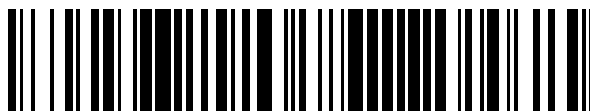


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 117**

51 Int. Cl.:

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 38/19 (2006.01)

A61K 38/18 (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2006 E 06780455 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 1933862**

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

30 Prioridad:

06.09.2005 US 713716 P

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

22.05.2014

73 Titular/es:

**ORAMED PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
C/O NADAV KIDRON 2 ELZA STREET
93706 JERUSALEM, IL**

72 Inventor/es:

KIDRON, MIRIAM

74 Agente/Representante:

POLO FLORES, Luis Miguel

ES 2 462 117 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).

DESCRIPCION

Métodos y composiciones para la administración oral de proteínas

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] Esta invención ofrece compuestos que incluyen insulina y un ácido graso omega-3, así como un método para su administración.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0002] Debido a la mejora de la biotecnología, ha aumentado considerablemente la accesibilidad de los péptidos biológicamente activos para la industria farmacéutica. Sin embargo, la relativa ineficacia cuando se administra por vía oral, es un factor limitante en el desarrollo de fármacos peptídicos. Casi todos los fármacos de péptidos se administran por vía parenteral, aunque los fármacos peptídicos administrados por vía parenteral a menudo están asociados a una escasa colaboración por parte del paciente.

[0003] La insulina es un medicamento que se utiliza para tratar a pacientes que padecen de diabetes, y es el único tratamiento para la diabetes mellitus insulino dependiente. La diabetes mellitus se caracteriza por una condición patológica de deficiencia absoluta o relativa de insulina que conduce a la hiperglucemia, y es una de las principales amenazas para la salud humana en el siglo 21. Se espera que la cifra mundial de seres humanos que padezca diabetes ascienda a 220 millones en 2010 y a 300 millones en 2025. La diabetes de tipo I se produce principalmente por el mal funcionamiento del páncreas para producir insulina. La diabetes de tipo II implica una falta de capacidad de respuesta del organismo a la acción de la insulina.

[0004] Aproximadamente el 20%-30% de los diabéticos usan diariamente inyecciones de insulina para mantener sus niveles de glucosa. Se estima que el 10% de los diabéticos son totalmente dependientes de las inyecciones de insulina.

[0005] Actualmente, la única vía de administración de insulina es la inyección. La inyección diaria de insulina provoca a los pacientes sufrimientos considerables. Se sabe que pueden producirse efectos secundarios como la lipodistrofia en el lugar de la inyección, lipoatrofia, lipohipertrofia e hipoglucemia ocasional. Además, la administración subcutánea de la insulina no suele proporcionar la regulación exacta y continua del metabolismo que se produce normalmente cuando la insulina es secretada por el páncreas y entra directamente al hígado por vía de la vena porta.

[0006] La presente invención aborda la necesidad de una solución alternativa para la administración de insulina.

40 **RESUMEN DE LA INVENCION**

[0007] Esta invención ofrece un compuesto que incluye la insulina, un inhibidor de la tripsina de soja (SBTI), EDTA, y un aceite de pescado que contiene un ácido graso omega-3 para ser administrada oralmente como medicamento. En las formas de realización preferidas, el compuesto se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus mediante la administración oral.

[0008] En un segundo aspecto, la invención ofrece el uso de insulina con un peso molecular de hasta 100.000 Daltons, el inhibidor de la tripsina de la soja (SBTI), EDTA, y un aceite de pescado que contiene un ácido graso omega-3 para la fabricación de un medicamento para la administración oral.

50 **DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

[0009] Esta invención ofrece compuestos que incluyen insulina, un inhibidor de la tripsina de soja (SBTI), EDTA y un aceite de pescado que incluye un ácido graso omega-3. En una forma de realización, la insulina tiene un peso molecular de hasta 200.000 Daltons. En una forma de realización preferida, la insulina tiene un peso molecular de hasta 100.000 Daltons. En una forma de realización, la presente invención ofrece además un potenciador que mejora la absorción a través de los intestinos.

[0010] Como se indica en el presente documento (ejemplos), tales compuestos tienen utilidad en la administración oral de la insulina, en la que la insulina es absorbida activamente por los intestinos al torrente sanguíneo.

