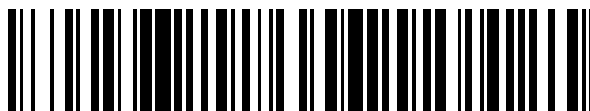


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 496**

51 Int. Cl.:

A61K 38/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2004** **E 04700388 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014** **EP 1592438**

54 Título: **Terapia de insulina oral nocturna**

30 Prioridad:

06.01.2003 US 438195 P

06.01.2003 US 438451 P

16.06.2003 US 478967 P

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

05.06.2014

73 Titular/es:

EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)

765 OLD SAW MILL RIVER ROAD

TARRYTOWN, NEW YORK 10591, US

72 Inventor/es:

GOLDBERG, MICHAEL y

ARBIT, EHUD

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 465 496 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

Terapia de insulina oral nocturna

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a la administración oral de insulina en una cantidad terapéuticamente eficaz al torrente sanguíneo como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de diabetes. Esta invención también se refiere a composiciones de un agente de suministro y de insulina para administración oral que facilitan el transporte de insulina en una cantidad terapéuticamente eficaz al torrente sanguíneo para el tratamiento de la diabetes. Esta invención también se refiere a la administración oral de formas de dosificación de insulina y de un agente de administración al acostarse o un poco antes para el tratamiento de diabetes.

Antecedentes de la invención

Las proteínas, los péptidos y otras moléculas biológicas ("macromoléculas biológicas", a saber, polímeros biológicos tales como proteínas y polipéptidos) están siendo usados cada vez más en áreas muy diversas de la ciencia y la tecnología. Por ejemplo, las proteínas se emplean como agentes activos en los campos de productos farmacéuticos, vacunas y productos veterinarios. Desafortunadamente, el uso de macromoléculas biológicas como agentes activos en composiciones farmacéuticas está a menudo muy limitado por la presencia de barreras naturales de paso hasta la ubicación en la que se requiere el agente activo. Dichas barreras incluyen la piel, bicapas lipídicas, membranas mucosas, condiciones extremas de pH y enzimas digestivas.

Existen muchos obstáculos para conseguir con éxito una administración oral de macromoléculas biológicas. Por ejemplo, las macromoléculas biológicas son grandes y son de naturaleza anfipática. Más importantemente, la conformación activa de muchas macromoléculas biológicas puede ser sensible a varios factores del entorno tales como la temperatura, agentes oxidantes, pH, congelación, agitación y estrés de cizallamiento. En la planificación de sistemas de administración que comprenden macromoléculas biológicas como agentes activos para el desarrollo de fármacos, deben tenerse en consideración estos complejos factores estructurales y de estabilidad. Además, en general, para aplicaciones médicas y terapéuticas, en las que se va a administrar una macromolécula biológica a un paciente y se espera que realice su función biológica natural, pueden usarse vehículos de administración para facilitar su absorción a través del tracto gastrointestinal. Estos vehículos de administración deben ser capaces de liberar las moléculas activas a una velocidad que sea coherente con las necesidades del paciente en particular o del proceso patológico.

Una macromolécula biológica específica, la hormona insulina, contribuye a la regulación normal de los niveles sanguíneos de glucosa a través de su liberación por parte del páncreas, más específicamente por las células β de un tipo importante de tejido pancreático (los islotes de Langerhans), de forma que la glucosa pueda usarse como una fuente de energía. La secreción de insulina es un proceso regulado que, en los sujetos normales, proporciona unas concentraciones estables de glucosa en sangre tanto durante el ayuno como en la nutrición. En seres humanos sanos normales, la insulina es secretada desde el páncreas a la vena porta, que transporta la insulina hasta el hígado. El hígado utiliza y/o metaboliza una gran porción de la insulina que recibe desde la circulación portal.

La concentración sanguínea de glucosa es el estímulo principal para la secreción de insulina en seres humanos sanos. La glucosa entra en la célula β pancreática mediante un transporte facilitado, y después es fosforilada por una glucocinasa. La expresión de la glucocinasa está limitada principalmente a las células y los tejidos implicados en la regulación del metabolismo de la glucosa, tales como el hígado y las células β pancreáticas. La capacidad de los azúcares de experimentar una fosforilación y una subsiguiente glucólisis se correlaciona estrechamente con su capacidad para estimular la liberación de insulina. Es notable que no todos los tejidos son dependientes de la insulina para la captación de glucosa. Por ejemplo, el cerebro, los riñones y los eritrocitos son tejidos independientes de la insulina, mientras que el hígado, el tejido adiposo los músculos son dependientes de insulina.

La diabetes sacarina ("diabetes") es un estado patológico en el que el páncreas no libera insulina a unos niveles capaces de controlar los niveles de glucosa y/o en el que las células musculares, grasas y hepáticas responden mal a unos niveles normales de insulina debido a una resistencia a la insulina. La diabetes sacarina se clasifica en dos tipos: de Tipo 1 y de Tipo 2. Aproximadamente entre el 5 y el 10 % de los casos diagnosticados de diabetes se atribuyen a la diabetes de Tipo 1, y aproximadamente entre el 90 % y el 95 % a la diabetes de tipo 2.

La diabetes de Tipo 1 es una diabetes que es dependiente de insulina y que habitualmente aparece por primera vez en personas jóvenes. En la diabetes de Tipo 1, las células de los islotes del páncreas dejan de producir insulina debido principalmente a una destrucción autoinmune, y el paciente debe autoinyectarse la hormona ausente.

La diabetes de Tipo 2 es una diabetes no dependiente de insulina que puede estar provocada por una combinación de resistencia a la insulina (o una disminución en la sensibilidad a la insulina) y, en las etapas tardías, una secreción muy insuficiente de insulina. Este es el tipo más habitual de diabetes en el mundo occidental. Cerca del 8 % de la población adulta de varios países en todo el mundo, incluyendo los Estados Unidos, tiene diabetes de Tipo 2, y

aproximadamente el 30 % de estos pacientes necesitaron usar insulina exógena en algún momento durante su vida debido a un agotamiento secundario del páncreas y al cese final de la producción de insulina.

La resistencia a la insulina (o una disminución en la sensibilidad a la insulina) también es prevalente en la población, especialmente en individuos con sobrepeso, en aquellos con riesgo de diabetes (es decir, pre-diabéticos, en los que los niveles sanguíneos de glucosa son mayores de lo normal pero no todavía lo suficientemente altos como para ser diagnosticados como diabéticos) y en individuos con diabetes de tipo 2, que producen insulina suficiente pero cuyos tejidos tienen una capacidad disminuida de responder adecuadamente a la acción de la insulina. Con objeto de compensar y superar la resistencia a la insulina, las células β pancreáticas aumentan inicialmente su producción de insulina, de forma que los individuos resistentes a la insulina tienen unos mayores niveles de insulina en plasma. Sin embargo, después de un periodo de elevada demanda sobre estas células, las células comienzan a descompensarse y a agotarse, y la secreción de insulina se reduce en las etapas tardías de la diabetes. En el momento en el que un individuo es diagnosticado con diabetes de tipo 2, aproximadamente el 50 % de las células β ha muerto debido al aumento en la demanda de producción de insulina.

La diabetes es la sexta causa de muerte en los Estados Unidos, y supuso más de 193.000 muertes en 1997. Sin embargo, esto está subestimado debido a que las complicaciones resultantes de la diabetes son una importante causa de morbilidad en la población. La diabetes está asociada con una considerable morbilidad y mortalidad en forma de enfermedad cardiovascular, apoplejía, enfermedades digestivas, infección, complicaciones metabólicas, trastornos oftálmicos, neuropatía, enfermedad e insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, úlceras y amputaciones, complicaciones orales y depresión. Por lo tanto, la diabetes contribuye sustancialmente a muchas muertes que finalmente son atribuidas a otras causas.

La principal causa de mortalidad por diabetes sacarina es la enfermedad micro y macrovascular a largo plazo. La enfermedad cardiovascular es responsable de hasta un 80 % de las muertes de pacientes diabéticos de tipo 2, y los diabéticos tienen un aumento de entre 2 y 4 veces en el riesgo de enfermedad arterial coronaria, igual al de los pacientes que han sobrevivido a una apoplejía o a un infarto de miocardio. En otras palabras, la enfermedad cardíaca, la hipertensión, los ataques al corazón y las apoplejías se producen entre 2 y 4 veces más frecuentemente en adultos diabéticos que en adultos no diabéticos. Este aumento en el riesgo de enfermedad arterial coronaria combinado con un aumento en la cardiomiopatía hipertensiva se manifiesta como un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Estas complicaciones vasculares conducen a neuropatías, a retinopatías y a enfermedad vascular periférica.

La retinopatía diabética (la ruptura del revestimiento de la parte posterior del ojo) es la principal causa de ceguera en adultos de entre 20 hasta 74 años, y la enfermedad renal diabética, por ejemplo, la nefropatía (la incapacidad del riñón de filtrar adecuadamente las toxinas del cuerpo), supone el 40 % de todos los nuevos casos de enfermedad renal terminal (insuficiencia renal). Adicionalmente, la diabetes también es la principal por causa de amputación de extremidades en los Estados Unidos. La diabetes provoca especiales problemas durante el embarazo, y el índice de malformaciones congénitas puede ser cinco veces mayor en los hijos de mujeres con diabetes.

La resistencia a la insulina juega un importante papel en la patogenia de la hiperglucemia en la diabetes de tipo 2, que finalmente induce el desarrollo de complicaciones diabéticas. Adicionalmente, la resistencia a la insulina juega ostensiblemente un papel en la patogenia de la enfermedad macrovascular, de enfermedades cardiovasculares y de la enfermedad microvascular.

Un mal control glucémico contribuye a la elevada incidencia de estas complicaciones, y los efectos beneficiosos de un estrecho control glucémico sobre las complicaciones crónicas de la diabetes son ampliamente aceptados en la práctica clínica. Sin embargo, sólo recientemente se ha establecido firmemente que unos elevados niveles sanguíneos de glucosa son una causa directa de las complicaciones a largo plazo de la diabetes. El *Diabetes Control and Complications Trial* y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* demostraron, ambos, que el control de la glucosa en sangre a unos niveles lo más cercanos posibles a la normalidad previene y retarda el desarrollo de retinopatía diabética, nefropatía, neuropatía y enfermedad microvascular.

En la diabetes de tipo 1, la terapia con insulina es esencial y pretende sustituir a la insulina endógena ausente con un suministro exógeno de insulina. En la diabetes de tipo 2, la terapia ha consistido en agentes antidiabéticos orales, que aumentan la sensibilidad a la insulina y/o la secreción de insulina, y con insulina si los agentes orales fracasan.

El problema de proporcionar insulina humana biodisponible no modificada en una forma útil a la incesantemente creciente población de diabéticos ha ocupado a médicos y científicos durante casi 100 años. Se han realizado muchos intentos para resolver algunos de los problemas de estabilidad y administración biológica de este péptido. Debido a que la insulina es un fármaco peptídico (PM de aproximadamente 6.000 Da) que no es absorbido en el tracto gastrointestinal, habitualmente se requiere una administración parenteral tal como mediante una inyección subcutánea. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes diabéticos se autoadministran insulina mediante inyecciones subcutáneas, a menudo varias veces al día. Sin embargo, las limitaciones de las múltiples inyecciones diarias, tales como la incomodidad, la baja aceptación por parte del paciente, el cumplimiento y la dificultad de hacer coincidir los requisitos de disponibilidad de insulina postprandial, son algunos de los inconvenientes más conocidos de la terapia

con insulina.

A pesar de los estudios que demuestran los efectos beneficiosos de un estrecho control glucémico sobre las complicaciones crónicas de la diabetes, los médicos no están particularmente entusiasmados con una terapia de insulina agresiva, particularmente en las etapas tempranas de la enfermedad, y esto está ampliamente aceptado en la práctica clínica. El reto no cumplido de conseguir un estrecho control glucémico es debido, en parte, a los inconvenientes de la vía subcutánea disponible para la administración de insulina y al miedo a una hipoglucemia. Además de las limitaciones prácticas de múltiples inyecciones diarias analizadas anteriormente, los inconvenientes de la vía subcutánea disponible habitualmente para la administración de insulina han dado como resultado un generalmente inadecuado control glucémico, que se cree que está asociado con muchas de las complicaciones crónicas (comorbilidades) asociadas a la diabetes.

Puede producirse una hiperinsulinemia (concentraciones sanguíneas elevadas de insulina) por la administración de insulina en una ubicación (y de una forma) que no son coherentes con la vía fisiológica normal de administración. La insulina circula en la sangre en forma de monómero libre, y su volumen de distribución se aproxima al volumen de fluido extracelular. En condiciones de ayuno, la concentración de insulina en la sangre portal es, por ejemplo, de aproximadamente 2 - 4 ng/ml, mientras que la concentración sistémica (periférica) de insulina es, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 ng/ml, en seres humanos sanos normales, lo que se traduce en, por ejemplo, una proporción de 5:1. En las personas diabéticas que reciben insulina mediante una inyección subcutánea, la proporción cambia hasta aproximadamente 0,75:1. Por lo tanto, en dichos pacientes diabéticos, el hígado no recibe las concentraciones necesarias de insulina para controlar adecuadamente la glucosa sanguínea. Unos niveles sistémicos elevados de insulina pueden dar lugar a un aumento en la captación de glucosa, de la síntesis de glucógeno, de la glucólisis, de la síntesis de ácidos grasos, de la síntesis de cortisol y de la síntesis de triacilglicerol, dando lugar a la expresión de unos genes clave que dan como resultado una mayor utilización de la glucosa.

En el ámbito de la administración de insulina, en el que se requieren múltiples administraciones repetidas diariamente a lo largo de la vida del paciente, es deseable crear composiciones de insulina que no alteren la actividad clínica fisiológica y que no requieran inyecciones. La administración oral de insulina es una vía de administración particularmente deseable por consideraciones de seguridad y conveniencia, ya que puede minimizar o eliminar la incomodidad que a menudo suponen las repetidas inyecciones hipodérmicas. Ha sido un significativo objetivo no conseguido en la técnica imitar los niveles normales de insulina en la circulación normal portal y sistémica mediante la administración oral de insulina.

La administración oral de insulina puede tener ventajas más allá de las cuestiones de conveniencia, aceptación y cumplimiento. La insulina absorbida en el tracto gastrointestinal imita la fisiología de la insulina secretada por el páncreas porque ambas son liberadas en la vena porta y llevadas directamente al hígado antes de ser suministradas a la circulación periférica. La absorción en la circulación portal mantiene un gradiente de insulina periférica-portal que regula la secreción de insulina. En su primer paso a través del hígado, aproximadamente el 60 % de la insulina es retenida y metabolizada, reduciendo así la incidencia de hiperinsulinemia periférica, un factor relacionado con las complicaciones de la diabetes. Una complicación no infrecuente, y grave, del tratamiento con insulina y con otros agentes antidiabéticos orales es la hipoglucemia.

Sin embargo, la insulina ejemplifica los problemas afrontados en la técnica en el diseño de un sistema de administración de fármacos orales eficaces para macromoléculas biológicas. La absorción de insulina en el tracto gastrointestinal es impedida presumiblemente por su tamaño molecular y su susceptibilidad a una degradación enzimática. Las propiedades fisicoquímicas de la insulina y su susceptibilidad a una digestión enzimática han descartado el diseño de un sistema de administración oral comercialmente viable o alternativo.

Emisphere Technologies, Inc. ha desarrollado composiciones de insulina que son administrables por vía oral, por ejemplo, absorbidas en el tracto gastrointestinal en concentraciones adecuadas, de forma que la insulina está biodisponible y es bioactiva después de la administración oral, y proporciona una absorción y unas propiedades farmacocinéticas / farmacodinámicas suficientes para proporcionar el efecto terapéutico deseado, es decir, provocar una reducción de la glucosa sanguínea, según se desvela en las Solicitudes de Patente de EE.UU. N^{os} 10/237.138, 60/346.746, 60/347.312, 60/368.617, 60/374.979, 60/389.364, 60/438.195, 60/438.451, 60/438.444, 60/452.660 y 60/488.465, así como en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional N^{os} WO 03/057170, WO 03/057650 y WO02/02509, todas ellas asignadas a Emisphere Technologies, Inc.

