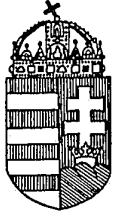


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**207 452 B**

(21) A bejelentés száma: 1909/87  
(22) A bejelentés napja: 1987. 03. 12.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
842 625 1986. 03. 21. US  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 87/00485  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 87/05505

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**A 61 K 37/00**

(40) A közzététel napja: 1989. 07. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 04. 28. SZKV 93/04

(72) Feltaláló:

dr. Cho, Young W., Chester, New Jersey (US)

(73) Szabadalmas:

EURASIAM Laboratories Inc., Chester,  
New Jersey (US)

(74) Képvisező:

dr. Tóth-Urbán László és dr. Jalsovszky  
Györgyné, Budapest

## (54) Eljárás biológiailag aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás biológiailag aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot tartalmazó, orálisan adagolható gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy

a) szilárd emulgeálószer és felületaktív anyagot (2,4–12,3): 1 tömegarányban tartalmazó, 1 mikron és 0,5 mm közötti átlagos átmérőjű részecskéket képeznek, a részecskék felületéhez kötőanyaggal hozzákapszolják a hatóanyagot, az így kapott részecskéket 0,05–1,0 mikron vastagságú lipid réteggel vonják be, és a lipid bevonatra adott esetben vízdoldható bevonatot, majd bélben oldódó bevonatot visznek fel; vagy

b) kis sűrűségű lipoproteinből 1 mikron és 0,5 mm közötti átlagos átmérőjű részecskéket képeznek, a részecskékre felviszik a hatóanyagot, az így kapott részecskékre adott esetben vízdoldható bevonatot, majd

0,05–1,0 mikron vastagságú lipid réteget visznek fel, és az utóbbi réteget kívánt esetben bélben oldódó anyaggal vonják be; vagy

c) nátrium-hidrogén-karbonátot és citromsavat (3–1): 1 tömegarányban tartalmazó, 1 mikron és 0,5 mm közötti átlagos átmérőjű részecskéket készítenek, a részecskéket a biológiailag aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot tartalmazó, az a) vagy b) eljárás szerint előállított kompozíció porával vagy szuszpenziójával vonják be, és a kapott részecskékre bélben oldódó bevonatot visznek fel,

adott esetben a készítményhez a fenti eljárás bármely lépésében vagy az utolsó művelet után egy vagy több gyógyszer technológiai segédanyagot adnak, és kívánt esetben az így kapott készítményt tablettázzák vagy kapszulázzák.

Találmányunk tárgya eljárás biológiailag aktív alakban levő fehérjeszerkezetű anyagok orális adagolására alkalmas, új készítmények előállítására. Találmányunk elsősorban diabetes orális inzulin adagolással történő kezelésére alkalmas készítmények előállítására vonatkozik.

A gyógyászatban sok gyógyszert és gyógyhatású készítményt parenterálisan kell adagolni, minthogy a hatóanyag a gyomorban és a gyomorbélrendszerben lebomlik vagy nem szívódik fel és ezért orálisan nem adagolható. Így például az inzulint nagyon sok Diabetes mellitusban szenvedő betegnek szubkután injekció formájában adják be.

A Diabetes mellitus a szénhidrát, zsír és fehérje anyagcserét befolyásoló krónikus rendellenesség. Ezt a betegséget a hiányos vagy nem-kielégítő inzulinkiválasztásból létrejött hiperglikémia és glikoszúrea (cukorvizezés) jellemzi. A betegség két főbb változata ismeretes. Az Amerikai Egyesült Államokban kb. 10 millió cukorbeteg tartanak nyilván és ez a szám évente kb. 6%-kal emelkedik.

Az összes spontán (idiopátiás) cukorbeteg kb. 10%-a a betegség egyik változatában szenved, amelyet az irodalomban inzulintól függő (inzulin dependens) Diabetes mellitusnak (a továbbiakban „IDDM”) vagy ifjúkori diabetesnek neveznek. A betegség ezen változata gyakran már ifjúkorban jelentkezik és hasnyálmirigy beta-sejtjei inzulin kiválasztó funkciójának fokozatos elvesztésével jellemezhető; ezért a beteg a szénhidrát anyagcsere fenntartása céljából fokozódó mértékben külső inzulin adagolástól függ, dependencia alakul ki. Ezt a jellemző tünetet mutatják azok a nem-spontán (nem-idiopátiás) „másodlagos” cukorbeteg is, akiknél a rendellenesség hasnyálmirigy betegség eredetű. A spontán (idiopátiás) Diabetes mellitus második változatát inzulintól nem függő Diabetes mellitusnak (a továbbiakban „NIDDM”) vagy felnőttkorban kialakuló Diabetes mellitusnak nevezik és az idiopátiás diabeteses betegállomány maradék része ebben a betegségben szenved.

Függetlenül a genetikai és környezeti háttértől vagy a betegség kialakulásának időpontjától és időtartamától, az összes diabetesben szenvedő beteg közös jellemző sajátossága az inzulintermelés nyilvánvaló hiánya vagy nem-kielégítő mértéke. Minthogy a glükóznak a vérből az izmokba és zsírszövetekbe való elszállítása inzulindependens folyamat, a cukorbetegek képtelenek a glükóz megfelelő hasznosítására. Ezenkívül mivel a glikogénolízist az inzulin rendszerint gátolja, cukorbetegéknél fokozott glikogénolízis lép fel. A normál anyagcsere mindkét fentemlített megbomlás során a vérben a glükóz felhalmozódik, hiperglikémia lép fel; bizonyos érték felett a vese már képtelen a megnövekedett glükózmennyiség feldolgozására és glikoszúrea (cukorvizezés) alakul ki. A diabetesben szenvedő fő energiaforrásává a zsírszövetekben tárolt trigliceridekből leszarmaztatható zsírsavak válnak.

A zsírsavak a májban keton-testekké oxidálódnak, amelyek a szervezetben keringenek és a szövetek energiaforrásként hasznosítják. IDDM-betegek és bi-

zonyos esetekben NIDDM-betegek esetében a keton-testek képződése meghaladja felhasználásuk mértékét és anyagcsere acidózissal kísért ketózis alakulhat ki. Minthogy a szövetek rendkívül erősen igénylik a glükózt, a glükogénolízisben a táplálékkal bekerült és a szövetekben lévő fehérjék használnának fel. Anabolikus folyamatok (például glikogén, trigliceridek és fehérjék szintézise) a katabolikus folyamatoknak (beleértve a glikogénolízist, glükoneogenezist és a zsírok mobilizációját) „áldozatul esnek”. Így az „egyszerű” inzulinhiányból eredő diabetes állapot kiterjedt anyagcsere zavarokhoz vezet, amely a test csaknem valamennyi szerve és szövete hosszan tartó kóros elváltozásához vezet. Ténylegesen a diabeteses állapot a miokardiális infarktus, vesezavarok, agyi keringési betegségek, atheroszklerotikus szívbetegségek és szisztémás elváltozások által előidézett halálesetek egyik fő tényezője.

A diabeteses betegség hiperglikémiás és glikoszuriás állapotai az étrend, a testtömeg és a fizikai aktivitás szabályozásával javíthatók. A cukorbeteg csoportjai – különösen az NIDDM-ben szenvedők – esetében a hiperglikémiás és glikoszuriás állapotok antihyperglykémás szerek (például szulfonil-karbamidok, szulfonamid-származékok, biguanid-származékok és más vegyületek) orális adagolásával kezelhetők. IDDM-ben és előrehaladott NIDDM-ben szenvedő cukorbeteg kezelésében azonban túlnyomórészt külső inzulin-adagolással történik.

Az inzulin a hasnyálmirigyben levő Langerhans-szigetek által termelt polipeptid. Az inzulin molekula a szintézis során először egyetlen polipeptid-lánc formájában keletkezik, azonban a későbbiekben oly módon alakul át, hogy aktív formája két cisztein-diszulfid kötés által összekapcsolt két aminosav-láncból áll. A két lánc közül az egyik egy harmadik diszulfid-kötés által visszahajlik. A teljes molekulatömeg 5734 és a biológiailag aktív konformáció megtartása a diszulfid-kötéstől függ.

Korábban az exogén inzulint elsősorban szarvasmarhából és sertésből nyerték. A közelmúltban rekombináns DNS technológia segítségével „humán” inzulint nyertek. A rekombináns forrásokból nyert „humán” inzulin igen előnyösen adagolható az állati eredetű inzulinnal szemben túlérzékeny diabeteses betegeknek.

Az inzulin terápia legnagyobb problémája azonban nem az inzulin eredetével, hanem az inzulin a szervezetbe juttatásával kapcsolatos. Az inzulint leggyakrabban szubkután injekció formájában adagolják. Ez a módszer azonban kényelmetlen, fájdalmas és a betegség kóros tüneteinek súlyosbodásához vezethet. Inzulin szubkután befecskendezésekor a perifériás szövetekben viszonylag magas inzulin-szint alakul ki, ugyanakkor az endogén inzulin aktivitás primer helyeül szolgáló májon viszonylag kevés inzulin áramlik át. A perifériás szövetek magas inzulin-szintje a véredények kóros elváltozásaival (például véredényszűkület és permeabilitás változások) és a perifériás szövetek ugyancsak kóros elváltozásaival (például a diabeteses retinopátia) jár együtt. A szubkután úton adagolt inzulin a

perifériás keringési szövetekre kifejtett károsító hatásai végül a májban áramló inzulin mennyiségét csökkentik és ezáltal a kívánt anyagcsere hatások kifejtéséhez egyre növekvő inzulin-dózisa van szükség. A fenti hátrányok miatt régóta nagyon komoly szükséglet mutatkozik a befecskendezéstől eltérő inzulin adagolási mód-szerek iránt.

Az inzulin befecskendezés alternatívájaként megkísérelték a kúp formájában történő intrarektális adagolást. A 2373 625 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (feltaláló: Brahn) szerint gyenge szerves savakat (például tejsavat vagy citromsavat) és felületaktív anyagokat tartalmazó inzulinkúpok állíthatók elő.

Az irodalomból ismertek továbbá különböző ingre-dieneket (például szaponint, kukoricaolajat, polioxietilén-9-laurilalkoholt és polioxietilén-lauril-étert) tartalmazó inzulinkúpok. Az inzulint továbbá akrilsav-alapú víz-oldható gélekbe és felületaktív anyagokat tartalmazó lágyzselatinkapszulákba is kapszulázták. Bár az inzulin intrarektális adagolására irányuló kísérletek ígéretes eredményeket is hoztak, a biológiai értékesíthetőségre vonatkozó vizsgálatok ellenőrizhetetlen eredményeket adtak és ezért ez a módszer is kedvezőtlen.

Ishida és tsai (Chem. Pharm. Bull., 29, 810) közleménye szerint az inzulint a száj nyálkahártyáin keresztül adagolják. Inzulint kakaózsír-alapú masszával és felületaktív anyaggal kevernek össze, majd a száj nyálkahártyáira juttatják. Kutyakísérletek szerint azonban az ily módon adagolt inzulin biológiai értékesülése gyenge.

Más szerzők inzulin intra-pulmonális adagolására tettek kísérleteket [Wigley és tsai: Diabetes, 20, 552 (1971)]. Inzulintól ködképző berendezés segítségével 2 µm átmérőjű részecskéket állítanak elő, 500 egység/ml aktivitással. A megfigyelések szerint hipoglikémiás reakció 30 egység/kg testtömeg beadagolásakor lép fel és ez kb. 7–16%-os teljes biológiai értékesülést jelez. Yoshida és tsai [J. Pharm. Sci. 68, 670 (1979)] közleménye szerint inzulin, laktóz és acetil-glicerín-monosztearát fluor-etánnal képezett oldatát intrapulmonálisan adagolják. Az aeroszol nyúlon 2,5 egység/kg testtömeg dózisban hipoglikémiás reakciót idéz elő.

Az inzulin adagolásának további módja az intra-nazális alkalmazás. Hirai és tsai [Int. J. Pharm., 9, 165 (1981)] közleménye szerint inzulint valamely felületaktív anyagot (például nátrium-glikokolat) tartalmazó oldatban intra-nazálisan adagolnak. Nagai és tsai [Journal of Controlled Release, 1, 15 (1984)] kutyáknak intra-nazálisan adagolt inzulin magas biológiai értékesíthetőségéről számolnak be. E módszer során kristályos inzulint felületaktív anyagot tartalmazó 0,1 n sósav-oldatban oldanak fel. Az oldat pH-ját 0,01 n NaHCl oldat hozzáadásával 7,4-re állítják be, majd fagyaszttva szárítják. Az oldatot a nazális adagolás előtt kristályos cellulózzal elegyítik.

Inzulin további adagolási módjaira irányuló kutatómunka során a legnagyobb figyelmet az orális inzulin-adagolásnak szentelték. Megbízhatóság, biztonság, egyszerűség és kényelem szempontjából rendkívül kívánatos az orális inzulin-adagolás kidolgozása és ez

az alkalmazási módszer kiküszöböli az inzulin befecskendezésen alapuló kezelési eljárás sokfajta hátrányát. A módszer nyilvánvalóan előnyös és kívánt volta ellenére az inzulin orális adagolása két fő nehézségbe ütközik és ez határt szab az orális inzulin-adagoláson alapuló gyógyászati kezelés elterjedésének.

Az orális inzulin-adagolás egyik fő nehézsége, hogy az inzulin polipeptidet a gyomor-bélrendszerben enzimek (például tripszin, kimotripszin és más lizáló enzimek) inaktíválják. Az inzulin viszonylag egyszerű polipeptid, és a két diszulfid-kötés a gyomorban és gyomor-bélrendszerben levő erélyes körülmények hatására könnyen felhasad.

Az orális inzulin-adagolás másik problémája, hogy még ha valamilyen módon sikerülne is megakadályozni a polipeptid elbomlását a gyomorban és a gyomor-bélrendszerben, az inzulin a gyomor-bélrendszer membránjain gyengén és ellenőrizhetetlenül szívódik fel. A gyenge biológiai értékesülés miatt hipoglikémiás hatás kifejtéséhez nagy orális dózisok beadására van szükség. Minthogy a felszívódott inzulin mennyisége ellenőrizhetetlen, az orális adagolás előnyeinek komolyabb veszélyt jelent az inzulin alul- vagy túladagolása és ez gyakran károsabb és veszélyesebb az egészségre, mint az inzulin-adagolás teljes elhagyása.

Az orális inzulin-adagolás inherens nehézségeinek kiküszöbölésére többféle próbálkozás történt. Az egyik módszer szerint megkísérelték az inzulin-működés inaktíválásáért felelős, a gyomor-bélrendszerben levő liti-kus enzimek hatástalanítását, az enzimek inaktíváló hatásának ellenálló inzulin-analógok előállításával. Sichi-ri és tsai, To-Nyo-Byo [Japanese Diabetes Publication; 18, 619 (1975)] egy inzulin-analógot (beta-naftil-azo-polisztearil-inzulin) írtak le, amely nyúlon 150 nemzetközi egység/kg testtömeg dózisban hipoglikémiás reakciót idéz elő. Más kutatók megkísérelték trietil-amin-hidroklorid és felületaktív anyagok hozzáadásával az inzulin alkil-származékai előállítását [Teng: az American Diabetic Society 1983. májusi ülésén (San Antonio, Texas) megtartott szóbeli előadás].

Kísérleteket tettek továbbá inzulin bomlásának megakadályozására a gyomor-bélrendszerben levő liti-kus enzimek inaktíválásával; a kísérletek bizonyos sikerekkel jártak. Danforth és tsai [Endocrinology, 65, 118 (1959)] közleményükben izopropil-fluor-foszfáttal (tripszin és kimotripszin inhibitor) és indol-3-acetáttal (a májban található „inzulináz” néven ismert enzimek inhibitora) együtt orálisan adagolható inzulin-készítményt írtak le. A készítmény patkányon orális adagolás esetén hipoglikémiás hatást fejt ki. Más szerzők inzulin és pankreász-inaktizáló szerek együttes orális alkalmazásakor enyhe (az inzulin biológiai értékesülése 3%-ának megfelelő) hipoglikémiás hatástról számoltak be [Laskowski, és tsai: Science, 127, 1115 (1958)]. További szerzők azt találták, hogy az orálisan adagolt inzulin alacsony biológiai értékesülésének oka, hogy az inzulint a gyomorban a pepszin inaktíválja és az inzulin a bélmembránokon keresztül gyengén szívódik fel [Crane és tsai Diabetes, 17, 625 (1968)].

Megkísérelték továbbá az orálisan adagolt inzulin

biológiai értékesülésének felületaktív szerek együttes beadásával történő javítását. Különböző felületaktív szerek (például polietilén-glikol-1000-monoacetyl-éter és nátrium-lauril-szulfát trietil-amin-hidrokloriddal együtt) bizonyos mértékben növelik az inzulin biológiai értékesíthetőségét; 35 órálisan adagolt inzulin-egység azonban csupán olyan hatást fejt ki a vércukorszintre, mint 4 intravénásan beadott inzulin-egység. [Touitou és tsai: *J. Pharm. Pharmacol.*, 32, 108 (1980)].

Más irányú erőfeszítések inzulin valamely emulziós rendszerrel együtt történő orális adagolására irányultak. Az egyik kutatócsoport [Sichiri és tsai: *Acta Diabet. Lat.*, 15, 175 (1978)] megfigyelése szerint inzulint víz/olaj/víz emulziós rendszerrel együtt patkányoknak beadva hipoglikémiás hatás lép fel. A 250 NE/kg testtömeg dózis által előidézett hatás 10 NE/kg intramuszkuláris dózis aktivitásával egyenértékű. Inzulin, továbbá zsírolható vitaminok felhasználásával más emulziós rendszerekkel is beadható, bár az állatkísérleteken (kutyán) mutatott hipoglikémiás hatás enyhe és a dózistól független.

Ígéretes kísérleteket végeztek az orálisan adagolt inzulin biológiai értékesíthetőségének fokozására inzulin mikrokapszulázása révén. Inzulint akrilsavészterekben mikrokapszuláztak [Sichiri és tsai: *Acta, Diabet. Lat.*, 15, 175 (1978)] és nagy molekulású polimer felhasználásáról is beszámoltak. Más kutatók inzulint különböző lipid kompozíciók liposzómáiban mikrokapszuláztak. Így különböző készítményekkel (például foszfátidil-kolin, koleszterin és sztearil-amin; dimirisztoil-foszfátidil-kolin; dimirisztoil-foszfátidil-kolin és koleszterin) és lecitinnel és koleszterinnel, valamint más anyagokkal készítenek inzulin tartalmú liposzómákat.

Dobre és tsai: *Rev. Roumanian Med. Endocrinol* 22, 253 (1984) módszere szerint inzulint orális adagolás céljából liposzómákba zártak be. A liposzómák készítéséhez különböző anyagokat javasoltak, így tojássárgája foszfátidil-kolint, koleszterint, sztearil-amint, és dipalmitoil-foszfátidil-kolint. A liposzóma bevonatok azonban nem képesek teljesen megvédeni a bezárt inzulint a gyomorban levő sósav és a gyomorbélrendszerben található enzimek (például pepszin, tripszin és kimotripszin) lebontó hatásaitól.

Yoshida és tsai (140085 sz. európai szabadalmi bejelentés) valamely foszfolipid vizes oldatát vagy szuszpenzióját tartalmazó vizes fázisból álló lipid hólyagocskákat magukban foglaló inzulin-tartalmú lipid hólyagocskák (vesikula) készítményeket ismertettek.

Az inzulin bezárására a korábban ismertetett megoldások szerint alkalmazott liposzómák mesterségesen előállított, változó molekulaméretű, két- vagy többretegű foszfolipid hólyagocskák. A liposzómába bezárt biológiai aktív anyag – így az inzulin – a közvetlen felszívódás számára hozzáférhetetlenné válik, azaz a liposzóma bevonat védi a bezárt biológiai aktív anyagot a gyomorban lévő sósav és a gyomor- és bélrendszerben található enzimek lebontó hatásaitól. A liposzómákba zárt biológiai aktív anyag szervezetbe jutását és eloszlását a szervezetben lényegében a liposzómák fiziko-kémiai sajátosságai szabják meg.

Hátrányt jelent azonban, hogy a liposzómák – mint viszonylag nagyméretű mesterséges anyagok – nehezen szívódnak fel. Ennek egyik következménye az, hogy a liposzóma a bezárt biológiai aktív anyaggal együtt hosszú időn át marad érintkezésben a gyomor- és bélrendszer enzimeivel, már ott bizonyos mértékű bomlást szenved, így nem képes tökéletesen megvédeni a bezárt biológiai aktív anyagot az enzimek károsító (lebontó) hatásaitól. A liposzóma nehéz felszívódása a bezárt biológiai aktív anyag szervezetbe jutását is késlelteti. Felszívódása során a liposzóma először a májba kerül, ahol a két- vagy többretegű szerkezet első lépésben a természeteshez hasonló egyrétegű szerkezetté alakul, majd ezután jut a véráramba, ahol a burkolat lebomlása teljessé válik, és felszabadul a bezárt biológiai aktív anyag. Mindezen folyamatok eredményeként a hatóanyag felszívódása jelentős késleltetést szenved, és nem szabályozható; azaz nem garantálható, hogy a szervezetbe a liposzómába zárva orálisan bejuttatott hatóanyag teljes mennyisége vagy legalábbis jól meghatározható, ismert hányada egy adott időpontban az élő szervezet rendelkezésére fog állni. Más szavakkal: liposzómába zárt, biológiai aktív anyagok adagolásával nem biztosítható a biológiai aktív anyag viszonylag állandó (vagy előre meghatározható) koncentrációja a vérben. A hatóanyag vérszintjének ismeretlen változásai és a tolerálhatónál nagyobb mértékű ingadozásai káros következményekhez vezethetnek. Különösen érvényes ez az inzulinra, ahol a kívánt vérszint szűk határok között mozog, és az aluladagolás a kezelés eredménytelenségéhez, a túl- adagolás pedig sokkos vagy kómás állapot kialakulásához vezethet.