[0011] En una forma de realización, la insulina de los compuestos de la presente invención es insulina humana. En otra forma de realización, la insulina es insulina recombinante. En otra forma de realización, la insulina es insulina humana recombinante. En otra forma de realización, la insulina es insulina bovina. En otra forma de realización, la insulina es insulina porcina. En otra forma de realización, la insulina es insulina de ballena. En otra forma de realización, la insulina es un complejo metálico de insulina (por ejemplo, un complejo de insulina-zinc, insulina protamina-zinc, o insulina zinc-globina).

5 **[0012]** En otra forma de realización, la insulina es insulina regular. En otra forma de realización, la insulina es insulina de acción rápida. En otra forma de realización, la insulina es insulina Lente. En otra forma de realización, la insulina es insulina semilente. En otra forma de realización, la insulina es insulina ultralente. En otra forma de realización, la insulina es insulina NPH. En otra forma de realización, la insulina es insulina Glargina. En otra forma de realización, la insulina es insulina Lispro. En otra forma de realización, la insulina es insulina Aspart. En otra forma de realización, la insulina es una combinación de dos o más de cualquiera de los tipos de insulina mencionados. En otra forma de realización, la insulina es cualquier otro tipo de insulina conocido en el ámbito técnico. Cada una de las posibilidades representa una realización diferente de la presente invención.

10 **[0013]** En una forma de realización, el total de insulina utilizada en los compuestos de la presente invención es 0,5-3 unidades (U)/kg en seres humanos. En una forma de realización, las unidades utilizadas para medir la insulina en los métodos y composiciones de la presente invención son las unidades de insulina USP. En una forma de realización, las unidades utilizadas para medir la insulina son miligramos. En otra forma de realización, una unidad de insulina USP es equivalente a 45,5 mg de insulina.

15 **[0014]** En otra forma de realización, el total de insulina es de 0,1-1 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,2-1 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,3-1 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,5-1 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,1-2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,2-2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,3-2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,5-2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,7-2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1-2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1,2-2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1-1,2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1-1,5 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1-2,5 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1-3 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 2-3 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1-5 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 2-5 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 3-5 U/kg.

20 **[0015]** En otra forma de realización, el total de insulina es de 0,1 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,3 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,4 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,5 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,6 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 0,8 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1,2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1,4 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1,6 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 1,8 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 2,2 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 2,5 U/kg. En otra forma de realización, el total es de 3 U/kg.

25 **[0016]** En otra forma de realización, el total de insulina es de 1-10 U. En otra forma de realización, el total es de 2-10 U. En otra forma de realización, el total es de 3-10 U. En otra forma de realización, el total es de 5-10 U. En otra forma de realización, el total es de 1-20 U. En otra forma de realización, el total es de 2-20 U. En otra forma de realización, el total es de 3-20 U. En otra forma de realización, el total es de 5-20 U. En otra forma de realización, el total es de 7-20 U. En otra forma de realización, el total es de 10-20 U. En otra forma de realización, el total es de 12-20 U. En otra forma de realización, el total es de 10-12 U. En otra forma de realización, el total es de 10-15 U. En otra forma de realización, el total es de 10-25 U. En otra forma de realización, el total es de 10-30 U. En otra forma de realización, el total es de 20-30 U. En otra forma de realización, el total es de 10-50 U. En otra forma de realización, el total es de 20-50 U. En otra forma de realización, el total es de 30-50 U. En otra forma de realización, el total es de 20-100 U. En otra forma de realización, el total es de 30-100 U. En otra forma de realización, el total es de 100-150 U. En otra forma de realización, el total es de 100-250 U. En otra forma de realización, el total es de 100-300 U. En otra forma de realización, el total es de 200-300 U. En otra forma de realización, el total es de 100-500 U. En otra forma de realización, el total es de 200-500 U. En otra forma de realización, el total es de 300-500 U. En otra forma de realización, el total es de 200-1000 U. En otra forma de realización, el total es de 300-1000 U.