La nueva tecnología de administración de fármacos de Emisphere Technologies, Inc. se basa en el diseño y la síntesis de compuestos de bajo peso molecular denominados "agentes de administración". Cuando se formulan con la insulina, el agente de administración, que en una forma de realización preferida es 4-CNAB (N-[4-(4-cloro-2 hidroxibenzoil)amino]butirato de sodio), permite la absorción gastrointestinal de la insulina. Se cree que el mecanismo de este proceso es que el 4-CNAB interactúa con la insulina no covalentemente, creando unas propiedades fisicoquímicas más favorables para la absorción. Una vez que ha atravesado la pared gastrointestinal, la insulina se disocia rápidamente del 4-CNAB y revierte a su estado normal farmacológicamente activo. No se pretende que el 4-CNAB posea ninguna actividad farmacológica inherente, sino que sirva únicamente para aumentar la biodisponibilidad oral de la insulina facilitando el transporte de insulina a través de la pared gastrointestinal. La

farmacología de la insulina es el efecto terapéutico deseado y está bien caracterizado.

Mientras que la dosificación de insulina subcutánea tradicional cambia el punto de entrada de la insulina en la circulación desde el sitio natural (la vena porta) por la circulación sistémica, el método de administración oral desarrollado por Emisphere Technologies, Inc. imita la fisiología natural, a saber, la proporción entre la concentración de insulina no modificada en la circulación portal con la de la circulación sistémica se aproxima a la proporción fisiológica normal, por ejemplo, desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 6:1. El efecto de esta vía de dosificación es doble. En primer lugar, al dirigirse directamente al hígado puede conseguirse un mayor control de la glucosa. Varios estudios han demostrado que la administración intraportal de insulina puede producir un control comparable de la glucosa a unas velocidades de infusión menores a las requeridas mediante una administración periférica. Debido a que la insulina experimentará un sustancial metabolismo de primer paso (~ 50 %) antes de entrar en la circulación sistémica, se consigue una menor concentración sérica y exposición total. Esto puede aliviar, a su vez, cualquier efecto perjudicial de la insulina sobre tejidos no objetivo.

Las cápsulas de insulina / 4-CNAB fueron evaluadas por Emisphere Technologies, Inc. en un programa no clínico que incluía un cribado farmacológico, perfiles farmacocinéticos y metabólicos y evaluaciones de toxicidad en ratas y en monos. Estos estudios en ratas y en monos demostraron que el 4-CNAB es rápidamente absorbido después de una administración oral.

Las cápsulas de insulina / 4-CNAB también fueron evaluadas por Emisphere Technologies, Inc. en estudios clínicos de seguridad, farmacocinética, farmacodinamia, y el efecto de los alimentos sobre la absorción de la insulina. En estos estudios, se demostró que el 4-CNAB mejoraba la absorción gastrointestinal de insulina después de su administración oral a pacientes diabéticos y a sujetos sanos. La administración oral de cápsulas de insulina / 4-CNAB dio como resultado una rápida absorción tanto de la insulina como del 4-CNAB, y la insulina absorbida oralmente junto con el 4-CNAB era farmacológicamente activa, según se demostraba por una reducción de la glucosa sanguínea en sujetos sanos y diabéticos y mediante un despunte en la excursión de glucosa postprandial en pacientes diabéticos. Estos estudios sugieren que la administración oral de una formulación de insulina / 4-CNAB es bien tolerada y reduce las concentraciones sanguíneas de glucosa tanto en sujetos sanos como en pacientes diabéticos.

En la fisiología normal, la primera fase de secreción de insulina tiene lugar entre 5 y 20 minutos después del inicio de una comida, y este efecto tiene un impacto bien conocido sobre la homeostasis de la glucosa prandial. La pérdida en la primera fase de secreción de insulina es una característica de los pacientes diabéticos de Tipo 2 en las etapas tempranas de la enfermedad, y también se observa en estados prediabéticos, a saber, en individuos con una tolerancia alterada a la glucosa. En ausencia de una primera fase de secreción de insulina, el efecto estimulante del glucagón sobre la gluconeogénesis no es suprimido y puede contribuir al desarrollo de una hiperglucemia prandial. En el estado basal, así como en la fase prandial, las concentraciones plasmáticas de glucosa están correlacionadas con la salida hepática de glucosa. Por lo tanto, la restauración de la primera fase de secreción de insulina en el momento de la ingestión de alimentos podría suprimir la salida de glucosa hepática prandial y mejorar subsiguientemente el perfil de glucosa sanguínea.

Se han emprendido varias metodologías para probar esta hipótesis. Sin embargo, los regímenes terapéuticos eran bien demasiado peligrosos para un tratamiento a largo plazo (tal como la administración intravenosa de insulina humana normal) o bien farmacológicamente inadecuados (análogos de insulina de acción rápida). Adicionalmente, la restauración de la primera fase de respuesta a la insulina parece ser difícil en pacientes con un largo historial clínico de diabetes que han perdido la mayor parte o toda su capacidad endógena de secreción de insulina.

Actualmente se recomienda que la insulina normal inyectada por vía subcutánea se dosifique entre 30 y 45 minutos antes de las comidas. Como resultado, los pacientes diabéticos y otros usuarios de la insulina deben dedicar una considerable planificación a sus comidas y a sus administraciones de insulina en relación con sus comidas. Desafortunadamente, pueden producirse eventos que intervengan entre la administración de la insulina y la ingestión de la comida que pueden afectar a la excursión anticipada de glucosa. Adicionalmente, también hay un potencial riesgo de hipoglucemia si la insulina administrada proporciona un efecto terapéutico durante demasiado tiempo, por ejemplo, después de que el aumento de los niveles de glucosa que se produce como resultado de la ingestión de una comida ya haya disminuido.

Además, ciertas formulaciones de insulina de acción corta, debido a la velocidad con la que la insulina proporciona un efecto reductor de la glucosa sanguínea, pueden contribuir, entre el momento de la administración de la insulina y el momento de la ingestión de la comida, a una reducción de la glucosa sanguínea hasta un nivel que podría variar entre una hipoglucemia subclínica hasta unos efectos más indeseables.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a usos de la insulina según se reivindica en las reivindicaciones anexas.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden insulina y un agente de administración para la administración oral al acostarse o un poco antes.

5 Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar formulaciones farmacéuticas de insulina útiles para la administración oral que son terapéuticamente y rápidamente eficaces.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones que comprenden insulina y un agente de administración para la administración oral al acostarse o un poco antes.

10 Es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones para la administración oral de insulina al acostarse o un poco antes y un agente de administración que facilite el transporte de insulina en una cantidad terapéuticamente eficaz al torrente sanguíneo para el tratamiento de la diabetes, para el tratamiento de una tolerancia alterada a la glucosa, con el fin de conseguir la homeostasis de la glucosa, para el tratamiento de la diabetes en etapas tempranas, para el tratamiento de la diabetes en etapas tardías y/o para que sirva como terapia
15 de sustitución en pacientes diabéticos de tipo I.

Es un objetivo adicional de la invención proporcionar métodos para moderar profilácticamente la función de las células beta pancreáticas y para prevenir la muerte o la disfunción de las células beta en un mamífero que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes en etapa temprana.
20

Es un objetivo adicional de la invención proporcionar métodos para la protección a largo plazo de un mamífero frente al desarrollo de una diabetes sintomática o dependiente de insulina, o para retrasar el inicio de una diabetes sintomática o dependiente de insulina en un mamífero, teniendo el mamífero una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana.
25

De acuerdo con los objetivos anteriores y otros, se desvela un procedimiento para el tratamiento de la diabetes en mamíferos que comprende la administración oral de una o más dosis unitarias de las formas de dosificación descritas anteriormente y en secciones adicionales de la presente memoria descriptiva, al acostarse o un poco antes.
30

Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, roedores, mamíferos acuáticos, animales domésticos tales como perros y gatos, animales de granja tales como ovejas, cerdos, vacas y caballos, y seres humanos. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

35 También se desvela un procedimiento para el tratamiento de una tolerancia alterada a la glucosa, de la diabetes en etapa temprana y de la diabetes en etapa tardía en mamíferos, y para conseguir la homeostasis de la glucosa, que comprende la administración de una o más dosis unitarias de las formas de dosificación descritas en la presente memoria descriptiva al acostarse o un poco antes. Preferiblemente, la formulación de insulina oral se administra a dichos pacientes de forma crónica, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 2 semanas, y puede administrarse durante el resto de la vida del paciente.
40

También se desvela un procedimiento para el tratamiento de la diabetes y para la reducción de la incidencia de hiperinsulinemia sistémica asociada con la dosificación crónica de insulina, que comprende la administración oral a un paciente diabético al acostarse o un poco antes de una dosis de insulina y un agente de administración que facilite la absorción de la dosis de insulina en el tracto gastrointestinal, para proporcionar una reducción y/o un control terapéuticamente eficaces de la glucosa sanguínea y una concentración sanguínea de insulina sistémica media del paciente diabético que se reduce con respecto a la concentración sanguínea de insulina sistémica media proporcionada por una inyección subcutánea de insulina en una cantidad eficaz para conseguir una reducción y/o un control equivalente en una población de pacientes diabéticos. Preferiblemente, la formulación de insulina oral se administra a dichos pacientes de forma crónica, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 2 semanas, y puede administrarse durante el resto de la vida del paciente. Los valores medios de la determinación de la concentración de insulina obtenidos en pacientes que se han administrado insulina subcutánea son bien conocidos por los expertos en la técnica.
45
50

55 La presente invención se dirige adicionalmente al uso de insulina para la preparación de un medicamento para su administración oral en un método para moderar profilácticamente la función de las células beta pancreáticas en un mamífero que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana, que comprende la administración de una dosis oralmente eficaz de una formulación farmacéutica que comprende insulina (según se describe en este documento) por la noche, por ejemplo, al acostarse o un poco antes. Preferiblemente, la formulación de insulina oral se administra a dichos pacientes de forma crónica, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 2 semanas, y puede administrarse durante el resto de la vida del paciente.
60

La presente invención se dirige adicionalmente al uso de insulina para la preparación de un medicamento para su administración oral en un método para prevenir la muerte o la disfunción de las células beta en un mamífero que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana, que comprende la administración de una dosis oralmente eficaz de una formulación farmacéutica que comprende insulina por la noche.
65

Preferiblemente, la formulación de insulina oral se administra a dichos pacientes al acostarse o un poco antes de forma crónica, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 2 semanas.

La presente invención se dirige adicionalmente al uso de insulina para la preparación de un medicamento para su administración oral en un método para la protección a largo plazo de un mamífero que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana frente al desarrollo de una diabetes sintomática o dependiente de insulina, que comprende la administración de una dosis oralmente eficaz de una formulación farmacéutica que comprende insulina por la noche. Preferiblemente, la formulación de insulina oral se administra a dichos pacientes al acostarse o un poco antes de forma crónica, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 2 semanas.

La presente invención se dirige adicionalmente al uso de insulina para la preparación de un medicamento para la administración oral en un método para retrasar la aparición de una diabetes sintomática o dependiente de insulina en un mamífero que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana, que comprende la administración de una dosis oralmente eficaz de una formulación farmacéutica que comprende insulina por la noche. Preferiblemente, la formulación de insulina oral se administra a dichos pacientes al acostarse o un poco antes de forma crónica, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 2 semanas.

La presente invención se dirige adicionalmente al uso de insulina para la preparación de un medicamento para la administración oral en un método para proporcionar una dosis unitaria terapéuticamente eficaz administrable por vía oral de insulina no modificada, que comprende la combinación de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 23 mg de insulina no modificada con desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 600 mg de un agente de administración farmacéuticamente aceptable que facilite la absorción de dicha insulina en el tracto gastrointestinal, y la administración oral de dicha dosis unitaria a un paciente diabético al acostarse o un poco antes, para proporcionar un efecto terapéutico. En las formas de realización preferidas, el peso total de la dosis unitaria es de desde aproximadamente 102 mg hasta aproximadamente 800 mg.

En ciertas formas de realización, el método comprende las siguientes etapas: poner en contacto la insulina con dicho agente de administración, y a continuación administrar por vía oral la composición farmacéutica al paciente al acostarse o un poco antes. Alternativamente, el método comprende la administración de la insulina y del agente de administración en una forma tal que la insulina y el agente de administración entren en contacto *in vivo* (por ejemplo, en el estómago), de forma que el agente de administración esté disponible para facilitar la absorción de la insulina a través de la mucosa gastrointestinal y en la vena porta, la vía fisiológica normal.

Para los propósitos de la presente memoria descriptiva, la frase administrada "por la noche" o "al acostarse o un poco antes" significa administrada menos de aproximadamente 3 horas, preferiblemente menos de aproximadamente 2 horas y más preferiblemente menos de aproximadamente 1 hora antes de un periodo prolongado de sueño, o de inactividad física y/o mental relativa, y de ayuno, por ejemplo, durante una noche. Aunque durante una noche normalmente significa desde última hora de la noche (p. m.) hasta primera hora de la mañana (a. m.), podría significar cualquier periodo de un ciclo de sueño-vigilia durante el cual una persona tiene su periodo de sueño necesario. Para los propósitos de la presente memoria descriptiva, la administración también podría producirse al menos aproximadamente una hora, preferiblemente al menos aproximadamente 1,5 horas, más preferiblemente al menos aproximadamente 2 horas y aún más preferiblemente al menos aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3 horas después de la última comida del día.

De acuerdo con los objetivos anteriores y otros, también se desvela una forma de dosificación sólida oral que comprende una dosis de insulina no modificada que, cuando se administra al acostarse o un poco antes, consigue un control máximo de la concentración sanguínea de glucosa postprandial en pacientes diabéticos en la primera hora posterior a la administración.

De acuerdo con los objetivos anteriores y otros, también se desvela una forma de dosificación sólida oral que comprende una dosis de insulina no modificada que consigue una reducción en la concentración sanguínea de glucosa en pacientes diabéticos comparable a una inyección subcutánea de insulina en esos pacientes, proporcionando unas dosis totales menores (por ejemplo, un 20 % o mayor) de insulina en la circulación sanguínea periférica en condiciones agudas, subagudas y crónicas en comparación con la concentración de insulina en sangre periférica obtenida mediante la inyección subcutánea.

También se desvela una forma de dosificación oral sólida que comprende una dosis de insulina no modificada que consigue una reducción terapéuticamente eficaz en la glucosa sanguínea después de su administración oral a un paciente diabético, y que mantiene un gradiente fisiológico (portal / periférico), y en ciertas formas de realización proporciona una proporción entre la concentración de insulina en la vena portal y la concentración de insulina en sangre periférica de desde aproximadamente 2,5:1 hasta aproximadamente 6:1, y preferiblemente desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 5:1.

También se desvela una forma de dosificación oral que comprende una dosis de insulina no modificada que consigue una reducción terapéuticamente eficaz en la glucosa sanguínea después de su administración oral a

pacientes diabéticos, proporcionando la forma de dosificación oral sólida un $t_{\text{máx}}$ de insulina en un punto temporal entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 1,5 horas después de su administración oral a dichos pacientes, produciéndose una reducción en la concentración sanguínea de glucosa de al menos aproximadamente el 80 % causada por dicha dosis de insulina, en aproximadamente 2 las horas posteriores a la administración oral de dicha forma de dosificación.

En las formas de realización preferidas de las formas de dosificación orales de la invención descritas anteriormente, la forma de dosificación oral es sólida, tal como una cápsula de gelatina o un comprimido.

