



REPÚBLICA ARGENTINA
PODER EJECUTIVO NACIONAL
MINISTERIO DE PRODUCCIÓN

INSTITUTO NACIONAL de la PROPIEDAD INDUSTRIAL



TÍTULO DE PATENTE DE INVENCION

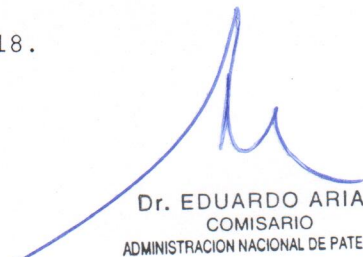
AR062846B1

LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE PATENTES, CONFORME LO RESUELTO EN EL EXPEDIENTE RESPECTIVO Y EN VIRTUD DE LO DISPUESTO POR LA LEY 24.481 (T.O.1996), Y SU DECRETO REGLAMENTARIO (DECRETO 260/96, ANEXO II), EXTIENDE EN NOMBRE DE LA NACIÓN ARGENTINA EL PRESENTE TÍTULO A COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA (CNEA); LOMBARDO JORGE HECTOR; LOMBARDO EDUARDO ANTONIO; LOMBARDO FABIO MARTIN.

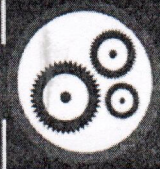
QUE ACREDITA LA CONCESIÓN DE PATENTE DE INVENCION SOBRE:
MÉTODO PARA LA INCORPORACIÓN DE INSULINA EN UN SUSTRATO
POLIMÉRICO

CUYA DOCUMENTACIÓN ANEXA ES COPIA FIEL DE LA DEPOSITADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL CONFORME A LO ESTABLECIDO EN EL ART. 35 DE LA LEY 24.481 (DECRETO 260/96 - ANEXO I), EL TÉRMINO POR EL QUE SE ACUERDA LA PATENTE ES POR VEINTE AÑOS IMPRORROGABLES CONTADOS A PARTIR DE LA PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD, POR LO CUAL EXPIRARÁ EL DÍA: 13 DE SEPTIEMBRE DE 2027.

BUENOS AIRES, 27 DE JULIO DE 2018.


Dr. EDUARDO ARIAS
COMISARIO
ADMINISTRACION NACIONAL DE PATENTES

MARTINEZ SERGIO EDUARDO



Patentes de Invención
Modelos de Utilidad



Marcas



Modelos y Diseños
Industriales



Transferencia de
Tecnología



Información
Tecnológica

MEMORIA DESCRIPTIVA DE LA PATENTE DE INVENCION

Denominada:

**“MÉTODO PARA LA INCORPORACIÓN DE
INSULINA EN UN SUSTRATO POLIMÉRICO”**

Solicitada por:

Comisión Nacional de Energía Atómica (35%)

Lombardo, Fabio Martín (25%)

Lombardo, Eduardo Antonio (25%)

Lombardo, Jorge Héctor (15%)

Inventores:

Lombardo, Eduardo Antonio

Lombardo, Fabio Martín

Lombardo, Jorge Héctor

Smolko, Eduardo Esteban

Por el plazo de VEINTE (20) AÑOS

MÉTODO PARA LA INCORPORACIÓN DE INSULINA EN UN SUSTRATO POLIMÉRICO

INTRODUCCIÓN – CAMPO DE APLICACIÓN

La presente invención describe una tecnología que permite la administración de insulina vía oral, superando así la barrera gástrica.

Determinados monómeros (con o sin el agregado de otros compuestos químicos), bajo el efecto de las radiaciones ionizantes, se polimerizan cambiando su estado físico de líquido a sólido. Si durante el proceso de formulación previo a la irradiación se hace una suspensión molecular de insulina suspendida o solubilizada en soluciones acuosas en el monómero, se puede conseguir que la insulina quede encapsulada pasivamente (sin interacción química) en los nanotúbulos formados durante el proceso de radiación.

El compuesto de liberación controlada está conformado por un soporte polimerizado por el efecto de las radiaciones (hidrogel).

El compuesto formado por el hidrogel y la insulina atrapada en el interior (en los nanotúbulos), encontrándose con poca o nula hidratación, es ingerido y llega al estómago donde no sufre alteración, ni degradación, ni cambios estructurales, ni liberación de cantidades significativas de la insulina, como consecuencia de las características intrínsecas y conformacionales del hidrogel (pudiendo ser el producto final una mezcla de formulaciones de distintos hidrogeles).

Una vez ingresado al intestino comienza la liberación de la insulina en función del tiempo de tránsito, de la formulación del hidrogel elegida, de la cantidad de droga incorporada, etc. Estas características están relacionadas también al tipo de ingesta.

Simplificando, la invención propone un método que reemplace las aplicaciones inyectables diarias y repetidas de insulina por un producto administrable vía oral, aplicable a los pacientes diabéticos Tipo I

(los que necesitan una o varias aplicaciones diarias de insulina y que representan más de 60.000.000 de personas en el mundo) y Tipo II insulino-dependientes.

Se eligió como ejemplo para la presente memoria descriptiva, la liberación controlada de insulina, por relevancia del tema, disponibilidad de medios y colaboración de expertos clínicos, incorporándola a polímeros radioinducidos, en experiencias en ratones, ratas y perros con resultados sorprendentemente favorables.

Los resultados se contabilizan como la continuación de experiencias de muchos años de la aplicación de las radiaciones ionizantes electromagnéticas y corpusculares en la incorporación de drogas a polímeros radioinducidos.

El mercado de las drogas utilizadas en el tratamiento de la diabetes alcanza a los 15.000.000.000 de dólares norteamericanos anuales y se espera que para el año 2011 llegue a los 25.000.000.000.

La alternativa propuesta no se presenta como la solución de la enfermedad pero sí como un complemento valioso para mejorar el estándar y calidad de vida que ofrecen los tratamientos actuales.

