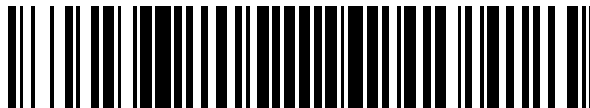


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 823 233**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 38/56** (2006.01)

**A61K 38/57** (2006.01)

**A61K 38/29** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2009 PCT/IL2009/000786**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2010 WO10020978**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2009 E 09807991 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 2331072**

54 Título: **Métodos y composiciones para la administración oral de proteínas**

30 Prioridad:

**18.08.2008 US 89812 P**

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

**06.05.2021**

73 Titular/es:

**ENTERA BIO LTD. (100.0%)  
Jerusalem Bio Park Hadassah Ein-Kerem P.O.  
Box 12117  
9112002 Jerusalem, IL**

72 Inventor/es:

**KIDRON, MIRIAM y  
ARBIT, EHUD**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 823 233 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Métodos y composiciones para la administración oral de proteínas

## 5 Campo de la invención

Esta invención proporciona composiciones orales que comprenden una proteína, un potenciador de la absorción, un inhibidor de proteasas y un método para administrarlos.

## 10 Antecedentes de la invención

Debido a la biotecnología mejorada, la accesibilidad de péptidos biológicamente activos a la industria farmacéutica ha aumentado considerablemente. Sin embargo, un factor limitante en el desarrollo de fármacos peptídicos es la relativa ineficacia cuando se administra por vía oral. Casi todos los fármacos peptídicos se administran por vía parenteral, aunque los fármacos peptídicos administrados por vía parenteral a menudo están relacionados con un bajo cumplimiento por parte del paciente.

El documento WO 2005/002549 A1 divulga un comprimido que comprende PTH e inhibidor de tripsina.

20 La insulina es un medicamento que se usa para tratar a pacientes que padecen diabetes y es el único tratamiento para la diabetes mellitus insulino dependiente. La diabetes mellitus se caracteriza por una afección patológica de deficiencia absoluta o relativa de insulina, que conduce a la hiperglucemia y es una de las principales amenazas para la salud humana en el siglo XXI. Se prevé que la cifra mundial de personas con diabetes aumente a 220 millones en 2010 y a 300 millones en 2025. La diabetes tipo I está causada principalmente por la incapacidad del páncreas para producir insulina. La diabetes de tipo II, implica una falta de capacidad de respuesta del cuerpo a la acción de la insulina.

Aproximadamente el 20 % -30 % de todos los diabéticos usan inyecciones diarias de insulina para mantener sus niveles de glucosa. Se estima que el 10 % de todos los diabéticos dependen totalmente de las inyecciones de insulina.

30 En la actualidad, la única vía de administración de insulina es la inyección. La inyección diaria de insulina causa un sufrimiento considerable a los pacientes. Se sabe que se producen efectos secundarios tal como lipodistrofia en el lugar de la inyección, lipoatrofia, lipohipertrofia e hipoglucemia ocasional. Además, la administración subcutánea de insulina no proporciona generalmente la regulación buena y continua del metabolismo que se produce normalmente con la insulina secretada por el páncreas directamente al hígado a través de la vena porta.

35 La presente invención aborda la necesidad de una solución alternativa para la administración de insulina.

## Compendio de la invención

40 Esta invención proporciona, en una realización, una composición que comprende una proteína que tiene un peso molecular de hasta 100.000 Daltons, siendo dicha proteína PTH, un inhibidor de proteasas y un potenciador de la absorción, en donde el potenciador de la absorción potencia la absorción de una proteína a través de una barrera mucosa intestinal.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende una proteína que tiene un peso molecular de hasta 100.000 Daltons, siendo dicha proteína PTH, un inhibidor de proteasas y SNAC o SNAD. En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oral única que comprende una proteína que tiene un peso molecular de hasta 100.000 Daltons, siendo dicha proteína PTH; un inhibidor de proteasas; y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(8-[2-hidroxi benzoil]amino)caprilato, N-(10-[2-hidroxi benzoil]amino)decanoato, una sal monosódica o disódica de dicho N-(8-[2-hidroxi benzoil]amino)caprilato o dicho N-(10-[2-hidroxi benzoil]amino)decanoato, y una combinación de las mismas, siendo la composición en forma de dosificación oral sólida.

55 En el presente documento se divulga, un método para la administración oral de una proteína que tiene un peso molecular de hasta 100.000 Daltons, siendo dicha proteína PTH, a un sujeto, mediante el cual una fracción sustancial de dicha proteína conserva su actividad después de la absorción, a través de una barrera mucosa intestinal de un sujeto, que comprende administrar por vía oral a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una proteína, un inhibidor de proteasas y un potenciador de la absorción, en donde un potenciador de la absorción potencia la absorción de una proteína a través de una barrera mucosa intestinal.

60 En el presente documento se divulga el uso de composiciones para tratar diabetes mellitus en un sujeto, que comprende administrar por vía oral a un sujeto una composición farmacéutica que comprende insulina, Exenatida, o una combinación de las mismas, un inhibidor de proteasas y un potenciador de la absorción, en donde un potenciador de la absorción mejora la absorción de una proteína a través de una barrera mucosa intestinal, tratando así la diabetes mellitus.

65

## Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra los cambios en los niveles de glucosa en sangre después del tratamiento con las formulaciones de la invención.

5 La Figura 2 es un gráfico que muestra los cambios en los niveles de péptido C en sangre después del tratamiento con las formulaciones de la invención.

## Descripción detallada de la invención

10 Esta invención proporciona composiciones y métodos que comprenden una proteína, un inhibidor de proteasas y un potenciador de la absorción. En otra realización, la presente invención proporciona composiciones y métodos que comprenden una proteína que tiene un peso molecular de hasta 100.000 Daltons, un inhibidor de proteasas y un potenciador de la absorción. En otra realización, el potenciador de la absorción potencia la absorción de la proteína a través de una barrera mucosa intestinal. En otra realización, el potenciador de la absorción potencia la absorción de una proteína que tiene un peso molecular de hasta 100.000 Daltons a través de una barrera mucosa intestinal.

15 En otra realización, las composiciones de la presente invención incluyen un agente activo, un inhibidor de proteasas y un vehículo. En otra realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para suministrar diversas proteínas a través de diversas barreras biológicas, químicas y físicas y son particularmente adecuadas para suministrar proteínas que están sujetas a degradación ambiental. En otra realización, las composiciones de la presente invención se utilizan para suministrar proteínas activas a través de diversas barreras biológicas, químicas y físicas y son particularmente adecuadas para suministrar proteínas activas que están sujetas a degradación ambiental. En otra realización, las composiciones comprenden una proteína activa, SNAC, un inhibidor de proteasas y EDTA o Na-EDTA. En otra realización, las composiciones comprenden una proteína activa, SNAC, un inhibidor de proteasas y un ácido graso omega-3. En otra realización, las composiciones comprenden una proteína activa, SNAC, un inhibidor de proteasas, EDTA o Na-EDTA y un ácido graso omega-3. En otra realización, la composición como se describe en el presente documento es una composición farmacéutica oral. En otra realización, la composición como se describe en el presente documento es una composición farmacéutica oral encapsulada. En otra realización, la composición como se describe en el presente documento está en una forma farmacéutica oral líquida. En otra realización, la composición como se describe en el presente documento está en una forma farmacéutica oral seca (comprimido, etc.).

20 En otra, realización, la proteína de la presente invención tiene un peso molecular de 1.000-5.000 Daltons. En otra, realización, la proteína de la presente invención tiene un peso molecular de 5.000-10.000 Daltons. En otra, realización, la proteína de la presente invención tiene un peso molecular de 10.000-20.000 Daltons. En otra, realización, la proteína de la presente invención tiene un peso molecular de 20.000-30.000 Daltons. En otra, realización, la proteína de la presente invención tiene un peso molecular de 40.000-50.000 Daltons. En otra, realización, la proteína de la presente invención tiene un peso molecular de 50.000-60.000 Daltons. En otra, realización, la proteína de la presente invención tiene un peso molecular de 60.000-70.000 Daltons. En otra, realización, la proteína de la presente invención tiene un peso molecular de 70.000-80.000 Daltons. En otra, realización, la proteína de la presente invención tiene un peso molecular de 80.000-90.000 Daltons. En otra, realización, la proteína de la presente invención tiene un peso molecular de 90.000-100.000 Daltons. En el presente documento se describe que la proteína de la presente invención tiene un peso molecular de 100.000-150.000 Daltons.