Találmányunk orális adagolás esetén hatékony mennyiségű fehérjeszerkezetű anyag beadására alkalmas készítmények előállítására vonatkozik. Meglepő módon azt találtuk, hogy a gyomor- és bélrendszerben lebomlásra hajlamos és a gyomor- és bélrendszeren keresztül a szervezetben gyengén felszívódó gyógyhatású fehérjeszerkezetű anyagok találmányunk értelmében oly módon vonhatók be, hogy azokból a szervezetben a hatóanyag a kívánt, gyógyászati hatóanyag mennyiségben szívódik fel.

A találmány tárgya tehát eljárás biológiai aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot tartalmazó, orálisan adagolható gyógyászati készítmények előállítására. A találmány értelmében a következőképpen járunk el:

a) (i) szilárd emulgeálószer és felületaktív anyagot (2,4–12,3):1 tömegarányban tartalmazó, 1 mikron és 0,5 mm közötti átlagos átmérőjű részecskéket képezünk, (ii) a biológiai aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot kötőanyaggal a részecskék felületéhez kötjük, (iii) az így kapott részecskéket 0,05–1,0 mikron vastagságú lipid réteggel vonjuk be, és kívánt esetben (iv) a lipid bevonatot – adott esetben ismert vízoldható bevonat felvitele után – bélben oldódó anyaggal vonjuk be; vagy

b) (i) kis sűrűségű lipoproteinekből 1 mikron és 0,5 mm közötti átlagos átmérőjű részecskéket képezünk,

(ii) a biológiailag aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot a kötőanyag felhasználásával felvisszük a lipoprotein részecskékre,

(iii) az így kapott részecskéket – adott esetben vízdoldható bevonat felvitele után – 0,05–1,0 mikron vastagságú lipid réteggel vonjuk be, és kívánt esetben

(iv) a lipid bevonatot bélben oldódó anyaggal vonjuk be; vagy

c) (i) nátrium-hidrogén-karbonátot és citromsavat (3–1):1 tömegarányban tartalmazó, 1 mikron és 0,5 mm közötti átlagos átmérőjű részecskéket készítenk,

(ii) az így kapott részecskéket a biológiailag aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot tartalmazó, az a) vagy b) pont szerint előállított kompozíció porával vagy szuszpenziójával vonjuk be, és

(iii) a kapott részecskékre bélben oldódó bevonatot viszünk fel;

mimellett adott esetben a készítményhez a fenti a) – c) eljárás bármely lépésében vagy az utolsó művelet után egy vagy több gyógyszer technológiai segédanyagot, előnyösen antimikrobás szert, lipolitikus enzimet, enzim-inhibítort, habzástgátlót és/vagy felületaktív anyagot adunk.

Miként a fentiekből megállapítható, a találmány lényege az, hogy a megfelelő magra felvitt biológiailag aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot lipid réteggel vonjuk be [a c) eljárás esetén ezt a lipid réteggel már bevont fehérjeszerkezetű hatóanyagot visszük fel a nátrium-hidrogén-karbonátot és citromsavat tartalmazó magra]. A gyomor- és bélrendszerbe bejutó készítmény külső rétege tehát lipid réteg; az esetlegesen jelen lévő, bélben oldódó bevonat a bélben leoldódik a lipid rétegről. A lipidek, mint természetes anyagok, a vékonybélben akadálytalanul, gyorsan és teljes egészükben felszívódnak a bélmembrán limfatikus rendszerének végállású nyílásain keresztül. Itt az élő szervezetbe jutó anyagok közül a legkönnyebben a zsírsavak – mint legfőbb energiaforrások – szívódnak fel. A lipidek felszívódásával együtt a lipidekbe zárt fehérjeszerkezetű biológiailag aktív anyagok is teljes egészükben akadálytalanul felszívódnak. A vékonybélben felszívódott lipid – a bezárt fehérjeszerkezetű, biológiailag aktív anyaggal együtt – a beteg nyirokérhálózatába, ezen belül a fő nyiroktörzsbe jut, ahonnan a hatóanyag a lipid burkolattól megfosztva akadálytalanul és teljes mennyiségében át tud lépni a véráramba. Ezen kedvező felszívódási folyamatok eredményeként egyrészt a hatóanyag a bélrendszerben – ahol lipiddel bevont állapotban van jelen – még nem károsodik, másrészt a hatóanyag felszívódása gyors és teljes. Ezáltal biztosítható, hogy a biológiailag aktív anyag viszonylag állandó (vagy előre meghatározott) koncentrációban legyen jelen a vérben, így a véráram hatóanyag-szintjének ingadozásaiból származó káros következmények biztonsággal kiküszöbölhetők.

A találmány szerinti eljárással bármely fehérjeszerkezetű, biológiailag aktív anyagot orálisan adagolható gyógyászati készítménnyé alakíthatunk. A „fehérjeszerkezetű, biológiailag aktív anyag” megje-

lölésen a fehérjéken kívül az acilezett aminocsoportot tartalmazó peptidokat – így a peptidkötéssel kapcsolódó aminosavakat – is értjük. Az ilyen fehérjeszerkezetű, biológiailag aktív anyagok közös fiziko-kémiai jellemzője, hogy lipidekkel könnyen és tökéletesen bevonhatók, és a lipid bevonatból a bélrendszer enzimei hatására nem szabadulnak fel, azaz a lipid bevonattal együtt szívódnak fel a vékonybélben. A találmány szerinti eljárással olyan fehérjeszerkezetű, biológiailag aktív anyagokat célszerű orálisan adagolható készítményekké alakítani, amelyek egyébként a gyomorban és/vagy a gyomor- és bélrendszerben lebomlanának, vagy onnan nem szívódnának fel megfelelően. Ilyen fehérjeszerkezetű gyógyhatású anyagok például a következők:

inzulin – diabetes kezelésre;

urokináz – trombózis kezelésére;

VIII faktor – hemofília kezelésére.

A fenti gyógyszerek orális adagolása a legtöbb beteg számára kényelmesebb és számos beteg számára gyógyászatiilag kedvezőbb a parenterális adagolásnál. Találmányunk segítségével olyan fehérjeszerkezetű anyagok adagolhatók orálisan biológiailag hatékony mennyiségben, amelyek korábban csak parenterálisan voltak adagolhatók.

A találmány szerinti a) eljárás olyan készítmények előállítására vonatkozik, amelyek lényegében szilárd emulgeáló szerek és felületaktív anyagok (2,4–12,3):1 tömegarányú keverékből képezett magot tartalmaznak, és ezen magok felületéhez kötőanyag segítségével kapcsolódik a biológiailag aktív fehérjeszerkezetű anyag. A fehérjeszerkezetű anyagot hordozó részecskékre lipid bevonatot viszünk fel. A részecskék átlagos átmérője körülbelül 1  $\mu$  és körülbelül 0,5 mm közötti érték; az átlagos átmérő előnyösen körülbelül 1–100  $\mu$ . A lipid bevonatot a fehérjeszerkezetű anyagot hordozó részecskékre előnyösen körülbelül 0,05–1,0  $\mu$  vastagságban visszük fel. A lipid bevonat bélben oldódó bevonóréteggel borítható, ami azt biztosítja, hogy a készítmény a gyomorban való lebomlás nélkül kerül a bélrendszerbe.

A b) eljárás szerint előállított készítményekben a fehérjeszerkezetű anyagot kötőanyaggal lipoprotein részecskékhöz kapcsoljuk. A részecskék átlagos átmérője 1  $\mu$  és 0,5 mm közötti érték, előnyösen 1–100  $\mu$ . A jelen levő lipoprotein részecskék növelik a hatóanyag felszívódását a szövetekben. A lipoproteinek ugyanis a sejtmembránokon könnyen áthatolnak, és így módon a hatóanyag a beteg szöveteibe történő szállításánál a hordozóanyag szerepét töltik be. A részecskéket – kívánt esetben vízdoldható anyaggal való bevonás után – lipid bevonattal látjuk el. A lipid bevonat vastagsága körülbelül 0,1–0,3  $\mu$ . A kapott termék gélkapszulába tölthető, majd körülbelül 0,1–0,3  $\mu$  vastagságú, bélben oldódó bevonattal látható el.

A találmány szerinti c) eljárás során a fehérjeszerkezetű anyagot granulákra visszük fel. A granulákat oly módon képezzük, hogy nátrium-hidrogén-karbonátot és kívánt esetben kis mennyiségű keményítőt citromsav részecskékre viszünk fel. Az így módon elkészített

granulákra visszük fel a fehérjeszerkezetű anyagot tartalmazó réteget, ami az a) vagy b) eljárás szerint előállított mag-anyagot, arra rávitt fehérjeszerkezetű anyagot és arra rávitt lipid bevonatot tartalmazó készítmény szuszpenziója. A kapott terméket ezután bélben oldódó bevonattal látjuk el. A kapott granulák előnyösen 2,0 mm-nél kisebbek. Fiziológiai szempontból a 2,0 mm-nél kisebb granulák könnyen a duodenumba (nyombél) juttathatók. Amennyiben a granulákat kis kemény gélkapszulákba töltjük, a bélben történő felszívódás – a nagy gélkapszulákhoz viszonyítva – fokozódik. A granulák készítésénél vagy a formulálásánál por alakjában felhasznált nátrium-hidrogén-karbonát és citromsav a kapszulák vagy granulák gyors szétesését és felnyílását segíti elő, és ily módon a fehérjeszerkezetű anyag a nyombélben könnyebben szabadul fel. A szétesés elősegítésére természetesen más anyagokat is felhasználhatunk (például nátrium-citrátot és más hidrogén-karbonátokat, így kálium-hidrogén-karbonátot).

Miként már közöltük, adott esetben a készítményhez bármely eljárási lépésben vagy az utolsó művelet után egy vagy több gyógyszer technológiai segédanyagot is adhatunk. Ilyen gyógyszer technológiai segédanyagok például a lipolitikus enzimek, amelyekre a gyógyhatású anyagként inzulint tartalmazó készítmények beadásakor szükség van. A lipolitikus enzimeket a készítménybe bedolgozhatjuk, vagy külön tablettá vagy kapszula formájában adagolhatjuk. A lipolitikus enzimek elősegítik a lipidbevonattal ellátott anyagnak a bélmembránok limfatikus rendszere végállású nyílásaiban történő felszívódását. További gyógyszer technológiai segédanyagok lehetnek például a kötőanyagok, felületaktív anyagok, emulgeálószer, stabilizálószer, antimikrobás szerek és enzim-inhibitorok, valamint a habzsgátlók.

Inzulintartalmú készítményt a találmány szerinti a) eljárással tehát úgy is előállíthatunk, hogy inzulint valamely emulgeálószer/szolubilizálószer, felületaktív anyagot, enzim-inhibitor, habzsgátlót és antimikrobás szert tartalmazó kompozícióval keverünk össze. A kapott keveréket ezután poli-etilén-glikol-zsír-sav-észtereket tartalmazó lipid bevonattal látjuk el. Az ily módon kapott terméket ezután bélben oldódó bevonattal borítjuk, majd kemény zselatinkapszulákba vagy tablettákba töltjük, vagy pedig előbb kapszulázzuk vagy tablettázzuk, és utána vonjuk be. Az egyes tabletták vagy kapszulák tömege 250 mg, és 16 NE kristályos sertés-inzulint tartalmaznak.

Inzulintartalmú készítményt a találmány szerinti b) eljárással úgy is előállíthatunk, hogy lipoprotein anyagot (lipidekből és fehérje-komponensekből, azaz aminosavakból és/vagy kis molekulatömegű fehérjékből kialakított kis sűrűségű lipoproteint) kötőanyaggal, inzulinnal, és adott esetben enzim-inhibitorral, habzsgátlóval és/vagy vízoldható anyaggal keverünk össze. A kapott keveréket ezután triglicerideket, foszfolipideket és koleszterint tartalmazó lipiddel vonjuk be. Az ily módon nyert terméket gélkapszulába töltjük, és a kapszulát bélben oldódó bevonattal látjuk el.

Inzulintartalmú készítményt a találmány szerinti c)

eljárással úgy is előállíthatunk, hogy citromsavból álló, előnyösen 2,00 mm méretű granulákat nátrium-hidrogén-karbonáttal vonunk be, majd ezeket a részecskéket az előzőekben ismertetett eljárások bármelyike szerint előállított inzulintartalmú készítmény porával vagy szuszpenziójával vonjuk be, ezután a készítményre bélben oldódó bevonatot viszünk fel.

Eljárhatunk úgy is, hogy a lipid bevonó réteggel, majd bélben oldódó bevonattal ellátott inzulín-részecskéket bélben oldódó bevonattal ellátott lipáz-részecskékkel és epesóval együtt kapszulákba töltjük. A kapszulákhoz előnyösen nátrium-hidrogén-karbonátot és citromsavat is adunk.

A fentiekben meghatározott készítmények előállítására szolgáló berendezés egy kamrát magában foglaló tartályt tartalmaz. A kamra alján perforált forgó korong, levegőztető berendezés és aprítóberendezés helyezkedik el. A kamra alja felett fűvókák találhatók. A készítmény előállítása céljából a részecskéket a kamrák alá helyezzük, és az aprító berendezéssel megőröljük. A levegőztető berendezés a részecskéket a kamrában lebegteteti. A gyógyászati hatóanyagot a fűvókákon keresztül bepermetezve a hatóanyag a részecskékhöz kötődik. Miután a hatóanyag a részecskékhöz kötődött, a fűvókán keresztül bepermetezett lipid bevonóanyagot felvisszük. A lipid bevonat felvitele után kerül sor a bélben oldódó bevonat felvitelére.

Az 1. ábrán a sugármalom keresztmetszetét vázlatosan ábrázoljuk.

A 2. ábrán az 1. ábrán feltüntetett sugármalom keresztmetszetét mutatjuk be.

A 3. ábrán egy „Spir-A-Flow” berendezés keresztmetszetét vázlatosan ábrázoljuk.

A 4. ábrán az 1. példa szerinti készítmény kromatográfiáját tüntetjük fel.

Az 5. ábrán az 1. példa szerinti készítmény fotomikrografiáját mutatjuk be.

A 6. ábra az 1. példa szerinti készítmény fotomikrografiáját ábrázolja.

A 7. ábrán az 1. példa szerinti készítménnyel, illetve Actrapiddal kezelt egy-egy sertés venális szérumszintjét mutatjuk be. Az 1. példa szerinti készítménnyel kezelt sertés venális szérumszintjét az „o” jelzésű görbe, míg az Actrapiddal kezelt sertés venális szérumszintjét az „x” jelzésű görbe ábrázolja. Az abszcisszán az időt (percben), míg az ordinátán a szérumszintet (millimólban) tüntetjük fel.

A 8. ábrán „Tong-Shin” inzulinnal, az 1. példa szerinti orális inzulinnal és „Novo” inzulinnal az I-D teszt szerint kapott eredményeket hasonlítjuk össze.

A 9. ábrán az 1. példa szerinti orális inzulín és hagyományos inzulín injekció hatását az I-E teszt szerint hasonlítjuk össze, két önkéntesen. Az első önkéntesre vonatkozó adatokat a körrel jelölt görbék, a második önkéntesre vonatkozó adatokat a deltával jelölt görbék mutatják be. Mindkét esetben a szaggatott vonal az inzulín injekcióval, a kihúzott vonal az 1. példa szerinti orális inzulín készítménnyel elért eredményeket mutatja be.

A 10. ábrán az 1. példa szerinti orális inzulínkészít-

ménnyel (x jelű görbe) és a 2. példa szerinti orális inzulinkészítménnyel (o jelű görbe) a 2-B teszt szerint kapott eredményeket hasonlítjuk össze.

A 11. ábrán az 1. példa szerinti orális inzulinkészítménnyel (x jelű görbe) és a 2. példa szerinti orális inzulinkészítménnyel (o jelű görbe) a 2-B teszt szerint kapott eredményeket hasonlítjuk össze.

A 12. ábrán inzulin injekciót a 6. példa szerinti készítménnyel hasonlítjuk össze.

A 13. ábrán inzulin injekciót a 6. példa szerinti készítménnyel hasonlítunk össze.

A 14. ábrán inzulin injekciót a 6. példa szerinti készítménnyel hasonlítunk össze.

A 15. ábrán inzulin injekciót a 6. példa szerinti készítménnyel hasonlítunk össze.

A 16. ábrán a 6. példa szerinti készítmény vércukorszintre kifejtett hatását ábrázoljuk.

A 18. ábrán a 6. példa szerinti készítmény vércukorszintre kifejtett hatását ábrázoljuk.

A 19. ábrán inzulin injekciót a 6. példa szerinti készítménnyel hasonlítunk össze.

A 20. ábrán inzulin injekciót a 6. példa szerinti készítménnyel hasonlítunk össze.

A 21. ábrán inzulin injekciót a 6. példa szerinti készítménnyel hasonlítunk össze.

A 22. ábrán a 7. példa szerinti orális inzulin készítményt hagyományos inzulin injekcióval hasonlítunk össze.

A 23. ábrán egy CF granulátor keresztmetszetét vázlatosan ábrázoljuk.

A 24. ábrán a 12. példa szerinti orális inzulin granulátumot vázlatosan ábrázoljuk.

A 25. ábrán a 12. példa szerinti inzulin készítmény beadásakor kutya vérében kialakult inzulinszintet tüntetjük fel.

A 26. ábrán a 12. példa szerinti orális inzulin granuláknak kutya vércukorszintjére kifejtett hatását mutatjuk be.

A 27. ábrán a 12. példa szerinti orális inzulin készítménynek kutya plazma glükóz-szintjére kifejtett hatását tüntetjük fel.

A 28. ábrán a 11. példa szerinti orális inzulin készítmény és a 12. példa szerinti orális inzulin készítmény vércukorra kifejtett hatását tüntetjük fel.

A 29. ábrán a 13. példa szerinti orális inzulin készítmény vércukorra kifejtett hatását ábrázoljuk.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmányunk szerint előállítható készítmények előnyös komponenseit.

#### *Fehérjeszerkezetű anyagok*

A fehérjeszerkezetű anyagok a találmány szerinti előállított gyógyászati készítmények hatóanyagai. Mivel már közöltük, a „fehérjeszerkezetű anyag” megjelölésen a fehérjéken kívül az acilezett aminocsoportot tartalmazó peptideket is értjük. Noha a találmány szerint felhasználható hatóanyagok köre nem korlátozódik a gyomor- és bélrendszerben való lebomlásra hajlamos vagy a gyomor- és bélrendszerből a szervezetbe gyengén felszívódó fehérjeszerkezetű anyagokra, gyakorlati szempontokból célszerűen ilyen anyagokat alakítunk át

orálisan adagolható kompozíciókká a találmány szerinti eljárással. Fehérjeszerkezetű anyagként előnyösen alkalmazhatunk állati vagy rekombináns eredetű inzulint, valamint más gyógyászati hatóanyagokat, így például urokinázt, VIII faktort.

#### *Lipid bevonóanyagok*

A találmány szerint előállítható készítményekben lipid bevonóanyagként a vékonybél membrán limfatikus rendszere végállású nyílásai által vonzott, ciklomikronszerű anyagok alkalmazhatók. Ezen anyagok előnyös képviselőiként – csupán példálózó jelleggel – az alábbiakat említjük meg: polietilén-glikol-zsíravészterek, glicerofoszfátidok, foszfatidil-foszfátok, tojássárgája lecitin, olajsav, sztearinsav, palmitát, koleszterin, mono-, di- és trigliceridek, koleszterin-észterek, 5–20% foszfatidinsavat tartalmazó tojássárgája lecitin, linolsav, linolénsav, laurinsav, foszfatidil-foszfát, glicerin, szójababolaj, szezámogolaj és tromethan. A gyógyászati hatóanyag felületére felvitt fenti lipid bevonó anyagok nem csupán lezárják a gyógyászati hatóanyagot, hanem fokozzák a hatóanyagok a bélmembránok limfatikus edényei végállású nyílásaival szembeni affinitását, és e helyeken történő felszívódását, és ennek eredményeként a hatóanyag a limfatikus rendszerben felszívódik.

Egy megfelelően működő lipid bevonó készítmény összetétele a következő:

80–90% lipid, mono-, di- és trigliceridek formájában,

6–9% foszfolipidek,

2% koleszterin-észter és 1% szabad koleszterin, és

1%-nál kevesebb szabad zsírsavak (NEFA).

A készítményhez körülbelül 2% kis molekulatömegű fehérje vagy aminosav is adható.

Az alábbi koleszterin-észterek alkalmazhatók:

30% mint koleszterin-linolsav-észter,

20% mint koleszterin-olajsav-észter, és

22% mint koleszterin-palmitinsav-észter.