En Argentina (y con valores similares en el resto del mundo), el 7% de la población padece diabetes, pero entre ellos un 30% no sabe que tiene la enfermedad. Una de las características de la misma es que no se anuncia, es indolora. Según la Organización Mundial de la Salud, padecen en el mundo la enfermedad, 143.000.000 de personas y se espera una tremenda escalada a los 300.000.000 para el año 2025. En el primer mundo quienes padecen la enfermedad son en su mayoría personas mayores de 65 años, mientras que en los países en desarrollo prevalece en generaciones más jóvenes, de entre 45 y 65 años.

El problema más temido no es el de la diabetes en sí, sino las complicaciones como las retinopatías que pueden terminar en ceguera, la insuficiencia renal que puede necesitar de diálisis o las neuropatías diabéticas que puede terminar en la amputación de los miembros inferiores.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL ARTE PREVIO

Como única alternativa a las aplicaciones inyectables de insulina en los diabéticos tipo I, recientemente apareció un producto, JUL Exubera® (de la empresa Pfizer), una insulina inhalable con efectos similares a la insulina inyectable; sin embargo a este tipo de administración ya se le atribuyen responsabilidades en la producción de fibrosis pulmonar, además de ser un medicamento que necesita de una muy buena disposición y educación del paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El método para la incorporación de insulina en un sustrato polimérico resistente a los ácidos estomacales, para su utilización como medicamento oral de liberación retardada, está caracterizado por comprender las siguientes etapas:

- a) Mezclar al menos un monómero polimerizable por medio de radiaciones ionizantes con al menos una solución acuosa de insulina y glicerina. El monómero polimerizable es al menos un monómero acrílico, de la familia de los alquilmetacrilatos y acrilatos;
- b) Colocar la mezcla obtenida en la etapa a) en un contenedor permeable y resistente a dichas radiaciones ionizantes;
- c) Someter a dicho contenedor a radiaciones ionizantes a una dosis capaz de polimerizar todo el monómero, en dosis desde los 0,1 hasta los 50 kGy, obteniéndose en el interior del contenedor un polímero radioesterilizado resistente a los ácidos estomacales que en sus nanotúbulos contiene la insulina;
- d) Retirar el polímero obtenido en la etapa c) y dividirlo en fracciones entre 1 mm x 1 mm x 1 mm hasta 8 mm x 8 mm x 8 mm, aptas para formar parte del medicamento oral de liberación retardada.

Forma parte de la presente invención, el medicamento así obtenido, cuya sustancia activa se encuentra en el interior de las fracciones, resistente a la acción de los ácidos estomacales y cuya acción de retardo es función de los parámetros utilizados en el método.

PROPIEDADES Y DESVENTAJAS DE LA VÍA INYECTABLE EN LA ACCIÓN INSULÍNICA

La insulina es una hormona esencial en el metabolismo de los carbohidratos. La hormona es producida en el páncreas y es secretada dentro de la circulación portal para ser liberada por el hígado donde ejerce su mayor efecto metabólico. La insulina que alcanza la circulación sistémica habilita la captación de glucosa por los tejidos periféricos insulino-dependientes (músculo, riñón).

La insulina juega un rol vital en la diabetes, una progresiva enfermedad causada por una combinación de una relativa eficiencia en la producción de insulina y/o una resistencia de los tejidos periféricos a la insulina.

Hay pacientes con diabetes tanto insulino-dependientes (Diabetes Mellitus Tipo I) o insulino no dependientes (Diabetes Mellitus Tipo II).

La diabetes tipo II, antes conocida como diabetes de la edad avanzada, es un desorden metabólico que resulta en una incapacidad del cuerpo para producir o utilizar adecuadamente la insulina. Los casos más avanzados en esta categoría de pacientes requieren suplementación de insulina exógena a su insulina endógena.

En los primeros estadios de los diabéticos tipo II, los pacientes son típicamente manejados con hipoglucemiantes orales no insulínicos, los cuales estimulan la liberación de insulina o incrementan la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Cuando la enfermedad progresa, lo cual sucede en la mayoría de los pacientes, las células pancreáticas que producen insulina degeneran y mueren, lo que resulta en una pérdida completa de la producción de insulina. Como consecuencia de ello, el paciente requiere múltiples aplicaciones subcutáneas de insulina.

La aplicación de insulina subcutánea no reproduce las condiciones fisiológicas de la insulina en el hígado y en la circulación sistémica. En un individuo normal, la insulina es secretada directamente en el sistema porta hepático, siendo el hígado el primer sitio de acción. En cambio, mediante la aplicación subcutánea, está expuesto a altas concentraciones de insulina comparado con la concentración sistémica.

Fisiológicamente la insulina es segregada rápidamente como respuesta metabólica al aumento de la concentración de glucosa en sangre luego de la ingesta de alimentos.

La insulina inyectada es liberada en circulación sistémica luego de un intervalo que es determinado por el tiempo de disolución y difusión del lugar de inyección y es independiente de la concentración de glucosa en sangre.

Pueden ocurrir hipoglucemias a menudo cuando la insulina es administrada por inyección, porque la insulina inyectada no está coordinada con la secretada.

En contraste con la insulina inyectada, la insulina oral es liberada directamente al hígado y es el primer sitio de acción vía circulación portal.

La insulina liberada al hígado modera la producción de glucosa hepática, la mayor contribución a la hiperglucemia en la diabetes tipo II.

En teoría, la insulina oral requeriría menos insulina por dosis para producir el efecto deseado.

Además, el uso de insulina oral no produce picos en la circulación sistémica como la insulina inyectable, reduciendo los riesgos del descenso abrupto de la glucemia.

El efecto de disminución de la glucosa en sangre, que posee la insulina, se debe a que se facilita la captación de la glucosa luego de la unión de la insulina a los receptores que se encuentran en las células del músculo y la grasa, y a la inhibición simultánea de la producción de glucosa desde el hígado.