25 En otra realización, la proteína tiene un peso molecular (PM) de 1-50 kilodalton (kDa). En otra realización, el PM es de 1-45 kDa. En otra realización, el PM es de 1-40 kDa. En otra realización, el PM es de 1-35 kDa. En otra realización, el PM es de 1-30 kDa. En otra realización, el PM es de 1-25 kDa. En otra realización, el PM es de 1-20 kDa. En otra realización, el PM es de 10-50 kDa. En otra realización, el PM es de 15-50 kDa. En otra realización, el PM es 20-50 kDa. En otra realización, el PM es de 25-50 kDa. En otra realización, el PM es de 30-50 kDa. En otra realización, el PM es de 35-50 kDa. En otra realización, el PM es de 1-100 kDa. En otra realización, el PM es de 1-90 kDa. En otra realización, el PM es de 1-80 kDa. En otra realización, el PM es de 1-70 kDa. En otra realización, el PM es de 1-60 kDa. En otra realización, el PM es de 10-100 kDa. En otra realización, el PM es de 15-100 kDa. En otra realización, el PM es de 20-100 kDa. En otra realización, el PM es de 25-100 kDa. En otra realización, el PM es de 30-100 kDa. En otra realización, el PM es de 10-80 kDa. En otra realización, el PM es de 15-80 kDa. En otra realización, el PM es de 20-80 kDa. En otra realización, el PM es de 25-80 kDa. En otra realización, el PM es de 30-80 kDa. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

30 En otra realización, el PM es inferior a 20 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 25 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 30 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 35 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 40 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 45 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 50 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 55 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 60 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 65 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 70 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 75 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 80 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 85 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 90 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 95 kDa. En otra realización, el PM es inferior a 100 kDa.

35 En el presente documento se describe que la proteína es insulina. En el presente documento se describe que la insulina es insulina humana. En el presente documento se describe que la insulina es insulina recombinante. En el

presente documento se describe que la insulina es insulina humana recombinante. En el presente documento se describe que la insulina es insulina bovina. En el presente documento se describe que la insulina es insulina porcina. En el presente documento se describe que la insulina es insulina de ballena. En el presente documento se describe que la insulina es un complejo metálico de insulina (por ejemplo, un complejo de zinc de insulina, insulina protamina zinc o globina zinc).

En el presente documento se describe que la insulina es insulina endógena. En el presente documento se describe que la insulina es insulina de acción rápida. En el presente documento se describe que la insulina es insulina lente. En el presente documento se describe que la insulina es insulina semilente. En el presente documento se describe que la insulina es insulina Ultralente. En el presente documento se describe que la insulina es insulina NPH. En el presente documento se describe que la insulina es insulina glargina. En el presente documento se describe que la insulina es insulina lispro. En el presente documento se describe que la insulina es insulina asparta. En el presente documento se describe que la insulina es una combinación de dos o más de cualquiera de los tipos de insulina anteriores. En el presente documento se describe que la insulina es cualquier otro tipo de insulina conocido en la técnica.

En el presente documento se describe que la cantidad de insulina es 0,5-3 unidades (u)/kg en seres humanos. En el presente documento se describe que las unidades utilizadas para medir la insulina son Unidades de Insulina USP. En el presente documento se describe que las unidades utilizadas para medir la insulina son miligramos. En el presente documento se describe una unidad internacional (UI) de insulina equivalente a 45,5 mg de insulina.

En el presente documento se describe que la cantidad de insulina es 0,1-1 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,2-1 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,3-1 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,5-1 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,1-2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,2-2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,3-2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,5-2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,7-2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1-2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1,2-2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1-1,2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1-1,5 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1-2,5 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1-3 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 2-3 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1-5 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 2-5 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 3-5 u/kg.

En el presente documento se describe que la cantidad de insulina es 0,1 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,3 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,4 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,5 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,6 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 0,8 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1,2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1,4 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1,6 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 1,8 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 2,2 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 2,5 u/kg. En el presente documento se describe que la cantidad es 3 u/kg.

En el presente documento se describe la cantidad de insulina es 1-10 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 2-10 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 3-10 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 5-10 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 1-20 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 2-20 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 3-20 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 5-20 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 7-20 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 10-20 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 12-20 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 10-12 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 10-15 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 10-25 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 10-30 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 20-30 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 10-50 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 20-50 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 30-50 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 20-100 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 30-100 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 100-150 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 100-250 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 100-300 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 200-300 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 100-500 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 200-500 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 300-500 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 200-1000 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 300-1000 u.

En el presente documento se describe que la cantidad de insulina es 1 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 2 u. En el presente documento se describe que la cantidad es 3 u. En el presente documento se describe



documento es de 900 mcg a 1 mg.

En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma una vez al día. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma dos veces al día. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma tres veces al día. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma cuatro veces al día. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma cinco veces al día. En el presente documento se describe que un experto en la materia determina la dosis de una formulación de Exenatida como se describe en el presente documento. En el presente documento se describe que un experto en la materia determina la dosis diaria de una formulación de Exenatida como se describe en el presente documento. En el presente documento se describe que un experto en la materia determina el régimen de dosificación diario de una formulación de Exenatida como se describe en el presente documento.

En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma al menos 15 minutos antes de una comida. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma al menos 30 minutos antes de una comida. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma al menos 45 minutos antes una comida. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma al menos 60 minutos antes de una comida. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma al menos 75 minutos antes de una comida. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma al menos 90 minutos antes de una comida. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma al menos 100 minutos antes de una comida. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma al menos 120 minutos antes de una comida. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma al menos 150 minutos antes de una comida. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento se toma al menos 180 minutos antes de una comida.

En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento reduce los efectos secundarios asociados con una forma farmacéutica inyectable que comprende Exenatida. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento reduce las náuseas como efecto secundario que está asociado con una forma farmacéutica inyectable que comprende Exenatida. En el presente documento se describe que la formulación de Exenatida como se describe en el presente documento no induce náuseas como efecto secundario que está asociado con una forma farmacéutica inyectable que comprende Exenatida.

En el presente documento se describe que la proteína es glucagón. En el presente documento se describe que la proteína es interferón gamma. En el presente documento se describe que la proteína es interferón alfa. En el presente documento se describe que la proteína es una hormona del crecimiento. Se describe en el presente documento que la proteína es eritropoyetina. En el presente documento se describe que la proteína es el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). En el presente documento se describe que la proteína es omentina. En el presente documento se describe que la proteína es calcitonina. En otra realización, la proteína de la presente invención es PTH.

En el presente documento se describe que la proteína es cualquier otra proteína conocida en la técnica. En el presente documento se describe que la proteína es una hormona del crecimiento. En una realización, la hormona del crecimiento es somatotropina. En el presente documento se describe que la hormona del crecimiento es el factor de crecimiento de insulina I (IGF-I). En el presente documento se describe que la hormona del crecimiento es cualquier otra hormona del crecimiento conocida en la técnica.

En el presente documento se describen métodos y composiciones de la presente invención que se utilizan para administrar una albúmina de suero humano. La albúmina de suero humano no se considera, en una realización, un componente farmacéuticamente activo; sin embargo, se puede utilizar en el contexto de la presente invención como vehículo terapéuticamente beneficioso para un componente activo. Cada tipo de proteína representa una realización separada de la presente invención.

En el presente documento se describe que la proteína es una enzima. En el presente documento se describe que la proteína es un ligando receptor, transportador, o una proteína de almacenamiento. En el presente documento se describe que la proteína es una proteína estructural.

En el presente documento se describe que la enzima es una oxidoreductasa, transferasa, hidrolasa, liasa, isomerasa o ligasa. En el presente documento se describen oxidoreductasas que actúan sobre el grupo aldehído u oxo de los donantes, sobre el grupo CH-CH de donantes, sobre el grupo CH-NH(2) de donantes, sobre el grupo CH-NH de donantes, sobre NADH o NADPH, sobre el grupo CH-OH de donantes, sobre compuestos nitrogenados como donantes, sobre un grupo de donantes de azufre, sobre un grupo de donante de hemo, sobre difenoles y sustancias

afines como donantes, sobre un peróxido como aceptor, sobre hidrógeno como donante, sobre donantes únicos con incorporación de oxígeno molecular, sobre donantes emparejados, sobre superóxido como aceptor, iones metálicos oxidantes, sobre grupos CH o CH(2), sobre proteínas de hierro-azufre como donantes, sobre flavodoxina reducida como donante, sobre fósforo o arsénico en donantes, o sobre xH e yH para formar un enlace xy.