#### *Bélben oldódó bevonóanyagok*

A találmány szerint előállítható készítményekben olyan bélben oldódó bevonóanyagok alkalmazhatók, amelyek a gyomorban fellépő lebontó hatásoknak ellenállnak, ugyanakkor azonban a bélrendszerben lebomlanak, és az általuk bevont anyagot itt felszabadítják. E célra előnyösen, azonban nem korlátozó jelleggel, az alábbi anyagok alkalmazhatók önmagukban vagy kombinációikban: hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, polietilén-glikol 6000 és sellak (ezek oldószerben, például diklór-metánban, etanolban vagy vízben oldott formában alkalmazhatók), továbbá cellulóz-ftalát vagy polivinil-acetát-ftalát.

Inzulin bevonására előnyösen alkalmazható egy 4,5 tömegrész hidroximetil-cellulóz, 0,5 tömegrész sellakot és 0,5 tömegrész polietilén-glikol 6000-et tartalmazó, bélben oldódó bevonóanyag. Ezt az anyagot 47,3 rész diklór-metánban és 37,8 rész etanolban oldjuk. A bélben oldódó bevonóanyagot ezután vízzel a kívánt koncentrációra hígítjuk, és bevonásra felhasználjuk.

### Lipoprotein anyagok

A találmány szerint előállítható készítményekben lipoprotein anyagként olyan lipidek és fehérje-komponensek kombinációját alkalmazzuk, amelyek kis sűrűségű lipoproteineket képeznek. Előnyösen alkalmazhatunk az emberi szervezetben lévő, kis sűrűségű lipoproteinekhez hasonló, kis sűrűségű lipoproteineket. A „kis sűrűségű lipoprotein” megjelölés 1,00–1,06 g/cm<sup>3</sup> sűrűségű lipoproteinekre vonatkozik [A. L. Lehninger: „Principles of Biochemistry” (Worth Publishers, Inc., New York, 1988) 318. oldal].

A lipoproteint felépítő lipid komponens képviselőiként nem korlátozó jelleggel az alábbi anyagokat említjük meg: koleszterin, olajsav, sztearinsav, nátrium-lauril-szulfát, lecitinek, nátrium-lauril-szulfát és lecitinek keveréke, foszfatidok, plamitinsav és foszfatid-foszfat-kolin.

A lipoproteint felépítő fehérje-komponensként nem korlátozó jelleggel bármely aminosav vagy kis molekulatömegű fehérje felhasználható. Az aminosavak közül legelőnyösebbnek az arginin, lizin, hisztidin és aszparaginsav, míg a fehérjék közül legkedvezőbbnek az albumin és globulin bizonyult.

A lipidet előnyösen 1 : 1 és körülbelül 3 : 1 molekulatömeg arányban kombináljuk a kis molekulatömegű fehérjével vagy aminosavval. Találmányunk előnyös kiviteli alakja szerint a lipidek és fehérjék aránya 1 : 1.

46% koleszterin-észtert, 14% szabad koleszterint, 25% foszfolipideket, 14% zsírt és körülbelül 1% NEFA-t (FFA) tartalmazó lipid készítmény 20–25 tömeg% aminosavakkal kombinálva megfelelő hatást fejt ki.

### Vízoldható bevonóanyagok

A találmányunk szerint előállítható készítményekben vízoldható bevonóanyagként hidrofíll bevonatot kialakító vegyületeket alkalmazhatunk. Ezek képviselőiként – nem korlátozó jelleggel – az alábbi anyagokat soroljuk fel: hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, polietilén-glikol-6000, hidroxipropil-metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kristályos cellulóz és sellak – diklórmetánnal, etanollal vagy vízzel képezett oldat formájában – cellulóz-ftalát és polivinil-acetát-ftalát. A lipoproteinekhez kötött és vízoldható bevonattal ellátott fehérjeszerkezetű anyagokat előnyösen körülbelül 0,05–0,5 μ vastagságú bevonattal látjuk el.

### Kötőanyagok

A találmányunk szerint előállítható készítményekben kötőanyagként valamely peptidnek lipidhez vagy lipoproteinhez való megkötésére képes anyagokat alkalmazunk. Ezek előnyös képviselőiként – nem korlátozó jelleggel – az alábbi anyagokat soroljuk fel: mikrokristályos cellulóz, metil-cellulóz, etil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, metil-hidroxipropil-cellulóz zselatin, povidone és polietilén-glikol-zsír-sav-észter csoportok.

### Lipolitikus enzimek

A találmányunk szerint előállítható készítményekhez olyan enzimek adhatók, amelyek lipideknek a bélmembrán limfotikus rendszerében levő végállású nyílásokban való felszívódását elősegítik. E célra például lipázt (beleértve pankreatikus lipázt), amilázt, proteázt

és epe-sókat alkalmazhatunk. A zsírsavak és lipidek bélben való felszívódását pankreatikus lipáz epe-sók jelenlétében elősegíti és fokozza. Ezért fehérjeszerkezetű anyagokat epe-sók jelenlétében lipoprotein pankreatikus lipázzal bevonva a fehérjeszerkezetű anyag felszívódása fokozódik. A lipolitikus enzimek a készítménybe bedolgozhatók vagy külön tablettá vagy kapszula formájában adhatók be. A lipolitikus enzim-keverék kedvező eredményeket ad inzultint, pankreatikus lipázt, amilázt, proteázt és epe-sókat tartalmazó készítmény esetében.

### Töltőanyagok

Lipoproteinhez kötött fehérjeszerkezetű anyagok esetében töltőanyag alkalmazható. A töltőanyag fizikai kötőanyag is lehet. E célra például – nem korlátozó jelleggel – az akácia gumit, kristályos cellulózt, hidroxipropil-cellulózt vagy hidroxipropil-metil-cellulózt alkalmazhatunk.

### Felületaktív anyagok

Felületaktív anyagként a bélmembrán limfotikus rendszerében levő végállású nyílásokban való jobb felszívódást elősegítő anyagok alkalmazhatók. E célra – nem korlátozó jelleggel – kationos, anionos vagy nemionos felületaktív anyagok használhatók, például nátrium-lauril-szulfát, sztearil-amin, poligliceril-zsír-sav-észterek, polietilén-alkil-éterek, polioxietilén-alkil-fenil-éterek, zsír-sav-monogliceridek, szorbitán-zsír-sav-észterek, polioxietilén-zsír-sav-aminok és polietilén-glikol-zsír-sav-észterek.

### Emulgeálószerkek

Emulgeálószerként emulziók in vivo képzésére képes vegyületek alkalmazhatók. Ezek példaként – nem korlátozó jelleggel – az alábbi vegyületeket vagy kombinációikat soroljuk fel: koleszterin, sztearinsav, nátrium-sztearát, plamitinsav, nátrium-palmitát, olajsav, nátrium-oleát, gliceril-mono-sztearát, polietilén-50-sztearát, polioxi-40-sztearát, poliszorbát 20, poliszorbát 40, poliszorbát 60, poliszorbát 80, propilén-glikol-diacetát és propilén-glikol-monosztearát. Emulgeálószerként az emberi plazmában levő „alacsony sűrűségű lipoproteinekhez” hasonló kémiai anyagok és komponensek is felhasználhatók (például arginin-hidroklorid, akácia gumi, koleszterin, koleszterin-észterek, foszfolipidek és zsírsavak).

### Stabilizátorok és enzim-inhibitorok

A találmányunk szerint előállítható készítményekben stabilizátorként és enzim-inhibítorként az emlősök szervezetében működő lebontó enzimek [például peptidázok, proteázok, foszforilázok, glutation-inzulin-transzshidrogenáz és inzulin lebontó enzim (azaz inzulináz)] inaktiválására vagy lebontására képes vegyületek alkalmazhatók. A stabilizálószerkek közül – csupán példálózó jelleggel – az alábbi vegyületek alkalmazhatók: sztearil-amin, sztearil-alkohol, citromsav, tejsav, trietil-amin-hidroklorid, pirofoszfát, trietanol-amin, ovomukoid, etilén-diamin-tetraacetát, jód-acetamid, fenilhidrazin, hidroxilamin és 8-hidro-kinolin.

### Antimikrobás szerek

A találmányunk szerint előállítható készítményekben antimikrobás szerként a gyógyászati hatóanyag és a kötő-

anyagok, bevonóanyagok és adalékok mikrobás szennyeződésének és lebomlásának megakadályozására képes vegyületeket alkalmazhatunk. E célra olyan vegyületek használhatók, amelyek antimikrobás hatása megfelelő, és a többi komponenssel, valamint a kezelendő organizmus toxicitásával kompatibilisek. Az antimikrobás szerek közül – példálózó, nem korlátozó jelleggel – az alábbiakat soroljuk fel: metil-parabén, etil-parabén, propil-parabén, butil-parabén, fenol, dehidroecetsav, fenil-etil-alkohol, nátrium-benzoát, szorbinsav, timol, timerozál, nátrium-dehidro-acetát, benzil-alkohol, krezol, p-klór-m-krezol, klór-butanol, fenil-merkuri-acetát, fenil-merkuri-benzoát, fenil-merkuri-borát, fenil-merkuri-nitrát és benzil-alkónium-klorid.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk. A példákban – kiemelt fontossága miatt – a hatóanyagként inzulint tartalmazó, orálisan adagolható készítmények előállítását ismertetjük. Megjegyezzük azonban, hogy inzulint helyett hatóanyagként bármely más, a korábbiakban ismertetett meghatározásnak megfelelő fehérjeszerű anyag is alkalmazható, mert ezek az inzulinnal azonosan képesek beágyazódni lipidekbe, és a végső készítmény felszívódási jellemzőit alapvetően a lipid bevonóanyag szabja meg.

#### 1. példa

E példában inzulint orális adagolására alkalmas készítmény előállítását mutatjuk be. Koleszterin, nátrium-lauril-szulfát és metil- és propil-parabén (PH-6) mikrobaeellenes tartósítószerkeverékéből körülbelül 50 µ átlagos átmérőjű részecskéket készítenek. A részecskéket a Freund International Ltd., Tokyo, Japán cégtől beszerezhető „Jet Mill” (sugármalom) felhasználásával készítjük el.

A „Jet Mill 10”-et vázlatosan az 1. és 2. ábrán tüntetjük fel. Az előállítandó részecskéket vibrációs adagoló segítségével tápláljuk be a (11) bemeneti kamrába. A bemeneti kamrában levő részecskéket a (13) levegőfúvókán bejuttatott levegőáram szállítja a (12) őrle kamrába. A (14) levegőfúvókán keresztül a részecskéket szuszpenzióban szállító levegőárammal elmentés irányú levegőáramot vezetünk be. A levegőáramok irányát nyílakkal jelöljük. A levegőáramok a részecskéket a (12) kör alakú őrle kamrában megőrlik. A fúvókákon átáramló levegőáramot szabályozva a kamrában megfelelő őrlehatást állítunk be. A kívánt átméretre őrölt részecskék a (15) távozó levegőnyíláson keresztül az őrle kamra középpontjában elhelyezett (15) kimenő levegőnyíláson át távoznak. Az ábrán nem jelölt szeparátor az őrölt részecskéket oly módon irányítja, hogy azok a gyűjtőüvegben ülepednek le, a levegő a levegőkimeneti nyíláson át távozik.

Kristályos, egykomponensű sertés-inzulint (Novo, Bagarvaerd, Dánia cégtől szereztük be) 8 tömeg% hidroxil-propil-cellulózt és 0,005 mól nátrium-szulfátot, 0,005 mól trietil-amin-hidrokloridot és 0,005 mól citromsavat tartalmazó oldat felhasználásával a részecskéken megkötünk. A felületükön megkötött inzulint tartalmazó részecskéket 6 tömeg% polietilén-gli-

kol-monosztearátot (Emanon-3199; a KAO, Tokyo, Japán cégtől szereztük be) magában foglaló oldattal bevonva körülbelül 0,1 µ vastagságú lipidbevonatot alakítunk ki. Ezután bélben oldódó bevonóoldatot készítenek oly módon, hogy 4,5 tömeg/tömeg% hidroxil-metil-cellulóz-ftalátot (HPC-55), 0,5 tömeg/tömeg% sellakot (Shin-Etsu Chemical, Japán) és 0,5 tömeg/tömeg% polietilén-glikol 6000-et (Shin-Wha Yakuhi, Japán) feloldunk 47,3 térfogatrész di-klór-metánt és 37,8 térfogatrész etanolt tartalmazó oldatban. A kapott oldatot vízzel olyan optimális koncentrációra hígítjuk, hogy a lipiddel bevont részecskék vastagsága a bélben oldódó bevonat felvitele után körülbelül 0,1 µ. Ezután 250 mg, bélben oldódó bevonattal ellátott részecskéket kézzel keményszelatinkapszulákba töltünk.

A készítményt módosított „Freund” Spir-A-Flow, model SFC-Mini-S 220 V, 60 Hz, 3P berendezés (a Freund International Tokyo, Japán cégtől szereztük be) felhasználásával készítjük el. A standard „Spir-A-Flow” berendezést a következőképpen módosítottuk. A forgórészben levő nyílásokat túl nagyoknak találtuk. Ezért két további lyukszabályozó gyűrűt helyeztünk el. Ezeket a gyűrűket olyan helyzetben helyezük el, hogy a részecskék ne hulljanak át.

A „Spir-A-Flow” berendezést oly módon is módosítottuk, hogy a beszívott levegőt előzetesen megszárazítottuk és a benne levő olajrészecskéket eltávolítottuk. A levegőt 20% abszolút nedvességtartalomra szárítjuk. A levegőáram sebességét ezáltal 920 liter/perc értékre emeljük és a levegőáramot oly módon irányítjuk, hogy az alaplemezen keresztül „robbanjon be”.

Ezenkívül egy levegőbevezetőnyílás helyett négyet alkalmazunk. E nyílásokat az alaplemezben 0°, 90°, 180° és 270° helyzetben alakítjuk ki.

A zsákos porszűrőket és pulzáló szűrőket hosszúságuk felére levágjuk.

Ezenkívül a tartály alján levő egyetlen fúvóka helyett három fúvókát alkalmazunk. A negyedik bevonó fúvóka a tartály tetején helyezkedik el. A tartály alján levő fúvókákat megkötésre, míg a tetőn levő fúvókát bevonásra használjuk.

A (20) „Spir-A-Flow” berendezést a 3. ábrán tüntetjük fel. A részecskéket a (22) forgókorongra helyezük. A (22) forgókorong tartalmazza a (31) lyukakat. A (29) aprítóberendezés és a (21) keverő a (22) koronggal együttműködve megadott nagyságú szemcséket képez. Ezután bekapcsoljuk a levegőáramot, amely a részecskéket a (26) tartályban lebegteti. Kétfajta levegőáramot alakítunk ki, amelyek közül az egyik (rés-levegő) a (33) nyíláson, míg a másik (fluidlevegő) a (32) nyíláson keresztül lép a berendezésbe. A levegtetett részecskéket a (27) alsó fúvókákon keresztül bepermetezett kötőanyag oldattal vonjuk be. Bár a módosított (20) „Spir-A-Flow” berendezés ábráján csak egy (27) alsó fúvókát tüntetjük fel, a berendezésén három (27) alsó fúvókát alkalmazunk. A részecskék a bevonat felvitele után a (22) korongra visszahullanak. Miután az összes részecskét bevontuk a kötőanyaggal, a levegőáramot fokozzuk és a bevont

részeket ismét bevonhatjuk és a műveletet így folytatjuk. A részecskék továbbá a (28) felső fúvókából permetezett oldattal is bevonhatók.

Mínt hogy a por alakú részecskék a megkötési és bevonási művelet során állandó mozgásban vannak, a részecskék jól keverednek, nedvesednek, az átgúrárs és átfordítás rendkívül hatékony és ily módon nagyon gyorsan igen jó minőségű granulák alakulnak ki. A korong átluggatott részén áthaladó levegőáram a granulákat igen hatékonyan szárítja. A képződő és a berendezés felső részébe került porszerű anyagokat a (24) porzsákos szűrőben gyűjtjük össze. A szűrőkben összegyűjtött porszerű anyagokat szükség szerint a (25) tisztítófúvókákon keresztül bejuttatott levegővel juttatjuk vissza az alaplemezen levő (22) forgókorongra.

A (22) forgókorong és (29) aprítóberendezés együttes működése eredményeként gömb alakú, sima felületű, nagy mechanikai szilárdságú, nagy sűrűségű és szűk részecskenyagyság-eloszlású részecskék képződnek. A példa szerinti készítmény előállítása céljából a bevezető nyíláson keresztül szilárd emulzió-szolubizálószerket, felületaktív anyagokat és mikrobaellenes tartósítószerket juttatunk a tartályba. A por alakú nyersanyagok beadagolása után enyhe áramban levegőt fúvatunk felfelé, a forgókorong lyuggatott részein, valamint a forgókorong és a kamra (tartály) belső fala között elhelyezkedő kerületi (23) nyíláson keresztül. A levegőáram megakadályozza az anyagoknak a (23) nyíláson és a lyuggatott részeken keresztül történő le hullását.

A nyersanyagok beadagolása után a (22) forgókorongot, a (21) keverőt, és a (29) aprítóberendezést működésbe hozzuk. Az 1. példa szerinti készítmény előállítása céljából a forgórészt és ennek megfelelően a lyuggatott korongot percnkénti 300 fordulattal, az aprítóberendezést percnkénti 2000 fordulattal, míg a keverőt percnkénti 500 fordulattal forgatjuk. A forgórész nyílásain keresztül 8–10 liter/perc sebességgel 32–35 °C hőmérsékletű „fluid” levegőáramot vezetünk át, míg a forgórész és a fal közötti nyíláson a 32–35 °C hőmérsékletű „rés” levegőt 7–8 liter/perc sebességgel vezetjük be. A részecskéket egyesítjük és 30 percn át szárítjuk.

Kristályos inzulint (Novo Monocomponent, kristályos sertés-inzulin, sarzsszám 833 115, szériaszám 69 195–01) hidroxipropil-cellulózt, nátrium-lauril-szulfátot, citromsavat és trietil-amin-hidrokloridot tartalmazó oldatban (pH 2,0) teljesen feloldunk.

A részecskéket a bevonó és megkötő berendezés fala között a (32 és 33) nyíláson keresztül betáplált „rés” és „fluid” levegőáram segítségével felfelé mozgatjuk; a kötőanyag oldatát kettős fúvókán keresztül 3,0 Pa levegőnyomás mellett 10 liter/perc sebességgel finom köd formájában tápláljuk be.

Az inzulinhoz kötött szilárd emulgeáló részecskéket ezután polietilén-glikol-zsírsvészterek (KAO SEKKEN, Japán; EMANON 3199, szériaszám 12744Y) oldatát tartalmazó lipid bevonóanyaggal 3,0 Pa permetező levegőnyomás mellett 10 liter/perc sebességgel vonjuk be.

Az ily módon bevont, inzulinhoz kötött szilárd emulgeáló részecskéket ezután keményzselatinkapszulákba töltjük, majd a kapszulákra bélben oldódó bevonatot viszünk fel.

- 5 A kapott 350 mg kapszulák összetétele a következő:
- |  |                           |
|--|---------------------------|
| Koleszterin (Fuluka, A. G.; Svájc; sarzsszám 24 657–784)                   | –6,76×10 <sup>-4</sup>    |
| Nátrium-lauril-szulfát (Yakuri, Kagaku, Japán; S316–06)                    | –1,377×10 <sup>-4</sup> M |
| Trietil-amin-hidroklorid (Wako Sei-Yaku, Japán)                            | –4,089×10 <sup>-6</sup> M |
| Citromsav (Yakuri Kagaku, Japán; (KA9105)                                  | –5,965×10 <sup>-6</sup> M |
| 15 Hidroxipropil-cellulóz-L (Shin-Wa Yakuhin, Japán; 191 184)              | –1,234×10 <sup>-2</sup> g |
| Polietilén-glikol-zsírsvészterek (KAO Sekken, Japán; EMANON 3199 127 44Y); | –1,543×10 <sup>-2</sup> g |
| Inzulin (NOVO)   | –8 egység                 |

Az inzulin-inaktiváló enzimek inhibitoraként, valamint inzulin-stabilizálószerként és a pH beállítására citromsavat alkalmazunk.

Inzulin-stabilizátorként és habzásátlóként trietil-amin-hidrokloridot alkalmazunk.

#### 1-A teszt

- 30 A teszt során az 1. példa szerinti orális inzulin készítményt kémiaiilag az Actripid nevű intravénás inzulin készítménnyel (Novo) hasonlítjuk össze. Az 1. példa szerint előállított, 8 nemzetközi egység (NE) Novo monokomponens kristályos sertés inzulint tartalmazó orális inzulin kapszulát ultrasonifer felhasználásával 5 perc alatt szonifikáció útján vízben oldunk. Az oldat felét (4 NE) orális inzulin készítményt tartalmaz) fordított fázisú kromatográfiával megelemezük. 4 NE Novo Actrapid inzulint fordított fázisú kromatográfiával megelemezünk. 40 Az eredmények azt mutatják, hogy mindkét minta azonos mennyiségű, kémiaiilag ekvivalens inzulint tartalmaz (lásd 4. ábra).

#### 1-B teszt

- 45 Ennél a tesztnél letapogató elektron mikroszkóp felhasználásával az 1. példa szerinti orális inzulin készítményről fotomikrográfot készítünk. A részecskékről a bélben oldódó és a lipid bevonatot 47,3 térfogatrész diklór-metánt és 37,8 térfogatrész etanolt vízben tartalmazó oldószerrel eltávolítjuk. A részecskéket 50 500-szoros nagyítással fotomikrográfja viszonylag nagy (körülbelül 50 mikron átlagos átmérőjű) koleszterin és nátrium-lauril-szulfát részecskékhöz kötődő, viszonylag kis (körülbelül 5–10 mikron átlagos átmérőjű) inzulin-részecskéket és hidroxipropil-cellulóz kötőanyagot mutat (lásd 5. ábra). A 3000-szeres nagyítású felvételen rudacska alakú inzulin kristályok láthatók a hidroxipropil-cellulóz részecskéken belül beágyazva (6. ábra).