En ciertas formas de realización preferidas, la dosis de insulina no modificada contenida en la forma de dosificación es de desde aproximadamente 50 Unidades hasta aproximadamente 600 Unidades (desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 23 mg), preferiblemente desde aproximadamente 100 Unidades (3,8 mg) hasta aproximadamente 450 Unidades (15,3 mg) de insulina, más preferiblemente desde aproximadamente 200 Unidades (7,66 mg) hasta aproximadamente 350 Unidades (13,4 mg), y aún más preferiblemente de aproximadamente 300 Unidades (11,5 mg), basadas en el factor de conversión aceptado de 26,11 Unidades por mg.

En ciertas formas de realización preferidas, las formas de dosificación de la invención proporcionan un $t_{\text{máx}}$ para la insulina entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,5 horas, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 0,5 horas, después de su administración oral. En ciertas formas de realización preferidas, el $t_{\text{máx}}$ para la insulina se produce menos de aproximadamente 100 minutos después de la administración oral de la composición, preferiblemente menos de aproximadamente 45 minutos, más preferiblemente menos de aproximadamente 40 minutos, y aún más preferiblemente aproximadamente 22 minutos después de la administración oral de la composición.

En ciertas formas de realización preferidas, la composición proporciona un $t_{\text{máx}}$ para un control máximo de la excursión de la glucosa entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 1,5 horas, más preferiblemente entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,25 horas, después de la administración oral. En ciertas formas de realización preferidas, el $t_{\text{máx}}$ para el control de la glucosa se produce preferiblemente menos de aproximadamente 120 minutos, más preferiblemente menos de aproximadamente 80 minutos, y aún más preferiblemente aproximadamente entre 45 minutos y aproximadamente 60 minutos, después de la administración oral de la composición.

En ciertas formas de realización preferidas de la invención, las formas de dosificación comienzan a administrar la insulina en la circulación portal (mediante la absorción a través de la mucosa del estómago) para conseguir unos niveles pico en aproximadamente 30 minutos o menos.

En ciertas formas de realización de las formas de dosificación descritas anteriormente, en ausencia de un agente de administración, la dosis de insulina no modificada no es adecuadamente absorbida en el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral para conseguir un efecto deseado. En ciertas formas de realización preferidas, en ausencia de un agente de administración, la dosis de insulina no es suficientemente absorbida cuando se administra por vía oral a un paciente para proporcionar un efecto terapéutico deseado, pero dicha dosis proporciona un efecto terapéutico deseable cuando se administra a dicho paciente a través de otra vía de administración. La invención en dichas formas de realización se dirige adicionalmente a una forma de dosificación oral que comprende una dosis de insulina no modificada junto con un agente de administración farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para facilitar la absorción de dicha insulina, de forma que se absorba una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha dosis de insulina en el tracto gastrointestinal de pacientes diabéticos.

En ciertas formas de realización preferidas, la composición farmacéutica comprende desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 800 mg de dicho agente de administración, preferiblemente desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 600, más preferiblemente desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 400, lo más preferiblemente aproximadamente 200. En ciertas formas de realización, la composición proporciona un pico de concentración plasmática del agente de administración $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente 1.000 y de aproximadamente 150.000 ng/ml, y un $t_{\text{máx}}$ aproximadamente entre 0,25 y aproximadamente 1,5 horas, y más preferiblemente aproximadamente entre 0,25 y aproximadamente 0,75 horas, lo más preferiblemente 0,5 horas, después de la administración oral.

Para el propósito de la presente invención, un agente de administración es identificado a través de la nomenclatura química como ácido 4-[(4-cloro, 2-hidroxibenzoil)amino] butanoico. En ciertas formas de realización preferidas, el agente de administración es una sal sódica, preferiblemente una sal monosódica. Alternativamente, el mismo compuesto es identificado por la nomenclatura alternativa N-(4-clorosaliciloil)-4-aminobutirato monosódico, o por el nombre corto "4-CNAB".

A lo largo de la memoria descriptiva se usarán los siguientes términos, según se definen a continuación:

Paciente diabético -- se refiere a un mamífero con una forma de diabetes.

IGT -- significa una tolerancia alterada a la glucosa.

Diabetes o diabetes sacarina -- se considera que engloba la diabetes sacarina de tipo 1 y de tipo 2, salvo que específicamente se especifique de otro modo.

5 Agente de administración -- se refiere a compuestos portadores o moléculas portadoras que son eficaces en la administración oral de agentes terapéuticos, y puede usarse de forma intercambiable con "portador".

10 Cantidad terapéuticamente eficaz de insulina -- se refiere a una cantidad de insulina incluida en las formas de dosificación de la invención que es suficiente para conseguir un control eficaz clínicamente pertinente de las concentraciones sanguíneas de glucosa en un paciente diabético humano tanto en estado de ayunas como en estado de nutrición control, durante el intervalo de dosificación.

15 Cantidad eficaz del agente de administración -- una cantidad del agente de administración que promueve la absorción de una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco en el tracto gastrointestinal.

20 Disolventes orgánicos -- se refiere a cualquier disolvente de origen no acuoso, incluyendo polímeros líquidos y mezclas de los mismos. Algunos disolventes orgánicos adecuados para la presente invención incluyen: acetona, alcohol metílico, metil isobutil cetona, cloroformo, 1-propanol, isopropanol, 2-propanol, acetonitrilo, 1-butanol, 2-butanol, alcohol etílico, ciclohexano, dioxano, acetato de etilo, dimetilformamida, dicloroetano, hexano, isooctano, cloruro de metileno, alcohol terc-butílico, tolueno, tetracloruro de carbono, o combinaciones de los mismos.

25 Péptido -- se refiere a un polipéptido con un peso molecular entre pequeño e intermedio, habitualmente 2 o más residuos de aminoácidos y frecuentemente, pero no necesariamente, representando un fragmento de una proteína mayor.

30 Proteína -- se refiere a un polímero superior complejo que contiene carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y habitualmente azufre y formado por cadenas de aminoácidos conectadas por enlaces peptídicos. Las proteínas en esta solicitud se refieren a glucoproteínas, anticuerpos, proteínas no enzimáticas, enzimas, hormonas y subunidades de proteínas, tales como péptidos. El intervalo de pesos moleculares para las proteínas incluye desde péptidos de 1.000 Daltons hasta glucoproteínas de entre 600 y 1.000 kiloDaltons.

35 Reconstitución - se refiere a la disolución de composiciones o de composiciones en un tampón o en una composición farmacéutica apropiados.

40 Formas de dosificación unitaria -- se refiere unidades físicamente individuales adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente, como se sabe en la técnica. Para los propósitos de la presente invención se contempla que las formas de dosificación de la presente invención que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de insulina puedan incluir una o más dosis unitarias (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, semisólidos (por ejemplo, gelcaps o películas), líquidos para la administración oral, ampollas o viales para inyección, jeringas cargadas) para conseguir el efecto terapéutico. Adicionalmente se contempla para los propósitos de la presente invención que una forma de realización preferida de la forma de dosificación sea una forma de dosificación oral.

45 Insulina no modificada -- se refiere a una insulina preparada en cualquier forma farmacéuticamente aceptable o a partir de cualquier fuente farmacéuticamente aceptable que no está conjugada con un oligómero tal como tal como la descrita en la Patente de EE.UU. N° 6.309.633 y/o que no ha sido sometida a una modificación anfífilica tal como se describe en las patentes de EE.UU. N°s 5.359.030; 5.438.040; y/o 5.681.811, patentes que se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad.

50 El término "comida" significa una comida estándar, ADA y/o mixta.

55 El término "medio", cuando acompaña a un valor farmacocinético (por ejemplo, $t_{\text{máx}}$ medio), representa el valor aritmético medio del valor farmacocinético, salvo que se especifique de otro modo.

El término "nivel inicial medio" significa la medición, el cálculo o el nivel de un cierto valor que se usa como base para la comparación, que es el valor medio sobre un número de sujetos estadísticamente significativo, por ejemplo, a lo largo de un estudio clínico individual o de una combinación de más de un estudio clínico.

60 El término " $C_{\text{máx}}$ " según se usa en este documento, es la mayor concentración plasmática del fármaco observada en el intervalo de dosificación.

El término " $t_{\text{máx}}$ " según se usa en este documento, es el momento posterior a la dosis en el que se observa la $C_{\text{máx}}$.

65 El término "AUC" según se usa en este documento, significa el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo calculada mediante la regla trapezoidal a lo largo del intervalo completo de recolección de muestras.

El término "dosis múltiple" significa que el paciente humano ha recibido al menos dos dosis de la composición farmacológica de acuerdo con el intervalo de dosificación para esa composición.

5 El término "dosis individual" significa que el paciente humano ha recibido una dosis individual de la composición farmacológica, y que la concentración plasmática del fármaco no ha alcanzado el estado estacionario. Salvo que específicamente se denomine "dosis individuales" o en "estado estacionario", los parámetros farmacocinéticos desvelados y reivindicados en este documento engloban tanto la dosis individuales como las condiciones de estado estacionario.

10 El término "biodisponibilidad" según se usa en este documento, significa el grado o la proporción (%) con el que un fármaco o un agente es absorbido o está disponible de otro modo en el sitio de tratamiento del cuerpo. Esto se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Biodisponibilidad relativa (\%)} = \frac{\text{Dosis SC}}{\text{Dosis Oral}} \times \frac{\text{AUC Oral}}{\text{AUC SC}} \times 100$$

15 El término "biopotencia" según se usa en este documento, significa el grado o la proporción (%) con el que un fármaco o un agente es eficaz en el sitio de tratamiento del cuerpo. Esto se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Biopotencia relativa (\%)} = \frac{\text{Dosis SC}}{\text{Dosis Oral}} \times \frac{\text{AUC Oral}}{\text{AUC SC}} \times 100$$

20 Según se usa en este documento y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la," incluyen los referentes plurales salvo que el contexto lo indique claramente de otro modo. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una molécula" incluye una o más de dichas moléculas, "un reactivo" incluye uno o más de dichos diferentes reactivos, la referencia a "un anticuerpo" incluye uno o más de dichos anticuerpos diferentes, y la referencia a "el método" incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por los expertos habituales en la técnica que podría ser modificados o sustituidos por los métodos descritos en este documento.

25 Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado al comprendido habitualmente por el experto habitual en la técnica a la que pertenece la invención. Aunque pueden usarse muchos métodos, composiciones, reactivos, células, similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica o el ensayo de la invención, en este documento se describen los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en este documento se incorporan en este documento, incluyendo todas las figuras, gráficos, adecuaciones, ilustraciones y dibujos, para describir y desvelar la información específica en relación con la cual se citó la referencia.

35 Las publicaciones analizadas anteriormente se proporcionan únicamente para su desvelación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en este documento debe ser interpretado como una admisión de que la invención no está autorizada a preceder a dicha desvelación en virtud de la invención previa. A lo largo de esta descripción, las formas de realización preferidas y los ejemplos mostrados deberían ser considerados como ejemplares más que como limitaciones sobre la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1 es una tabla de datos (glucosa sanguínea, insulina y péptido C) recogidos la mañana posterior a la dosificación nocturna de insulina y de 4-CNAB de cada sujeto en comparación con los propios niveles iniciales del sujeto.

45 La Figura 2 es una tabla de datos (insulina y péptido C) recogidos la noche previa a la dosificación nocturna de insulina y de 4-CNAB para cada sujeto.

La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra el efecto de la dosificación nocturna de insulina y de 4-CNAB sobre la concentración sanguínea de glucosa.

50 La Figura 4 es un gráfico de barras que muestra el efecto de la dosificación nocturna de insulina y de 4-CNAB sobre la concentración sanguínea de péptido C.

55 La Figura 5 es un gráfico de barras que muestra el efecto de la dosificación nocturna de insulina y de 4-CNAB sobre la concentración sanguínea de insulina.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a los usos de la insulina según se describen en las reivindicaciones anexas.

La invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de la diabetes, de una tolerancia alterada a la glucosa, de la diabetes en etapa temprana y de la diabetes en etapa tardía en animales, preferiblemente en seres humanos, y un método para conseguir la homeostasis de la glucosa, que comprende la administración de una o más dosis unitarias de las formas de dosificación descritas en la presente memoria descriptiva al acostarse o un poco antes, preferiblemente de forma crónica.

La invención también proporciona el uso de insulina para la preparación de un medicamento para su administración oral en un método para el tratamiento de animales, preferiblemente de seres humanos, con una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica que incluye: insulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad eficaz de un agente de administración o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que hace que la insulina se absorba por vía oral (es decir, biodisponible), mediante la administración de dicha composición a dichos animales, preferiblemente a seres humanos, de forma crónica al acostarse o un poco antes.

También se desvela un procedimiento para el tratamiento de la diabetes y/o para la reducción de la incidencia de la hiperinsulinemia sistémica asociada con la dosificación crónica de insulina, que comprende la administración oral a un paciente diabético al acostarse o un poco antes, preferiblemente de forma crónica, de una dosis de insulina y un agente de administración que facilite la absorción de la dosis de insulina en el tracto gastrointestinal.

La presente invención se dirige adicionalmente al uso de insulina para la preparación de un medicamento para su administración oral en un método para moderar profilácticamente la función de las células beta en un mamífero que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana, que comprende la administración de una dosis oralmente eficaz de una formulación farmacéutica que comprende insulina (según se describe en este documento) al acostarse o un poco antes de forma crónica, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 2 semanas, o durante el resto de la vida del paciente.

La presente invención se dirige adicionalmente al uso de insulina para la preparación de un medicamento para su administración oral en un método para prevenir la muerte o la disfunción de las células beta en un mamífero que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana, que comprende la administración de una dosis oralmente eficaz de una formulación farmacéutica que comprende insulina al acostarse o un poco antes de forma crónica, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 2 semanas.

La presente invención se dirige adicionalmente al uso de insulina para la preparación de un medicamento para su administración oral en un método para la protección a largo de un mamífero que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana frente al desarrollo de una diabetes sintomática o dependiente de insulina, que comprende la administración de una dosis oralmente eficaz de una formulación farmacéutica que comprende insulina al acostarse o un poco antes de forma crónica, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 2 semanas.

La presente invención se dirige adicionalmente al uso de insulina para la preparación de un medicamento para su administración oral en un método para retrasar la aparición de una diabetes sintomática o dependiente de insulina en un mamífero que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana, que comprende la administración de una dosis oralmente eficaz de una formulación farmacéutica que comprende insulina al acostarse o un poco antes de forma crónica, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 2 semanas.

En general, la presente invención, según se describe en las reivindicaciones anexas, proporciona un procedimiento de administración de insulina y composiciones farmacéuticas útiles para la administración de insulina de forma que la insulina sea biodisponible y biopotente. El agente de administración permite que la insulina sea absorbible por vía oral a través de la mucosa del estómago y facilita la absorción de la insulina administrada con el (tanto la misma forma de dosificación como simultáneamente con ella), o secuencialmente (en cualquier orden, siempre que tanto el agente de administración como la insulina se administren en un periodo de tiempo que los proporcione a ambos en la misma ubicación, por ejemplo, en el estómago, al mismo tiempo). Después de la administración oral de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el agente de administración pasa a través de las barreras mucosas del tracto gastrointestinal y es absorbido en el torrente sanguíneo, donde puede ser detectado en el plasma y/o en la sangre de los sujetos. El nivel del agente de administración en el torrente sanguíneo medido en el plasma y/o en la sangre es dependiente de la dosis.

Una composición farmacéutica preferida de la invención comprende una combinación de insulina y un agente de administración en un portador o excipiente farmacéutico adecuado según entienden los profesionales de la técnica. Se prefiere que la forma de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención sea una forma de dosificación sólida, tal como una cápsula de gelatina o un comprimido.

En virtud de la presente invención, la proporción entre la concentración de insulina portal (no modificada) y sistémica (no modificada) se aproxima en pacientes diabéticos humanos a la normal obtenida en seres humanos sanos. La administración crónica de las formas de dosificación orales de la presente invención dan como resultado una mayor concentración portal de insulina y una menor concentración sistémica de insulina con el tiempo de la que se obtiene con una dosis equieficaz de insulina administrada por vía subcutánea (es decir, que proporciona un control similar de los niveles sanguíneos de glucosa). No se cree que los picos transitorios en los niveles de insulina que pueden producirse en virtud de la administración oral de insulina de acuerdo con la presente invención estén asociados con enfermedades vasculares.