5 En el presente documento se describen transferasas que son aciltransferasas o glicosiltransferasas. En el presente documento se describen transferasas que transfieren restos aldehído o cetona. En el presente documento se describe que las transferasas transfieren grupos alquilo o arilo, distintos de los grupos metilo. En el presente documento se describen transferasas que transfieren grupos que contienen nitrógeno, fósforo, azufre o selenio.

10 En el presente documento se describen hidrolasas que son glicosilasas o actúan sobre enlaces éter, sobre enlaces peptídicos, sobre enlaces carbono-nitrógeno, distintos de los enlaces peptídicos, sobre anhídridos de ácido, sobre enlaces carbono-carbono, en enlaces de haluro, sobre enlaces fósforo-nitrógeno, sobre enlaces azufre-nitrógeno, sobre enlaces carbono-fósforo, en enlaces azufre-azufre, o sobre enlaces carbono-azufre.

15 En el presente documento se describe que las liasas son liasas de carbono-carbono, liasas de carbono-oxígeno, liasas de carbono-nitrógeno, liasas de carbono-azufre, liasas de carbono-haluro, liasas de fósforo-oxígeno u otras liasas.

20 En el presente documento se describen isomerasas que son racemasas o epimerasas, cis-trans-isomerasas, oxidorreductasas intramoleculares, transferasas intramoleculares, liasas intramoleculares u otras isomerasas.

En el presente documento se describen ligasas que forman enlaces carbono-azufre, enlaces carbono-nitrógeno, enlaces carbono-carbono, enlaces éster fosfórico o enlaces nitrógeno-metal.

25 En el presente documento se describen proteínas transportadoras que son anexinas, transportadores de casetes de unión a ATP, hemoglobina, ATPasas, canales de calcio, canales de potasio, canales de sodio o vehiculos de solutos.

30 En el presente documento se describen proteínas de almacenamiento que comprenden albúminas, lactoglobulinas, caseína ovomucina, ferritina, fosvitina, lactoferrina o vitelogenina. En una realización, las albúminas comprenden avidina, ovoalbúmina, albúmina sérica, parvalbúmina, prealbúmina de proteína c reactiva, conalbúmina, ricina, lactoalbúmina, meealbúmina o transtiretina.

35 En el presente documento se describen proteínas estructurales que comprenden amiloide, elastina de colágeno o fibrilina.

En el presente documento se describe que la proteína es una proteína vírica, proteína bacteriana, proteína de invertebrados o proteína de vertebrados. En algunas realizaciones, la proteína es una proteína recombinante. En una realización, la proteína es una proteína recombinante. En una realización, la proteína recombinante es una proteína humana recombinante.

40 Los pesos moleculares de algunas de las proteínas mencionadas anteriormente son los siguientes: insulina-6 kilodalton (kDa); glucagón-3,5 kDa; interferón, 28 kDa, hormona del crecimiento: 21,5-47 kDa; albúmina de suero humano - 69 kDa; eritropoyetina de 34 kDa; G-CSF- 30-34 kDa. Por lo tanto, el peso molecular de estas proteínas es apropiado para la administración mediante los métodos de la presente invención.

45 Tal como se proporciona en el presente documento, un inhibidor de proteasas protege la proteína de la presente invención de la escisión. En el presente documento se describe que un inhibidor de proteasas protege a la insulina de la escisión. En otra realización, la presente invención proporciona que un inhibidor de proteasas facilita la absorción de proteínas en el intestino de un sujeto. En el presente documento se describe que un inhibidor de proteasas facilita la absorción de insulina en el intestino de un sujeto.

50 En otra realización, una serpina es: Alfa 1-antitripsina, Proteína relacionada con antitripsina, Alfa 1-antiquimiotripsina, Kallistatina, Inhibidor de la proteína C, Globulina de unión a cortisol, Globulina de unión a tiroxina, Angiotensinógeno, Centerina, Inhibidor de proteasas relacionado con la proteína Z, Vaspina, Inhibidor de elastasa de monocitos neutrófilos, Inhibidor 2 del activador del plasminógeno, Antígeno 1 del carcinoma de células escamosas (SCCA-1), Antígeno 2 del carcinoma de células escamosas (SCCA-2), Maspina, PI-6, Megsina, PI-8, PI-9, Bomapina, Yukopina, Hupina/Headpina, Antitrombina, Cofactor II de la heparina, Inhibidor 1 del activador del plasminógeno, Nexina derivada de la glía/Proteasa nexina I, Factor derivado del epitelio pigmentario, Alfa 2-antiplasmina, Inhibidor del complemento 1, Proteína de choque térmico de 47 kDa (HSP47, por sus siglas en inglés), Neuroserpina o Pancpina.

60 En otra realización, la presente invención proporciona que el inhibidor de proteasas es un inhibidor de tripsina tal como, pero sin limitación: Inhibidor de tripsina de semilla de Lima, Aprotinina, inhibidor de la tripsina de semilla de soja (SBTI, por sus siglas en inglés) u Ovomucoide.

65 En otra realización, la presente invención proporciona que el inhibidor de proteasas es un inhibidor de Cisteína proteasas. En otra, realización, la presente invención proporciona que los inhibidores de Cisteína proteasas de la

invención comprenden: cistatina, cistatinas tipo 1 (o estefinas), Cistatinas de tipo 2, cistatinas C, D, S, SN y SA humanas, cistatina E/M, cistatina F, cistatinas de tipo 3 o cininógenos.

5 En otra realización, la presente invención proporciona que el inhibidor de proteasas es un inhibidor de Treonina proteasas. En otra, realización, la presente invención proporciona que los inhibidores de Treonina proteasas de la invención comprenden: Bortezomib, MLN-519, ER-807446, TMC-95A.

10 En otra realización, la presente invención proporciona que el inhibidor de proteasas es un inhibidor de Aspártico proteasas. En otra, realización, la presente invención proporciona que los inhibidores de Aspártico proteasa de la invención comprenden:  $\alpha_2$ -Macroglobulina, Pepstatina A, inhibidor de Aspártico proteasa 11, inhibidor de Aspártico proteasa 1, inhibidor de Aspártico proteasa 2, inhibidor de Aspártico proteasa 3, inhibidor de Aspártico proteasa 4, inhibidor de Aspártico proteasa 5, inhibidor de Aspártico proteasa 6, inhibidor de Aspártico proteasa 7, inhibidor de Aspártico proteasa 8, inhibidor de Aspártico proteasa 9, Inhibidor de pepsina Dit33, Inhibidor de Aspartil proteasas o inhibidor 3 de proteasa A.

15 En otra realización, la presente invención proporciona que el inhibidor de proteasas es un inhibidor de Metaloproteasas. En otra, realización, la presente invención proporciona que los inhibidores de Metaloproteasas de la invención comprenden: Péptido inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina-1, Factor antihemorrágico BJ46a, Beta-caseína, Inhibidor de proteinasa CeK1, Inhibidor de metaloproteinasas de veneno DM43, Inhibidor de la carboxipeptidasa A, smpl, IMPI, Proteinasa alcalina, inh, Latexina, Inhibidor de carboxipeptidasas, Factor antihemorrágico HSF, Testican-3, SPOCK3, TIMP1, Inhibidor de metaloproteinasas 1, Inhibidor de metaloproteinasas 2, TIMP2, Inhibidor de metaloproteinasas 3, TIMP3, Inhibidor de metaloproteinasas 4, TIMP4, supuesto Inhibidor de metaloproteinasas tag-225, Inhibidor tisular de metaloproteinasas, WAP, kazal, inmunoglobulina o proteína que contiene el dominio kunitz y NTR 1.

20 En algunas realizaciones, un inhibidor de proteasas es un inhibidor suicida, un inhibidor del estado de transición o un agente quelante. En algunas realizaciones, el inhibidor de proteasas de la presente invención es: AEBSF-HCl, (épsilon)-ácido aminocaproico, (alfa) 1-antiquimiotripsina, antipaina, antitrombina III, (alfa) 1-antitripsina (inhibidor de proteinasa [alfa] 1), APMSF-HCl (4-amidinofenil-metanosulfonil-fluoruro), Aprotinina, benzamidina-HCl, quimostatina, DFP (diisopropilfluorofosfato), leupeptina, PEFABLOC® SC (clorhidrato de fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo), PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo), TLCK (HCl de 1-cloro-3-tosilamido-7-amino-2-heptanona), TPCK (1-cloro-3-tosilamido-4-fenil-2-butanona), isetonato de pentamidina, pepstatina, guanidinio, alpha2-macroglobulina, un agente quelante de zinc o yodoacetato, zinc. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

35 En otra realización, la cantidad de un inhibidor de proteasas utilizada en los métodos y composiciones de la presente invención es 0,1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad de un inhibidor de proteasas es 0,2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,3 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,4 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,6 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,8 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 1,5 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 2,5 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 3 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 5 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 7 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 12 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 15 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 30 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 50 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 70 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 100 mg/unidad de dosificación.