#### 1-C teszt

- 60 Ennél a tesztnél az 1. példa szerinti orális inzulin

készítményt biológiai meghatározással Actripid intravénás inzulin oldattal (Novo) hasonlítjuk össze. Két Yorkshire sertést egy éjjelen át éhezettünk és az egyik sertésnek intravénásan 8 NE Actripid inzulint adunk be. A másik sertésnek 15 perces intravénás infúzióval 8 NE, az 1. példa szerinti orális infúziót adjuk be 50 ml vízben oldva. Mindkét sertéstől vérmintát veszünk és a szérumszintet meghatározzuk. A két sertés venális szérumszintje durván azonos mértékben csökken, bár az 1. példa szerinti készítmény hipoglikémás hatása az Actripid inzulinnál valamivel több tart (lásd 7. ábra).

#### *I-D teszt*

Ennél a tesztnél az 1. példa szerinti orális inzulin készítményt intravénás nyúl biológiai meghatározással Novo monokomponens kristályos sertés-inzulinnal és hagyományos fecskendezhető inzulin-40-nel (Tong-Shin Pharmaceutical Co.) hasonlítjuk össze. Három, 1,8 kg testtömegű fehér nyulat egy éjjelen át éhezettünk, majd 10 perces intravénás infúzió útján 4 NE Novo-inzulinnal, Tong-Shin inzulin-40-nel vagy az 1. példa szerinti orális inzulin készítményt tartalmazó emulzióval kezelünk. Minden nyúl fülvénájából, 30 perccel az inzulin infúzió beadagolása előtt és befejezése után 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 és 105 perccel, vénás vérmintát veszünk.

Mindhárom inzulin készítmény hozzávetőlegesen azonos hipoglikémás hatást fejt ki, a hipoglikémás aktivitás az infúzió megkezdésétől számított 30 perccel belül lép fel. A hipoglikémás hatás csúcsa Novo-inzulin esetében az infúzió befejezése után 30 perccel, míg Tong-Shin inzulin-40 esetében 60 perccel lép fel. Az 1. példa szerinti orális inzulin készítmény hipoglikémás hatásának csúcsa a Novo és Tong-Shin inzulin készítmények csúcsai között jelentkezik (8. ábra).

#### *I-E teszt*

A teszt során az 1. példa szerinti orális inzulin készítményt két egészséges férfi önkéntesnek orálisan adjuk be. Az orális inzulin adagolás által előidézett hipoglikémás hatás ekvivalens mennyiségű befecskendezhető inzulin szubkutáns beadagolásakor fellépő aktivitással összehasonlítható.

A kísérletben két, 37, illetve 48 éves, 52, illetve 54 kg testtömegű, egészséges férfi önkéntes vesz részt. Mindegyik kísérleti személynek az 1. példa szerinti orális inzulin készítményből 16 NE dózist adunk be. Az 1. példa szerinti orális inzulin készítmény mellett mindegyik kísérleti személy két lipolitikus enzim kapszulát is kap. A kapszulák 1000 egység pankreatin lipázt 7500 egység amilázt 7500 egység proteázt és 40 mg epe-sókat tartalmaznak (350 mg-os kapszulákban), kukoricakeményítő töltőanyag mellett.

Az enzim-kapszulákat a következőképpen állítjuk elő:

Pankreatikus lipázra 0,1–0,3 mikron vastagságban hidroxipropil-cellulóz bevonatot és bélben oldódó bevonatot viszünk fel, az 1. példában leírt módon. Ezután amilázt és proteázt adunk hozzá. A kapott

keveréket 0,1 mikron vastagságú hidroxipropil-cellulóz bevonattal látjuk el. 0,1 mikron vastagságú hidroxipropil-cellulóz réteggel bevont epe-sókat és a pankreatikus lipázt tartalmazó anyagot kemény gélkapszulába töltjük.

A kísérlet napján reggel 7 óra 30 perckor a kísérletben részt vevő személyek két tojásból készített rántottából, 2 darab szalonnából, két szelet sötét pirított kenyérből, kiskanálnyi vajból és egy csésze feketekávéből álló standard reggelit kaptak. Az 1. példa szerinti orális inzulin készítményt mindkét kísérleti személynek reggel 10 óra 00 perckor orálisan adunk be. Az orális inzulint 16 NE Novo monokomponens kristályos sertés-inzulint tartalmazó kapszulákban adagoltuk. Mindkét kísérleti személy 12 óra 00 perckor 180 g marhasültből, olajjal, ecettel készített zöld salátából, egy szelet fekete kenyérből és feketekávéből álló standard ebédet fogyasztott.

A kísérleti személyektől 10 óra 00 perckor, 13 óra 00 perckor és 16 óra 00 perckor vérmintát vettünk és a vércukorszintet meghatároztuk. A kísérleti eredmények azt mutatják, hogy az orális inzulin készítmény mindkét kísérleti személyen három óra után erős hipoglikémás hatást fejt ki, azonban a vércukorszint hat óra elteltével a kísérlet megkezdése előtti szintre tér vissza.

Mindkét kísérleti személy vércukorszintje az inzulin beadása után 3 órával drámai módon lecsökkent. Az első kísérleti személy 10 óra 45 perc körül látási zavarokról, a koncentrációkéesség hiányáról és hányingerrel kezdett panaszkodni. Ugyanez a kísérleti személy 11 óra 20 perc körül a karokban és lábokban fellépő fájdalomról és remegésről, valamint hideg izzadásról számolt be. A második kísérleti személy nagyjából hasonló, azonban enyhébb mértékű tünetekről panaszkodott. Mindkét kísérleti személynek 11 óra 30 perckor 250 ml tiszta narancs-juice-t adunk be és az első személy ezenkívül 250 ml lágy italt is kapott.

Egy héttel később, ugyanabban az időpontban mindkét kísérleti személy standard reggelit (azaz a kísérlet első napján elfogyasztott reggelit) kapott. Mindkét kísérleti személybe 10 óra 00 perckor 16 NE hagyományos Tong-Shin inzulint fecskendeztünk, szubkutáns injekció formájában. 10 óra 30 perc körül mindkét kísérleti személynél hipoglikémás reakciók léptek fel és ezek körülbelül 2 órán át tartottak. Mindkét kísérleti személynek 11 óra 20 perckor tiszta narancs-juicet és 12 óra 00 perckor standard ebédet adunk. A 10 óra 00 perckor, 13 óra 00 perckor és 16 óra 00 perckor végzett vércukorszintmérés tanúsága szerint az inzulin injekció hatására a hipoglikémás hatás csúcsa a beadagolás után durván 3 órával jelentkezik és a hatás – az orális 1. példa szerinti orális inzulin készítményhez hasonlóan – a kezelés után 6 órával szűnik meg (lásd 9. ábra).

#### *I-F teszt*

Ennél a tesztnél az 1. példa szerinti orális inzulin készítményt inzulintól függő Diabetes mellitisben (IDDM) és inzulintól nem függő Diabetes mellitisben (NIDDM) szenvedő öt-öt egyénnek adtuk be. Az IDDM betegeket a kísérlet megkezdése előtt legalább 3 napig kórházban tartottuk és vércukorszintjüket szo-

kásos kórházi étrenddel és hagyományos Tong-Shin inzulin szubkutáns befecskendezésével szabályoztuk. Az NIDDM betegek vércukorszintjét kórházi étrenddel és orális hipoglikémás szerek (például klórpropamid; Diabináz; gyártó cég Pfizer Laboratories Division New York N. Y.) orális beadásával szabályoztuk.

A kísérlet első napjának reggelén a betegek szokásos reggelit kaptak, azonban az orális hipoglikémás szert, illetve a szubkutáns inzulin injekciót megvontuk.

Ehelyett a betegeknek az 1. példa szerinti orális inzulin készítmény megfelelő dóziséval és 2 kapszula, az 1-E tesztnél ismertetett lipolitikus enzim-készítményt adtuk be. A betegektől közvetlenül az orális inzulin készítmény beadása előtt és utána 2 és 5 órával vérmin-tákat vettünk. A minták vércukorszintjét meghatároztuk. Az orális inzulin készítmény beadása után 2 órával a betegek standard kórházi ebédet kaptak.

A teszt eredményeit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat  
Átlagos napi követelmények

Kezelt személy	Betegség típusa	Nem	Kor	Hagyományos in- zulin (N.E.)	NPH (N.E.)	DIABINÁZ (Mg.)
A	IDDM	F	49	40	80	0
B	IDDM	F	59	60	145	0
C	IDDM	F	54	30	30	0
D	IDDM	F	48	90	110	0
E	IDDM	N	44	40	70	0
F	NIDDM	N	41	0	0	250
G	NIDDM	N	57	0	0	250
H	NIDDM	F	52	0	0	250
I	NIDDM	F	63	0	0	250
J	NIDDM	N	65	0	0	375

F = férfi, N = nő

1. táblázat  
(folytatás)  
Átlagos napi követelmények

Kezelt személy	Dózis Példa Készítmény (N.E.)	Vércukorszint (mg%)		
		0 óra	2 óra	4 óra
A	24	252	103	140
B	32	227	153	220
C	32	201	137	177
D	32	199	140	197
E	32	203	163	212
F	32	290	170	117
G	32	276	201	109
H	24	189	188	132
I	24	156	121	130
J	32	241	171	120

Az 1. táblázatból látható, hogy az összes beteg vércukorszintje az orális inzulin készítmény beadásától számított két órás időszakban szignifikáns mértékben csökkent. Az IDDM betegek esetében azonban a glükózsztint a 2. és 4. óra között erősen emelkedett és az 5 beteg közül 3 esetében a kezelés előtti szintre állt vissza vagy azt meg is haladta. Ezzel szemben a NIDDM-ben szenvedő 5 beteg közül 4 vércukorszintje a 2. és 4. óra között tovább csökkent. Az 5. beteg vércukorszintje a 2. és 4. óra között emelkedett ugyan, azonban nem érte el a kezelés előtti szintet.

### 2. példa

E példa szerint meghosszabbított hatású orális inzulin készítményt állítottunk elő, az 1. példában ismertetett általá-

nos módszer szerint. Koleszterint, nátrium-lauril-szulfátot, metil-parabént és propil-parabént tartalmazó részecskéket készítettünk és ezeket hidroxipropil-cellulózzal (40 g hidroxipropil-cellulóz 600 ml vízben; 6,07%-os oldat), nátrium-lauril-szulfáttal, trietil-amin-hidrokloriddal és citromsavval megkötött Novo monokomponens sertés inzulint tartalmazó részecskékképpel vonjuk be. A felületükhöz kötött inzulint tartalmazó részecskéket ezután polietilén-glikol-monosztearáttal vonjuk be. A részecskéket körülbelül 0,3 mikron vastagságú lipid-bevonattal borítjuk (az 1. példa szerinti készítmény lipid-bevonatának vastagsága körülbelül 0,1 mikron). A részecskéket ezután körülbelül 0,1 mikron vastagságban az 1. példa szerinti készítménynél felsorolt anyagokat tartalmazó, bélben oldódó bevonattal látjuk el.

## 2-A teszt

A teszt során a 2. példa szerinti hosszan tartó hatású orális inzulin készítményt IDDM-ben szenvedő három betegnek és NIDDM-ben szenvedő három betegnek adjuk be (az 1-F tesztnél szereplő A, D, E, G, I és J jelzésű beteg). A betegek a kísérlet reggelén szokásos reggelit kaptak, a normál terápia részét képező orális hipoglikémás szert, illetve szubkutáns inzulin adagolást azonnal megvontuk. Ehelyett a betegeknek orálisan a 2. példa szerinti készítményt és két, az 1-E teszt kapcsán ismertetett lipolitikus enzim-készítmény kapszulát adtunk be. Az orális inzulin készítmény beadásakor és utána különböző időpontokban vérmintát vettünk. A betegek az inzulin készítmény beadása után 5 órával standard kórházi ebédet kaptak.

A vérminták vércukorszintjének meghatározása azt mutatja, hogy a 2. példa szerinti készítmény az 1. példa termékénél hosszabb időn át tartó hipoglikémás hatást fejt ki. A vastagabb lipid és bélben oldódó bevonattal ellátott készítmények hipoglikémás hatásának csúcsa 4–6 óra után jelentkezik és a hatás 7 óráig tart, ami a kísérlet teljes időtartamának felel meg (lásd 2. táblázat).

2. táblázat  
Átlagos napi követelmények

Kezelt személy	Betegség típusa	Nem	Kor	Dózis példa szerinti készítmény (N.E.)
A	IDDM	F	49	32
D	IDDM	F	48	40
E	IDDM	N	44	48
G	NIDDM	N	57	32
I	NIDDM	F	63	24
J	NIDDM	N	65	32

F = férfi, N = nő

2. táblázat  
(folytatás)

Kezelt személy	Vércukorszint (mg%)					
	0 óra	2 óra	3 óra	4 óra	6 óra	7 óra
A	274	240	–	145	126	132
D	277	230	–	135	–	168
E	285	184	–	126	118	126
G	301	306	–	109	112	200
I	270	130	–	114	129	–
J	252	–	135	122	–	140

## 2-B teszt

Ennél a tesztnél az 1. példa szerinti orális inzulin készítmény és a 2. példa szerinti hosszan tartó hatású orális inzulin készítmény hatását hasonlítjuk össze. Három IDDM betegnek és 3 NIDDM betegnek váltakozó napokon az 1. vagy 2. példa szerinti készítményt adtunk be, az 1-E tesztnél ismertetett két lipolitikus

enzim-kapszulával együtt. Egy orális inzulin dózishoz két kapszulát alkalmaztunk. Minden beteget egy éjjelen át koplaltattunk és a betegek másnap reggel reggelit és szokásos antidiabetikus gyógyszert sem kaptak. Minden kísérleti személy vércukorszintjét az orális inzulin készítmény beadásakor és utána bizonyos időpontokban határoztuk meg.

Az IDDM betegeknek az 1. és 2. példa szerinti készítménnyel történő kezelése során azt tapasztaltuk, hogy az 1. példa szerinti készítmény hatására az adagolástól számított 2 órán belül erős hipoglikémás hatás lép fel, azonban a vércukorszint 4 óra elteltével az alapértékre visszatér. Ezzel szemben a 2. példa szerinti készítmény hatását fokozatosabban fejt ki és a hipoglikémás hatás csúcsa csak 4–6 óra után jelentkezik. A kezelés során még hét óra után is kifejezett hipoglikémás hatást mérünk.

NIDDM betegeken a két készítmény hatása kevésbé tér el egymástól. Mindkét készítmény hipoglikémás hatásának csúcsa körülbelül 4 óra után jelentkezik, bár a 2. példa szerinti készítmény hatása hosszabbantartó az 1. példa szerinti készítményénél. Mindkét készítmény NIDDM betegeken hosszabbantartó „normoglikémás” állapotot mutat, mint IDDM betegek esetében.

Feltételezésünk szerint az 1. példa szerinti készítmény IDDM betegeken hatását azért fejt ki rövidebb ideig, mert az 1. példa szerinti készítményből az inzulin gyorsabban szabadul fel, mint a 2. példa szerinti készítmény esetében. Ugyanakkor azonban IDDM betegek esetében az inzulin gyorsabban inaktiválódik, minthogy IDDM betegeknél gyakran találunk anti-inzulin anti-testeket (lásd 10. és 11. ábra).

## 3. példa

E példa során az 1. példa szerinti általános eljárás segítségével hosszan tartó hatású orális inzulin készítményt állítunk elő. Koleszterin, nátrium-lauril-szulfát, metil-parabén és propil-parabén keverékéből, körülbelül 50 mikron átlagos átmérőjű részecskéket készítünk. A részecskéken hidroxipropil-cellulózt, nátrium-lauril-szulfátot, trietil-amin-hidrokloridot és citromsavat tartalmazó kötőanyag segítségével Novo monokomponens kristályos inzulint kötünk meg. A felületükhöz kötött inzulint tartalmazó részecskéket 0,15–0,15 mikron vastagságú két polietilén-glikol-monosztearát bevonattal látjuk el. A kettős lipid bevonattal ellátott részecskékre az 1. példa szerinti, 0,1 mikron vastagságú, bélben oldódó bevonatot viszünk fel.

## 3-A teszt

A teszt során a 3. példa szerinti, hosszan tartó hatású inzulin készítményt IDDM-ben szenvedő három betegnek adtuk be. A kezelést az 1. klinikai teszt során ismertetett protokoll szerint végeztük el; a betegeket egy éjjelen át koplaltattuk és a normál hipoglikémás kezelést is megvontuk. A betegek standard kórházi reggelit fogyasztottak, majd a 3. példa szerinti készítményt orálisan beadtuk, az 1-E tesztnél leírt összetételű két lipolitikus enzimkészítmény-kapszulával együtt. A 3. példa szerinti orális enzim-készítmény beadása után 3 órával a betegek standard kórházi ebédet kaptak.

Az orális inzulin készítmény beadása után meghatározott időközökben levett vénás vérmintákban a beteg vérglükózsintjét meghatároztuk. A mért adatokat a 3. táblázatban tüntetjük fel. Az eredmények szerint a hosszan tartó hipoglikémás hatás csúcsa a 4. és 6. óra között jelentkezik, azonban a hipoglikémás aktivitás 9 óráig is eltart.

Az egyik NIDDM beteget a 3. példa szerinti készítménnyel és az 1-E példa szerinti lipolitikus enzim-készítménnyel is kezeltük. Ezt a beteget a kísérlet előtti éjszaka és a kísérlet alatt is koplaltattuk. Ezt a nőnemű NIDDM beteget 10 óra 00 perckor kezeltük és azt találtuk, hogy vércukorszintje a kezelés teljes öt és fél óras időtartama alatt süllyedt.

3. táblázat  
Átlagos napi követelmények

Kezelt személy	Betegség típusa	Nem	Kor	Dózis példa szerinti készítmény (N.E.)
C	IDDM	F	54	32
K	IDDM	N	20	32
L	IDDM	F	31	32
M	NIDDM	N	58	48

F = férfi, N = nő

3. táblázat  
(folytatás)  
Átlagos napi követelmények

Kezelt személy	Vérglükózsint (mg%)					
	0 óra	2 óra	3 óra	6 óra	8 óra	7 óra
C	191	–	208	144	–	163
K	291	–	138	268	–	193
L	180	181	–	149	176	–
M	389	–	241	159	–	–

#### 4. példa

E példa szerint az 1. példa szerintihez hasonló összetételű orális inzulin készítményt állítunk elő. Az 1. példa szerint járunk el, azonban a lipid bevonatot változtatjuk. Ezt oly módon végezzük el, hogy a lipid bevonó anyagokhoz a polietilén-glikol-monosztearátion kívül foszfatidil-foszfátot ( $0,046 \times 10^{-2}$  g végső koncentrációt kitevő mennyiségben) és koleszterint ( $2,628 \times 10^{-4}$  mól végső koncentrációt kitevő mennyiségben) is adunk. Ezt a lipid bevonó anyagot 0,3 mikron vastagságban visszük fel az inzulinra és a részecskékre. 240 mg orális inzulin készítményt kézzel keményszelatinkapszulákba töltünk. A gélkapszulát az 1. példa szerinti bélben oldódó bevonattal látjuk el.

#### 5. példa

E példa szerint a 3. példában ismertetetthez hasonló összetételű orális inzulin készítményt állítunk elő. Az orális inzulin készítményt a 3. példa szerintihez képest

olyan értelemben módosítjuk, hogy a koleszterint koleszterin-arginin-hidrokloriddal helyettesítjük. A koleszterin-arginin-hidroklorid jelenléte révén a készítmény in vivo alacsony sűrűségű lipoprotein készítményeket utánozza. A lipid bevonó anyagokat is megváltoztatjuk. Míután a készítményt a 4. példa szerintihez hasonló lipid bevonattal 0,15 mikron vastagságban bevontuk, második lipid bevonatot is felviszünk. A második lipid bevonat olajsavat ( $8,776 \times 10^{-6}$  mól végső koncentrációt kitevő mennyiségben) és tromethánt ( $8,764 \times 10^{-6}$  mól végső koncentrációt kitevő mennyiségben) is tartalmaz; ezek a komponensek a folyékony bevonó membránokban a „vulkanizálószer” vagy „lágyító” szerepét töltik be.

A jelen példa szerinti orális inzulin készítmény alapanyagként „alacsony sűrűségű lipoprotein-szerű” szilárd emulgeálószerből áll. Az emulgeálószerhez Novo monokomponens kristályos sertés inzulint kötünk és a kapott terméket előbb 0,1 mikron vastagságú vízoldható hidroxipropilmetilcellulóz bevonattal, majd kétszer lipid bevonóanyaggal vonjuk be; a végső membránvastagság 0,3 mikron (0,15 mikron egy-egy réteg lipid bevonóanyagra vonatkoztatva). Hozzáadjuk a „tromethan stabilizálószer” majd kézzel keményszelatinkapszulákba töltjük (minden kapszula 240 mg készítményt tartalmaz). A kapszulákat az 1. példa szerinti, bélben oldódó bevonattal látjuk el. A vízoldható bevonat lehetővé teszi az inzulin-koleszterin-arginin-hidrokloridnak lipid bevonattal történő borítását.