Según se usa en este documento, "insulina" se refiere a la insulina procedente de diversas fuentes. Puede usarse insulina natural y equivalentes estructuralmente similares bioactivos (análogos de insulina, incluyendo análogos de corta duración y análogos con acción prolongada). La insulina útil en la invención puede obtenerse mediante el aislamiento partir de su fuente natural, tal como diferentes especies de mamíferos. Por ejemplo, pueden usarse las preparaciones de insulina animal extraída a partir de páncreas bovino o porcino. Con la invención también pueden usarse análogos de insulina, o fragmentos, miméticos o derivados modificados con polietilenglicol (PEG) de estos compuestos, derivados y bioequivalentes de los mismos.

La insulina usada en la presente invención puede obtenerse mediante la síntesis química de la misma mediante el uso de técnicas de química de proteínas tales como síntesis peptídica, o mediante el uso de las técnicas de biología molecular para producir una insulina recombinante en bacterias o en células eucariotas. La forma física de la insulina puede incluir formas sólidas cristalinas y/o amorfas. Además, puede usarse insulina disuelta. Otras formas adecuadas de insulina que incluyen, pero no se limitan a, formas sintéticas de insulina, se describen en las Patentes de EE.UU. N^{os} 4.421.685, 5.474.978 y 5.534.488, cuya desvelación se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

La insulina más preferida útil en las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente invención es la insulina recombinante humana opcionalmente con contraiones que incluyen cinc, sodio, calcio y amonio o cualquier combinación de los mismos. La insulina recombinante humana puede prepararse mediante el uso de técnicas de ingeniería genética que son bien conocidas en la técnica. La insulina recombinante puede producirse en bacterias o en células eucariotas. Los equivalentes funcionales de la insulina recombinante humana también son útiles en la invención. La insulina recombinante humana puede obtenerse a partir de diversas fuentes comerciales. Por ejemplo, puede adquirirse insulina (cinc, recombinante humana) en Calbiochem (San Diego, CA). Alternativamente, pueden obtenerse cristales de insulina recombinante humana-cinc: derivado de proinsulina (ADN de origen recombinante) de calidad USP en Eli Lilly and Company (Indianapolis, IN). Se considera que todas estas formas de insulina, incluyendo los análogos de insulina (que incluyen, pero no se limitan a, Insulina Lispro, Insulina Aspart, Insulina Glargine e Insulina Detemir), para los propósitos de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones anexas, están englobadas por el término "insulina." La presente invención también proporciona composiciones de insulina-cinc recombinante humana y un agente de administración como fármaco para la administración oral de insulina en seres humanos.

En otras formas de realización preferidas de la invención, la insulina es una insulina modificada, tal como la conjugada con un oligómero tal como el descrito en la Patente de EE.UU. N^o 6.309.633 y/o que no ha sido sometida a una modificación anfifílica tal como la que se describe en las Patentes de EE.UU. N^{os} 5.359.030; 5.438.040; y/o 5.681.811. La insulina conjugada (modificada) puede ser incorporada en las formulaciones orales de la presente invención además, o en ausencia, de cualquiera de los tipos de insulina descritos anteriormente, así como con otros análogos de insulina. En dichas formas de realización, las formulaciones orales incluyen la insulina modificada con o sin un agente de administración farmacéuticamente aceptable que facilite la absorción de dicha insulina en el tracto gastrointestinal.

Es preferible que la forma de dosificación oral comprenda una cantidad terapéuticamente eficaz de insulina no modificada, es decir, una cantidad farmacológicamente o biológicamente eficaz, o una cantidad eficaz para conseguir el propósito de la insulina. La dosis de insulina administrada debería ser una cantidad tal que, preferiblemente tras una administración oral, dé como resultado una reducción mensurable y estadísticamente significativa en los niveles sanguíneos de glucosa en sujetos humanos normales sanos.

Sin embargo, la cantidad puede ser menor de una cantidad farmacológicamente o biológicamente eficaz cuando la composición se usa en una forma de dosificación unitaria, tal como un comprimido, porque la forma de dosificación unitaria puede contener una multiplicidad de composiciones de agente de administración / agente biológicamente o químicamente activo, o puede contener una cantidad dividida farmacológicamente o biológicamente eficaz. Las cantidades efectivas totales pueden administrarse entonces en unidades acumulativas que contienen, en total, unas cantidades farmacológicamente, biológicamente o químicamente activas del agente biológicamente o farmacológicamente activo.

La cantidad total de insulina que se va a usar puede ser determinada por los expertos en la técnica. La cantidad de insulina es una cantidad eficaz para conseguir el propósito del agente activo en particular. La cantidad en la composición es una dosis terapéuticamente eficaz, es decir, una cantidad farmacológicamente o biológicamente

eficaz. Sin embargo, la cantidad puede ser menor de una cantidad farmacológicamente o biológicamente eficaz cuando la composición se usa en una forma de dosificación unitaria, tal como una cápsula, un comprimido o un líquido, porque la forma de dosificación unitaria puede contener una multiplicidad de composiciones o puede contener una cantidad dividida farmacológicamente o biológicamente eficaz. Las cantidades efectivas totales pueden administrarse entonces en unidades acumulativas que contienen, en total, unas cantidades farmacológicamente o biológicamente o químicamente activas del agente biológicamente o farmacológicamente activo.

Sin embargo, sorprendentemente se ha averiguado que el uso de los actualmente desvelados agentes de administración proporciona una administración extremadamente eficaz de insulina. Las dosis preferidas de insulina, cuando se dosifican junto con los agentes de administración descritos en este documento, son desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 600 Unidades USP de insulina (desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 23 mg), preferiblemente desde aproximadamente 100 Unidades (3,8 mg) hasta aproximadamente 450 Unidades (15,3 mg), más preferiblemente desde aproximadamente 200 Unidades (7,66 mg) hasta aproximadamente 350 Unidades (13,4 mg), y aún más preferiblemente desde aproximadamente 300 Unidades (11,5 mg), basadas en el factor de conversión aceptado de 26,11 Unidades por mg.

La insulina que entra en el torrente sanguíneo produce una disminución en los niveles plasmáticos de glucosa. Por lo tanto, la absorción oral de la insulina puede ser verificada mediante la observación del efecto sobre el azúcar sanguíneo del sujeto tras la administración oral de la composición. En una forma de realización preferida de la invención, las formas de dosificación orales de la invención facilitan la administración oral de insulina, y después de que la insulina haya sido absorbida en el torrente sanguíneo, la composición produce una disminución máxima en la glucosa sanguínea en los pacientes tratados entre aproximadamente 20 y aproximadamente 60 minutos después de la administración oral. En otra forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica produce una disminución máxima en la glucosa sanguínea en los pacientes tratados entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 minutos después de la administración oral. Más particularmente, la composición farmacéutica produce una disminución máxima en la glucosa sanguínea en los pacientes tratados aproximadamente 40 minutos después de la administración oral.

La magnitud de la disminución de la glucosa sanguínea producida por la insulina absorbida en el torrente sanguíneo después de la entrada en el tracto gastrointestinal varía según la dosis de insulina. En ciertas formas de realización de la invención, los pacientes diabéticos humanos muestran una disminución máxima de la glucosa sanguínea de al menos un 10 % en la hora posterior a la administración oral. En otra forma de realización, los pacientes diabéticos humanos muestran una disminución máxima de la glucosa sanguínea en al menos un 20 % en la hora posterior a la administración oral, alternativamente, al menos de un 30 % en la hora posterior a la administración oral.

Los niveles normales de glucosa sanguínea varían ligeramente a lo largo del día y con respecto al tiempo desde la última comida. Una meta de la presente invención es proporcionar composiciones orales de insulina que faciliten alcanzar unos niveles sanguíneos de glucosa cercanos a la normalidad a lo largo del ciclo diario de 24 horas. En una forma de realización preferida de la invención, en la que la composición farmacéutica incluye insulina o un análogo de insulina como agente activo, y un agente de administración en una cantidad eficaz para conseguir una concentración sanguínea de glucosa en ayunas de desde aproximadamente 90 hasta aproximadamente 110 mg/dl. En otra forma de realización preferida de la invención, en la que la composición farmacéutica incluye insulina o un análogo de insulina como agente activo, y un agente de administración en una cantidad eficaz para conseguir una concentración sanguínea de glucosa en ayunas de desde aproximadamente 95 hasta aproximadamente 105 mg/dl, más preferiblemente, el sujeto manifiesta unas concentraciones sanguíneas de glucosa en ayunas de aproximadamente 100 mg/dl.

Después de consumir una comida, la concentración sanguínea de glucosa aumenta en respuesta a la digestión y a la absorción en el torrente sanguíneo de los carbohidratos derivados de los alimentos ingeridos. La presente invención proporciona composiciones orales de insulina que previenen o controlan que se alcancen unos niveles sanguíneos de glucosa muy altos y/o sostenidos. Más particularmente, la presente invención proporciona composiciones que facilitan conseguir unos niveles sanguíneos normales de glucosa después de consumir una comida, es decir, postprandiales. En una forma de realización preferida de la invención, la composición farmacéutica incluye insulina como el agente activo, y un agente de administración en una cantidad eficaz para conseguir una concentración sanguínea de glucosa postprandial de desde aproximadamente 130 hasta aproximadamente 170 mg/dl. En otra forma de realización preferida de la invención, la composición farmacéutica incluye insulina o un análogo de insulina como agente activo, y un agente de administración en una cantidad eficaz para conseguir una concentración sanguínea de glucosa postprandial de desde aproximadamente 140 hasta aproximadamente 160 mg/dl, más preferiblemente, el sujeto manifiesta unas concentraciones sanguíneas de glucosa en nutrición de menos de aproximadamente 160 mg/dl.

También se desvelan composiciones farmacéuticas para su administración oral que incluyen insulina o un análogo de insulina como el agente activo, y un agente de administración en una cantidad eficaz para conseguir una concentración sanguínea de glucosa preprandial (antes de ingerir una comida) de desde aproximadamente 95 hasta aproximadamente 125 mg/dl. En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su administración oral que incluyen insulina o un análogo de insulina como el agente

activo, y un agente de administración en una cantidad eficaz para conseguir una concentración sanguínea de glucosa preprandial de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 120 mg/dl.

También se desvelan composiciones farmacéuticas para su administración oral que incluyen insulina como el agente activo y un agente de administración en una cantidad eficaz para conseguir unas concentraciones sanguíneas de glucosa en el intervalo normal por la tarde de desde aproximadamente 70 hasta aproximadamente 120 mg/dl. En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su administración oral que incluyen insulina o un análogo de insulina como el agente activo, y un agente de administración en una cantidad eficaz para conseguir unas concentraciones sanguíneas de glucosa a las 3 AM de desde aproximadamente 80 hasta aproximadamente 120 mg/dl.

En ciertas formas de realización preferidas, los métodos y las composiciones farmacéuticas proporcionan los parámetros farmacocinéticos establecidos en las Solicitudes Provisionales de EE.UU. N^{os} 60/346.746 y 60/347.312.

La cantidad de agente de administración necesaria para administrar insulina adecuadamente en el torrente sanguíneo de un sujeto que necesita el efecto terapéutico de la insulina puede variar dependiendo de uno o más de los siguientes; la estructura química del agente de administración en particular; la naturaleza y el grado de interacción de la insulina y el agente de administración; la naturaleza de la dosis unitaria, es decir, sólido, líquido, comprimido, cápsula, suspensión; la concentración del agente de administración en el tracto GI, el estado de alimentación del sujeto, la dieta del sujeto, la salud del sujeto y la proporción entre el agente de administración y la insulina.

En las formas de realización preferidas, las formas de dosificación orales de la presente invención comprenden una mezcla de insulina y un agente de administración, por ejemplo, N-(4-clorosaliciloil)-4-aminobutirato monosódico (4-CNAB), un nuevo compuesto descubierto por Emisphere Technologies, Inc., o que contienen por separado la insulina y el agente de administración.

En algunas formas de realización adicionales de la presente invención, las formas de dosificación orales descritas en este documento se administran por vía oral según se describe en este documento junto con una terapia adicional para el tratamiento de la diabetes, de la tolerancia alterada a la glucosa, o para conseguir la homeostasis de la glucosa, comprendiendo dicha terapia adicional, por ejemplo, un fármaco adicional tal como una sulfonilurea, una biguanida, una alfa-glucosidasa, insulina administrada a través de una vía diferente (por ejemplo, insulina parenteral) y/o un sensibilizante a la insulina.

En algunas formas de realización adicionales de la invención, las formas de dosificación orales descritas en este documento reducen la probabilidad de episodios hipoglucémicos, principalmente debido a dos razones. En primer lugar, no se puede hiperinsulinizar el hígado porque incluso con hiperinsulinemia la captación de glucosa por parte del hígado no se modificará. Al contrario que el tejido periférico, el hígado únicamente cesará de estimular al páncreas para que produzca insulina endógena, y el hígado no secuestrará glucosa adicional. Además, (b) el corto pico de insulina (por ejemplo, como se muestra en los ejemplos anexos) demuestra que, incluso si la insulina alcanzara unos elevados niveles periféricos, los picos caerían precipitadamente.

El efecto de la absorción de insulina se manifiesta en pacientes humanos tratados con las composiciones farmacéuticas de la presente invención mediante la observación de las reducciones en la concentración de péptido C después del tratamiento oral. Por ejemplo, en una forma de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende insulina como agente activo y el compuesto 4-CNAB como agente de administración para facilitar la administración oral de insulina, y después de que se haya absorbido la insulina en el torrente sanguíneo, la composición produce una disminución máxima en la concentración del péptido C en los pacientes tratados entre aproximadamente 80 y aproximadamente 120 minutos después de la administración oral. Más particularmente, la composición produce una disminución máxima en la concentración del péptido C en los pacientes tratados entre aproximadamente 90 y aproximadamente 110 minutos después de la administración oral.

La absorción de insulina puede ser detectada en los sujetos tratados con las composiciones farmacéuticas de la presente invención mediante la monitorización de los niveles plasmáticos de insulina después del tratamiento. El tiempo que tarda un agente activo en alcanzar un pico en el torrente sanguíneo ($t_{m\acute{a}x}$) puede depender de muchos factores tales como los siguientes: la naturaleza de la dosis unitaria, es decir, sólido, líquido, comprimido, cápsula, suspensión; la concentración del agente activo y del agente de administración en el tracto GI; el estado de nutrición del sujeto; la dieta del sujeto; la salud del sujeto y la proporción entre el agente activo y el agente de administración. En una forma de realización preferida de la invención, en la que la composición farmacéutica incluye el compuesto 4-CNAB como el agente de administración y la insulina como el agente activo, la composición proporciona un pico de concentración plasmática de insulina entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 hora después de la administración oral. En otra forma de realización, la composición proporciona un pico de concentración plasmática de insulina entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,6 horas después de la administración oral. En una forma de realización preferida, la composición proporciona un pico de concentración plasmática de insulina entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0,4 horas después de la administración oral. En otra forma de realización, la composición proporciona un pico de concentración plasmática de insulina aproximadamente 1 hora después de la

administración oral. En ciertas formas de realización preferidas de la invención, la composición farmacéutica comprende insulina como el agente activo y el compuesto 4-CNAB como el agente de administración para facilitar la administración oral de insulina, después de que la insulina se haya absorbido en el torrente sanguíneo, los niveles plasmáticos de insulina en pacientes tratados presentan un pico aproximadamente 20 minutos después de la administración oral, con un segundo pico aproximadamente a los 105 minutos.

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica incluye el compuesto ácido 4-[(4-cloro, 2-hidroxibenzoil)amino] butanoico como un agente de administración para la administración oral de insulina, preferiblemente la sal monosódica del mismo.

