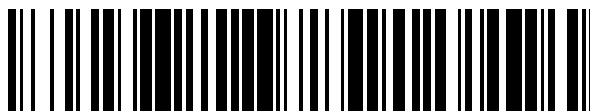


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 061**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2009 E 09700655 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 2254590**

54 Título: **Procedimientos y composiciones para la administración oral de insulina**

30 Prioridad:

08.01.2008 IL 18864708

14.07.2008 US 80295 P

02.10.2008 US 102020

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

04.03.2013

73 Titular/es:

OSHADI DRUG ADMINISTRATION LTD. (100.0%)

1/8 Spinoza Street

76452 Rehovot, IL

72 Inventor/es:

VOL, ALEXANDER y

GRIBOVA, ORNA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 397 061 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

Procedimientos y composiciones para la administración oral de insulina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la administración oral de insulina, que comprenden una mezcla íntima de ingredientes particulados secos sólidos en un aceite. Específicamente, las composiciones farmacéuticas comprenden una mezcla íntima particulada asociada de forma no covalente a nanopartículas de sílice farmacológicamente inertes que tienen una superficie hidrófoba, un polisacárido, e insulina suspendida o inmersa en un aceite o mezcla de aceites. La presente invención proporciona además procedimientos de fabricación de la misma y usos terapéuticos para la administración oral de insulina.

Antecedente de la invención

10 La administración oral de agentes activos es una ruta de administración particularmente deseable, debido a consideraciones de seguridad y conveniencia y debido a que la administración oral replica el modo fisiológico de administración de la insulina. Además, la administración oral proporciona una dosificación más precisa que la de los viales multidosis y puede minimizar o eliminar la molestia que a menudo se produce debido las inyecciones hipodérmicas.

15 Existen muchos obstáculos para la administración oral satisfactoria de macromoléculas biológicas. Por ejemplo, las macromoléculas biológicas son grandes y de naturaleza anfipáticas. De forma más importante, la conformación activa de muchas macromoléculas biológicas puede ser sensible a una variedad de factores ambientales, tales como la temperatura, agentes oxidantes, pH, congelación, estrés por agitación y cizalladura. En la planificación de los sistemas de administración oral que comprenden macromoléculas biológicas como agente activo para el desarrollo del fármaco, deben considerarse estos factores estructurales y de estabilidad del complejo.

20 Además, en general, para las aplicaciones médicas y terapéuticas, en las que una macromolécula biológica se va a administrar a un paciente, y se espera que lleve a cabo su función biológica natural, los vehículos de administración deben ser capaces de liberar moléculas activas a una velocidad que sea consistente con las necesidades del paciente concreto o del proceso de la enfermedad.

25 La hormona insulina contribuye a la normal regulación de los niveles de glucosa en sangre mediante su liberación por el páncreas, más específicamente, por las células B del tipo principal del tejido pancreático (los islotes de Langerhans). La secreción de insulina es un proceso regulado que, en sujetos normales, proporciona concentraciones estables de glucosa en sangre durante el ayuno y la ingesta. La diabetes es un estado patológico en el que el páncreas no libera insulina a niveles capaces de controlar los niveles de glucosa. La diabetes se clasifica en dos tipos, el primer tipo es la diabetes que es dependiente de insulina y normalmente aparece en personas jóvenes. Las células de los islotes del páncreas detienen la producción de insulina debido principalmente a la destrucción autoinmune y el paciente debe inyectarse él mismo la hormona desaparecida. Estos pacientes diabéticos de tipo I son la minoría de los pacientes diabéticos totales (hasta el 10 % de la población diabética total).

30 El segundo tipo de diabetes (tipo 2) es diabetes no dependiente a la insulina, que está producida por una combinación de resistencia a la insulina y secreción insuficiente de insulina. Este es el tipo más común de diabetes en el mundo occidental. Cerca del 8 % de la población adulta de diversos países de todo del mundo, incluyendo los Estados Unidos, tienen la diabetes de tipo 2, y aproximadamente un 30 % de estos pacientes necesitarán utilizar insulina en algún momento durante su vida debido al agotamiento secundario del páncreas.

35 El problema de proporcionar insulina humana no modificada biodisponible, en una forma útil, a la creciente población de diabéticos ha ocupado a los médicos y a los científicos durante casi 100 años. Se han hecho muchos intentos para resolver algunos de los problemas de estabilidad y biológicos de la administración de esta pequeña proteína. Los ejemplos incluyen: la patente de los Estados Unidos 7.455.830 que da a conocer nanopartículas bioactivas adecuadas para la administración oral de la insulina que incluyen un sustrato base de quitosán, y un sustrato núcleo seleccionado entre el grupo que consiste en ácido gamma poliglutámico (PGA), alfa-PGA, sales de PGA solubles en agua y sales de PGA metálicas; el documento de los Estados Unidos 7.470.663 que da a conocer una solución líquida formulada para la administración oral, que comprende una mezcla sustancialmente monodispersa de conjugados, en la que cada conjugado comprende insulina humana acoplada covalentemente a ácido carboxílico, que se acopla covalentemente al extremo distal del resto de ácido carboxílico a un resto de polietilenglicol terminado en metilo. La patente de los Estados Unidos 7.384.914 que da a conocer un procedimiento de tratamiento de un mamífero que tiene una deficiencia de tolerancia a la glucosa administrando una dosis terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica que comprende insulina y la administración del agente 4-[(2-hidroxi-4-clorobenzil)amino]butanoato (4-CNAB) en una cantidad que facilite la absorción de la insulina en el tracto gastrointestinal del animal tratado, y el documento US 6.656.922 que da a conocer un procedimiento para potenciar la administración oral de insulina conjugando la insulina con un agente hidrófobo seleccionado entre el grupo que

40

45

50

55

consiste en ácidos biliares, esteroides, ácidos alcanóicos, y sus mezclas para dar como resultado un agente macromolecular hidrofobizado.

Hasta la fecha, la mayor parte de los pacientes diabéticos se administran insulina mediante inyecciones subcutáneas diarias. Sin embargo, las limitaciones de múltiples inyecciones diarias, tales como los inconvenientes, la mala aceptabilidad del paciente, la adhesión al tratamiento y la dificultad de emparejar la disponibilidad de insulina postprandial con los requerimientos postprandiales de los inconvenientes principales conocidos del tratamiento con insulina.

Un procedimiento de proporcionar insulina sin la necesidad de inyecciones ha sido la meta en la administración del fármaco. Se evita la absorción de insulina en el tracto gastrointestinal debido a su gran tamaño y a la degradación enzimática. Sería deseable crear una formulación farmacéutica oral de un fármaco tal como insulina (que habitualmente no se puede administrar por vía oral debido a, por ejemplo, una insuficiente absorción en el tracto gastrointestinal, dicha formulación proporcionaría suficiente absorción y propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

De acuerdo con esto, existe una necesidad de un procedimiento para administrar insulina a pacientes que la necesitan en el que aquellos pacientes que no están sujetos a hiperinsulinemia sistémica, que por sí misma puede aumentar el riesgo de enfermedad vascular (que se asocia normalmente con los tratamientos crónicos de insulina, tal como se ha discutido anteriormente). En otras palabras, es deseable proporcionar composiciones y procedimientos para tratar la diabetes sin los inconvenientes de la hiperglucemia sistémica para disminuir la incidencia de complicaciones vasculares y otros efectos perjudiciales.

Biopolímeros y su uso en la administración de proteínas activas tales como insulina:

Se han conocido durante muchos años biopolímeros tales como los polisacáridos. Los polisacáridos se usan ampliamente como excipientes en formas de dosificación oral, tal como se da a conocer por ejemplo en la patente de los Estados Unidos 7.351.741 de Weidner, la patente de los Estados Unidos 6.67.060 de Vandecruij y la solicitud de patente de los Estados Unidos 2004/0115264 de Blouquin. Estas referencias ni dan a conocer ni sugieren el uso de biopolímeros en combinación con nanopartículas y/o aceite.

Nanopartículas y su uso en la administración de proteínas activas tales como insulina:

Las nanopartículas de sílice son bien conocidas en la técnica como excipientes farmacéuticos y su uso se da a conocer por ejemplo en las patentes de los Estados Unidos 6.322.765 de Muhlhofer y 6.698.247 de Tennent, entre muchas otras. Ni se da a conocer ni se sugiere el revestimiento del complejo de nanopartícula-biopolímero con aceite, o la utilidad del mismo en la administración oral de insulina.

Son bien conocidos en la técnica los procedimientos para proporcionar una superficie hidrófoba a nanopartículas y se describen, por ejemplo, en Chung y col. (Hydrophobic modification of silica nanoparticle by using aerosol spray reactor. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 236 (2004) 73-79). Los procedimientos adicionales incluyen el procedimiento de las micelas inversas (Fu X, Qutubuddin S, *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects* 179: 65, 2001), el procedimiento de la precipitación líquida (Kryszatkiewicz A, Jesionowski T, Binkowski S, *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects* 173: 73, 2000) y el procedimiento sol-gel (Jean J, Yang S, *J. Am. Ceram. Soc.* 83(8): 1928, 2000; Zhang J, Gao L, *Ceram. Int.* 27: 143, 2001). Ni se da a conocer ni se sugiere el uso de nanopartículas en combinación con un biopolímero e insulina, el revestimiento de un complejo que contiene nanopartículas con aceite, o la utilidad del mismo en la administración oral de insulina.

Las Patentes de los Estados Unidos 7.105.229, 6.989.195, 6.482.517, 6.638.621, 6.458.387, 7.045.146, y 5.462.866 entre otras muchas, dan a conocer el uso de nanopartículas o micropartículas como excipientes para proteínas. Estas referencias ni dan a conocer ni sugieren la íntima asociación no covalente de las nanopartículas con un biopolímero e insulina, o la inclusión de la nanopartícula-biopolímero-insulina en un revestimiento de aceite.

El documento US 2007/0154559 de Pai da a conocer una composición administrable por vía oral que contiene nanopartículas que comprenden un fármaco cargado soluble en agua en complejo con una sustancia contraiónica, un lípido, un polímero, y un emulsificante. Las composiciones se forman (a) enlazando iónicamente el fármaco con el contraión; (b) añadiendo un lípido, un polímero, y un agente solubilizante; disolviendo la mezcla completa; e introduciendo la solución en una solución acuosa que contiene un emulsificante; y eliminando el agente solubilizante. Los documentos US 2006/0177495 y 2003/0235619 de Allen dan a conocer la administración de vehículos para liberar un agente activo, que comprende las nanopartículas compuestas por un polímero hidrófobo biodegradable que forma un núcleo y una capa anfifílica externa que rodea el núcleo del polímero y que contiene un lípido estabilizante.

El documento US 2006/0083781 de Shastri da a conocer nanopartículas que comprenden un lípido y un polímero que comprende un resto iónico o ionizable. Estas composiciones difieren también significativamente de las de la presente invención, *entre otras*, porque (a) el polímero no se encuentra en el exterior de las nanopartículas sino que más bien forma parte de ellas; y (b) el aceite forma una parte de las nanopartículas en vez de revestir la mezcla de nanopartícula-polímero. Además, ni se dan a conocer ni se sugieren las estructuras únicas de las composiciones de vehículos de la matriz de la presente invención.

El documento WO 96/37232 de Alonso Fernandez da a conocer procedimientos para la preparación de sistemas coloidales mediante la formación de complejos de lípidos-polisacáridos iónicos. Los sistemas coloidales se estabilizan mediante la formación de un complejo iónico en la interfase, comprendido por un aminopolisacárido cargado positivamente y un fosfolípido cargado negativamente. Estas composiciones difieren también significativamente de las de la presente invención, entre otras, porque (a) el polímero no está en el exterior de las nanopartículas sino que más bien forma una parte ellas, y (b) el aceite forma una parte de las nanopartículas en vez de su revestimiento. Además, ni se da a conocer ni se sugiere el uso de insulina como agente activo.

El documento US 6.548.264 de Tan y col. da a conocer nanopartículas revestidas de sílice y un procedimiento para producir nanopartículas revestidas de sílice. Las nanopartículas revestidas de sílice se preparan precipitando núcleos nanodimensionados de reactivos disueltos en el compartimento acuoso de una microemulsión de agua en aceite. Se añade un silicato reactivo para revestir los núcleos con sílice. El revestimiento de sílice puede derivatizarse además con una proteína. El documento US 2007/0275969 de Gurny da a conocer composiciones farmacéuticas para la administración oral de agentes farmacéuticos que tienen una baja solubilidad en agua. Los agentes farmacéuticos se solubilizan con un polímero, a partir del cual se forman las nanopartículas.

En formulaciones cosméticas, es común usar composiciones que comprendan emulsiones de agua en aceite que contienen una fase acuosa dispersa en una fase oleosa. Existen numerosos ejemplos en los que nanopartículas de sílice así como polisacáridos se incluyen en la fase oleosa líquida. El documento US. 6.228.377, por ejemplo, da a conocer emulsiones de agua en aceite que contienen una fase oleosa líquida que contiene sílice pirolizada hidrófoba o hidrófila, un alquil éter de polisacárido, un tensioactivo emulsificante y aceite. Estas composiciones difieren significativamente de las de la presente invención en que incluyen una fase acuosa y tensioactivos que sirven como el factor formador de estructura más importante de la composición.

Estrategias adicionales

Los procedimientos para la administración oral de insulina son objeto de extensos esfuerzos de investigación pero que han demostrado ser ineficaces hasta la fecha. Se han sugerido numerosas estrategias para prevenir la degradación de las proteínas administradas por vía oral, incluyendo partículas que comprenden un núcleo recubierto (documento US 7.090.868 de Gower) y nanotubos (documento US 7.195.780 de Dennis). Se han utilizado liposomas como un vehículo para proteínas administradas por vía oral, así como emulsiones y suspensiones acuosas (documentos US 7.316.818; WO 06/062544; US 6.071.535; y US 5.874.105 de Watkins) y liposomas rellenos de gas (documentos US 6.551.576; US 6.808.720; y US 7.083.572 de Unger y col.). Otra composición comprende nanogotículas dispersas en un medio acuoso (documento 2007/0184076). Se encuentran estrategias adicionales en los documentos WO 06/097793, WO 05/094785, y WO 03/066859 de Ben-Sason, que describen matrices-vehículos que contienen péptidos efectores que proporcionan penetración a través de las barreras biológicas para la administración de proteínas hidrófobas; y el documento EP 0491114B1 de Guerrero Gomez-Pamo, que describe la preparación de complejos de proteínas-polisacáridos no covalentes para la administración oral de sustancias biológicamente activas, estabilizadas mediante precipitados de sales orgánicas. Ninguna de estas referencias da a conocer o sugiere una asociación íntima no covalente de nanopartículas con un biopolímero o una matriz de nanopartículas-polímeros inmersa en un revestimiento de aceite

Además de las diferencias reseñadas anteriormente, ninguna de las anteriores referencias da a conocer o sugiere el aumento de la biodisponibilidad de las composiciones de la presente invención.

Resumen de la presente invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la administración oral de insulina, que comprenden una mezcla íntima de ingredientes particulados secos sólidos en un aceite. Preferiblemente, las composiciones son anhidras. Específicamente, las composiciones farmacéuticas comprenden una mezcla particulada asociada no covalentemente de partículas de sílice farmacológicamente inertes que tienen una superficie hidrófoba, un polisacárido, e insulina suspendida, incluida o dispersa en un aceite o mezcla de aceites. La presente invención proporciona además procedimientos de fabricación de la misma y usos terapéuticos para la administración oral de insulina.

De acuerdo con la presente invención, se da a conocer ahora por primera vez que las composiciones de la presente invención permiten de forma sorprendente la biodisponibilidad oral de la insulina. La presente invención se basa en parte en el sorprendente descubrimiento de que los ratones diabéticos experimentales tratados por vía oral con una composición de la presente invención mantienen niveles normales de glucosa en sangre (~ 100 mg/dl) durante hasta 12 horas después de la administración del fármaco mientras que ratones diabéticos a los que se les ha proporcionado la misma cantidad de insulina mediante inyección intravenosa no pudieron mantener un nivel normal de glucosa en sangre durante 6 horas.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la administración oral de insulina que comprende un aceite que tiene materia particulada suspendida en el anterior, en el que la materia particulada incluye. (a) nanopartículas de sílice farmacológicamente inertes que tienen una superficie hidrófoba, en las que el tamaño de las nanopartículas está entre 1-100 nanómetros, en íntima asociación no covalente con un

- 5 polisacárido; y (b) una proteína insulina unida a las nanopartículas de sílice y al polisacárido mediante fuerzas no covalentes. En otra realización, la proteína insulina está unida a las superficies hidrófobas de las nanopartículas de sílice y del polisacárido mediante fuerzas no covalentes (Figura 1). En otra realización, la porción hidrófoba de la proteína insulina está unida a las superficies hidrófobas de las nanopartículas de sílice y al polisacárido mediante fuerzas no covalentes. En otra realización, la porción hidrófila de la proteína insulina está también unida no covalentemente a la porción hidrófila del polisacárido. En otra realización, las fuerzas no covalentes dan lugar a que las nanopartículas, el polisacárido, y la insulina formen una mezcla íntima. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.
- 10 En una realización preferida de la presente invención, el polisacárido comprende un polisacárido ramificado. En otra realización, el polisacárido ramificado se selecciona entre el grupo que consiste en amilopectina, almidón y glucógeno. En otra realización, el polisacárido ramificado es almidón.
- 15 En otra realización, la materia particulada que incluye las nanopartículas de sílice hidrófoba, el polisacárido y la insulina se dispersa, se incluye o se suspende en la fase oleosa de la composición de la matriz. En otra realización, la fase oleosa está impregnada con la materia particulada. Tal como se proporciona en el presente documento, la presente invención proporciona composiciones en las que la materia particulada forma una matriz que está impregnada y completamente rodeada por la fase oleosa. Preferiblemente, el peso de los polisacáridos será mayor que el peso de la sílice. En algunas realizaciones, el peso de los polisacáridos será al menos dos veces el de la sílice, en otras realizaciones, el peso de los polisacáridos será de 5 veces el de la sílice, y, en otras realizaciones adicionales, los polisacáridos serán al menos 10 veces más que el peso de las nanopartículas de sílice. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.
- 20 La referencia a las nanopartículas de sílice de la presente invención de que tienen una superficie "hidrófoba" abarca las nanopartículas de sílice que tienen una superficie modificada para que sea hidrófoba. En otra realización, las nanopartículas de sílice se han modificado revistiendo químicamente la superficie con un hidrocarburo. En otra realización, el revestimiento da lugar a que las nanopartículas de sílice presenten restos de hidrocarburo en su superficie. Los procedimientos para proporcionar una superficie hidrófoba a las nanopartículas de sílice son bien conocidos en la técnica, y se describen entre otros en el presente documento. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.
- 25 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende una mezcla de aceites seleccionados a partir de aceites vegetales naturales y sus análogos sintéticos.
- 30 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende además un componente oleoso adicional. El término "componente oleoso adicional" abarca un aceite o mezcla de aceites adicionales, tal como se describe en otra parte en el presente documento. En otra realización, el componente oleoso adicional comprende un antioxidante. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.
- 35 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende además un tercer aceite o mezcla de aceites además del aceite o mezcla de aceites adicionales anteriormente descritos. En otra realización, el tercer componente oleoso comprende un antioxidante. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.
- En otra realización, una composición de matriz de la presente invención comprende además una cera.
- 40 En otra realización, una composición de matriz formulada para administración oral de la presente invención está en la forma de un comprimido, cápsula, o suspensión.
- 45 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende además un biopolímero adicional que es un biopolímero lineal. En otra realización, el biopolímero adicional es un polisacárido. En otra realización, el biopolímero adicional es un polisacárido lineal. En otra realización, el biopolímero adicional es una proteína estructural lineal de elevado peso molecular. En otra realización, el biopolímero adicional se selecciona entre el grupo que consiste en quitina, celulosa, un alfa glucano lineal, y un beta glucano lineal. En otra realización, el biopolímero adicional se selecciona entre el grupo que consiste en quitina, amilosa, celulosa, y beta glucano. En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende un polisacárido ramificado y un polisacárido lineal. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.
- 50 En otra realización, el biopolímero adicional de los usos y composiciones de la presente invención es una fibra. En otra realización, la fibra es una fibra alimenticia. En otra realización la fibra alimenticia es una fibra insoluble. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra insoluble lineal. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra soluble. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra soluble lineal. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.
- 55 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende un biopolímero ramificado, un polisacárido lineal, y una fibra insoluble. En otra realización, una composición de la presente invención comprende un polisacárido ramificado, un polisacárido lineal, y una fibra insoluble. Un ejemplo de esto es una composición que comprende amilopectina, un polisacárido ramificado; quitina, un polisacárido lineal, y celulosa, una

fibra insoluble. Son también adecuados otros polisacáridos ramificados y lineales y fibras insolubles dados a conocer en el presente documento. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para administrar por vía oral insulina a un sujeto.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de la composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para tratar la diabetes en un sujeto, en el que dicho medicamento se puede administrar por vía oral. En otra realización, la diabetes es una diabetes dependiente de insulina. En otra realización, la diabetes es una diabetes no dependiente de insulina. En otra realización, la diabetes es una diabetes de Tipo I. En otra realización, la diabetes es una diabetes de Tipo II. En otra realización, la diabetes es diabetes juvenil. En otra realización, la diabetes es diabetes de adolescente. En otra realización, la diabetes es diabetes de adulto. En otra realización, la diabetes es cualquier otro tipo de diabetes conocida en la técnica. En otra realización, se puede tratar una complicación de la diabetes. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

El sujeto del uso de la presente invención puede ser un ser humano. En otra realización, el sujeto es un mamífero no humano. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

- 15 Tal como se proporciona en el presente documento, la administración oral de las composiciones de la presente invención disminuye los niveles de glucosa en sangre durante algunas horas en sujetos animales (Ejemplo 6) y humanos (Ejemplo 7), sin producir inestabilidad glucémica o síntomas problemáticos de hipoglucemia. Además, las composiciones presentan toxicidad no detectable (Ejemplo 8).

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la preparación de un medicamento para administrar insulina a un sujeto.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la preparación de un medicamento para tratar la diabetes en un sujeto.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de la presente invención para administrar insulina a un sujeto.

- 25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de la presente invención para tratar la diabetes en un sujeto.

