



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

(11) PI 0908292-1 B1



(22) Data do Depósito: 03/05/2009

(45) Data de Concessão: 20/09/2022

(54) Título: MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE EXENATIDA

(51) Int.Cl.: A61K 38/00.

(30) Prioridade Unionista: 05/05/2008 US 61/071,538.

(73) Titular(es): ORAMED LTD..

(72) Inventor(es): KIDRON, MIRIAM.

(86) Pedido PCT: PCT IL2009000461 de 03/05/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/136392 de 12/11/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 05/11/2010

(57) Resumo: MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE EXENATIDA. Esta invenção fornece composições de Byetta, óleo de peixe e um inibidor de protease, método para tratar diabetes mellitus com administração das mesmas e métodos para administração oral e retal de Byetta.

"MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE

EXENATIDA"

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção fornece composições orais de

5 Exenatida e um método para sua administração.

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

Graças à biotecnologia melhorada, o acesso a peptídeos biologicamente ativos pela indústria farmacêutica aumentou consideravelmente. Entretanto, um fator limitante nas 10 drogas peptídeas é a relativa ineficácia quando administradas oralmente. Quase todas as drogas peptídeas são administradas parenteralmente, embora drogas peptídeas administradas parenteralmente sejam com frequência conectadas a conformidade baixa de pacientes.

15 Inatidate é um agonista peptídeo semelhante a glucagon (GLP-1) que foi aprovado pela Administração de Alimentos e Drogas para terapia adjuntiva quanto pacientes com diabetes tipo 2 não foram controlados otimamente com metformina. É um mimético de incretina e potencializa a secreção de exenatida e, ao mesmo 20 tempo, inibindo secreção de glucagon e retardando o esvaziamento gástrico.

Exenatida (comercializado como Byetta) é fabricado e comercializado pela Amylin Pharmaceuticals e Eli Lilly and Company. Exenatida é uma versão sintética da exendina-4, um 25 hormônio da saliva do monstro de Gila, lagarto nativo de vários estados da América do Sul. Respostas humanas típicas a exenatida incluem melhora na liberação rápida inicial de insulina endógena, supressão da liberação de glucagon pancreática, esvaziamento

gástrico retardado e apetite reduzido - todos os quais contribuem para diminuir a glicose sanguínea. Ao contrário de sulfonilureias e meglitinidas, a exenatida aumenta a síntese e secreção de insulina apenas na presença de glicose, diminuindo o risco de hipoglicemias.

5 Byetta também é usado por alguns médicos para tratar resistência a insulina.

Exenatida aumenta a resposta do pâncreas (ou seja, aumenta secreção de insulina) em resposta a refeições; o resultado é a liberação de uma quantidade de insulina maior e mais 10 apropriada, que ajuda a diminuir o aumento do açúcar sanguíneo ao comer. Quando os níveis de açúcar no sangue diminuarem para próximo do normal, a resposta do pâncreas de produzir insulina é reduzida; entretanto, outras drogas (como insulina injetável) são efetivas na diminuição do açúcar sanguíneo, mas podem ultrapassar 15 o alvo e fazer com que o açúcar fique baixo demais, resultando na perigosa condição da hipoglicemias.

Exenatida também suprime a liberação pancreática de glucagon em resposta à alimentação, o que ajuda a evitar que o fígado produza açúcar em excesso quando é desnecessário, o que 20 previne a hiperglicemias (altos níveis de açúcar no sangue).

Exenatida ajuda a retardar o esvaziamento gástrico e assim diminui a taxa na qual a glicose derivada da alimentação aparece na corrente sanguínea.

Exenatida tem um efeito sutil, porém prolongado, 25 para reduzir o apetite e assim prevenir ganho de peso. A maioria das pessoas que usam Exenatida perde peso lentamente, e geralmente a maior perda é obtida por pessoas que estão muito acima do peso no começo da terapia com exenatida. Testes clínicos demonstraram

que o efeito de redução de peso continua na mesma taxa por 2,25 anos de uso contínuo. Quando separados em quartis de perda de peso, os 25% maiores tiveram perda de peso substancial e os 25% menores não perderam peso ou perderam pouco.

5 Exenatida reduz a quantidade de gordura no fígado. Acúmulo de gordura no fígado ou doença do fígado gordo não alcoólico (NAFLD) está fortemente relacionada com vários distúrbios metabólicos, em particular colesterol HDL baixo e triglicerídeos altos, presente em pacientes com diabetes tipo 2.

10 Ficou claro que a exenatida reduz a gordura do fígado em camundongos e, mais recentemente, em humanos.

Exenatida é um polipeptídeo que consiste em 39 aminoácidos com um peso molecular de 4186,6. Estudos de perfusão placentar em humanos ex vivo detectaram níveis mínimos no lado 15 fetal (razão fetal: maternal de 0,017).

Exenatida é atualmente administrada como uma injeção subcutânea, geralmente em conjunto com uma sulfonilureia ou metformina. Embora tenha um efeito modesto na diminuição de níveis de glicose em jejum, ela reduz a glicose pós-prandial.

20 Esta invenção trata da necessidade de uma solução alternativa para administrar exenatida.

RESUMO DA INVENÇÃO

Esta invenção fornece, em uma personificação, uma composição consistindo de exenatida e um inibidor de protease, a 25 qual é uma composição farmacêutica oral ou uma composição farmacêutica retal.

Em outra personificação, esta invenção oferece um método para administração oral ou retal de exenatida a um sujeito,

pela qual uma fração substancial da exenatida retém sua atividade após a absorção, pela barreira da mucosa intestinal ou pelo tecido retal de tal sujeito, consistindo de administração oral ou retal a um sujeito de uma composição farmacêutica contendo a supracitada

5 exenatida.

Em outra personificação, esta invenção oferece um método para tratar diabete mellitus em um sujeito, consistindo de administração oral ou retal ao sujeito de uma composição farmacêutica contendo exenatida, assim tratando o diabete

10 mellitus.

Em outra personificação, esta invenção oferece um método para reduzir o consumo de alimento por um sujeito, composto de administração oral ou retal a um sujeito de uma composição farmacêutica contendo exenatida, assim reduzindo o consumo de

15 alimento pelo sujeito.

Em outra personificação, esta invenção oferece um método para reduzir a motilidade gástrica de um sujeito, consistindo de administração oral ou retal ao sujeito de um composto farmacêutico contendo exenatida, assim reduzindo a

20 motilidade gástrica do sujeito.

Em outra personificação, esta invenção oferece um método para diminuir o glucagon em um sujeito, consistindo de administração oral ou retal ao sujeito de um composto farmacêutico contendo exenatida, reduzindo assim o glucagon em um sujeito.

25

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1. É um gráfico mostrando o efeito de redução da glicose sanguínea de uma dose oral de Exendina-4 oral comparado com controle em cães.

Figura 2. É um gráfico comparando o efeito de diminuição da glicose sanguínea de Exendin-4 em uma dose retal (cápsula de gelatina dura, 100ug, Excedrin-4), injetável em formas de dose (2,5 ug Byetta GeneScript e 2,5 ug Byetta Comercial), e controle em cães, os valores são calculados com A vezes 0 (a concentração de glicose no sangue no momento 0 foi deduzida de cada valor obtido em um dado tempo).

Figura 3. É um gráfico comparando o efeito de diminuição da glicose do sangue de uma forma de dosagem oral de 10 Exendin-4 (100 ug de Excedrin-4), controle, e formas de dosagem injetável (2,5 ug Byetta GeneScript e 2,5 ug Byetta Comercial) em cães (a concentração de glicose no sangue no momento 0 foi deduzida de cada valor obtido para um dado momento).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

15 Esta invenção fornece composições e métodos consistindo em exenatida e um ácido graxo ômega 3. Em outra personificação, esta invenção fornece composições e métodos consistindo em exenatida e um inibidor de protease. Em outra personificação, esta invenção fornece composições e métodos
20 consistindo em exenatida e um aumentador, tal como EDTA e seus sais, como Na-EDTA. Em outra personificação, esta invenção fornece composições e métodos consistindo em exenatida e Na-EDTA. Em outra personificação, esta invenção fornece composições e métodos consistindo em exenatida, ácido graxo ômega 3 e Na-EDTA. Em outra
25 personificação, esta invenção fornece composições orais consistindo em exenatida. Em outra personificação, esta invenção fornece composições orais consistindo em exenatida e Na-EDTA. Em outra personificação, esta invenção fornece composições orais

consistindo em exenatida, um ácido graxo ômega 3 e Na-EDTA. Em outra personificação, esta invenção fornece composições retais consistindo em exenatida e Na-EDTA. Em outra personificação, esta invenção fornece composições retais consistindo em exenatida, 5 ácido graxo ômega 3 e Na-EDTA. Em uma personificação, esta invenção fornece uma composição consistindo em exenatida e um ácido graxo ômega 3. Como disposto aqui (Exemplos), tais composições têm utilidade na administração oral da exenatida, pelo qual a exenatida é absorvida pelo intestino para a corrente 10 sanguínea em uma forma ativa. Em outra personificação, Byetta é o nome proprietário para o ingrediente ativo exenatida. Em outra personificação, exenatida é designada AC2993 e é um exendin-4 sintético. E outra personificação, exenatida é um peptídeo de 39 aminoácidos. Em outra personificação, exenatida compõe a sequência 15 de aminoácidos: HGETFTSDLSKQMEEEAVRLFIE WLKNGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1). Em outra personificação, exenatida contém a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1. Em outra personificação, a exenatida contém uma sequência de aminácido tendo ao menos 70% de identidade em relação a SEQ ID NO: 1. Em outra 20 personificação, a exenatida contém uma sequência de aminoácidos com ao menos 80% de identidade em relação a SEQ ID NO: 1. Em outra personificação, a exenatida contém uma sequência de aminoácido com ao menos 90% de identidade em relação a SEQ ID NO: 1. Em outra personificação, a exenatida contém uma 25 sequência de aminoácido com ao menos 95% de identidade em relação à SEQ ID NO: 1. Em outra personificação, a exenatida contém uma sequência de aminoácido com ao menos 99% de identidade em relação a SEQ ID NO: 1.