Los agentes de administración pueden estar en forma del ácido carboxílico o de las sales del mismo. Algunas sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como as sodio, potasio y litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como magnesio, calcio o bario; sales de amonio; de aminoácidos básicos, tales como lisina o arginina; y de aminas orgánicas, tales como dimetilamina o piridina. Preferiblemente, las sales son las sales de sodio. Las sales pueden ser sales mono o multivalentes, tales como sales monosódicas y sales bisódicas. Las sales también pueden ser solvatos, incluyendo solvatos de etanol, e hidratos.

Otros agentes de administración adecuados que pueden usarse en la presente invención incluyen aquellos agentes de administración descritos en las Patentes de EE.UU. N^{os} 5.650.386, 5.773.647, 5.776.888, 5.804.688, 5.866.536, 5.876.710, 5.879.681, 5.939.381, 5.955.503, 5.965.121.5.989.539, 5.990.166, 6.001.347, 6.051.561, 6.060.513, 6.090.958, 6.100.298, 5.766.633, 5.643.957, 5.863.944, 6.071.510 y 6.358.504. Algunos agentes de administración adecuados adicionales también se describen en las Publicaciones Internacionales N^{os} WO 94/23767, WO 95/11690, WO 95/28920, WO 95/28838, WO 96/10396, WO96/09813, WO 96/12473, WO 96/12475, WO 96/30036, WO 96/33699, WO 97/31938, WO 97/36480, WO 98/25589, WO 98/34632, WO 98/49135, WO 98/25589, WO 99/16427, WO 00/47188, WO 00/07979, WO 00/59863, WO 00/06534, WO 00/40203, WO 00/46182, WO 00/48589, WO 00/50386, WO 00/59480, WO 01/34114, WO 01/21073, WO 01/41985, WO 01/32130, WO 01/32596, WO 01/44199, WO 01/51454, WO 01/25704, WO 01/25679, WO 01/70219, WO 01/92206, WO 02/02509, WO 02/15959, WO 02/16309, WO 02/070438, WO 02/02509, WO 02/20466, WO02/100338, WO 02/19969 y WO 03/026582, y en las solicitudes de patente internacional N^{os} PCT/US02/06610, PCT/US02/06295 y PCT/US02/36552.

Las sales de los compuestos del agente de administración de la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las sales de sodio pueden prepararse disolviendo el compuesto del agente de administración en etanol y añadiendo hidróxido de sodio acuoso.

Los compuestos descritos en este documento pueden derivar de aminoácidos que pueden prepararse fácilmente a partir de aminoácidos mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica basándose en la presente desvelación y en los procedimientos descritos en las Publicaciones Internacionales N^{os} WO 96/30036, WO 97/36480, WO 98/34632 y WO 00/07979, y en las Patentes de EE.UU. N^{os} 5.643.957 y 5.650.386. Por ejemplo, los compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar el aminoácido individual con el agente de acilación o modificador de amina apropiado, que reaccionan con una fracción amino libre presente en el aminoácido para formar amidas. Pueden usarse grupos protectores para evitar reacciones laterales no deseadas, como sabrán los expertos en la técnica.

Los agentes de administración también pueden prepararse mediante los métodos de las Publicaciones Internacionales N^{os} WO 02/02509 y WO 03/057650). El agente de administración también puede prepararse mediante la alquilación de la apropiada salicilamida de acuerdo con los métodos de la Publicación Internacional N^o WO 00/46182. La salicilamida puede prepararse a partir del ácido salicílico a través del éster mediante una reacción con ácido sulfúrico y amoníaco.

Además, pueden usarse poliaminoácidos y péptidos que comprenden uno o más de estos compuestos. Un aminoácido es cualquier ácido carboxílico con al menos un grupo amina libre, e incluye aminoácidos naturales y sintéticos. Los poliaminoácidos son péptidos (que son dos o más aminoácidos unidos por un enlace peptídico) o son dos o más aminoácidos unidos por un enlace formado por otros grupos por los que pueden estar unidos, por ejemplo, un enlace éster o anhídrido. Los péptidos pueden diferir en longitud con respecto a los dipéptidos con desde dos aminoácidos hasta polipéptidos con varios cientos aminoácidos.

El compuesto del agente de administración puede ser purificado mediante recristalización o mediante fraccionamiento en uno o más soportes cromatográficos sólidos, solo o conectados en tándem. Algunos sistemas disolventes de recristalización adecuados incluyen, pero no se limitan a, etanol, agua, heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, metanol y tetrahidrofurano y mezclas de los mismos. El fraccionamiento puede realizarse sobre un soporte cromatográfico adecuado tal como alúmina, mediante el uso de mezclas de metanol / n-propanol como fase móvil; en cromatografía en fase inversa, mediante el uso de mezclas de ácido trifluoroacético / acetonitrilo como fase móvil; y en cromatografía de intercambio iónico, mediante el uso de agua o un tampón apropiado como fase móvil. Cuando se realiza una cromatografía de intercambio aniónico, preferiblemente se emplea un gradiente de 0 - 500 mM de cloruro de sodio.

Después de la administración oral de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el agente de administración pasa a través de las barreras mucosas del tracto GI y es absorbido en el torrente sanguíneo, donde puede ser detectado en el plasma de los sujetos. El nivel del agente de administración en el torrente sanguíneo, medido en el plasma, es dependiente de la dosis. El agente de administración facilita la absorción del fármaco (agente activo) administrado con el mismo (tanto en la misma forma de dosificación como simultáneamente con el mismo), o secuencialmente (en cualquier orden, siempre que tanto el agente de administración como el fármaco se administren en un periodo de tiempo que los proporcione ambos en la misma ubicación, por ejemplo, en el estómago, al mismo tiempo).

En ciertas formas de realización preferidas de la invención, un pico de concentración plasmática ($C_{\text{máx}}$) del agente de administración conseguido después de la administración oral es preferiblemente de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 250.000 ng/ml, después de la administración oral, preferiblemente de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 125.000, y preferiblemente el pico de concentración plasmática del agente de administración es de desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 50.000 ng/ml, después de la administración oral. Más preferiblemente, el pico de concentración plasmática de los agentes de administración de la presente invención es de desde aproximadamente 5.000 hasta aproximadamente 15.000 ng/ml, después de la administración oral.

El tiempo que tarda el agente de administración en alcanzar un pico en el torrente sanguíneo ($t_{\text{máx}}$) puede depender de muchos factores tales como los siguientes: la naturaleza de la dosis unitaria, es decir, sólido, líquido, comprimido, cápsula, suspensión; la concentración del agente de administración en el tracto GI; el estado de nutrición del sujeto; la dieta del sujeto; la salud del sujeto y la proporción entre el agente de administración y el agente activo. Los agentes de administración de la presente invención son rápidamente absorbidos en el tracto gastrointestinal cuando se administran por vía oral en una forma de dosificación de liberación inmediata, y preferiblemente proporcionan un pico de concentración plasmática entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 8 horas después de la administración oral, y preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3 horas después de la administración oral.

En las formas de realización preferidas, el $t_{\text{máx}}$ del agente de administración se produce entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 1,5 horas después de la administración oral. En ciertas formas de realización, el agente de administración consigue un $t_{\text{máx}}$ en aproximadamente 2 horas después de la administración oral, y lo más preferiblemente, en aproximadamente 1 hora después de la administración oral.

La cantidad de agente de administración en la presente composición es una cantidad de administración eficaz y puede ser determinada mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. La cantidad de agente de administración necesaria para administrar adecuadamente un agente activo en el torrente sanguíneo de un sujeto que necesita el efecto terapéutico de ese agente activo puede variar dependiendo de uno o más de los siguientes; la naturaleza química del agente activo; la estructura química del agente de administración en particular; la naturaleza y el grado de interacción entre el agente activo y el agente de administración; la naturaleza de la dosis unitaria, es decir, sólido, líquido, comprimido, cápsula, suspensión; la concentración del agente de administración en el tracto GI; el estado de nutrición del sujeto; la dieta del sujeto; la salud del sujeto y la proporción entre el agente de administración y el agente activo. En cierta forma de realización preferida de la invención, la cantidad del agente de administración preferida para la composición farmacéutica es de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 2.000 mg de agente de administración, más preferiblemente de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 800 mg de dicho agente de administración, más preferiblemente de desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 700 mg de dicho agente de administración, incluso más preferiblemente de desde aproximadamente 70 mg hasta aproximadamente 700 mg de dicho agente de administración, aún más preferiblemente de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 600 mg.

Preferiblemente, el agente de administración es 4-CNAB. Dado que la cantidad de agente de administración necesaria para administrar un agente activo en particular es variable, y la cantidad del agente activo requerida para producir un efecto terapéutico deseado también es variable, la proporción entre el agente activo y el agente de administración puede variar para diferentes combinaciones de agente activo / agente de administración. En ciertas formas de realización preferidas de la invención, en las que la composición farmacéutica oral incluye insulina como el agente activo, y el agente de administración es el compuesto 4-CNAB, la cantidad del agente de administración incluido en la composición farmacéutica puede ser de desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 600 mg de dicho agente de administración.

En ciertas formas de realización preferidas de la invención, la composición farmacéutica incluye insulina como el agente activo, y el agente de administración es la sal monosódica de 4-CNAB, la proporción entre la insulina [Unidades] y el agente de administración [mg] varía desde 10:1 [Unidades/mg] hasta 1:10 [Unidades/mg], preferiblemente, la proporción entre la insulina [Unidades] y el agente de administración [mg] varía desde 5:1 [Unidades/mg] hasta 0,5:1 [Unidades/mg].

La dosis preferidas de insulina en una única administración son desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 1.000 unidades de insulina USP, preferiblemente desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 400, más

preferiblemente desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 400, y aún más preferiblemente desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 300 unidades.

5 La proporción óptima entre la insulina y el agente de administración puede variar dependiendo del agente de administración. La optimización de la proporción entre la insulina y el agente de administración está en el conocimiento de los expertos en la técnica.

10 De acuerdo con la invención, en la que la composición farmacéutica incluye el compuesto 4-CNAB como el agente de administración y la insulina como el agente activo, la composición proporciona un pico plasmático de la concentración de agente de administración entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3 horas después de la administración oral. La composición farmacéutica incluye el compuesto 4-CNAB como el agente de administración y la insulina como el agente activo, y el pico de la concentración plasmática del agente de administración alcanzado es de desde aproximadamente 8.000 hasta aproximadamente 37.000 ng/ml.

15 El mecanismo por el cual el 4-CNAB facilita la absorción gastrointestinal de la insulina todavía no ha sido completamente esclarecido. La hipótesis de trabajo actual es que el 4-CNAB interactúa con la insulina no covalentemente, creando unas propiedades fisicoquímicas más favorables para la absorción. Esta hipótesis de trabajo es proporcionada únicamente con fines explicativos y no pretenden limitar la presente invención ni las reivindicaciones anexas en modo alguno.

20 En solicitudes de patente previas, tales como las mencionadas anteriormente de Emisphere Technologies, Inc., se desvelan estructuras de varios agente de administración, comparaciones entre su eficacia de absorción y su eficacia de administración, la preparación del agente de administración preferido 4-CNAB, su preparación para estudios con seres humanos y los datos relativos a estudios no clínicos y clínicos previos que implican al agente de administración 4-CNAB.

30 El agente de administración puede usarse directamente mezclándolo con la insulina no modificada antes de la administración, tanto en forma de polvo seco como por granulación en húmedo de ambos. A esta mezcla pueden añadirse otros excipientes farmacéuticamente aceptables. La mezcla puede entonces comprimirse o colocarse en cápsulas de gelatina blanda que contienen una dosis unitaria del agente activo y del agente de administración. Alternativamente, la mezcla del agente de administración / insulina puede prepararse como una disolución o una suspensión oral. No es necesario que el agente de administración y la insulina se mezclen entre sí antes de la administración, por lo que, en ciertas formas de realización, la dosis unitaria de insulina (con o sin otros excipientes farmacéuticamente aceptables) se administra por vía oral sin los agentes de administración de esta invención, y el agente de administración se administra por vía oral por separado (con o sin otros excipientes farmacéuticamente aceptables) antes, después o simultáneamente con la insulina.

40 En ciertas formas de realización preferidas, las formas de dosificación orales de la presente invención son sólidas. La insulina no modificada en forma de un polvo seco es estable, y en ciertas formas de realización preferidas simplemente se mezcla en una proporción deseable con el agente de administración. La mezcla de polvo seco puede introducirse después en cápsulas de gelatina, con o sin excipientes farmacéuticos opcionales. Alternativamente, la insulina no modificada en forma de polvo seco puede mezclarse con el agente de administración junto con excipientes farmacéuticos opcionales, y la mezcla puede comprimirse de acuerdo con los procedimientos de compresión estándar conocidos por los expertos habituales en la técnica.

45 Las formas de dosificación de la presente invención pueden producirse disolviendo en primer lugar la insulina y el agente de administración en una disolución o en disoluciones individuales. El disolvente será preferiblemente una disolución acuosa, pero pueden usarse disolventes orgánicos o mezclas de disolventes orgánicos acuosos cuando sea necesario para solubilizar el agente de administración. Si se usan dos disoluciones, se combinan la proporción de cada una necesaria para proporcionar la cantidad correcta de la insulina o del agente de administración y la disolución resultante puede secarse, mediante liofilización o un medio equivalente. En una forma de realización de la invención, la forma de dosificación oral puede secarse y rehidratarse antes de su administración oral.

50 Las mezclas de administración pueden prepararse, por ejemplo, mezclando una disolución acuosa del agente de administración con una disolución acuosa de insulina justo antes de su administración. Alternativamente, el agente de administración y la insulina pueden mezclarse durante el proceso de elaboración. Las disoluciones pueden contener opcionalmente aditivos tales como sales de tampón de fosfato, ácido cítrico, ácido acético, gelatina y goma de acacia.

60 En la disolución del agente de administración pueden incorporarse aditivos estabilizantes. Con algunos fármacos, la presencia de dichos aditivos promueve la estabilidad y la dispersibilidad del agente en disolución. Los aditivos estabilizantes pueden emplearse a una concentración que varía entre aproximadamente el 0,1 y el 5 % (P/V), preferiblemente aproximadamente el 0,5 % (P/V). Algunos ejemplos adecuados, pero no limitantes, de aditivos estabilizantes incluyen goma de acacia, gelatina, metil celulosa, polietilenglicol, ácidos carboxílicos y sales de los mismos y polilisina. Los aditivos estabilizantes preferidos son goma de acacia, gelatina y metil celulosa.