- 30 En determinadas realizaciones, la insulina en una composición farmacéutica de la presente invención puede alcanzar el torrente sanguíneo de un sujeto tras la administración oral, con un 20 % de la actividad biológica intacta, preferiblemente, permanece intacta un 30 % de la actividad biológica, más preferiblemente, al menos un 40 % de la actividad biológica permanece intacta, lo más preferible, al menos un 50 % de la actividad biológica permanece intacta. En otra realización, un 60 % de la actividad biológica permanece intacta. En otra realización, un 70 % de la actividad biológica permanece intacta. En otra realización, un 80 % de la actividad biológica permanece intacta. En otra realización, un 90 % de la actividad biológica permanece intacta. Sin pretender quedar vinculado por teoría o mecanismo de acción alguno, se cree que estas propiedades son debidas a la protección del agente activo de las enzimas digestivas y de las fuerzas mecánicas en los intestinos por los excipientes de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

- 40 En otra realización, se diseña una composición farmacéutica de la presente invención para proporcionar una liberación a corto plazo. "Liberación a corto plazo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una liberación en 8-12 horas, con una actividad máxima 4 horas después de la administración. En otra realización, se diseña una composición farmacéutica de la presente invención para proporcionar liberación a medio plazo. La "liberación a medio plazo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una liberación en 12-18 horas, con una actividad máxima 4-6 horas después de la administración. En otra realización, se diseña una composición farmacéutica de la presente invención para proporcionar liberación a largo plazo. "Liberación a largo plazo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una liberación en 18-48 horas, con una actividad máxima 4-8 horas después de la administración. En otra realización, se diseña una composición farmacéutica de la presente invención para proporcionar una liberación a muy largo plazo. Una "liberación a muy largo plazo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la liberación en 18-72 horas, con una actividad máxima 6-8 horas después de la administración. En otra realización, las composiciones de liberación a más largo plazo de la presente invención presentan un pico más bajo con una cola más larga tras la actividad del pico. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

- 55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica para la administración oral de insulina, comprendiendo el procedimiento las etapas de: (a) mezclar nanopartículas de sílice farmacológicamente inertes que tengan una superficie hidrófoba, en las que el tamaño de las nanopartículas es de 1-100 nanómetros, con un polisacárido, en el que las nanopartículas forman una asociación no covalente íntima con el polisacárido, (b) mezclar una proteína insulina con un aceite; y (c) mezclar las nanopartículas y el polisacárido en el aceite. En otra realización, las nanopartículas de sílice, el polisacárido, y la insulina forman de este modo una matriz que queda dispersa, incluida o suspendida en el aceite. Preferiblemente, las nanopartículas de

sílice, el polisacárido, y la insulina forman un complejo. En otra realización, el complejo está disperso, inmerso o suspendido en el aceite. En otra realización, la proteína insulina no está unida covalentemente a las superficies hidrófobas de las nanopartículas de sílice y a las porciones hidrófilas e hidrófobas, las regiones o partes de la superficie del polisacárido. En otra realización, el tamaño de partículas de la composición farmacéutica está entre 100-500.000 nanómetros (nm). En algunas realizaciones preferidas, el tamaño de partícula está entre 100-50.000 nm. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica para la administración oral de insulina, comprendiendo el procedimiento las etapas de. (a) mezclar nanopartículas farmacológicamente inertes que tengan una superficie hidrófoba, en las que el tamaño de las nanopartículas esté entre 1-100 nanómetros, con (i) un polisacárido, y (ii) una proteína insulina en la que las nanopartículas de sílice forman una íntima asociación no covalente con el polisacárido; y (b) mezclar la materia particulada (nanopartículas de sílice, polisacárido, y proteína insulina) en un aceite. En otra realización, las nanopartículas de sílice, el polisacárido, y la insulina forman una matriz que está dispersa, incluida o suspendida en el aceite. Preferiblemente, las nanopartículas de sílice, el polisacárido, y la insulina forman un complejo. En otra realización, el complejo está disperso, inmerso o suspendido en el aceite. En otra realización, la proteína insulina no está unida covalentemente a las superficies hidrófobas de las nanopartículas de sílice y a las porciones hidrófilas e hidrófobas, regiones o parches de la superficie del polisacárido. En otra realización, el tamaño de partículas de la composición farmacéutica está entre 100-500.000 nanómetros. En algunas realizaciones preferidas, el tamaño de partículas está entre 100-50.000 nanómetros. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. Tal como se proporciona en el presente documento, se han desarrollado procedimientos para formular la insulina en forma administrable por vía oral. En determinadas realizaciones preferidas, los componentes se mezclan en un orden particular con el fin de producir composiciones del vehículo de la matriz revestidas de aceite que protejan la insulina de los procesos digestivos en el estómago y el intestino delgado. Además, sin pretender quedar vinculado por teoría o mecanismo de acción alguno, el polisacárido, particularmente cuando está ramificado, absorbe las tensiones hidráulicas y mecánicas experimentadas durante la digestión. El revestimiento de aceite constituye una barrera física que proporciona protección adicional frente a las enzimas digestivas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se convierten en el sistema digestivo en partículas de tamaño más pequeñas, pero de estructura similar a la composición original, que se absorben de forma similar a los quilomicrones y alcanzan el torrente sanguíneo sin experimentar un metabolismo de primer paso en el hígado. En otra realización, las partículas se escinden en el tracto gastrointestinal a partículas que tienen un tamaño característico entre 30-1000 nanómetros. En determinadas realizaciones preferidas, el tamaño de las partículas tras la digestión está entre 30-700 nm. Aunque las principales partículas se encuentran en el intervalo del nanómetro al submicrómetro, pueden formar conglomerados o aglomerados de dimensiones más grandes en las composiciones de la presente invención. El tamaño de estos conglomerados o aglomerados varía entre 100-500.000 nanómetros. En algunas realizaciones preferidas, el tamaño del conglomerado o aglomerado está entre 100-50.000 nanómetros. En otra realización, el tamaño del conglomerado o aglomerado está entre 100-5.000 nanómetros. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Vista esquemática de una estructura de matriz-vehículo representativa que contiene insulina, nanopartículas de sílice y un polisacárido. Parte superior: macroestructura que contiene una estructura de fibra ramificada de polisacárido impregnado con nanopartículas de sílice hidrófobas. Parte inferior: representación gráfica de microestructura.

Figura 2: Vista esquemática de la estructura formada en el intestino delgado debido a la acción conjunta de los procesos hidrodinámicos y enzimáticos.

Figura 3: Fotografía al microscopio óptico de la Formulación IV del vehículo de la matriz de insulina (Ejemplo 5).

Figura 4. **A.** Efecto de la administración oral de la composición oral de insulina NovoRapid™ de la presente invención (Formulación VI, Ejemplo 4) sobre los niveles de glucosa en sangre (BGKL) en ratones diabéticos (tratados con STZ). Símbolos diferentes representan ratones individuales. La separación indica el tiempo de administración de la composición de insulina. **B.** Efecto de la administración oral de composiciones de insulina Actrapid™ (Formulación V, Ejemplo 4) sobre BGL en ratones diabéticos (tratados con STZ). Símbolos diferentes representan ratones individuales.

Figura 5: Niveles de BGL en ratones tratados con STZ que recibieron por vía oral 25 UI de insulina (de BIOCON) en PBS (sonda nasogástrica). Símbolos diferentes representan ratones individuales.

Figura 6: **A.** Curva de dosis respuesta en dirección a las composiciones del vehículo de la matriz de insulina (Formulación IV, Ejemplo 5) de la presente invención en ratones STZ (las concentraciones promedio de glucosa en sangre están basadas en los BGL de al menos 5 ratones). **B-D.** Datos de los ratones STZ a los que se administraron (Formulación IV): 2 (**B**), 5 (**C**), y 10 (**D**) UI de insulina. **E.** Efecto de la insulina inyectada SC sobre ratones STZ. **F.** Efecto de 12 UI de la composición de insulina sobre ratones normales. Las separaciones en las figuras B-I indican el tiempo de administración. Símbolos diferentes representan ratones individuales. **G, H, I:**

Comparación del efecto de 10 (G), 5 (H), y 2 (I) UI de insulina sobre los BGL tras la administración de insulina mediante inyección SC y por vía oral utilizando la composición del vehículo de la matriz de la presente invención. J-K. Comparación de las farmacodinámicas de dos composiciones de vehículos de la matriz diferentes para la administración oral de insulina (formulación A frente a formulación IV) – 2 UI de insulina (J) y 7,5 IU de insulina (K).

Figura 7. Eficacia de las composiciones de insulina oral de la presente invención sobre sujetos humanos sanos (A) y diabéticos (B). A. Se administraron 30 UI de la composición del vehículo de la matriz de insulina de liberación a plazo relativamente corto Actrapid™ (Formulación II) en el punto temporal de las 12:00, tal como se indicó mediante la banda de la gráfica. B. Niveles de glucosa en sangre promedio diarios. Se administró Gluco-Rite™ en los días 2-12. Se administró en primer lugar la composición del vehículo de la matriz de insulina (formulación V, ejemplo 4) en el día 13º y se continuó durante 14 días.

Figura 8: Estudio de toxicidad de las composiciones orales de insulina (Formulación IV) de la presente invención. Análisis microscópico del hígado (A); riñón (B); y duodeno (C). En cada caso, los paneles de la izquierda son las muestras del control y los paneles de la derecha son las muestras tratadas.

Figura 9: A-D fotografías de criofracturas de Cryo SEM de suero de ratón tomado 4 horas después de la administración oral (sonda nasogástrica) de 10 UI de la composición de insulina oral (Formulación IV).

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona composiciones del vehículo de la matriz para la administración oral de insulina, que comprenden una mezcla íntima de ingredientes particulados secos sólidos en un aceite. Específicamente las composiciones farmacéuticas comprenden una mezcla particulada asociada no covalentemente de nanopartículas de sílice farmacológicamente inertes que tienen una superficie hidrófoba, un polisacárido ramificado e insulina suspendida, incluida o dispersa en un aceite o mezcla de aceites. La presente invención proporciona además procedimientos para fabricar la misma y los usos terapéuticos para la administración oral de insulina.

Las composiciones de insulina oral de la presente invención proporcionan un resultado ventajoso sobre la insulina administrada por vía subcutánea, que es actualmente el estado de la técnica, más allá del beneficio de facilidad de la administración, administración exenta de dolor, y potencial para mejorar la adhesión al tratamiento del paciente. Mediante la administración de las composiciones de insulina oral de la presente invención se pueden estimular los niveles en sangre de insulina que se producen tras la primera fase (inicial) de secreción de insulina por el páncreas. La primera fase de secreción de insulina, aunque de corta duración, tiene un papel importante en el estímulo del hígado para los acontecimientos metabólicos posteriores (ingesta). Debido a que la insulina administrada por vía subcutánea no experimenta circulación portal, este resultado no es posible con la insulina administrada por vía subcutánea.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) nanopartículas de sílice farmacológicamente inertes que tienen una superficie hidrófoba, en la que el diámetro de las nanopartículas es entre 1-100 nanómetros, en íntima mezcla con un polisacárido; y (b) una proteína insulina unida no covalentemente a las nanopartículas de sílice y el polisacárido, en la que la matriz formada por las nanopartículas de sílice, el polisacárido, y la insulina está suspendida, incluida o dispersa en aceite. En otra realización, la insulina está unida no covalentemente a las superficies hidrófobas de las nanopartículas de sílice y a las porciones hidrófilas e hidrófobas, regiones o parches de la superficie del polisacárido. En otra realización, la porción hidrófoba de la proteína insulina está unida a las superficies hidrófobas de las nanopartículas de sílice y el polisacárido mediante fuerzas no covalentes. En otra realización, la porción hidrófoba de la proteína insulina está unida también de forma no covalente a la parte hidrófila del polisacárido. En otra realización, el diámetro de las partículas de la composición farmacéutica tras su formación, pero antes de la ingestión está entre 100-500.000 nm. En determinadas realizaciones preferidas, el diámetro de las partículas está entre 100-50.000 nanómetros. En otra realización, el diámetro de las partículas está entre 100-5000 nm. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

Diversos componentes de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, concretamente la insulina, las nanopartículas de sílice, los polisacáridos, las proteínas estructurales de alto peso molecular, y los aceites, son tal como se describen en el presente documento. Cada una de sus realizaciones se puede utilizar en los usos terapéuticos de la presente invención, y cada uno de dichos usos representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la fase oleosa de la composición del vehículo de la matriz comprende una pluralidad de aceites.

En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se mantiene unida mediante fuerzas no covalentes (Figura 1). En otra realización, sin pretender quedar vinculado por teoría algún a o mecanismo de acción, las fuerzas no covalentes entre los componentes de la composición de la matriz permiten a la composición de la matriz autoensamblarse cuando los componentes se mezclan entre sí, tal como se describe en el presente documento. En otra realización, las fuerzas no covalentes dan lugar a que las nanopartículas de sílice, el polisacárido y la insulina formen una mezcla íntima. En otra realización, el componente de la matriz presenta una

estructura ordenada. En otra realización, sin pretender quedar vinculado por teoría o mecanismo de acción alguno, la composición de la matriz incluye una fase sólida que contiene al menos dos materiales sólidos farmacológicamente inertes (nanopartículas de sílice y polisacáridos) con diferentes propiedades. En otra realización, el complejo de nanopartícula de sílice/polisacárido/insulina se dispersa, incluye o suspende en la fase oleosa de la composición de la matriz. En otra realización, la fase oleosa se impregna con el complejo de nanopartícula/polisacárido/insulina de la composición de la matriz. Tal como se proporciona en el presente documento, la presente invención proporciona composiciones en las que las nanopartículas de sílice, el polisacárido y la insulina forman una matriz que está impregnada y rodeada completamente por la fase oleosa. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende además un biopolímero adicional que es un biopolímero lineal. En otra realización, el biopolímero adicional es un polisacárido lineal. En otra realización, el biopolímero adicional es una proteína estructural lineal de elevado peso molecular. En otra realización, el biopolímero adicional se selecciona entre el grupo que consiste en quitina, celulosa, un alfa glucano lineal, y un beta glucano lineal. En otra realización, el biopolímero adicional se selecciona entre el grupo que consiste en quitina, amilosa, celulosa y beta glucano. Se proporcionan composiciones de insulina en el presente documento que comprenden amilopectina, un biopolímero ramificado, y quitina, un biopolímero lineal (Ejemplo 5). Son también adecuados otros biopolímeros, ramificados y lineales dados a conocer en el presente documento. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, el biopolímero adicional de los usos y composiciones de la presente invención es una fibra alimenticia. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra insoluble. En otra realización la fibra alimenticia es una fibra insoluble lineal. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra soluble. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra soluble lineal.

En otra realización, una composición de la presente invención comprende un biopolímero ramificado, un polisacárido lineal, y una fibra insoluble. En otra realización, una composición de la presente invención comprende un polímero ramificado, un polipéptido, y una fibra insoluble. Un ejemplo del mismo es una composición que comprende amilopectina, un polisacárido ramificado; queratina, un polipéptido; y celulosa, una fibra insoluble. Son también adecuados otros polisacáridos ramificados, polipéptidos y fibras insolubles dadas a conocer en el presente documento. En otra realización, una composición de la presente invención comprende un polisacárido ramificado, un polisacárido lineal y una fibra insoluble. Un ejemplo de composición de ese tipo comprende amilopectina, un polisacárido ramificado; quitina, un polisacárido lineal; y celulosa, una fibra insoluble. Son también adecuados otros polisacáridos ramificados y lineales, así como fibras insolubles dados a conocer en el presente documento. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

El aceite que tiene materia particulada suspendida en su seno, tal como se usa en el presente documento, se refiere a materia particulada que está en contacto con el aceite. La composición no necesita ser homogénea en su conjunto con respecto a la distribución de la materia particulada. Más bien, la materia particulada puede dispersarse o suspenderse en el aceite cuando se agita. La materia particulada no necesita ser completamente homogénea, sino que más bien se caracteriza porque contiene los ingredientes especificados en el presente documento y por su íntimo contacto con el aceite de la presente invención. Las composiciones en las que la materia particulada se aglomera se encuentran comprendidas en el alcance de la presente invención.

40 **Nanopartículas**

Las nanopartículas de sílice de los usos y composiciones de la presente invención son de forma preferible farmacológicamente inertes. En otra realización, las nanopartículas de sílice están compuestas por materiales que se reconocen generalmente como seguros (GRAS). En otra realización, las nanopartículas de sílice no son tóxicas. En otra realización, las nanopartículas de sílice no son teratogénicas. En otra realización, las nanopartículas de sílice son biológicamente inertes. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, las nanopartículas son nanopartículas que contienen sílice. "Nanopartículas que contienen sílice" se refiere a nanopartículas que comprenden sílice, un silicato, o una de sus combinaciones. "Sílice" se refiere a dióxido de silicio. Las nanopartículas que contienen sílice están comercialmente disponibles, por ejemplo, como un 99,99 % de sílice molturada finamente pura. Los expertos en la técnica deben entender que calidades más bajas de pureza son también compatibles con la presente invención. "Silicato" se refiere a un compuesto que contiene silicio y oxígeno, por ejemplo, en unidades tetraédricas de SiO_4 . En otra realización, el término se refiere a un compuesto que contiene un anión en el que uno o más átomos de silicio están rodeados por ligandos electronegativos. Los ejemplos de silicatos son hexafluorosilicatos, silicato de sodio (Na_2SiO_3), silicatos de aluminio, silicatos de magnesio, etc. Debe entenderse que las nanopartículas de las estructuras de la presente invención pueden ser tanto de un tipo simple como de tipo múltiple, con la condición que, si se encuentran presentes tipos múltiples, al menos un tipo es de nanopartículas que contienen sílice. En otra realización, esencialmente todas las nanopartículas son nanopartículas que contienen sílice. La sílice está ampliamente reconocida como un aditivo alimentario seguro (Trigésimo tercer informe del Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, FAO Nutrition Meetings Report Series; procedentes de la reunión del Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives en Roma, 27 de mayo- 4 de Junio, 1969). Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

Con respecto a las nanopartículas de sílice de la presente invención, la indicación de tener una superficie hidrófoba”, significa, en una realización, que al menos un 40 % de la superficie de las nanopartículas de sílice es hidrófoba. En otra realización, al menos un 50 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, al menos un 60 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, al menos un 70 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, al menos un 80 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, al menos un 90 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, al menos un 95 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, un 40-100 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, un 50-100 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, un 60-100 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, un 70-100 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, un 80-100 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, un 95-100 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, un 40-60 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, un 40-50 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, un 40-70 % de la superficie es hidrófoba. En otra realización, un 40-80 % de la superficie es hidrófoba. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la referencia a nanopartículas de sílice que tienen una superficie “hidrófoba” abarca las nanopartículas de sílice que tienen una superficie químicamente modificada para ser hidrófoba. En otra realización, las nanopartículas se modifican químicamente revistiendo la superficie con un hidrocarburo. En otra realización, el revestimiento da lugar a que las nanopartículas presentes restos de hidrocarburos en su superficie. En otra realización, los restos de hidrocarburos se seleccionan entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, e iso-pentilo. En otra realización, el revestimiento da lugar a que las nanopartículas presenten restos metilo sobre su superficie. Los procedimientos para proporcionar una superficie hidrófoba a las nanopartículas son bien conocidos en la técnica, y se describen *entre otros* en el presente documento. Tal como se conoce en la técnica, es posible modificar químicamente la superficie de la sílice pirolizada mediante reacción química, generando una disminución en el número de grupos silanol. En particular, los grupos silanol se pueden sustituir por grupos hidrófobos para obtener una sílice hidrófoba. Los grupos hidrófobos pueden ser: grupos trimetilsiloxilo, que se obtienen en particular mediante tratamiento de la sílice pirolizada en presencia de hexametildisilazano. Las sílices tratadas de esta manera se conocen como “sílices sililadas” de acuerdo con la CTFA (6ª edición, 1995). Se comercializan, por ejemplo, con las referencias "Aerosil R812®" por la compañía Degussa y "CAB-OSIL TS-530®" por la compañía Cabot; los grupos dimetilsiloxilo o polidimetilsiloxano, que se obtienen en particular mediante el tratamiento de sílice pirolizada en presencia de polidimetilsiloxano o dimetilclorosilano. Las sílices tratadas de esta manera se conocen como “sílices dimetil sililadas” de acuerdo con la CTFA (6ª edición, 1995). Se comercializan, por ejemplo, con las referencias "Aerosil R972®.", "Aerosil R974®" por la compañía Degussa, "CAB-O-SIL TS-610®" y "CABO-SIL TS-720®" por la compañía Cabot. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, las nanopartículas de las composiciones de la presente invención son prácticamente insolubles en agua. “Prácticamente insoluble” se refiere, en otra realización, a una sustancia que tiene una solubilidad de menos de 100 partes por millón peso/peso (ppm). En otra realización, el término se refiere a una solubilidad de menos de 200 ppm. En otra realización, el término se refiere a una solubilidad de menos de 80 ppm. En otra realización, el término se refiere a una solubilidad de menos de 60 ppm. En otra realización, el término se refiere a una solubilidad de menos de 50 ppm. En otra realización, el término se refiere a una solubilidad de menos de 40 ppm. En otra realización, el término se refiere a una solubilidad de menos de 30 ppm. En otra realización, el término se refiere a una solubilidad de menos de 20 ppm. En otra realización, el término se refiere a una solubilidad de menos de 15 ppm. En otra realización, el término se refiere a una solubilidad de menos de 10 ppm. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, el diámetro de las nanopartículas de sílice de los usos y composiciones de la presente invención está entre 5-30 nanómetros inclusive. En otra realización, el diámetro está entre 2-400 nanómetros (nm) inclusive. En otra realización, el diámetro está entre 2-300 nm inclusive. En otra realización, el diámetro está entre 3-200 nm inclusive. En otra realización, el diámetro está entre 4-150 nm inclusive. En otra realización, el diámetro está entre 4-100 nm inclusive. En otra realización, el diámetro está entre 5-50 nm inclusive. En otra realización, el diámetro está entre 5-40 nm inclusive. En otra realización, el diámetro está entre 6-25 nm inclusive. En otra realización, el diámetro promedio de las nanopartículas de sílice es de 10-11 nm.

En otra realización, el diámetro promedio es aproximadamente de 5 nm. En otra realización, el diámetro promedio es aproximadamente de 6 nm. En otra realización, el diámetro promedio es aproximadamente de 7 nm. En otra realización, el diámetro promedio es aproximadamente de 8 nm. En otra realización, el diámetro promedio es aproximadamente de 9 nm. En otra realización, el diámetro promedio es aproximadamente de 10 nm. En otra realización, el diámetro promedio es aproximadamente de 12 nm. En otra realización, el diámetro promedio es aproximadamente de 14 nm. En otra realización, el diámetro promedio es aproximadamente de 16 nm. En otra realización, el diámetro promedio es aproximadamente de 18 nm. En otra realización, el diámetro promedio es aproximadamente 20 nm. En otra realización, el diámetro promedio es otro diámetro comprendido en un intervalo dado a conocer en el presente documento. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, las nanopartículas de sílice de la presente invención están comprendidas en un intervalo de temperaturas de fusión particularmente adecuado para las composiciones de la presente invención. En realizaciones específicas, las nanopartículas de sílice tienen una temperatura de fusión (T_f) de aproximadamente 600 °C. En otra

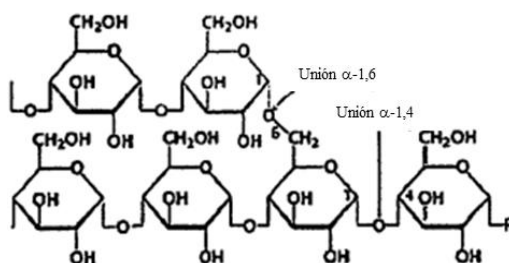
realización, la T_f está entre 600-4500 °C. en otra realización, la T_f es otra T_f que está comprendida en un intervalo dado a conocer en el presente documento. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

Proporcionar una superficie hidrófoba a una nanopartícula

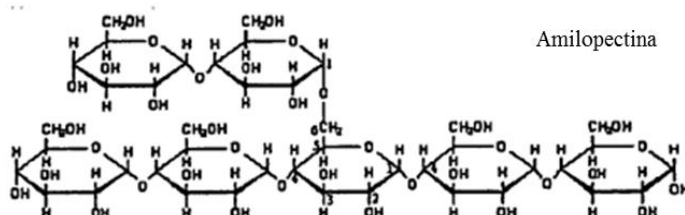
5 Los procedimientos para proporcionar una superficie hidrófoba a nanopartículas son bien conocidos en la técnica y se describen, entre otros, en Chung y col. (Hydrophobic modification of silica nanoparticle by using aerosol spray reactor. Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 236 (2004) 73-79). Los procedimientos adicionales incluyen el procedimiento de las micelas inversas (Fu X, Qutubuddin S, Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects 179: 65, 2001), el procedimiento de precipitación líquida (Krysztalkiewicz A, Jesionowski T, Binkowski S, Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects 173:73, 2000) y el procedimiento sol-gel (Jean J, Yang S, J. Am. Ceram. Soc. 83(8):1928, 2000; Zhang J, Gao L, Ceram. Int. 27: 143, 2001). El documento US 2007/0172426 proporciona procedimientos adicionales para proporcionar una superficie hidrófoba a una nanopartícula, combinándola con un material que tiene un primer extremo que se absorbe por la superficie de la nanopartícula y un segundo extremo que se extiende lejos de la nanopartícula y que imparte hidrofobicidad a las partículas. El material puede ser generalmente un compuesto alifático que tiene un grupo polar en el extremo. El primer extremo de cada molécula del compuesto puede incluir un grupo carboxilo, un grupo amino, un silano, etc, que se absorbe por la superficie de la partícula. El segundo extremo de cada molécula del compuesto puede incluir un grupo alcano que se extiende lejos de la partícula. Los materiales utilizados para proporcionar la capa de la superficie hidrófoba incluyen ácidos grasos saturados tales como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, y ácido esteárico, y sus variantes insaturadas, tal como ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, y ácido linolénico. Se pueden usar también ampliamente silanos tales como octadecil triclorosilano para funcionalizar las superficies de los óxidos. Se proporciona la capa superficial hidrófoba mezclando las nanopartículas con un volumen de material de revestimiento hidrófobo adecuado para revestir las partículas. Se utiliza generalmente un exceso de material de revestimiento hidrófobo con el fin de que las nanopartículas formen una suspensión en el material de revestimiento hidrófobo. A continuación, cada nanopartícula presenta una capa hidrófoba sobre su superficie: Los procedimientos adicionales para utilizar un tensioactivo hidrocarburo para revestir las nanopartículas se describen en el documento US 2006/0053971. Se describen procedimientos adicionales en el documento US 2007/0098990. Los procedimientos dados a conocer utilizan múltiples ácidos orgánicos en los que el primer ácido es un ácido carboxílico orgánico de bajo peso molecular y el segundo ácido es un ácido carboxílico orgánico de alto peso molecular. Los contenidos de cada una de las anteriores solicitudes de patente se incorporan de esta forma por referencia.