#### 5-A teszt

A 4. és 5. példa szerinti orális inzulin készítmények biológiai értékesíthetőségét és hipoglikémás hatásait IDDM és NIDDM betegeken határozzuk meg. A 4. példa szerinti orális inzulin készítmény hatását két normális, egészséges hím önkéntesen is vizsgáljuk. Az 5-A teszt során a kísérleti személyek orális inzulin készítményt és két, az 1-E tesztnél megadott összetételű lipolitikus enzim-kapszulát kapnak.

A kezelés megkezdése előtt legalább 12 vagy 24 órával megszüntettük a kísérleti személyek szokásos anti-diabetikus gyógyszeres kezelését. A kísérleti személyek a kísérlet megkezdése előtt egy éjjelen át és a vizsgálat teljes időtartama során koplaltak. A 4. vagy 5. példa szerinti inzulin készítményt orálisan adagoltuk.

A vénába – általában az antekubitális vénába – mintavételezés katétert illesztettünk és a gyógyszeres kezelés megkezdése után 0., 1.0., 1.5., 2.0., 2.5., 3.0., 4.0. és/vagy 5.0 órában vérmintákat vettünk. A szérumban vércukószintet Gilford $\times$ 400-en mértük; a szérumban inzulin szintet immuno-enzimatikus o-feniléndiamin (ODP) módszer és inzulin-B teszt-kit (WAKO, Japán) segítségével határoztuk meg. Az összes mérést kétszer végeztük el.

Mint már korábban említettük, a kísérletben két egészséges hím önkéntes (életkor 38, illetve 31 év) is részt vett. Az egyik kísérleti egyénnek a 4. példa szerinti orális inzulin készítményt kéthetes időszakban kétszer, hetente egyszer, 0,20 és 0,27 NE inzulin/kg dózisban adtuk be. A kísérleti egyén szérumban vércukószintje a 111,0 mg/dl átlagos alapértékről a gyógyszer adagolása utáni 3. órában 80,5 mg/dl átlagértékre csökkent.

kent. A szérumban inzulinszint a csúcspontot mindkét esetben másfél órával a gyógyszer beadása után érte el (20 mikroegység/ml). Az orális inzulin adagolás után 45 perccel a kísérleti egyén látási zavarokról, hideg izzadásról, ingerlékenységről és a koncentrációképesség hiányáról panaszkodott.

A második önkéntes szubkutáns úton 10 NE szokásos fecskendezhető inzulin 40-et (Tong-Shin Pharm. Co., Szöul, Korea) kapott. A hagyományos inzulin készítmény befecskendezése után 72 órával inzulin által előidéztet tipikus sokkos tüneteket figyeltünk meg, ekkor a szérumban glükózszintje 47 mg/dl volt. Az önkéntesnek egy üveg friss narancs-juice-t adtunk és ennek hatására a vérglükózszint egy órán belül körülbelül 115 mg/dl értékre emelkedett.

5 IDDM betegen elvégeztük az 5-A teszt mindhárom fázisát, azaz a betegek az első héten szubkutáns injekció formájában 10 NE hagyományos fecskendezhető inzulin-40 készítményt (Tong-Shin Pharm. Co. Szöul Korea); egy héttel később a 4. példa szerinti készítményből egyetlen orális dózist [0,544 NE/kg átlagos dózis]; és a következő héten 6 órás időközökben a 4. példa szerinti készítményből 9 egymás utáni dózist [átlagos dózis 0,544 NE/kg] kaptak.

5

A 4. példa szerinti orális inzulin készítményt összesen 8 IDDM betegnek (10 kísérlet; két beteg megismételtük a vizsgálatot) és 7 NIDDM betegnek (11 vizsgálat; négy beteg megismételtük a vizsgálatot) adtuk be.

Az 5. példa szerint orális inzulin készítmény egyetlen orális dózisának beadása után 7 IDDM beteg fejezte be a vizsgálatot.

10

A kísérletek azt mutatták, hogy a 4. példa szerinti orális inzulin készítmény hatása lassabban jelentkezik, azonban „hipoglikémás” hatást hosszabb időn át fejt ki IDDM és NIDDM betegekben egyaránt, mint a hagyományos inzulin. A 4. példa szerinti inzulin készítmény biológiai értékesíthetősége körülbelül háromszor nagyobb, mint a hagyományos inzuliné; az inzulin dózis beállításakor azonban körülbelül azzal egyenlő (lásd 4. táblázat).

20

A vizsgálatok igazolták, hogy az 5. példa szerinti inzulin készítmény a hipoglikémás fellépésének időpontja és a hipoglikémia össz-időtartama tekintetében egyaránt hozzátétőlegesen a hagyományos szubkutáns inzulin injekció aktivitásával egyenértékű. Az 5. példa szerinti orális készítmény biológiai értékesülése nagyobb mint a 4. példa szerinti készítményé.

#### 4. táblázat

A 4. és 5. példa szerinti orális inzulin készítmény és hagyományos szubkutáns inzulin injekció beadása utáni inzulin biológiai értékesíthetőség és hipoglikémás hatások

Készítmény	Dózis (NE/kg)	Szérumban glükóz (mg/dl)				
		C <sub>0</sub>	C <sub>min</sub>	T <sub>C-min</sub>	T <sub>100</sub>	dC/dT
Hagyományos S. C. inzulin injekció	0,172	271	94,5	4,0	2,1	59,16
4. példa orális 1. dózis	0,544	221	95,0	5,0	4,7	27,02
4. példa orális 9. dózis	0,556	250	78,5	5,0	3,6	37,78
4. példa orális 1. dózis 8 IDDM betegen	0,535	265	140	5,0	6,2	32,3
4. példa 1. orális dózis 7 NIDDM betegen	0,338	231	162	5,0	8,4	15,6
5. példa orális 1. koplalás	0,649	237	98,9	3,0	2,5	59,08
5. példa orális 1. étkezés utáni	0,4165	192	108	5,0	5,3	29,50

#### 4. táblázat (folytatás)

Készítmény	szérumban inzulin (mikro E/ml)					
	I <sub>0</sub>	I <sub>max</sub>	T <sub>1-max</sub>	T <sub>1-0</sub>	dI/dT	AUC
Hagyományos inzulin injekció sc.	8,0	20,3	1,5	4,8	38,29	305,3
4. példa 1. orális dózis	7,8	57,9 65,2 <sup>x</sup>	1,5 3,0 <sup>x</sup>	7,2	60,01	935,7
4. példa 9. orális dózis	64,0	121,0	1,0	8,2	72,43	1071,8
4. példa 1. orális dózis 8 IDDM betegen	–	–	–	–	–	–
4. példa 1. orális dózis 7 NIDDM betegen						

Készítmény	szérum inzulin (mikro E/ml)					
	$I_0$	$I_{max}$	$T_{1-max}$	$T_{1-0}$	dI/dT	AUC
5. példa orális 1. koplalás	13,9	185,0	2,0	7,8	76,38	1229,4
5. példa orális 1. étkezés utáni	–	–	–	–	–	–

$C_0$  = szérumglükóz alapértéke;  $C_{min}$  = glükóz minimális értéke;  $T_{C-min}$  = minimális glükózsztartéknak megfigyelésének ideje;

$T_{100}$  = 100 mg/dl szérumglükózsztarték eléréséhez szükséges idő;

dC/dT = szérumglükózsztarték csökkenésének mértéke;

$I_0$  = széruminzulin alapértéke;

$I_{max}$  = inzulin maximális értéke;

$T_{1-max}$  = maximális széruminzulinsztarték eléréséhez szükséges idő;

$T_{1-0}$  = széruminzulinsztarték alapértékének eléréséhez szükséges idő;

dI/dT = széruminzulinsztarték emelkedésének mértéke;

AUC = a vizsgálati időszak alatt felvett széruminzulinsztarték görbe alatti terület ( $\times$  kétszáz csúcsok a széruminzulinsztartékban).

### 6. példa

Az 5. példa szerinti készítményt oly módon állítjuk elő, hogy inzulint (Novo monokomponens) koleszterin-nátrium-lauril-szulfát részecskével az 1. példában leírt módon kötünk meg. Az inzulinhoz kötött szilárd emulgeálható részecskéket polietilén-glikol-zsír-savésztereket és tojásfehérje-lecitint, valamint 5% foszfátid-savat (olyan mennyiségben, hogy a 350 mg-os kapszula  $0,309 \times 10^{-2}$  g-ot tartalmazzon) tartalmazó bevónó oldattal vonjuk be. Az 5% foszfátid-savat tartalmazó tojásfehérje-lecitin etanolos oldatát alkalmazzuk (SIG-MACHEMICAL St., Louis MO).

### 6. teszt

IDDM és NIDDM betegekből álló csoportokon Koreában egy koreai és amerikai egyesült államokbeli vizsgáló csoport végzett vizsgálatokat. A betegeknek a 6. példa szerinti készítményt egyetlen orális dózisban adjuk be. A koreai vizsgáló csoport vér-tesztjeit Koreában elemeztük és ezenkívül az Amerikai Egyesült Államokban ugyanabban a laboratóriumban analizáltuk, amelyben az amerikai egyesült államokbeli vizsgáló csoport tesztjeit. Egyes betegeknél váltakozó napokon 10 NE hagyományos inzulin injekciót (Tong-Shin) adtunk be. Valamennyi beteg a vizsgálat alatt és az azt megelőző éjszákán koplalt. A betegek más diabetikus kezelést egyáltalán nem kaptak. A szérummintákban a szérumglükózsztarték meghatároztuk. Az eredmények szerint (lásd 12–21. ábra) a 6. példa szerinti készítmény mind az IDDM, mind a NIDDM betegeken orálisan aktív inzulin készítménynek bizonyult. Ezenkívül mindkét laboratóriumban hasonló eredményeket kaptunk.

A 12–21. ábrával kapcsolatban megjegyezzük, hogy az összefüggő vonalak a koreai, míg a szaggatott vonalak az amerikai egyesült államokbeli vizsgálócsoport kísérleti eredményeit jelzik. A vízszintes tengelyen az időt (órában), míg a függőleges tengelyen a vérglükózsztarték (mg/dl) tüntetjük fel. A 9. ábrán egy 46 éves, a 6. példa szerinti 6 kapszulával kezelt nőnemű beteg eredményeit tüntettük fel. A 10. ábrán értékelt 38 éves férfi NIDDM beteg 10 egység hagyományos inzulin injekciót (x vonal), majd a 6. példa szerinti 6 kapszulát (24 egység) kapott.

A 11. ábrán értékelt 47 éves férfi IDDM beteget 10 egység inzulin injekcióval [jelzése (II)] és a 2. napon a

6. példa szerinti 6 kapszulával (24 egység) kezeltük (x). A 11. ábrán értékelt 45 éves hím IDDM beteget 10 egység inzulin injekcióval (II), majd a 2. napon a 6. példa szerinti 8 kapszulával (32 egység) kezeltük (x).

A 12. ábrán értékelt 47 éves nőnemű NIDDM beteg a 6. példa szerinti 6 kapszulát (24 egység) kapott. A 13. ábrán értékelt IDDM beteget a 6. példa szerinti 14 kapszulával (56 egység) kezeltük. A 14. ábrán értékelt IDDM beteg a 6. példa szerinti 12 kapszulát (48 egység) kapott. A 15. ábrán értékelt 38 éves férfi IDDM beteget 10 egység inzulin injekcióval (II), majd a 2. napon a 6. példa szerinti 10 kapszulával (40 egység) kezeltük (x). A 16. ábrán értékelt 47 éves férfi IDDM beteg 10 egység hagyományos inzulin injekciót (II) és a 2. napon a 6. példa szerinti 8 kapszulát (32 egység) kapott (x). A 17. ábrán értékelt 49 éves férfi IDDM beteget 10 egység hagyományos inzulin-injekcióval (II) és a 2. napon a 6. példa szerinti 6 kapszulával (24 egység) kezeltük (x).

Valamennyi vizsgált személynek a 6. példa szerinti készítmény egy-egy dóziséval együtt két-két, az 1-E tesztrel ismertetett lipolitikus enzim-kapszulát is beadtunk.

### 7. példa

A jelen példa szerinti készítmény előállításához koleszterint (Fulika A. G. Svájc) és L-arginin-hidrokloridot (Wako Jun-A-Yaku Japán; KWJ 3778) 2:1 arányban keverőberendezésben alaposan összekeverünk. Töltőanyagként akácia gumit (Yakuri-Kagaku Japán; A001=03) alkalmazunk.

Egy lipidet (koleszterin) és egy aminosavat (L-arginin-hidroklorid) inzulint tartalmazó hidroxipropil-celulózzal megkötünk (Novo monokomponens kristályos sertés inzulin). Inzulin-inaktíváló enzim-inhibitoroként és a pH beállítására citromsavat alkalmazunk. Inzulinstabilizátoroként és habzástgátlóként trietil-amin-hidrokloridot használunk.

Az inzulint és a részecskéket az 1. példában leírt módon kombináljuk, a bepermeterezett levegőáram sebessége 12 liter/perc és nyomása 2,5 Pa.

A kristályos inzulinhoz kötött lipid és aminosav részecskéket hidroxipropil-metil-cellulózzal (Shin-Etsu-Kagaku, Japán) tartalmazó vízdoldható membránnal vonjuk be. A vízdoldható membránnal bevont, inzulinhoz kötött lipid-aminosav részecskéket ezután polietilén-glikol-zsír-

sav-észtereket, 5% foszfatidsavat tartalmazó tojássárgája lecitint és olajsavat (Sigma Chem. St. Louis) tartalmazó lipid bevonó anyaggal vonjuk be. Vulkanizálószerként trometamint alkalmazunk.

A kapott kompozíciót keményszelatinkapszulákba helyezük és az 1. példában leírt módon bélben oldódó bevonattal látjuk el.

Az ily módon kapott 240 mg-os kapszulák összetétele a következő:

Koleszterin	$-2,001 \times 10^{-4}$ M
Nátrium-lauril-szulfát	$-7,982 \times 10^{-5}$ M
Arginin-hidroklorid	$-2,575 \times 10^{-4}$ M
Trietil-amin-hidroklorid	$-2,060 \times 10^{-6}$ M
Citromsav	$-6,563 \times 10^{-3}$ M
Olajsav	$-1,901 \times 10^{-2}$ M
Trometamin (Fuluka, Svájc)	$-1,902 \times 10^{-2}$ M

Koleszterin	$-(1,609-2,413) \times 10^{-4}$ M
Nátrium-lauril-szulfát	$-(5,587-9,978) \times 10^{-5}$ M
Arginin-hidroklorid	$-(1,931-3,219) \times 10^{-4}$ M
Trietil-amin-hidroklorid	$-(1,545-2,575) \times 10^{-6}$ M
Citromsav	$-(4,266-8,860) \times 10^{-3}$ M
Olajsav	$-(1,426-2,376) \times 10^{-4}$ M
Trometamin	$-(1,331-2,568) \times 10^{-2}$ M
Akácia gumi	$-(1,825-2,576) \times 10^{-2}$ g
Hidroxi-propil-cellulóz-L	$-(0,115-0,298) \times 10^{-2}$ g
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	$-(0,275-0,641) \times 10^{-2}$ g
Tojássárgája lecitin (5% foszfatidsav)	$-(0,115-0,298) \times 10^{-2}$ g

Minden kapszulához 4-40 NE/kapszula mennyiségben Novo monokomponens kristályos sertés-inzulin vagy más inzulin készítményt adunk.

xxx = metil-parabént  $(3,179-7,803) \times 10^{-5}$  M propil-parabént  $(0,809-1,681) \times 10^{-5}$  M és szilikagélt  $(0,275-0,641) \times 10^{-2}$  g

adunk a finoman porított orális inzulin-részecskékhez.

A kész bevont orális inzulin injekciót keményszelatinkapszulákba, lágyzelatinkapszulákba tölthetjük vagy kemény préselt tablettákká préselhetjük. A kapott kapszulákat vagy tablettákat bélben oldódó bevonattal vonhatjuk be.

#### 8. példa

A készítményt a 7. példa szerint állítjuk elő, azonban a komponensek mennyiségét az alábbiak szerint módosítjuk.

A 240 mg tömegű kapszulák összetétele a következő:

Koleszterin	$-2,413 \times 10^{-4}$ M
Nátrium-lauril-szulfát	$-8,081 \times 10^{-5}$ M
Arginin-hidroklorid	$-2,592 \times 10^{-4}$ M
Trietil-amin-hidroklorid	$-2,073 \times 10^{-6}$ M
Citromsav	$-3,024 \times 10^{-3}$ M
Olajsav	$-2,376 \times 10^{-4}$ M
Trometamin	$-8,764 \times 10^{-6}$ M
Akácia gumi	$-2,119 \times 10^{-2}$ g
Hidroxi-propil-cellulóz-L	$-0,737 \times 10^{-2}$ g
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	$-0,461 \times 10^{-2}$ g
Tojássárgája lecitin (5% foszfatidsav)	$-0,115 \times 10^{-2}$ g

Akácia gumi (Yakuri Kagaku, Japán)	$-2,147 \times 10^{-2}$ g
Hidroxi-propil-cellulóz-L	$-0,733 \times 10^{-2}$ g
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	$-0,458 \times 10^{-2}$ g
5 Tojás lecitin (5% foszfatidsav)	$-0,299 \times 10^{-2}$ g
Inzulin (Novo)	-8 egység
Metil-parabén	$-5,780 \times 10^{-5}$ M
Propil-parabén	$-1,245 \times 10^{-5}$ M
Szilikagél	$-0,458 \times 10^{-2}$ g

10 A 7. példa szerinti készítmény emberen a hagyományos szubkután inzulin-injekcióhoz hasonló hatást fejt ki.

A 7. példa szerinti készítmény előállításánál az egyes komponensek előnyös mennyiség-tartományai a következők (a fenti mennyiségek 240 mg-os kapszulákra vonatkoznak).

30 Inzulin (Novo)	-8 egység
Metil-parabén	$-5,815 \times 10^{-5}$ M
Propil-parabén	$-1,153 \times 10^{-5}$ M
Szilikagél	$-0,461 \times 10^{-2}$ g

#### 35 8. teszt

Inzulinától függő Diabetes mellitusban (IDDM) szenvedő 7 betegnek [6 férfi és 1 nő; koruk 24 és 47 között (átlag 34,4); testtömeg 48-68 kg (átlag 58,6 kg)] 32-48 (átlagosan 42,6) NE inzulin tartalmazó, a 7. példa szerinti orális inzulin készítményt adtunk be; a betegek a vizsgálat előtt egy éjjelen át és a teljes vizsgálati idő alatt koplaltak.

45 Öt férfi IDDM betegnek egy éjjelen át való koplálás után 0,172 NE/kg hagyományos inzulin injekciót (Tong-Shin) adtunk be; a betegek az egész vizsgálati idő alatt koplaltak. Azt találtuk, hogy 5 másik férfi IDDM betegen a 7. példa szerinti orális készítmény a szérumszén-glükóz-szintet hasonlóan csökkenti, mint a hagyományos inzulin injekció (lásd 22. ábra).

Készítmény	Dózis (NE/kg)	Szérumszén-glükóz (mg/dl)				
		C <sub>0</sub>	C <sub>min</sub>	T <sub>C-min</sub>	T <sub>100</sub>	dC/dT
55 Hagományos inzulin	0,172	271	94,5	4,0	2,1	59,16
Orális inzulin forma 0914	0,649	237	98,9	3,0	2,5	59,08

60 C<sub>0</sub> = glükóz alapszint;

$C_{\min}$  = megfigyelt minimális glükóz-érték;  
 $T_{C-\min}$  = minimális glükózsztint megfigyelésig eltelt idő;  
 $T_{100}$  = 100 mg/dl érték eléréséig eltelt idő;  
 $dC/dT$  = hipoglükémás hatás sebessége.

Két IDDM betegen mérjük a 7. példa szerinti orális inzulín készítmény orális beadagolása után (0,63 NE/kg) az inzulín biológiai értékesíthetőségét.

Az öt IDDM betegnek szubkutáns injekció formájában 0,172 NE/kg dózisban beadott hagyományos inzulín-készítménnyel összehasonlítva, az inzulín „farmakokinetikáját és biológiai értékesíthetőségét” az alábbiakban adjuk meg:

Készítmény	Inzulín dózis	Szérum inzulín (Mikro-E/ml)					
		$I_0$	$I_{\max}$	$T_{1-\max}$	$T_{1-0}$	dI/dt	AUC
Hagyományos inzulín	0,172	8,0	20,3	1,5	4,8	38,29	305,3
Orális inzulín forma 0914	0,630	14,0	136,4	2,5	5,5	86,22	1426,8

$I_0$  = inzulín alapértéke;

$I_{\max}$  = széruminzulín maximális értéke;

$T_{1-\max}$  = széruminzulín maximális értékének eléréséig eltelt idő;

$T_{1-0}$  = széruminzulín alapértékének eléréséig eltelt idő;

dI/dt = széruminzulín emelkedésének sebessége (felszívódási sebesség);

AUC = a vizsgálati időszakban felvett széruminzulínszint görbéje alatti terület.

A 8. teszt során minden kísérleti személynek az egyes orális inzulínkészítménnyel együtt két, az I-E példában leírt lipolitikus enzim-kapszulát is beadunk.

A klinikai vizsgálatok tanúsága szerint a 7. példa szerinti orális inzulínkészítmény egyetlen orális 0,630 NE/kg dózisban ugyanolyan „hipoglükémás” (vagy szérumglükóz csökkentő) hatást idéz elő, mint a 0,172 NE/kg szubkutáns dózisban beadagolt hagyományos inzulínkészítmény (Tong-Shin), inzulíntól függő Diabetes mellitusban szenvedő betegek más csoportjában. A hét megvizsgált IDDM beteg közül négy inzulín-sokkot érzett, amelyet cukrosvíz és friss narancsjuice orális fogyasztása helyrehozott.