30 **[0017]** En otra forma de realización, el total de insulina es de 1 U. En otra forma de realización, el total es de 2 U. En otra forma de realización, el total es de 3 U. En otra forma de realización, el total es de 4 U. En otra forma de realización, el total es de 5 U. En otra forma de realización, el total es de 6 U. En otra forma de realización, el total es de 8 U. En otra forma de realización, el total es de 10 U. En otra forma de realización, el total es de 12 U. En otra forma de realización, el total es de 14 U. En otra forma de realización, el total es de 16 U. En otra forma de realización, el total es de 18 U. En otra forma de realización, el total es de 20 U. En otra forma de realización, el total es de 22 U. En otra forma de realización, el total es de 25 U. En otra forma de realización, el total es de 30 U. En otra forma de realización, el total es de 50 U. En otra forma de realización, el total es de 80 U. En otra forma de realización, el total es de 100 U. En otra forma de realización, el total es de 120 U. En otra forma de realización, el total es de 140 U. En otra forma de realización, el total es de 160 U. En otra forma de realización, el total es de 180 U. En otra forma de realización, el total es de 200 U. En otra forma de realización, el total es de 300 U. En otra forma de realización, el total es de 500 U.

35 **[0018]** En otra forma de realización, el uso de formas de dosificación de liberación continua (por ejemplo, microencapsulación de liberación continua) permite reducir la frecuencia del tratamiento a una vez o dos veces por

día. En otra forma de realización, se aumenta la dosis de insulina proporcionalmente a la disminución de la frecuencia de administración.

[0019] Cada una de las cantidades de insulina representa una realización diferente de la presente invención.

[0020] Los métodos para medir los niveles de insulina son bien conocidos en el ámbito técnico. En una forma de realización, se utiliza para medir los niveles de insulina recombinante un kit de ensayos radioinmunológicos (RIA) para insulinas humanas, por ejemplo el kit fabricado por Linco Research Inc, (St. Charles, Missouri). En otra forma de realización, también se miden los niveles de péptido C, para determinar las contribuciones relativas de la insulina endógena y exógena a los aumentos observados en los niveles de insulina. En otra forma de realización, se utilizan kits de ELISA para insulina. En otra forma de realización, los niveles de insulina se miden por cualquier otro método conocido en el ámbito técnico. Cada posibilidad representa una realización diferente de la presente invención.

[0021] El ácido graso omega-3 de compuestos de la presente invención puede ser un ácido graso omega-3 poliinsaturado. En otra forma de realización, el ácido graso omega-3 es DHA, un ácido graso omega-3, poliinsaturado, de 22 carbonos, también conocido como ácido docosahexaenoico, 22:6(4,7,10,13,16,19). En otra realización, el ácido graso omega-3 es el ácido α -linolénico (ácido 9,12,15-octadecatrienoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es el ácido estearidónico (ácido 6, 9, 12, 15-octadecatetraenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es el ácido eicosatrienoico (ETA; ácido 11, 14, 17-eicosatrienoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es el ácido estearidónico (ácido 8, 11, 14, 17-octadecatetraenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es el ácido eicosapentaenoico (EPA; ácido 5, 8, 11,14,17-eicosapentaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es el ácido eicosahexaenoico (también conocido como "EPA"; ácido 5, 7, 9, 11, 14, 17-eicosahexaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es el ácido docosapentaenoico (DPA; ácido 7, 10, 13, 16, 19-docosapentaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es el ácido ácido tetracosahexaenoico (ácido 6, 9, 12, 15, 18, 21-tetracosahexaenoico). En otra realización, el ácido graso omega-3 es cualquier otro ácido graso omega-3 conocido en el ámbito técnico. Cada ácido graso omega-3 representa una realización diferente de la presente invención.

[0022] Los compuestos de la presente invención además incluyen el inhibidor de la tripsina de soja (SBTI) como inhibidor de una proteasa. Conforme a lo dispuesto en el presente documento, los inhibidores de proteasas aumentan la capacidad de los ácidos grasos omega-3 de proteger la insulina y facilitar su absorción en el intestino.

[0023] En algunas formas de realización, el inhibidor de proteasas inhibe la función de las peptidasas. En una forma de realización, los inhibidores de proteasas aumentan la capacidad de los ácidos grasos omega-3 de proteger la insulina y facilitar su absorción en el intestino.

[0024] En otra forma de realización, el total del inhibidor de proteasas utilizado en los compuestos de la presente invención es de 0,1 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total del inhibidor de proteasas es de 0,2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,3 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,4 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,6 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,8 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 1 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 1,5 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 2,5 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 3 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 5 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 7 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 10 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 12 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 15 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 30 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 50 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 70 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 100 mg/unidad de dosificación.