Em outra invenção, formulação de exenatida oral ou retal é efetiva para terapia de diabetes. Em outra personificação, a formulação da exenatida oral ou retal da invenção aumenta a secreção de insulina. Em outra personificação, 5 a exenatida aumenta a secreção de insulina dependente da glicose. Em outra personificação, a formulação da exenatida oral ou retal da invenção suprime a alta secreção de glucagon. Em outra personificação, a formulação da exenatida oral ou retal da invenção diminui a taxa de esvaziamento gástrico. Em outra 10 personificação, a formulação da exenatida oral ou retal da invenção liga-se ao receptor de peptídeo 1 semelhante a glucagon do pâncreas. Em outra personificação, a formulação da exenatida oral ou retal da invenção reduz o consumo de alimento. Em outra personificação, a formulação da exenatida oral ou retal da 15 invenção causa perda de peso. Em outra personificação, a formulação da exenatida oral ou retal da invenção contém um efeito de sensitização da insulina. Em outra personificação, a formulação da exenatida oral ou retal da invenção melhora o controle glicêmico entre pacientes com diabetes tipo 2. Em outra 20 personificação, a formulação da exenatida oral ou retal da invenção melhora o controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo 2 tratados com sulfonilureia ou metformina, junta ou separada.

Em outra personificação, exenatida é Exendin-4 25 contendo sobreposição de 53% de sequência de aminoácidos via GLP-1 mamífero. Em outra personificação, a formulação oral ou retal contendo exenatida é resistente a degradação de DPP-IV. Em outra personificação, a formulação oral ou retal contendo exenatida

reduz a glicemia pós-prandial. Em outra personificação, a formulação oral ou retal contendo exenatida reduz a liberação de insulina e Amylin. Em outra personificação, a formulação oral ou retal contendo exenatida não é associada com ganho de peso. Em 5 outra personificação, a formulação oral ou retal contendo exenatida reduz concentrações de triglicerídeos pós-prandiais. Em outra personificação, a formulação oral ou retal contendo exenatida causa eventos menos adversos que a formulação injetável contendo exenatida. Em outra personificação, tratamento com a 10 formulação oral ou retal contendo exenatida não causa náusea. Em outra personificação, tratamento com formulação oral ou retal contendo exenatida causa apenas náusea leve. Em outra personificação, o tratamento com a formulação oral ou retal contendo inatidate não causa gastroparesia.

15 Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 10 mcg a 1 mg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 10 mcg a 25 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como 20 descrita aqui é de 25 mcg a 50 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 50 mcg a 60 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação descrita aqui é de 60 mcg a 70 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação 25 como descrita aqui é de 70 mcg a 80 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 80 mcg a 90 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 90 mcg a 100

mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 100 mcg a 110 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 100 mcg a 125 mcg. Em outra personificação, a 5 quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 125 mcg a 150 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 150 mcg a 175 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 175 mcg a 200 mcg. Em outra 10 personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 200 mcg a 220 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 220 mcg a 240 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 240 mcg a 260 15 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 260 mcg a 30 mcg.

Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 300 mcg a 350 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma 20 formulação como descrita aqui é de 350 mcg a 400 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 400 mcg a 450 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 450 mcg a 500 mcg. Em outra personificação, a quantidade de 25 Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 550 mcg a 600 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 600 mcg a 700 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como

descrita aqui é de 700 mcg a 800 mcg. Em outra personificação, a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 800 mcg a 900 mcg. Em outra personificação, a a quantidade de Exenatida em uma formulação como descrita aqui é de 900 mcg a 1 mg.

5 Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada uma vez por dia. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada duas vezes por dia. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada três vezes por dia. Em
10 10 outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada quatro vezes por dia. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada cinco vezes por dia. Em outra personificação, uma pessoa com conhecimento do assunto determina a dosagem da formulação de Exenatida como
15 descrita aqui. Em outra personificação, uma pessoa com conhecimento do assunto determina a dosagem diária da formulação de Exenatida como descrita aqui. Em outra personificação, uma pessoa com conhecimento do assunto determina o regime de dosagem diária da formulação de Exenatida como descrita aqui.

20 Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada ao menos 15 minutos antes de uma refeição. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada ao menos 30 minutos antes de uma refeição. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como
25 descrita aqui é tomada ao menos 45 minutos antes de uma refeição. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada ao menos 60 minutos antes de uma refeição. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é

tomada ao menos 75 minutos antes de uma refeição. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada ao menos 90 minutos antes de uma refeição. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada ao menos 100 minutos antes de uma refeição. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada ao menos 120 minutos antes de uma refeição. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada ao menos 150 minutos antes de uma refeição. Em outra personificação, a formulação de Exenatida como descrita aqui é tomada ao menos 180 minutos antes de uma refeição.

Em outra personificação, a formulação de Exenatida descrita aqui reduz os efeitos colaterais associados com uma forma de dosagem injetável contendo Exenatida. Em outra personificação, a formulação de Exenatida descrita aqui reduz a náusea como efeito colateral associado com uma forma de dosagem injetável contendo Exenatida. Em outra personificação, a formulação de Exenatida descrita aqui não reduz a náusea como efeito colateral associado com uma forma de dosagem injetável contendo Exenatida.

Em outra personificação, o uso de formas de dosagem de liberação sustentada (por exemplo, encapsulação de microliberação sustentada) permite que a frequência de tratamento seja reduzida a uma ou duas vezes por dia. Em outra personificação, a dosagem de exenatida é aumentada de forma correspondente com a diminuição da frequência de administração.

Cada quantidade de exenatida representa uma personificação separada da presente invenção. Métodos para medir

níveis de exenatida são bem conhecidos na arte. Em outra personificação, níveis de peptídeo C são medidos também, para terminar as contribuições relativas de exenatida endógena e exógena no aumento observado dos níveis de exenatida. Em outra 5 personificação, os níveis de exenatida são medidos por qualquer outro método conhecido na arte. Cada possibilidade representa uma personificação diferente da presente invenção.

Em algumas personificações, ácido graxo ômega 3 é derivado de fontes vegetais, tais como raiz de chia, perila, 10 linho, nozes, beldroega, amora alpina, hippophae e cânhamo. Em algumas personificações, os ácidos graxos ômega 3 podem também ser encontrados na fruta o açaí. Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 foi fornecido na forma de ácido graxo ômega 3 sintético. Em uma personificação, o ácido graxo ômega 3 dos 15 métodos e composições da presente invenção foi fornecido à composição na forma de óleo de peixe. Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 foi fornecido na forma de óleo de canola. Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 foi fornecido na forma de óleo de semente de linho. Em outra personificação, o ácido 20 graxo ômega 3 foi fornecido na forma qualquer outra fonte rica em ácido graxo ômega 3 conhecida na arte. Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 foi fornecido na forma de ácido graxo ômega 3 sintético. Cada forma dos ácidos graxos ômega 3 representa uma personificação separada da presente invenção.