50 En otra realización, la cantidad de un inhibidor de proteasas es 0,1-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad de un inhibidor de proteasas es 0,2-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,3-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,5-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,1-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,2-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,3-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,5-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 1-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 1-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 2-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 3-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 5-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 1-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 2-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 3-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 5-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 10-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 10-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 20-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 30-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 50-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 10-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 30-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 50-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 100-200 mg/unidad de dosificación.



En otra realización, la cantidad de un inhibidor de proteasas utilizado en los métodos y composiciones de la presente invención es 1000 k.i.u. (unidades de inactivador de calicreína)/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 10 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 12 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 15 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 20 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 30 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 40 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 50 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 70 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 100 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 150 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 200 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 300 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 500 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 700 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 1500 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 3000 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 4000 k.i.u./unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 5000 k.i.u./unidad de dosificación. Cada cantidad de un primer o segundo inhibidor de proteasas representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, las composiciones de la presente invención comprenden una sustancia que potencia la absorción de una proteína de la invención a través de una barrera mucosa intestinal. En el presente documento se describen composiciones de la presente invención que además comprenden una sustancia que potencia la absorción de insulina a través de una barrera mucosa intestinal. En el presente documento se describen composiciones de la presente invención que además comprenden una sustancia que potencia la absorción de Exenatida a través de una barrera mucosa intestinal. En el presente documento se describen composiciones de la presente invención que además comprenden una sustancia que reduce la degradación de Exenatida en el sistema digestivo. En el presente documento se describen composiciones de la presente invención que además comprenden una sustancia que reduce la degradación de Exenatida en el estómago. En el presente documento se describen composiciones de la presente invención que además comprenden una sustancia que reduce la degradación de Exenatida en el intestino. Dicha una sustancia se denomina en el presente documento "potenciador". Tal como se proporciona en el presente documento, los potenciadores, cuando se usan junto con ácidos grasos omega-3 o un inhibidor de proteasas, potencian la capacidad de una proteína para ser absorbida en el intestino. Tal como se proporciona en el presente documento, los potenciadores, cuando se usan junto con ácidos grasos omega-3 y un inhibidor de proteasas, potencian la capacidad de la insulina para ser absorbida en el intestino. Tal como se proporciona en el presente documento, los potenciadores, cuando se usan junto con ácidos grasos omega-3 y un inhibidor de proteasas, potencian la capacidad de Exenatida para ser absorbida en el intestino.

En una realización, el potenciador es didecanoilfosfatidilcolina (DDPC). En una realización, el potenciador es un agente quelante tal como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o ácido egtazico EGTA. En otra realización, EDTA es sodio-EDTA. En algunas realizaciones, el potenciador es donante de NO. En algunas realizaciones, el potenciador es un ácido biliar, forma conjugada con glicina de un ácido biliar o una sal de metal alcalino. En una realización, el potenciador de la absorción se logra mediante la utilización de una combinación de  $\alpha$ -galactosidasa y  $\beta$ -mananasa. En algunas realizaciones, el potenciador es un ácido graso como el caprato de sodio. En una realización, el potenciador es el glicocolato de sodio. En una realización, el potenciador es salicilato de sodio. En una realización, el potenciador es n-dodecil- $\beta$ -D-maltopiranósido. En algunas realizaciones, los tensioactivos sirven como potenciadores de la absorción. En una realización, el potenciador es quitosano tal como Cloruro de N, N, N-trimetilquitosano (TMC).

En una realización, Los donantes de NO de la presente invención comprenden 3-(2-hidroxi-1-(1-metiletil)-2-nitrosohidrazino)-1-propanamina, N-etil-2-(1-etil-hidroxi-2-nitrosohidrazino)-etanamina o S-Nitroso-N-acetilpenicilamina

En otra realización, el ácido biliar es ácido cólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido quenodesoxicólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido taurocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido tauroquenodesoxicólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido glicocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido glicobenocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido 3 beta-monohidroxiclórico. En otra realización, el ácido biliar es ácido litocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido 5 beta-colánico. En otra realización, el ácido biliar es ácido 3,12-diol-7-ona-5 beta-colánico. En otra realización, el ácido biliar es ácido 3 alfa-hidroxi-12-cetocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido 3 beta-hidroxi-12-cetocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido 12 alfa-3 beta-dihidrocólico. En otra realización, el ácido biliar es ácido ursodesoxicólico.

En una realización, el potenciador es un tensioactivo no iónico. En una realización, el potenciador es un agente tensioactivo de éter de polioxietileno no iónico (por ejemplo, uno que tiene un valor HLB de 6 a 19, donde el número medio de unidades de polioxietileno es de 4 a 30). En otra realización, el potenciador es un agente tensioactivo aniónico. En otra realización, el potenciador es un agente tensioactivo catiónico. En otra realización, el potenciador es un agente tensioactivo anfótero. En una realización, los tensioactivos bipolares tal como las acilcarnitinas sirven como potenciadores de la absorción.

En otra realización, el potenciador de la absorción es un potenciador de la absorción oral eficaz para fármacos macromoleculares. En otra realización, el potenciador de la absorción es muy soluble en agua. En otra realización, el

potenciador de la absorción se absorbe completamente, es decir, más del 85 %, por el tracto gastrointestinal. En otra realización, el potenciador de la absorción es una forma gruesa. En otra realización, el potenciador de la absorción está micronizado. En otra realización, el potenciador de la absorción es amorfo. En otra realización, el potenciador de la absorción es el ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC). En otra realización, el potenciador de la absorción es el ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]amino)decanoico (SNAD). En otra realización, el potenciador de la absorción es el ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC). En otra realización, el potenciador de la absorción es CNAC, SNAD, SNAC, sales monosódicas y/o disódicas de los mismos, solvatos de etanol de sales de sodio de los mismos y los monohidratos de sales de sodio de los mismos y cualquier combinación de los mismos. En otra realización, el potenciador de la absorción es ácido 8-(N-2-hidroxi-4-metoxibenzoil)-aminocaprílico (4-MOAC) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/o formas amorfas y polimórficas de 4-MOAC. En otra realización, el potenciador de la absorción es el ácido N-(8-[2-hidroxi-5-clorobenzoil]-amino)octanoico (también conocido como ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico) (5-CNAC) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/o formas amorfas y polimórficas de 5-CNAC. En otra realización, el potenciador de la absorción es 4-[(2-hidroxi-4-clorobenzoil)amino]butanoato (también conocido como ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino]butanoico) (4-CNAB) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo su sal monosódica y/o formas amorfas y polimórficas de 4-CNAB.

En otra realización, existe un efecto sinérgico en la reducción del nivel de glucosa en sangre de SNAD y un inhibidor de proteasas de la invención. En otra realización, existe un efecto sinérgico en la reducción del nivel de glucosa en sangre de SNAC y un inhibidor de proteasas de la invención.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de suministro de uno o más de los potenciadores de la absorción. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad suficiente para suministrar el agente activo para el efecto deseado.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad del 2,5 % al 99,4 % en peso de un potenciador de la absorción. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad del 2,5 % al 10 % en peso de un potenciador de la absorción. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad del 8 % al 15 % en peso de un potenciador de la absorción. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad del 10 % al 20 % en peso de un potenciador de la absorción. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad del 15 % al 30 % en peso de un potenciador de la absorción. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad del 20 % al 40 % en peso de un potenciador de la absorción. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad del 30 % al 50 % en peso de un potenciador de la absorción. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad del 40 % al 60 % en peso de un potenciador de la absorción. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad del 50 % al 70 % en peso de un potenciador de la absorción. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad del 70 % al 99,4 % en peso de un potenciador de la absorción. En otra realización, la cantidad de un potenciador de la absorción en la presente composición es una cantidad eficaz de suministro y puede determinarse para cualquier vehículo o agente biológica o químicamente activo particular por métodos conocidos por los expertos en la materia.