La vida media de la insulina en el torrente sanguíneo es de apenas unos minutos. Por este motivo, la resultante en función del tiempo de un preparado de insulina está determinada solamente por sus características de absorción. Este mecanismo se ve influenciado tanto por la concentración de insulina administrada como la vía y sitio de administración. Un perfil de acción promedio luego de la inyección subcutánea indica:

Inicio: dentro de la media hora.

Máximo: entre 1,5 y 3,5 horas.

Duración: aproximadamente 7-8 horas.

Estas características se observan tanto en niños como en adolescentes.

La máxima concentración plasmática de insulina inyectada se alcanza dentro de las 1,5-2,5 horas luego de la administración subcutánea.

Distribución: no se ha observado una significativa unión a proteínas plasmáticas, excepto en el caso de anticuerpos de insulina circulantes.

Metabolismo: se ha reportado que la insulina humana es degradada por la insulina proteasa o el sistema de enzimas de degradación de insulina y posiblemente por la proteína disulfuro isomerasa. Se ha identificado un número de sitios de lisis situados a lo largo de la molécula de insulina humana.

Ninguno de los metabolitos producto de esa lisis es activo.

La vida media terminal en la insulina inyectada está determinada por el rango de absorción desde el tejido subcutáneo. La vida media terminal ($t_{1/2}$) es, sin embargo, una medida de la absorción más que de la eliminación de la insulina en sí misma (la insulina en el torrente sanguíneo tiene una $t_{1/2}$ de unos pocos minutos). Estudios clínicos han indicado una $t_{1/2}$ de alrededor de 2-5 horas.

El perfil farmacocinético es similar en niños y adolescentes en comparación con el de adultos.

Posología y administración: La posología es individual y la determina el médico de acuerdo con las necesidades del paciente. Los requerimientos diarios promedio de insulina para el tratamiento de la

diabetes en pacientes diabéticos tipo I varían entre 0,5 y 1,0 UI/kg, según el paciente. Sin embargo, en pacientes pre púberes esto usualmente varía de 0,7 a 1,0 UI/kg, pero puede ser inferior durante el período de remisión parcial. En insulino-resistencia, por ejemplo durante la pubertad o debido a la obesidad, los requerimientos diarios pueden ser sustancialmente mayores. La dosis inicial en pacientes diabéticos tipo II son a menudo inferiores, ej.: 0,3 a 0,6 UI/kg por día. En pacientes con diabetes mellitus, el control metabólico optimizado retarda el inicio y la progresión de las complicaciones diabéticas tardías. Se recomienda, entonces, realizar un control metabólico estricto, incluyendo el monitoreo de glucosa. En pacientes ancianos, el objetivo primario puede ser aliviar los síntomas y evitar los eventos hipoglucémicos.

La insulina se inyecta generalmente por vía subcutánea en la pared abdominal. Se puede utilizar el muslo, la región glútea y la región deltoidea. La inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una más rápida absorción que la de los demás sitios de inyección. La inyección en un pliegue de la piel levantado, minimiza el riesgo de inyección por vía intramuscular. Sólo la solución de insulina humana para inyección resulta apropiada para su administración intravenosa y debe ser un médico el que la administre. Los sitios de inyección se deben rotar dentro de una región anatómica, a fin de evitar la lipodistrofia. Toda inyección debe ser seguida dentro de los 30 minutos siguientes con la ingesta de una comida o una colación que contengan carbohidratos.

Precauciones: Una posología inadecuada o la discontinuación del tratamiento, especialmente en la diabetes Tipo I, podría conducir a hiperglucemia y a cetoacidosis diabética. Generalmente los primeros síntomas de hiperglucemia comienzan gradualmente, a lo largo de un período de horas o días. Ellos incluyen: sed, aumento en la frecuencia urinaria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida del apetito, como así también aliento con olor a acetona.

En la diabetes Tipo I, los eventos hiperglucémicos sin tratar, eventualmente conducen a cetoacidosis diabética que resulta potencialmente letal. Las patologías concomitantes, especialmente las infecciones

y los estados febriles, generalmente incrementan los requerimientos de insulina del paciente. Las deficiencias del funcionamiento renal o hepático pueden reducir los requerimientos de insulina.

Si los pacientes incrementan su actividad física o cambian su dieta usual, puede resultar necesario ajustar la dosis.

Interacciones: Se sabe que ciertas drogas interactúan con el metabolismo de la glucosa. El médico debe tener en cuenta las posibles interacciones.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina: Hipoglucemiantes orales, octreótido, inhibidores de la monoaminoxidasa, agentes beta bloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, alcohol, antibióticos sulfonamidas, esteroides anabólicos, quinina, quinidina y agentes bloqueantes alfa adrenérgicos.

Las siguientes sustancias pueden incrementar los requerimientos de insulina: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormonas de crecimiento, diazóxido, asparaginasa y ácido nicotínico. Los agentes beta-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y demorar la recuperación de una hipoglucemia. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

Embarazo y lactancia: No existen restricciones al tratamiento de la diabetes con insulina durante el embarazo, ya que la insulina no atraviesa la barrera placentaria. La diabetes mellitus no tratada constituye durante el embarazo, un riesgo para el desarrollo intrauterino. Por lo tanto, el tratamiento diabético se debe continuar durante el embarazo. Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia no tratadas, las cuales pueden ocurrir con un inadecuado control del tratamiento diabético, incrementan los riesgos de malformaciones y muerte en el útero.

Se recomienda el monitoreo estricto de la mujer diabética embarazada, durante todo el embarazo, y cuando se lo planea. Los requerimientos de insulina, usualmente disminuyen en el primer trimestre, y se ven incrementados en forma subsiguiente durante el segundo y tercer trimestre.

Luego del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los niveles de pre-embarazo.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar podría verse disminuida como resultado de la hipoglucemia. Ello puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales dichas capacidades son de especial importancia, por ejemplo, al conducir un vehículo u operar maquinarias.