Biopolímeros

Los usos y composiciones de la presente invención comprenden preferiblemente un biopolímero ramificado. "Ramificado", tal como se usa en el presente documento abarca los polímeros que están naturalmente ramificados y los diseñados para ramificarlos mediante un tratamiento físico, tal como mediante tratamiento térmico y/o ultrasonidos. En general, los polímeros ramificados se definen como polímeros en los que una subunidad monomérica está unida covalentemente a más de dos subunidades de monómeros. Dicho monómero es el sitio de un punto de ramificación, en el que convergen varias cadenas poliméricas. En otra realización, el biopolímero ramificado es un polímero reticulado. En otra realización, el biopolímero ramificado no está reticulado. Los ejemplos de polímeros ramificados son el glucógeno y la amilopectina, formas del almidón que aparecen en animales y plantas, respectivamente. A continuación se representan gráficamente las estructuras de la amilopectina (CAS nº 9037-22-3) y el glucógeno (CAS nº 9005-79-2)



Glucógeno



Amilopectina

En otra realización, el biopolímero es un biopolímero fibroso. "Polímero fibroso" se refiere a un polímero en la forma de una red de elementos con forma de hebra discreta. Los ejemplos de polímeros fibrosos son la goma guar (que se encuentra por ejemplo en Benefiber™), colágeno, queratina, fibrina, y elastina. Los biopolímeros pueden ser tanto naturalmente fibrosos o hacerse fibrosos mediante tratamiento físico y químico.

5 En otra realización, el biopolímero es una fibra. "Fibra" se refiere, en otra realización, a un componente no digerible que actúa como agente de volumen de las heces. En otra realización, la fibra es una fibra insoluble. En otra realización, la fibra es una fibra soluble. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

10 Cada tipo de fibra y tipo de biopolímero ramificado y fibrosos representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, el biopolímero es farmacológicamente inerte. En otra realización, el biopolímero no es tóxico. En otra realización, el biopolímero no es teratogénico. En otra realización, el biopolímero es biológicamente inerte. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

15 En cada realización, la temperatura de fusión del biopolímero se encuentra comprendida en un intervalo particularmente adecuado para las composiciones de la presente invención. En otra realización, el biopolímero tiene una temperatura de fusión inferior a 400 °C. En otra realización, la T_f está por debajo de 350 °C. En otra realización, la T_f está por debajo de 300 °C. En otra realización, la T_f está por debajo de 250 °C. En otra realización, la T_f está por debajo de 200 °C. En otra realización, la T_f está por debajo de 150 °C. En otra realización, la T_f está entre 100-400 °C. En otra realización, la T_f es cualquier T_f comprendida en un intervalo dado a conocer en el presente documento. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

20 Preferiblemente, el biopolímero de usos y composiciones de la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en un polisacárido y una proteína estructural.

Polisacáridos

25 "Sacárido" se refiere a cualquier carbohidrato sencillo incluyendo monosacáridos, derivados de monosacáridos, análogos de monosacáridos, azúcares, incluyendo aquellos que forman unidades individuales en un polisacárido. "Monosacárido" se refiere a un polihidroxialdehído (aldosa) o polihidroxicetona (cetosa) y a sus derivados y análogos.

30 "Polisacárido" se refiere a los polímeros formados de aproximadamente 500 unidades de sacáridos unidas entre sí mediante enlaces hemiacetal o glucosídicos. Normalmente, los polisacáridos pueden contener tanto como 100.000 unidades de sacáridos, y en algunos casos incluso más. El polisacárido puede ser cualquiera de una cadena ramificada, ramificada individualmente, o ramificada múltiplemente en que cada rama puede tener ramas secundarias adicionales, y los monosacáridos pueden ser azúcares D o L cíclicos normales en las formas piranosas (anillo de 6 miembros) o furanosas (anillo de 5 miembros) tales como D-fructosa y D-galactosa, respectivamente, o pueden ser derivados de azúcares cíclicos, por ejemplo, aminoazúcares tales como D-glucosamina, desoxiazúcares tales como D-fucosa o L-ramnosa, fosfatos de azúcar tales como D-ribosa-5-fosfato, ácidos de azúcar tales como ácido D-galacturónico, o azúcares multiderivatizados tales como N-acetil-D-glucosamina, ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico), o N-sulfato-D-glucosamina. Cuando se aíslan de la naturaleza, las preparaciones de polisacáridos comprenden moléculas que son heterogéneas en el peso molecular. Los polisacáridos incluyen, entre otros compuestos, galactomananos y derivados de galactomananos; galacto-ramnogalacturonanos y derivados de galacto-ramnogalacturonanos, y galacto-arabinogalacturonanos, y derivados de galacto-arabinogalacturonanos.

35 En otra realización, el polisacárido de los usos y composiciones de la presente invención es un polisacárido que se produce naturalmente. En otra realización, el polisacárido es un polisacárido sintético. Se pueden encontrar ejemplos de polisacáridos sintéticos en el documento US. 6.528.497 y en Okada M. y col. Polymer journal, 15 (11); 821-26 (1983). En otra realización, el polisacárido es un polisacárido ramificado que se produce naturalmente. En otra realización, el polisacárido es un polisacárido ramificado sintético. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

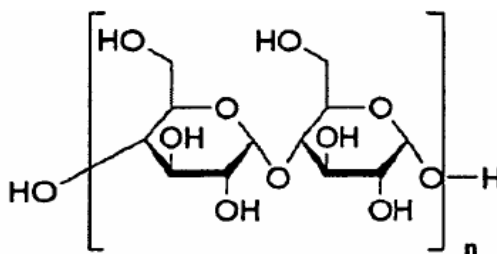
40 En otra realización, el polisacárido es un polisacárido ramificado. Los expertos en la materia entienden bien este término y puede referirse a cualquier número y estructura de ramas en las uniones entre monómeros de monosacáridos. En otra realización, el polisacárido es un polisacárido ramificado que se produce naturalmente. En otra realización, el polisacárido ramificado es un almidón. En otra realización, el polisacárido ramificado se selecciona entre el grupo que consiste en amilopectina, glucógeno, y un alfa glucano ramificado. En otra realización, el polisacárido es un polisacárido ramificado sintético. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

45 En otra realización, el polisacárido es un polisacárido anfifático. Los expertos en la materia entienden bien este término y se refiere a la existencia de regiones hidrófobas e hidrófilas en el polisacárido. En otra realización, el polisacárido es un polisacárido anfifático que se produce naturalmente. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

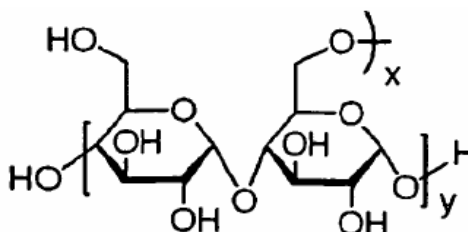
En otra realización, el PM promedio del polisacárido es al menos de 100 kilodalton (kDa). En otra realización, el PM promedio es al menos de 150 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 200 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 300 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 400 kDa. En otra realización, el peso molecular promedio es al menos de 500 kDa. En otra realización, el peso molecular promedio es al menos de 600 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 800 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 1000 kDa. En otra realización, el PM promedio está entre 100-1000 kDa. En otra realización, el PM promedio está entre 150-1000 kDa. En otra realización, el PM promedio está entre 200-1000 kDa. En otra realización, el PM promedio está entre 100-800 kDa. En otra realización, el PM promedio está entre 100-600 kDa. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

5 En otra realización, el polisacárido se selecciona entre el grupo que consiste en almidón, dextrina, celulosa, quitina, un alga glucano ramificado, un beta glucano ramificado y sus derivados. Celulosa, dextrina, almidón y glucógeno son todos polímeros de glucosa y tienen de esta manera la fórmula $(C_6H_{10}O_5)_n$.

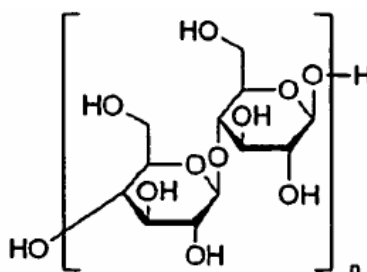
10 En otra realización, el polisacárido es un almidón, que tiene la estructura siguiente. Los ejemplos de almidón son almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón puro, y almidón procedente de algas. En otra realización, el almidón es cualquier otro almidón conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.



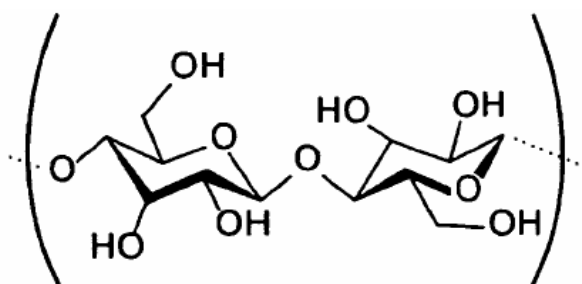
20 En otra realización, el polisacárido es una dextrina. "Dextrina" en otra realización se refiere a un carbohidrato de bajo peso molecular producido mediante la hidrólisis del almidón. En otra realización, el término se refiere a un polímero de D-glucosa con unión α -(1,4) lineal que comienza con un enlace α -(1-6) o una mezcla de los mismos. Las dextrinas están comercialmente disponibles de forma amplia y se pueden producir *entre otras* por digestión de la amilopectina o el glucógeno ramificados con α -amilasa. Un ejemplo de una dextrina es una maltodextrina que tiene la estructura siguiente. En otra realización, la dextrina es cualquier otra dextrina conocida en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.



25 En otra realización, el polisacárido es celulosa. Un ejemplo de una celulosa es la α -celulosa, que tiene la siguiente estructura.

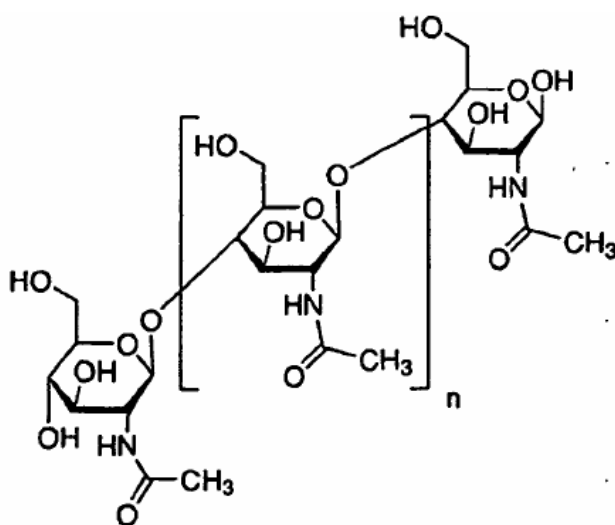


30 En otra realización, el polisacárido es la β -celulosa, un polímero lineal de la D-glucosa unido por enlaces β (1 \rightarrow 4) glucosídicos. En otra realización, la β -celulosa tiene la siguiente estructura.



En otra realización, la celulosa es cualquier otra celulosa conocida en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención

- 5 En otra realización, el polisacárido es quitina, un polímero de cadena larga de la N-acetilglucosamina, un derivado de la glucosa. Normalmente, la quitina tiene la fórmula molecular $(C_8H_{13}NO_5)_n$ y la estructura siguiente. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.



- 10 En otra realización, el polisacárido es un alfa-glucano. Los alfa-glucanos de la presente invención pueden ser polímeros lineales o ramificados de glucosa con enlaces alfa 1-2, alfa 1-3, alfa 1-4, y/o alfa 1-6 glucosídicos. En otra realización, el alfa-glucano tiene polímeros de glucosa lineales no ramificados con enlaces 1-4 glucosídicos, un ejemplo de los cuales es la alfa-amilosa. En otra realización, el alfa-glucano tiene polímeros de glucosa ramificados con enlaces 1-4 glucosídicos en el esqueleto y enlaces 1-6 en los puntos de ramificación, un ejemplo de los cuales es la amilopectina. En otra realización, el alfa-glucano es cualquier otro tipo de alfa-glucano conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención,

- 15 En otra realización, el polisacárido es un beta-glucano. "Beta-glucano" se refiere a los polisacáridos que contienen Unidades de D-glucopiranosilo unidas juntas por enlaces beta (1→3) o (1→4). Los beta-glucanos se producen naturalmente en muchos granos de cereales tales como avena y cebada. El peso molecular de las moléculas de beta-glucano que se producen en cereales es normalmente de 200 a 2000 kDa; otros tipos contienen hasta aproximadamente 250.000 unidades de glucosa. En otra realización, el beta-glucano es cualquier otro beta-glucano conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

- 25 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende un polisacárido ramificado y un polisacárido lineal. En otra realización, el polisacárido lineal se selecciona entre el grupo que consiste en quitina, celulosa, amilosa, y beta glucano. En algunas realizaciones preferidas, los polisacáridos ramificados y lineales tienen una temperatura de fusión por debajo de 400 °C. En el presente documento, se proporcionan composiciones de insulina que comprenden amilopectina, un polisacárido ramificado, y quitina, un polisacárido lineal (Ejemplo 5, Formulación IV). Son también adecuados otros polisacáridos ramificados y otros polisacáridos lineales dados a conocer en el presente documento.

- 30 En otra realización, el biopolímero adicional de usos y composiciones de la presente invención es una fibra, preferiblemente una fibra alimenticia. La definición del término "fibra" y de "fibra alimenticia", tal como se usa en el presente documento, incluye carbohidratos no disponibles, residuos no digeribles, y polisacáridos de células vegetales y lignina, todos los cuales son resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas humanas. Las fibras preferidas son miembros seleccionados entre el grupo que consiste en goma guar, pectina, fructooligosacáridos y sus derivados. Se pueden incluir pequeñas cantidades de otros compuestos no digeribles, tales como fitatos,

taninos, saponinas y cutina, en la fibra alimenticia debido a que estos compuestos son no digeribles y se asocian con los polisacáridos de la fibra alimenticia. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra insoluble. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra insoluble lineal. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra soluble. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra soluble lineal. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la T_f de un polisacárido de una composición de la presente invención está comprendida en un intervalo de temperaturas de fusión particularmente adecuado para las composiciones de la presente invención. En otra realización, el polisacárido tiene una T_f por debajo de 400 °C. En otra realización, la T_f es otra T_f o intervalo de T_f definido en el presente documento. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

10 **Proteínas estructurales**

De acuerdo con determinadas realizaciones, los ingredientes particulados sólidos secos de las composiciones pueden comprender además una proteína estructural. La proteína estructural de los usos y composiciones de la presente invención comprende restos hidrófilos e hidrófobos que interactúan con las regiones hidrófobas e hidrófilas, respectivamente, de la proteína o péptido biológicamente activo. En otra realización, el PM promedio de la proteína estructural es al menos de 100 kilodalton (kDa). En otra realización, el PM promedio es al menos de 150 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 200 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 300 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 400 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 500 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 600 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 800 kDa. En otra realización, el PM promedio es al menos de 1000 kDa. En otra realización, el PM promedio está entre 100-1000 kDa. En otra realización, el PM promedio está entre 150-1000 kDa. En otra realización, el PM promedio está entre 200-1000 kDa. En otra realización, el PM promedio está entre 100-800 kDa. En otra realización, el PM promedio está entre 100-600 kDa. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

“Proteína estructural, en una realización, se refiere a una proteína incluida para conferir estructura a la composición del vehículo de la matriz. En otra realización, una proteína estructural de la presente invención carece de actividad terapéutica. En otra realización, el término se refiere a una proteína que confiere estructura a una célula, membrana celular, o membrana extracelular *in vivo*. En otra realización, la proteína estructural es una proteína fibrosa. En otra realización, la proteína estructural es una escleroproteína. En otra realización, la proteína estructural se selecciona del grupo que consiste en elastina, colágeno, queratina, y fibrinógeno. En otra realización, la proteína estructural es cualquier otra proteína fibrosa o escleroproteína conocida en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la proteína estructural es elastina. Los ejemplos de proteínas elastinas se describen, *entre otros*, en los números de Acceso del GenBank NP_031951, NP_786966, y AAC98394. En otra realización, la elastina es cualquier otra elastina conocida en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la proteína estructural es colágeno. Los ejemplos de proteínas colágenos incluyen las codificadas mediante los símbolos génicos COL3A1, COL14A1, COLL11A2, COL5A2, COL11A1, COL5A1, COL4A6, COL4A5, COL4A4, COL4A3, COL4A2, COL1A2, COL5A3, COL18A1, COL12A1, COL19A1, COL24A1, COL4A1, y COL2A1. En otra realización, el colágeno es cualquier otro colágeno conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la proteína estructural es queratina. Los ejemplos de proteínas queratinas incluyen la queratina 18, la queratina 14, la queratina 3, y la queratina 86 (números de Acceso al GenBank P05783, P02533, P12035, O43790, respectivamente). En otra realización, la queratina es cualquier otra queratina conocida en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la proteína estructural es fibrinógeno. El fibrinógeno es una glucoproteína compuesta por tres parejas de polipéptidos: dos cadenas alfa, dos beta, y dos gamma: Los ejemplos del fibrinógeno de cadena alfa, beta, y gamma se describen, *entre otros*, en los números de Acceso al GenBank P02671, P02675, y P02679. En otra realización, el fibrinógeno es cualquier otro fibrinógeno conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la T_f de una proteína estructural de una composición de la presente invención está comprendida en un intervalo de temperaturas de fusión adecuado para las composiciones de la presente invención. En otra realización, la proteína estructural tiene una T_f por debajo de 400 °C. cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

Aceites y revestimientos oleosos

La materia particulada de las composiciones de matriz de la presente invención está rodeada por, suspendida, inmersa, incluida o dispersa en un vehículo oleoso. Normalmente, la fase oleosa, además de revestir la materia particulada, impregna la materia particulada, que está compuesta por nanopartículas de sílice, polisacárido

ramificado e insulina. La referencia a un "aceite", "capa oleosa", "fase oleosa", o "revestimiento oleoso" no excluye la presencia de un componente o componentes adicionales útiles en el uso terapéutico de la presente invención (por ejemplo, un cofactor o antioxidante soluble en grasa). Más bien, el término indica que el aceite, la capa oleosa, la fase oleosa, o el revestimiento están compuestos principalmente por un vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable, en el que otros componentes se mezclan y/o se disuelven. El vehículo oleoso puede estar compuesto por uno o una pluralidad de tipos de aceites, tal como se describe además en el presente documento. En otra realización, el revestimiento consiste esencialmente de lípidos y/o aceites. En otra realización, el revestimiento de la composición comprende un vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el vehículo oleoso es aceite que se produce naturalmente. En otra realización, el aceite es una mezcla de aceites vegetales naturales. En otra realización es aceite de sésamo. En otra realización, el vehículo oleoso es aceite de oliva. En otra realización, el vehículo oleoso es aceite de linaza. En otra realización, el vehículo oleoso es aceite de onagra. En otra realización, el vehículo oleoso es aceite de silicona. En otra realización, el vehículo oleoso es aceite de espinillo amarillo. En otra realización, el vehículo oleoso se selecciona entre el grupo que consiste en aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de linaza, aceite de onagra, aceite de silicona, y aceite de espinillo amarillo. En otra realización, el vehículo oleoso incluye un aceite seleccionado entre el grupo que consiste en aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de jojoba, aceite de calabaza, aceite de semillas de uva, aceite de avellana, aceite de albaricoque, aceite de macadamia y aceite de ricino. En otra realización, el vehículo oleoso es otro aceite adecuado conocido en la técnica. En otra realización, el vehículo oleoso es de origen animal, tal como lanolina. En otra realización, el vehículo oleoso es un aceite sintético. En otra realización el vehículo oleoso es un alcohol graso. En determinadas realizaciones preferidas, el vehículo oleoso es 2-octildodecanol. En otras determinadas realizaciones preferidas, el vehículo oleoso se selecciona entre el grupo que consiste en un éster de ácido graso y una fenilsilicona. En determinadas realizaciones más preferidas, el vehículo oleoso se selecciona entre el grupo que consiste en una feniltrimeticona, una difenildimeticona, y un poli-metilfenilsiloxano. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, el aceite consiste esencialmente en lípidos y/o aceites que se producen naturalmente. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

"Pluralidad de aceites" se refiere, en otra realización, a dos o más aceites. En otra realización, una composición de la presente invención comprende tres o más aceites. En otra realización, una composición de la presente invención comprende cuatro o más aceites. En otra realización, una composición de la presente invención comprende más de cuatro aceites. En otra realización, la fase oleosa comprende una mezcla de aceites seleccionada entre aceites vegetales naturales. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, un componente oleoso de la presente invención comprende un componente capaz de estimular la secreción de las sales biliares o de los ácidos biliares cuando se ingiere por un sujeto. En otra realización, el componente estimulador de la bilis es un aceite. En otra realización, el componente es aceite de oliva o un extracto del mismo. En otra realización, el componente es cualquier otra sal biliar/sustancia soluble en lípidos estimuladora del ácido conocida en la técnica. En otra realización, el vehículo es la sal biliar/sustancia estimuladora del ácido. En otra realización, la sal biliar/sustancia estimuladora del ácido es una sustancia separada del vehículo. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, un componente oleoso de la presente invención contiene una cantidad suficiente de uno o más antioxidantes. Por ejemplo, el aceite espinillo cervical de mar (*Hippophae*) contiene una cantidad significativa de betacaroteno. En otra realización, se puede usar cualquier aceite enriquecido en uno o más antioxidantes. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, un componente oleoso de la presente invención comprende un componente que tiene una temperatura de fusión (T_f) de al menos 10 °C. En otra realización, el componente con la T_f alta es un aceite. En otra realización, el vehículo es el componente con la T_f alta. En otra realización, el componente con la T_f alta está incluido además del vehículo. Un ejemplo de aceite con la T_f alta es el aceite de jojoba. En otra realización, el aceite con la T_f alta es cualquier otro aceite con la temperatura de fusión alta conocido en la técnica. En otra realización, el aceite con la T_f alta se usa como vehículo oleoso en el primer componente oleoso de un vehículo de matriz de la presente invención. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, una composición de matriz de la presente invención comprende además un tercer aceite o mezcla de aceites. En otra realización, el tercer componente oleoso comprende un antioxidante. En otra realización, el tercer componente oleoso es aceite de sésamo. En otra realización, el tercer componente oleoso es otro aceite adecuado conocido en la técnica. En otra realización, el tercer aceite, aceite o mezcla de aceites tienen una viscosidad mayor que la del aceite o mezcla de aceites adicionales. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, una composición de matriz de la presente invención comprende además un componente oleoso adicional. Tal como se proporciona en el presente documento, la mezcla de múltiples componentes oleosos de las composiciones de la presente invención en el orden correcto proporciona la autoordenación o autoorganización de la estructura de la matriz, debido a la adsorción y minimización competitivas de la energía libre. El término "componente oleoso adicional" abarca un aceite o mezcla de aceites, tal como se describe en otra parte en el

presente documento. En otra realización, el vehículo oleoso del componente oleoso adicional es aceite de oliva. En otra realización, el vehículo oleoso es otro aceite adecuado conocido en la técnica. En otra realización, el componente oleoso adicional comprende un antioxidante. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