65

La cantidad del agente de administración en la presente composición es una cantidad de administración eficaz, y puede ser determinada para cualquier combinación de agente de administración / agente activo en particular mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

- 5 Las formas de dosificación orales de la presente invención, que contienen una mezcla de insulina y del agente de administración, 4-CNAB, o que contienen por separado la insulina y el agente de administración, pueden incluir materiales adicionales conocidos por los expertos en la técnica como excipientes farmacéuticos. Cualquier excipiente o ingrediente, incluyendo ingredientes farmacéuticos o excipientes. Dichos excipientes farmacéuticos incluyen, por ejemplo, los siguientes: agentes acidificantes (ácido acético, ácido acético glaciar, ácido cítrico, ácido
- 10 fumárico, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfórico diluido, ácido sulfúrico, ácido tartárico); propelentes de aerosoles (butano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, isobutano, propano, tricloromonofluorometano); desplazadores de aire (dióxido de carbono, nitrógeno); desnaturalizantes de alcoholes (benzoato de denatonio, metil isobutil cetona, octacetato de sacarosa); agentes alcalinizantes (disolución fuerte de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trolamina);
- 15 agentes antiaglutinantes (véase *deslizantes*); agentes antiespumantes (dimeticona, simeticona); conservantes antimicrobianos (cloruro de benzalconio, disolución de cloruro de benzalconio, cloruro de benceltonio, ácido benzoico, alcohol bencilico, butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, clorocresol, cresol, ácido deshidroacético, etilparabeno, metilparabeno, metilparabeno de sodio, fenol, alcohol feniletílico, acetato
- 20 fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, propilparabeno, propilparabeno de sodio, benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, timol); antioxidantes (ácido ascórbico, palmitato de acorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, excipiente de tocoferoles); agentes tamponantes (acético ácido, carbonato de amonio,
- 25 fosfato de amonio, ácido bórico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fosfórico, citrato de potasio, metafosfato de potasio, fosfato de potasio monobásico, acetato de sodio, citrato de sodio, disolución de lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico); lubricantes para cápsulas (véase *lubricantes para comprimidos y cápsulas*); agentes quelantes (edetato de disodio, ácido etilendiaminotetraacético y sales, ácido edético); agentes de recubrimiento (carboximetil celulosa de sodio, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, etil celulosa, gelatina, esmalte farmacéutico, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa,
- 30 copolímero de ácido metacrílico, metil celulosa, polietilenglicol, acetato ftalato de polivinilo, shellac, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnaúba, cera microcristalina, ceína); colorantes (caramelo, rojo, amarillo, negro o mezclas, óxido férrico); agentes complejantes (ácido etilendiaminatetraacético y sales (EDTA), ácido edético, etanolmida del ácido gentísico, sulfato de oxiquinolina); desecantes (cloruro de calcio, sulfato de calcio, dióxido de silicio); agentes emulsionantes y/o solubilizantes (acacia, colesterol, dietanolamina (coadyuvante), monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, lecitina, mono y diglicéridos, monoetanolamina (coadyuvante), ácido oleico (coadyuvante), alcohol oleílico (estabilizante), poloxámero, estearato de polioxietileno 50, aceite de polioxil ricino 35, aceite de polioxil ricino 40 hidrogenado, polioxil 10 oleil éter, polioxil 20 cetoestearil éter, estearato de polioxil 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, diacetato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, lauril
- 40 sulfato de sodio, estearato de sodio, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, ácido esteárico, trolamina, cera emulsionantes); auxiliares de filtración (celulosa en polvo, tierra silícea purificada); aromas y perfumes (anetol, benzaldehído, etil vainillina, mentol, salicilato de metilo, glutamato monosódico, aceite de azahar, menta, aceite de menta, licor de menta, aceite de rosa, aceite de rosa más fuerte, timol, tintura de bálsamo de tolú, vainilla, tintura de vainilla, vainillina); agentes deslizantes y/o
- 45 antiaglutinantes (silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco); humectantes (glicerina, hexilenglicol, propilenglicol, sorbitol); plastificantes (aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, ftalato de dietilo, glicerina, monoglicéridos mono y diacetilados, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo); polímeros (por ejemplo, acetato de celulosa, alquil celulosas, hidroxialquil celulosas, polímeros y copolímeros acrílicos); disolventes (acetona, alcohol, alcohol diluido, hidrato de amileno, benzoato de bencilo, alcohol butílico, tetracloruro de carbono, cloroformo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, acetato de etilo, glicerina, hexilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol metílico, cloruro de metileno, metil isobutil cetona, aceite mineral, aceite de cacahuete, polietilenglicol, carbonato de propileno, propilenglicol, aceite de sésamo, agua para inyección, agua estéril para inyección, agua estéril para irrigación, agua purificada); absorbentes (celulosa en polvo, carbón vegetal, tierra silícea purificada); absorbentes de dióxido de carbono (cal de hidróxido de bario, cal soldada); agentes espesantes (aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetostearílico, alcohol cetílico, cetil ésteres de cera, grasa sólida, parafina, excipiente de polietileno, alcohol estearílico, cera emulsionante, cera blanca, cera amarilla); agentes suspensores y/o
- 50 incrementadores de la viscosidad (acacia, goma de agar, ácido alginico, monoestearato de aluminio, bentonita, bentonita purificada, magma de bentonita, carbómero 934p, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, carboximetil celulosa de sodio 12, carragenano, celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio,
- 60 dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, silicato de magnesio y aluminio, metil celulosa, pectina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, povidona, alginato de propilenglicol, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio, tragacanto, goma xántica); agentes edulcorantes (aspartamo, dextratos, dextrosa, excipiente de dextrosa, fructosa, manitol, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, sorbitol, disolución de sorbitol, sacarosa, azúcar compresible, azúcar en polvo, jarabe);
- 65 aglutinantes para comprimidos (acacia, ácido alginico, carboximetil celulosa de sodio, celulosa microcristalina, dextrina, etil celulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, óxido de

polietileno, povidona, almidón pregelatinizado, jarabe); diluyentes de comprimidos y/o de cápsulas (carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, azúcar en polvo); disgregantes de comprimidos (ácido algínico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, cospovidona, polacrillin potasio, glucolato sódico de almidón, almidón, almidón pregelatinizado); lubricantes de comprimidos y/o de cápsulas (estearato de calcio, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, aceite mineral ligero, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, ácido esteárico purificado, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de cinc); agente de tonicidad (dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio, cloruro de sodio); Vehículo: aromatizado y/o edulcorado (elixir aromático, elixir compuesto de benzaldehído, elixir iso-alcohólico, agua de menta, disolución de sorbitol, jarabe, jarabe de bálsamo de tolú); Vehículo: oleaginoso (aceite de almendras, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, aceite mineral ligero, alcohol miristílico, octilododecanol, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite pérsico, aceite de sésamo, aceite de semilla de soja, escualano); Vehículo: portador sólido (esferas de azúcar); Vehículo: estéril (agua bacteriostática para inyección, cloruro sódico bacteriostático para inyección); incrementadores de la viscosidad (véase *agente suspensor*); agente repelente de agua (ciclometicona, dimeticona, simeticona); y agente humectante y/o solubilizante (cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato de sodio, nonoxinol 9, nonoxinol 10, octoxinol 9, poloxámero, aceite de ricino de polioxil 35, polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado, estearato de polioxil 50, polioxil 10 oleíl éter, polioxil 20, éter cetostearílico, estearato de polioxil 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, monolaureato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monostearato de sorbitano, tiloxapol). Esta lista no pretende ser exclusiva, sino que es meramente representativa de las clases de excipientes y de los excipientes en particular que pueden usarse en las formas de dosificación orales de la presente invención.

Después de su administración, la insulina presente en la forma de dosificación unitaria es absorbida en la circulación. La biodisponibilidad de la insulina se evaluó fácilmente midiendo una actividad farmacológica conocida en la sangre, por ejemplo, una disminución en la glucosa sanguínea. Otros efectos fisiológicos adicionales de la insulina pueden ser medidos mediante el uso de pruebas, por ejemplo, la medición de la concentración plasmática de péptido C. Alternativamente puede medirse directamente los niveles circulantes de la propia insulina. De forma análoga, pueden medirse los niveles de 4-CNAB o de otro agente de administración en la sangre.

Con objeto de que esta invención pueda comprenderse mejor se establecen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen el propósito de ilustrar únicamente y no deben ser interpretados como limitantes del ámbito de la invención en modo alguno.

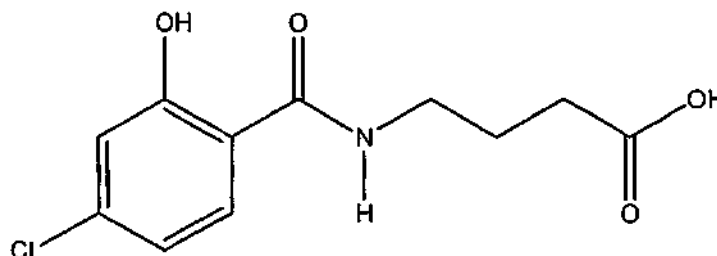
Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Con objeto de que esta invención pueda comprenderse mejor se establecen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen el propósito de ilustrar únicamente y no deben ser interpretados como limitantes del ámbito de la invención en modo alguno.

EJEMPLO 1

Preparación del agente de administración 4-CNAB

El compuesto correspondiente a la siguiente estructura puede prepararse como se describe a continuación:



Se añadió ácido 4-clorosalicílico (10,0 g, 0,0579 mol) a un matraz de fondo redondo de un cuello de 250 ml que contenía aproximadamente 50 ml de cloruro de metileno. Se comenzó la agitación y se continuó durante el resto de la reacción. Se añadió en porciones al matraz el agente de acoplamiento 1,1-carbonildiimidazol (9,39 g, 0,0579 mol) en forma de un sólido. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos después de haber añadido todo el agente de acoplamiento, y se añadió clorhidrato de etil-4-aminobutirato (9,7 g, 0,0579 mol) al matraz con agitación. Después, se añadió gota a gota trietilamina (10,49 ml, 0,0752 mol) desde un embudo de adición. El embudo de adición se aclaró con cloruro de metileno. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche.

La reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con HCl 2 N, y se formó una emulsión. La emulsión se dejó reposar durante dos días y después se filtró a través de celita en un embudo de vidrio sinterizado. El filtrado se puso de nuevo en un embudo de decantación para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, que después se filtró y el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria. El material sólido resultante se hidrolizó con NaOH 2 N, se almacenó durante una noche y refrigerado y después se detuvo la hidrólisis. La disolución se acidificó con HCl 2 N y los sólidos que se formaron se aislaron, se secaron a vacío y se recrystalizaron dos veces mediante el uso de metanol / agua. Los sólidos precipitaron durante una noche y se aislaron y secaron. Los sólidos se disolvieron en NaOH 2 N y el pH de la muestra se llevó a pH 5 con HCl 2 N. Los sólidos se recogieron y una HPLC reveló un único pico. Estos sólidos se recrystalizaron después en metanol / agua, se aislaron y después se secaron a vacío, produciendo 4,96 g (33,0 %) de ácido 4-(4 cloro-2-hidroxibenzoil) aminobutírico, (C₁₁H₁₂ClNO₄; peso molecular de 257,67). Se determinó un punto de fusión de 131 - 133 °C. El análisis de combustión reveló el siguiente contenido: %C: 51,27 (calculado), 51,27 (encontrado); %H: 4,69 (calculado), 4,55 (encontrado); %N: 5,44 (calculado), 5,30 (encontrado). El análisis mediante RMN-H de Protón reveló: (d₆-DMSO): d 13,0, s, 1H (COOH); d 12,1, s, 1H (OH); d 8,9, t, 1H (NH); d 7,86, d, 1H (H en orto de la amida); d 6,98, d, 1H (H en orto del fenol OH); d 6,96, d, 1H, (H en meta de la amida); d 3,33, m, 2H (CH₂ adyacente al NH); d 2,28, t, 2H (CH₂ adyacente al COOH); d 1,80, m, 2H (CH₂ alifático en beta del NH y CH₂ en beta del COOH).

Preparación del 4-CNAB para estudios con seres humanos

Se elaboró 4-CNAB para las dosis de seres humanos (N-(4-clorosaliciloil)-4-amino-butirato monosódico) según las condiciones de buenas prácticas de elaboración (GMP) en Regis Technologies, Inc. (Morton Grove, IL) de acuerdo con los métodos de la Publicación Internacional N° WO 00/46182 excepto porque como material de partida se usó ácido 4-clorosalicílico (adquirido en Ihara Chemical Industry Co. Inc, Ltd., Tokio, Japón, y en Aapin Chemicals Ltd., Oxfordshire, Reino Unido) y se convirtió en la amida a través de un metil éster mediante el uso de 0,14 equivalentes de ácido sulfúrico en metanol y después aproximadamente 4 equivalentes de amonio en metanol. El agente de alquilación usado fue etil-4-bromobutirato.

Se elaboró la sal monosódica de 4-CNAB de acuerdo con el siguiente método a una escala de 40 kilogramos. Se cargó el ácido libre de 4-CNAB (500 g, 1,94 mol, FW = 257,67) en un matraz de fondo redondo de cinco cuellos de 22 l. El matraz estaba equipado con un agitador de cabeza, una lectura de temperatura por termopar, un condensador de reflujo y una funda calefactora, y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetona de calidad analítica (13 l) al reactor y la mezcla se agitó. La mezcla de 4-CNAB / acetona se calentó a 50° C para disolver cualquier sólido. Se consiguió una disolución brumosa de color marrón.

Se bombeó la disolución a 50° C a través de un filtro de presión caliente (revestido con papel de filtro Whatman #1, - 5 micrómetros, área de 18,5 pulgadas cuadradas) en un reactor limpio de 22 l para eliminar el cloruro de sodio y otros insolubles. La presión a lo largo del filtro cayó hasta aproximadamente 20 psig al final de la filtración. El reactor que contenía el filtrado de color amarillo claro se agitó y se calentó. A 50° C se retiró el reactor del calor.

El filtrado claro se cargó con una disolución de hidróxido sódico al 50 % (155 g, 1,94 mol) lo más rápidamente posible, mientras se mantenía una agitación vigorosa. (Una sobrecarga daría como resultado la indeseable formación de las sales disódicas insolubles. Es preferible una ligera infracarga porque el ácido libre se elimina durante la etapa final de filtración). La mezcla de reacción exotermizó a aproximadamente 52° C. Se formaron precipitados y el producto gelificó antes de volverse transparente de nuevo.

Después de haber completado la adición de la base y haber elevado la temperatura, la disolución se volvió turbia y aumentó su viscosidad. La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas a 60° C, mientras se agitaba vigorosamente. La mezcla de reacción continuó espesándose, formando grumos sólidos. La suspensión se volvió de color rosa claro y espumó. El contenido del reactor se enfrió hasta la temperatura ambiente durante entre 3 y 4 horas. La temperatura ambiente se mantuvo durante 30 minutos. Los sólidos precipitados se aislaron con un embudo de filtración. El producto aislado no se lavó. La sal monosódica del 4-CNAB resultante se secó a vacío a entre 40 y 50° C durante entre 16 y 24 horas para dar 490 gramos (1,75 mol, 90 % de rendimiento, FW = 279,65).

La insulina para la inyección subcutánea era la insulina para inyección HUMULIN® R de Eli Lilly and Company (Indianapolis, IN).

Se prepararon como sigue cápsulas que contenían, todas, 200 mg de 4-CNAB y 150 unidades de insulina USP. En primer lugar se preparó la cantidad total del material del agente de administración necesaria para rellenar las cápsulas sólo con un agente de administración, y la composición de las cápsulas con agente de administración más insulina se preparó pesando 3.160 g de 4-CNAB. Los 3.160 g de 4-CNAB se molieron entonces con un molino Quadro *comilo*, *modelo* 197S con un número de tamiz 2A 050 G 037 19 136 (1.270 micrómetros). Después, se pasaron 1.029 g del 4-CNAB molido a través de un tamiz de malla #35. Entonces, se transfirió el material tamizado a una carcasa de 4 cuartos y se mezcló mediante el uso de, por ejemplo, una mezcladora en V, a 25 rpm durante 10,2 minutos. El material mezclado resultante se usó para rellenar las cápsulas. En este caso se usó un rellenador de cápsulas Fast Cap con una bandeja de encapsulación Fast Cap de tamaño 3. Las cápsulas vacías pesaban aproximadamente 48 mg y se rellenó cada una con un peso de relleno medio de 205,6 mg de 4-CNAB solo. Por lo

tanto, la dosis de las cápsulas sólo con el agente de administración era de 205,6 mg.

Las composiciones de insulina se prepararon dispensando en primer lugar 31,8 g de insulina-cinc cristalina recombinante humana (potencia de 26,18 Unidades por mg) (derivado de proinsulina (ADN de origen recombinante) calidad USP) de Eli Lilly and Company (Indianapolis, IN) en una bolsa de plástico del tamaño apropiado. Después se añadieron adiciones secuenciales de 30 g del 4-CNAB molido y tamizado a la bolsa hasta que se habían añadido aproximadamente 510 g. La bolsa se mezcló concienzudamente después de cada adición de 30 g de 4-CNAB mediante agitación e inversión. Con objeto de añadir y mezclar los siguientes 532,5 g de 4-CNAB, los 541,8 g de la mezcla de insulina y 4-CNAB se transfirieron a una mezcladora en V y se mezclaron de nuevo a 25 rpm durante 10,2 minutos. Después se añadió el resto del 4-CNAB a la mezcladora y se mezcló la mezcla completa en la mezcladora a 25 rpm durante 10,2 minutos. Finalmente, la composición resultante se dispensó como se ha descrito anteriormente en cápsulas vacías. Las cápsulas finales contenían una media de 5,7 mg de insulina (equivalentes a 150 unidades de insulina) y 200,5 mg de 4-CNAB, una proporción de 1:57,3 de insulina:4-CNAB. Se analizaron múltiples muestras de la mezcla final mediante HPLC para verificar la uniformidad, y se encontró que eran uniformes.