[0025] En otra forma de realización, el total del inhibidor de proteasas es de 0,1 -1 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total del inhibidor de la proteasa es de 0,2 -1 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,3-1 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,5-1 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,1-2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,2-2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,3-2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,5-2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 1-2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 1-10 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 2-10 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 3-10 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 5-10 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 1-20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 2-20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 3-20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 5-20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 10-20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 10-100 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 20-100 mg/unidad de dosificación. En otra

forma de realización, el total es de 30-100 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 50-100 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 10-200 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 20-200 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 30-200 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 50-200 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 100-200 mg/unidad de dosificación.

[0026] En otra forma de realización, el total del inhibidor de proteasas utilizado en los compuestos de la presente invención es de 1000 K.I.U. (unidades Kallikrein de inactivador)/pastilla. En otra forma de realización, el total es de 10 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 12 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 15 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 20 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 30 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 40 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 50 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 70 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 100 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 150 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 200 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 300 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 500 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 700 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 1500 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 3000 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 4000 K.I.U./unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 5000 K.I.U./unidad de dosificación.

[0027] Cada una de las cantidades de inhibidor de la proteasa representa una realización diferente de la presente invención.

[0028] Los compuestos de la presente invención además incluyen el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) que mejora la absorción de la insulina a través de una barrera de la mucosa intestinal. Tal sustancia recibe en este documento la denominación de "potenciador". Conforme a lo dispuesto en el presente documento, los potenciadores, cuando se utilizan junto con los ácidos grasos omega-3, mejoran la capacidad de la insulina de ser absorbida en el intestino.

[0029] En otra forma de realización, el total del potenciador utilizado en las composiciones de la presente invención es 0,1 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total del potenciador es de 0,2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,3 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,4 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,6 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,8 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 1,5 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 2,5 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 3 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 5 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 7 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 10 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 12 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 15 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 30 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 50 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 70 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 100 mg/unidad de dosificación.

[0030] En otra forma de realización, el total del potenciador es de 0,1 -1 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total del potenciador es de 0,2-1 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,3-1 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,5-1 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,1-2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,2-2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,3-2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 0,5-2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 1-2 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 1-10 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 2-10 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 3-10 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 5-10 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 1-20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 2-20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 3-20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 5-20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 10-20 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 10-100 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 20-100 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 30-100 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 50-100 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 10-200 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 20-200 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 30-200 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 50-200 mg/unidad de dosificación. En otra forma de realización, el total es de 100-200 mg/unidad de dosificación.

[0031] Cada una de las cantidades del potenciador representa una realización diferente de la presente invención.

[0032] En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención incluyen además un recubrimiento que inhibe la digestión de la composición en el estómago de un sujeto.

[0033] En una forma de realización, el recubrimiento inhibe la digestión del compuesto en el estómago de un sujeto. En una forma de realización, las formas farmacéuticas revestidas de la presente invención liberan un fármaco cuando el pH se desplaza hacia los intervalos alcalinos. En una forma de realización, el recubrimiento es una monocapa, mientras que en otras realizaciones se aplicaron recubrimientos en multicapas. En una forma de realización, el recubrimiento es un polímero bioadhesivo que une selectivamente la mucosa intestinal y de este modo permite la liberación del fármaco en la zona de fijación. En una forma de realización, el recubrimiento entérico es un recubrimiento de película entérica. En alguna forma de realización, el recubrimiento incluye polisacáridos biodegradables, quitosano, Aquateric acuosa, Aquacoat ECD, azo-polímeros, ftalato acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, ftalato de acetato de polivinilo, hidrogel, Pulsincap, o una combinación de los mismos. En una forma de realización, se utilizará el recubrimiento sensible al pH de acuerdo con el sitio y /o perfil de liberación deseado, según el conocimiento de los expertos en la materia.

[0034] En una forma de realización, el recubrimiento entérico es un recubrimiento entérico. Los métodos para el recubrimiento entérico son bien conocidos en el ámbito técnico, y se describen, por ejemplo, en Siepman F, Siepman J et al, Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: importance of the particle size. J Control Release 2005; 105(3): 226-39; and Huyghebaert N, Vermeire A, Remon JP. In vitro evaluation of coating polymers for enteric coating and human ileal targeting. Int J Pharm 2005; 298(1): 26-37. Cada método representa una realización diferente de la presente invención.