5 En otra realización, se incluye la proteína insulina en el aceite o mezcla de aceites adicionales, en vez de en el aceite o mezcla de aceites añadidos en primer lugar. En otra realización, la proteína insulina se combina con un antioxidante y aceite (el aceite o la mezcla de aceites añadidos en primer lugar) antes de la adición a la fase sólida. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

10 En otra realización, el aceite adición al, aceite o mezcla de aceite tiene una viscosidad mayor que el aceite o mezcla de aceites añadidos en primer lugar. En otra realización, sin pretender quedar vinculado por teoría o mecanismo de acción alguno, el uso de un aceite o mezcla de aceites de mayor viscosidad en esta etapa permite la autoordenación o la autoorganización de la estructura debida a la adsorción y minimización competitivas de la energía libre. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

15 En otra realización, una composición de matriz de la presente invención comprende además un tercer aceite o mezcla de aceites. En otra realización, el tercer componente oleoso comprende un antioxidante. En otra realización, el vehículo oleoso del tercer componente oleoso es aceite de sésamo. En otra realización, el vehículo oleoso es otro aceite adecuado conocido en la técnica. En otra realización, el tercer aceite, aceite o mezcla de aceites tiene una viscosidad mayor que el aceite o mezcla de aceites adicionales. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

20 En otra realización, se incluye en la parte externa del aceite o mezcla de aceites un vehículo oleoso muy penetrante. Los ejemplos de aceites muy penetrantes son aceite de sésamo, aceite del árbol del té (Melaleuca), aceite de lavanda, aceite de almendra, y aceite de semillas de uva. En otra realización, el vehículo oleoso muy penetrante promueve un transporte eficaz de las sustancias en la sangre. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

25 En otra realización, una composición de matriz o composición farmacéutica de la presente invención comprende además una cera farmacéuticamente aceptable. El término "cera" significa un compuesto lipófilo, que es sólido a temperatura ambiente (25 °C), con un cambio de estado sólido/líquido reversible, que tiene un punto de fusión mayor de o igual a 30 °C, que puede ser hasta de 120 °C. Poniendo la cera en estado líquido (fusión), es posible volverla miscible con cualquier aceite presente y formar una mezcla microscópicamente homogénea, pero cuando la
30 temperatura de la mezcla vuelve a la temperatura ambiente, se obtiene la recristalización de la cera en los aceites de la mezcla. La cera puede ser una cera natural, por ejemplo, cera de abejas, una cera derivada de material vegetal, o una cera sintética preparada mediante esterificación de un ácido graso y un alcohol de cadena larga. Otras ceras adecuadas incluyen ceras de petróleo tales como cera de parafina. En otra realización, la cera estabiliza la composición del vehículo de la matriz. En otra realización, la inclusión de la cera facilita la formación de un
35 comprimido que contiene la composición del vehículo de la matriz. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

Proteínas insulina

"Proteína insulina" tal como se usa en el presente documento Incluye insulina de acción rápida, insulina de acción muy rápida, insulina de acción intermedia, e insulina de acción larga. Los ejemplos de insulina de acción rápida son
40 la insulina lyspro (insulina Lisina-Prolina, comercializada por Eli Lilly como HumalogTM), insulina glulisina (comercializada por Sanofi-Aventis como ApidraTM) ActrapidTM y NovoRapidTM (disponibles ambas de Novo Nordisk), isulina aspart (comercializada por Novo Nordisk como NovologTM). Un ejemplo de insulina de acción muy rápida es ViajectTM comercializada por Biondi. Los ejemplos de insulina de acción intermedia son NPH (Neutral Protamine Hagedorn) e insulina Lente. Un ejemplo de insulina de larga acción es LantusTM (insulina glargina). En algunas
45 realizaciones preferidas, la insulina es InsugenTM de BioconTM. En otra realización, la insulina es una mezcla de diferentes tipos de insulina. Algunos ejemplos de dicha mezcla son Mixtard® 30, Mixtard® 40, y Mixtard® 50, que son mezclas de diferentes proporciones de insulina de acción corta e insulina NPH (duración intermedia). En otra realización, la insulina es cualquier otro tipo de insulina conocido en la técnica. En otra realización, la insulina es insulina que se produce naturalmente. En otra realización, la insulina es una forma modificada de insulina. Resultará
50 claro a partir de la presente divulgación que el uso y las composiciones de la presente invención son adecuados para cada tipo de insulina natural y modificada conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

Componentes adicionales

55 En otra realización, la composición comprende además un antioxidante. En otra realización, el antioxidante es un antioxidante farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el antioxidante se selecciona entre el grupo que consiste en vitamina E, superóxido dismutasa (SOD, omega-3, y beta-caroteno. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la composición comprende además un potenciador de la proteína insulina. Los ejemplos de potenciadores de la insulina incluyen: dodecilmaltósido, octilglucósido, y dioctil sulfosuccinato de sodio. En otra realización, la composición comprende además un cofactor de la proteína insulina. Un ejemplo de un cofactor de la insulina es cromo. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

5 En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un péptido de tipo glucagón o un análogo de péptido de tipo glucagón. Los péptidos de tipo glucagón y sus análogos son bien conocidos en la técnica y se describen, entre otros, en Eleftheriadou I. y col. (The effects of medications used for the management of diabetes and obesity on postprandial lipid metabolism. *Curr Diabetes Rev* 4(4):340-56, 2008 y en Vaidya HB y col., Glucagon like peptides-1 modulators as newer target for diabetes. *Curr. Drug Targets* 9(10): 911-20, 2008). Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

10 En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un bioflavonoide. Los bioflavonoides son bien conocidos en la técnica, y se describen, entre otros, en Ververidis F. y col. (Biotechnology of flavonoids and other phenylpropanoid-derived natural products. Part I: Chemical diversity, impacts on plant biology and human health and Part II: Reconstruction of multienzyme pathways in plants and microbes, 2(10): 1214-49, 2007). Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

15 En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un tensioactivo de calidad farmacéutica. Los tensioactivos son bien conocidos en la técnica, y se describen, entre otros, en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (eds. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, y Sian C. Owen, copyright Pharmaceutical Press, 2005). En otra realización, el tensioactivo es cualquier otro tensioactivo conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

20 En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un emulsificante o emulsionante (emoliente) de calidad farmacéutica. Los emulsificantes y emulsionantes son bien conocidos en la técnica, y se describen, *entre otros*, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (ibíd). Los ejemplos de emulsificantes y emulsión antes son eumulgina, Eumulgin B 1 PH, Eumulgin B2 PH, alcohol cetosteárico de aceite de ricino hidrogenado, y alcohol cetílico. En otra realización, el emulsificante o emulsionante es cualquier otro emulsificante o emulsionante conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

25 En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un estabilizante de calidad farmacéutica. Los estabilizantes son bien conocidos en la técnica, y se describen, entre otros, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (ibíd). En otra realización, el estabilizante es cualquier otro estabilizante conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

30 En otra realización, el peso de la materia particulada de una composición de la presente invención no es más del 33 % del peso de la fase oleosa. La materia particulada está compuesta por nanopartículas de sílice, el polisacárido ramificado, la insulina y cualquier otro componente sólido que se pueda incorporar a la matriz. En otra realización, la materia particulada está compuesta por nanopartículas de sílice, el polisacárido ramificado y la insulina. El peso de la materia particulada es el peso del vehículo oleoso más los aceites adicionales mezclados con el mismo y las sustancias disueltas en el anterior, en caso de existir, para todos los componentes oleosos combinados. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 30 % del peso de la fase oleosa. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 25 % del peso de la fase oleosa. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 20 % en peso de la fase oleosa. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 15 % en peso de la fase oleosa. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 10 % en peso de la fase oleosa. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 8 % en peso de la fase oleosa. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 5 % en peso de la fase oleosa. Cada posibilidad representa una realización de la presente invención.

35 En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 75 % del peso total de la composición. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 50 % del peso total de la composición. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 25 % del peso total de la composición. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 30 % del peso total de la composición. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 20 % del peso total de la composición. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 15 % del peso total de la composición. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 10 % del peso total de la composición. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 8 % del peso total de la composición. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 6 % del peso total de la composición. En otra realización, el peso de la materia particulada no es más del 5 % del peso total de la composición. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

Administración

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para administrar insulina por vía oral a un sujeto.

Procedimientos de formulación

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica para la administración oral de insulina, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) mezclar en seco nanopartículas de sílice farmacológicamente inertes que tienen una superficie hidrófoba, en la que el tamaño de las nanopartículas de sílice está entre 1-100 nanómetros, con al menos un polisacárido ramificado, por lo que las nanopartículas de sílice forman una íntima asociación no covalente con al menos un polisacárido ramificado, (b) mezclar o disolver una proteína insulina en un aceite, y (c) mezclar las nanopartículas de sílice y al menos un polisacárido ramificado en el aceite, en el que las nanopartículas de sílice, al menos un polisacárido ramificado, y la insulina, están suspendidos, incluidos o dispersos en el aceite. Preferiblemente, las nanopartículas de sílice y al menos un polisacárido ramificado forman un complejo. En otra realización, el complejo está suspendido, incluido o disperso en el aceite. En otra realización, la proteína insulina está unida a las superficies hidrófobas de las nanopartículas de sílice y al menos a un polisacárido ramificado mediante fuerzas no covalentes. En otra realización, el tamaño de partículas de la composición del vehículo de la matriz está entre 100-500.000 nanómetros. En algunas realizaciones preferidas, el tamaño de partículas está entre 100-50.000 nanómetros. En otra realización, el tamaño de partículas está entre 100-5.000 nm. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

Los procedimientos de formulación de la presente invención abarcan realizaciones en las que se presentan componentes adicionales en la etapa (a). En otra realización, más de un tipo de biopolímero está presente junto con las nanopartículas de sílice. En otra realización, un polisacárido ramificado y una fibra alimenticia están presentes junto con las nanopartículas de sílice. En otra realización, un biopolímero ramificado, un polisacárido lineal, y una fibra insoluble están presentes junto con las nanopartículas de sílice.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica para la administración oral de insulina, comprendiendo el procedimiento las etapas de: (a) mezclar nanopartículas de sílice farmacológicamente inertes que tienen una superficie hidrófoba, en el que el tamaño de las nanopartículas de sílice está entre 1-100 nanómetros, con (i) al menos un polisacárido ramificado y (ii) una proteína insulina en la que las nanopartículas forman una íntima asociación no covalente con al menos un polisacárido ramificado, y (b) mezclar las nanopartículas de sílice, al menos un polisacárido ramificado, y una proteína insulina en un aceite. En determinadas realizaciones, la proteína insulina en la forma de un polvo liofilizado seco se disuelve directamente en el aceite de la etapa (b). Preferiblemente, las nanopartículas de sílice, al menos un polisacárido ramificado, y la insulina forman un complejo. En otra realización, las nanopartículas de sílice, el polisacárido ramificado, y la insulina forman una matriz que queda suspendida, incluida o dispersa en el aceite. En otra realización, la proteína insulina no está unida covalentemente a las superficies hidrófobas de las nanopartículas de sílice y al menos a un polisacárido ramificado. En otra realización, el tamaño de partículas de la composición farmacéutica está entre 100-500.000 nanómetros. En algunas realizaciones preferidas, el tamaño de partículas está entre 100-50.000 nanómetros. En otras realizaciones, el tamaño de partículas está entre 100-5.000 nanómetros. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la insulina se extrae de una solución acuosa. En otra realización, una solución de insulina acuosa se mezcla con aceite, dando como resultado la extracción o dispersión de la insulina directamente en la fase oleosa de la emulsión resultante. Los procedimientos para extraer enzimas activas tales como insulina de una solución acuosa son bien conocidos en la técnica. En otra realización, se utiliza un estabilizante en fase acuosa formador de gel para extraer la insulina. Un ejemplo de un estabilizante en fase acuosa formador de gel es Silica 380, que se encuentra disponible como partículas hidrófilas de calidad farmacológica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la etapa (b) del anterior procedimiento comprende la etapa de disolver o dispersar directamente la proteína liofilizada en el aceite o la mezcla oleosa. En otra realización, una solución de la proteína insulina se mezcla con el aceite o la mezcla oleosa y a continuación se elimina la fase acuosa. En otra realización, una solución de la proteína insulina se mezcla con el aceite o la mezcla oleosa formando una emulsión de agua en aceite. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

Las propiedades y la clasificación de las nanopartículas de sílice, el polisacárido ramificado, y la proteína insulina de los procedimientos anteriores pueden ser cualquiera de las descritas en el presente documento. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. "Aceite" tal como se denomina a en los procedimientos de la presente invención puede referirse tanto a un aceite único, como a una mezcla de aceites, o una fase oleosa. Tal como se describe en el presente documento, una mezcla de aceites o fase oleosa comprenderá normalmente un vehículo oleoso. En otra realización, la mezcla de aceites o fase oleosa comprende además un aceite o aceites adicionales o un componente o componentes adicionales. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la etapa (a) de un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica para la administración oral de insulina de la presente invención comprende además la etapa de confirmar que las nanopartículas de sílice y el polisacárido ramificado están adecuadamente homogeneizados. En otra realización, se utiliza cualquiera de los siguientes tres ensayos: (a) la mezcla aparece homogénea; (b) el volumen de la mezcla es más pequeño que la suma de los volúmenes de los 2 componentes, y (c) la mezcla no se hunde cuando se coloca

sobre la superficie de aguas tranquilas. En otra realización, la composición alcanza un volumen mínimo que no disminuye tras mezcla adicional. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

5 La etapa de mezcla en seco se lleva a cabo, en otra realización, utilizando un mezclador de elevada cizalladura. En otra realización, la etapa de la mezcla se lleva a cabo utilizando un mezclador de alta velocidad. En otra realización la etapa de la mezcla se lleva a cabo utilizando cualquier otro medio adecuado para generar una fase sólida homogénea a partir de partículas de nanosílice y un polisacárido ramificado. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

10 En otra realización, la etapa (a) de un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica para la administración oral de insulina de la presente invención, es decir, la etapa de la mezcla en seco, comprende además la inclusión de un biopolímero adicional que es un biopolímero lineal. En otra realización, el biopolímero adicional es un polisacárido lineal. En otra realización, el biopolímero adicional es una proteína estructural lineal de elevado peso molecular. En otra realización, el biopolímero adicional se selecciona entre el grupo que consiste en quitina, celulosa, un alfa glucano lineal, un beta glucano lineal. En otra realización, el biopolímero adicional se selecciona entre el grupo que consiste en quitina, amilosa, celulosa y beta glucano. En otra realización, un procedimiento de formulación de la presente invención comprende las etapas de incluir en la mezcla de la fase sólida un polisacárido ramificado y un polisacárido lineal. Se proporcionan procedimientos de formulación en el presente documento que comprenden la inclusión de amilopectina, un polisacárido ramificado, y quitina, un polisacárido lineal (Ejemplo 5). Son adecuados también otros polisacáridos ramificados y polisacáridos lineales dados a conocer en el presente documento. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

20 En otra realización, el biopolímero adicional de los procedimientos de formulación de la presente invención es una fibra alimenticia, conocida también como "fibra". En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra insoluble. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra insoluble lineal. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra soluble. En otra realización, la fibra alimenticia es una fibra lineal soluble.

25 En otra realización, un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica para la administración oral de la insulina de la presente invención comprende las etapas de incluir un biopolímero ramificado, un polisacárido lineal, y una fibra insoluble. En otra realización, el procedimiento comprende las etapas de incluir en la mezcla de la materia particulada un polisacárido ramificado, un polisacárido lineal, y una fibra insoluble. Un ejemplo de lo anterior es una composición que comprende amilopectina, un polisacárido ramificado; quitina, un polisacárido lineal; y celulosa, una fibra insoluble. Son también adecuados otros polisacáridos ramificados y lineales y fibras insolubles dados a conocer en el presente documento. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

30 En otra realización, un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica para la administración oral de insulina de la presente invención comprende además la etapa de añadir un aceite adicional tras la adición del aceite o la mezcla de aceites añadidos en primer lugar. El término "aceite adicional" abarca un aceite o mezcla de aceites, tal como se describe en otra parte en el presente documento. En otra realización, el componente oleoso adicional comprende un antioxidante. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

35 En otra realización, la proteína insulina está incluida en el aceite o mezcla de aceites adicionales, en vez de en el aceite o mezcla de aceites añadidos en primer lugar.

40 En otra realización, el aceite adicional, aceite o mezcla de aceites tienen una viscosidad mayor que el aceite o mezcla de aceites añadidos en primer lugar. En otra realización, el uso de un aceite o mezcla oleosa en esta etapa permite la formación de estructuras ordenadas en la composición.

45 En otra realización, un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica para la administración oral de insulina de la presente invención comprende además la etapa de añadir un tercer aceite o mezcla de aceites después de la adición del aceite o mezcla de aceites adicionales descritos anteriormente. En otra realización, el tercer componente oleoso comprende un antioxidante. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, se incluye un vehículo oleoso muy penetrante en la parte externa del aceite o la mezcla de aceites. En otra realización, el vehículo oleoso muy penetrante promueve un transporte eficaz de las sustancias en la sangre. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

50 En otra realización, un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica para la administración oral de insulina de la presente invención comprende además la etapa de añadir una cera farmacéuticamente aceptable tras la adición del aceite o mezcla de aceites añadidos en primer lugar. En otra realización, la cera es una sustancia con propiedades similares a la cera de abejas. En otra realización, la cera es una sustancia que tiene las siguientes propiedades: (a) plástica (maleable) a temperatura ambiente normal, (b) tiene un punto de fusión por encima de aproximadamente 45 °C (113° F), (c) una baja viscosidad cuando se funde, con respecto a los plásticos típicos, (d) insoluble en agua; y (e) hidrófoba. En determinadas realizaciones preferidas, la cera es cera de abejas. En otra realización, la cera estabiliza la composición del vehículo de la matriz. En otra realización, la inclusión de cera facilita la formación de un comprimido que contiene la composición del vehículo de la matriz. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la cera se calienta como parte de un procedimiento de la presente invención. En otra realización, se pulveriza la cera. En otra realización, la cera se calienta y se pulveriza. En otra realización, el calentamiento y/o la pulverización se llevan a cabo antes de la mezcla con otros componentes. En otra realización, la cera permanece caliente mientras comienza la mezcla con los otros componentes. En otra realización, el calentamiento y/o la pulverización se llevan a cabo durante la mezcla con los otros componentes. En otra realización, el calentamiento y/o la pulverización se llevan a cabo antes de y durante la mezcla con los otros componentes. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, una composición de la presente invención comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en los que se mezcla la composición del vehículo de la matriz. En otra realización, los excipientes incluyen uno o más polisacáridos adicionales. En otra realización, los excipientes incluyen una o más ceras. En otra realización, los excipientes proporcionan un sabor deseado a la composición. En otra realización, los excipientes tienen influencia en la consistencia del fármaco, y en la forma de la dosificación final tal como una cápsula de gel o una cápsula de gelatina dura.

Los ejemplos de excipientes incluyen: agentes antiespumantes (dimeticona, simeticona); conservantes antimicrobianos (cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, metilparabeno, metilparabeno de sodio, fenol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, propilparabeno, propilparabeno de sodio, benzoato de sodio, dehidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, timol); Agentes quelantes (edetato disódico, ácido etilendiaminotetraacético y las sales, ácido edético); Agentes de revestimiento (carboximetilcelulosa de sodio, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, vidrio farmacéutico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico, metilcelulosa, polietilenglicol, acetato ftalato de polivinilo, shellac, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, zein); Colorantes (caramelo, rojo, amarillo, negro o las mezclas, óxido férrico); Agentes complejantes (ácido etilendiaminotetraacético y las sales (EDTA), ácido edético, etanolamida del ácido gentísico, sulfato de oxiquinolina); Desecantes (cloruro de calcio, sulfato de calcio, dióxido de silicio); Agentes emulsificantes y/o solubilizantes (acacia, colesterol, dietanolamina (adjunto), monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, lecitina, mono y diglicéridos, monoetanolamina (adjunto), ácido oleico (adjunto), alcohol oleílico (estabilizante), poloxámero, estearato de polioxietileno 50, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, éter de oleilo polioxil 10, éter cetosteárico polioxil 20, estearato de polioxilo 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, diacetato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, ácido esteárico, trolamina, cera emulsificante); Aromas y perfumes (anetol, benzaldehído, etil vainillina, mentol, salicilato de metilo, glutamato monosódico, aceite de flor de naranja, menta piperita, aceite de menta piperita, licores de menta, aceite de rosa, agua de rosas, timol, tintura balsámica de tolú, vainilla, tintura de vainilla, vainillina); Humectantes (glicerina, hexilenglicol, propilenglicol, sorbitol); Polímeros (por ejemplo, acetato de celulosa, alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, polímeros and copolímeros acrílicos); Agentes suspensores y/o aumentadores de la viscosidad (acacia, agar, ácido algínico, monoestearato de aluminio, bentonita, bentonita purificada, bentonita magmática, carbómero 934p, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio 12, carragenato, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, aluminio silicato de magnesio, metilcelulosa, pectina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, povidona, alginato de propilenglicol, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio, tragacanto, goma xantana); Agentes endulzantes (aspartamo, dextratos, dextrosa, dextrosa excipiente, fructosa, manitol, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, sorbitol, sorbitol en solución, sacarosa, azúcar compresible, azúcar de pastelería, jarabe); No se entiende que esta lista sea exclusiva, sino que en vez de esto es meramente representativa de los tipos de excipientes y de los excipientes particulares que se pueden utilizar en las composiciones de las dosificaciones orales de la presente invención. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

Tal como se proporciona en el presente documento, se han desarrollado procedimientos para formular insulina en forma administrable por vía oral. Los componentes se mezclan, en algunas realizaciones preferidas, en un orden particular con el fin de producir composiciones del vehículo de la matriz revestido de aceite que protejan el principio activo de los procesos digestivos en el estómago. Sin pretender quedar vinculado por teoría o mecanismo de acción alguno, el biopolímero, particularmente cuando está ramificado, absorbe las tensiones hidráulicas y mecánicas experimentadas durante la digestión. El revestimiento oleoso constituye una barrera física que proporciona protección adicional frente a las enzimas digestivas. La secreción de ácidos biliares produce normalmente la dispersión de la suspensión oleosa en partículas más pequeñas, que se pueden absorber en el intestino delgado. Aunque el tamaño de las partículas se reduce después de atravesar el estómago y penetrar en el intestino delgado, las partículas permanecen en un intervalo de tamaño de 30-1000 nm, demasiado grande para ser un sustrato para las lipasas y peptidasas, lo que preserva el efecto protector de la composición. De forma ventajosa, las partículas de revestimiento lípido de este tamaño se absorben en forma de quilomicrones por los capilares linfáticos que absorben la grasa alimenticia, que son los capilares linfáticos que se originan en las vellosidades del intestino delgado. Las partículas absorbidas de esta manera pueden alcanzar el torrente sanguíneo sin experimentar el metabolismo en primer paso, conservando en última instancia la actividad biológica de la insulina.