Se deberá advertir a los pacientes que tomen sus precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Ello resulta de particular importancia en aquellos pacientes en quienes existe conciencia reducida o casi nula de los signos de advertencia de la hipoglucemia, o que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. En dichas circunstancias deberá considerarse si resulta aconsejable conducir.

Efectos adversos: Los efectos adversos más frecuentes en los pacientes bajo tratamiento con insulina son los cambios de los niveles de glucosa en sangre.

Desórdenes en nutrición y metabolismo: Cambios de los niveles de glucosa en sangre (Frecuencia <1/1000)

Hipoglucemia: Los síntomas de la hipoglucemia generalmente ocurren de improviso. Pueden incluir: sudoración fría, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesivo, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones. La hipoglucemia grave puede conducir a la pérdida del conocimiento y/o convulsiones y resultar en una deficiencia temporaria o permanente de la función cerebral, o hasta en muerte. El efecto hipoglucemiante que posee la insulina, se debe a que facilita la absorción de la glucosa por parte de las células musculares y adiposas, y a la inhibición simultánea de la producción de glucosa desde el hígado.

Hiperglucemia: Usualmente los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen gradualmente, luego de un período de horas o días, ellos incluyen: sed, incremento de la frecuencia urinaria, náuseas, vómitos, somnolencia, enrojecimiento de la piel, boca seca, pérdida del apetito y aliento con olor a

acetona. En diabetes tipo I, la hiperglucemia no tratada puede desencadenar en cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente letal.

Desórdenes en la visión: Anomalías de refracción (Frecuencia $<1/10.000$) pueden ocurrir luego de la iniciación del tratamiento con insulina. Estos efectos son de naturaleza transitoria.

Desórdenes en la piel y tejidos subcutáneos: Lipodistrofia. (Frecuencia $<1/10.000$) En el lugar de la inyección puede producirse lipodistrofia como consecuencia de la falta de rotación del lugar de la inyección dentro de un área.

Desórdenes generales: Hipersensibilidad local. (Frecuencia $<1/10.000$) Durante el tratamiento con insulina pueden tener lugar reacciones de hipersensibilidad local (enrojecimiento, inflamación y picazón en el lugar de la inyección) dichas reacciones son generalmente transitorias y normalmente desaparecen con el tratamiento continuo.

Hipersensibilidad generalizada: (Frecuencia $<1/10.000$) Reacciones de hipersensibilidad generalizada pueden incluir: rash cutáneo generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultades para respirar y palpitaciones.

VENTAJAS Y OBJETIVOS DE LA PRESENTE INVENCION

Es, entonces, un objetivo de la presente invención, un método para la incorporación de insulina en un sustrato polimérico resistente a los ácidos estomacales, para su utilización como medicamento oral de liberación retardada.

Es un objetivo de la presente invención, un medicamento oral de liberación prolongada por medio del cual la insulina sea liberada directamente al hígado y sea el primer sitio de acción, vía circulación portal.

Es un objetivo de la presente invención, un medicamento oral de liberación prolongada por medio del cual la insulina, al ser liberada en el hígado, modere la producción de glucosa hepática, la mayor contribución a la hiperglucemia en la diabetes tipo II.

Es un objetivo de la presente invención, un medicamento oral de liberación prolongada por medio del cual la insulina no produzca picos en la circulación sistémica como lo hace la insulina inyectable, reduciendo así los riesgos del descenso abrupto de la glucemia.

Es un último objetivo de la presente invención, un medicamento oral de liberación prolongada por medio del cual sea necesaria menos insulina por dosis para producir el mismo efecto.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION A TRAVÉS DE UN EJEMPLO

Para concretar las ventajas así someramente comentadas, a las que los usuarios y entendidos en la especialidad podrán agregar otras muchas más, se describe a continuación un ejemplo preferido de realización experimentado en animales de laboratorio, al que se ilustra esquemáticamente en las figuras adjuntas, con la expresa aclaración que, precisamente por tratarse de un ejemplo, no corresponde asignar al mismo un carácter exclusivo o limitativo del alcance de protección de la presente patente de invención, sino que le asiste a una intención meramente explicativa e ilustrativa de la concepción básica en que se funda la misma.

Propiedades farmacológicas de la insulina

El efecto hipoglucemiante que posee la insulina, se debe a que facilita la absorción de la glucosa por parte de las células musculares y adiposas, y a la inhibición simultánea de la producción de glucosa desde el hígado.

Radiaciones ionizantes y los polímeros

Las exposiciones a las radiaciones ionizantes exigen la determinación previa de las dosis absorbidas y la velocidad de la dosis absorbida. Depende de la instalación elegida, ella determinará las mejores condiciones. El desarrollo realizado por los autores permitió la formación de los distintos productos en dosis comprendidas en los procesos de radio esterilización en términos de unas pocas horas (dosis no mayores a 25 kGy).

Para el caso de la incorporación de insulina en polímeros radioinducidos:

- Se determinaron las mejores condiciones de incorporación

Las preparaciones protegidas por este invento pueden incorporar las insulinas de origen natural o sintético, especialmente las obtenidas por ingeniería genética.

La insulina se incorpora al producto por medio de una mezcla homogénea junto con los solventes, especialmente agua, sustancias protectoras como glicerina y monómeros, se fracciona en envases de polímeros adecuados en ambiente controlado y se presenta para su formación a las radiaciones ionizantes en la forma de un producto listo para ser utilizado.

Las insulinas humanas biosintéticas se incorporan en la forma de soluciones acuosas totalmente miscibles con el resto de los componentes. Estos estuvieron principalmente formados por los monómeros acrílicos, alquilmetacrilatos y acrilatos, específicamente hidroxietilmetacrilato (HEMA), formadores de la red macromolecular y, como sustancia aditiva protectora de la radiólisis, a la glicerina. Estas sustancias en cantidades porcentuales adecuadas a su utilización, se sometieron al proceso de polimerización radioinducida siendo sometidas para tal fin a la exposición de radiaciones ionizantes de alta energía tales como los rayos gamma provenientes del radioisótopo cobalto 60.