[0035] En otra forma de realización, se utiliza el Eudragit®, un polímero acrílico, como recubrimiento entérico. El uso de polímeros acrílicos para el revestimiento de preparaciones farmacéuticas es bien conocido en el ámbito técnico. Los polímeros acrílicos Eudragit han demostrado ser seguros y no se absorben ni se metabolizan por el organismo, sino que son eliminados.

[0036] En otra forma de realización, el recubrimiento es un recubrimiento de gelatina. En otra forma de realización, se usa la microencapsulación para proteger la insulina contra la degradación en el estómago. Los métodos para aplicar un recubrimiento de gelatina y para la microencapsulación son bien conocidos en el ámbito técnico. Cada uno de los métodos representa una realización diferente de la presente invención.

[0037] En otra forma de realización, el recubrimiento es un revestimiento con una película. En otra forma de realización, el revestimiento es etilcelulosa. En otra forma de realización, el recubrimiento es una dispersión acuosa de etilcelulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) E15. En otra forma de realización, el recubrimiento es un recubrimiento gastro-resistente, por ejemplo, un polímero que contiene grupos ácido carboxílico como grupo funcional. En otra forma de realización, el recubrimiento es una matriz monolítica. En otra forma de realización, el recubrimiento es un éter de celulosa (por ejemplo, hipromelosa (HPMC)). Cada uno de los tipos de recubrimiento representa una realización diferente de la presente invención.

[0038] En otra forma de realización, se usan formas farmacéuticas multiparticuladas para inhibir la digestión del compuesto en el estómago.

[0039] Cada tipo de recubrimiento, forma farmacéutica, etc, que inhibe la digestión de la composición en el estómago representa una realización independiente de la presente invención.

[0040] La presente invención consiste en un compuesto que incluye la insulina, un inhibidor de la tripsina de soja (SBTI), EDTA, y un aceite de pescado que contiene un ácido graso omega-3 para en el tratamiento de la diabetes mellitus por administración oral.

[0041] En una forma de realización, la diabetes mellitus es la diabetes del tipo I. En otra forma de realización, la diabetes mellitus es la diabetes del tipo II. En otra forma de realización, la diabetes mellitus es una diabetes insulino dependiente. En otra forma de realización, la diabetes mellitus es una diabetes insulino independiente. En otra forma de realización, la diabetes mellitus es de cualquier otro tipo de diabetes conocido en el ámbito técnico. Cada una de las posibilidades representa una realización diferente de la presente invención.

[0042] En una forma de realización, el tratamiento comprende tres tratamientos al día con el compuesto de insulina. En otra forma de realización, el tratamiento comprende dos tratamientos al día. En otra forma de realización, el tratamiento comprende cuatro tratamientos al día. En otra forma de realización, el tratamiento comprende un tratamiento al día. En otra forma de realización, el tratamiento comprende más de cuatro tratamientos al día. Cada una de las posibilidades representa una realización diferente de la presente invención.

[0043] Los compuestos de la presente invención tienen la ventaja de que reproducen de forma más similar la secreción de la insulina fisiológica por el páncreas. Cuando la insulina es secretada en la vena porta, el hígado se

expone a una mayor concentración de insulina que los tejidos periféricos. Del modo similar, la insulina que se administra mediante los compuestos de la presente invención alcanza el intestino y se absorbe en el organismo a través del intestino y a través del sistema portal hasta el hígado. Por tanto, esta vía de absorción se asemeja a la secreción fisiológica de insulina por el páncreas, lo que permite, en esta forma de realización, regular con precisión el nivel de glucosa en sangre y las actividades metabólicas del hígado y de los órganos periféricos controlados por la insulina. Por el contrario, cuando se administra la insulina a pacientes diabéticos insulino-deficientes a través del sistema venoso periférico, la concentración de insulina en la vena porta es similar a la de la circulación periférica, ocasionando una hipoinsulinemia en la vena porta y en el hígado e hiperinsulinemia en el sistema venoso periférico. Esto conduce, en una forma de realización, a un patrón anormal de eliminación de glucosa.