25 Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 dos métodos e composições da presente invenção é um ácido graxo ômega 3 poli-insaturado. Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 é DHA, um ácido graxo ômega 3 poli-insaturado, com 22

carbonos e também chamado ácido 4, 7, 10, 13, 16, 19 docosahexanoico. Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 é um ácido alinolênico (ácido 9, 12, 15- 10 octadecatrienoico). Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 é um ácido 5 estearídônico (ácido 6, 9, 12, 15-octadecatetraenoico). Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 é um ácido eicosatrienoico (ETA; ácido 11, 14, 17 eicosatrienoico). Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 é um ácido eicosatetraenoico (ácido 8, 11, 14, 17-eicosatetraenoico). Em 10 uma personificação, o ácido graxo ômega 3 é um ácido eicosapentaenoico (EPA; ácido 5, 8, 11, 1417-eicosapentaenoico). Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 é um ácido eicosahexaenoico (também chamado de "EPA"; ácido 5, 7, 9, 11, 14, 17-eicosahexaenoico). Em outra personificação, o ácido graxo 15 ômega 3 é um ácido docosapentaenoico (DPA; ácido 7, 10, 13, 16, 19 docosapentaenoico). Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 é um ácido tetracosahexaenoico (ácido 6, 9, 12, 15, 18, 21-tetracosahexaenoico). Em outra personificação, o ácido graxo ômega 3 é qualquer outro ácido graxo ômega 3 conhecido na arte. 20 Cada ácido graxo ômega 3 representa uma personificação separada da presente invenção.

Em outra personificação, composições desta invenção incluem ainda um inibidor de 25 protease. Em outra personificação, composições desta invenção incluem uma combinação de ao menos dois inibidores de protease. Como fornecido aqui, inibidores de protease aumentam a capacidade dos ácidos graxos ômega 3 de proteger a exenatida e facilitar sua absorção pelo intestino.

Em algumas personificações, o inibidor de protease inibe o funcionamento das peptidases. Em uma personificação, inibidores de protease aumentam a capacidade dos ácidos graxos ômega 3 de proteger a proteína da presente invenção 5 e facilitam a sua absorção pelo intestino. Em algumas personificações, o inibidor de protease da presente invenção é uma proteína. Em algumas personificações, inibidores de protease incluem inibidores de protease cisteína, inibidores de protease serina (serpins), inibidores de tripsina, inibidores de protease 10 treonina, inibidores de protease de protease aspártica, inibidores de protease metallo. Em algumas personificações, inibidores de protease incluem inibidores de suicídio, inibidor de estado de transição ou agentes de quelatização.

Em uma personificação, o inibidor de protease é 15 inibidor de tripsina de soja (SBTI). Em outra personificação, o inibidor de protease é AEBSF-HCl. Em outra personificação, o inibidor é ácido (ípsilon)-aminocaproico. Em outra personificação, o inibidor é (alfa) 1-antiquimotipsina. Em outra personificação, o inibidor é analgésico. Em outra personificação, o inibidor é 20 antitrombose HI. Em outra personificação, o inibidor é (alfa) 1-antitripsina (inibidor de [alfa] 1-proteinase). Em outra personificação, o inibidor é APMSF-HCl (4-amidinofenil-metano sulfônico-fmorida). Em outra personificação, o inibidor é esprotoxina. Em outra personificação, o inibidor é benzamidina- 25 HCl. Em outra personificação, o inibidor é quimostatina. Em outra personificação, o inibidor é DFP (diisopropilfluoro-fosfato). Em outra personificação, o inibidor é leupeptina. Em outra personificação, o inibidor é PEFABLOC® SC (4-(2-aminoetil)-

benzenesulfonil fluoreto cloridrato). Em outra personificação, o inibidor é PMSF (fenilmetil sulfonilo fluoreto). Em outra personificação, o inibidor é TLCK (1-cloro-3-tosilamida-7-amino-2-heptanona HCl). Em outra personificação, o inibidor é TPCK (1-cloro-3-tosilamida-4-fenil-2-butanona). Em outra personificação, o inibidor é inibidor de tripsina da clara de ovo (Ovomucoid). Em outra personificação, o inibidor é inibidor de tripsina da soja. Em outra personificação, o inibidor é aprotinina. Em outra personificação, o inibidor é isetionato de pentamidina. Em outra personificação, o inibidor é pepstatina. Em outra personificação, o inibidor é guanídio. Em outra personificação, o inibidor é alfa2-macroglobulina. Em outra personificação, o inibidor é um agente quelatizador de zinco. Em outra personificação, o inibidor é acetato de iodo. Em outra personificação, o inibidor é zinco.

15 Cada possibilidade representa uma personificação diferente da presente invenção.

Em outra personificação, a quantidade de inibidor de protease utilizado nos métodos e composições da presente invenção é de 0,1 mg/unidade de dosagem. [0038] Em outra personificação, a quantidade de inibidor de protease é de 0,2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade de inibidor de protease é de 0,3 mg/unidade de dosagem. [0038] Em outra personificação, a quantidade de inibidor de protease é de 0,4 mg/unidade de dosagem. [0038] Em outra personificação, a quantidade de inibidor de protease é de 0,6 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade de inibidor de protease é de 0,8 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade de inibidor de protease é de 1 mg/unidade de dosagem. Em outra

personificação, a quantidade é de 1,5 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 2,5 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 3 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 5 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 7 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 10 mg/unidade de dosagem.

Em outra personificação, a quantidade é de 12 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 15 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 20 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 30 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade de inibidor é de 50 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 70 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 100 mg/unidade de dosagem.

Em outra personificação, a quantidade é de 0,1-1 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade de inibidor de protease é de 0,2-1 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,3-1 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,5-1 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,1-2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,2-2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,3-2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,5-2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 1-2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 1-10 mg/unidade de

dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 2-10 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 3-10 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 5-10 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a 5 quantidade é de 1-20 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 2-20 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 3-20 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 5-20 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 10 10-20 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 10-100 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 20-100 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 30-100 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 50-100 mg/unidade de 15 dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 10-200 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 20-200 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 30-200 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 50-200 mg/unidade de dosagem. Em 20 outra personificação, a quantidade é de 100-200 mg/unidade de dosagem.

Em outra personificação, a quantidade de inibidor de protease utilizado nos métodos e composições da presente invenção é de 1.000 k.i.u. (unidades de desativação de 25 calicreína)/pílula. Em outra personificação, a quantidade é de 10 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 12 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 15 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra

personificação, a quantidade é de 20 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 30 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 40 k.i.u./unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 50 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 70 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 100 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 150 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 200 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 300 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 500 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 700 k.i.u./unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 1.500 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 3.000 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 4.000 k.i.u/unidades de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 5.000 k.i.u/unidades de dosagem.

Cada quantidade de inibidor de protease representa uma personificação separada da presente invenção.

Em outra personificação, a protease alvo do inibidor de protease dos métodos e composições desta invenção é a protease serina. Em outra personificação, é a tripsina. Em outra personificação, é a quimotripsina. Em outra personificação, é a carboxipeptidase. Em outra personificação, é a aminopeptidase. Em outra personificação, a protease é qualquer outra protease que atue no duodeno ou intestino delgado. Cada possibilidade representa uma personificação diferente da presente invenção.

Em outra personificação, composições da presente invenção incluem uma substância que aumenta a absorção de exenatida pela barreira da mucosa intestinal. Essa substância é chamada de "aumentador". Como fornecido aqui, aumentadores, quando usados com ácidos graxos ômega 3, aumentam a capacidade da exenatida de ser absorvida pelo intestino.

Em uma personificação, o aumentador é didecanoilfosfatidilcolina (DDPC). Em outra personificação, o aumentador é um agente quelatizador como ácido etilenediaminatetraacético (EDTA) ou ácido 15 egtázico (EGTA). Em uma personificação preferencial, EDTA é EDTA de sódio. Em algumas personificações, o aumentador é doador de NO. Em algumas personificações, o aumentador é ácido da bile, forma conjugaa com glicina do ácido da bile ou um sal metálico alcalino. Em uma personificação, aumento da absorção é conseguido pela utilização de uma combinação de a-galactosidase e p-mananase. Em algumas personificações, o aumentador é um ácido graxo tão como caprato de sódio. Em uma personificação, o aumentador é glicocolato de sódio. Em uma personificação, o aumentador é salicilato de sódio. Em uma personificação, o aumentador é n-dodecil-PD- maltopiranosida. Em algumas personificações, surfactantes servem como aumentador de absorção. Em uma personificação, o aumentador é quitisana, tal como N,N,N-trimetil quitosana cloreto (TMC).

Em uma personificação, doadores de NO desta invenção incluem 3-(2-hidroxil-1-(1-metiletil)-2-nitrosohidrazina-2-nitrosohidrazina)-25 etahanmina, ou S-Nitroso-N-acetilpenicilamina.

Em outra personificação, o ácido da bile é ácido cólico. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido quenodeoxicólico. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido taurocólico. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido 5 tauroquenodeoxicólico. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido glicocólico. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido glicoquenocólico. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido 3 beta-monocloridrato. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido litocólico.

10 Em outra personificação, o ácido da bile é ácido beta-colânico. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido 3,12-diol-7-ona-5 beta-colânico. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido 3 alfa-hidroxi-12-quetocólico. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido 3 beta-hidroxi-12-15 quetocólico. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido 12 alfa-3 beta-dihidrocólico. Em outra personificação, o ácido da bile é ácido ursodesoxicólico.

