



258952

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 15 de Junio de 1.960, con el núm. 258.952.

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de DR. HENRY MARINUS CHRISTENSEN, de nacionalidad danesa, residente en Frederiksborgvej 107, Roskilde, Dinamarca, por:

"UN METODO PARA LA PRODUCCION DE UN PREPARADO DE INSULINA"

La presente solicitud se refiere a un método para la producción de una preparación de insulina para uso peroral.

Una aplicación peroral de insulina ofrece ventajas esenciales lógicas en comparación con la inyección -
5 ordinariamente usada, pero, hasta ahora, han fallado los métodos para obtener preparaciones de insulina para administración oral. La insulina se destruía en el canal digestivo, y no ha sido administrada en una forma resorbible.
10



Estas dificultades se eliminan por medio de preparaciones de acuerdo con la presente solicitud, empleando una preparación de insulina con un contenido de esta sus tancia en cualquier forma física, tal como insulina amor 5 fa o cristalina que, bajo las condiciones que existen en el canal digestivo, tiene un peso molecular tal que es - resorbible. La insulina contiene hasta 8 %, aproximada-- mente de cinc o cantidades correspondientes de los meta- les Ca, Mg, Fe, Co, Ni o Cd, eventualmente juntos con - 10 cinc. La preparación de insulina puede protegerse contra la descomposición teniendo un contenido de una o más sus tancias que impiden o previenen el efecto de los enzimas del líquido digestivo, tal como inhibidores que previe-- nen la descomposición de la insulina, o añadiendo otras- 15 sustancias que mantienen una reacción ácida durante la - resorción.

Dichos inhibidores pueden ser, por ejemplo, pro--- ductos preparados a partir de sangre, páncreas, pulmones y algunos otros órganos animales, orina o sustancias ve- 20 getales tales como proteínas obtenidas de leguminosas.

De acuerdo con el invento puede ser conveniente -- evitar una oxidación de la insulina y producir la prepa- ración de insulina con un determinado contenido de un an tioxidante, tal como tocoferol o fosfo-lipoides. 25

También puede ser conveniente usar la insulina en- combinación con una vitamina B, tal como B₁, B₂ y B₆, o- con vitamina C.

Para conseguir una resorción de la insulina, puede ser conveniente, de acuerdo con el invento, usar una in- 30 sulina que tenga, en el líquido del intestino delgado, -

228552



un peso molecular de 12.000, o menos, y preferiblemente de alrededor de 6.000.

De acuerdo con el invento, para conseguir resorción y regular la duración del efecto de la insulina, puede ser conveniente, como ya se ha dicho, usar una insulina amorfa o cristalina, por ejemplo con un contenido incrementado de cinc hasta de 8 por ciento de cinc químicamente combinado o una cantidad correspondiente de otros metales, como calcio, magnesio, hierro, cobalto, níquel, cobre o cadmio, y eventualmente aniones, tales como cloro, bromo y grupos acetilo.

De acuerdo con el invento, puede ser conveniente usar insulina en la que los metales mencionados están unidos, al menos parcialmente, en forma de complejos, y además en combinación con óxidos o hidróxidos. De este modo puede regularse la resorción.

Además, de acuerdo con el invento, puede ser conveniente añadir a la preparación de insulina un exceso de metales de la clase arriba mencionada en cualquier forma y compuesto conveniente, de manera que la insulina, bajo las condiciones del canal digestivo y durante la resorción por lo menos, contenga la cantidad deseada de metal.

De acuerdo con el invento, puede ser conveniente usar insulina junta o en combinación con sustancias de peso molecular elevado, tal como proteínas y clases de carbohidratos de peso molecular elevado, tal como el dextrano.

Además, puede ser conveniente usar insulina en combinación con alcoholes superiores, por ejemplo, sorbitol.

De acuerdo con el invento, puede ser conveniente,-



por ejemplo, cuando se administra a niños, usar la preparación de insulina en forma líquida.

5 De acuerdo con el invento, puede ser conveniente - especialmente cuando la preparación de insulina se administra a niños - usarla en forma de una suspensión en un líquido acuoso u orgánico, que posiblemente puede ser re-sorbible.

10 De acuerdo con el invento, puede ser conveniente - producir la preparación de insulina en forma seca. Puede, pues, producirse en forma de polvo o de tabletas, utilizando sustancias auxiliares bien conocidas.

15 De acuerdo con el invento, puede ser conveniente - producir las preparaciones de insulina en forma de tabletas con revestimiento entérico, con lo cual se consigue que no se disuelvan en el estómago.

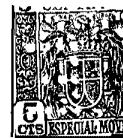
20 De acuerdo con el invento, puede ser conveniente que la preparación de insulina esté encerrada en una cápsula, que puede protegerla contra los jugos estomacales, y que se disuelva en el intestino delgado, con lo que la preparación de insulina se libera.

25 De acuerdo con el invento, puede ser conveniente, - según se ha mencionado, que la preparación tenga un pH - entre 2 y 8, preferiblemente entre 5 y 7, añadiendo sustancias amortiguadoras con un pH adecuado.

De acuerdo con el invento, puede obtenerse una velocidad de resorción incrementada añadiendo a la preparación sustancias que aumentan la permeabilidad de los tejidos; por ejemplo, hialuronidasas.