[0044] Los vehículos sólidos/diluyentes para su uso en compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, una goma, un almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón pregelatinizado), un azúcar (por ejemplo, lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (por ejemplo celulosa microcristalina), un acrilato (por ejemplo polimetilacrilato), carbonato de calcio, óxido de magnesio, talco, o mezclas de los mismos.

[0045] Las composiciones pueden comprender además aglutinantes (por ejemplo acacia, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes disgregantes (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, goma guar, glicolato de almidón sódico), tampones (por ejemplo, Tris-HCl., acetato, fosfato) de diferentes pHs y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para prevenir la absorción a las superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasas, tensioactivos (por ejemplo lauril sulfato de sodio), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, glicerol de polietileno), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, butilhidroxianisol), estabilizadores (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes de aumento de viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), edulcorantes (por ejemplo aspartamo, ácido cítrico), conservantes (por ejemplo, timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, lauril sulfato de sodio), antiaglomerantes (por ejemplo, silicio dióxido coloidal), plastificantes (por ejemplo ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsionantes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato de sodio), recubrimientos poliméricos (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), recubrimientos y agentes filmógenos (por ejemplo, acetato de celulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes. Cada uno de los excipientes mencionados representa una realización diferente de la presente invención.

[0046] Las formas farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se formulan para lograr un perfil de liberación inmediata, un perfil de liberación prolongada, o un perfil de liberación retardada. En algunas formas de realización, el perfil de liberación del compuesto se determina mediante el uso de excipientes específicos que ejercen por ejemplo de aglutinantes, de disgregantes, de relleno, o de material de recubrimiento. En una forma de realización, se formulará la composición para lograr un perfil de liberación particular, según el conocimiento de los expertos en la materia.

[0047] En una forma de realización, se formula el compuesto como forma farmacéutica oral. En una forma de realización, el compuesto es una forma farmacéutica sólida de administración oral que abarca comprimidos, comprimidos masticables, o cápsulas. En una realización, las cápsulas son cápsulas de gelatina blanda.

[0048] En otras formas de realización, los recubrimientos de liberación controlada o continua que se utilizan en los métodos y compuestos de la presente invención incluyen la formulación en revestimientos lipofílicos (por ejemplo ácidos grasos, ceras, aceites).

[0049] Las composiciones también incluyen, en otra forma de realización, la incorporación del material activo a, o sobre preparaciones de partículas de compuestos poliméricos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, hidrogeles, etc. o sobre liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, fantasmas de eritrocitos, o esferoplastos). Tales composiciones influirán en el estado físico, la solubilidad, la estabilidad, la tasa de liberación in vivo y en la tasa de aclaramiento in vivo. En otra forma de realización, las composiciones de los ingredientes activos particulados están recubiertas con polímeros (por ejemplo poloxámeros o poloxaminas)

[0050] En otra forma de realización, se suministran los compuestos que contienen la insulina y el ácido graso omega-3 en una vesícula, por ejemplo, un liposoma (véase Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat et al., en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibíd., pp. 317-327; see generally ibíd).

[0051] La preparación de compuestos farmacéuticos que contienen un componente activo, por ejemplo mediante mezclado, granulación, o procesos de formación de comprimidos, es bien conocida en el ámbito técnico. El ingrediente terapéutico activo a menudo se mezcla con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo. Para la administración oral, se mezclan los ingredientes activos de los compuestos de la presente invención con aditivos habituales para este propósito, tales como vehículos, estabilizantes, o diluyentes inertes, y se convierten por métodos habituales en formas adecuadas para la

administración, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras o blandas de gelatina, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas.

5 [0052] Cada uno de los aditivos, excipientes y formulaciones mencionados representa una realización diferente de la presente invención.

10 [0053] En una forma de realización, el término "tratar" se refiere a la curación de una enfermedad. En otra forma de realización, "tratar" se refiere a la prevención de una enfermedad. En otra forma de realización, "tratar" se refiere a la reducción de la incidencia de una enfermedad. En otra forma de realización, "tratar" se refiere a mejorar los síntomas de una enfermedad. En otra forma de realización, "tratar" se refiere a la inducción de la remisión. En otra forma de realización, "tratar" se refiere a ralentizar la progresión de una enfermedad.