Em uma personificação, o aumentador é surfactante noniônico. Em uma personificação, o aumentador é agente ativo de 20 superfície éter polioxietileno noniônico (por exemplo, um que tem HLB entre 6 e 19, com o número médio de unidades de polioxietileno sendo entre 4 e 30). Em outra personificação, o aumentador é agente ativo de superfície aniónico. Em outra personificação, o aumentador é agente ativo de superfície 25 catiônico. Em outra personificação, o aumentador é agente ativo de superfície anfolítico. Em uma personificação, surfactantes zwitteriônicos como acilcarnitina servem como aumentadores de absorção.

Em outra personificação, a quantidade de aumentador utilizado nos métodos e composições da presente invenção é de 0,1 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade de aumentador é de 0,2 mg/unidade de dosagem. Em 5 outra personificação, a quantidade de é de 0,3 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,4 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,6 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade de é de 0,8 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade de inibidor de protease é de 1 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 1,5 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 2,5 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 3 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 5 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 7 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 10 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade de inibidor de protease é de 12 mg/unidade de 20 dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 15 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 20 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 30 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade de inibidor é de 50 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a 25 quantidade é de 70 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 100 mg/unidade de dosagem.

Em outra personificação, a quantidade de aumentador é de 0,1-1 mg/unidade de dosagem. Em outra

personificação, a quantidade de aumentador é de 0,2-1 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,3-1 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,5-1 mg/unidade de dosagem. Em outra
5 personificação, a quantidade é de 0,1-2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,2-2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,3-2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 0,5-2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a
10 quantidade é de 1-2 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 1-10 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 2-10 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 3-10 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é
15 de 5-10 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 1-20 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 2-20 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 3-20 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 5-20 mg/unidade de dosagem. Em
20 outra personificação, a quantidade é de 10-20 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 10-100 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 20-100 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 30-100 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 50-
25 100 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 10-200 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 20-200 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 30-200 mg/unidade de dosagem. Em outra

personificação, a quantidade é de 50-200 mg/unidade de dosagem. Em outra personificação, a quantidade é de 100-200 mg/unidade de dosagem.

Cada tipo e quantidade de aumentador representam 5 uma personificação separada da presente invenção.

Em outra personificação, composições desta invenção incluem uma cobertura que inibe a digestão do composto no estômago de uma pessoa

Em uma personificação, cobertura inibe a digestão 10 do composto no estômago de uma pessoa Em uma personificação, as formas de dosagem cobertas desta invenção liberam a droga quando pH vai para a faixa de alcalino. Em uma personificação, o revestimento é único; já nas outras personificações a cobertura é aplicada em várias camadas. Em uma personificação, a cobertura é um polímero bicoadesivo

15 que se liga seletivamente à mucosa intestinal e assim permite a liberação da droga no lado em que está ligado. Em uma personificação, a cobertura entérica é uma cobertura de filme entérica. Em algumas personificações, a cobertura inclui polissacarídeo biodegradável, quitosanam aquoso aquatérico, cobertura de água ECD, polímero azo,

20 ftalato acetado de celulose, trimeliato acetato de celulose, ftalato hidroxipropilmetyl de celulose, gelatina, ftalato acetato de polivinil, hidrogel, pulsincap ou uma combinação desses. Em uma personificação, a cobertura sensível ao pH é usada de acordo com o local e/ou perfil de liberação desejado de acordo com o conhecimento

25 do especialista.

Em uma personificação, a cobertura é uma cobertura entérica. Métodos para a cobertura entérica são bem conhecidos na área, e são descritos, por exemplo, m Siepmann F,

Siepmann J et al, Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: importance of the particle size. J Control Release 2005; 105(3): 226-39; e Huyghebaert N, Vermeire A, Remon JP. In vitro evaluation of coating polymers for enteric coating and human ileal targeting. Int J Pharm 2005; 298(1): 26-37. Cada método representa uma personificação diferente da presente invenção.

Em outra personificação, Eudragit®, um polímero acrílico, é usado como a cobertura entérica. O uso de polímeros acrílicos para a cobertura de preparados farmacêuticos é bem conhecido na área. Polímeros Acrílicos Eudragit tem sua confiança comprovada e não são absorvidos ou metabolizados pelo corpo, mas sim eliminados.

Em outra personificação, a cobertura é de gelatina. Em outra personificação, microencapsulamento é usado para proteger a exenatida contra decomposição no estômago. Métodos para aplicar uma cobertura de gelatina para microencapsulamento são bem conhecidos na área. Cada método representa uma personificação diferente da presente invenção.

Em outra personificação, a cobertura é de filme. Em outra personificação, a cobertura é 10 etilcelulose. Em outra personificação, a cobertura é dispersão à base de água de etilcelulose, por exemplo, hidroxipropilmetylcelulose (FfPMC) E15. Em outra personificação, a cobertura é resistente ao estômago, por exemplo, um polímero contendo grupos de ácido carboxílico como grupo funcional. Em outra personificação, a cobertura é de matriz monolítica. Em outra personificação, a cobertura é um éter de celulose (por exemplo, hipromelose (HPMC)). Cada tipo de cobertura representa uma personificação diferente da presente invenção.

Em outra personificação, formas de dosagem de múltiplas partículas são usadas para inibir digestão do composto no estômago.

Cada tipo de cobertura, forma de dosagem etc. que 5 inibe digestão da composição no estômago representa uma personificação diferente desta invenção.

Em outra personificação, esta invenção oferece um método para administração oral ou retal de exenatida a um sujeito, pela qual uma fração substancial da exenatida retém sua atividade 10 após a absorção, pela barreira da mucosa intestinal ou pela barreira da mucosa retal de tal sujeito, consistindo de administração oral ou retal a um sujeito de uma composição farmacêutica contendo a exenatida e um inibidor de protease, administrando assim exenatida oral ou retalmente a um indivíduo.

15 Em outra personificação, esta invenção oferece um método para administração oral ou retal de exenatida a um sujeito, pela qual uma fração substancial da exenatida retém sua atividade após a absorção, pela barreira da mucosa intestinal ou pela barreira da mucosa retal de tal sujeito, consistindo de administração oral ou 20 retal a um sujeito de uma composição farmacêutica contendo a supracitada exenatida e um ácido graxo ômega 3.

Em outra personificação, esta invenção oferece um método para tratar diabete mellitus em um sujeito, consistindo de administração oral ou retal ao sujeito de uma composição 25 farmacêutica contendo exenatida e um ácido graxo ômega 3, assim tratando o diabete mellitus.

Em uma personificação, o diabete mellitus é do Tipo I. Em outra personificação, o diabete mellitus é do Tipo II.

Em outra personificação, o diabete mellitus é do tipo dependente de insulina. Em outra personificação, o diabete mellitus não é do tipo dependente de insulina. Em outra personificação, o diabete mellitus é qualquer outro tipo de diabetes conhecido na área. Cada 5 possibilidade representa uma personificação diferente da presente invenção.

Em uma personificação, seis tratamentos por dia do composto de exenatida são administrados. Em outra personificação, cinco tratamentos por dia do composto de exenatida 10 são administrados. Em outra personificação, quatro tratamentos por dia do composto de exenatida são administrados. Em outra personificação, três tratamentos por dia do composto de exenatida são administrados. Em outra personificação, dois tratamentos por dia são administrados. Em outra personificação, quatro tratamentos 15 por dia são administrados. Em outra personificação, um tratamento por dia é administrados. Em outra personificação, mais de quatro tratamentos por dia são administrados. Cada possibilidade representa uma personificação diferente da presente invenção.

Em outra personificação, após a administração 20 oral ou retal de exenatida a pacientes com diabetes tipo 2, concentrações de plasma de exenatida aumentarão rapidamente e atingirão o pico em 1,5-3 horas. Em outra personificação, após a administração oral ou retal da exenatida, as concentrações são mensuráveis por aproximadamente 10 horas após a dose.

25 Em outra personificação, após 2 dias de administração oral ou retal de exenatida, é observada uma redução no HbA1C médio. Em outra personificação, após 3 dias de administração oral ou retal de exenatida, é observada uma redução

no HbA1C médio. Em outra personificação, após 4 dias de administração oral ou retal de exenatida, é observada uma redução no HbA1C médio. Em outra personificação, após 5 dias de administração oral ou retal de exenatida, é observada uma redução no HbA1C médio.

Em outra personificação, dose de 20-300 mcg administrada antes de uma refeição resulta em redução das excursões de glicose pós-prandial. Além disso, a incidência de glicose baixa transitória foi maior quando os pacientes receberam a exenatida após uma refeição. Em outra personificação, exenatida 20-300 mcg deve ser administrada até 180 minutos antes da refeição. Em outra personificação, exenatida 20-300 mcg deve ser administrada até 150 minutos antes da refeição. Em outra personificação, exenatida 20-300 mcg deve ser administrada até 120 minutos antes da refeição. Em outra personificação, exenatida 20-300 mcg deve ser administrada até 90 minutos antes da refeição. Em outra personificação, exenatida 20-300 mcg deve ser administrada até 60 minutos antes da refeição. Em outra personificação, exenatida 20-300 mcg deve ser administrada até 30 minutos antes da refeição.