Se pueden diseñar vehículos de la matriz para cualquier proteína insulina utilizando los siguientes principios.

A fines de ilustración, se pueden utilizar las siguientes fórmulas en la práctica de la invención:

1. Cuantificar la sílice hidrófoba R972 (el área específica es aproximadamente de $110 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)

$$Si \geq 10 * \frac{D_{UI}}{27,5}$$

en la que: D_{UI} es la dosificación deseada de insulina por 1 ml en UI, y S es la concentración de sílice en $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$

Nota: $27,5 \text{ UI} \cdot \text{mg}^{-1}$ es la actividad específica de la insulina regular; la fórmula debe ajustarse de acuerdo con esto para otros tipos de insulina.

2. El peso específico de sílice es aproximadamente de $2,4 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, la concentración del polisacárido ramificado en la medicación debe por tanto ser al menos 2,5 veces la del sílice.

$$G_{AP} \geq 2,4 * Si$$

en la que: G_{AP} es la concentración de amilopectina.

3. La concentración de los polisacáridos lineales (G_{LP}) se estimó como:

$$0,3 \leq \frac{G_{LP}}{G_{AP}} \leq 0,7$$

Nota. Utilizar las relaciones de concentración anteriormente mencionadas entre las nanopartículas de sílice y los polisacáridos asegura la estabilidad de la composición farmacéutica.

4. La relación quitina/fibra puede estar entre 0-1. Se utilizan relaciones elevadas ($> 0,5$) para la formación de composiciones de insulina de liberación más rápida.

5. El espesor de la capa de aceite protectora es al menos 10 veces el diámetro de una molécula globular o el tamaño máximo de la rama de una molécula alargada. El espesor del revestimiento de aceite de las composiciones farmacéuticas de la presente invención está determinado por las siguientes propiedades del aceite o de la mezcla de aceites. (a) la viscosidad y la temperatura de fusión; (b) la acidez, y (c) la concentración de los grupos polares. Normalmente, se escoge un primer tipo de aceite, que tenga preferiblemente una viscosidad relativamente baja y una concentración de grupos polares. Los ejemplos adecuados son el aceite de onagra, el aceite de sésamo, y el aceite de silicona.

6. se determinó la concentración de insulina en la formulación final, basándose en su farmacocinética y farmacodinámica.

Los principios de la presente invención se demuestran por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de la composición de insulina

Se produjo una composición de insulina (Formulación I), utilizando los siguientes ingredientes:

- Insulina ActrapidTM, 9 ml
- Aceite de oliva, 11 ml
- BenefiberTM, 7 g
- Espino cerval de mar común, 9 ml
- Aceite de sésamo hasta 75 ml

Se combinó insulina con el aceite del espino cerval de mar común (Hippophae) y se agitó a 20 rpm durante 2 min, y a continuación a 50 rpm durante 5 min. Se colocaron BenefiberTM (Novartis Nutrition GmbH, Alemania) y sílice R972 hidrófoba en un matraz y se mezclaron sometiendo a vortización a 900 rpm durante 5 min. Se determinó la asociación entre el BenefiberTM y la sílice mediante la capacidad de la mezcla para flotar después de colocarse sobre la superficie de un matraz relleno con agua. La mezcla de BenefiberTM/sílice se añadió a la solución de insulina en aceite y se agitó durante 25 minutos a 50 rpm. Se añadió aceite de oliva, y se agitó la mezcla a 50 rpm durante 3 min. El volumen se llevó hasta 75 ml con aceite de sésamo, y la mezcla se agitó a 50 rpm durante 20 min. El producto se almacenó refrigerado (3-8 °C). La concentración final de insulina fue de 12 UI/ml. Para experimentos

animales, se administró la composición mediante sonda nasogástrica. Se envasó otra preparación del producto en cápsulas recubiertas de gelatina entérica.

Ejemplo 2: Composición del vehículo de la matriz Actrapid™ formulada para vida corta adicional

5 Se diseñó una formulación de Actramid™ (Formulación II) utilizando los siguientes ingredientes para vida corta adicional

- Insulina Actrapid™, 1 ml

- Aceite de oliva, 1,5 ml.

- Ambrotose™, 0,7 g.

- Sílice R972, 0,1 g

10 - Aceite de Espino cerval de mar común, 1,5 ml

- Aceite de onagra, 5 ml

15 Se combinaron 0,7 g de polisacáridos de arroz (Ambrotose™, Mannatech Inc, Coppell, TX 75019, EE.UU.) con 0,1 g de sílice R972 pirolizada hidrófoba (Degussa Inc), y se mezclaron mediante vortización a 900 rpm durante 5 min. Se determinó la asociación entre Ambrotose™ y la sílice mediante la capacidad de la mezcla para flotar después de colocarse sobre la superficie de un matraz relleno de agua. Se añadió 1 ml de insulina Actrapid™ y se agitó durante 15 minutos a 50 rpm. Se añadieron 1,5 ml de aceite de oliva y se agitó durante 2 minutos a 100 rpm con un agitador magnético. El volumen se llevó hasta 5 ml con aceite de onagra y se agitó a 50 rpm durante 20 min. El producto se almacenó refrigerado (3-8 °C). En una preparación separada, se duplicó la cantidad de ingredientes utilizados, dando como resultado idénticos resultados.

20 La concentración final de insulina fue de 20 UI/ml. Para la administración humana, se envasó el producto en 25 cápsulas recubiertas de gelatina entérica.

En experimentos adicionales, se incluyó la vitamina E en una cualquiera de los aceites utilizados.

Ejemplo 3: Composición del vehículo de la matriz Actrapid™ de liberación a largo plazo.

Se fabricó la siguiente formulación (Formulación III) para proporcionar la liberación de Actrapid™ a más largo plazo:

25 - Aceite de oliva, 10 ml.

- Benefiber™, 1,5 g.

- Insulina Actrapid™, 2 ml

- Sílice R972, 0,7 g.

- Aceite de Espino cerval de mar común, 10 ml

30 - Aceite de onagra, 5 ml

- Aceite de linaza, hasta 40 ml.

35 Se combinó Benefiber™ con sílice R972 pirolizada hidrófoba y se mezcló mediante vortización a 900 rpm durante 5 minutos. Se determinó la asociación entre el Benefiber™ y la sílice mediante la capacidad de la mezcla de flotar después de colocarse sobre la superficie de un matraz relleno con agua. Se añadió la insulina Actrapid™ y se agitó durante 15 minutos a 50 rpm. Se añadió aceite de onagra y se agitó durante 2 minutos a 100 rpm con un agitador magnético. Se añadió aceite de Espino cerval de mar (Hippophae) y se agitó durante 2 minutos a 100 rpm con un agitador magnético. Se añadió aceite de oliva y se agitó durante 2 minutos a 100 rpm con un agitador magnético. El volumen se llevó hasta 40 ml con aceite de oliva y se agitó a 50 rpm durante otros 20 min. El producto se almacenó refrigerado.

40 La concentración final de insulina fue de 5 UI/ml. Para la administración a ser humano, se envasó el producto en 25 cápsulas recubiertas de gelatina entérica (comercialmente disponible de Shionogi and Company, Ltd, Japón) que contenían 1,6 ml = 7,8 UI de insulina cada una.

Ejemplo 4: Preparación de composición del vehículo de la matriz Actrapid™ adicional

45 Se produjo una composición del vehículo de la matriz Actrapid™ adicional (Formulación V), utilizando los siguientes ingredientes:

- Aceite de oliva, 11 ml
- Benefiber™, 3 g
- Insulina Actrapid™, 9 ml
- Aceite de Espino cerval de mar común, 9 ml
- 5 - Sílice R972 hidrófoba, 1,2 g
- Aceite de sésamo hasta 75 ml.

Se colocaron Benefiber™ (Novartis Nutrition GmbH, Alemania) y sílice en un matraz y se mezclaron mediante vortización a 900 rpm durante 5 minutos. Se determinó la asociación entre el Benefiber™ y la sílice mediante la capacidad de la mezcla para flotar después de colocarse sobre la superficie del matraz relleno de agua. Se añadió la insulina Actrapid™ y se agitó durante 15 minutos a 50 rpm. Se combinaron aceite de sésamo y aceite de Espino cerval de mar común (Hippophae) en un matraz y se sometieron a vortización a baja velocidad durante 15 minutos. Se añadió aceite de oliva a los aceites y se agitó con una varilla de vidrio. Se combinaron la mezcla en fase sólida y la mezcla de aceite y se mezclaron a 100 rpm con un agitador magnético. El volumen se llevó hasta 75 ml con aceite de sésamo y se agitó con una varilla de vidrio. El producto contenía 12 UI/ml de insulina y se envasó en cápsulas recubiertas de gelatina entérica.

Se preparó una composición del vehículo de la matriz de insulina adicional (Formulación VI) utilizando insulina NovoRapid™, usando el anterior protocolo. En este caso, se utilizó insulina NovoRapid™ en vez de insulina Actrapid™.

Ejemplo 5: Composición del vehículo de la matriz de insulina adicional:

Se preparó una composición del vehículo de la matriz de insulina adicional (Formulación IV) utilizando insulina BIOCON, usando el siguiente protocolo y los ingredientes que se muestran en la Tabla 1, utilizando procedimientos similares a los que se muestran en los ejemplos anteriores. En la Figura 3 se muestra una fotografía del microscopio óptico de la composición.

1. Mezcla de Espino cerval de mar común + aceite de oliva + 1/3 de aceite de sésamo.
2. Añadir insulina en polvo Insugen™ (BIOCON) en la mezcla de aceites y mezclar.
- 25 3. Mezclar la fibra + quitina + amilopectina + sílice.
4. Añadir la mezcla de la etapa 3 a la mezcla de aceites e insulina de la etapa 2 y mezclar.
5. Añadir el resto del aceite de sésamo y mezclar.

Tabla 1. Ingredientes para la preparación de la composición del vehículo de la matriz BIOCON

Formulación IV			
Insulina en polvo (BIOCON), mg	36,4	109,2	182
Aceite de oliva, ml	33	33	33
Aceite de Espino cerval de mar (Hippophae),ml	42	42	42
Aceite de sésamo, ml	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100
Amilopectina, g	11,25	11,25	11,25
Quitina, g	1,9	1,9	1,9
Sílice R972, g	2,5	2,5	2,5
Concentración final de insulina, UI/ml	10	30	50

30 A continuación se preparó una composición del vehículo de la matriz de insulina de liberación a corto plazo adicional (Formulación A) utilizando insulina BIOCON, usando los ingredientes que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Ingredientes para la preparación de una composición del vehículo de la matriz de insulina (Formulación A)

Ingrediente	Cantidad
Aceite de oliva	20 ml
Ambrotose*	3 g
Insulina en polvo	70 mg

(continuación)

Ingrediente	Cantidad
Sílice R972	0,6 g
Aceite de Espino cerval de mar (Hippophae)	26 ml
Aceite de sésamo hasta	70 ml

5 Ambrotose™ en polvo contiene arabinogalactano (una goma procedente del árbol Larix decidua), Manapol, que es un gel extraído de la hoja interna de la planta aloe vera, goma ghatti, y goma tragacanto o Manapol en polvo, fibra de avena, esporofilos de macroalgas marrones (Undaria pinnatifida), glucosamina clorhidrato vegetariana, goma ghatti, goma tragacanto y xilitol.

Ejemplo 6: Eficacia de la composición de insulina oral de la presente invención en ratones diabéticos:

Materiales y procedimientos experimentales

10 Tratamiento contra la diabetes inducida por estreptozotocina (STZ). Se indujo la diabetes mediante 2 inyecciones de 500 y 700 µl de 1,5 mg/ml de estreptozotocina separadas por 48 h, en ratones BALB/c adultos machos (7-10 semanas de edad) con un peso promedio de 23-28 g. Ratones sin tratar, de aproximadamente la misma edad y peso se utilizaron como control. Se evaluaron los niveles de glucosa en sangre (BLG) 48 horas después de la inyección de STZ mediante un glucómetro FreeStyle™ normalizado (Abbot Diabetes Care Inc, Alameda, CA) a partir de muestras de sangre de la vena de la cola.

15 Se administraron las composiciones de insulina por vía oral a los ratones mediante sonda nasogástrica (volumen de 1 ml), sin privación previa de alimento o agua. Durante el experimento, se suministró a los ratones alimento y agua de la forma habitual.

Composiciones: El primer experimento utilizó las Formulaciones V y VI descritas en el Ejemplo 4. El segundo experimento utilizó la Formulación IV descrita en el Ejemplo 5.

20 Concentración de insulina en sangre. Se detectaron las concentraciones de insulina en sangre mediante ELISA (kit ELISA de insulina humana, Linco)

Grupos de tratamiento:

1. Grupo 1 control: sin tratamiento con STZ, sin administración de insulina.
- 25 2. Grupo 2 control: sin tratamiento con STZ, composición de insulina oral de la presente invención administrada mediante sonda nasogástrica.
3. Grupo 3 control: tratado con STZ, sin administración de insulina.
4. Ratones diabéticos (tratados con STZ); insulina administrada mediante inyección SC.
5. Ratones diabéticos (tratados con STZ); se administró insulina mediante sonda nasogástrica.
- 30 6. Ratones diabéticos (tratados con STZ); se administró insulina utilizando la composición de insulina oral de la presente invención mediante sonda nasogástrica.
7. Ratones diabéticos (tratados con STZ); vehículo de la matriz (sin insulina) administrado mediante sonda nasogástrica como control.

Resultados

35 En un primer experimento, se indujo la diabetes mediante estreptozotocina (STZ) en ratones BALB/c adultos machos, seguida por la administración de las composiciones de insulina de la presente invención NovoRapid™ (9,5 UI) y Actrapid™ (12 UI). Ambas composiciones redujeron significativamente los niveles de glucosa en sangre (Figuras 4A-B, respectivamente). En contraste, los ratones tratados con STZ que recibieron composiciones del vehículo de la matriz vacías (que carecían de insulina), insulina Actrapid™ o NovoRapid™ administradas por vía oral, o se proporcionaron 25 UI de insulina (BIOCON) en PBS (sonda nasogástrica) (Figura 5) no presentaron 40 reducción significativa en los niveles de glucosa en sangre. Ratones normales (no tratados con STZ) que recibieron composiciones de insulina no presentaron reducción significativa en el nivel de glucosa en sangre. Ratones normales y diabéticos inyectados con insulina, en contraste, presentaron síntomas de hipoglucemia que fueron en algunos casos fatales.

45 En un segundo experimento, se administró por vía oral una composición de insulina de la presente invención a ratones tratados con STZ mediante sonda nasogástrica (volumen de 1 ml) en dosificaciones que variaban entre 2-10 UI. Se observó una reducción sensible a la dosis en los niveles de glucosa en sangre durante 9-12 horas, sin embargo, los

niveles raramente decayeron por debajo de 100 mg/l (Figura 6A-D). La presencia de insulina humana en la sangre tras la administración de la composición del vehículo de la matriz de insulina se confirmó mediante ELISA. En contraste, la inyección subcutánea de 10 UI de insulina dio lugar a una hipoglucemia casi fatal (Figura 6E). Los ratones normales que recibieron 2,5, o 10 UI de las composiciones de insulina presentaron solo una ligera reducción en el nivel de glucosa en sangre (FIGURA 6F), mientras que los que recibieron insulina inyectada experimentaron una bajada precipitada y ocasionalmente fatal en los niveles de glucosa. Tal como anteriormente, los ratones tratados con STZ que recibieron las composiciones vacías del vehículo de la matriz (que carecían de insulina, Insulina administrada por vía oral, o que se les mantuvo sin tratar, no presentaron reducción significativa del nivel de glucosa en sangre.

En otro experimento, la comparación directa de 10, 5 o 2 UI de la composición del vehículo de la matriz de insulina (formulación IV) frente a la inyección de la misma cantidad de la solución de insulina (una formulación normalizada) en ratones de 14-25 g desveló que los ratones tratados con la composición de insulina oral de la presente invención mantuvieron niveles normales de glucosa en sangre durante periodos más largos de tiempo en comparación con los ratones inyectados con insulina. Esta observación refleja la creciente biodisponibilidad de la insulina cuando se administra con la composición del vehículo de la matriz de la presente invención. Además, los ratones a los que se administró las composiciones del vehículo de la matriz no tuvieron hipoglucemia, mientras que los ratones inyectados presentaron hipoglucemia grave (Figuras 6G, H, I para 10, 5, y 2 UI, respectivamente).

Figuras 6J-K: Los inventores han comparado las farmacodinámicas de la Formulación A (Ejemplo 5) y la Formulación IV (Ejemplo 5). Se describen los resultados en la figura 6J (2 UI de insulina) y en la figura 6K (7,5 UI de insulina) de acuerdo con la cual los ratones a los que se administró la Formulación IV mostraron menores niveles de glucosa durante periodos más largos de tiempo por oposición a los ratones a los que se administró la Formulación A.

Se puede encontrar indicación de la creciente disponibilidad de la insulina administrada por vía oral utilizando las composiciones de la presente invención en comparación con la insulina inyectada calculando las "Áreas Eficaces". "Área Eficaz" se define como la suma de los cambios netos en los valores del nivel de glucosa en sangre (BGL) relativos al nivel basal, a lo largo de un periodo definido de tiempo, calculado como sigue:

1. Obtener un valor inicial promedio de los BGL para cada punto temporal
2. Para cada punto temporal, sustraer el valor BGL en los grupos tratados (insulina oral de la presente invención e insulina inyectada) a partir del valor inicial promedio.
3. Suma de los valores obtenidos en la etapa 2 para todos los puntos temporales.

Para obtener los valores en la tabla, las "áreas eficaces" de los diferentes tratamientos se sustrajeron o se dividieron a continuación. En la Tabla 3 se representan los resultados gráficamente.

Tabla 3. Áreas eficaces de las composiciones del vehículo de la matriz oral de insulina frente a la insulina inyectada.

Grupo	Valor
10 UI: (inyección – composición del vehículo de la matriz)	-1042,7 mg/dl
5 UI: (inyección – composición del vehículo de la matriz)	340,29 mg/dl
2 UI: (inyección – composición del vehículo de la matriz)	834,4 mg/dl
10 UI: inyección / composición del vehículo de la matriz	0,64
5 UI: inyección / composición del vehículo de la matriz	1,32
2 UI: Inyección / composición del vehículo de la matriz	3,73
10 UI inyección / 5 UI inyección	1,32
10 UI inyección / 2 UI inyección	1,61
10 UI composición del vehículo de la matriz / 5 UI composición del vehículo de la matriz	2,74
10 UI composición del vehículo de la matriz / 2 UI composición del vehículo de la matriz	9,45

Tal como se muestra en la Tabla 2, las relaciones 10 UI / 5 UI y 10 UI / 2 UI relativamente bajas para la insulina inyectada indican que estas dosis se aproximan a la dosis de saturación para los ratones. En contraste, las relaciones relativamente grandes para la composición del vehículo de la matriz de insulina indican que estas están lejos de las dosis de saturación. De esta manera, las composiciones del vehículo de la matriz de la presente

invención son más fáciles de dosificar con precisión en su intervalo terapéutico, en comparación con las formulaciones normalizadas de insulina inyectada.

Ejemplo 7: La eficacia de las composiciones de insulina oral de la presente invención es sujetos humanos:

5 Se ensayó el efecto de una composición de insulina de la presente invención sobre dos sujetos humanos, uno sano y uno diabético. 30 UI de la composición del vehículo de la matriz Actrapid™ (Formulación II) redujeron los niveles de glucosa en sangre en el sujeto sano desde 105 a 80-90 mg/dl durante las seis horas del periodo de ensayo (Figura 7A). El sujeto notificó un grado inusual de hambre, pero por otra parte, no se produjeron reacciones adversas. En contraste, la administración de insulina inyectada a sujetos sanos se sabe que produce hipoglucemia, en algunos casos grave, con acompañamiento de reacciones adversas.

10 10 UI de la misma formulación V (Ejemplo 4) se administraron 3 veces por día durante 14 días a un sujeto de 67 años de edad que tenía diabetes de tipo I/II, que presentaba niveles de glucosa de alrededor de 170 cuando no se trataba y 130-170 cuando recibía Gluco-Rite™. Tras la toma de la composición de insulina oral de la presente invención, los niveles de glucosa en sangre descendieron a un promedio de aproximadamente 130 (Figura 7B). El sujeto notificó sentirse bien durante el periodo completo de recepción de la composición de insulina oral de la
15 presente invención. El sujeto ha continuado tomando las composiciones 3-4 veces por día, según ha sido necesario, dando como resultado unos niveles de glucosa bien controlados sin reacciones adversas. En contraste, el sujeto tenía unos antecedentes médicos prolongados de sensaciones intensas de pavor e incomodidad tras recibir numerosas formulaciones diferentes de insulina inyectada.

20 Se confirmó mediante ELISA la presencia de niveles de insulina elevados en la sangre del sujeto diabético tras la administración de la composición de insulina.

De esta manera, las composiciones de insulina de la presente invención son capaces de administrar por vía oral diversas formas de insulina en una forma biológicamente activa que pueda tratar eficazmente la diabetes. Tienen la ventaja adicional de no inducir la hipoglucemia tanto en sujetos diabéticos como en normales.

Ejemplo 8: Estudio de toxicidad de la administración oral crónica de las composiciones de insulina:

25 **Materiales y métodos experimentales**

Se utilizaron quince ratones Balb/C machos de 10 semanas de edad. Se administró a los ratones diariamente 1 ml de la composición del vehículo de la matriz de insulina (25 UI/ml) (grupo experimental) o PBS (grupo control con sonda nasogástrica) mediante sonda nasogástrica durante 15 días. En el día 14^o y 15^o, se administraron a los
30 ratones por vía oral 100 ng de lipopolisacáridos (LPS) junto con la composición del vehículo de la matriz de insulina o el PBS. Se administró a los ratones del control negativo 1 ml de PBS mediante sonda nasogástrica durante 13 días, y 100 ng de LPS en 1 ml de PBS mediante sonda nasogástrica en el día 14^o y 15^o. Se inyectó a los ratones del control positivo 1 mg de LPS en 1 ml de PBS. 3 h después de la administración de LPS, se sacrificaron los ratones, se recogió la sangre (para la detección de LPS) y se fijaron el sistema gastrointestinal, el hígado y los riñones en paraformaldehído (PFA) al 4 % para el análisis histológico.

35 **Seguimiento y análisis macroscópico del animal:** se pesaron los ratones cada 3 días, y se detectó el estado de su piel diariamente. Tras el sacrificio, se investigaron todos los órganos o tejidos para la presencia de cambios patológicos.

40 **Recogida y fijación de órganos internos:** En el día 15 se sacrificaron los ratones, y se recogieron su sistema gastrointestinal, riñones, e hígado procedentes de la cavidad abdominal, se pesaron y se fijaron en solución de formalina al 10 %.