En otra realización, un potenciador de la absorción es un péptido. En otra realización, un potenciador de la absorción es un aminoácido. En otra realización, un potenciador de la absorción deriva de aminoácidos.

En otra realización, la cantidad de potenciador utilizada en los métodos y composiciones de la presente invención es 0,1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad de potenciador es 0,2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,3 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,4 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,6 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,8 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 1,5 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 2,5 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 3 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 5 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 7 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 12 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 15 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 30 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 50 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 70 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 100 mg/unidad de dosificación.

En otra realización, la cantidad de potenciador es 0,1-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad de potenciador es 0,2-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,3-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,5-1 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,1-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,2-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,3-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 0,5-2 mg/unidad de dosificación. En otra

realización, la cantidad es 1-2 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 1-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 2-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 3-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 5-10 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 1-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 2-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 3-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 5-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 10-20 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 20-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 30-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 50-100 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 10-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 20-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 30-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 50-200 mg/unidad de dosificación. En otra realización, la cantidad es 100-200 mg/unidad de dosificación. Cada tipo y cantidad de potenciador representa una realización separada de la presente invención.

En algunas realizaciones, el ácido graso omega-3 se puede encontrar en fuentes vegetales tal como las semillas de chía, perilla, lino, nueces, verdolaga, arándano rojo, espino amarillo y cáñamo. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 también se pueden encontrar en el fruto de la palma de acai. En otra realización, el ácido graso omega-3 se ha proporcionado en forma de un ácido graso omega-3 sintético. En una realización, el ácido graso omega-3 de los métodos y composiciones de la presente invención se ha proporcionado a la composición en forma de aceite de pescado. En otra realización, el ácido graso omega-3 se ha proporcionado en forma de aceite de colza. En otra realización, el ácido graso omega-3 se ha proporcionado en forma de aceite de linaza. En otra realización, el ácido graso omega-3 se ha proporcionado en forma de cualquier otra fuente rica en ácidos grasos omega-3 conocida en la técnica. En otra realización, el ácido graso omega-3 se ha proporcionado en forma de un ácido graso omega-3 sintético. Cada forma de ácidos grasos omega-3 representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, el ácido graso omega-3 de los métodos y composiciones de la presente invención es un ácido graso poliinsaturado omega-3. En otra realización, el ácido graso omega-3 es DHA, un ácido graso omega-3, poliinsaturado de 22 carbonos también denominado ácido 4, 7, 10, 13, 16, 19-docosahexaenoico. En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido  $\alpha$ -linolénico (ácido 9, 12, 15-octadecatrienoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido estearidónico (ácido 6, 9, 12, 15-octadecatetraenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es el ácido eicosatrienoico (ETA; ácido 11, 14, 17-eicosatrienoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido eicosatetraenoico (ácido 8, 11, 14, 17-eicosatetraenoico). En una realización, el ácido graso omega-3 es el ácido eicosapentaenoico (EPA; ácido 5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido eicosahexaenoico (también denominado "EPA"; ácido 5, 7, 9, 11, 14, 17-eicosahexaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido docosapentaenoico (DPA; ácido 7, 10, 13, 16, 19-docosapentaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es ácido tetracosahexaenoico (ácido 6, 9, 12, 15, 18, 21-tetracosahexaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es cualquier otro ácido graso omega-3 conocido en la técnica. Cada ácido graso omega-3 representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la composiciones de la presente invención comprenden además un recubrimiento que inhibe la digestión de la composición en el estómago de un sujeto. En una realización, el recubrimiento inhibe la digestión de la composición en el estómago de un sujeto. En una realización, las formas farmacéuticas recubiertas de la presente invención liberan el fármaco cuando el pH se mueve hacia el intervalo alcalino. En una realización, el recubrimiento es una monocapa, en donde en otras realizaciones se aplica el recubrimiento en multicapas. En una realización, el recubrimiento es un polímero bioadhesivo que se une selectivamente a la mucosa intestinal y, por tanto, permite la liberación del fármaco en el sitio de unión. En una realización, el recubrimiento entérico es un recubrimiento de película entérica. En alguna realización, el recubrimiento comprende polisacárido biodegradable, quitosano, acuaterico acuoso, aquacoat ECD, polímero azo, acetato ftalato de celulosa, acetato trimeliato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, gelatina, ftalato de acetato de polivinilo, hidrogel, pulsincap, o una combinación de los mismos. En una realización, el recubrimiento sensible al pH se utilizará de acuerdo con el sitio de liberación deseado y/o el perfil conocido por un experto en la materia.

En una realización, el recubrimiento es un recubrimiento entérico. Los métodos para el recubrimiento entérico son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en 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; y 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 una realización separada de la presente invención.

En otra realización, Eudragit®, un polímero acrílico, se utiliza como recubrimiento entérico. El uso de polímeros acrílicos para el recubrimiento de preparaciones farmacéuticas es bien conocido en la técnica. Se ha demostrado que los polímeros acrílicos Eudragit son seguros y el cuerpo no los absorbe ni metaboliza, sino que los elimina.

En otra realización, el recubrimiento es un recubrimiento de gelatina. En el presente documento se describe que la microencapsulación se usa para proteger la insulina contra la descomposición en el estómago. En otra realización, el recubrimiento es un recubrimiento de gelatina. En el presente documento se describe que la microencapsulación se usa para proteger la Exenatida contra la descomposición en el estómago. Los métodos para aplicar un recubrimiento de gelatina y para microencapsulación son bien conocidos en la técnica. Cada método representa una realización

separada de la presente invención.

5 En otra realización, el recubrimiento es un recubrimiento en película. En otra realización, el recubrimiento es etilcelulosa. En otra realización, el recubrimiento es una dispersión de etilcelulosa basada en agua, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) E15. En otra realización, el recubrimiento es un recubrimiento gastrorresistente, por ejemplo, un polímero que contiene grupos de ácido carboxílico como resto funcional. En otra realización, el recubrimiento es una matriz monolítica. En otra realización, el recubrimiento es un éter de celulosa (por ejemplo, hipromelosa (HPMC)). Cada tipo de recubrimiento representa una realización separada de la presente invención.

10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende una proteína activa de la invención, un inhibidor de proteasas y un potenciador de la absorción. En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende una proteína activa de la invención, un inhibidor de proteasas, un ácido graso omega-3 y un potenciador de la absorción. En otra realización, la presente invención proporciona una  
15 composición que comprende una proteína activa de la invención, un inhibidor de proteasas, un ácido graso omega-3, EDTA o Na-EDTA y un potenciador de la absorción.

En otra realización, la presente invención proporciona que el uso de al menos un inhibidor de proteasas y un potenciador de la absorción en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente, la biodisponibilidad de una proteína de la invención. En el presente documento se describe que el uso de al menos un inhibidor de  
20 proteasas y un potenciador de la absorción en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina. En el presente documento se describe que el uso de al menos un inhibidor de proteasas y un potenciador de la absorción en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de Exenatida.

25 En otra realización, la presente invención proporciona que el uso de al menos un inhibidor de proteasas y un potenciador de la absorción en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente, la biodisponibilidad de una proteína de la invención. En el presente documento se describe que el uso de al menos un inhibidor de proteasas y un potenciador de la absorción en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina. En el presente documento se describe que el uso de al menos un inhibidor de proteasas  
30 y un potenciador de la absorción en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de Exenatida.

En otra realización, la presente invención proporciona que el uso de al menos un inhibidor de proteasas y SNAC en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de una proteína de la invención. En el presente documento se describe que el uso de al menos un inhibidor de proteasas y SNAC en una única  
35 composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina. En el presente documento se describe que el uso de al menos un inhibidor de proteasas y SNAC en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de Exenatida.

40 En otra realización, la presente invención proporciona que el uso de al menos un inhibidor de proteasas y SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de una proteína de la invención. En el presente documento se describe que el uso de al menos un inhibidor de proteasas y SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina. En el presente documento se describe que el uso de al menos un inhibidor de proteasas y SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de Exenatida.  
45

En otra realización, la presente invención proporciona que el uso de una serpina y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de una proteína de la invención. En el presente documento se describe que el uso de una serpina y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina. En el presente documento se describe que el uso de una serpina y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de Exenatida. En otra realización, la presente invención proporciona que el uso de una serpina y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de una proteína de la invención.  
50

55 En el presente documento se describe que el uso de un inhibidor de tripsina y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina. En el presente documento se describe que el uso de un inhibidor de tripsina y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de Exenatida. En otra realización, la presente invención proporciona que el uso de SBTI o Aprotinina y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de una proteína de la invención. En el presente documento se describe que el uso de SBTI o Aprotinina y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina. En el presente documento se describe que el uso de SBTI o Aprotinina y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de Exenatida.  
60

65 En otra realización, la presente invención proporciona que el uso de un inhibidor de Cisteína proteasas y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de una proteína de la



menos un 100 %. En el presente documento se describe que el uso de un inhibidor de proteasas y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de Exenatida en un sujeto humano en al menos un 100 %.