Em outra personificação, Exenatida é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1. Em outra personificação, Exenatida é indicada para tratamento de diabetes mellitus (DM) tipo 2 em combinação com metformina e/ou sulfonilureia em pacientes que não atingiram controle glicêmico adequado em doses máximas toleradas. Em outra personificação, Exenatida é indicada para o tratamento de diabetes mellitus (DM) tipo 2 em combinação com metformina. Em outra personificação,

Exenatida é indicada para o tratamento de diabetes mellitus (DM) tipo 2 em combinação com sulfonilureia. Em outra personificação, a Exenatida da invenção é formulada em uma forma de dosagem única em combinação com sulfonilureia. Em outra personificação, a Exenatida da invenção é formulada em uma forma de dosagem única em combinação com metformina.

Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis devido a suas propriedades farmacológicas. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção possuem atividade de redução de níveis de glucagon. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção suprimem a atividade do glucagon. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção suprimem a secreção de glucagon, como evidenciado pela capacidade de diminuir os níveis de glucagon em animais e humanos. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são usadas para tratar condições ou doenças que podem ser aliviadas reduzindo os níveis de glucagon e suprimindo a sua secreção.

Os compostos referidos acima podem formar sais com vários ácidos e bases inorgânicos e orgânicos. Tais sais incluem sais preparados com ácidos orgânicos e inorgânicos, por exemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfônico, ácido toluenosulfônico, ácido maleico, ácido fumárico e ácido camforsulfônico. Sais preparados com bases incluem sais de amônia, sais de metais alcalinos, por exemplo, sais de sódio e potássio, e sais de terra alcalino, por exemplo, sais de cálcio e magnésio. Sais de acetato, cloridrato e trifluoroacetado são preferenciais.

Os sais podem ser formar por meios convencionais, como a reação de ácido ou base livre com o produto com um ou mais equivalente da base ou ácido apropriado em um solvente ou meio no qual o sal seja insolúvel, ou em um solvente como água que é depois removido em 5 vácuo ou por secagem de congelamento ou trocando íons com um sal existente por outro íon em uma resina de troca de íons adequada.

OBESIDADE E HIPERNUTRIÇÃO

Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para prevenir a obesidade. Em outra 10 personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para prevenir excesso de tecido adiposo. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para prevenir riscos à saúde associados com o consumo de alimentos. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis 15 para prevenir doenças associadas com a obesidade como diabetes Tipo 2, risco cardíaco maior, hipertensão, aterosclerose, artrite degenerativa e incidência aumentada de complicações em cirurgias envolvendo anestesia geral. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para prevenir doenças 20 associadas com a obesidade como diabetes Tipo 2, risco cardíaco maior, hipertensão, aterosclerose, artrite degenerativa e incidência aumentada de complicações com cirurgias envolvendo anestesia geral. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para reduzir o risco de de desenvolver 25 doenças associadas com a obesidade como diabetes Tipo 2, risco cardíaco maior, hipertensão, aterosclerose, artrite degenerativa e incidência aumentada de complicações com cirurgias envolvendo anestesia geral.

Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para o controle do peso. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para manter o peso. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para reduzir o consumo de alimento. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para reduzir o consumo de alimento em sujeitos obesos. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para diminuir o nível de glicose no plasma. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para diminuir o nível de lipídios no plasma. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para prevenir a hipernutrição. Em outra personificação, formulações de Exenatida desta invenção são úteis para tratar a hipernutrição.

Em outra personificação, pode ser observado que um meio efetivo de reduzir o consumo de alimento é um desafio enorme, e um método de tratamento superior seria de grande utilidade. Esse método, e compostos e composições contendo Exenatida com essa utilidade, foram inventados e são descritos aqui. Qualquer um dos métodos nesta invenção pode utilizar, em várias personificações, qualquer uma das composições desta invenção.

Em outra personificação, esta invenção fornece uma composição para administração oral ou retal de exenatide, contendo uma proteína de exenatide e um inibidor de protease, pelo qual uma fração substancial da exenatide retém a atividade enzimática após absorção pela barreira da mucosa intestinal de um

sujeito. Em outra personificação, esta invenção fornece uma composição para administração oral ou retal de exenatide, contendo uma proteína de exenatide e um aumentador, pelo qual uma fração substancial da exenatide retém a atividade enzimática após 5 absorção pela barreira da mucosa intestinal de um sujeito. Em outra personificação, esta invenção fornece uma composição para administração oral ou retal de exenatide, contendo uma proteína de exenatide e um ácido graxo ômega 3, pelo qual uma fração substancial da exenatide retém a atividade enzimática após 10 absorção pela barreira da mucosa intestinal de um sujeito.

Em uma personificação, esta invenção fornece o uso de exenatide e um inibidor de protease na fabricação de um medicamento para administração oral ou retal de exenatide a um sujeito, pelo qual uma fração substancial da exenatide retém a 15 atividade enzimática após absorção pela barreira da mucosa intestinal de um sujeito. Em uma personificação, esta invenção fornece o uso de exenatide e um inibidor de protease na fabricação de um medicamento para administração oral ou retal de exenatide a um sujeito, pelo qual uma fração substancial da exenatide retém a 20 atividade enzimática após absorção pela barreira da mucosa intestinal de um sujeito. Em uma das personificações, esta invenção fornece uso do exenatide e ácido graxo ômega 3 na fabricação de um medicamento para administração oral ou retal de exenatide para um sujeito, no qual uma fração substancial de 25 exetanida retém sua atividade após absorção pela barreira da mucosa intestinal do sujeito.

Em uma personificação, esta invenção fornece o uso de uma proteína de exenatide e um inibidor de protease na

fabricação de um medicamento para tratamento de diabetes mellitus em um sujeito. Em uma personificação, esta invenção fornece o uso de uma proteína de exenatide e um aumentador na fabricação de um medicamento para tratamento de diabetes mellitus em um sujeito. Em 5 uma personificação, esta invenção fornece o uso de uma proteína de exenatide e um ácido graxo ômega 3 na fabricação de um medicamento para tratamento de diabetes mellitus em um sujeito.

Em outra personificação, diferentes constituintes de composições da presente composição são absorvidos a diferentes 10 taxas pelo lúmen do intestino para a corrente sanguínea. A absorção do ácido da bile, em uma personificação, é significativamente mais rápido que a absorção de exenatide.

Para esta razão, em outra personificação, um regime de droga envolvendo ingestão de um par de pilulas em 15 intervalos espaçados, por exemplo, uma segunda pilula contendo uma concentração maior de aumentador é tomada em um intervalo definido (por exemplo 30 minutos) após a primeira pilula. Em outra personificação, certos constituintes são microencapsuladas para aumentar a absorção de exenatide no sistema.

20 Em uma personificação, um procolo de tratamento para a presente invenção é terapêutico. Em outra personificação, o protocolo profilático. Cada possibilidade representa uma personificação diferente da presente invenção.

Em outra personificação, esta invenção fornece 25 administração oral ou retal de exenatide que é comparável a formas de dosagem injetável anterior. Em outra personificação, esta invenção fornece administração oral ou retal superior de exenatide que é comparável a formas de dosagem injetável anterior. [0078] Em

outra personificação, esta invenção fornece administração oral ou retal de exenatide que é comparável a formas de dosagem injetável anterior. Em outra personificação, administração oral ou retal de exenatide fornece melhor conformidade que formas injetáveis. Em 5 outra personificação, administração oral ou retal de exenatide fornece menos efeitos colaterais que formas injetáveis.

Em outra personificação, carregadores/diluentes sólidos para uso em métodos e composições desta invenção incluem, mas não se limitam a, goma, amido (exemplo, amido de milho, amido 10 pré-gelatinizado), um açúcar (por exemplo, lactose, manitol, sucrose, dextrose), um material celulósico (por exemplo, celulose microcristalina), um acrilato (por exemplo, poletilacrilato), carbonato de cálcio, óxido de magnésio, talco ou misturas desses.