A 7. példa szerinti orális inzulín készítmény 0,630 NE/kg dózisban történő beadása és a hagyományos inzulín injekció (Tong-Shin) 0,172 NE/kg szubkutáns dózisban történő beadagolása során a farmakokinetikai és biológiai értékesíthetőségi adatok összehasonlítása azt mutatja, hogy az orálisan adagolt injekció felszívódása több mint kétszer nagyobb a hagyományos befecskendezett inzulín megfelelő értékénél. Az inzulín biológiai értékesíthetősége orális inzulín adagolás (0,630 NE/kg) után csaknem 4,7-szer nagyobb AUC-t ad a hagyományos inzulín szubkutáns befecskendezésekor (0,172 NE/kg) kapott értékénél. A beadagolt inzulín dózis beállítása után a biológiai értékesíthetőség (AUC) orális inzulín adagolás esetén 2264,8/NE, míg szubkutáns adagolásnál 1175,0/NE. A

7. példa szerinti orális inzulín készítmény biológiai értékesíthetősége tehát – adott inzulín-dózisra vonatkoztatva – egyenlő vagy nagyobb mint a hagyományos inzulín injekció megfelelő értékével, illetve értékénél.

5 A 7. példa szerinti orális inzulín készítmény orális beadásakor a cukorbeteg kezelés során kifejtett szérumglükózsztint csökkentő hatása és az inzulín biológiai értékesíthetősége egyaránt kitűnő, és inzulíntól függő diabetesben szenvedő betegek esetében a szubkutáns úton befecskendezett hagyományos inzulín injekciók megfelelő értékeihez hasonló.

### 9. példa

15 E példa szerint a lipolitikus enzimeket lipid bevonnalattal és bélben oldódó bevonnalattal látjuk el és az orális inzulín készítménnyel együtt egyetlen kapszulába vagy tablettába dolgozzuk be.

#### A) Pankreatikus lipáz

20 A pankreatikus lipáz részecskéket a következőképpen állítjuk elő. Az alábbi komponenseket a korábbiakban leírt, módosított „Spir-A-Flow” berendezésbe helyezzük:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszaám (ha megadható)
Pankreatikus lipáz	700 g	Sigma, St. Louis: No-L-3126/sarzszaám (73F-0470)
Kukoricakeményítő	148,7 g	Shinwa Yakuhin, Japán (S 8285)
Metil-parabén	12,0 g	Sigma (32F-0511)
Propil-parabén	1,5 g	June-Sei, Japán (9L1202)

25 A komponenseket a Spir-A-Flow berendezés környájára helyezzük és körülbelül 30–32 °C-os hőmérsékleten szárítjuk, miközben a forgórész percnkénti 300 fordulattal, a keverőt percnkénti 500 fordulattal és az őrlőberendezést percnkénti 2000 fordulattal működtetjük. A komponensekből kialakult, finoman szárított részecskéket a levegőáram az alaplemez aljától felfelé mozgatja, miközben hőmérsékletük 30–32 °C-ra emelkedik. A felhevített levegőt a forgórész és a tartály fala közötti nyíláson (rés-levegő) és a forgókörnyék finom nyílásai között (fluid-levegő) fúvatjuk át. A 30 rész-levegő és fluid-levegő nyomása egyaránt 100–450 mbar. A komponensek finom részecskéit a Spir-A-Flow tartályban a rész-levegő és a fluid-levegő segítségével lebegtetjük. A komponensek részecskéit ezután alábbi összetételű bevonnalattal vonjuk be.

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszaám (ha megadható)
Hidroxi-propil-metil-cellulóz-L	12,5 g	Shinwa Yakuhin, Japán (191 184)
(HPMC-L) Nátrium-lauril-szulfát	360,5 mg	Yakuri Kagaku, Japán (S316-06)
Víz	250 ml, térfogatig	

50 A részecskéknél a bevonnalattal történő bevonnalattal céljából a bevonnalattal 120 percen át a tartályban lebegtetett részecskékre permetezzük 10 ml/perc se-

bességgel, 1,0–5,0 Pa nyomással. (A permetező fúvókát váltakozva 20–40 másodpercig működtetjük és 60–90 másodpercig kikapcsoljuk.)

Az ily módon kapott, bevont pankreatikus lipáz részecskékre ezután vékony, vízdoldható HPMC-L membrán segítségével védőréteget viszünk fel. A kapott, HPMC-L membránnal bevont pankreatikus lipáz részecskéket ezután alábbi összetételű, bélben oldódó bevonó oldattal vonjuk be.

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzsorszám (ha megadható)
Hidroxi-propil-metil-cellulóz-L	4,5%	Shinwa Yakuhin, Japán (191 184)
Polietylén-glikol 6000	0,5%	Kao Sekken, Japán
Diklór-metán	47,3%	
Etanol	37,8%	
Víz	9,4%	

A fenti, bélben oldódó bevonó oldat pH-ja körülbelül 5,2–5,6.

Eljárhatunk oly módon is, hogy a részecskék bevonására kereskedelmi minőségű akrilsavgyantát – EUDRAGIT<sup>®</sup> L-100-55 (vagy L-100) vagy EUDRAGIT<sup>®</sup> L30-D-55 – alkalmazunk.

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzsorszám (ha megadható)
EUDRAGIT <sup>®</sup> -L-100-55	12,5%-os oldat, 480 tömegrész	Rohm Pharma, Weierstadt, NSZK
Etanol vagy izo-propil-alkohol	502 rész	
Polietylén-glikol 6000	6 rész	Kao Sekken, Japán
Magnézium-sztearát	12 rész	

1,000 rész  
vagy

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzsorszám (ha megadható)
EUDRAGIT <sup>®</sup> -L30-D55	30%-os oldat, 1,000 tömegrész	Rohm Pharma Weierstadt, NSZK
Polietylén-glikol 6000	30 rész	Kao Sekken, Japán
Víz	898 rész	
Szilikon emulzió	2 rész	
Talkum	70 rész	

1,000 rész

A részecskék bevonását oly módon végezzük el, hogy a tartályban lebegtetett, HPMC-L bevonattal ellátott pankreatikus lipáz részecskékre a bélben oldódó bevonó oldatot 10 ml/perc sebességgel, 2,5 Pa nyomáson 3–4 órán át permetezzük. A permetező fúvókát 20–40 másodpercig bekapcsoljuk, majd 60–120 má-

sodpercig kikapcsoljuk. A kapott termék mind a „gyomor-oldatban”, mind a „nyombél-oldatban” a kívánt oldódási értéket mutatja.

#### B) Epe-sók

- 5 Az epe-só részecskéket oly módon készítjük el, hogy epe-sót és Avicelt Spir-A-Flow berendezésben a pankreatikus lipáz bevonására használt, a korábbiakban megadott összetételű bevonó oldattal vonjuk be. Az epe-só és Avicel bevonása a korábbi A) bekezdés szerint történik.
- 10 Az alábbi epe-só és Avicel komponenseket alkalmazzuk.

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzsorszám (ha megadható)
Epe-só	406,6 g	Dilco (714 720)
Avicel	69,1 g	Shinwa Yakuhin, Japán

#### C) Orális inzulín készítmény

- 20 Az orális inzulín készítményt a következőképpen állítjuk elő. Az alábbi komponenseket Spir-A-Flow berendezésben összekeverjük.

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzsorszám (ha megadható)
Koleszterin	220,5 g	Kaksan, Kagaku Japán (D850 134)
Arginin-hidroklorid	110,2 g	Furuka, Svájc
Akácia gumi	24,0 g	
Glicin	31,2 g	
Nátrium-lauril-szulfát	48,0 g	
Propil-parabén	3,3 g	June-Sei Japán (9L1202)

- 35 A komponenseket a Spir-A-Flow berendezés tartályában alaposan összekeverjük és szárítjuk. A berendezést az alábbi paraméterekkel működtetjük: a forgórész sebessége percnként 350 fordulat; a keverő sebessége percnként 500 fordulat; az őrlőberendezés sebessége percnként 2000 fordulat; a rés-levegő nyomása 100–300 mbar; a fluid-levegő nyomása 100–350 mbar; a levegő hőmérséklete körülbelül 24–31 °C. A komponenseket a Spir-A-Flow berendezésben a fenti körülmények között körülbelül 30 percen át keverjük és szárítjuk. A megfelelően összekevert és szárított, a tartályban levő levegő által lebegtetett komponenseket ezután az alábbi összetételű kötőanyag-oldattal kötjük meg.

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzsorszám (ha megadható)
Hidroxi-propil-cellulóz-L (HPC-L.)	16,0 g	Shinwa Yakuhin, Japán (191 184)
Nátrium-lauril-szulfát	1,0815 g	Yakuri-Kagaku, Japán (S316-06)
Trimetil-amin	0,8150 g	Wako Kagaku, Japán
Citromsav	1,2608 g	Yakuri-Kagaku, Japán (KA9105)
Kristályos inzulín	szükség szerint g-ban (szarvasmarha kristályos inzulín)	
Víz	220 ml az oldat pH-ja kb. 2,0–3,5	

Az ily módon kapott részecskék bevonása céljából a kötőanyag-oldatot a Spir-A-Flow berendezés tetején levő permetező fúvókán [lásd 3. ábra (28) fúvóka] keresztül permetezzük be; a kötőanyag-oldatot hengerbe helyezük, és a permetezési művelet előtt és alatt jeges fürdőbe való merítéssel lehűtjük. A kötőanyag-oldatot a levegőben finoman szuszpendált részecskékre 10–14 ml/perc sebességgel, 1,0–2,0 Pa levegőnyomás mellett és 15–25 l/perc levegőtérfogattal 2 órán át visszük fel; a permetezés műveletét a kötőanyag-oldat teljes felviteléig, körülbelül 2 órán át végezzük.

A permetező fúvókát váltakozva 20–40 másodpercig bekapcsoljuk és 30–90 másodpercig kikapcsoljuk. Az eljárás során a termék hőmérsékletét a részecskék lebegtetéséhez felhasznált levegő segítségével körülbelül 25–32 °C-on tartjuk. A kristályos inzulint tartalmazó részecskéket azonnal, körülbelül 24 °C hőmérsékletű vízben oldjuk és ily módon a finom részecskékhez kötött inzulint tartalmazó emulziót kapunk.

Az emulzió pH-ja körülbelül 4,2 és körülbelül 5,4 közötti érték.

Az emulzióban levő, inzulinhoz kötött részecskéket ezután azonnal lipid bevonó oldattal vonjuk be az alábbi módon.

Az alábbi komponenseket tartalmazó lipid bevonatot az inzulinhoz kötött részecskékre permetezzük:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszaám (ha megadható)
Tojás-lecitin	24,0 g	Sigma, St. Louis
Polietilén-glikol-zsír-savészter	18,7 g	Kao Sek-ken, Japán (Emanon 3199; szeriaszám 12 744Y)
Víz	200 ml végtér fogatig, a kapott oldat pH-ja kb. 5,5–6,5	

A lipid bevonó oldatot a tartály tetején elhelyezett (28) permetező fúvókákon keresztül permetezzük be. A Spir-A-Flow berendezés paraméterei az alábbiak: a forgórész percnkénti 250–300 fordulattal, a keverő percnkénti 500 fordulattal és az őrlőberendezés percnkénti 2500–3000 fordulattal működik. A permetező fúvókát 12,0 ml/perc sebességgel, 1,2–1,5 Pa levegőnyomással és 15–20 liter/perc levegőtér fogattal üzemeltetjük; a termék-hőmérséklet körülbelül 30–34 °C. A termék-hőmérsékletet a Spir-A-Flow berendezés hőszabályozásával oly módon állítjuk be, hogy a tartályba beáramló levegő hőmérséklete a kívánt érték legyen. A lipid bevonó oldatot 60 másodpercig permetezzük. A permetező fúvókát váltakozva 20 másodpercre bekapcsoljuk és 60–90 másodpercig kikapcsoljuk.

A kapott lipid bevonattal ellátott részecskéket ezután lipid bevonóanyagot tartalmazó oldattal újra bevonjuk. Az e célra felhasznált lipid bevonó oldat az alábbi komponenseket tartalmazza.

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszaám (ha megadható)
Olajsav	7,5 g	Junsei-Japán
Koleszterin	3,0 g	Furuka, A. G. (246 537–784)
Trometamol	2,5 g	Pharmacia, Svédország
Alkohol	100 ml-re (a többi komponens összekeverése előtt 80–90 °C-ra melegítjük)	

Az újrabevonáshoz felhasznált lipidbevonó oldatot a Spir-A-Flow berendezésből 12 ml/perc sebességgel, 1,0–1,5 Pa levegőnyomással és 15–20 liter/perc levegőtér fogattal permetezzük. A forgórész percnkénti 300–350, a keverőt percnkénti 500 és az őrlőberendezést percnkénti 3000–3500 fordulattal működtetjük és termék-hőmérsékletet körülbelül 31 °C és körülbelül 35 °C között tartjuk. A permetező fúvókát váltakozva 20–40 másodpercig bekapcsoljuk és 60–90 másodpercig kikapcsoljuk.

Az újra bevonó lipid-oldatból a trometamolt kívánt esetben elhagyhatjuk. A trometamol elhagyása azonban a szárítási idő meghosszabbításával jár és ez esetben rendkívül ügyelnünk kell a részecskék „túlzott zsírosodásának, nedvességének” elkerülésére. A Trometamine (trometamol) az amerikai egyesült államokbeli és az európai gyógyszerkönyvekben szerepel.

Az újra bevonáshoz felhasznált lipid-oldat felvitele után a bevont szárított részecskéket kemény gélkapszulákba helyezük vagy tablettákká préseljük. Az orális inzulinhoz kötött, bevont részecskéket önmagukban kapszulázhatjuk vagy tablettázhatjuk vagy pedig a korábbiakban leírt, bélben oldódó bevonattal ellátott lipáz és epe-só részecskékkel összekeverhetjük. A kapott kapszulákat vagy tablettákat bélben oldódó bevonattal láthatjuk el.

Eljárhatunk oly módon is, hogy magukat a lipidbevonattal ellátott orális inzulinrészecskéket vonjuk be bélben oldódó bevonattal. A lipid bevonattal ellátott orális inzulin részecskék bevonásához felhasznált, bélben oldódó bevonó-oldat az alábbi komponenseket tartalmazza.

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszaám (ha megadható)
EUDRAGIT <sup>®</sup> -L30D	1,000 rész (30%-os oldat)	Rohm Pharma GmbH, NSZK
Polietilén-glikol 6000	30 rész	
Talkum (por)	70 rész	
Szilikon emulziók	2 rész	
Víz	898 rész A kapott oldat pH-ja kb. 5,5–6,5	

A bélben oldódó bevonattal ellátott, lipid anyaggal bevont orális inzulin-részecskéket oly módon állítjuk elő, hogy a bélben oldódó bevonó oldatot a Spir-A-Flow berendezés tartánya tetején elhelyezett (28) permetező fúvókán keresztül bepermetezzük, 500 g lipid-bevonattal ellátott, megkötött orális inzulin-részecskékre vonatkoztatva 1 g/kg/perc sebességgel. A részecskéket váltakozva 5 másodpercen át permetezzük és 5 másodpercig száradni hagyjuk. Ezt a műveletet a bélben oldódó bevonat kívánt vastagságának eléréséig végezzük.

A bélben oldódó bevonó oldat mennyiségét szárazanyag%-ban („Q”) oly módon határozzuk meg, hogy a bevonandó részecskék felületét (SA; mm<sup>2</sup>) a bevonat vastagságával [száraz bevonat tömege mg-ban (L) per cm<sup>2</sup>; mg/cm<sup>2</sup>] beszorozzuk, majd a kapott értéket az orális inzulinhoz kötött részecske tömegével (W; mg) elosztjuk. Ennek megfelelően a száraz bevonat %-os értékét („Q”) az alábbi egyenlettel számítjuk ki:

$$Q = (SA \times L) / W$$

A bélben oldódó bevonattal ellátott orális inzulin-részecskék átmérője előnyösen körülbelül 0,1 mm és körülbelül 0,8 mm közötti érték (a fajlagos felület körülbelül 0,314 és körülbelül 2,0 mm<sup>2</sup> közötti érték). Azt találtuk, hogy amennyiben a fenti, bélben oldódó bevonó oldat körülbelül 120–150 ml-es mennyiségét mintegy 450 g tömegű orális inzulin-részecskére permetezzük, a kapott, bevont részecskék körülbelül 1,2 pH-értékű oldatba (gyomorsav-oldat) helyezve legalább 10 percig nem oldódnak fel. Ugyanakkor azonban a fenti módon bevont részecskék körülbelül 6,8 pH-értékű oldatban (nyombél-oldat) 30 másodpercen belül feloldódnak és diszpergálódnak. Ez bizonyítja, hogy az orális inzulin-részecskék számára ideális bevonó oldatot készítettünk.

#### D) Orális inzulin-részecskelipáz/epe-só kapszula

A példa szerint orális inzulint tartalmazó bevont részecskéket, bevont lipázt és bevont epe-sókat tartalmazó kapszulákat készítünk. Minden 1-es nagyságú keményszelatinkapszula számára a bélben oldódó bevonattal ellátott orális inzulin-részecskéket [előállítás a C) bekezdés szerint], a bélben oldódó bevonattal ellátott lipáz-részecskéket [előállítás az A) bekezdés szerint] és bélben oldódó bevonattal ellátott epe-só részecskéket [előállítás a B) bekezdés szerint] összekeverjük és az alábbi arányban keménygélkapszulákba helyezük.

200 mg (12 NE) orális inzulin

28 mg (1,000 E) pankreatikus lipáz

25 mg epe-só

50 mg nátrium-hidrogén-karbonát (kemencében szárított); és

50 mg citromsav (töltőanyag)

A nátrium-hidrogén-karbonát és citromsav szét-  
estését előidéző hatása következtében a keménygélkapszula a gyomorban felnyílik és a bélben oldódó bevonattal ellátott orális inzulin, lipáz és epe-só részecskék 1 mm-nél kisebb részecske-nagyságban szabadulnak fel. E részecskék nagyságuk és összetételük révén a

gyomorkapun (pylóruson) keresztül gyorsan áthaladnak és a nyombélbe kerülnek. A nátrium-hidrogén-karbonát és citromsav, továbbá a bélrendszerben a pH-t lúgos irányba tolja el és ezáltal növeli a pankreatikus lipáz aktivitást epe-sók jelenlétében.

E) A C) bekezdés szerint előállított orális inzulin készítmény és a D) bekezdés szerint előállított orális inzulin készítmény összehasonlító klinikai vizsgálata

A C) és D) bekezdés szerint előállított orális inzulin készítmények összehasonlító klinikai vizsgálatához 6 cukorbeteg alkalmazunk (három IDDM és három IDNIDDM beteg; öt férfi és egy nő). A C) bekezdés szerinti orális inzulin készítményt négy, 1000 egység lipázt és 25 mg epe-sót tartalmazó lipolitikus enzimkapszulával együtt adagoljuk. A D) bekezdés szerinti orális inzulin készítményt [azaz a C) bekezdés szerinti orális inzulin készítmény, az A) bekezdés szerinti bevont lipáz és a B) bekezdés szerinti bevont epe-só kombinációját], nátrium-hidrogén-karbonátot és citromsavat keményszelatinkapszulába töltve adagoljuk.

Minden beteg különböző napokon mindegyik készítményt kapott. Minden betegnek a kezelés első napján 48 NE orális inzulint és négy, 4000 egység lipázt és 100 mg epe-sót tartalmazó kapszulát, és a kezelés második napján négy, 48 NE orális inzulint, 4000 E lipázt és 100 mg epe-sót tartalmazó négy kapszulát adunk be. A kezelés 3. és 4. napján a rutin kezelést megismételjük.

Függetlenül attól, hogy a lipolitikus enzimeket külön kapszulákban, az orális inzulin (48 NE) kapszulákkal együtt adagoljuk vagy a lipolitikus enzimeket és az orális inzulint közös kapszulában adjuk be, az orális inzulin azonos mértékű vércukorcsökkenő és hipoglikémias összehatást fejt ki.

#### F) Orális inzulin/lipáz/epe-só tablettá

Az A), B) és C) bekezdésben leírt, bélben oldódó, bevonattal el nem látott részecskéket kombináljuk és kemény tablettákká préseljük. Az alábbi komponenseket keverjük össze:

Inzulin/lipáz/epe-só részecske [a D) be-	
kezdésnél megadott tömegarányban]	125,35 g
Nátrium-hidrogén-karbonát	40,0 g
Kálium-hidrogén-karbonát	32,0 g
Citromsav	17,65 g
Talkum	500 mg
Avicel	500 mg
Laktóz	45,0 g
Kukoricakeményítő	28,0 g
Össztömeg	300 g

A fenti keveréket körülbelül 220 mg-os (kívánt esetben kisebb vagy nagyobb) kemény tablettákká préseljük. Amennyiben a C) bekezdés szerinti készítményben kristályos inzulint alkalmazunk, a tabletták 6 NE inzulint tartalmazhatnak; az inzulin dózis kívánt esetben 40 NE értékig emelhető.