EJEMPLO 2

Estudios previos no clínicos con 4-CNAB y con insulina / 4-CNAB

Se evaluó la seguridad y la toxicidad de la presente invención que comprende composiciones de insulina y el agente de administración 4-CNAB en un programa no clínico que incluía un cribado farmacológico, un perfil farmacocinético y evaluaciones de toxicidad en ratas y en monos. En general, las respuestas fisiológicas animales al 4-CNAB solo y a insulina / 4-CNAB eran comparables. Los estudios farmacocinéticos en ratones, ratas y monos han demostrado que el 4-CNAB es rápidamente absorbido después de su administración oral, y subsiguientemente eliminado del cuerpo. El 4-CNAB no mostró ninguna actividad potencial en ninguno de los objetivos moleculares primarios evaluados en ensayos de cribado de unión a receptor. Se han realizado cuatro estudios de genotoxicidad con el 4-CNAB, con ningún hallazgo positivo. Basándose en los estudios de toxicidad de dosis repetidas orales de 14 días, se estimó que el NOAEL (nivel sin efectos adversos) era de 500 mg/kg en ratas Sprague-Dawley, y de 400 mg/kg en monos rhesus.

En los estudios toxicológicos se evaluaron dosis del 4-CNAB de entre 400 mg y 2.000 mg. Después de los estudios de toxicidad de dosis repetidas orales de 14 días en ratas y monos, el nivel estimado sin efectos adversos (NOAEL) para el 4-CNAB era de 500 mg/kg en ratas Sprague-Dawley y de 400 mg/kg en monos rhesus; por lo tanto, el mono parecía ser la especie más sensible. La mayor dosis propuesta de 2.000 mg de 4-CNAB en el hombre (< 30 mg/kg) es de 12 - 16 veces menor que la del NOAEL en monos (es decir, NOAEL = 400 mg/kg de 4-CNAB solo y junto con 15 U/kg de insulina). La biodisponibilidad absoluta de la insulina en monos era de aproximadamente el 1 % o menos. En los estudios toxicológicos no se encontraron hallazgos en ratas atribuidos a la insulina a un nivel de dosis oral de 15 U/kg junto con dosis de 4-CNAB tan altas como de 2.000 mg/kg. En monos, una dosis de insulina de 15 U/kg se asociaba con un único episodio hipoglucémico junto con una dosis de 4-CNAB de 1.200 mg/kg en un mono; no hubo efectos a 15 U/kg de insulina junto con dosis menores.

Los estudios no clínicos en ratas y en monos demostraron que, en el intervalo ensayado, la absorción de insulina aumenta al aumentar la dosis de 4-CNAB. De forma análoga, para una dosis fija de 4-CNAB, la absorción de insulina aumenta al aumentar la dosis de insulina. Se evaluó la absorción oral de insulina en ratas con dosis variables tanto de insulina como de 4-CNAB. Se observaron unos aumentos significativos en las concentraciones séricas de insulina tras la administración de insulina a las dosis de 4,55, 6,5, 9,75 y 13 Unidades/kg en presencia de una dosis fija de 4-CNAB (200 mg/kg). Los picos medios de los niveles séricos de insulina fueron de 31, 44, 85 y 132 mU/ml, respectivamente. La absorción de insulina era dependiente de la dosis y aumentaba al aumentar la dosis de insulina. La administración oral de disoluciones acuosas de insulina sola (13 Unidades/kg) o de 4-CNAB solo (200 mg/kg) no dio como resultado ningún aumento significativo en los niveles séricos de insulina. También se observaron unos aumentos significativos en las concentraciones séricas de insulina tras la administración de 4-CNAB a las dosis de 50, 100, 200 y 300 mg/kg en presencia de una dosis fija de insulina (13 Unidades/kg). Los picos medios de los niveles séricos de insulina fueron de 9, 39, 103 y 157 mU/ml, respectivamente. La absorción de insulina era dependiente de la dosis y aumentaba al aumentar la dosis de 4-CNAB.

Basándonos en la anterior información no clínica, se seleccionó una dosis inicial de insulina de 150 Unidades de insulina USP (lo que es aproximadamente 7 veces menos que la dosis sin efecto de 15 U/kg en monos).

EJEMPLO 3

Este ejemplo describe el procedimiento de preparación de cápsulas de insulina / 4-CNAB. En primer lugar se tamizó el 4-CNAB según se había preparado anteriormente a través de un tamiz de malla 35. La cantidad requerida del 4-CNAB tamizado se pesó y se mantuvo en una bandejilla de pesar cubierta. La cantidad requerida de insulina se pesó y se mantuvo en una bandejilla de pesar cubierta.

La insulina anterior se tamizó a través de un tamiz de malla 35 en el mismo mortero, y se tamizaron aproximadamente 2,0 gramos del 4-CNAB anterior sobre la insulina mediante el uso del mismo tamiz de malla 35. El contenido del mortero se mezcló mediante una leve trituración durante aproximadamente 3 minutos con una mano de mortero de vidrio, usando una espátula para raspar si era necesario. El 4-CNAB anterior se continuó tamizando a través del mismo tamiz de malla 35 en pequeñas porciones equivalentes al volumen de material del mortero. Después de cada adición, el contenido del mortero se mezcló durante aproximadamente 3 minutos.

Después de la adición final, el contenido del mortero se mezcló mediante una leve trituración con una mano de mortero de vidrio durante aproximadamente 2 minutos, usando una espátula para raspar si era necesario. La mezcla final se transfirió a una bandejilla de pesar para el rellenado de las cápsulas y las cápsulas se rellenaron a mano.

EJEMPLO 4

En este ejemplo se administraron por vía oral las cápsulas de insulina oral a 20 sujetos humanos con diabetes por la noche antes de acostarse.

El fundamento de la administración nocturna es como sigue. Los estudios clínicos referidos en este documento con insulina oral en pacientes diabéticos de tipo 2 de mostraron un efecto hipoglucémico de corta duración. Esto indica probablemente que la semivida de la insulina circulante sistémica proporcionada por la insulina oral es corta con objeto de afectar a la eliminación disposición periférica de glucosa. Se hipotetizó que la insulina administrada por vía oral podría tener, sin embargo, un efecto más profundo sobre la producción hepática de glucosa, que es responsable de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas, debido a la administración portal de la insulina oral. Este estudio fue por lo tanto para determinar si el efecto metabólico de la insulina administrada por vía oral es más prolongado que la semivida real de la insulina en plasma.

En los diabéticos de tipo 2, los niveles sanguíneos de glucosa están a menudo elevados después de un ayuno de una noche, posiblemente debido a la producción sin restricciones de glucosa por parte del hígado como resultado de una combinación de resistencia a la insulina y una insuficiente secreción de insulina, lo que es la característica de la enfermedad. Los niveles sanguíneos elevados de glucosa pueden dar lugar a un ciclo vicioso que perpetúa la gravedad de un estado diabético, ya que si la glucosa sanguínea está elevada durante un periodo prolongado de tiempo, es posible un correspondiente "desgaste natural" de las células del páncreas que secretan la insulina para regular los niveles de glucosa. Por lo tanto, si un tratamiento moderara la función celular de producción de insulina, este "descanso" de las células podría proporcionar una protección a largo plazo frente al desarrollo de una diabetes sintomática o la progresión desde una diabetes no dependiente de insulina a una diabetes dependiente de insulina. Por lo tanto se propuso estudiar el efecto de la insulina oral nocturna sobre la producción hepática de glucosa, y por lo tanto, la glucosa sanguínea en ayunas.

De acuerdo con lo anterior, este ejemplo refiere los resultados de un estudio abierto, de dosis única y cruzado que compara la seguridad de una formulación de insulina / 4-CNAB administrados por vía oral en dos grupos de sujetos con diabetes sacarina de tipo 2 -- uno en ayunas y otro con una comida estándar. Los objetivos eran (1) comparar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia de insulina / 4-CNAB administrados por vía oral en sujetos diabéticos de tipo 2 en ayunas, y (2) comparar los niveles sanguíneos de glucosa, de insulina y del péptido C después de una comida estándar con dieta o una medicación habitual, con los niveles sanguíneos de glucosa, de insulina y del péptido C después de una comida estándar con insulina / 4-CNAB.

El objetivo de este ejemplo es la evaluación de la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia de insulina / 4-CNAB administrados por vía oral al acostarse en sujetos diabéticos de tipo 2. El propósito del estudio era determinar si la administración de insulina oral al acostarse podría ejercer algún efecto sobre la homeostasis de glucosa en ayuno de una noche y la secreción de insulina. El modo de acción propuesto (por ejemplo, la supresión de la producción hepática de glucosa, y por lo tanto la prevención del daño o incluso de la muerte de las células beta, dando lugar a una exacerbación de la disfunción en la producción de insulina) era la base para el diseño del estudio.

En la primera parte del estudio participaron en el estudio 24 sujetos humanos diabéticos (pacientes) con una edad de 35 - 70 años, con unos niveles elevados de glucosa sanguínea en ayunas pero por lo demás con un buen estado de salud general según su historial clínico, el examen físico y los estudios clínicos de laboratorio, y fueron estudiados en el estado de ayuno de una noche en dos ocasiones, separadas por un intervalo de al menos 7 días. Los sujetos que estaban tomando fármacos antidiabéticos, por ejemplo, acarbose o metformina, no tomaron su medicación 24 horas antes del inicio del ensayo. Se estudiaron las siguientes condiciones de tratamiento:

- Grupo 1: doce (12) sujetos diabéticos de tipo 2: (a) sujetos en ayunas con insulina oral / 4-CNAB, y (b) sujetos en ayunas con cápsulas vacías.
- Grupo 2: doce (12) sujetos diabéticos de tipo 2: (a) comida estándar con una medicación habitual, y (b) insulina humana / 4-CNAB oral antes de la comida estándar.

En la segunda parte del estudio, relativa a la seguridad de insulina / 4-CNAB administrados por vía oral al acostarse, sólo participaron veinte de los veinticuatro sujetos, no siendo incluidos los cuatro sujetos adicionales debido a

consideraciones logísticas. Estos veinte sujetos tomaron las cápsulas orales de insulina por la noche antes de irse a dormir. El ensayo tuvo lugar en la casa del sujeto, y el fundamento para realizar el ensayo en el propio entorno del paciente se basaba en el hecho de que la homeostasis de la glucosa se refleja mejor cuando se realiza en un entorno familiar, ya que la homeostasis de la glucosa cambia significativamente con una hospitalización.

Se midieron los niveles en ayunas de glucosa, insulina y péptido C a las 7:00 a.m. durante tres días para establecer los niveles iniciales. Durante dos noches y mañanas sucesivas antes de tomar la cápsula, los sujetos midieron sus niveles de glucosa con un glucómetro (suministrado). Si los niveles de glucosa en ayunas del sujeto eran > 120 mg/dl las primeras dos mañanas, el sujeto tomaba las cápsulas de insulina la tercera noche. Si en las dos primeras mañanas sucesivas los niveles sanguíneos en ayunas del paciente no eran mayores de 120 mg/dl, entonces el paciente era descartado del estudio y se realizaban todos los procedimientos finales del estudio según el protocolo.

Los sujetos tomaban sus cenas habituales en casa, como cada noche, entre las 7:00 y las 8:00 P.M. Si los sujetos tomaban habitualmente medicación para la diabetes (por ejemplo, metformina o acarbosa) la tomaron a sus dosis habituales. A las 11:00 p.m. (al menos dos horas después de cenar), los sujetos tomaron una dosis de la insulina oral que contenía los siguientes ingredientes: 300 mg de 4-CNAB e insulina de acuerdo con la dosis (200 - 400 U) que recibía el sujeto durante la primera fase del ensayo. Si el sujeto había recibido 200 U de insulina en la primera fase del ensayo y no había ninguna disminución en el nivel sanguíneo de glucosa (reducción $< 15\%$), ese sujeto recibía ahora 300 U de insulina. Si el sujeto había recibido 300 U de insulina en la primera fase del ensayo y no había ninguna disminución en el nivel sanguíneo de glucosa (reducción $< 15\%$), ese sujeto recibía ahora 400 U de insulina. Ninguno de los sujetos recibió más de 400 U de insulina. Las cápsulas se prepararon mediante AAI y habían demostrado estabilidad.

Se comprobaron los niveles sanguíneos de glucosa de los sujetos con un glucómetro antes de que los sujetos tomaran la medicación. Además, se extrajo sangre para comprobaciones adicionales de los niveles sanguíneos de glucosa, de insulina y de péptido C. Había zumo de naranja fácilmente disponible para el tratamiento en el improbable caso de hipoglucemia. Durante el sueño los sujetos llevaban un Glucowatch (que monitoriza la glucosa sanguínea y mide y registra los niveles sanguíneos de glucosa a intervalos regulares), que está equipado con una alarma que se dispara cuando los niveles sanguíneos de glucosa alcanzan unos niveles sanguíneos de glucosa predeterminados (niveles hipoglucémicos) determinados por el investigador o por el paciente. Por la mañana (por ejemplo, a las 7:00 a.m.), se comprobaron los niveles sanguíneos de glucosa del sujeto con el glucómetro, y se extrajeron muestras sanguíneas adicionales para comprobar adicionalmente los niveles sanguíneos de glucosa, de insulina y de péptido C. Las muestras sanguíneas de la noche anterior se almacenaban en el frigorífico de casa, y por la mañana la enfermera llevaba las muestras de sangre (de la noche y de la mañana) al laboratorio para su análisis.

Los resultados del estudio de insulina oral nocturna presentados como el ejemplo de este documento (glucosa, insulina y péptido C en sangre en ayunas medidos aproximadamente a las 7:00 a.m. y comparados con los niveles iniciales del propio paciente) se establecen en las Figuras 1 - 5. Los resultados son notificados por el paciente con los valores numéricos de las Figuras 1 y 2 ($\mu\text{U}/\text{ml}$), y están representados gráficamente en las Figuras 3 - 5. La Figura 1 muestra los datos sanguíneos de glucosa, insulina y péptido C recogidos por la mañana después de la dosis nocturna de insulina / 4-CNAB para cada sujeto en comparación con los niveles iniciales del propio paciente, y la Figura 2 muestran los datos de la insulina y del péptido C recogidos por la noche antes de la dosificación nocturna de insulina y 4-CNAB para cada sujeto. Las Figuras 3 - 5 son gráficos de barras que muestran el efecto de la dosificación nocturna de insulina / 4-CNAB sobre la concentración sanguínea de glucosa, la concentración sanguínea de péptido C y la concentración sanguínea de insulina, respectivamente.

El aumento en el nivel de insulina apareció 10 - 30 minutos después de la ingestión de las cápsulas y precedió a la caída en el nivel de glucosa. El 4-CNAB mostró una rápida absorción, con un pico de concentración aproximadamente 30 minutos después de la administración. No se produjeron efectos adversos graves en el transcurso del estudio, y el 4-CNAB era bien tolerado.

El estudio de una noche demostró que el efecto metabólico de una única dosis oral de insulina todavía era apreciable por la mañana, es decir, aproximadamente ocho horas después de la administración. Como resultado de la dosis nocturna, había una disminución en la producción sanguínea de glucosa desde el hígado. Como se muestra en la Figura 2 (efecto sobre la glucosa sanguínea), no había ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los niveles sanguíneos de glucosa iniciales y los niveles sanguíneos de glucosa en los pacientes tras la administración nocturna de las cápsulas de insulina orales. La glucosa sanguínea medida la mañana después de la administración disminuyó en un 6 % con respecto a los niveles iniciales, es decir, desde $133,78 \pm 40,53$ mg/dl hasta $125,78 \pm 42,99$ ($p = 0,017$). Los sujetos que recibieron la cápsula de insulina / 4-CNAB con su comida estándar mostraron el mismo nivel sanguíneo de glucosa después de una comida estándar que con una medicación habitual tal como acarbosa o metformina.