Em outra personificação, as composições incluem 15 também ligadores (por exemplo, acácia, amido de milho, gelatina, carbomer, etil celulose, goma, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, providone) agentes de desintegração (por exemplo, amido de milho, amido de batata, ácido algínico, dióxido de silicone, sódio de crospovidone, goma, glicolato de amido de sódio), 20 amortecedores (por exemplo, Tris-HCL, acetato, fosfato) de vários pH e força iônica, aditivos como albumina ou gelatina para prevenir absorção em superfícies, detergentes (por exemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sais de ácido da bile), inibidores de protease, surfactantes (por exemplo, lauril sulfato de sódio), aumentadores de 25 permeamento, agentes de solubilização (por exemplo, glicerol, glicerol de polietileno), antioxidantes (por exemplo, ácido ascórbico, metabissulfato de sódio, hidroxianisole butilado), estabilizadores (por exemplo, hidroxipropil celulose,

hidroxipropilmetyl celulose), agentes de aumento da viscosidade (por exemplo, carbômero, dióxido de silicone coloidal, etil celulose, goma), adoçantes (por exemplo, aspartame, ácido cítrico), preservativos (por exemplo, Thimerosal, álcool benzil, parabenos), 5 lubrificantes (por exemplo, ácido esteárico, estearato de magnésio, glicol de polietileno, lauril sulfato de sódio), substâncias para auxiliar o fluxo (por exemplo, dióxido de silicone coloidal), plasticizantes (por exemplo, dietyl ftalato, trietyl citrato), emulsificantes (por exemplo, carbômero, hidroxipropil celulose, 10 lauril sulfato de sódio), coberturas de polímero (por exemplo, poloxâmeros ou poloxaminas), agentes de formação de cobertura e filme (por exemplo, etil celulose, acrilatos, polimetacrilatos) e ou ajudantes. Cada um dos excipientes acima representa uma personificação diferente da presente invenção.

15 Em algumas personificações, as formas de dosagem desta invenção são formuladas para obter um perfil de lançamento imediato, um perfil de lançamento estendido ou um perfil de lançamento retardado. Em algumas personificações, o perfil de lançamento da composição é determinado ao usar excipientes 20 específico, por exemplo, como ligadores, desintegrantes, preenchedores ou materiais de cobertura. Em uma personificação, a composição é formulada para obter um perfil de lançamento particular como é de conhecimento dos especialistas da área.

Em outra personificação, a formulação oral ou 25 retal desta invenção é formulado para obter uma liberação sustentada da Exenatide. Em outra personificação, a formulação oral ou retal desta invenção é formulada para obter uma liberação imediata da Exenatide. Em outra personificação, a formulação oral

ou retal desta invenção é formulada para obter uma liberação lenta da Exenatide. Em outra personificação, a formulação oral ou retal desta invenção é formulada para obter uma combinação de liberação sustentada e imediata de Exenatide. Em outra personificação, a 5 taxa de liberação da Exenatide pode ser manipulada por vários métodos conhecidos pelos especialistas.

Em uma personificação, a composição é formulada como uma forma de dosagem oral. Em uma personificação, a composição é uma forma de dosagem oral sólida contendo tabletes, 10 tabletes mastigáveis, supositórios ou cápsulas. Em uma personificação, as cápsulas são de gelatina.

Em outras personificações, coberturas de liberação controlada ou sustentada utilizadas em métodos e composições desta invenção incluem formulação em depósitos 15 lipofílicos (por exemplo, ácidos graxos, ceras, óleos).

As composições também incluem, em outra personificação, incorporação do material ativo em preparações particulares de compostos poliméricos como ácido poliláctivo, ácido policólico, hidrogéis etc, ou em lipossomas, microemulsões, 20 micelas, vesículas unilamelar ou multilamear, fantasma de eritrócito ou esfereoplastos) Tais composições influenciam o estado físico, solubilidade, estabilidade, taxa de lançamento in vivo e taxa de liberação in vivo. Em outra personificação, composições de partículas dos ingredientes ativos são cobertos com 25 polímeros (por exemplo, poloxâmeros ou poloxaminas)

Em outra personificação, as composições contendo exenatide e ácido graxo ômega 3 são entregues em uma vesícula, por exemplo, um lipossoma (ver Langer, Science 249:1527-1533 (1990);

Treat et al., in 5 Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez- Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; ver ibid em geral).

5 A preparação de compostos farmacêuticos que contenham um componente ativo, por exemplo misturando, granulando, formando tabletes, é bem entendida na área. Os ingredientes terapêuticos ativos são geralmente misturados com excipientes que são farmaceuticamente aceitáveis e compatíveis com ingredientes 10 ativos. Para administração oral, os ingredientes ativos de composições desta invenção são misturados com aditivos habituais para este propósito, como veículos, estabilizadores, diluentes inertes e convertido por métodos habituais em formas adequadas para administração, como tabletes, tabletes cobertos, cápsulas de 15 gelatina mole ou dura, soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas.

Em outra personificação, composições desta invenção inclui ainda uma base. Em outra personificação, a base usada na composição farmacêutica desta invenção pode ser as bases de supositórios conhecidas para administração intrarretal. Em 20 algumas personificações, base inclui óleos e gorduras contendo triglicérides como componentes principais, tais como manteiga de cacau, manteiga de palma, óleo de palmito, óleo de coco, óleo de coco fracionado, banha e WITEPSOL.RTM, ceras como lanolina e lanolina reduzida, hidrocarbonetos como vaselina, esqualeno, 25 esqualano e parafina líquida; ácidos graxos de cadeia longa a média, como ácido caprílico, ácido láurico, ácido esteárico e ácido oleico; alcoóis superiores como álcool liural, cetanol e álcool estearil; ésteres de ácido graxo como estearato de butil e

malonato de dilauril; ésteres de ácidos carboxílicos de cadeia média a longa de glicerina como trioleína e tristearina; ésteres de ácido carboxílico com substituição de glicerina como acetoacetato de glicerina; e glicóis de poletileno e seus derivados como macrogol e cetomacrogol. Podem ser usados individualmente ou em combinação de dois ou mais.

Em algumas personificações, a composição desta invenção pode incluir um agente ativo de superfície, preservativo, agente colorífico, que são geralmente usados em supositórios.

10 Em outra personificação, as formas de dosagem de unidade da composição farmacêutica desta invenção inclui um supositório sólido como base de gordura sólida que, quando administrada pelo reto, torna-se fluível dentro do reto, como manteiga de cacau e WITEPSOL, um supositório sólido tendo como 15 base uma substância sólida hidrofilica, que se torna fluível no reto na mesma maneira, como macrogol, e um supositório de cápsula de gelatina tendo uma substância normalmente líquida (a temperatura ambiente) como triglicerídeos de ácido graxo neutro e óleos vegetais como base e coberto com filme de gelatina.

20 Cada um dos aditivos acima, excipientes, formulações e métodos de administração representa uma personificação separada desta invenção.

Em uma personificação, o termo "tratar" significa curar uma doença. Em outra personificação, "tratar" significa 25 prevenir uma doença. Em outra personificação, "tratar" significa reduzir a incidência de uma doença. Em outra personificação, "tratar" significa amenizar os sintomas de uma doença. Em outra personificação, "tratar" significa induzir a remissão. Em outra

personificação, "tratar" significa diminuir a progressão de uma doença.

SEÇÃO DETALHES EXPERIMENTAIS

ANIMAIS

5 Cães beagle machos pesando cerca de 9 kg foram usados em todos os experimentos conforme abaixo.

EXEMPLO 1

PROTEÇÃO DE EXENATIDE DE PROTEASES E ADMINISTRAÇÃO COM SUCESSO PELO DUODENO DOS CÃES

10 MATERIAIS E MÉTODOS EXPERIMENTAIS

FORMULAÇÕES

(1) Uma formulação contendo 150 miligramas (mg) Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg inibidor de tripsina de soja (SBTI; Sigma), 50 ug exenatide e 0,8 milímetros (ml) de óleo de peixe foi preparada.

(1) Uma formulação contendo 150 miligramas (mg) Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg inibidor de tripsina de soja (SBTI; Sigma), 100 ug exenatide e 0,8 milímetros (ml) de óleo de peixe foi preparada.

20 (3) Uma formulação contendo 150 miligramas (mg) Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg inibidor de tripsina de soja (SBTI; Sigma), 0,8 ml de óleo de peixe foi preparada.

RESULTADOS

25 Para testar se exenatide pode ser protegido da absorção pelo duodeno, a formulação 1 (tratamento) ou 3 (controle) foram administradas diretamente o duodeno de cães beagle de 9 kg ou por endoscopia em porcos de 16 kg.

Todos os cães e porcos receberam 40 ml de solução de glicose 50%. Glicose sanguínea foi medida a cada 5 minutos após a administração. Como mostrado na tabela 1 abaixo, os níveis de glicose sanguínea foram significativamente reduzidos com exenatide.

5 A capacidade da fórmula 1 de reduzir substancialmente os níveis de glicose sanguínea é mostrada também na figura 1 em cães. Resultados similares foram obtidos em porcos. Além disso, a Figura 3 mostra que uma forma de dosagem oral de Exendin-4 pode substituir formas de dosagem injetáveis de Exendin-
10 4 (ver Exemplo 2) na redução de níveis de glicose sanguínea.

Tabela 1. Concentrações de glicose sanguínea após administração de exenatide pelo duodeno no experimento 1.