Recogida de sangre y preparación del plasma: Se recogió la sangre procedente del corazón de los ratones en tubos que contenían EDTA. Puede separarse el plasma procedente de la sangre mediante centrifugación; en primer lugar durante 15 min a 3000 x g máx seguido por 15 min a 16.000 x g máx. Se retiró el sobrenadante, se colocó en un nuevo tubo y se almacenó a -20 °C.

45 **Detección de LPS en suero de ratón:** Se detectó LPS en suero de ratón mediante HPLC. Se prepararon los sueros tomados en el día 15 procedentes de los grupos descritos anteriormente para el análisis de HPLC mediante la adición de 0,1 M de EDTA.

Resultados

50 Se investigó la toxicidad de la administración crónica de las composiciones de insulina oral de la presente invención. No se observaron cambios patológicos en el comportamiento de los animales. Su pelaje estaba en estado normal, apareciendo suave, limpio, y brillante. No se detectó pérdida de peso; los ratones ganaron peso normalmente.

Análisis microscópico y macroscópico de órganos

El análisis microscópico no mostró evidencias de patología en tejidos de ratones en todos los grupos (hígado – Figura 8A; riñón – Figura 8B; duodeno – Figura 8C). Además, el análisis macroscópico de los órganos internos no desveló evidencias de ninguna patología. Los órganos de todos los ratones se desarrollaron normalmente, tuvieron un tamaño, forma, apariencia (brillante y liso), y peso normales, tenían color normal, y estaban en su localización normal. Los hígados estaban en todos los casos situados bajo el diafragma y eran lisos y brillantes, y los pesos fueron aproximadamente de 1,6 g. El parénquima hepático era de color oscuro. Los riñones presentaban una superficie lisa. El peso fue de forma consistente aproximadamente de 0,2 g. El esófago, el estómago, y el intestino grueso y delgado presentaron tamaño y localización normales, y los piloros y el duodeno estaban abiertos.

- 5
- 10 Se ensayó también el suero de los ratones tratados y no tratados para determinar la presencia de LPS. LPS no se encontraba presente en el suero de los ratones a los que se les proporcionó la composición de insulina oral de la presente invención + LPS ni en el suero de los ratones a los que se proporcionó 1 ml de PBS + LPS, demostrando que ni la composición del vehículo de la matriz ni la sonda nasogástrica comprometieron la integridad de los revestimientos gastrointestinales de los ratones. El suero de los ratones a los que se inyectó 1 mg de LPS en 1 ml de PBS sirvió como un control positivo, y los ratones no tratados sirvieron como control negativo.
- 15

La anterior descripción de las realizaciones específicas desvelará de esta manera de forma completa la naturaleza general de la invención de forma que otros, aplicando el conocimiento actual, puedan modificar y/o adaptar fácilmente dichas realizaciones específicas a diversas aplicaciones sin experimentación excesiva y sin apartarse del concepto genérico y, por tanto, dichas adaptaciones y modificaciones deben, y se pretende que estén comprendidas, en el significado y la gama de equivalentes de las realizaciones dadas a conocer. Debe entenderse que la fraseología o terminología empleadas en el presente documento son a fines de descripción y no de limitación. Los medios, materiales, y etapas para llevar a cabo diversas funciones dadas a conocer pueden tomar una variedad de formas alternativas sin apartarse de la invención.

- 20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso oral que comprende un aceite con una materia particulada suspendida en ella, en la que la materia particulada comprende:
 - 5 a. un polisacárido en íntima asociación no covalente con nanopartículas de sílice que tiene una superficie hidrófoba, en la que el tamaño de las nanopartículas de sílice está entre 1-100 nanómetros; y
 - b. una proteína insulina asociada no covalentemente con dichas nanopartículas de sílice y el polisacárido.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el polisacárido comprende un polisacárido ramificado.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2
 - 10 en la que dicho polisacárido ramificado se selecciona entre el grupo que consiste en amilopectina, almidón y glucógeno; o
 - en la que dicho polisacárido ramificado es un almidón; o
 - en la que dicho polisacárido ramificado tiene una temperatura de fusión de no más de 400 °C.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1,
 - 15 que comprende además un biopolímero adicional seleccionado entre el grupo que consiste en un polisacárido y una proteína estructural de elevado peso molecular, en la que dicho biopolímero adicional es un biopolímero lineal, preferiblemente en la que dicho biopolímero adicional es una proteína estructural de elevado peso molecular seleccionada entre el grupo que consiste en elastina, colágeno, queratina, y fibrinógeno y sus combinaciones y derivados, o
 - 20 en la que dicho polisacárido es un polisacárido lineal, preferiblemente, en la que dicho polisacárido lineal se selecciona entre el grupo que consiste en quitina, celulosa, amilosa, beta glucano y sus combinaciones y derivados; o
 - en la que dicha composición es anhidra; o
 - en la que dicho tamaño de dichas nanopartículas de sílice está entre 5-30 nanómetros; o
 - 25 en la que dicha superficie hidrófoba de dichas nanopartículas de sílice comprende restos de hidrocarburo; o
 - en la que dicho polisacárido es una fibra alimenticia; o
 - en la que dichas nanopartículas de sílice tienen una temperatura de fusión de no menos de 600 °C, o
 - en la que dicho aceite comprende una mezcla de aceites; o
 - en la que dicho aceite comprende una mezcla de aceites seleccionada entre aceites vegetales naturales y sus análogos sintéticos; o
 - 30 en la que dicha composición comprende además un antioxidante; o
 - en la que dicho aceite comprende un aceite que tiene una temperatura de fusión de al menos 5-10 °C; o
 - que comprende además una cera.
5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el peso de dicha materia particulada no es más del 25 % del peso de dicha composición farmacéutica.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para administrar insulina a un sujeto.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para tratar la diabetes en un sujeto.
8. Uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para administrar insulina a un sujeto.
9. Uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para tratar la diabetes en un sujeto.
10. Un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica formulada para la administración oral de insulina, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
 - 45 a. mezclar nanopartículas de sílice que tienen una superficie hidrófoba, en donde el tamaño de dichas nanopartículas de sílice está entre 1-100 nanómetros, con un polisacárido, en donde dichas nanopartículas de sílice forman una íntima asociación no covalente con dicho polisacárido.
 - b. mezclar una proteína insulina con un aceite; y
 - c. mezclar dichas nanopartículas de sílice y el polisacárido en el aceite,

en el que dicha insulina forma una íntima asociación no covalente con dichas nanopartículas de sílice y dicho polisacárido y en el que dichas nanopartículas de sílice, dicho polisacárido y dicha proteína insulina se dispersan en dicho aceite.
11. El procedimiento de la reivindicación 10,
 - 50 en el que el polisacárido comprende un polisacárido ramificado; o
 - que comprende además la etapa de añadir un componente oleoso adicional tras la adición del aceite, en el que

preferiblemente dicho componente oleoso adicional tiene una viscosidad mayor que dicho aceite; o que comprende además la etapa de añadir una cera tras la adición de dicho aceite.

12. El procedimiento de la reivindicación 10, que comprende además la etapa de añadir un biopolímero adicional a la mezcla de nanopartículas de sílice y polisacárido, en el que dicho biopolímero adicional es un biopolímero lineal.

5 13. El procedimiento de la reivindicación 12,

en el que dicho biopolímero adicional es un polisacárido lineal; o
en el que dicho biopolímero adicional se selecciona entre el grupo que consiste en quitina, celulosa y beta glucano; o
en el que dicho biopolímero adicional es una fibra alimenticia.

10 14. Un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica formulada para la administración oral de insulina, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

a. mezclar nanopartículas de sílice que tienen una superficie hidrófoba, en donde el tamaño de dichas nanopartículas de sílice está entre 1-100 nanómetros, con (a) un polisacárido y (b) una proteína insulina, en donde dichas nanopartículas de sílice forman una íntima asociación no covalente con dicho polisacárido y dicha proteína insulina; y

15

b. mezclar dichas nanopartículas de sílice, dicho polisacárido y dicha proteína insulina en un aceite.

en el que dichas nanopartículas de sílice, dicho polisacárido y dicha proteína insulina se suspenden en dicho aceite.

15. El procedimiento de la reivindicación 14,

en el que el polisacárido comprende un polisacárido ramificado; o

20 que comprende además la etapa de añadir un componente oleoso adicional después de la adición del aceite, preferiblemente, en el que

dicho componente oleoso adicional tienen una mayor viscosidad que dicho aceite; o

que comprende además la etapa de añadir una cera tras la adición de dicho aceite; o

que comprende además la etapa de añadir un biopolímero adicional seleccionado entre el grupo que comprende un polisacárido y una proteína estructural de elevado peso molecular, en el que dicho biopolímero adicional es un biopolímero lineal, preferiblemente, en el que dicho biopolímero adicional es un polisacárido, o en el que dicho biopolímero adicional se selecciona entre el grupo que consiste en quitina, celulosa y beta glucano, o en el que dicho biopolímero adicional es una fibra alimenticia; o

25

en el que dicha insulina esta en una forma liofilizada seca.