5 En el presente documento se describe que el uso de un Aprotinina o SBTI y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina en un sujeto humano en al menos un 10 %.

10 En el presente documento se describe que el uso de un Aprotinina o SBTI y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina en un sujeto humano en al menos un 20 %.

15 En el presente documento se describe que el uso de un Aprotinina o SBTI y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina en un sujeto humano en al menos un 30 %.

20 En el presente documento se describe que el uso de un Aprotinina o SBTI y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina en un sujeto humano en al menos un 40 %.

25 En el presente documento se describe que el uso de un Aprotinina o SBTI y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina en un sujeto humano en al menos un 50 %.

En el presente documento se describe que el uso de un Aprotinina o SBTI y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina en un sujeto humano en al menos un 60 %.

En el presente documento se describe que el uso de un Aprotinina o SBTI y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina en un sujeto humano en al menos un 70 %.

En el presente documento se describe que el uso de un Aprotinina o SBTI y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina en un sujeto humano en al menos un 80 %.

En el presente documento se describe que el uso de un Aprotinina o SBTI y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina en un sujeto humano en al menos un 90 %.

En el presente documento se describe que el uso de un Aprotinina o SBTI y SNAC o SNAD en una única composición oral aumenta drásticamente e inesperadamente la biodisponibilidad de la insulina en un sujeto humano en al menos un 100 %.

En otra realización, esta invención proporciona además el uso de formas farmacéuticas de liberación sostenida (por ejemplo, microencapsulación de liberación sostenida) que permiten reducir la frecuencia del tratamiento a una o dos veces al día. En el presente documento se describe que la dosis de insulina aumenta de forma correspondiente con la disminución de la frecuencia de administración. En el presente documento se describe que la dosis de Exenatida aumenta de forma correspondiente con la disminución de la frecuencia de administración. Cada tipo de recubrimiento, potenciador de la absorción, forma farmacéutica, etc., que inhibe la digestión de la composición en el estómago representa una realización separada de la presente invención.

35 Los métodos para medir los niveles de insulina son bien conocidos en la técnica. En una realización, los niveles de insulina recombinante se miden utilizando un kit de radioinmunoensayo (RIA, por sus siglas en inglés) de insulina humana, por ejemplo, el kit fabricado por Linco Research Inc, (St. Charles, Missouri). En otra realización, también se miden los niveles de péptido C, para determinar las contribuciones relativas de la insulina endógena y exógena a los aumentos observados en los niveles de insulina. En otra realización, se utilizan kits de ELISA de insulina. En otra

40 realización, los niveles de insulina se miden mediante cualquier otro método conocido en la técnica. En otra realización, los niveles de Exenatida se miden mediante un método conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

45 En otra realización, se usa una forma farmacéutica en múltiples partículas para inhibir la digestión de la composición en el estómago. En otra realización, se usa una forma farmacéutica en múltiples partículas para inhibir la digestión de la composición en el estómago.

50 En otra realización, la presente invención proporciona una composición para su uso para la administración oral de una proteína con actividad enzimática a un sujeto, en la que una fracción sustancial de la proteína conserva la actividad enzimática después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal del sujeto, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende la proteína, un inhibidor de proteasas y un potenciador de la absorción, administrando así por vía oral una proteína con actividad enzimática a un sujeto.

55 En otra realización, la presente invención proporciona una composición para su uso para la administración oral de una proteína con actividad enzimática a un sujeto, en la que una fracción sustancial de la proteína conserva la actividad enzimática después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal del sujeto, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende la proteína, un inhibidor de proteasas y SNAC o SNAD, administrando así por vía oral una proteína con actividad enzimática a un sujeto.

60 En el presente documento se describe una composición para su uso para la administración oral de insulina a un sujeto, en la que una fracción sustancial de insulina conserva su actividad después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal del sujeto, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende insulina, un inhibidor de proteasas y SNAC o SNAD, administrando así por vía oral una proteína con actividad enzimática a un sujeto.

65 En el presente documento también se describe una composición para su uso para la administración oral de Exenatida a un sujeto, en la que una fracción sustancial de Exenatida conserva su actividad después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal del sujeto, que comprende administrar por vía oral

al sujeto una composición farmacéutica que comprende Exenatida al menos un inhibidor de proteasas y SNAC o SNAD, administrando así por vía oral una proteína con actividad enzimática a un sujeto.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición para su uso para la administración oral de una proteína con actividad enzimática a un sujeto, en la que una fracción sustancial de la proteína conserva la actividad enzimática después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal del sujeto, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende la proteína, al menos un inhibidor de proteasas, SNAC o SNAD, y un ácido graso omega-3, administrando así por vía oral una proteína con actividad enzimática a un sujeto. En otra realización, la presente invención proporciona una composición para su uso para la administración oral de una proteína con actividad enzimática a un sujeto, en la que una fracción sustancial de la proteína conserva la actividad enzimática después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal del sujeto, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende la proteína, al menos un inhibidor de proteasas y SNAC o SNAD, EDTA (o una sal del mismo) y un ácido graso omega-3, administrando así por vía oral una proteína con actividad enzimática a un sujeto humano.

15 En el presente documento se describe una composición para su uso para la administración oral de insulina a un sujeto, en la que una fracción sustancial de insulina conserva su actividad después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal del sujeto, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende insulina, al menos un inhibidor de proteasas, SNAC o SNAD, un ácido graso omega-3 y Na-EDTA, administrando así por vía oral una proteína con actividad enzimática a un sujeto. En el presente documento también se describe una composición para su uso para la administración oral de Exenatida a un sujeto, en la que una fracción sustancial de Exenatida conserva su actividad después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal del sujeto, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende Exenatida, al menos un inhibidor de proteasas, SNAC o SNAD, un ácido graso omega-3 y Na-EDTA, administrando así por vía oral una proteína con actividad enzimática a un sujeto.

20 En el presente documento se describe una composición para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto humano, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende una insulina, al menos un inhibidor de proteasas y SNAC o SNAD, tratando así la diabetes mellitus. En el presente documento se describe una composición para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto humano, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende una insulina y al menos un inhibidor de proteasas, y SNAC o SNAD, y ácido graso omega-3, tratando así la diabetes mellitus. En el presente documento se describe una composición para su uso en un tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto humano, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende una insulina y al menos un inhibidor de proteasas, y SNAC o SNAD, EDTA (o una sal del mismo) y ácido graso omega-3 para tratar así la diabetes mellitus.

30 En el presente documento se describe una composición para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto humano, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende una Exenatida, al menos un inhibidor de proteasas y SNAC o SNAD, tratando así la diabetes mellitus. En el presente documento se describe una composición para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto humano, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende una Exenatida y al menos un inhibidor de proteasas, y SNAC o SNAD, y ácido graso omega-3, tratando así la diabetes mellitus. En el presente documento se describe una composición para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto humano, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende una Exenatida y al menos un inhibidor de proteasas, y SNAC o SNAD, EDTA (o una sal del mismo) y ácido graso omega-3 para tratar así la diabetes mellitus.

40 En el presente documento se describe que la diabetes mellitus es diabetes de Tipo I. En el presente documento se describe que la diabetes mellitus es diabetes de Tipo II. En el presente documento se describe que la diabetes mellitus es diabetes no insulino dependiente. En el presente documento se describe que la diabetes mellitus es cualquier otro tipo de diabetes conocido en la técnica.

45 En el presente documento se describe que se administran tres tratamientos al día de la composición de insulina. En el presente documento se describe que se administran dos tratamientos al día. En el presente documento se describe que se administran cuatro tratamientos al día. En el presente documento se describe que se administra un tratamiento al día. En el presente documento se describe que se administran más de cuatro tratamientos al día.

50 Cualquiera de los métodos de la presente invención puede utilizar, en diversas realizaciones, cualquiera de las composiciones de la presente invención.