Tempo (min.)	Glicose em miligramas/decilitro (mg/dL) em cães tratados com formulação do tratamento 1.	Glicose em miligramas/decilitro (mg/dL) em cães tratados com formulação do tratamento 3.
0	69	69
10	93	97
20	89	131
30	93	159
40	111	156
50	94	139
60	103	134

Tempo (min.)	Glicose em miligramas/decilitro (mg/dL) em cães tratados com formulação do tratamento 1.	Glicose em miligramas/decilitro (mg/dL) em cães tratados com formulação do tratamento 3.
70	104	112
80	118	117
90	105	84
100	90	88
110	94	80
120	92	73

Portanto composições orais contendo um inibidor de protease e Na-EDTA podem proteger a exenatide de proteases no intestino delgado e permitir absorção direta da exenatide administrada oralmente.

5

EXEMPLO 2 FORMAS DE DOSAGEM INJETÁVEIS COMPARADAS

COM FORMAS DE DOSAGEM

RETAL E ORAL

MATERIAIS E MÉTODOS EXPERIMENTAIS

FORMULAÇÃO

10

As seguintes formulações foram preparadas

(1) Uma formulação injetável contendo 2,5 ug de Byetta comercial.

(2) Uma formulação injetável contendo 2,5 ug de Byetta GeneScript (Piscataway, NJ).

(3) Uma formulação oral contendo 150 miligramas (mg) Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg inibidor de tripsina de soja (SBTI; Sigma), 50 ug exenatide (GeneScript (Piscataway, NJ)) e 0,8 milímetros (ml) de óleo de peixe.

5 (4) Uma formulação oral contendo 150 miligramas (mg) Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg inibidor de tripsina de soja (SBTI; Sigma), 0,8 ml de óleo de peixe.

10 (5) Uma cápsula de gelatina sólida contendo 150 miligramas (mg) Na-EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 125 mg inibidor de tripsina de soja (SBTI; Sigma), 50 ug exenatide (GeneScript (Piscataway, NJ)) e 0,8 milímetros (ml) de óleo de peixe.

RESULTADOS

Para testar a eficiência de formulações orais e 15 retais contendo exenatide, foram comparadas formulações orais e retais a formulações injetáveis disponíveis comercialmente.

Todos os cachorros receberam 40 ml de solução de glicose 50%. Glicose sanguínea foi medida a cada 5 minutos após a administração.

20 Os resultados obtidos mostram que as formas de dosagem oral (Figuras 1 e 3) e retal (Figura 2) contendo Exendin-4 podem, inesperadamente, substituir formas de dosagem injetáveis contendo Exendin-4 em termos de controle dos níveis de glicose sanguínea por 2 horas após a carga de glicose.

25 Esses resultados confirmam os do Exemplo 1, mostrando que composições orais contendo um inibidor de protease e Na-EDTA podem proteger a exenatide de proteases no intestino delgado e permitir absorção direta da exenatide administrada oralmente.

O Exendin-4 usado para as formas de dosagem oral e retal foi obtido da GeneScript. Os resultados apresentados (Figuras e 4) mostram que Exendin-4 comprado da GeneScript é tão eficiente como Exendin-4 comercial (Eli Lilly, EUA). Concluindo, 5 as rotas oral e/ou retal para administração são mais favoráveis que a rota injetável por vários motivos, conhecidos dos especialistas. Os resultados inesperado apresentados aqui demonstram a capacidade de administrar efetivamente Exendin-4 via rota oral ou retal.

10 **EXEMPLO 3 ADMINISTRAÇÃO ENTÉRICA DE EXENATIDE-4:
ESTUDO FARMACODINÂMICO DE PROVA DE CONCEITO EM CÃES COM UMA
FORMULAÇÃO QUE FACILITA A ABSORÇÃO DE EXENATIDE-4 EM MEMBRANAS
BIOLÓGICAS**

15 **MATERIAIS E MÉTODOS EXPERIMENTAIS**

Estudo foi conduzido em 4 cães beagle com peso médio de 10 kg. Todos os cães tinham uma cânula residindo no jejuno por meio do qual a droga foi administrada. Após jejum noturno, os cães receberam doses diferentes de análogo de GLP-1 ou injeção sc do análogo. Absorção do análogo de GLP-1 foi avaliada medindo o efeito 20 da excursão de glicose após uma carga de glicose oral. O experimento de controle consistiu em dosagem oral sem administração do análogo de GLP-1. O intervalo entre administração oral e carga de glicose oral foi de 30 minutos. O ponto final de eficácia primário da excursão de glicose acima do nível de glicose pré-OGTT em um intervalo de 150 min 25 (área incremental sob a curva (AUC) o-isomina) -

RESULTADOS

Instilação direta jejunal do análogo de GLP-1 prejudicou significativamente (ss) a excursão de glicose, após a

carga de glicose (ambos em comparação com o placebo e entre os grupos separados)

Resultados são mostrados na Tabela 2 e Figura 4.

Tabela 2

OGTT - Glicose AUC ₀ _ 150 min	
Média ±SD	
Placebo	8906±1508
GLP-1 2.5 us sc	3656±510
GLP-1 75 ugPO	6292±1043
GLP-1 100 ugPO	5085±931

5 Administração oral de proteínas e drogas

peptídeas permanece um grande desafio devido às suas propriedades físico-químicas e biológicas exclusivas. Como demonstrado aqui, a tecnologia proprietária apresenta pode de maneira efetiva e confiável transportar macromoléculas, incluindo polipeptídeos e 10 proteínas como exenatide, através de membranas biológicas. Além disso, inesperadamente, o composto nativo manteve sua atividade biológica ao chegar na circulação do sistema.

Especificamente, no atual estudo em cães, os resultados demonstraram claramente que um análogo de GLP-1 oral, 15 exenatide, quando administrado antes de uma refeição, pode diminuir a excursão de glicose causada pela refeição em cerca de 40% comparado com a capacidade de diminuição de 50% da exenatide parenteral. Efeitos PD são comumente usados de forma semiquantitativa para estabelecer níveis de GLP-1 em estudos 20 avaliando a inibição de DPP IV. Neste estudo, foi demonstrado

inesperadamente que o análogo de GLP-1 exenatide pode ser criado em uma forma de dosagem oram e que pode ser ingerido pelo paciente logo antes de uma refeição. Essas duas qualidades na droga facilitam significativamente sua aceitação entre pacientes e 5 promovem maior conformidade do paciente e aderência à medicação.

Os resultados deste estudo em cães mostraram que o análogo do GLP-1 exenatide, quando combinado com aumentadores de liberação e formulado em uma cápsula, é absorvida e resulta em diminuição significativa da excursão de glicose após OGTT oral. A 10 resposta fármaco-dinâmica à ingestão de exenatide oral foi robusta e reproduzível e o curto intervalo entre a ingestão da cápsula e a refeição sugere que uma forma de dosagem prática e conveniente para o paciente pode ser criada. Agora os únicos miméticos de incretina disponíveis como medicação oral são inibidores de DPP 15 IV. Uma dosagem oram de análogos de GLP-1 aumentará a escolha de drogas disponíveis desta importante classe de medicação antihiperglicêmica.

EXEMPLO 4

ADMINISTRAÇÃO ORAL DE PÍLULAS CONTENDO EXENATIDE

20 E UM INIBIDOR DE PROTEASE

PREPARAÇÃO DO NÚCLEO DOS TABLETES

Núcleos de tablete contêm exenatide e um inibidor de protease e são preparados usando métodos bem conhecidos na área.

COBERTURA

25 A cobertura pode ser qualquer cobertura de liberação retardada. Por exemplo, a cobertura pode ser um polímero composto dos seguintes ingredientes:

— 4 mg Eudragit L-100 (polímero de ésteres de ácido metacrílico e acrílico)

— 4 mg Talc NF

— 0,4 mg polietileno glico 6000 NF

5 Em uma personificação, uma solução do polímero entérico coberto é prepara dissolvendo o polímero em uma mistura de cloreto de metíleno + álcool isopropílico. Os tabletes são cobertos por spray de uma solução em um vaso levemente morno sob agitação constante. Os vapores do solvente são aspirados
10 continuamente.

MEDIÇÕES DOS NÍVEIS E ATIVIDADE DA EXENATIDE RECOMBINANTE NO PLASMA DO SUJEITO

Níveis de peptídeo C são medidos também, para determinar as contribuições relativas de exenatida endógena e
15 exógena no aumento observado dos níveis de exenatida.

RESULTADOS

Uma mistura de Na-EDTA, SBTI e exenatida e óleo de peixe é formulada em tablete ou núcleo de cápsula, coberto com uma cobertura entérica ou de gelatina e administrada a sujeitos
20 humanos. Os níveis de glicose sanguínea dos sujeitos são medidos periodicamente, como descritos nos Exemplos anteriores. Além disso, os níveis de exenatida recombinante no plasma dos sujeitos e sua atividade são testados. Demonstrou-se que as pílulas cobertas entregam exenatida funcional aos sujeitos, e a exenatida
25 diminui significativamente seis níveis de glicose sanguínea mostrando que a exenatida ativa pode ser entregue na corrente sanguínea por via oral. Diferentes tipos de coberturas de lançamento retardado disponíveis comercialmente são testados para

determinar qual deles oferece a melhor entrega de exenatida, e esta cobertura é subsequentemente usada nos exemplos.