30 Aparte de los aditivos mencionados, pueden añadirse a las preparaciones sustancias auxiliares que, gene--

258952



ralmente, se usan en la producción de medicamentos, tales como amortiguadores, sustancias antisépticas y sustancias con actividad osmótica.

EJEMPLO

5

Se disuelven 100 mg. de insulina de cinc, que contiene 3,2 por ciento de Zn, en agua destilada, añadiendo ácido clorhídrico a pH= 2.

10

Posteriormente, se añade 1 gramo de un inhibidor de tripsina producido, por métodos conocidos ya per se, a partir de habas de soja. Al cabo de un corto intervalo, se aumenta el valor del pH a 7, aproximadamente, por medio de NaOH, después de lo cual se liofiliza la solución. El polvo rico en insulina, seco, que así se obtiene, se mezcla con 200 mg. de tocoferol.

15

La mezcla en polvo se mezcla con 48,70 gramos de un gránulo constituido por carbonato cálcico, 20 por ciento; fécula de patata, 60 por ciento; lactosa, 15 por ciento y talco, 5 por ciento, granulado con "espíritu de gelatina".

20

La mezcla granular se comprime en tabletas de 1/2-gramo, cada una de las cuales contiene 25 Unidades Internacionales de insulina.

25

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Dinamarca, el 16 de Junio de 1.959, bajo el número 2139/1959, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



N O T A 2 5 3 3 5 2

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

10 1º.- Un método para la producción de un preparado de insulina para uso por vía oral, caracterizado porque se usa insulina en cualquier forma física y que contiene hasta 8 % de zinc aproximadamente o cantidades correspondientes de los metales Ca, Mg, Fe, Co, Ni o Cd, continuamente con zinc, teniendo la insulina un peso molecular tal y estando combinada o mezclada con tales sustancias que sea resorbible en las condiciones existentes en el conducto digestivo.

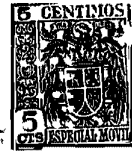
15 2º.- Un método según el punto 1º, caracterizado -- porque la insulina se combina o se mezcla con sustancias tales como inhibidores que impiden o estorban el efecto de los enzimas de los líquidos digestivos o de la insulina.

20 3º.- Un método según el punto 1º, caracterizado -- porque al preparado de insulina se añade un antioxidante tal como tocoferol o lipoides fosforosos.

25 4º.- Un método según el punto 1º, caracterizado -- porque se añade al preparado de insulina una vitamina -- del grupo B.

5º.- Un método según el punto 1º, caracterizado -- porque se añade al preparado de insulina vitamina C con preferencia en forma de una de sus sales.

30 6º.- Un método según el punto 1º, caracterizado --



253952

porque se usa insulina que tiene un peso molecular de -
aproximadamente 12.000, con preferencia de aproximadamen-
te 6.000.

5 7^o.-- Un método según el punto 1^o, caracterizado --
porque se usa insulina que contiene aniones tales como -
cloro, bromo o un grupo acetilo.

10 8^o.-- Un método según los puntos 1^o y 6^o, caracteri-
zado porque se usa una insulina a la cual está unido en-
forma compleja al menos uno de los metales citados, por-
ejemplo, en forma de sales, hidróxidos u óxidos.

15 9^o.-- Un método según los puntos 1^o, 6^o o 7^o, carac-
terizado porque además de los metales que están químicamente
unidos o formando complejo con la insulina, se añe-
de un exceso de metales en cualquier forma o combinación
apropiada.

20 10^o.-- Un método según los puntos 1^o, 6^o, 7^o u 8^o,--
caracterizado porque se usa insulina conjuntamente o en-
combinación con sustancias de alta molecularidad, por --
ejemplo, proteínas y carbohidratos de alta molecularidad,
por ejemplo, dextranos, eventualmente junto con un metal
combinado de forma compleja.

25 11^o.-- Un método según el punto 1^o, caracterizado -
porque se añade a la insulina un alcohol de alta molecu-
laridad tal como sorbitol.

25 12^o.-- Un método según el punto 1^o, caracterizado -
porque se añaden a la insulina inhibidores preparados a-
partir de materias primas animales o vegetales, tales co-
mo pancreas, sangre, pulmón y leguminosas.

30 13^o.-- Un método según el punto 1^o, caracterizado--
porque los preparados de insulina se elaboran en forma--



252952

fluida.

- 142.- Un método según el punto 12, caracterizado - porque los preparados de insulina se elaboran en forma - de una suspensión en un líquido acuoso u orgánico.
- 5 152.- Un método según el punto 12, caracterizado - porque el preparado de insulina se elabora en forma seca.
- 162.- Un método según el punto 12, caracterizado - porque el preparado de insulina se elabora en forma de - tabletas con recubrimiento entérico.
- 10 172.- Un método según el punto 12, caracterizado - porque el preparado de insulina se encierra en cápsulas.
- 182.- Un método según el punto 12, caracterizado - porque los preparados de insulina se, ajustan a un valor- de pH de entre 2 y 8, con preferencia entre 5 y 7.
- 15 192.- Un método según el punto 12, caracterizado - porque se añade a la insulina un compuesto que tiene ca- rácter ácido.
- 202.- Un método según el punto 12, caracterizado - porque se añaden a los preparados de insulina sustancias que aumentan la permeabilidad de los tejidos, tales como hialuronidasas.
- 20 212.- Un método para la producción de un preparado- de insulina.
- 25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

258952



Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

[Handwritten signature]

G.D.S. *[Handwritten signature]*