SECCIÓN DE DETALLES EXPERIMENTALES

EJEMPLO 1

PROTECCIÓN DE INSULINA CONTRA PROTEASAS Y ADMINISTRACIÓN CON ÉXITO VÍA DUODENO EN PERROS

MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

Formulación

25 [0054] El día de la dosificación, se preparó una fórmula que contenía 100 miligramos (mg) EDTA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 100 mg inhibidor de la tripsina de soja (SBTI; Sigma), 5 mg de insulina (recombinación cristalina) disuelta en 2 mililitros (ml) de aceite de pescado y se introdujo en una cápsula de gelatina transparente.

RESULTADOS

30 [0055] Para comprobar si la insulina puede ser protegida contra proteasas y absorbida vía duodeno, un compuesto incluyendo insulina, SBTI, EDTA, y aceite de pescado fue directamente administrado en el duodeno de un perro Beagle de 8.8 kg. Se midió la glucosa en sangre cada 10 minutos después de la administración. Como se muestra en la Tabla 1, se reducen significativamente los niveles de glucosa en sangre como respuesta a la insulina.

35 [0056] Por tanto, un compuesto incluyendo ácido graso omega 3 puede proteger la insulina de proteasas en el intestino delgado y habilitar la directa absorción de insulina administrada oralmente.

[0057]

40 Tabla 1. Concentración de glucosa en sangre después de la administración de insulina al duodeno en el experimento #1.

Tiempo (min)	Glucosa en miligramos/decilitro (mg/dL)
-5	67
0	71
10	77
20	62
30	42
40	26
50	41
60	36
75	35
90	51
105	64
120	75

EJEMPLO 2

MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

Formulación

5 [0058] 4 días antes de administrar la dosis, se preparó una fórmula que contenía 125 mg de EDTA, 100 mg de SBTI, y 5 mg de insulina en 2 ml de aceite de pescado dentro de una cápsula de gelatina. La fórmula se guardó en el frigorífico a una temperatura de (4 °C) hasta el momento de la administración.

RESULTADOS

10 [0059] En el siguiente experimento, se preparó un compuesto de SBTI, EDTA, y aceite de pescado 4 días antes de dosificarlo, después se administró directamente en el duodeno de un perro Beagle de 9.0 kg. Como se muestra en la Tabla 2, se reducen significativamente los niveles de glucosa en sangre como respuesta a la insulina.

15 [0060] Estos resultados confirman los resultados del Ejemplo 1, mostrando que un compuesto incluyendo ácido graso omega 3 puede proteger a la insulina de las proteasas en el intestino delgado y habilitar la absorción directa de insulina administrada oralmente. Además, demuestra que los componentes de la presente fórmula se pueden almacenar tras su composición sin perder eficacia.

[0061]

20 Tabla 2. Concentración de glucosa en sangre después de la administración de insulina al duodeno en el experimento #2.

Tiempo (min)	Glucosa en miligramos/decilitro (mg/dL)
-5	69
0	68
10	64
20	38
30	19
40	31
50	39
60	55
75	66
90	75
105	75
120	73

EJEMPLO 3

25 **ADMINISTRACIÓN ORAL DE COMPRIMIDOS DE INSULINA Y ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3**

Preparación del núcleo del comprimido

30 [0062] Los comprimidos que contienen insulina y ácidos grasos omega 3 se preparan utilizando métodos que son ya bien conocidos en el ámbito técnico. Por ejemplo, se pueden preparar como se describe en el Ejemplo 1.

Recubrimiento

35 [0063] El recubrimiento puede ser cualquiera de liberación prolongada de los conocidos en el ámbito técnico. Por ejemplo, el recubrimiento podría ser un polímero compuesto de los siguientes ingredientes:

- 4 mg Eudragit L-100 (Polímero de éster de ácidos acrílicos y metacrílicos)
- 4 mg Talc NF
- 40• 0.4 mg polietilenglicol 6000 NF

[0064] En una forma de realización, una disolución del polímero entérico del recubrimiento se prepara disolviendo el polímero en una mezcla de metileno clorhídrico + alcohol isopropílico. Los comprimidos se recubren rociando esta disolución en un recipiente templado y en constante agitación. Los vapores disolventes se aspiran continuamente.