EXEMPLO 5

OTIMIZAÇÃO DA FONTE DE ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3

5 Vários ácidos graxos ômega 3 ou fontes deles (por exemplo, aquelas listadas na especificação acima) são comparados em relação a sua capacidade de preservar a exenatida após administração oral em métodos e composições desta invenção. Tabletes ou cápsulas de exenatida são formulados como descrito nos 10 exemplos acima, exceto que a exenatida é combinada com fontes alternativas em vez de óleo de peixe. A fonte mais efetiva de ácidos graxos ômega 3 é usada nos Exemplos subsequentes.

EXEMPLO 6

OTIMIZAÇÃO DE INIBIDORES DE PROTEASE

15 [00119] Vários inibidores de protease (atóxicos ou tendo um perfil de toxicidade aceitável), por exemplo, aquelas listadas na especificação acima, são comparados em relação a sua capacidade de preservar a exenatida após administração oral em métodos e composições desta invenção. Tabletes ou cápsulas de 20 exenatida são formulados como descrito nos exemplos acima, exceto que os inibidores de protease alternativos substituem o SBTI. As quantidades dos inibidores também são variadas, para determinar as melhores quantidades. O inibidor de protease e sua quantidade são usados nos Exemplos subsequentes.

25 **EXEMPLO 7**

OTIMIZAÇÃO DO AUMENTADOR

Vários aumentadores (por exemplo, aqueles listados na especificação acima) são comparados em relação a sua

capacidade de preservar a exenatida após administração oral em métodos e composições desta invenção. Tabletes ou cápsulas de exenatida são formulados como descrito nos exemplos acima, exceto que os aumentadores alternativos substituem o EDTA. As quantidades 5 dos inibidores também são variadas, para determinar as melhores quantidades. O aumentador mais eficaz e sua quantidade são usados nos experimentos subsequentes.

EXEMPLO 8

OTIMIZAÇÃO DE TIPO E QUANTIDADE DE EXENATIDA

10 [00121] Vários tipos e quantidades de exenatidas (por exemplo, aqueles listados na especificação acima) são comparados em relação a sua capacidade de regular o açúcar no sangue em métodos e composições desta invenção. Tabletes ou cápsulas de exenatida são formulados como descrito nos exemplos 15 acima, exceto que a quantidade e tipo de exenatida é variada. O tipo/quantidade mais eficaz é usado nos testes clínicos.

REIVINDICAÇÕES:

1. Uma composição, caracterizada pela composição compreender exenatida de SEQ ID Nº 1, um inibidor de protease e um ácido graxo ômega-3, em que a referida composição é uma composição farmacêutica oral e não compreende um segundo inibidor de protease, para uso no tratamento de diabetes mellitus.

2. Composição para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido ácido graxo ômega-3 é derivado de óleo de peixe.

3. Composição para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido inibidor é o inibidor de tripsina de soja (SBTI).

4. Composição para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido inibidor de protease tem como alvo uma serina protease.

5. Composição para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido inibidor de protease tem como alvo a tripsina.

6. Composição para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda uma substância que aumenta a absorção do referido exenatida através de uma barreira da mucosa intestinal, em que a referida substância é um ácido biliar, forma conjugada com glicina de um ácido biliar, um sal de metal alcalino, EDTA ou EGTA.

7. Composição para uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a referida substância é EDTA ou um sal do mesmo.

8. Composição para uso de acordo com a

reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a referida substância é um ácido biliar ou sal de metal alcalino do mesmo.

9. Composição para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um revestimento que inibe a digestão do referido exenatida no estômago de um sujeito, em que o referido revestimento é um revestimento entérico ou um revestimento de gelatina.

10. Composição para uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o referido revestimento é um revestimento de gelatina.

Figura 1

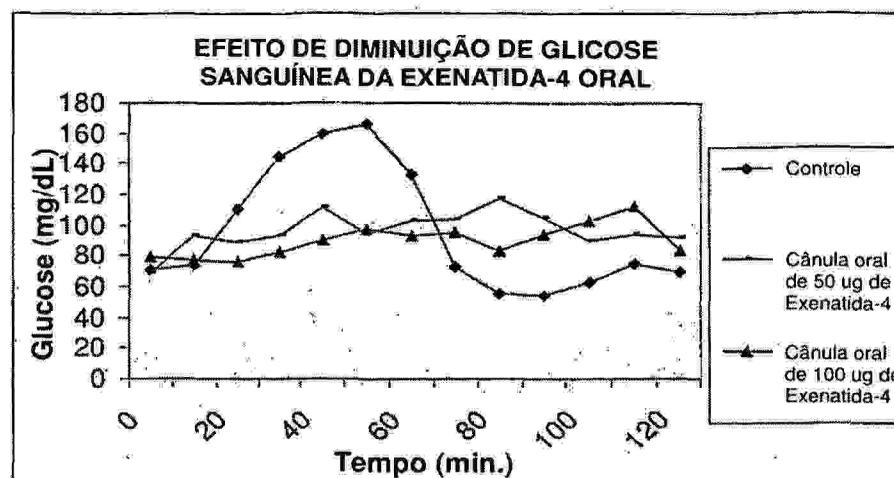
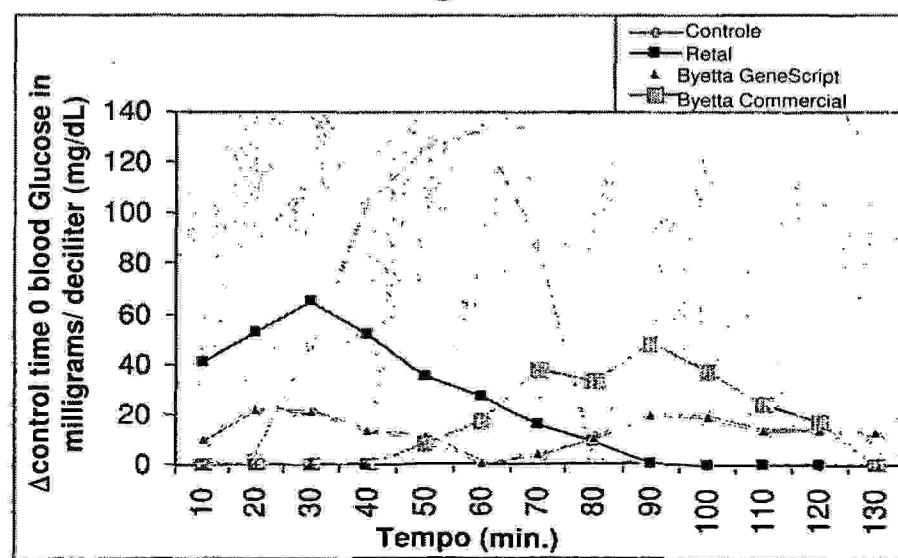


Figura 2



2/2

Figura 3

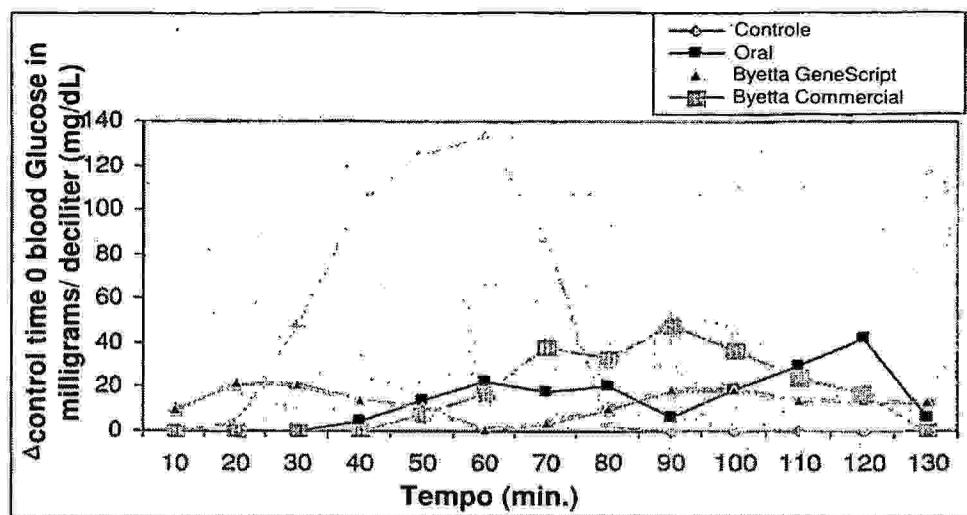


Figura 4