A kapott tablettákat körülbelül 0,1–0,15 mm végső „filmvastagságig” EUDRAGIT<sup>®</sup>-E-100-zal vonjuk be. Az ily módon elkészített tabletták pH = 5,0 értékig a gyomorsav-oldatokban 30 másodperc vagy rövidebb idő alatt oldódnak. A bélben oldódó bevonat miatt a felszabadult részecskék (azaz orális inzulin, lipáz és

epe-só) 6,0 vagy nagyobb pH-értékű oldatban könnyen oldódnak. Ezenkívül a részecskék nagysága 1 mm-nél kisebb, ezért a pyloruson (gyomorkapun) könnyen áthaladnak és a nyombélben oldódnak. A részecskék a nyombélben emulgeálódnak és a kötött inzulint tartalmazó, 1 mikronnál kisebb mikroliposzfrikus részecskék és/vagy a „lipid-réteggel bevont” mikro-liposzfrikus-kötött inzulint tartalmazó, 50 mikronnál kisebb részecskék szuszpendálódnak. Ennek megfelelően a

Név	Nem	Tesztőmeg	Kor	Diabetes	Dózis	Vércukor, (mg%)					
						0	1	2	3	4	5
JSL	F	59	56	IDDM	60 NE	168	142	126	115	103	88
KCK	F	55	63	IDDM	60 NE	195	175	157	135	108	62
KSK	F	58	42	IDDM	48 NE	152	132	120	99	72	–

F = férfi

Az orális inzulin részecskéket, epe-só részecskéket és lipáz részecskéket tartalmazó, bélben oldódó bevonó oldattal (pl. EUDRAGIT<sup>®</sup>-L-100 vagy L-30) bevont részecskék az alábbi jellemző tulajdonságokat mutatják:

1. Gyomoredvekkel szemben ellenállnak.
2. A gyomorbevonatot védik a részecskék esetleges korrozív hatásával szemben.
3. Az inkompatibilis gyógyszereket izolálják.
4. Javítják a termékek tárolhatóságát.
5. A higroszkópos magokat szigetelik.
6. Védik a részecskéket a légköri behatásoktól.

Mint arra a korábbiakban rámutattunk, az EUDRAGIT<sup>®</sup> a gyomorfallal az epe-sók korrozív hatásaitól védi és ezenkívül javítja a rosszul tárolható és rendkívül labilis és higroszkópos orális inzulin készítmények felhasználhatóságát.

#### 10. példa

E példa szerint orális inzulin készítményt állítunk elő. Az alábbi komponenseket Spir-A-Flow berendezés tartányába mérjük be:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszaám (ha megadható)
Koleszterin	250–350 g	Koksan Kagaku, Japán (D850 134)
Arginin-hidroklorid	120–180 g	Junsei Chem. Co., Japán (1A1527)
Aminoocetsav	30–50 g	Yakuri Kagaku, Japán (171 092)
Nátrium-lauril-szulfát	30–60 g	Yakuri Kagaku, Japán (S316=05)
Propil-parabén	5–10 g	Junsei Chem. Co., Japán (9L1202)

A fenti, porított komponenseket a korábbiakban ismertett légsugármalomban (lásd 1. és 2. ábra) 50 mikronnál kisebb részecskénagyságra megőröljük, majd a Spir-A-Flow berendezés tartányában az alábbi paraméterek mellett alaposan összekeverjük és öröljük:

részecskék a nyombél üregében képződő emulzióban szuszpendálódnak. Ezek a részecskék így módon a májon áthaladva a bél nyálkahártyák limfotikus rendszerében levő végállású nyílásokból felszívódnak. Az orális inzulin/lipáz/epe-só tablettá formájában kikészített készítménnyel három IDDM betegen végzünk klinikai vizsgálatokat és az eredményeket az alábbi táblázatban foglaljuk össze.

5

25

30

35

40

45

50

55

60

Forgórész sebessége percenkénti 250–300 fordulat;  
fluid-levegő nyomás 40–50 mbar;  
keverő sebessége percenkénti 500–700 fordulat;  
rés-levegő nyomása 25–35 mbar;  
örlöberendezés sebessége percenkénti 4000–5000 fordulat; táp (fő) levegő nyomás 1200–1330 mbar.  
Az alaposan összekevert és szárított komponenseket (részecskéket) a rés-levegő és a fluid-levegő nyomásának körülbelül 50–100 mbar értékre való növelésével lebegtetjük. A szuszpendált finom szárított részecskéket alábbi összetételű oldattal vonjuk be:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszaám (ha megadható)
Hidroxi-propil-metil-cellulóz-L	15–25 g	Shinwa Yakuhin, Japán (191 184)
Trietil-amin	0,5–1,0 g	Wako Kagaku, Japán
Citromsav	0,05–0,10 M	Yakuri Kagaku, Japán
Nátrium-lauril-szulfát	1,00–1,500 g	Yakuri Kagaku, Japán (S316=05)
Kristályos inzulin	szükség szerint 8–20 NE	Eli Lilly (szarvasmarha inzulin)
Víz	400 ml végtérfogatra; kb. 10–12 °C-on; kg. 1,2–1,5 végső pH-értékre.	

A kötőanyag-oldatot a tartány tetején lévő permetező fúvókákból olyan módon permetezzük, hogy a részecskéket bevonja. A kristályos inzulint tartalmazó kötőanyag-oldatot az alábbi paraméterek mellett költjük meg a finom, szárított részecskéken: forgó rész sebessége percenkénti 200–300 fordulat;  
permetező szivattyú teljesítménye 12,0–15,0 ml/perc;  
keverő sebessége percenkénti 500–700 fordulat;  
permetező levegő nyomása 1,2–1,5 MPa;  
örlöberendezés sebessége percenkénti 2800–3500 fordulat;  
permetező levegő térfogata 20–40 l/perc;

fluid-levegő nyomása 50–80 mbar;  
rés-levegő nyomása 50–90 mbar;  
fő táp levegő nyomása 1080–2000 mbar;  
termék-hőmérséklet 26,7–28,5 °C.

A részecskéket megszakításokkal, körülbelül 90–120 percen át a teljes kötőanyag-oldat felviteléig permetezzük. A részecskéket váltakozva, körülbelül 5 másodpercig permetezzük és körülbelül 22 másodpercig szárítjuk.

A megkötött kristályos inzulint tartalmazó részecskéket ezután első bevonó oldattal vonjuk be, amelynek összetétele a következő:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszzám (ha megadható)
Tojássárgája lecitin	15–24,0 g	Sigma Chemical
Polietilenglikol-zsír-sav-észter (Emanon)	12–16,0 g	Kao Sekken, Japán (Emanon 3199; 12744Y)
Poliszorbát-80	1–5,0 g	Hayashi Pure Chemical Osaka, Japán (Tween-80 IFM09 818)
Víz	500 ml végtérfogatig, hőmérséklet 25–26 °C; pH 4,5–6,5	

A kötött inzulint tartalmazó részecskéket Spir-A-Flow berendezésben lebegtetjük és a fenti összetételű első bevonó oldattal az alábbi körülmények között vonjuk be:

forgórész sebessége percenkénti 220–300 fordulat;  
permetező szivattyú teljesítménye 12,0–15,0 ml/perc;  
keverő sebessége percenkénti 500–800 fordulat;  
permetező levegő nyomása 1,2–2,0 MPa;  
örlöberendezés sebessége percenkénti 2800–4000 fordulat;

permetező levegő térfogata 20–40 liter/perc;  
fluid-levegő nyomása 50–100 mbar;  
rés-levegő nyomása 50–100 mbar;  
fő táplevegő nyomása 1200–1330 mbar;  
termék-hőmérséklet 32–33,8 °C.

A kötött inzulint tartalmazó részecskéket körülbelül 5–10 mg-ig permetezzük és körülbelül 20–22 másodpercig szárítjuk.

A kötött inzulint tartalmazó, bevont részecskéket ezután második bevonó oldattal vonjuk be, amelynek összetétele a következő:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszzám (ha megadható)
Olajsav	10–15,0 g	Junsei Chemical, Japán (904034)
Poliszorbát-80	4–6,0 g	Hayashi Pure Chemical, Japán (IFM09 818)
Etanol	500 ml végső térfogatig, hőmérséklet 25–30 °C; pH 6,0–7,2	

A fenti összetételű második bevonó oldatot a tartány oldalán levő permetező fúvókából az alábbi paraméterek mellett permetezzük a lebegtetett részecskékre:

forgórész sebessége percenkénti 250–300 fordulat;  
permetező szivattyú teljesítménye 12,0–15,0 ml/perc;  
keverő sebessége percenkénti 500–700 fordulat;  
permetező levegő nyomása 1,2–15 MPa;  
örlöberendezés sebessége percenkénti 3000–4500 fordulat;

permetező levegő térfogata 20–40 l/óra;  
fluid-levegő nyomása 60–110 mbar;  
rés-levegő nyomása 60–110 mbar;  
fő táplevegő nyomása 1200–1460 mbar;  
termék-hőmérséklet 30–32,5 °C.

15 A kapott, kötött inzulint tartalmazó és lipidekkel bevont részecskékből 2 mm-nél kisebb átmérőjű, finom szemcséket készíthetünk („magként” nátrium-hidrogén-karbonát és citromsav 3 : 1 arányú, keményítővel bevont keverékét alkalmazzuk és ezt bevonó réteggel és a fentiekben leírt inzulinhoz kötött kémiai részecskével mint külső réteggel stb. vonjuk be, majd bélben oldódó bevonattal látjuk el) vagy 20–30 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonáttal, 10–20 tömeg% citromsavval, és 3–6 g szilikagéllal – 650 g végső készítménytömegre vonatkoztatva – összekeverjük, majd 4-es méretű keménygépkapszulákba töltjük.

A kapott kapszulákat az alábbi, bélben oldódó bevonó oldat felhasználásával bélben oldódó bevonattal látjuk el:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszzám (ha megadható)
Hidroxi-propil-metil-cellulóz-ftalát	4,5%	Shinwa Yakuhin, Japán
Polietilenglikol-6000	0,5%	Kao Sekken, Japán
Diklór-metán	47,3%	Yakuri Kagaku, Japán (224 144)
Etanol	37,8%	
Víz	9,4%, pH = 5,2–5,6	
Sellak	0,2 g/100 ml fenti oldat mennyiségében adjuk hozzá és feloldjuk (sötétbarna szín); pH 5,2–5,6; kb. 30,0–32,5 °C-on keverjük össze.	

Eljárhatunk oly módon is, hogy az alábbi komponenseket tartalmazó, bélben oldódó bevonó oldatot alkalmazzuk:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszzám (ha megadható)
EUDRAGIT <sup>®</sup> -L30-D55	30%-os oldat 1000 rész	Rohn Pharm, West NSZK
Polietilenglikol-6000	30 tömegrész	Kao Sekken, Japán
Szilikon emulzió	2 rész	
Talkum	70 rész	
Víz	898 rész	

Az első bélben oldódó bevonó oldatot inzulinhoz kötött részecskéekkel töltött 4-es méretű kapszulák bevonására alkalmazzuk. Az ily módon bevont, kötött inzulint tartalmazó részecskéekkel töltött kapszulák körülbelül 1,2 pH-értékű gyomornedv-oldatban csak két óra elteltével vagy még hosszabb idő után oldódnak. Ezzel szemben a kapszulák körülbelül 6,8 pH-értékű nyombél-oldatban már 15 perc vagy ennél rövidebb idő alatt feloldódnak (a vizsgálatot az USP szerint végezzük el). A második bevonó oldattal bevont kapszulák hasonló jellemző tulajdonságokat mutatnak.

### 11. példa

E példa szerint orális inzulín készítményt állítunk elő oly módon, hogy az alábbi komponenseket Spir-A-Flow berendezés tartányába helyezzük:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzsorszám (ha megadható)
Koleszterin	350–500 g	Koksan Kagaku, Japán (D850 134)
Nátrium-lauril-szulfát	30–50 g	Yakuri Kagaku, Japán (S316–05)
Propil-parabén	5–10 g	Junesei Chemical, Japán (9L1202)
Metil-parabén	5–10 g	Junesei Chemical, Japán (0C1495)

A komponenseket a Spir-A-Flow berendezés tartányában a 10. példában megadott körülmények és paraméterek mellett összekeverjük és szárítjuk, majd a részecskéket inzulintartalmú kötőanyag-oldattal megkötjük. Az inzulintartalmú kötőanyag-oldat összetétele a következő:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzsorszám (ha megadható)
Hidroxi-propil-metil-cellulóz-L	15–25 g	Shinaw Yakuhin, Japán (191 184)
Trimetil-amin	0,5–1,0 g	Wako Kagaku, Japán
Citromsav	0,05–0,1 M	Yakuri Kagaku, Japán (KA9105)
Nátrium-lauril-szulfát	1,00–1,500	Yakuri Kagaku, Japán (S316=05)
Szilikon emulzió	0,3–1,0 g	
Inzulín	(szükség szerint kapszulánként 2–20 NE)	
Víz	400 ml végtérfogatig; pH mintegy 1,2–2,5	

Az összekevert és szárított komponenseket a tartányban lebegtetjük és az inzulintartalmú kötőanyag-oldatot a tartány tetején levő (28) fúvókán keresztül bepermetezzük. A kötőanyag oldatát a Spir-A-Flow berendezésben a 10. példában ismertetett körülmények között permetezzük rá.

Az inzulintartalmú részecskéket ezután első bevonó oldattal vonjuk be, amelynek összetétele a következő:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzsorszám (ha megadható)
Tojássárgája lecitin	15–24 g	Sigma Chemical
Emanon-3199 (polietilén-glikol-zsírsvészter)	12–16 g	Kao Sekken, Japán
Tween-80	1–5 g	Hayashi Pure Chemical, Japán (IFM09 818)
Víz	500 ml végtérfogatig; pH = 4,0–6,2	

Az inzulinhoz kötött bevont részecskéket a fenti összetételű első bevonó oldattal a 10. példában ismertetett körülmények között vonjuk be.

A kapott bevont részecskéket ezután második bevonó oldattal vonjuk be, amelynek összetétele a következő:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzsorszám (ha megadható)
Olajsav	10–15,0 g	Junsei Chemical, Japán (904 034)
Tween-80	4–6,0 g	Hayashi Pure Chemical Japán (IFM09 818)
Etanol	500 ml végtérfogatig; pH = 6,0–7,2	

A második bevonó oldatot a tartány oldalán levő (27) fúvókán keresztül a 10. példában megadott körülmények között permetezzük be.

A kapott, bevont részecskékből 2 mm-nél kisebb átmérőjű alábbi összetételű, finom granulátum készíthetünk: nátrium-hidrogén-karbonát és citromsav 3:1 vagy 1:1 arányú keveréke mint „mag”; keményítő, mint „nonpareille”; bevonó réteg; inzulinhoz kötött részecskék mint külső réteg; és bélben oldódó bevonat. Eljárhatunk oly módon is, hogy körülbelül 20–30 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonáttal, körülbelül 10–20 tömeg% citromsavval és körülbelül 0,5–2,0 tömeg% szilikagéllal keverjük össze. A kapott keveréket 4-es számú keménygélkapszulákba tölthetjük és a kapszulákra bélben oldódó bevonatot vihetünk fel.

### 12. példa

E példa során a 10. és 11. példa szerinti, 2 mm-nél kisebb átmérőjű granulátum készíthetünk. A 23. ábrán feltüntetett CF granulátort alkalmazzuk és a 10. vagy 11. példa szerinti orális inzulín készítményt nátrium-hidrogén-karbonát és citromsav körülbelül 3:1 arányú keverékével (mint „nonpareille”) kombináljuk; a szemcseméret 0,5 mm-nél kisebb. A kapott granulátumot a korábban leírt, valamely bélben oldódó bevonó oldattal vonjuk be. Azt találtuk, hogy a kapott granulátum körülbelül 1,2 pH-értékű nyombél-oldatban legalább 2 óráig nem oldódnak fel, míg 6,8 pH-értékű nyombél-oldatban 15 perc vagy ennél rövidebb idő alatt feloldódnak.

A Freund Industries Ind. Tokio Japán cég által kereskedelmi forgalomba hozott CF granulátort a 23. ábrán feltüntetett centrifugális rendszer segítségével agglomerálásra, granulálásra és bevonásra terveztük. A (40) CF granulátorban a (42) energiaforrás, (44) forgórész, (46) levegőbetápláló szerv és a (48) permetező fúvóka helyezkedik el. A forgórészt az (M) motor hajtja.

A terméket a CF granulátorban oly módon állítjuk elő, hogy a betáplált levegőt körülbelül 28–34 °C-ra, a forgórész sebességét percenkénti körülbelül 130–200 fordulatra, a beáramló levegő sebességét 30–50 l/perc értékre, a permetező fúvóka teljesítményét 20–50 ml/perc értékre és a permetező nyomást 10–30 liter/perc értékre állítjuk be.

A nátrium-hidrogén-karbonát/citromsav kompozíciót oly módon készítjük el, hogy körülbelül 110–150 g citromsavat (mint „mag”), körülbelül 400–450 g nátrium-hidrogén-karbonát port és kevés, körülbelül 10–50 g alfa-keményítő port a citromsavra rétegezzük és Spir-A-Flow berendezésben 30 percen át szárítjuk.

Citromsav (mint „mag”), valamint nátrium-hidrogén-karbonát és keményítő (mint külső bevonatréteg) felhasználásával (mindkettő mint „nonpareille”) a 10. és 11. példa szerinti, por alakú, körülbelül 30 tömeg% keményítővel előkevert orális inzulin készítménnyel, körülbelül 6–20% (előnyösen körülbelül 10%) hidroxipropil-cellulóz-L alkoholos oldatának alkalmazásával szemcsés „nonpareill”-t vonunk be, az alábbi paraméterek mellett: forgórész sebessége percenkénti, körülbelül 100–200 fordulattal; levegőáram sebessége 20–50 liter/perc, permetező fúvóka teljesítménye 15–40 ml/perc, 10–30 liter/perc nyomás mellett; a permetezés időtartama 20–40 perc, a hőmérséklet körülbelül 25–30 °C. A kapott granulátort Spir-A-Flow berendezésben 30 percen át, körülbelül 30–35 °C-os hőmérsékleten szárítjuk.

A kapott, körülbelül 0,490–1,450 mm átmérőjű szemcsékre 5% hidroxipropil-cellulóz-metil-ftalátot és 0,5% polietilén-glikol-6000-et tartalmazó etanolos oldattal bélben oldódó bevonatot viszünk fel. A korábbiakban ismertetett más bevonó oldatokat is felhasználhatjuk. A bélben oldódó bevonat felvitelénél a forgórész sebessége percenként körülbelül 150–250 fordulattal, a levegőáram sebessége 30–50 l/óra; a permetező fúvóka teljesítménye 20 ml/perc, 15–30 l/perc nyomás mellett; a hőmérséklet körülbelül 25–30 °C. A kapott szemcsék szerkezetét a 24. ábrán tüntetjük fel. Az (50) szemcsé az alábbi részekből áll: (52) mag; (54) „nonpareille”; (56) HPLC-L bevonat; (58) inzulin réteg és (59) bélben oldódó bevonat. Ezek a szemcsék körülbelül 1,2 pH-értékű gyomornedv-oldatban legalább 2 óráig nem oldódnak fel, azonban körülbelül 6,8 pH-értékű nyombél-oldatban 15 perc vagy rövidebb idő alatt oldódnak.

#### 12a-teszt

A kapott terméket – körülbelül 0,9 (0,69–1,07) NE/kg – in vitro 10–20 ml nátrium-klorid-oldatban oldjuk és Wallace–Diamond-féle kettősüregű cső segít-

ségével három kutya nyombelébe juttatjuk. A készítmény beadagolása után mindhárom kutya véna femoralisából a 0., 60., 80., 100., 180., 240. és 300. percben vérmintákat veszünk. A kísérlethez egy hím és két nőstény kutyát alkalmazunk, az állatok átlagos testtömege 4,0 kg (közelítőleg 3,0–5,6 kg). A plazmaglükóz-szintet és az inzulin-szintet radioimmunológiai és Wako-féle enzimátikus radioimmunológiai meghatározással mérjük.

Kifejezett és szignifikáns hipoglikémia lép fel körülbelül 80 perc után és a hatás időtartama körülbelül 300 perc. A maximális plazmainzulin-szintet a készítmény intraduodenális beadása után körülbelül 100 perccel figyeltük meg (lásd 25. és 26. ábra).

#### 12b-teszt

A 11. példa szerinti, a 12. példában ismertetett módon módosított készítményt körülbelül 1,0 NE/kg dózisban 6,0 kg testtömegű nőstény kutyának intraduodenálisan adagoljuk be. A készítmény hipoglikémás hatását hagyományos intraduodenális inzulin injekció [novo actrapid inzulin, 1,0 NE/kg] és hagyományos intravénás inzulin injekció [novo actrapid inzulin, 0,5 NE/kg] aktivitással hasonlítjuk össze. 1,26 NE hagyományos intravénás inzulin injekció befecskendezése után a plazmaglükóz-szint 20 perc alatt 102 mg/ml értékről 23 mg/ml értékre csökkent és 3 óra alatt 100 mg/ml-re állt vissza. Ezután 6 NE hagyományos intraduodenális inzulin injekciót adtunk be. A vérglükózszint 3 óra alatt nem változott. 6 NE hagyományos intraduodenális inzulin készítményt adtunk be és ennek hatására a vércukorszint számottevő és tartós csökkenése következett be. Az állat a készítmény beadása után 2 órával súlyos hipoglikémia következtében kimúlt (27. ábra).