45

Medida de niveles y actividad de la insulina recombinante en el plasma del sujeto

5 [0065] Se utiliza un kit de radioinmunoensayo humano (RIA) (Linco Research Inc, St. Charles, Missouri) para medir los niveles de insulina recombinante. También se miden los niveles de péptido C, para determinar las contribuciones relativas de insulina endógena y exógena a los aumentos observados en los niveles de insulina.

RESULTADOS

10 [0066] Se introduce una mezcla de EDTA, SBTI, e insulina disueltos en aceite de pescado en una tableta o núcleo de comprimido con un recubrimiento entérico o de gelatina, y se administra a sujetos humanos. Se miden periódicamente los niveles de glucosa en sangre como se describe en los ejemplos anteriores. Además, se examinan los niveles de insulina recombinante y su actividad en el plasma del sujeto. Se ha visto que los comprimidos recubiertos proporcionan insulina funcional a los sujetos, y la insulina reduce significativamente los niveles de glucosa en sangre, demostrando que la insulina activa puede pasar al torrente sanguíneo a través de la administración oral. Se están examinando diferentes tipos de recubrimientos de liberación prolongada disponibles comercialmente para determinar qué recubrimiento libera mejor la insulina, y ese es el recubrimiento que se utiliza en los ejemplos subsiguientes.

20 **EJEMPLO 4**

OPTIMIZACIÓN DEL TIPO Y CANTIDAD DE INSULINA

25 [0067] A varios tipos y cantidades de insulina (p. ej. los listados arriba en la especificación) se les compara la habilidad para regular el azúcar en sangre con métodos y compuestos del presente experimento. Los comprimidos o cápsulas de insulina se preparan como se describe en los ejemplos anteriores, con la excepción de que varía el tipo y la cantidad de insulina. El tipo/cantidad de insulina más efectivo se utiliza en ensayos clínicos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que incluye insulina, un inhibidor de la tripsina de soja (SBTI), EDTA, y un aceite de pescado que contiene un ácido graso omega-3 para ser administrado oralmente como medicamento.
2. Un compuesto que incluye la insulina, un inhibidor de la tripsina de soja (SBTI), EDTA, y un aceite de pescado que contiene un ácido graso omega-3 para su empleo en el tratamiento de la diabetes mellitus por administración oral.
- 10 3. El compuesto a ser utilizado de las reivindicaciones 1 ó 2, comprendiendo un recubrimiento que inhibe la digestión de dicho compuesto en el estómago de un sujeto.
4. El compuesto a ser utilizado de la reivindicación 3, donde dicho recubrimiento es un recubrimiento entérico o de gelatina.
- 15 5. El uso de la insulina que tiene un peso molecular de hasta 100.000 Daltons, del inhibidor de la tripsina de soja (SBTI), EDTA, y de un aceite de pescado que contiene un ácido graso omega-3 para la fabricación de un medicamento de administración oral.
- 20 6. El uso de la reivindicación 5, donde dicha insulina tiene un peso molecular de 1-50 kilodaltons.
7. El uso de las reivindicaciones 5 ó 6, donde dicho compuesto farmacéutico comprende un recubrimiento que inhibe la digestión de dicho compuesto en el estómago del sujeto.
- 25 8. El uso de la reivindicación 7 donde dicho recubrimiento es un recubrimiento entérico o de gelatina.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *La presente lista de referencias citadas por el solicitante es solo para la conveniencia del lector. No forma parte del documento de Patente Europea. A pesar de la extrema diligencia tenida al compilar las referencias, no se puede excluir la posibilidad de que haya errores u omisiones y la OEP queda exenta de todo tipo de responsabilidad a este respecto.*

Bibliografía no de patentes citada en la descripción

- 10 • **SIEPMANN F ; SIEPMANN J et al.** Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: importance of the particle size. *J Control Release*, 2005, vol. 105 (3), 226-39 **[0034]**
- 15 • **HUYGHEBAERT N ; VERMEIRE A ; REMON JP.** In-vitro evaluation of coating polymers for enteric coating and human ileal targeting. *Int J Pharm*, 2005, vol. 298 (1), 26-37 **[0034]**
- 25
- **LANGER.** *Science*, 1990, vol. 249, 1527-1533 **[0050]**
- 20 • **TREAT et al.** Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer. 1989, 353-365 **[0050]**
- **LOPEZ-BERESTEIN.** LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER.317-327 **[0050]**