Son derivados acrílicos que al ser sometidos a radiaciones ionizantes poseen la propiedad de reaccionar químicamente formando grandes formaciones macromoleculares covalentes.

Además del ajuste de la composición, se debió determinar la mejor temperatura, los materiales para la formación de la geometría del producto final, y las condiciones externas del preparado con respecto a condiciones atmosféricas, vacío o medio gaseoso controlado.

Las radiaciones ionizantes utilizadas no se agotan con las mencionadas hasta ahora sino que también incluyen todas aquellas con propiedades físicas equivalentes en cuanto a la propiedad de formar radicales y formar estructuras moleculares covalentes, tales como los rayos X provenientes de distintos orígenes, los haces de electrones con energías entre 0,1 y 10 MeV de energía. También incluyen otras formas de energía como los rayos ultravioleta o de partículas aceleradas como las provenientes de máquinas aceleradoras de iones.

Las irradiaciones se producen bajo estricto control de las variables de irradiación. Ello comprende especialmente la temperatura durante todo el proceso que debe mantenerse durante todo el período de transformación. La presente invención comprende todos los procesos que se realicen entre las temperaturas de -78 grados Celsius y la temperatura de ebullición de los componentes elegidos para la polimerización.

Las dosis absorbidas de radiaciones ionizantes comprenden un rango desde 0,1 kGy hasta los 50 kGy, y especialmente entre los 5 y los 30 kGy.

Protección conferida por la glicerina a la formación de radicales libres.

El método propuesto prevé la incorporación de la glicerina como agente protector en el proceso de radiosíntesis como así de cualquier otro componente que para ese mismo fin se incorpore a la preparación en una proporción igual o menor al 35% en peso.

Síntesis de hidrogeles con alquilmetacrilatos y alquilacrilatos.

La formación de los preparados insulínicos llevará especialmente incorporados en las formaciones moleculares, cadenas de alquilacrilatos y alquilmetacrilatos especialmente el metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA).

Partición del polímero con la droga incorporada en fracciones de diferentes tamaños para asegurar liberación similar biológica en función de las ingeridas

Se estudió el efecto de fracciones que se encuentran comprendidas entre 0,1 x 0,1 x 0,1 cm a valores de 0,8 x 0,8 x 0,8 cm.

Insulina utilizada en los ensayos

Producto: *Actrapid®HM NovoLet® 100 UI/ml*

Insulina Humana Soluble

Composición:

Insulina humana, biosintética (ADN recombinante, producida a partir de *Saccharomyces cerevisiae*) 100 UI/ml.

1UI/ml (Unidad Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anhidra.

Excipientes: cloruro de zinc, glicerol, metacresol, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyección.

- Se describen las condiciones de irradiación que aseguran la mejor calidad para el producto final.
- Se estudió su liberación en laboratorio y en animales de laboratorio.
- Se estudió su biodisponibilidad en animales de laboratorio.

- Se incluyen fases farmacológicas de experimentación en laboratorio.

Las determinaciones de glucemia en sangre se efectuaron empleando el siguiente equipo:

Especificaciones:

Tipo de medidor: Medidor Accu-Chek Active

Rango de medición: 10-600 mg/dL

Tamaño de muestra: 1µL

Tiempo de medición: aproximadamente 5 segundos.

Capacidad de memoria: 200 valores de glucosa en sangre con hora y fecha

Construcción: Portátil

Profundidades del dispositivo de punción: 0,80; 0,95; 1,10; 1,25; 1,40; 1,55; 1,70; 1,85; 2,00; 2,15; 2,30 milímetros.

Administración de la insulina empleada en los experimentos vía oral sin estar atrapada en polímeros

En la Figura 1 se pueden observar los resultados de valoración de la glucemia obtenidos en 4 grupos de 5 ratones BALB/c cada uno (se administraron 2 u de insulina vía oral) en un gráfico promedio. Se observa una leve disminución de la glucemia desde los 30 a los 75 minutos post-administración.

Control de insulina oral en ratón normal incorporada a polímero

En la Figura 2 se pueden observar los resultados promedio de valoración de la glucemia obtenidos en 7 grupos de 3 ratones BALB/c (peso ratón: 22g).

Se administró 1 u de insulina vía oral administrado con 100 mg de alimento para facilitar la ingestión.

Puede apreciarse que ahora el mínimo se produce aproximadamente a los 300 minutos.

Se observa una disminución de la glucemia desde los 22 a 294 minutos post-administración.

Control de insulina oral en ratas diabéticas

En la Figura 3 se muestra la medición de glucemia para 20 ratas diabetizadas (resultado promediado) con estreptozotocina (STZ), en las que se administró insulina incorporada a polímero. Para diabetizarlas se les administró 60 mg/kg de STZ a las ratas (cepa Wistar) de 250 g de peso.

Se administraron 6 u de insulina vía oral.

Puede seguirse en los trazados que la glucemia basal baja de un alto valor inicial a uno significativamente más bajo en 6 horas y luego se mantiene bajo por unas 14 horas más.

Se observa una disminución sustancial de la glucemia a partir de la administración hasta las 18 horas post-administración.

En la Figura 4 puede verse la glucemia en función del tiempo promediada para 4 grupos de ratas diabéticas de 3 ratas cada uno, a las que se les administró simultáneamente insulina oral y alimento cada 6 hs.

Las ratas fueron diabetizadas con estreptozotocina (STZ). Para diabetizar una rata de 250 g de peso se administró 60 mg/kg de STZ.

Se administraron 3 u de insulina vía oral a intervalos de 6 hs, simultáneamente con la ingesta de comida.

Se observa una disminución de la glucemia post-administración.

Experiencia in vitro (unidades expresadas en mg/dl). Resultado promedio de 3 experimentos.

Se colocaron 5 u de insulina incorporada a polímero en 1 ml de solución de pH 2 durante 15 minutos.

