados na Tabela 3 mostram que existia uma tendência no sentido de uma diminuição progressiva na quantidade de sCT em comprimidos preparados a partir de ácido cítrico não revestido, enquanto o sCT foi significativamente mais estável em comprimidos preparados a partir de ácido cítrico revestido.

#### **EXEMPLO 4**

**Tabela 4**

**Efeito de Sub-revestimento de HPMC no Cmax de sCT**

Sub-revestimento de HPMC	Revestimento entérico L30d-55	Cmax de sCT
% de ganho de peso de comprimido		pg/mL
0	4	70
3	4	142
6	4	667
0	7	121
3	7	378
6	7	510

A quantidade indicada de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) foi aplicada a comprimidos que foram preparados por mistura de calcitonina de salmão (1,7 mg), ácido cítrico revestido (500 mg), celulose microcristalina (Prosolv, 251 mg), Kollidon VA64 fino (40 mg), Crospovidona (9 mg) e estearato de magnésio (4 mg) num misturador V, seguida por compressão seca. Após a aplicação das quantidades indicadas de HPMC ao ganho de peso indicado (naqueles exemplos que utilizam o sub-revestimento), os comprimidos foram depois selados com um revestimento entérico feito de Eudragit L30D-55 até ao ganho de peso adicional indicado. A cães Beagle foi dado um comprimido da combinação indicada de sub-revestimento - revestimento entérico e amostras de sangue foram recolhidas em intervalos de 15 minutos durante 4 horas. O plasma foi separado a partir das amostras de sangue e analisado para sCT através de ELISA. A concentração de pico (Cmax) de sCT para cada sub-revestimento - revestimento entérico

da combinação é mostrada na Tabela 4. Os resultados indicam que na ausência de um sub-revestimento o Cmax de sCT aumentou 1,7 vezes quando a quantidade de revestimento entérico foi aumentado quase 1,75 vezes. Quando um sub-revestimento de HPMC foi incluído, o Cmax de sCT aumentou mais de 9 vezes numa forma de realização e substancialmente em todas as formas de realização.

#### EXEMPLO 5

**Tabela 5**

**Efeito de Piruvato de Sódio na Estabilidade e Recuperação de PTH(1-31)NH<sub>2</sub>**

Piruvato de sódio	PTH(1-31)NH <sub>2</sub>			
	Declarado no rótulo	Pureza	Impureza 1	Impureza 2
mg	Porcentagem			
0	86,8	88,1	3,7	5,4
1	91,3	98,1	0,0	0,0

PTH(1-31)NH<sub>2</sub> (2 mg) e lauroil-L-carnitina (50 mg) foram dispersos em comprimidos preparados como descrito na Tabela 2 com e sem 1 mg de piruvato de sódio. Os comprimidos foram selados com um sub-revestimento não iónico e um revestimento L30D-55 entérico. O teor de PTH(1-31)NH<sub>2</sub> dos comprimidos foi analisado após o seu fabrico. Os resultados na Tabela 5 mostram que na ausência de piruvato de sódio se verificou uma oxidação significativa do péptido (impurezas 1 e 2) e menos de 90% de recuperação da quantidade prevista de PTH(1-31)NH<sub>2</sub>. Pelo contrário, na presença de uma quantidade vestigial de piruvato

de sódio, não se verificou qualquer evidência de degradação peptídica e a recuperação de PTH(1-31)NH<sub>2</sub> foi superior a 90%.

#### **EXEMPLO 6**

##### **Tabela 6**

##### **Efeito do Tipo de Sub-revestimento no Cmax de PTH(1-31)NH<sub>2</sub> em Cães**

Sub-revestimento	Cmax de PTH(1-31)NH <sub>2</sub> pg/mL
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	150
Polivinilpirrolidona (PVP)	328

PTH(1-31)NH<sub>2</sub> (2 mg) e lauroil-L-carnitina (50 mg) foram dispersos em comprimidos preparados como descrito na Tabela 2, selados até um ganho de peso de 6% com um sub-revestimento à base de HPMC ou um sub-revestimento à base de PVP e um ganho de peso de 7% de L30D-55. A cães Beagle foi dado um comprimido revestido entérico com os tipos indicados de sub-revestimentos e amostras de sangue foram recolhidas em intervalos de 15 minutos durante 4 horas. O plasma foi separado das amostras de sangue e analisado para PTH(1-31)NH<sub>2</sub> através de ELISA. Os resultados resumidos na Tabela 6 mostram que PTH(1-31)NH<sub>2</sub> poderia ser distribuído oralmente a cães e que se verificou uma melhoria de 2 vezes no Cmax de plasma quando o sub-revestimento foi feito a partir de PVP.