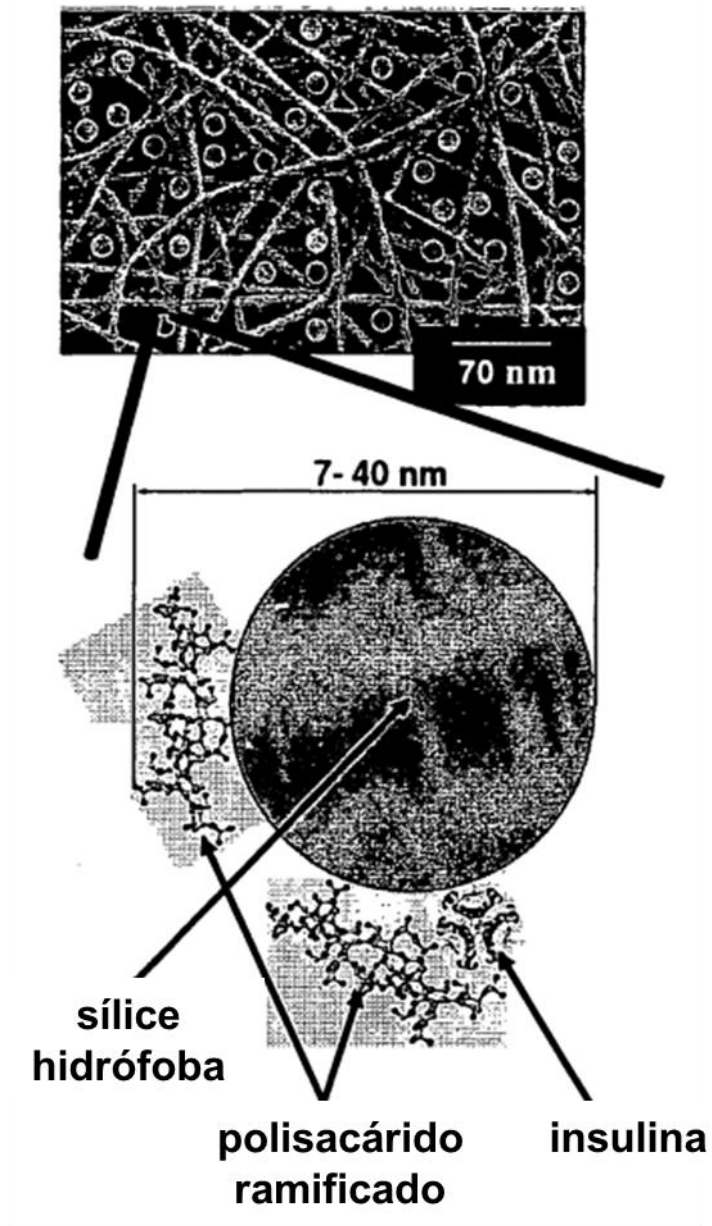


Figura 1

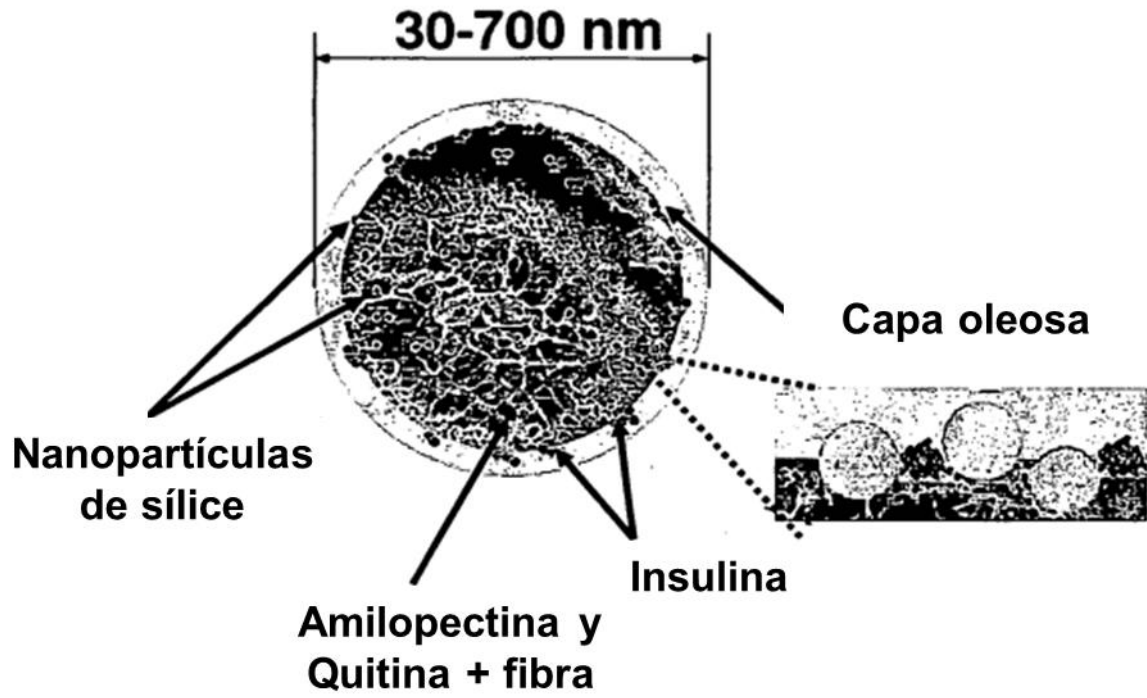


Figura 2

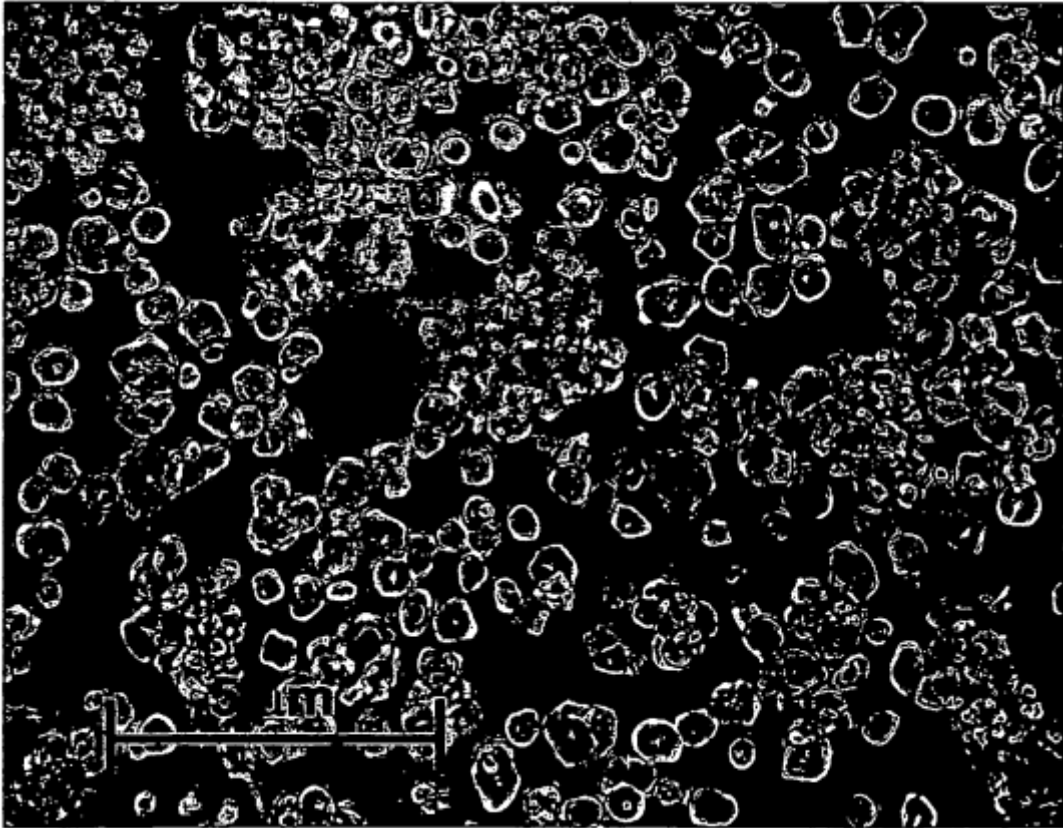


Figura 3

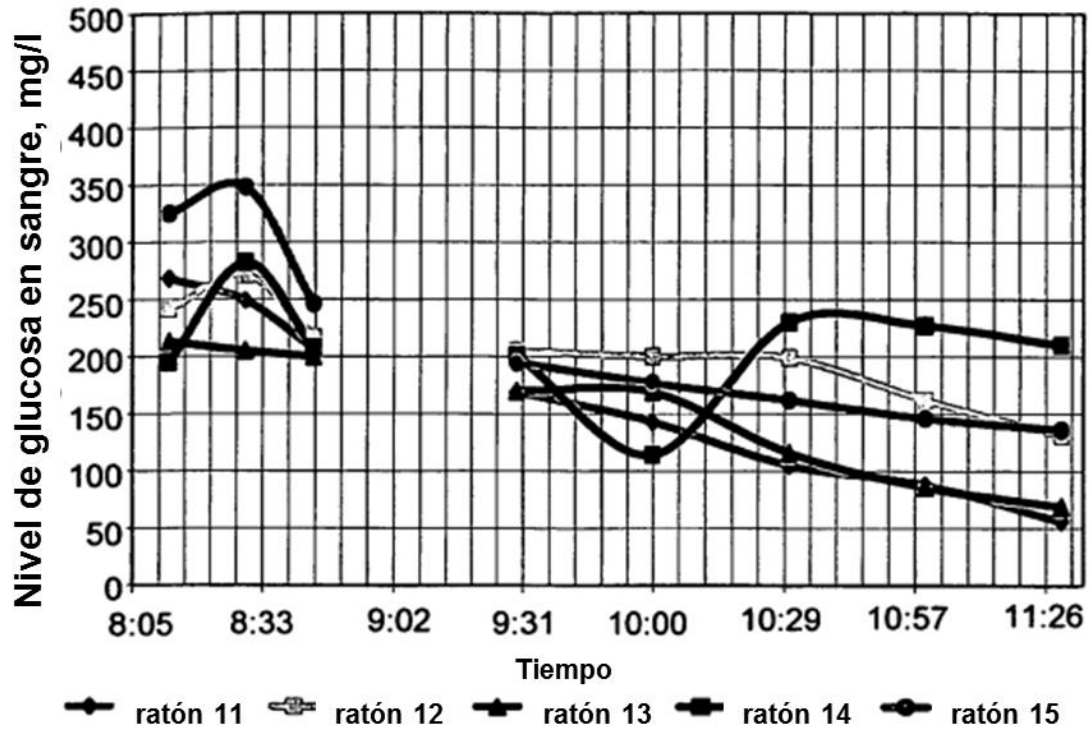


Figura 4A

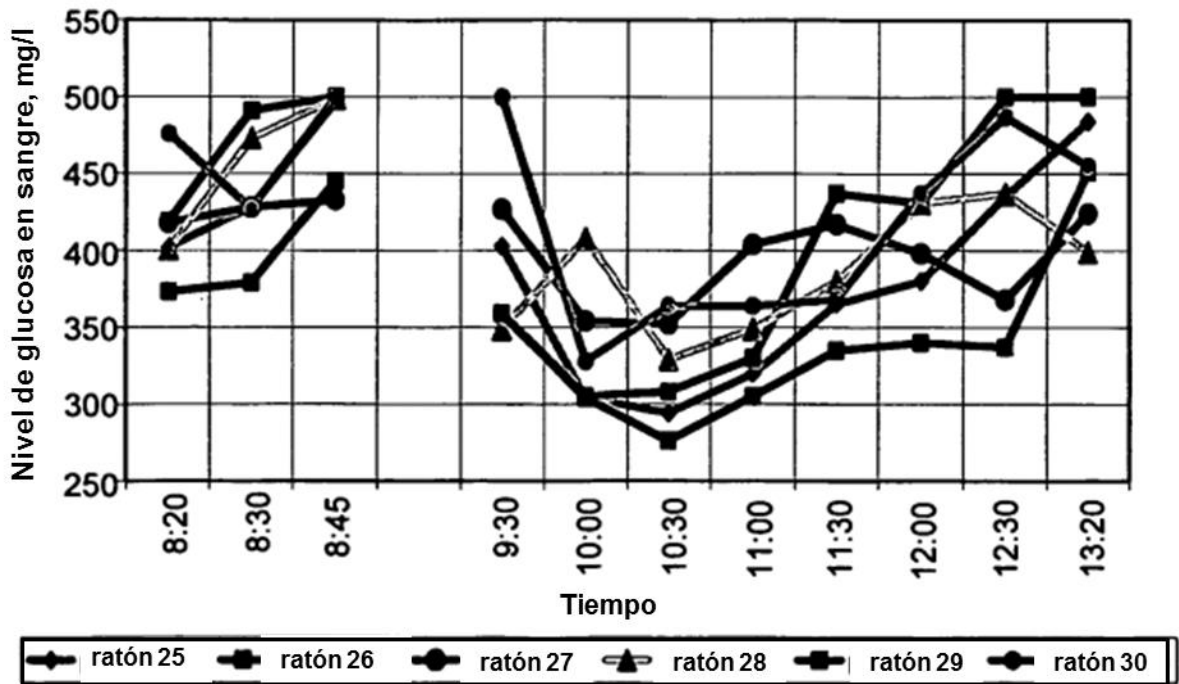


Figura 4B

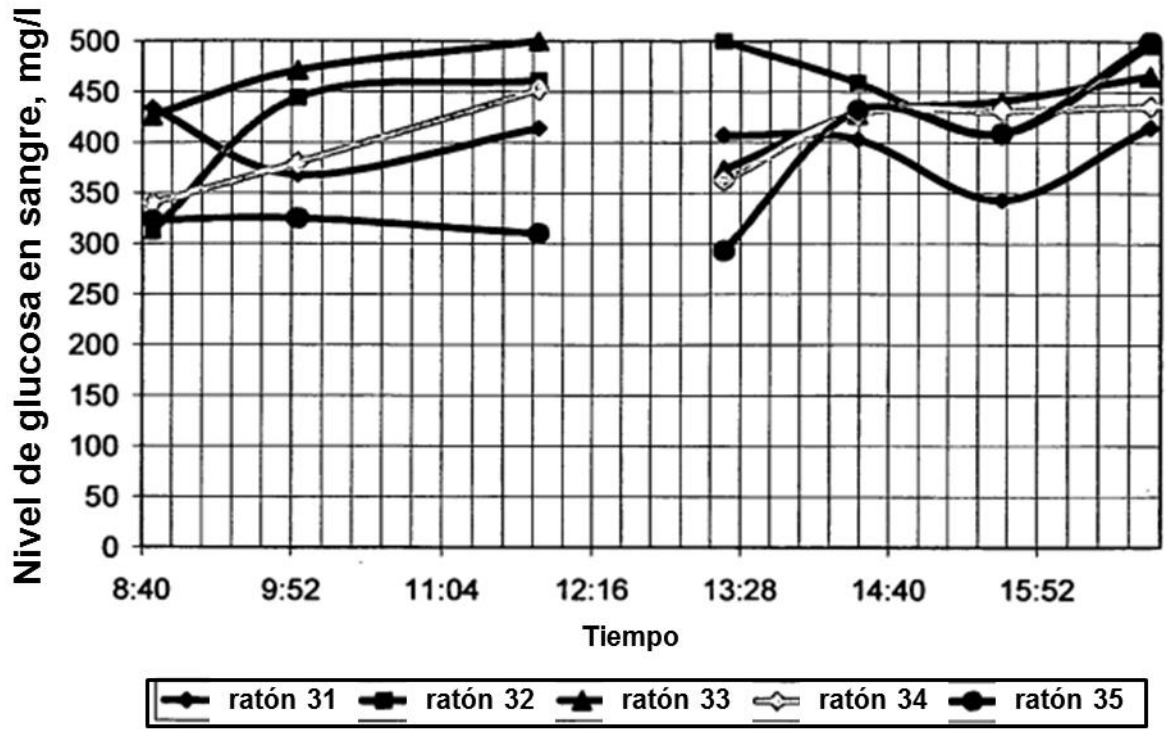


Figura 5

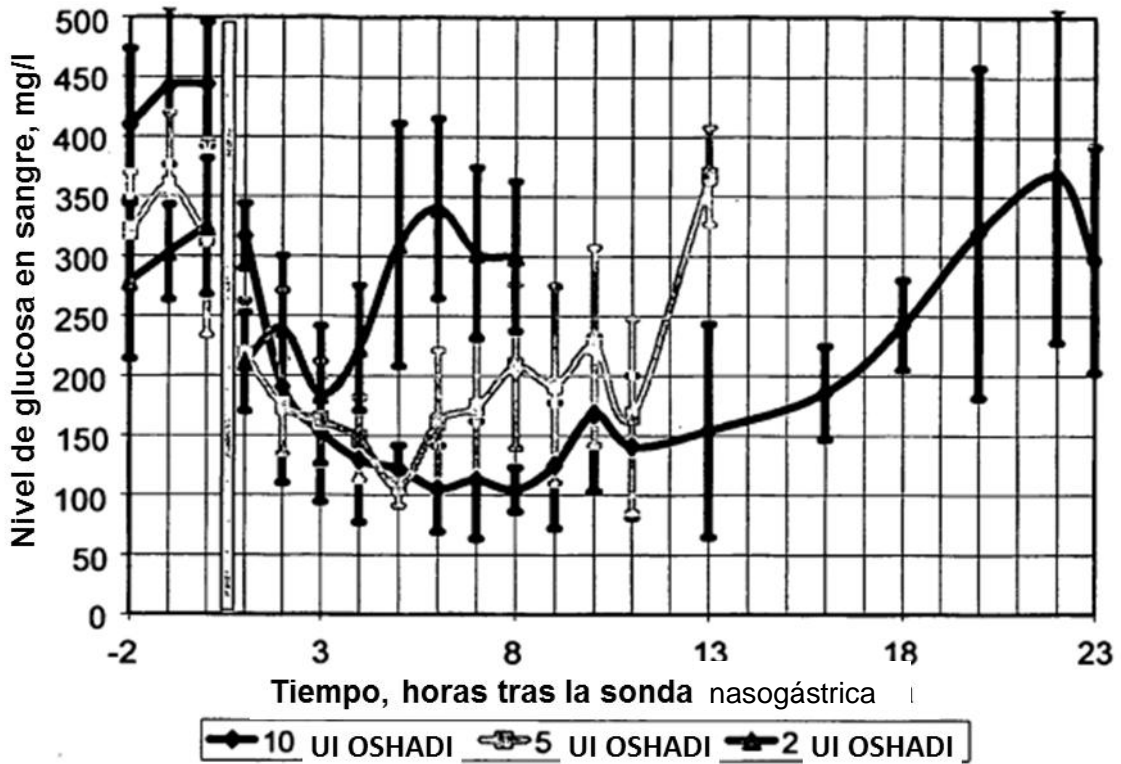


Figura 6A

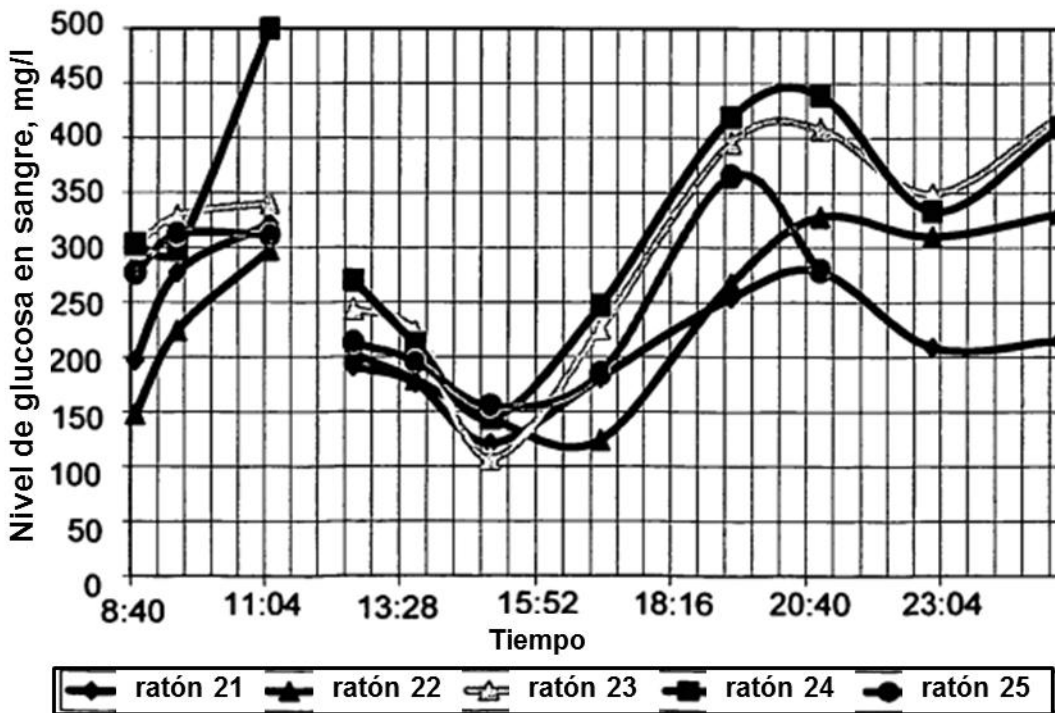


Figura 6B

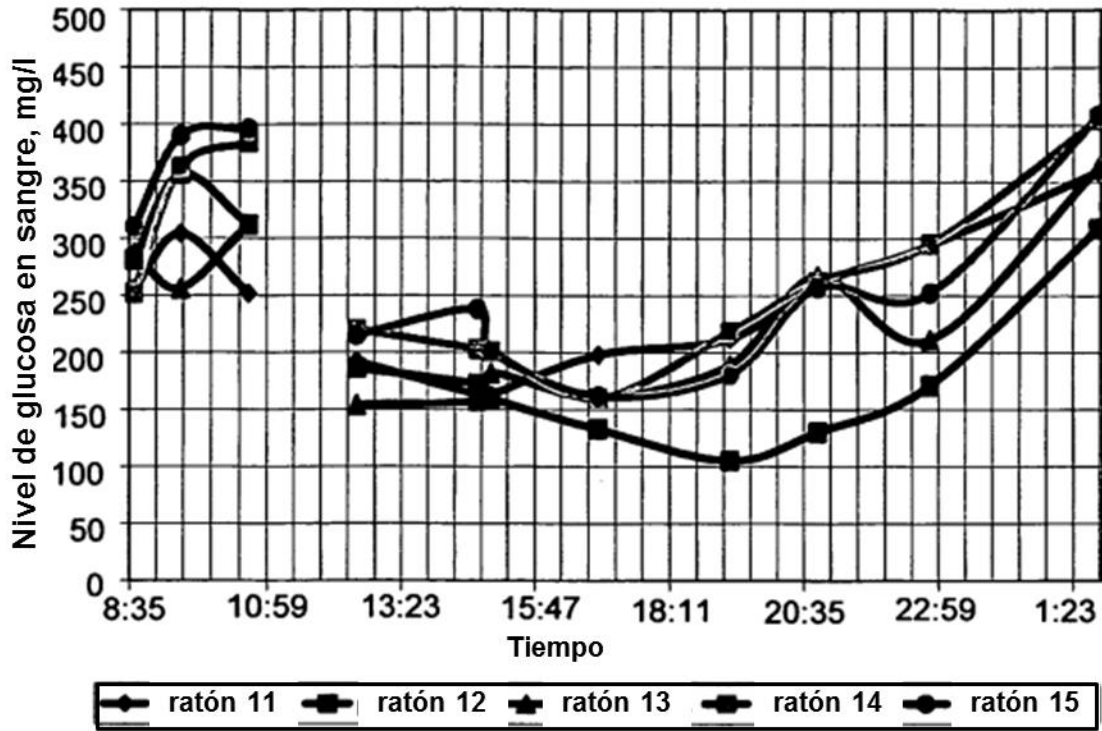


Figura 6C

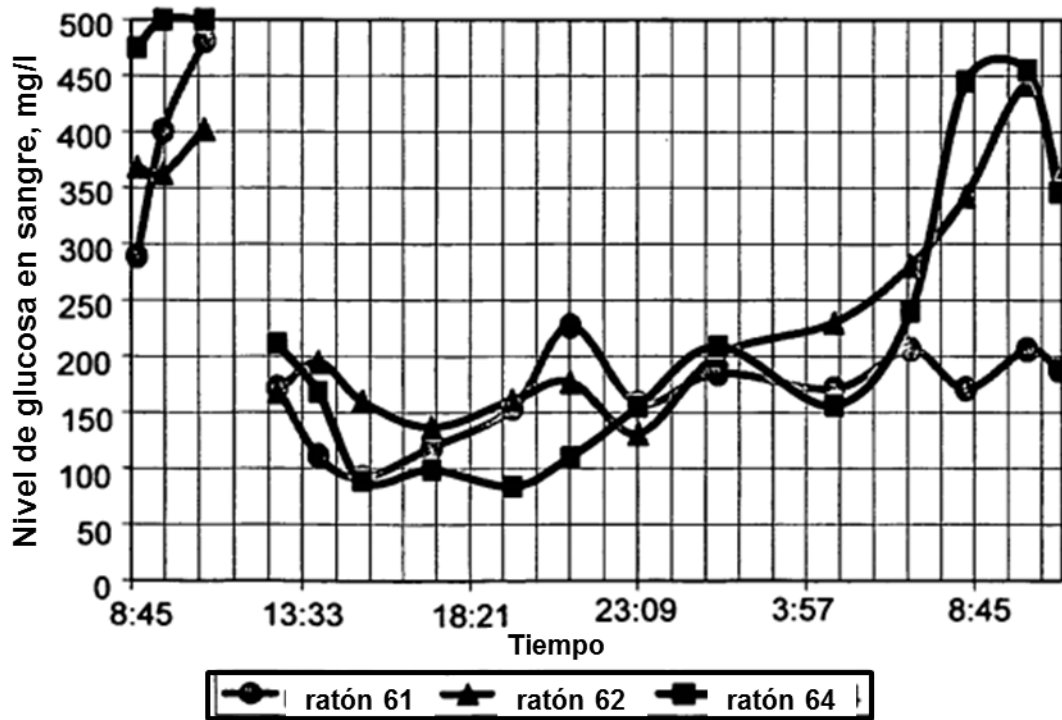


Figura 6D

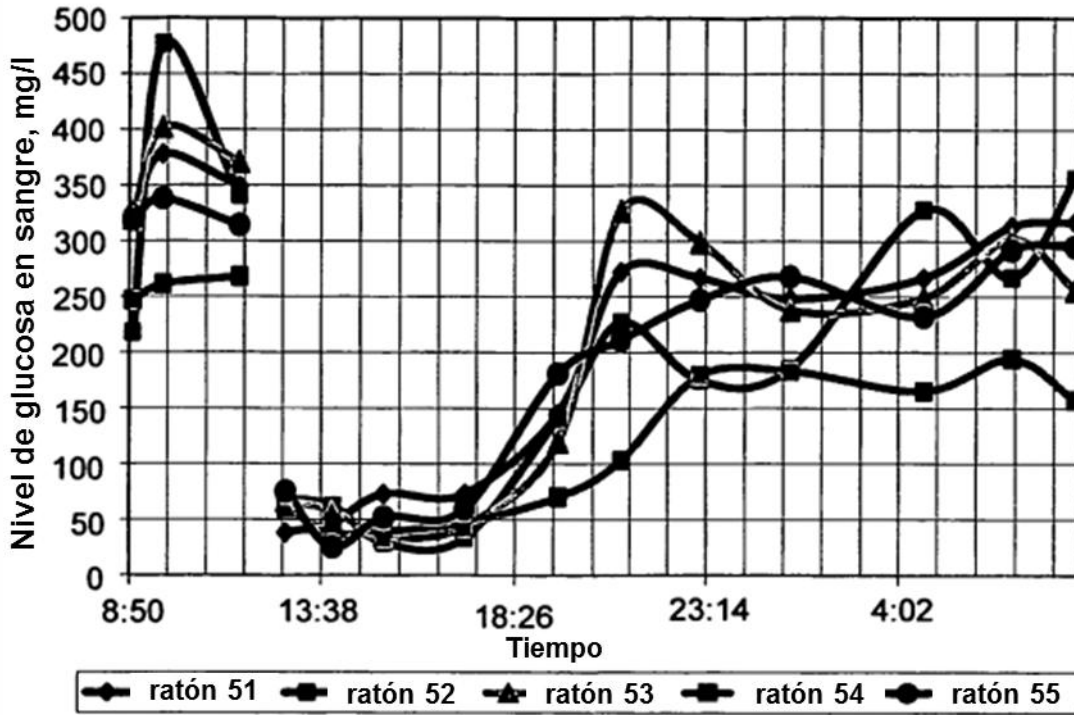


Figura 6E

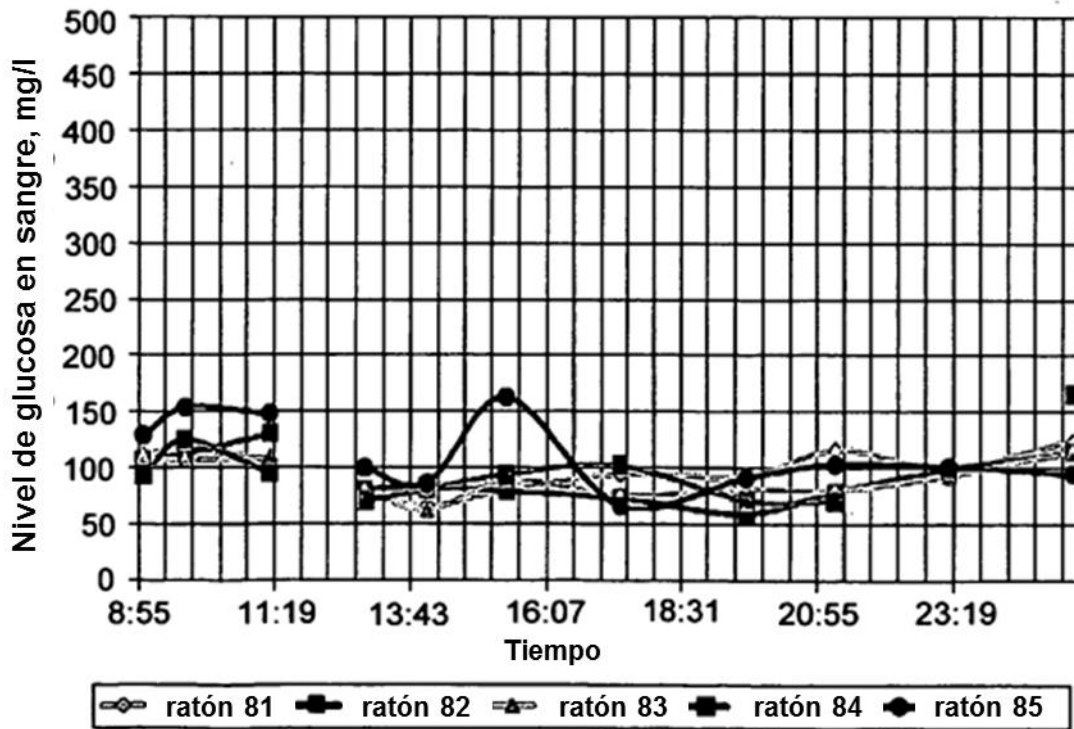


Figura 6F

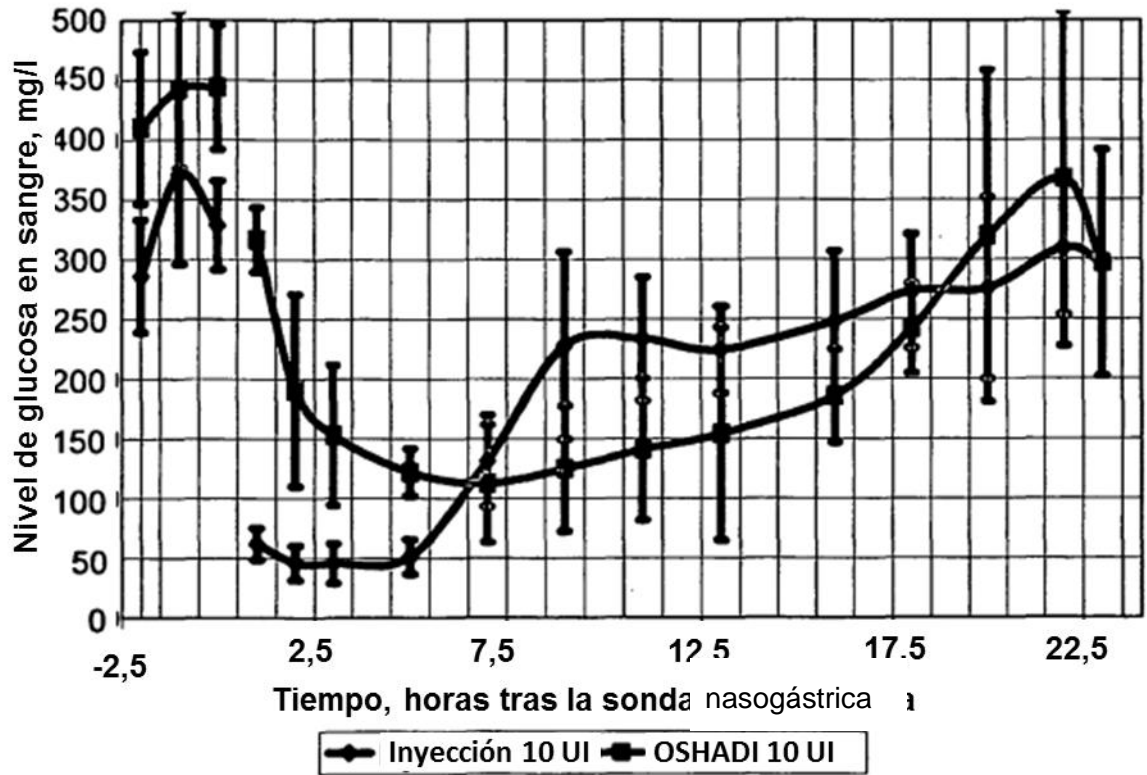