Luego el mismo material fue puesto en soluciones de pH $7\pm 0,2$ (1ml) y se efectuaron incubaciones e inoculaciones sucesivas cada 15 minutos. (El volumen empleado en todos los casos fue de 1 ml).

Nota: Se efectuó la determinación de la insulina restante del polímero luego de los 19 lavados sucesivos arrojando el siguiente resultado: Insulina: 333,25 UI/ml. Método utilizado: Radioinmunoensayo.

Experimentos de inocuidad

Para determinar la inocuidad del polímero resultante de la irradiación se efectuaron implantes subcutáneos del mismo en ratones BALB/c.

Se efectuaron 5 (cinco) implantes en forma subcutánea en el flanco de polímero obtenido por la irradiación a) HEMA (Hidroxietilmetacrilato) 50%, glicerina 10%, agua 40%. b) HEMA (Hidroxietilmetacrilato) 60%, glicerina 10%, agua 30%. c) HEMA (Hidroxietilmetacrilato) 80%, glicerina 10%, agua 10%.

Se observó clínicamente durante 2 meses. Posteriormente se sacrificaron y se efectuaron los estudios histopatológicos, los que no mostraron ninguna reacción patológica ni inmunitaria.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito e ilustrado la naturaleza y el objeto principal de la presente invención, así como la manera en que la misma puede ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivos:

1. Método para la incorporación de insulina en un sustrato polimérico obtenido por polimerización iniciada por radiaciones ionizantes, formando un hidrogel, para la obtención de un medicamento oral de liberación retardada, capaz de superar la barrera gástrica, caracterizado por comprender las siguientes etapas:

- a) Mezclar al menos un monómero polimerizable por medio de radiaciones ionizantes con al menos una solución acuosa de insulina y glicerina, siendo el monómero polimerizable al menos un monómero acrílico, de la familia de los alquilmecrilatos y acrilatos;
- b) Colocar la mezcla obtenida en la etapa a) en un contenedor permeable y resistente a dichas radiaciones ionizantes;
- c) Someter a dicho contenedor a radiaciones ionizantes a una dosis capaz de polimerizar todo el monómero, en dosis desde los 0,1 hasta los 50 kGy a una temperatura comprendida entre -78 °C y la temperatura de ebullición de los monómeros seleccionados para dicha polimerización, obteniéndose en el interior del contenedor un polímero resistente a los ácidos estomacales que en sus nanotúbulos contiene dicha insulina; y
- d) Retirar el polímero obtenido y fraccionarlo en fracciones de entre 1 mm x 1 mm x 1 mm hasta 8 mm x 8 mm x 8 mm, aptas para formar parte del medicamento oral de liberación retardada;

2. Método para la incorporación de insulina en un sustrato polimérico, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho monómero en dicha etapa a) es 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA).

ADMINISTRACIÓN DE LA INSULINA EMPLEADA EN LOS EXPERIMENTOS VÍA ORAL SIN ESTAR ATRAPADA EN POLÍMEROS

RESULTADO EXPERIMENTAL: Desarrollado en 4 Grupos de 5 ratones cada uno

Tiempo (minutos)	Grupo 1 Resultado (mg/dl)	Grupo 2 Resultado (mg/dl)	Grupo 3 Resultado (mg/dl)	Grupo 4 Resultado (mg/dl)
0	100	100	102	105
15	98	97	96	98
30	101	102	103	105
60	90	93	98	96
90	93	95	90	94
180	104	102	105	100

Control de Insulina oral No Incorporada a polímero

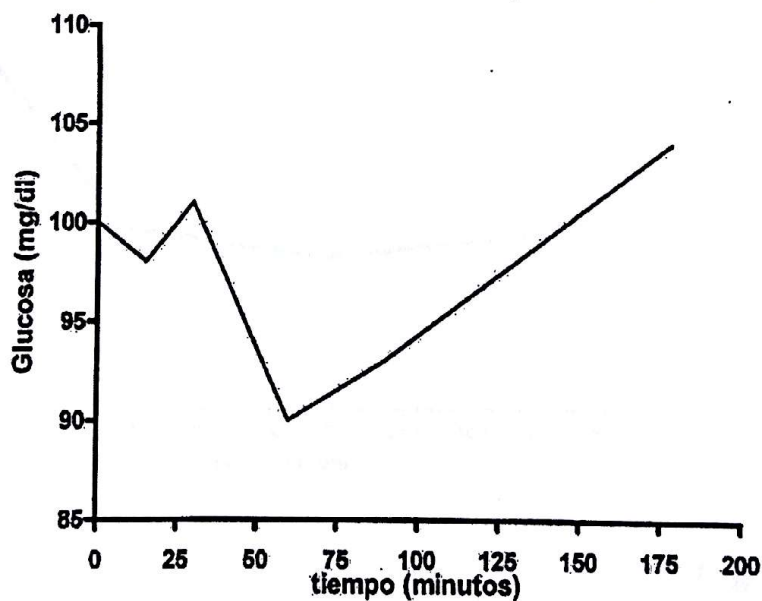


Fig. 1

ADMINISTRACION DE INSULINA ORAL EN RATON NORMAL INCORPORADA A POLIMERO

RESULTADO EXPERIMENTAL: Desarrollado en 7 Grupos de 3 ratones cada uno

Se administra 1u de insulina VIA ORAL con 1 grano solo de balanceado

Tiempo (minutos)	Grupo 1 Resultado (mg/dl)	Grupo 2 Resultado (mg/dl)	Grupo 3 Resultado (mg/dl)	Grupo 4 Resultado (mg/dl)	Grupo 5 Resultado (mg/dl)	Grupo 6 Resultado (mg/dl)	Grupo 7 Resultado (mg/dl)
0	118	120	125	110	108	123	110
22	142	130	138	129	137	136	128
74	104	105	109	100	108	99	101
114	78	70	76	81	82	74	82
134	72	68	62	63	64	60	69
294	51	50	49	58	53	54	49
457	60	61	63	69	64	62	66