#### **Tratamento dos Doentes**

Quando a calcitonina de salmão é escolhida como ingrediente

ativo para o tratamento da osteoporose, é recomendada administração periódica. A calcitonina de salmão é metabolizada rapidamente com uma semi-vida de apenas 20-40 minutos, após administração subcutânea em homem. Contudo, o seu efeito benéfico em osteoclastos dura muito mais tempo, e pode durar mais de 24 horas, apesar da diminuição rápida nos níveis sanguíneos. Não existem, geralmente, níveis sanguíneos detetáveis mais de duas horas após a injeção de calcitonina de salmão em dosagens convencionais. Desta forma, é preferida a administração periódica de uma dose cerca de 5 dias por semana. A administração subcutânea de calcitonina de salmão (100 unidades internacionais) resultou frequentemente em concentração sérica de pico de cerca de 250 picogramas por mililitro. A calcitonina de salmão administrada nasalmente (200 unidades internacionais) provou ser eficaz contra a osteoporose a níveis de pico tão baixos quanto 10 picogramas por mililitro. Alguns doentes reportaram determinados efeitos secundários, tais como rubor, náuseas, etc., nos níveis elevados de pico (e. g., igual ou superior a 200 picogramas por mililitro). Desta forma, é preferido que a calcitonina de salmão tenha um pico entre 10 e 150 picogramas por mililitro, de um modo mais preferido, entre 10 e 50 picogramas por mililitro. Os níveis séricos podem ser medidos através de técnicas de radioimunoensaio conhecidas no campo técnico. O médico assistente pode monitorizar a resposta do doente, os níveis sanguíneos de calcitonina de salmão ou marcadores de substituição de doença óssea (tal como CTX I sérica, a degradação do fragmento C-terminal do colagénio de tipo 1), especialmente durante a fase inicial de tratamento (1-6 meses). Este pode depois alterar, de alguma modo a dosagem para considerar o metabolismo e a resposta individuais do doente.

É esperado que a biodisponibilidade atingível de acordo com a presente invenção permita a distribuição oral de calcitonina de salmão para o sangue, aos níveis de concentração preferidos identificados acima ao utilizar apenas 100-1000 microgramas de calcitonina de salmão por forma de dosagem, de um modo preferido, 100-400 microgramas, especialmente entre 100 e 200 microgramas.

Independentemente do agente ativo administrado, é preferido que uma única forma de dosagem (por exemplo, cápsula ou comprimido único) sejam utilizadas em cada administração, porque uma única cápsula ou comprimido proporciona melhor libertação simultânea do polipéptido, do agente de diminuição de pH e dos intensificadores de absorção. Isto é altamente desejável porque o ácido é mais capaz de reduzir o ataque proteolítico indesejável no polipéptido quando o ácido for libertado em estreita proximidade temporal para libertar o polipéptido. A libertação quase simultânea é melhor conseguida através da administração de todos os componentes da invenção como um única pilula ou cápsula. Contudo, a invenção inclui também, por exemplo, dividir a quantidade requerida de todos os componentes entre dois ou mais comprimidos ou cápsulas que podem ser administrados em conjunto, de modo que em conjunto proporcionem a quantidade necessária de todos os ingredientes. A "composição farmacêutica" como aqui utilizada, inclui mas não está limitada a, uma dosagem completa apropriada a uma administração particular a um doente, independentemente se um ou mais comprimidos ou cápsulas (ou outras formas de dosagem) são recomendadas para uma dada administração.

Lisboa, 11 de janeiro de 2016

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para distribuição oral de um agente peptídico fisiologicamente ativo compreendendo o referido agente peptídico ativo misturado com partículas de ácido farmacêuticamente aceitáveis que são revestidas com um revestimento protetor farmacêuticamente aceitável que é não ácido e tem uma solubilidade em água de, pelo menos, um grama por 100 mililitros de água à temperatura ambiente, para separar as partículas de ácido do agente ativo peptídico; em que o ácido total na referida composição farmacêutica está numa quantidade que, se a referida composição for adicionada a dez mililitros de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 0,1 M, seria suficiente para diminuir o pH da referida solução a um valor não superior a 5,5.
2. Composição farmacêutica da reivindicação 1, compreendendo ainda um intensificador de absorção.
3. Composição farmacêutica da reivindicação 2, em que o intensificador de absorção é um agente tensioativo, uma acilcarnitina ou L-lauroil-carnitina.
4. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-3, em que o referido ácido tem um pKa não superior a 4,2 e tem uma solubilidade em água de, pelo menos, 30 gramas por 100 mililitros de água à temperatura ambiente.
5. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-3, em que o ácido é selecionado do grupo

consistindo de ácido cítrico, ácido tartárico e um sal ácido de um aminoácido.

6. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-5, em que a referida composição farmacêutica compreende um aglutinante farmacêutico e, uniformemente disperso no referido aglutinante, o referido ácido, um intensificador de absorção e o referido agente ativo peptídico.
7. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-6, em que o referido ácido compreende partículas de ácido revestidas com glucose, partículas de ácido revestidas com citrato de sódio ou partículas de ácido cítrico revestidas com glucose.
8. Composição farmacêutica da reivindicação 7, em que o tamanho de partícula médio das referidas partículas de ácido revestidas está entre malha 30 e malha 140.
9. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-8 compreendendo ainda um enchimento de celulose, em que a referida composição foi prensada na forma de comprimido de modo que a perda de peso máxima durante o teste de friabilidade não seja superior a 1% ou compreendendo ainda um aglutinante farmacêutico para a compressão seca ou compreendendo ainda um agente de desintegração farmacêutico ou compreendendo ainda uma quantidade suficiente de um antioxidante para substancialmente prevenir a oxidação do agente peptídico.
10. Composição farmacêutica da reivindicação 9, em que o antioxidante é selecionado do grupo consistindo de piruvato

de sódio, derivados de piruvato de sódio, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisole butilado, hidroxitolueno butilado, bissulfito de sódio e metabissulfito de sódio.

11. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-10, compreendendo ainda um veículo protetor resistente ao ácido, eficaz para transportar a referida composição farmacêutica através do estômago de um doente, enquanto previne o contacto entre o referido agente ativo peptídico e as proteases do estômago, e uma camada de barreira hidrossolúvel que separa o referido ácido revestido do referido veículo protetor.
12. Composição farmacêutica da reivindicação 11, em que a referida camada de barreira adiciona, pelo menos, 3% ao peso da composição farmacêutica, excluindo qualquer veículo protetor de ácido.
13. Composição farmacêutica da reivindicação 11, em que a referida camada de barreira compreende um material tendo uma solubilidade em água em excesso de 1 grama por 100 mililitros de água à temperatura ambiente.
14. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-13, em que o referido agente peptídico e o referido ácido estão na mesma ou única camada da referida composição.
15. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a composição compreende:

- (A) o referido agente peptídico;
- (B) um intensificador de absorção;
- (C) pelo menos um ácido farmacêuticamente aceitável selecionado do grupo consistindo de ácido cítrico, ácido tartárico e um sal ácido de um aminoácido, em que o ácido está presente na referida composição farmacêutica numa quantidade que, se a referida composição for adicionada a 10 mililitros de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 0,1 M, seria suficiente para diminuir o pH de referida solução para um valor não superior a 5,5; em que o referido ácido compreende partículas de ácido que são revestidas com um revestimento protetor;
- (D) um veículo protetor resistente ao ácido, eficaz, para transportar a referida composição farmacêutica através do estômago de um doente, enquanto previne o contacto entre o referido agente ativo peptídico e as proteases do estômago;
- e
- (E) uma camada de barreira hidrossolúvel que separa o referido ácido revestido do referido veículo protetor; em que a referida camada de barreira adiciona, pelo menos, 3% ao peso da composição farmacêutica, excluindo qualquer veículo protetor de ácido, e em que o referido agente peptídico e o referido ácido estão na mesma ou única camada da referida composição.

16. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a composição está na forma de um comprimido e compreende:

- (A) o referido agente peptídico;
- (B) L-lauroil-carnitina;
- (C) partículas de ácido cítrico revestidas com um revestimento protetor, em que o ácido cítrico total,

excluindo o revestimento protetor, excede 200 miligramas por comprimido;

(D) um enchimento de celulose;

(E) um aglutinante farmacêutico para a compressão seca;

(F) uma camada externa de um revestimento entérico resistente ao ácido eficaz para transportar a referida composição farmacêutica através do estômago do doente, enquanto previne o contacto entre o referido agente ativo peptídico e as proteases do estômago; e

(G) uma camada de barreira hidrossolúvel abaixo da referida camada externa de revestimento entérico que separa o referido revestimento entérico do referido ácido revestido, sendo a referida camada de barreira compreendida de um composto selecionado do grupo consistindo de hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose e polivinilpirrolidona e estando presente numa quantidade superior a três por cento em peso relativamente ao peso total da composição farmacêutica, excluindo a referida camada externa e a referida camada de barreira.

17. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a composição está na forma de um comprimido e compreende:

(A) o referido agente peptídico;

(B) L-lauroil-carnitina;

(C) partículas de ácido cítrico revestidas com um revestimento protetor, em que o ácido cítrico total, excluindo o revestimento protetor, excede 200 miligramas por comprimido;

(D) um enchimento de celulose;

(E) um aglutinante farmacêutico para a compressão seca;

(F) uma camada externa de um revestimento entérico resistente ao ácido, eficaz para transportar a referida

composição farmacêutica através do estômago do doente, enquanto previne o contacto entre o referido agente ativo peptídico e as proteases do estômago; e

(G) uma camada de barreira hidrossolúvel abaixo da referida camada externa de revestimento entérico que separa o referido revestimento entérico do referido ácido revestido, sendo a referida camada de barreira compreendida de um composto selecionado do grupo consistindo de hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose e polivinilpirolidona, e estando presente numa quantidade superior a três por cento em peso relativo ao peso total da composição farmacêutica, excluindo a referida camada externa e a referida camada de barreira; em que a referida composição foi prensada na forma de comprimido de modo que a perda de peso máxima durante o teste de friabilidade é não superior a 1%.

18. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a composição compreende:

(A) o referido agente peptídico;

(B) um intensificador de absorção;

(C) um aglutinante farmacêutico para a compressão seca;

(D) um agente de desintegração;

(E) um deslizante;

(F) um lubrificante;

(G) pelo menos um ácido farmacêuticamente aceitável, em que o referido ácido está presente na referida composição farmacêutica numa quantidade que, se a referida composição for adicionada a 10 mililitros de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 0,1 M, seria suficiente para diminuir o pH da referida solução a um valor não superior a 5,5, em que o referido ácido compreende partículas de ácido que são

revestidas com um revestimento protetor farmacêuticamente aceitável que é não ácido e tem uma solubilidade em água de, pelo menos, um grama por 100 mililitros de água à temperatura ambiente;

(H) um veículo protetor resistente ao ácido, eficaz para transportar a referida composição farmacêutica através do estômago de um doente, enquanto previne o contacto entre o referido agente ativo peptídico e as proteases do estômago;

e  
(I) uma camada de barreira hidrossolúvel que separa o referido ácido revestido do referido veículo protetor; em que os materiais dos parágrafos (A) a (G) são misturados exaustivamente numa única camada.

19. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-18, em que o referido agente ativo peptídico é selecionado do grupo consistindo de insulina, vasopressina e calcitonina.
20. Composição farmacêutica de qualquer das reivindicações 1-18, em que o referido péptido ativo é PTH 1-31-amida.
21. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-18, em que o referido péptido ativo é selecionado do grupo consistindo de péptido 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) ou os seus análogos, desmopressina (DDAVP), leuprolida, 2,6-dimetiltirosina-D-arginina-fenilalanina-lisina-amida (DMT-DALDA) e peptidomiméticos.
22. Composição farmacêutica de qualquer das reivindicações 1-18, em que o referido péptido ativo é a calcitonina de salmão.

23. Composição farmacêutica da reivindicação 22, em que a composição está na forma de um comprimido e compreende:

(A) a referida calcitonina de salmão;

(B) um intensificador de absorção de lauroilcarnitina;

(C) partículas de ácido cítrico revestidas com um revestimento protetor, em que o ácido cítrico total, excluindo o revestimento protetor, excede 200 miligramas por comprimido;

(D) um enchimento de celulose;

(E) um aglutinante farmacêutico para a compressão seca;

(F) uma camada externa de um revestimento entérico resistente ao ácido, eficaz para transportar a referida composição farmacêutica através do estômago do doente, enquanto previne o contacto entre o referido agente ativo peptídico e as proteases do estômago; e

(G) uma camada de barreira hidrossolúvel abaixo da referida camada externa de revestimento entérico que separa o referido revestimento entérico do referido ácido revestido, sendo a referida camada de barreira compreendida de um composto selecionado do grupo consistindo de hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose e polivinilpirolidona, e estando presente numa quantidade superior a três por cento em peso relativamente ao peso total da composição farmacêutica, excluindo a referida camada externa e a referida camada de barreira; em que a referida composição foi prensada na forma de comprimido de modo que a perda de peso máxima durante o teste de friabilidade é não superior a 1%.

24. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-8, 10-15 ou 18-23, em que a composição é um único comprimido ou cápsula.

25. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 15-24, em que o tamanho de partícula médio está entre malha 30 e malha 140.
26. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 16, 17, 23 ou 24, em que a camada de barreira hidrossolúvel separa o veículo protetor resistente ao ácido dos conteúdos restantes misturados.
27. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a composição compreende:
- (a) calcitonina de salmão;
  - (b) celulose microcristalina;
  - (c) ácido cítrico revestido com maltodextrina;
  - (d) crospovidona;
  - (e) copovidona; e
  - (f) estearato de magnésio.
28. Composição farmacêutica da reivindicação 27, em que a composição compreende:
- (a) 0,2 mg de calcitonina de salmão;
  - (b) 250 mg de celulose microcristalina;
  - (c) 500 mg de ácido cítrico revestido com maltodextrina;
  - (d) 9 mg de crospovidona;
  - (e) 40 mg de copovidona; e
  - (f) 4 mg de estearato de magnésio.

Lisboa, 11 de janeiro de 2016

Perfis de Dissolução de Comprimidos Feitos a partir de  
Ácido Cítrico Revestido e Não Revestido

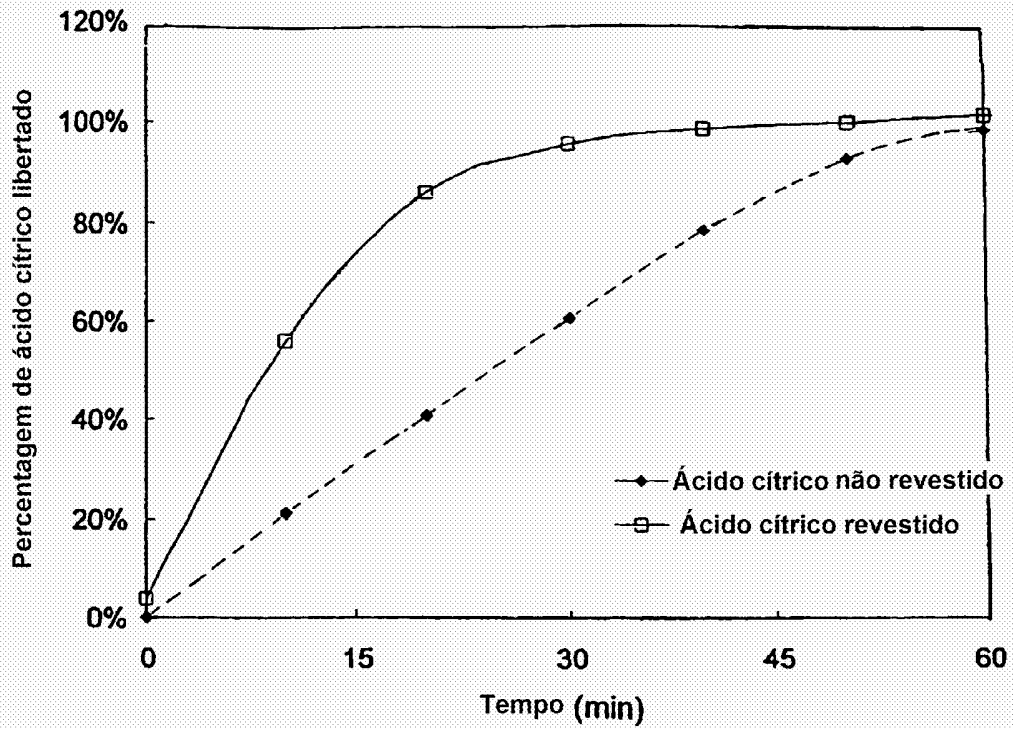


FIG. 1

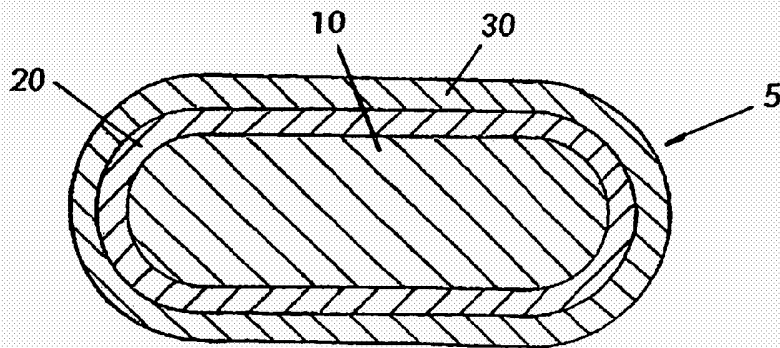


FIG. 2