55 En el presente documento se describe una composición para administración oral de insulina, que comprende una proteína de insulina al menos un inhibidor de proteasas y SNAC o SNAD, en la que una fracción sustancial de la insulina conserva la actividad enzimática después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal de un sujeto humano.

En una realización, la presente invención proporciona una proteína, al menos un inhibidor de proteasas, y SNAC o SNAD para su uso en la administración oral de una proteína con actividad enzimática a un sujeto, por lo que una fracción sustancial de la proteína conserva la actividad enzimática después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal del sujeto. En una realización, la presente invención proporciona una proteína, al menos un inhibidor de proteasas, SNAC o SNAD, y un ácido graso omega-3 para su uso en la administración oral de una proteína con actividad enzimática a un sujeto, por lo que una fracción sustancial de la proteína conserva la actividad enzimática después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal del sujeto. En una realización, la presente invención proporciona una proteína, al menos un inhibidor de proteasas, SNAC o SNAD, Na-EDTA y un ácido graso omega-3 para su uso en la administración oral de una proteína con actividad enzimática a un sujeto, por lo que una fracción sustancial de la proteína conserva la actividad enzimática después de la absorción a través de una barrera mucosa intestinal del sujeto.

En el presente documento se describe una proteína de insulina, al menos un inhibidor de proteasas y SNAC o SNAD para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto. En el presente documento se describe una proteína de insulina, al menos un inhibidor de proteasas, SNAC o SNAD, y un ácido graso omega-3 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto. En el presente documento se describe una proteína de insulina, al menos un inhibidor de proteasas, SNAC o SNAD, Na-EDTA y un ácido graso omega-3 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto.

En el presente documento se describe una proteína de Exenatida, al menos un inhibidor de proteasas y SNAC o SNAD para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto. En el presente documento se describe el uso de una proteína de Exenatida, al menos un inhibidor de proteasas, SNAC o SNAD, y un ácido graso omega-3 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto. En el presente documento se describe el uso de una proteína de Exenatida, al menos un inhibidor de proteasas, SNAC o SNAD, Na-EDTA y un ácido graso omega-3 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un sujeto.

En el presente documento se describen métodos y composiciones divulgados en el presente documento que tienen la ventaja de imitar más de cerca la secreción fisiológica de insulina por el páncreas. Cuando la insulina se secreta en la vena porta, el hígado está expuesto a una mayor concentración de insulina que los tejidos periféricos. De manera similar, la insulina administrada como se describe en el presente documento llega al intestino y se absorbe en el cuerpo a través del intestino y a través del sistema portal al hígado. Por tanto, esta vía de absorción se asemeja a la secreción fisiológica de insulina por el páncreas, haciendo posible, el control sensible del nivel de glucosa en sangre y las actividades metabólicas del hígado y los órganos periféricos controlados por insulina. Por el contrario, cuando se administra insulina a pacientes diabéticos con deficiencia de insulina a través del sistema venoso periférico, la concentración de insulina en la vena porta es similar a la de la circulación periférica, dando como resultado hipoinsulinemia en la vena porta y el hígado e hiperinsulinemia en el sistema venoso periférico. Esto conduce, en una realización, a un patrón anormal de eliminación de glucosa.

En otra realización, diferentes constituyentes de las composiciones de la presente composición se absorben a diferentes velocidades desde el lumen intestinal hacia el torrente sanguíneo. La absorción del ácido biliar, es significativamente más rápida que la absorción de insulina.

Por este motivo, en otra realización, un régimen de fármacos que implica la ingestión de un par de píldoras a intervalos espaciados, p. ej., se toma una segunda píldora que contiene una concentración más alta de potenciador en un intervalo definido (por ejemplo, 30 minutos) después de la primera píldora. En el presente documento se describe que algunos de los constituyentes están microencapsulados para potenciar la absorción de la insulina en el sistema. En el presente documento se describe que algunos de los constituyentes están microencapsulados para potenciar la absorción de la Exenatida en el sistema.

En una realización, un protocolo de tratamiento de la presente invención es terapéutico. En otra realización, el protocolo es profiláctico. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, los vehículos/diluyentes sólidos para su uso en métodos y composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, una goma, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado), un azúcar (por ejemplo, lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (por ejemplo, celulosa microcristalina), un acrilato (por ejemplo, polimetilacrilato), carbonato de calcio, óxido de magnesio, talco o mezclas de los mismos.

En otra realización, las composiciones comprenden además aglutinantes (por ejemplo, acacia, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, dióxido de silicio, croscarmelosa de sodio, crosopovidona, goma guar, glicolato de almidón de sodio, tampones (p. ej., Tris-HCl., acetato, fosfato) de varios pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar la absorción a las superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), tensioactivos (por ejemplo, lauril sulfato de sodio), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (p. ej., glicerol, polietilenglicerol), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado), estabilizantes (por ejemplo,



5 hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes incrementadores de la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), edulcorantes (por ejemplo, aspartamo, ácido cítrico), conservantes (por ejemplo, timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, lauril sulfato de sodio, ayudas de flujo (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), plastificantes (por ejemplo, dietil ftalato, trietil citrato), emulsionantes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato de sodio, recubrimientos poliméricos (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes de recubrimiento y formación de películas (por ejemplo, etilcelulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes. Cada uno de los excipientes anteriores representa una realización separada de la presente invención.

10 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de la presente invención están formuladas para lograr un perfil de liberación inmediata, un perfil de liberación extendida o un perfil de liberación retrasada. En algunas realizaciones, el perfil de liberación de la composición se determina utilizando excipientes específicos que sirven, por ejemplo, como aglutinantes, disgregantes, rellenos o materiales de recubrimiento. En una realización, la composición se formulará para lograr un perfil de liberación particular como lo conoce un experto en la materia.

15 En una realización, la composición se formula como una forma farmacéutica oral. En una realización, la composición es una forma farmacéutica sólida oral que comprende comprimidos, comprimidos masticables o cápsulas. En una realización, las cápsulas son cápsulas de gelatina blanda. En otra realización, las cápsulas como se describen en el presente documento son cápsulas de cubierta dura. En otra realización, las cápsulas que se describen en el presente documento son cápsulas de cubierta blanda. En otra realización, las cápsulas como se describen en el presente documento están hechas de gelatina. En otra realización, las cápsulas, como se describe en el presente documento, están hechas de sustancias gelificantes de origen vegetal como carragenanos y formas modificadas de almidón y celulosa.

25 En otras realizaciones, los recubrimientos de liberación controlada o sostenida utilizados en métodos y composiciones de la presente invención incluyen formulación en depósitos lipofílicos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites).

30 Las composiciones también incluyen, en otra realización, la incorporación del material activo en o sobre preparaciones en partículas de compuestos poliméricos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, hidrogeles, etc., o en liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, fantasmas de eritrocitos o esferoplastos). Dichas composiciones influirán en el estado físico, solubilidad, estabilidad, tasa de liberación *in vivo* y tasa de aclaramiento *in vivo*. En otra realización, las composiciones en partículas de los principios activos están recubiertas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas).

35 En el presente documento se describe que las composiciones que contienen la insulina y ácidos grasos omega-3 se administran en una vesícula, por ejemplo, un liposoma (véase Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat *et al.*, en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez- Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, págs. 317-327; véase generalmente *ibid.*). En el presente documento se describe que las composiciones que contienen la Exenatida y ácidos grasos omega-3 se administran en una vesícula, por ejemplo, un liposoma (véase Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat *et al.*, en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez- Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, págs. 317-327; véase generalmente *ibid.*).

45 La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación o formación de comprimidos, es bien conocida en la técnica. El principio activo terapéutico se mezcla a menudo con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el principio activo. Para administración oral, los principios activos de las composiciones de la presente invención se mezclan con aditivos habituales para este propósito, tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y convertidos por métodos habituales en formas adecuadas para la administración, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras o blandas de gelatina, soluciones acuosas, alcohólicas o aceitosas.

50 Cada uno de los aditivos, excipientes, formulaciones y métodos de administración anteriores representan una realización separada de la presente invención.

55 En una realización, el término "tratar" se refiere a curar una enfermedad. En otra realización, "tratar" se refiere a prevenir una enfermedad. En otra realización, "tratar" se refiere a reducir la incidencia de una enfermedad. En otra realización, "tratar" se refiere a mejorar los síntomas de una enfermedad. En otra realización, "tratar" se refiere a inducir la remisión. En otra realización, "tratar" se refiere a ralentizar la progresión de una enfermedad.