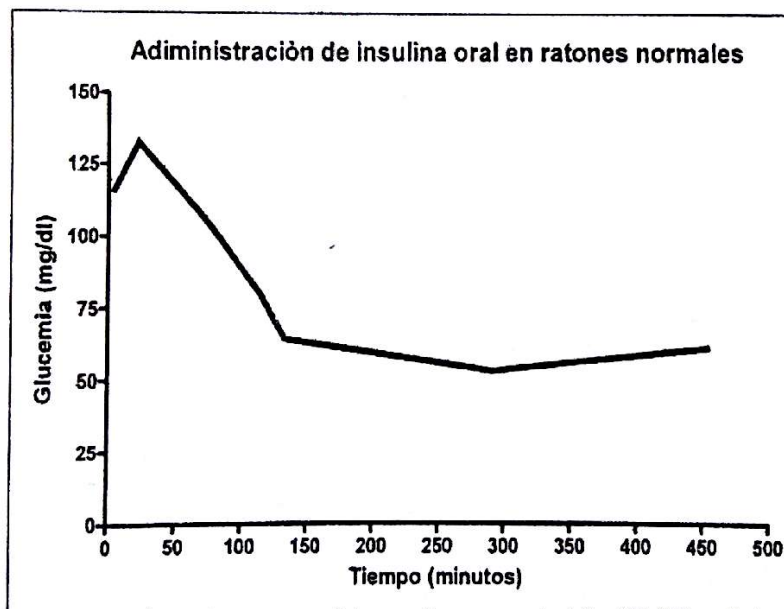


Fig. 2

ADMINISTRACION DE INSULINA ORAL EN RATAS DIABETICAS



RESULTADO EXPERIMENTAL: Desarrollado en 20 ratas (de 250 gr) diabetizadas con estreptozotocina (STZ).

Tiempo en minutos	Grupo 7 Resultado (mg/dl)	Grupo 8 Resultado (mg/dl)	Grupo 9 Resultado (mg/dl)	Grupo 10 Resultado (mg/dl)	Grupo 11 Resultado (mg/dl)	Grupo 12 Resultado (mg/dl)
0	345	369	358	360	371	359
75	320	346	339	340	345	349
135	270	270	267	270	270	268
165	250	235	235	234	238	234
195	215	220	215	210	211	213
225	185	185	185	186	179	184
255	155	148	153	154	154	157
285	146	140	145	143	147	148
315	135	121	129	132	131	130
355	126	115	115	119	114	116
395	93	79	98	97	98	95
425	72	54	58	59	57	60
470	53	38	42	44	43	41
503	39	29	29	30	28	31
1223	24	16	19	28	25	24

Tiempo en minutos	Grupo 1 Resultado (mg/dl)	Grupo 2 Resultado (mg/dl)	Grupo 3 Resultado (mg/dl)	Grupo 4 Resultado (mg/dl)	Grupo 5 Resultado (mg/dl)	Grupo 6 Resultado (mg/dl)
0	341	346	355	359	359	370
75	295	302	290	305	310	320
135	232	245	240	250	253	255
165	198	210	224	210	220	225
195	213	205	214	207	207	210
225	162	170	160	168	179	185
255	150	145	155	143	148	155
285	140	137	135	127	139	145
315	115	110	120	112	121	130
355	84	89	90	97	110	110
395	50	45	59	74	82	80
425	47	40	46	45	52	45
470	36	30	30	34	46	33
503	22	27	19	25	37	29
1223	15	17	16	22	25	18

Fig. 3 A

Tiempo en minutos	Grupo 13 Resultado (mg/dl)	Grupo 14 Resultado (mg/dl)	Grupo 15 Resultado (mg/dl)	Grupo 16 Resultado (mg/dl)	Grupo 17 Resultado (mg/dl)	Grupo 18 Resultado (mg/dl)	Grupo 19 Resultado (mg/dl)	Grupo 20 Resultado (mg/dl)
0	353	361	380	364	358	357	354	362
75	345	342	341	345	347	350	348	347
135	272	269	270	273	280	281	276	271
165	240	241	235	238	239	237	240	236
195	214	212	216	220	209	207	215	214
225	189	182	187	186	190	183	178	186
255	160	157	158	159	181	170	168	170
285	150	149	148	142	157	164	158	145
315	131	134	140	137	140	142	139	132
355	120	119	120	119	125	128	130	128
395	99	105	115	109	107	104	115	110
425	72	71	76	79	74	71	90	89
470	49	48	50	60	57	54	72	68
503	35	34	32	45	41	40	55	45
1223	30	28	27	31	28	31	35	31