Figura 6G

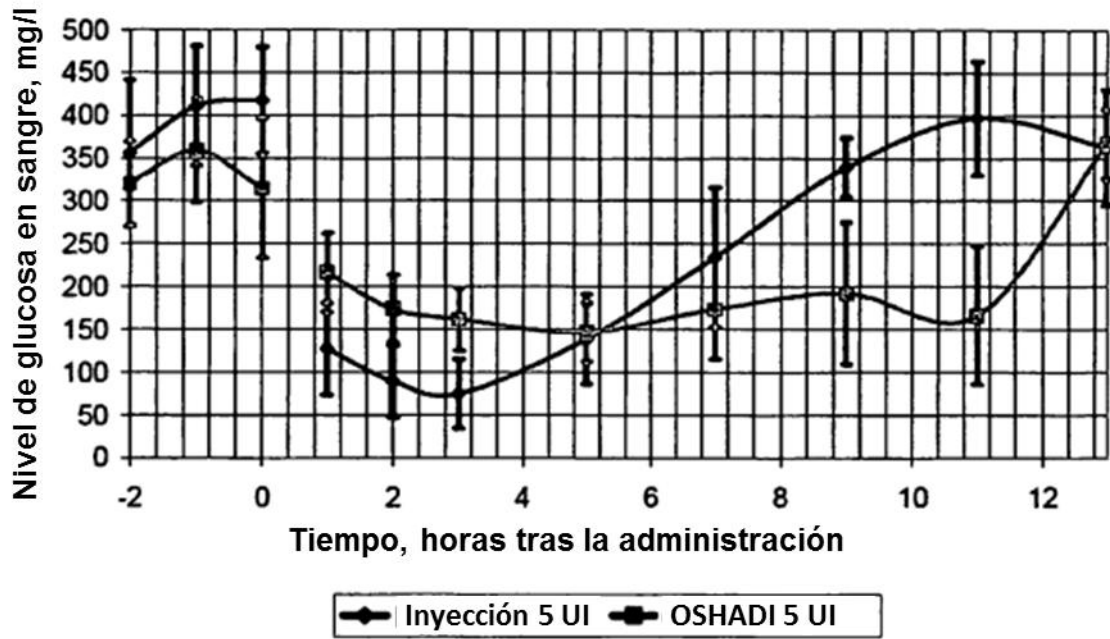


Figura 6H

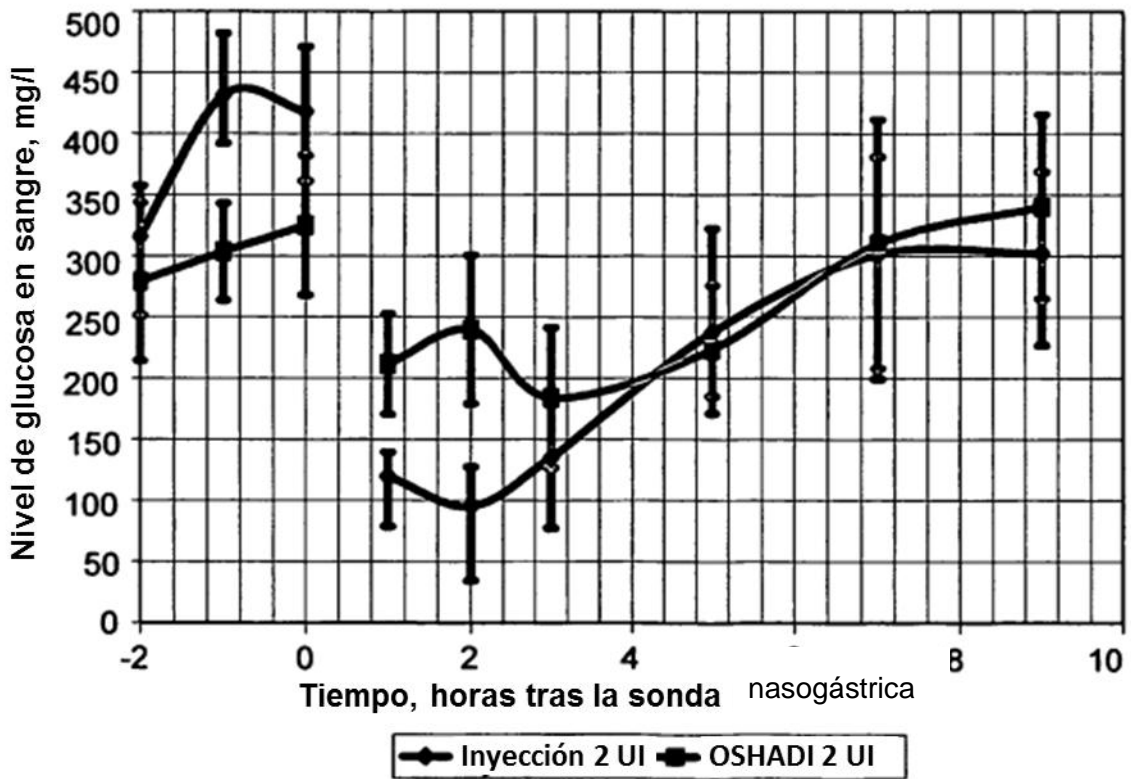


Figura 6I

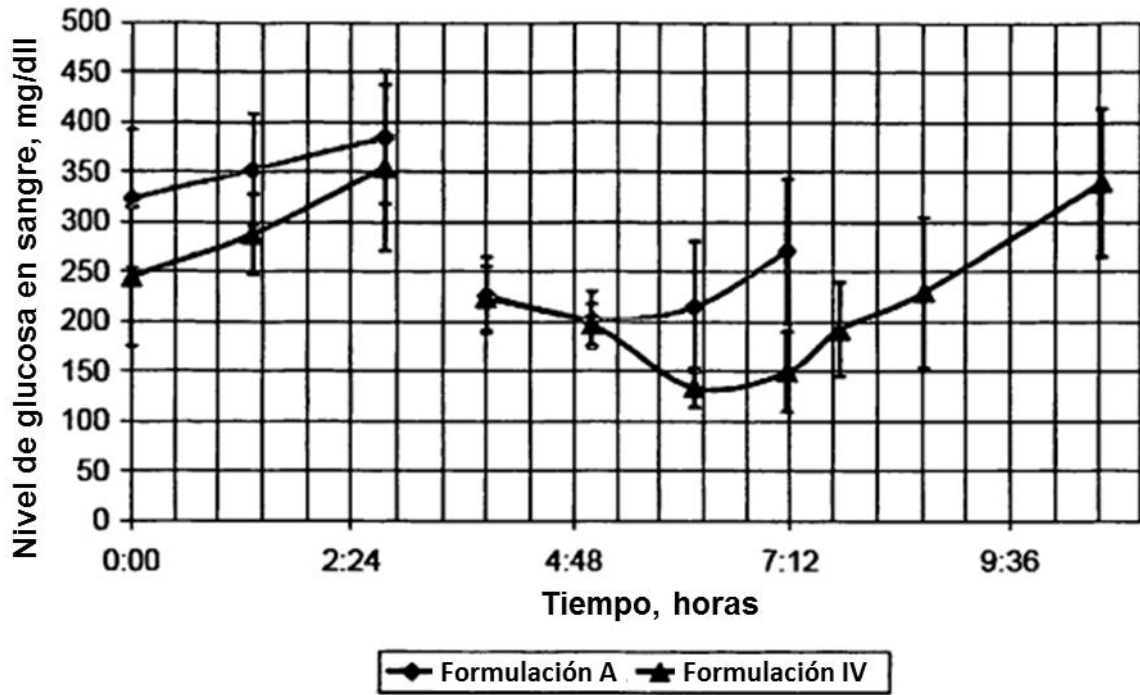


Figura 6J

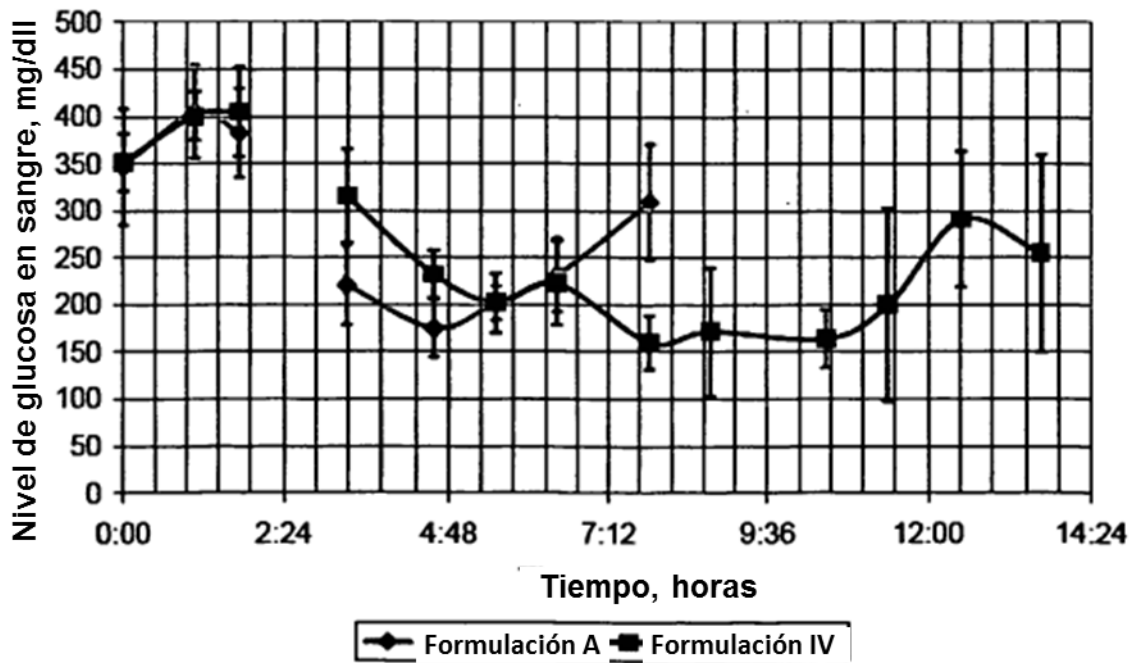


Figura 6K

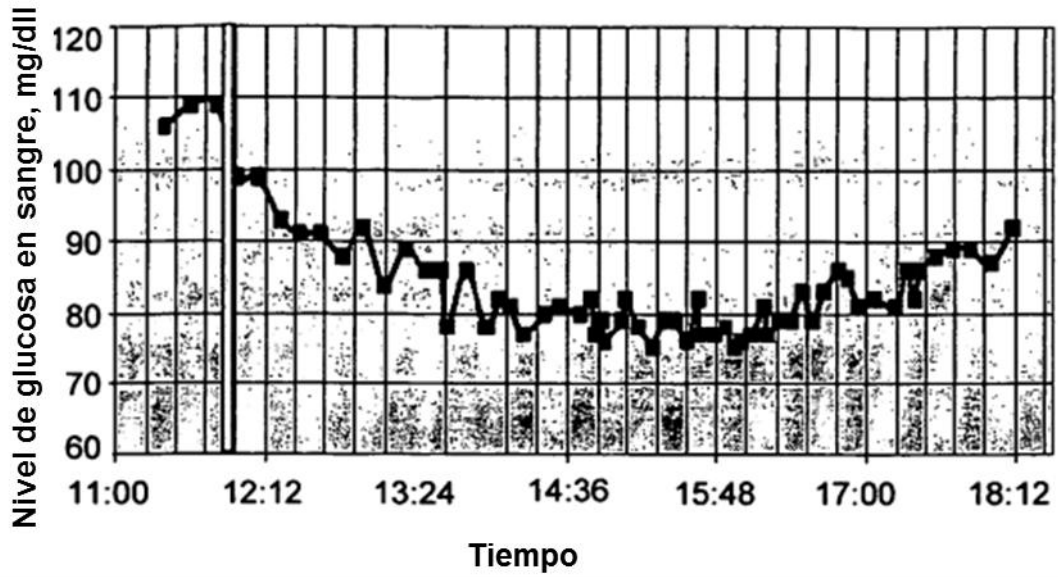


Figura 7A

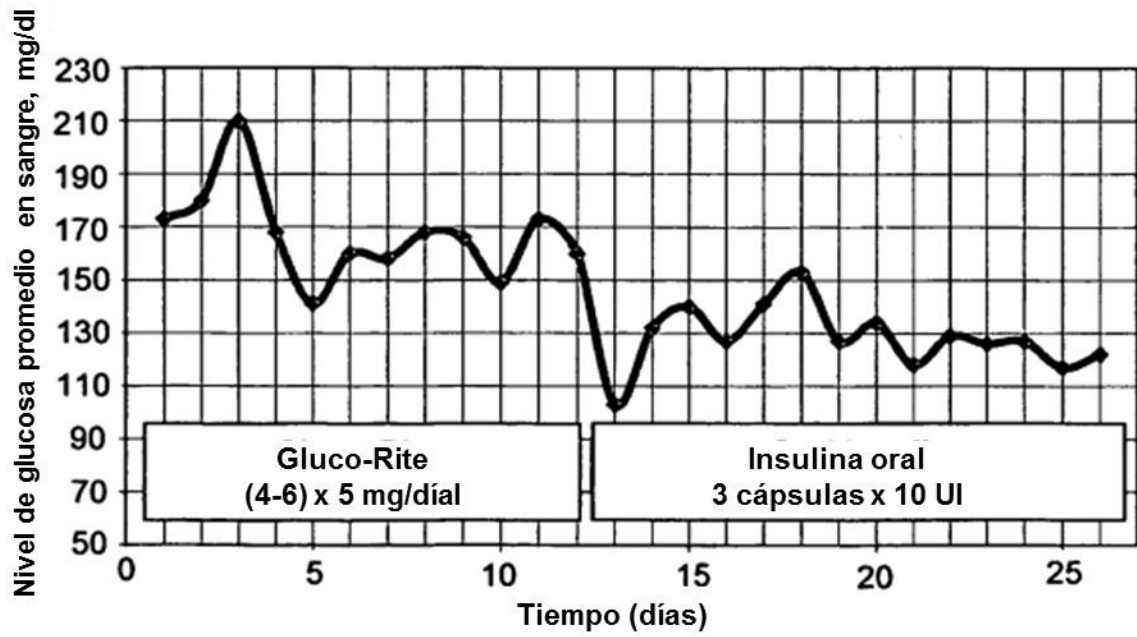


Figura 7B

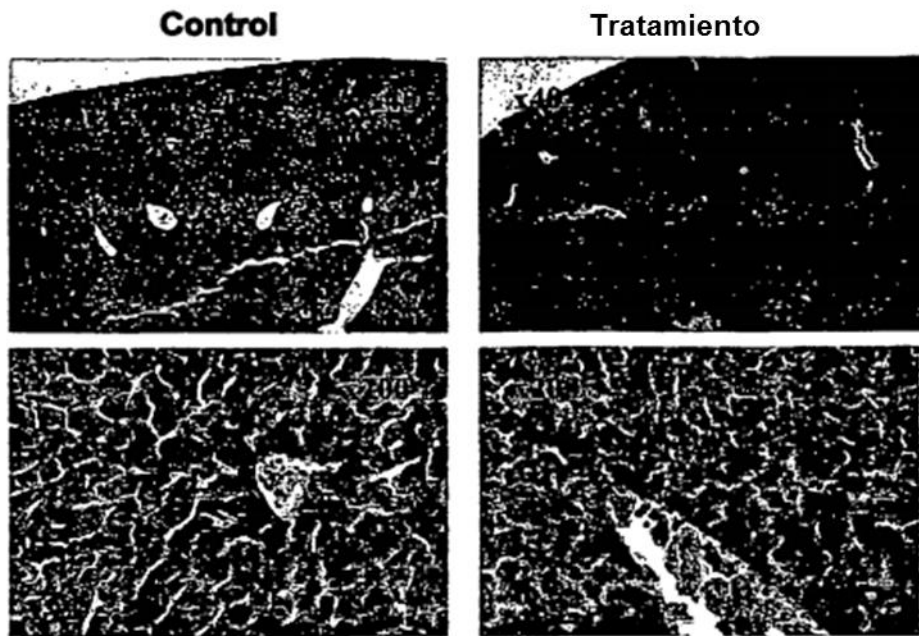


Figura 8A

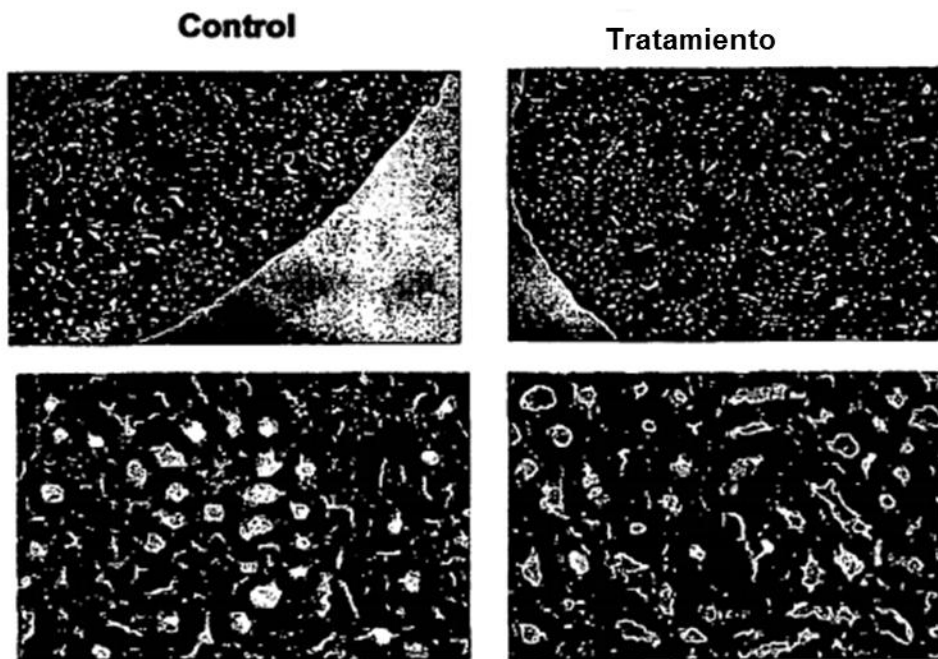


Figura 8B

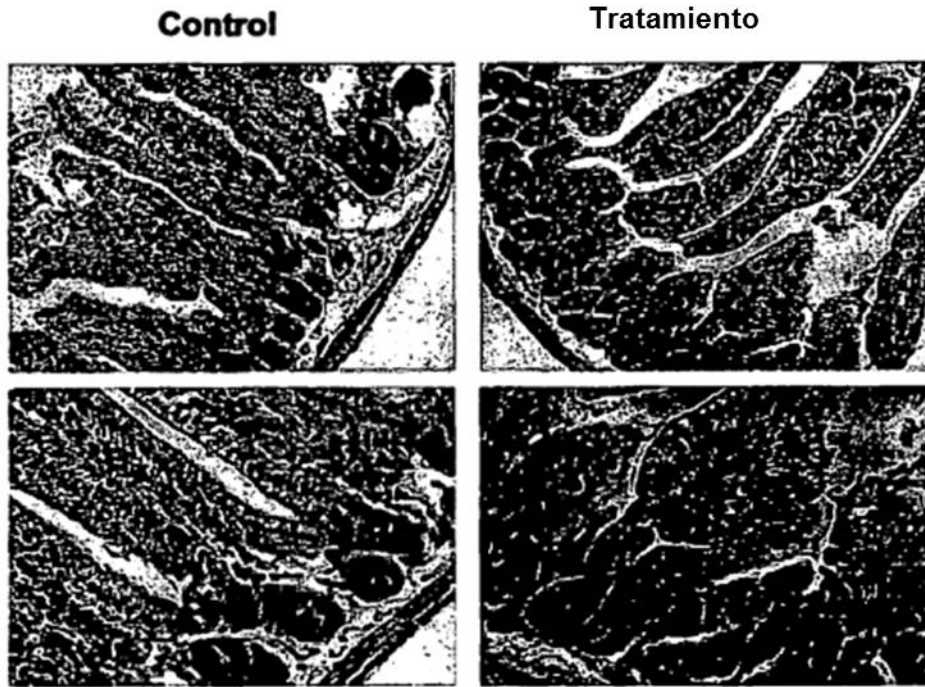


Figura 8C

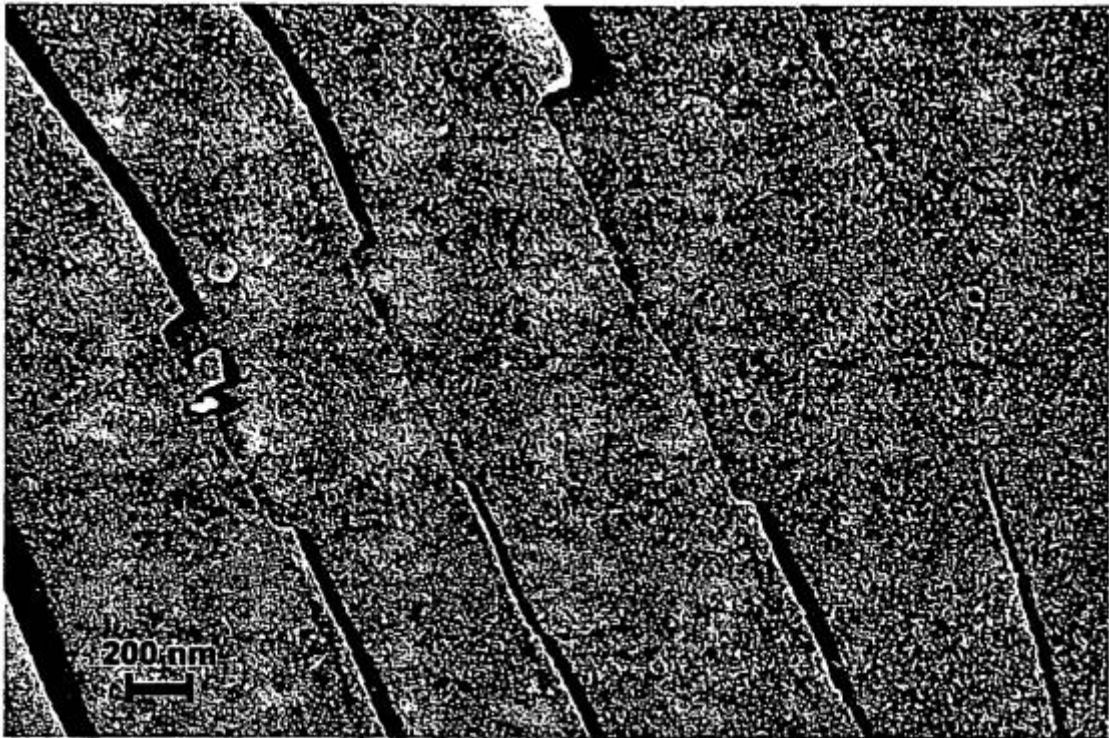


Figura 9A

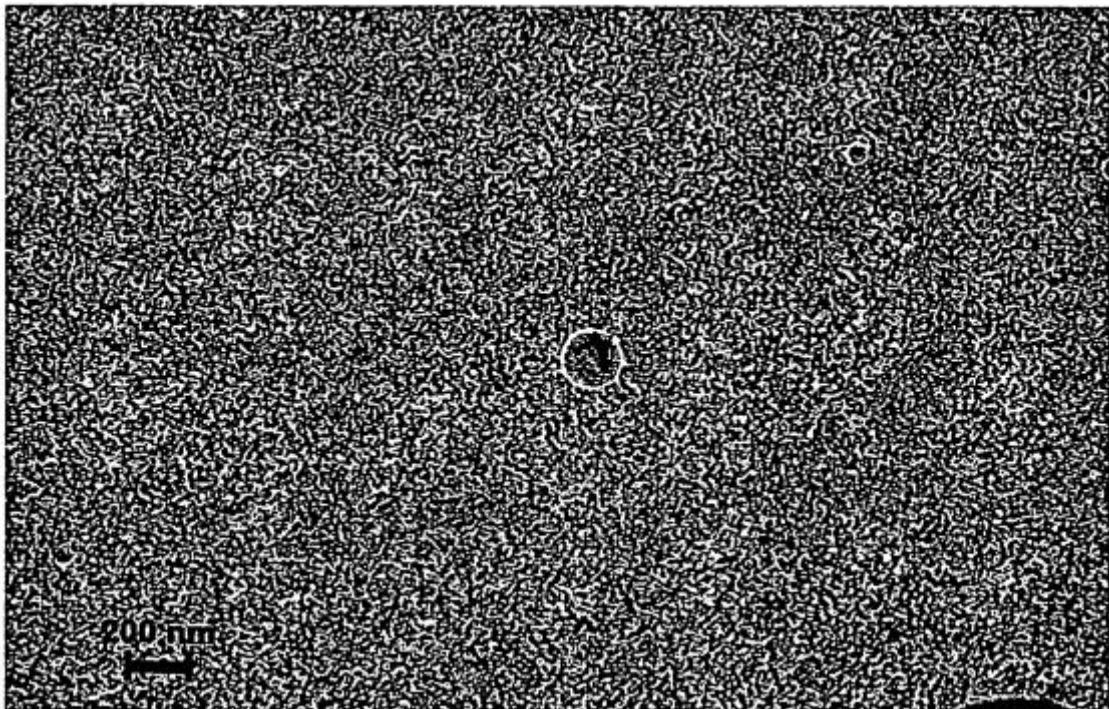


Figura 9B



Figura 9C

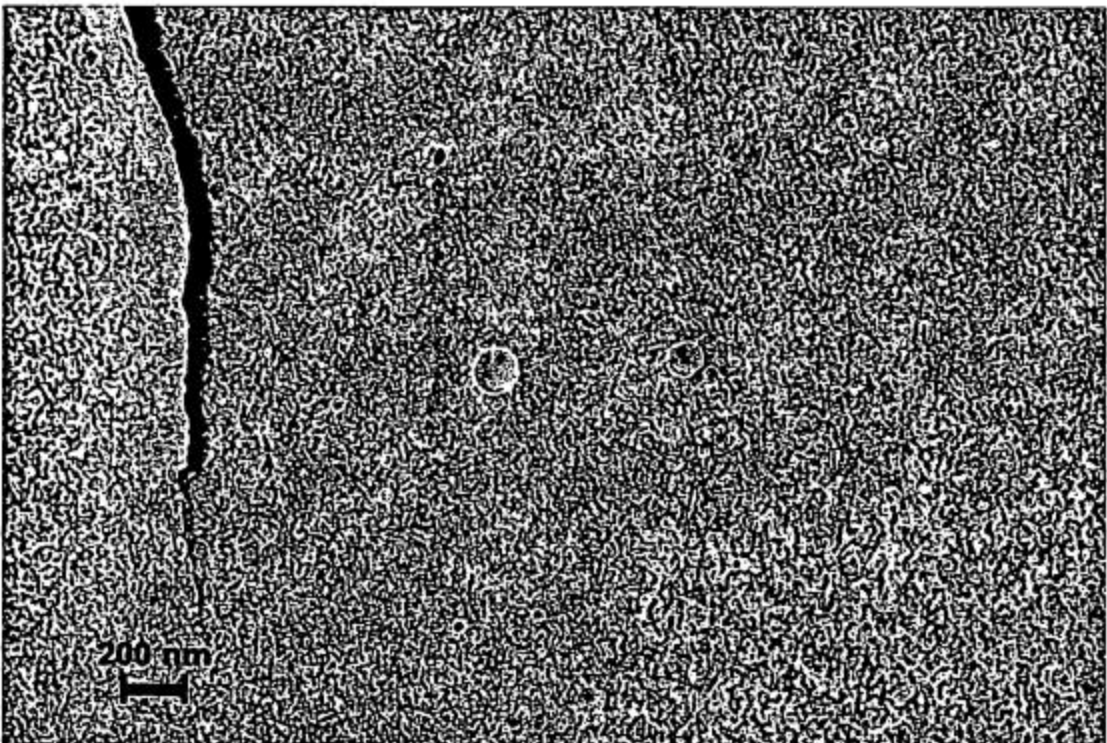


Figura 9D