## 60 SECCIÓN DE DETALLES EXPERIMENTALES

### EJEMPLO DE REFERENCIA 1: FORMULACIONES ORALES DE INSULINA, SNAC, E INHIBIDORES DE PROTEASAS

## 65 MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

*Formulación*

Se prepararon formulaciones que contenían: (1) 6 mg de insulina, 250 mg de SNAC, 125 mg de SBTI, (2) 6 mg de insulina, 250 mg de SNAC, 2,5 mg de Aprotinina, 125 mg de SBTI, (3) 6 mg de insulina, 250 mg de SNAC, 2,5 mg de Aprotinina, 125 mg de SBTI. (4) 6 mg de insulina, 250 mg. Las formulaciones se almacenaron en el frigorífico (4 °C) hasta su dosificación.

RESULTADOS

En el siguiente experimento, las formulaciones como se describen en la sección "Formulación" se consumieron por vía oral por 3 sujetos humanos sanos. Como se muestra en la Fig. 1, los niveles de glucosa en sangre se redujeron significativamente y fueron más estables en sujetos humanos tratados con las formulaciones (1) y (3). Estos resultados sugieren que las formulaciones que comprenden una combinación de un inhibidor de proteasas y SNAC son superiores a las formulaciones que comprenden solo SNAC. De manera específica, la combinación de SNAC y SBTI es superior a cualquier otra formulación utilizada. Es importante observar que el efecto de SNAC y un inhibidor de proteasas es sinérgico porque las formulaciones que consisten en insulina y un solo inhibidor de proteasas no tienen un efecto de reducción de la glucosa en la sangre- no se observaron diferencias en la reducción de los niveles de glucosa en sangre en el experimento anterior con el mismas formulaciones que comprenden un único inhibidor de proteasas (SBTI o Aprotinina). Por lo tanto, los resultados con respecto a la reducción de los niveles de glucosa en sangre con insulina y una combinación de SNAC y al menos un inhibidor de proteasas fueron inesperados. La formulación que comprende SNAC y SBTI tuvo un efecto sinérgico, máximo en la reducción de los niveles de glucosa en sangre

Como se muestra en la Fig. 2, los niveles de péptido C en sangre se redujeron significativamente en sujetos humanos tratados con la formulación (1) y (3). Estos resultados también sugieren que la combinación de SNAC y un inhibidor de proteasas como SBTI tuvo un efecto sinérgico en la reducción de los niveles de péptido C en sangre.

Debe enfatizarse que no se observó reducción de los niveles de péptido C en un experimento previo en donde se usaron formulaciones que comprenden un único inhibidor de proteasas (SBTI o Aprotinina). Por lo tanto, los resultados con respecto a la reducción de los niveles de péptido C en sangre con insulina y una combinación de un inhibidor de proteasas como SBTI y SNAC fueron inesperados.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2: OPTIMIZACIÓN DE LA FUENTE DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Se comparan diversos ácidos grasos omega-3 o fuentes de ácidos grasos omega-3 (por ejemplo, los enumerados anteriormente en la memoria descriptiva) para determinar su capacidad para conservar la insulina después de la administración oral en los métodos y composiciones de la presente invención. Los comprimidos o cápsulas de insulina se formulan como se describe en los Ejemplos anteriores, excepto que la insulina se disuelve en la fuente alternativa en lugar de en aceite de pescado. La fuente más eficaz de ácidos grasos omega-3 se utiliza en los siguientes Ejemplos.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3: OPTIMIZACIÓN DE UN INHIBIDOR DE PROTEASAS

Se comparan diversos inhibidores de proteasas (no tóxicos o que tienen un perfil de toxicidad aceptable; p. ej., los enumerados anteriormente en la memoria descriptiva) para determinar su capacidad para conservar la insulina después de la administración oral en los métodos y composiciones de la presente invención. Los comprimidos o cápsulas de insulina y/o Exenatida se formulan como se describe en los Ejemplos anteriores, excepto que los inhibidores de proteasas alternativos se sustituyen por SBTI y/o Aprotinina. También se varían las cantidades de los inhibidores de proteasas, para determinar las cantidades óptimas. La cantidad/inhibidor de proteasas más eficaz se usa en los Ejemplos posteriores.

EJEMPLO DE REFERENCIA 4: OPTIMIZACIÓN DE UN POTENCIADOR

Se comparan diversos potenciadores (p. ej., los enumerados anteriormente en la memoria descriptiva) para determinar su capacidad para facilitar la absorción de insulina después de la administración oral en los métodos y composiciones de la presente invención. Los comprimidos o cápsulas de insulina se formulan como se describe en los Ejemplos anteriores, excepto que los potenciadores alternativos se sustituyen por EDTA. Las cantidades de potenciadores también varían, para determinar las cantidades óptimas. El potenciador/cantidad más eficaz se utiliza en experimentos posteriores.

EJEMPLO DE REFERENCIA 5: OPTIMIZACIÓN DEL TIPO Y CANTIDAD DE INSULINA

Se comparan diversos tipos y cantidades de insulina, (p. ej., los enumerados anteriormente en la memoria descriptiva) para determinar su capacidad para regular el azúcar en sangre en los métodos y composiciones de la presente invención. Los comprimidos o cápsulas de insulina se formulan como se describe en los Ejemplos anteriores, excepto que se varía el tipo y la cantidad de insulina. El tipo/cantidad de insulina más eficaz se utiliza en ensayos clínicos.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una única composición farmacéutica oral que comprende una proteína que tiene un peso molecular de hasta 100.000 Daltons, siendo dicha proteína PTH; un inhibidor de proteasas; y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprilato, N-(10-[2-hidroxibenzoil]amino)decanoato, una sal monosódica o disódica de dicho N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprilato o dicho N-(10-[2-hidroxibenzoil]amino)decanoato, y una combinación de las mismas, siendo la composición en forma de dosificación oral sólida.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha proteína es una proteína recombinante.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es una sal monosódica o disódica de dicho N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprilato o dicho N-(10-[2-hidroxibenzoil]amino)decanoato y una combinación de las mismas.
- 15 4. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de proteasas se selecciona del grupo que consiste en una serpina, un inhibidor suicida, un inhibidor del estado de transición, un inhibidor de proteínas proteasas, un agente quelante, un inhibidor de Cisteína proteasas, un inhibidor de Treonina proteasas, un inhibidor de Aspártico proteasas y un inhibidor de Metaloproteasas.
- 20 5. La composición de la reivindicación 4, en donde dicho inhibidor de proteasas es una serpina y dicha serpina es un inhibidor de tripsina.
- 25 6. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de proteasas se selecciona del grupo que consiste en inhibidor de tripsina de semilla de Lima, Aprotinina, inhibidor de tripsina de semilla de soja (SBTI) y Ovomucoide.
- 25 7. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un ácido graso omega-3.
8. La composición de la reivindicación 1, que comprende además EDTA o una sal del mismo.
9. La composición de la reivindicación 1 para la administración oral de dicha proteína a un sujeto.

Figura 1

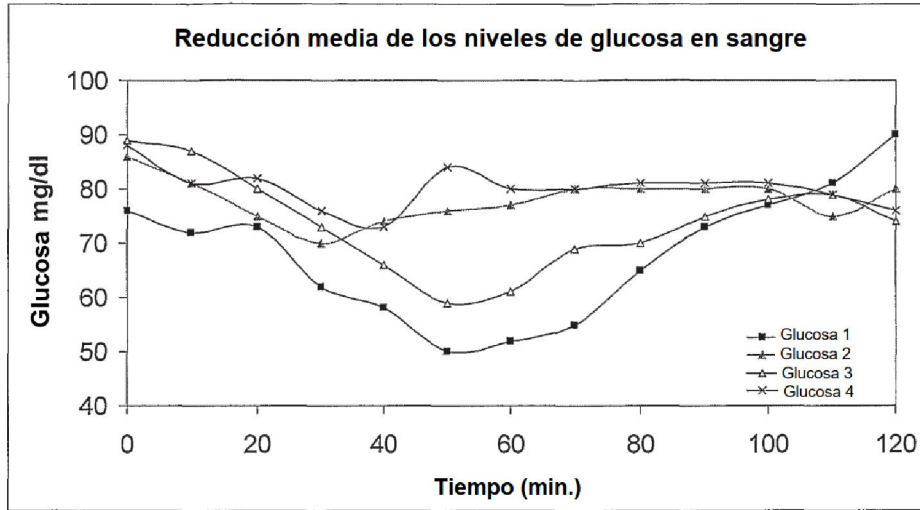


Figura 2