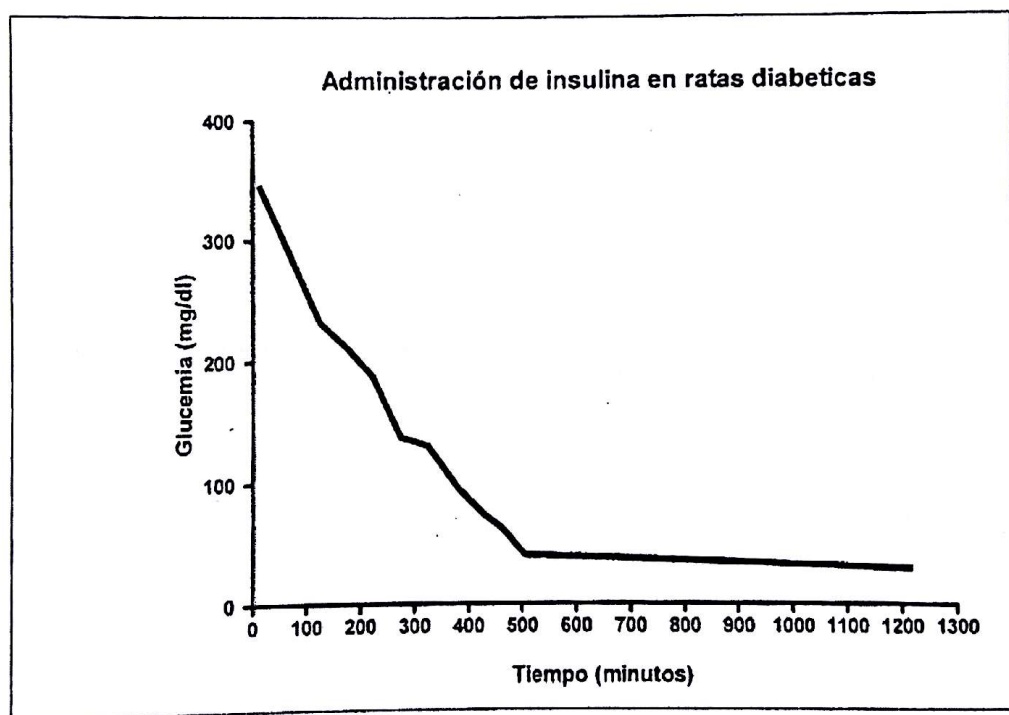


Fig. 3 B

ADMINISTRACION DE INSULINA ORAL SIMULTANEAMENTE CON ALIMENTO



RESULTADO EXPERIMENTAL: Desarrollado en 4 Grupos de 3 ratas cada uno

Tiempo en horas	Grupo 1 Resultado (mg/dl)	Grupo 2 Resultado (mg/dl)	Grupo 3 Resultado (mg/dl)	Grupo 4 Resultado (mg/dl)
0	470	469	459	472
6	408	410	402	398
12	265	268	282	279
18	252	254	256	249

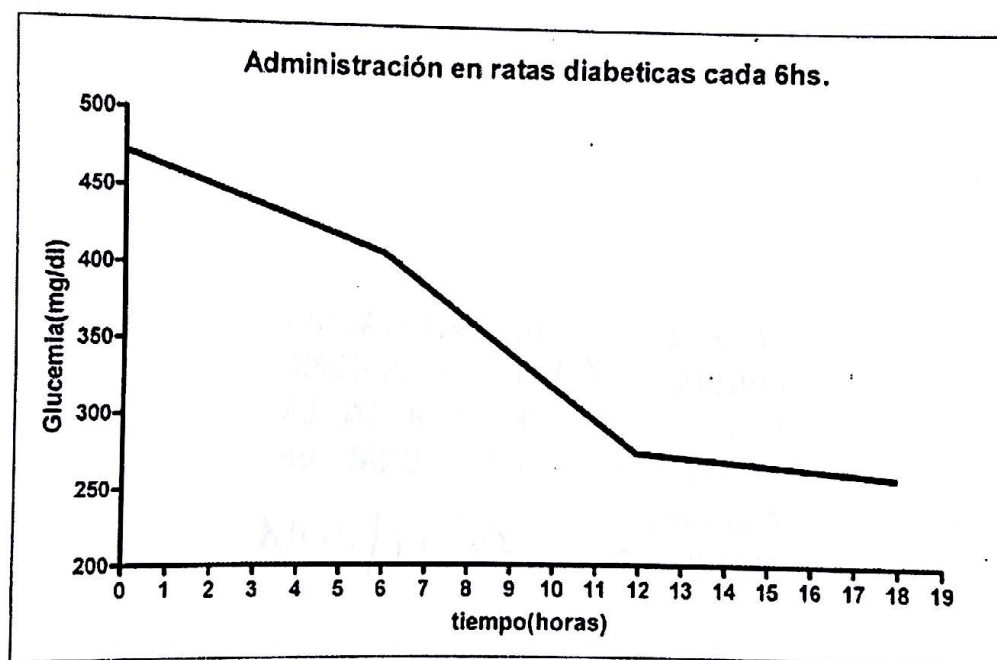


Fig. 4



ADMINISTRACION DE INSULINA GRAL. SIMULTANEA CON ALIMENTO
 RESULTADO EXPERIMENTAL Desarrollado en 4 Grupos de 3 ratas cada uno

Tiempo en horas	Grupo 1 Resultado (mg/dl)	Grupo 2 Resultado (mg/dl)	Grupo 3 Resultado (mg/dl)	Grupo 4 Resultado (mg/dl)
0	470	459	459	472
6	408	410	410	398
12	366	368	368	370
18	382	384	384	389

LA PRESENTE DOCUMENTACION
 CONSTA DE 24 FOJAS, ES COPIA
 FIEL DE LA QUE OBRA EN LA
 ADMINISTRACION NACIONAL DE
 PATENTES.
 BUENOS AIRES. 25/07/2018

Fig. 4

(10) PATENTE DE INVENCION

(11) RESOLUCION NUMERO: DI-2018-63-APN-ANP#INPI

(24) FECHA DE RESOLUCION: 27/07/2018

(--) FECHA DE VENCIMIENTO: 13/9/2027

(21) ACTA NUMERO: P20070104071

(22) FECHA PRESENTACION: 13/09/2007

(51) INT.CL.7 : (2018.01) A61K 9/00, A61K 38/28, B82Y 5/00, A61K 41/00, A61K 47/32; A61P 3/10

(30) PRIORIDAD CONVENIO DE PARIS

(54) TITULO :MÉTODO PARA LA INCORPORACIÓN DE INSULINA EN UN SUSTRATO POLIMÉRICO

(71) TITULAR :

COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA (CNEA)
LOMBARDO JORGE HECTOR
LOMBARDO EDUARDO ANTONIO
LOMBARDO FABIO MARTIN

---- CON RESIDENCIA EN :

AV. DEL LIBERTADOR 8250 CAPITAL FEDERAL (1429), País AR
VIA G. MARCONI 45 ENTRANCQUE CN ITALIA, País IT
PASCO 354 RAMOS MEJIA BS. AS., País AR
J.A.PACHECO DE MELO 2638 D CAPITAL FEDERAL, País AR

(74) AGENTE : 1812