Por otro lado, en todos los pacientes se detectó una reducción estadísticamente significativa en el péptido C y la insulina por la mañana (mientras que los niveles de glucosa no se habían alterado estadísticamente significativamente). Una disminución compensadora coherente en los niveles del péptido C desde los niveles

iniciales en una media del 24 %, es decir, desde $2,69 \pm 0,88$ ng/ ml hasta $2,04 \pm 0,71$ ($p < 0,001$) indicó que había menos actividad en las células beta que secretan la insulina producida endógenamente. Los niveles plasmáticos de insulina se redujeron en una media del 33 %, es decir, desde $13,90 \pm 6,44$ μ U/ ml hasta $9,35 \pm 4,52$ ($p < 0,001$). Estos resultados están representados gráficamente en las Figuras 3 y 4, respectivamente. La absorción de insulina provocó por lo tanto una caída estadísticamente significativa en el nivel del péptido C, indicando una disminución en la secreción endógena de insulina debida a una disminución en la demanda de insulina resultante de una disminución en la salida hepática de glucosa.

Por lo tanto, la administración de insulina nocturna provocó una reducción en el nivel plasmático de insulina la mañana posterior a la ingestión de la cápsula de insulina / 4-CNAB en comparación con el medido las dos mañanas en las que los sujetos vinieron a la clínica para la primera etapa del ensayo. La dosificación nocturna de insulina oral dio como resultado una supresión durante una noche de la demanda de insulina en ayunas y puede mejorar la sensibilidad a la insulina (glucemia en ayunas no modificada con una reducción de la hiperinsulinemia sistémica).

La interpretación de estos resultados es que un "refuerzo" de insulina exógena por la noche permite que las células beta de los pacientes descansen y produzcan menos insulina para conseguir el mismo nivel glucémico. La implicación clínica sugerida es que si dicho tratamiento (insulina oral al acostarse) se administrara solo, es probable que se modere la función de las células beta, ya que éstas se vuelven disfuncionales (y finalmente mueren de agotamiento y/o por toxicidad de glucosa. Esta significación está apoyada por varios estudios notificados que han demostrado que interviniendo "agresivamente" con insulina en las etapas tempranas de la enfermedad (tal como la IGT o la etapa de "tolerancia alterada a la glucosa"), proporcionando insulina incluso durante un corto tiempo, tal como una duración de dos semanas, este "descanso" para las células puede proporcionar una protección a largo plazo frente al desarrollo de una diabetes sintomática.

En este estudio se observó adicionalmente que ninguno de los pacientes tenía un episodio hipoglucémico clínicamente significativo a pesar del hecho de que se administrara la insulina a los pacientes en estado de ayunas y con ayuno continuado. Este resultado apoya la conclusión de que la administración de formulaciones orales de insulina según se describe en este documento será más segura en términos de hipoglucemia que la administración de insulina a través de una vía no oral (portal).

Aunque en este documento hemos descrito anteriormente varias formas de realización de esta invención, es apreciable que nuestras construcciones básicas pueden ser alteradas para proporcionar otras formas de realización que utilizan los procesos y las composiciones de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el ámbito de esta invención está definido por las reivindicaciones anexas al mismo más que por las formas de realización específicas que han sido presentadas anteriormente en este documento a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Uso de insulina para la preparación de un medicamento para su administración oral para

- (i) moderar profilácticamente la función de las células beta en un paciente que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana
 (ii) prevenir la muerte o la disfunción de las células beta en un paciente que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana;
 (iii) proteger a largo plazo a un paciente que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana frente al desarrollo de una diabetes sintomática; o
 (iv) retrasar la aparición de una diabetes sintomática o dependiente de insulina en un paciente que tiene una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana;
 comprendiendo el medicamento una dosis terapéuticamente eficaz de insulina y del agente de administración ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino] butanoico, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para facilitar la absorción de la insulina en el tracto gastrointestinal, en donde el medicamento se administra al paciente al acostarse o un poco antes y al menos una hora después de la última comida del día.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que el paciente es un roedor, un perro, un gato, una oveja, un cerdo, una vaca, un caballo o un ser humano.

3. El uso de la reivindicación 2, en el que el paciente es un ser humano.

4. El uso de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el medicamento se administra de forma crónica.

5. El uso de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en el que el medicamento se administra por la noche durante al menos dos semanas.

6. El uso de la reivindicación 2, que proporciona una disminución de los niveles de insulina matutinos o en ayunas de al menos aproximadamente el 20 %, o que consigue una reducción terapéuticamente eficaz en la glucosa sanguínea después de la administración oral a un paciente diabético humano, y que proporciona una proporción entre la concentración de insulina en la vena porta y en sangre periférica de desde aproximadamente 2,5:1 hasta aproximadamente 6:1.

7. El uso de la reivindicación 2, en el que dicho medicamento está en forma de un sólido.

8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dosis de insulina contenida en la forma de dosificación es de desde aproximadamente 50 Unidades hasta aproximadamente 600 Unidades (desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 23 mg).

9. El uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dosis de insulina no modificada es de desde aproximadamente 100 Unidades (3,8 mg) hasta aproximadamente 400 Unidades (15,3 mg) de insulina.

10. El uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dosis de insulina no modificada es de desde aproximadamente 150 Unidades (5,75 mg) hasta aproximadamente 300 Unidades (11,5 mg).

11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento comienza a administrar la insulina en la circulación portal (mediante la absorción a través de la mucosa del tracto gastrointestinal) para conseguir un nivel pico en aproximadamente 30 minutos o menos.

12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho medicamento es para el tratamiento de un paciente con una tolerancia alterada a la glucosa o una diabetes sacarina en etapa temprana, en el que la disminución en los niveles del péptido C se consigue en dicho paciente cuando dicho nivel del péptido C se mide aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina, y en el que dichos niveles de péptido C, cuando se miden, han disminuido en una media de aproximadamente el 24 %.

13. El uso de la reivindicación 12, en el que los niveles plasmáticos de insulina están reducidos cuando se miden aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina, y en el que dichos niveles plasmáticos de insulina están reducidos en una media de aproximadamente el 33 % cuando se miden aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina.

14. El uso de las reivindicaciones 12 ó 13, en el que los niveles sanguíneos de glucosa están reducidos cuando se miden aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina, y en el que dichos niveles sanguíneos de glucosa están reducidos en una media de aproximadamente el 6 % cuando se miden aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina.

15. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 12 - 14, en el que dicha administración oral de insulina comprende una dosis de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 400 unidades de insulina.

5 16. El uso de la reivindicación 15, en el que dicho agente de administración farmacéuticamente aceptable comprende aproximadamente 300 mg de ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino] butanoico, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 12 - 15, en el que dicha insulina es una insulina no modificada.

10 18. Uso de insulina para la preparación de un medicamento para prolongar el efecto de una administración oral de una insulina no modificada en un paciente diabético o en un paciente que tiene una tolerancia alterada a la glucosa, comprendiendo el medicamento una dosis terapéuticamente eficaz de una insulina no modificada y del agente de administración ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino] butanoico, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para facilitar la absorción de la insulina en el tracto gastrointestinal, en donde dicha dosis terapéuticamente
15 eficaz proporciona un $t_{\text{máx}}$ de insulina en un punto temporal entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,5 horas después de dicha administración oral, en el que el medicamento se administra al paciente al acostarse o un poco antes y al menos una hora después de la última comida del día, y en donde se consigue una disminución en los niveles del péptido C en el paciente cuando dicho nivel del péptido C se mide aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina, o en donde los niveles plasmáticos de insulina están reducidos cuando se
20 miden aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina, en donde dichos niveles de péptido C están reducidos en una media de aproximadamente el 24 % cuando se miden aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina, o en donde dichos niveles plasmáticos de insulina están reducidos en una media de aproximadamente el 33 % cuando se miden aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina.

25 19. Uso de insulina para la preparación de un medicamento para prolongar el efecto de una administración de insulina oral durante un periodo de tiempo más largo que el periodo de tiempo durante el que puede medirse la insulina en el torrente sanguíneo de un paciente con diabetes o con una tolerancia alterada a la glucosa, comprendiendo el medicamento una dosis terapéuticamente eficaz de insulina y del agente de administración ácido
30 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino] butanoico, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para facilitar la absorción de la insulina en el tracto gastrointestinal, en donde el medicamento se administra al acostarse o un poco antes y al menos una hora después de la última comida del día, y en donde:

35 (i) el nivel sanguíneo de glucosa del paciente, cuando se mide aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral, no se ha modificado; o
(ii) la producción endógena de insulina del paciente ha disminuido cuando se mide aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral, según evidencian unos niveles reducidos de péptido C; o
(iii) los niveles plasmáticos de insulina del paciente han disminuido cuando se miden aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral; o
40 (iv) cualquier combinación de (i) - (iii) anteriores, en la que dichos niveles de péptido C están reducidos en una media de aproximadamente el 24 % cuando se miden aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina, o en la que dichos niveles plasmáticos de insulina están reducidos en una media de aproximadamente el 33 % cuando se miden aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina.

45 20. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 18 - 19, en el que dicha administración oral de insulina comprende una dosis de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 400 unidades de insulina.

50 21. El uso de la reivindicación 20, en el que dicho agente de administración farmacéuticamente aceptable comprende ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino] butanoico sódico.

22. El uso de la reivindicación 20, en el que dicho agente de administración farmacéuticamente aceptable comprende aproximadamente 300 mg de ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino] butanoico sódico.

55 23. El uso de la reivindicación 19, en el que dicha insulina es una insulina no modificada.

24. El uso de la reivindicación 19, en el que dichos niveles sanguíneos de glucosa están reducidos en una media de aproximadamente el 6 % cuando se miden aproximadamente 8 horas después de dicha administración oral de insulina.

60 25. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 12 - 18, en el que dicho paciente es un ser humano.

26. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 18 - 24, en el que dicho paciente diabético es un ser humano.

Sujeto	péptido C	insulina pm	Insulina	Glucosa
	Control	insulina pm	Control	control
1	3,6	1,3	20,0	117
2	3,1	2,3	24,0	136
3	3,4	2,6	1,1,8	104
4	2,7	2,0	8,8	117
5	2,5		6,5	221
6	2,1	1,6	7,0	210
7	1,8	1,6	11,0	78
8	1,9	2,0	8,8	199
9	3,8	2,8	16,5	112
10	0,9	1,2	5,0	86
11	2,7	2,2	17,0	173
12	3,0	1,4	13,0	125
13	2,9	2,3	18,0	124
14	1,4	1,3	9,3	123
15	2,6	1,3	17,0	93
16	4,9	3,3	29,0	156
17	2,6	2,0	19,8	144
18	2,3	1,3	16,0	142
19	2,6	1,9	14,0	84
20	2,9	3,8	5,5	123
Promedio	2,69	2,01	13,90	133,35
Desviación típica	0,88	0,72	6,44	40,87
Error estándar de la media	0,20	0,16	1,44	9,63
Prueba de la T	0,00071		0,00073	0,15361
	0,00036		0,00036	0,07681

Figura 1

Paciente N°	$\mu\text{U/ml}$ de insulina nocturna	ng/ ml de péptido C nocturno
1	20	4,9
2	48	5,1
3	66	7,9
4	12	3,1
5	19	4,9
6	7	2,8
7	41	4,7
8	20	4,2
10	37	6,9
11	9	3
12	10	4,2
14	17	3,7
15	18	3,2
16	6	1,3
18	7	2,8
19		4,2
20	22	3,6
22	11	2,5
23	36	4,9
24	37	7,5

Figura 2

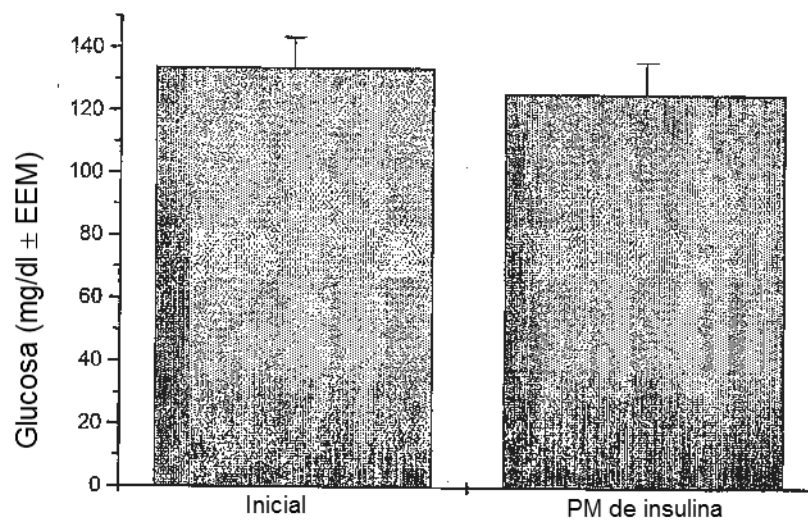


Figura 3

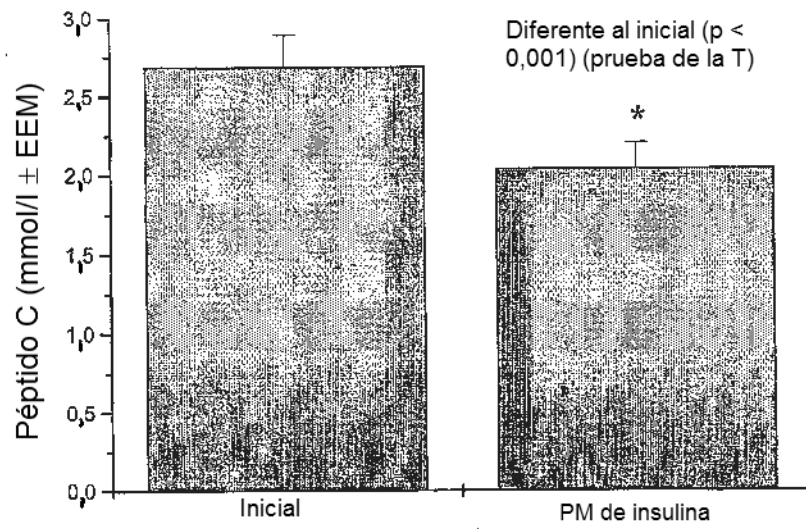


Figura 4

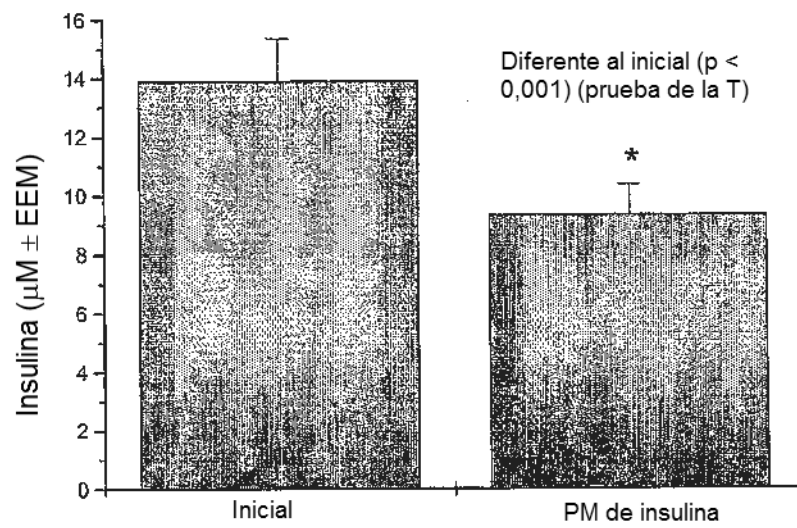


Figura 5