#### 12c-teszt

Három IDDM és két NIDDM beteget 24 órás megfigyelési időszak alatt tartottunk, ez alatt a betegek koplaltak és sem inzulint, sem hipoglikémás szert nem kaptak. Ezután a betegek a 10. példa szerinti, a 12. példában leírtak szerint módosított inzulin készítmény körülbelül 0,64–0,73 NE/kg dózist kaptak. A vércukorszintet 5 órán át óránként mértük. Az egyik IDDM beteg és az egyik NIDDM beteg azonban a vizsgálat előtt mért lecsökkent vérglükózszint miatt standard reggelit kapott és a vizsgálatot étkezés után folytattuk. Ezeknél a betegeknél klinikailag szignifikáns mértékű „hipoglikémiát” figyeltünk meg (lásd 5. táblázat).

További hat betegnek (négy IDDM és két NIDDM beteg) a 11. példa szerinti, a 12. példában foglaltak szerint módosított készítményt 0,49–0,63 NE/kg dózisban orálisan beadtuk. Az egyik beteg a koplalás következtében beállt alacsony vércukorszint miatt standard reggelit kapott és a vizsgálatot az étkezés után folytattuk. A többi öt beteg esetében a vizsgálatot koplalás mellett folytattuk. A készítmény orális beadása után szignifikáns hipoglikémás hatást figyeltünk meg (lásd 6. táblázat).

5. táblázat  
Vércukorszint orális inzulin készítmény orális beadása után

Név	Nem	Kor	Testtömeg (kg)	Magasság (cm)	Orális inzulin dózis (NE/kg)	Diabetes típusa
LEE YS	F		55	161	0,73	IDDM
LEE KW	F		72	165	0,64	IDDM
KIM CS	N		46	150	0,66	IDDM
LEE JS	F		62	173	0,65	NIDDM
HONG CJ	N		52	160	0,65	NIDDM

F = férfi, N = nő

5. táblázat  
(folytatás)

Név	Vércukor (mg/ml) a vizsgálat idején (óra)					
	0	1	2	3	4	5
LEE YS	173,5	163,5	144,0	136,0	127,0	103,5
LEE KW	<sup>x</sup> 183,0	137,0	85,0	96,0	76,5	–
KIM CS	216,0	178,5	177,5	162,0	149,5	–
LEE JS	156,0	152,5	126,0	118,0	89,5	86,5
HONG CJ	<sup>x</sup> 257,5	259,5	196,5	183,0	165,0	136,5

6. táblázat  
Vércukorszint orális inzulin készítmény orális beadása után

Név	Nem	Kor	Testtömeg (kg)	Magasság (cm)	Orális inzulin dózis (NE/kg)	Diabetes típusa
LEE YS	F		64	165	0,63	IDDM
LEE JW	F		82	169	0,49	IDDM
MOON YJ	F		65	168	0,63	IDDM
SHIN GS	F		66	169	0,49	IDDM
KIM CS	N		67	159	0,63	NIDDM
CHOI DS	F		59	165	0,63	NIDDM

6. táblázat  
(folytatás)

Név	Vércukor (mg/ml) a vizsgálat idején (óra)					
	0	1	2	3	4	5
LEE YS	<sup>x</sup> 316,0	353,5	325,0	270,0	165,0	148,0
LEE JW	153,0	137,5	131,0	129,0	130,5	–
MOON YJ	329,0	247,0	158,0	–	–	–
SHIN GS	333,5	378,5	265,6	238,0	170,5	–
KIM CS	157,0	152,0	137,0	134,0	130,5	–
CHOI DS	209,5	162,5	97,5	88,0	86,0	–

(<sup>x</sup> = reggelit kapott)

*12d Klinikai vizsgálatok granuláris készítmény felhasználásával diabetes tesztben*

A vizsgálatban részt vevő cukorbetegeken a 10. és 11. példa szerinti készítmény hatását kéthetes vizsgálati időszakban kétszer határozzuk meg. Az első héten minden betegnek orálisan a 10. vagy 11. példa szerinti, bélben oldódó bevonattal ellátott 4-es kapszulába töltött orális készítményt orálisan beadtuk, majd egy hét múlva ugyanez a beteg a 10. vagy 11. példa szerinti alternatív összetételű szemcsés készítményt kapott orálisan. A 11. példa szerinti szemcsés készítmény 0,45 E/kg testtömeg átlagos orális inzulin dózisban [0,11–0,18 egység/kg testtömeg] a kétórás mérési időszakban a vérglükózszintet gyorsabban csökkenti, mint a 11. példa szerinti, 4-es kapszulákba töltött készítmény 0,583 egység/kg/testtömeg [0,49–0,63 egység/kg testtömeg] dózisban; utóbbi érték a 11. példa szerinti granuláris (szemcsés) készítmény dózisa közel négyszeresének felel meg. A 4-es kapszulák formájában adagolt 11. példa szerinti készítmény hipoglikémás hatása azonban tovább tart és a hatás az adagolástól számított kétórás vizsgálati időszak után is tart (lásd 28. ábra). A 10. példa szerinti készítmény beadása után egy órával mért hipoglikémia a granuláris forma esetén valamivel magasabb mint a 4-es méretű keménygél-kapszula adagolása esetén. A 10. példa szerinti orális inzulin készítmény azonban 4-es nagyságú keménygél-kapszulákba töltve hosszabb időtartamon át fejt ki hipoglikémás hatását, mind a 10. példa szerinti szemcsés készítmény (lásd 28. ábra).

Így a 10. példa szerinti készítmény szemcsés és 4-es méretű keménygélkapszula formáját vagy a 11. példa szerinti készítmény szemcsés és 4-es méretű keménygélkapszula formáját kombinálva ideális, gyorsan fellépő azonban egyúttal hosszan tartó hipoglikémás hatás érhető el cukorbetegeken. Vizsgálataink szerint a 11. példa szerinti orális inzulin készítményt granuláris formában [átlagosan 0,164 egység/kg] és 4-es keményzselatinkapszula formában [átlagérték 0,566 egység/kg] beadva cukorbetegeken gyorsan fellépő és hosszan tartó hipoglikémás hatást figyeltünk meg (lásd 28. ábra).

Más módszer szerint oly módon járunk el, hogy a 10. vagy 11. példa szerinti orális inzulin készítmény (vagy bármely más itt leírt orális inzulin készítmény) CF-granulált és nemgranulált formált megfelelő arányban kombinálva kemény préselt tablettákká dolgozzuk fel; cukorbetegeken gyorsan fellépő és egyúttal hosszan tartó hipoglikémás hatást figyeltünk meg.

*13. példa*

Cukorbetegeken igen jó hipoglikémás hatást kifejtő orális inzulin készítményt a következőképpen állítunk elő:

A 11. példában felsorolt kémiai (liposzferikus) anyagokat friss porított szójababhoz adunk (az inzulint inaktiváló tripszin gátlása céljából). Tojásfehérjéből frissen készített ovomukoidot [E. Fredricq és H. F. Deutsch módszerével: J. Biol. Chem. 181, 499 (1949)] hozzákeverünk és kristályos inzulinnal víz és

alkohol 50:50 arányú elegyében pH 7,2 értéken oldunk. A semleges inzulin oldatok fizikai stabilitásának javítása céljából 2 millimól kalcium-kloridot adunk hozzá [J. Brange és S. Havelund; Properties of Insulin Solution: In Artificial Systems for Insulin Delivery, kiadó P. Brunetti, et al, Raven Press, New York, 83–88. oldal].

A tojásfehérjéből nyert ovomukoid erős tripszin inhibitor. Eljárhatunk oly módon is, hogy a friss tojásfehérje alkoholos oldatát használjuk fel.

Az alábbi komponenseket Spir-A-Flow berendezés tartányába mérjük be:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszzám (ha megadható)
Koleszterin	300–500 g	Fluka AG (CH-9470 Buchs)
Nátrium-lauril-szulfát	20–40 g	Yakuri Kagaku, Japán (S316=05)
Friss szójababpor	15–30 g	
Propil-parabén	1–5 g	Junsei Chem. Co., Japán (9L0202)
Metil-parabén	5–10 g	Junsei Chem. Co., Japán (0C1495)

A fenti porított komponenseket a légsugármalomban 50 mikronnál kisebb részecskeméretre őröljük. A részecskéket a Spir-A-Flow berendezés tartányában a 10. példába ismertetett körülmények között alaposan összekeverjük és szárítjuk. A szárított por alakú komponenseket a tartányban lebegtetjük, majd inzulint, ovomukoidot (vagy tojásfehérjét) és citromsavat, valamint felületaktív anyagot tartalmazó kötőanyag-oldattal megkötjük. A kötőanyag-oldat összetétele a következő:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzszzám (ha megadható)
Trietil-amin	1,55–3,22 g	Wako Kagaku, Japán
Citromsav	0,08 M	Yakuri Kagaku, Japán (KA9105)

Az alábbi komponenseket 100–200 ml etanolban oldjuk:

Komponens	Mennyiség
Amino-ecetsav	0,2 M
Poliszorbát-80	1,0–2,5 g
Hidroxi-propil-cellulóz-L	5%

A fenti anyagokat körülbelül 100–200 ml foszfát-pufferben (pH 8,0) oldjuk, az etanolos oldatot az oldott vegyi anyagokat tartalmazó foszfát-puffer oldattal összekeverjük és inzulint adunk hozzá. Az oldat pH-ját 7,2-re állítjuk be.

A kapott kötőanyag-oldatot koleszterinből, felületaktív anyagból, szójababporból és antimikrobás tartósítószerekből álló, szárított levegő által lebegtetett finom liposzferikus porra permetezzük, a 10. példában leírt módon.

Az inzulinhoz kötött „liposzfrikus port” alaposan szárítjuk, majd alábbi összetételű oldattal vonjuk be:

Komponens	Mennyiség	Gyártó/sarzsorszám (ha megadható)
Szójabab lecitin	24 g	
Polietilén-glikol-6000	15–40 g	Kao Sekken, Japán
Kalcium-klorid	2,5–5,8 g	
Olajsav	20–35 g	
Koleszterin	1–5 g	
Metil-parabén	1–3 g	

A fenti komponenseket körülbelül 150–400 ml etanolban oldjuk; az etanol mennyiségét úgy választjuk meg, hogy a komponensek feloldódjanak. A fenti lipid bevonó oldatot a 12. példában leírt módon inzulinhoz kötött liposzfrikus porra permetezzük.

### 13. teszt

#### Orális inzulin készítmény klinikai vizsgálatokkal meghatározott hipoglikémás hatásai

Négy cukorbetegnek [két férfi és két nő: átlagos életkor 46,0 év (26–56 év); átlagos testtömeg 60,3 kg (50–74), átlagos testmagasság 164,3 cm (158–168 cm)] koplálás után átlagosan 0,573 NE [0,46–0,68 NE/kg] dózisban a 13. példa szerinti orális inzulin készítményt adtuk be. A vércukorszint számottevő és klinikailag szignifikáns csökkenését figyeltük meg (lásd 29. ábra).

Megjegyezzük, hogy találmányunk fent ismertetett előnyös kiviteli alakjainak változtatásai és módosításai a szakember kötelező tudásához tartoznak. Ezek a változtatások és módosítások a találmány szellemétől és lényegétől nem térnek el és találmányunk oltalmi köre ezekre a változtatásokra és módosításokra is kiterjed.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás biológiailag aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot, előnyösen inzulint, urokinázt vagy VIII. faktort tartalmazó, orálisan adagolható gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) (i) szilárd emulgeálószer, előnyösen koleszterint, gliceril-monosztearátot, olajsavat, polietilén-50-sztearátot, polioxi-40-sztearátot, poliszorbát-20-at, poliszorbát-40-et, poliszorbát-60-at, poliszorbát-80-at, propilén-glikol-diacetátot, propionglikol-monosztearátot, arginin-hidrokloridot, akáciagumit, koleszterin-észtereket, foszfolipideket és/vagy zsírsavakat és felületaktív anyagot, előnyösen nátrium-lauril-szulfátot, nátrium-sztearátot, sztearinsavat, szorbitán-monolaurátot, szorbitán-monosztearátot és/vagy emulgeáló viaszt (2,4–12,3): 1 tömegarányban tartalmazó, 1 mikron és 0,5 mm közötti átlagos átmérőjű részecskéket képezünk,

(ii) a biológiailag aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot kötőanyaggal, előnyösen nátrium-karboxi-metil-

cellulózzal, mikrokristályos cellulózzal, etil-cellulózzal, zselatinnal, hidroxipropil-metil-cellulózzal, metil-cellulózzal, povidonnal és/vagy hidroxipropil-cellulózzal a részecskék felületéhez kötjük,

5 (iii) az így kapott részecskéket 0,05–1,0 mikron vastagságú lipid réteggel vonjuk be, és kívánt esetben (iv) a lipid bevonatot – adott esetben ismert vízoldható bevonat felvitele után – bélben oldódó anyaggal vonjuk be;

10 mimellett a készítményhez adott esetben a fenti eljárás bármelyik lépésében vagy az utolsó művelet után egy vagy több gyógyszer technológiai segédanyagot, előnyösen antimikrobás szert, lipolitikus enzimet, enzim-inhibitort és/vagy habzásgátlót is adunk; vagy

15 b) (i) kis sűrűségű lipoproteinből 1 mikron és 0,5 mm közötti átlagos átmérőjű részecskéket képezünk,

(ii) a biológiailag aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot kötőanyag, előnyösen nátrium-karboxi-metil-cellulóz, mikrokristályos cellulóz, etil-cellulóz, zselatin, 20 hidroxipropil-metil-cellulóz, metil-cellulóz, povidon és/vagy hidroxipropil-cellulóz felhasználásával felvisszük a lipoprotein részecskékre,

(iii) az így kapott részecskéket – adott esetben vízoldható bevonat felvitele után – 0,05–1,0 mikron vastagságú lipid réteggel vonjuk be, és kívánt esetben

(iv) a lipid bevonatot bélben oldódó anyaggal vonjuk be;

mimellett a készítményhez adott esetben a fenti eljárás bármelyik lépésében vagy az utolsó művelet után egy vagy több gyógyszer technológiai segédanyagot, célszerűen antimikrobás szert, lipolitikus enzimet, enzim-inhibitort, habzásgátlót és/vagy felületaktív anyagot is adunk; vagy

35 c) (i) nátrium-hidrogén-karbonátot és citromsavat (3–1):1 tömegarányban tartalmazó, 1 mikron és 0,5 mm közötti átlagos átmérőjű részecskéket készítünk.

(ii) az így kapott részecskéket a biológiailag aktív fehérjeszerkezetű hatóanyagot tartalmazó, az a) vagy 40 b) eljárás szerint előállított kompozíció porával vagy szuszpenziójával vonjuk be, és

(iii) a kapott részecskékre bélben oldódó bevonatot viszünk fel,

mimellett adott esetben a készítményhez a fenti eljárás bármely lépésében vagy az utolsó művelet után egy vagy több gyógyszer technológiai segédanyagot, előnyösen antimikrobás szert, lipolitikus enzimet, habzásgátlót és/vagy felületaktív anyagot adunk;

és kívánt esetben az a)–c) eljárás bármelyike szerint 50 kapott készítményt tablettázzuk vagy kapszulázzuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lipid bevonóként polietilén-glikol-zsír-sav-észtereket, foszfatidsavat, foszfatidil-foszfatokat, tojásfehérje lecitint, tojássárgája lecitint, olajsavat és/vagy koleszterint alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bélben oldódó anyagként hidroximetil- vagy hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalátot, polietilén-glikol 6000-et és/vagy sellakot használunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,

hogy antimikrobás szerként metil-parabént vagy propil-parabént használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lipolitikus enzimként lipázt, pankreatikus lipázt, amilázt, proteázt és/vagy epe-sókat használunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lipolitikus enzimként lipázt és epe-sókat használunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy enzim-inhibitorként trimetil-amint, trietil-amin-hidrokloridot és/vagy citromsavat használunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy habzástgátlóként trietil-amin-hidrokloridot és/vagy szilikonokat használunk.

9. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás hatóanyagként inzulint tartalmazó készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(i) koleszterinből, nátrium-lauril-szulfátból, metil-parabénból és propil-parabénból 1–100 mikron átlagos átmérőjű részecskéket készítünk,

(ii) a fenti részecskék felületéhez hidroxipropil-cellulózból, nátrium-lauril-szulfátból, trietil-amin-hidrokloridból és citromsavból álló oldattal inzulint kötünk,

(iii) az így kapott részecskékre 0,1–0,3 mikron vastagságú lipid bevonatot viszünk fel, és

(iv) a lipid bevonaton 0,1 mikron vastagságú, hidroxipropilmetil-cellulóz-ftalátot, sellakot és poli-etilén-glikol 6000-et tartalmazó, bélben oldódó bevonatot alakítunk ki.

10. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan lipoproteint használunk, amely fehérjekomponensként legalább egy aminosavat tartalmaz.

11. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás vagy a 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan lipoproteint használunk, amely lipid komponensként koleszterint, olajsavat, sztearinsavat, nátrium-lauril-

szulfátot, lecitint, foszfatidokat, nátrium-lauril-szulfátot és lecitint, palmitinsavat és/vagy foszfatid-foszfátot tartalmaz.

12. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás vagy a 10. vagy 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan lipoproteint használunk, amely a fehérjekomponensben arginint, lizint, hisztidint és/vagy aszparaginsavat tartalmaz.

13. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás hatóanyagként inzulint tartalmazó készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(i) kis sűrűségű lipoproteinből 1 mikron és 0,5 mm közötti átmérőjű részecskéket készítünk,

(ii) a részecskék felületéhez kötőanyaggal inzulint kötünk,

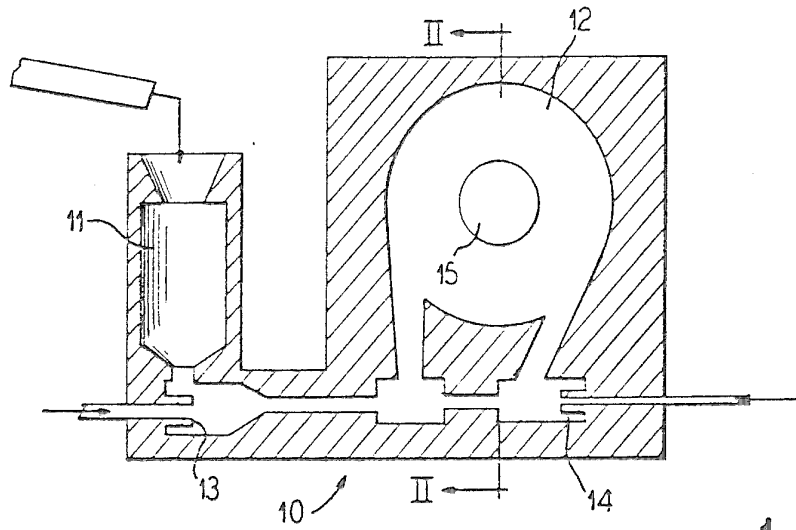
(iii) az így kapott részecskéket vízdoldható bevonattal, majd lipid réteggel vonjuk be, és kívánt esetben

(iv) a lipid rétegre bélben oldódó bevonatot viszünk fel, mimellett kívánt esetben a készítményhez lipolitikus enzimet adunk.

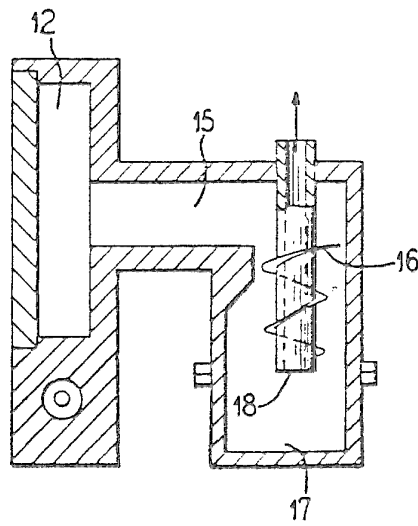
14. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás hatóanyagként inzulint tartalmazó készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kis sűrűségű lipoproteinből 1 mikron és 0,5 mm közötti átlagos átmérőjű részecskéket készítünk, a részecskékhez inzulint kötünk, az így kapott részecskékre vízben oldható bevonatot, majd lipid bevonatot viszünk fel, az így kapott részecskéket gélkapszulába zárjuk, és a gélkapszulákra bélben oldódó bevonó anyagot viszünk fel.

15. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a lipolitikus enzimet lipid bevonattal és/vagy bélben oldódó bevonattal bevont részecskék formájában keverjük a készítményhez.

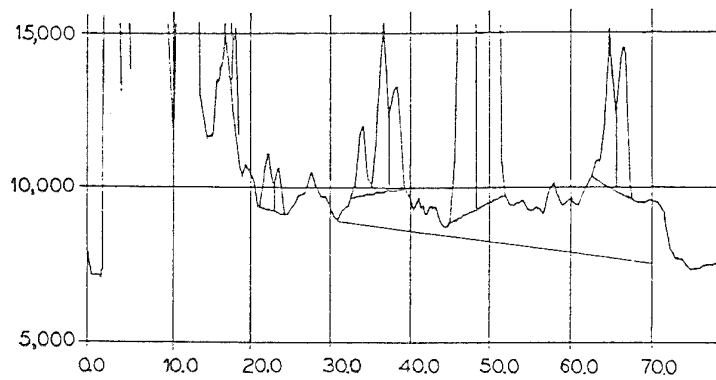
16. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás vagy a 15. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lipolitikus enzimként pankreatikus lipázt és epe-sókat használunk.



1. ábra

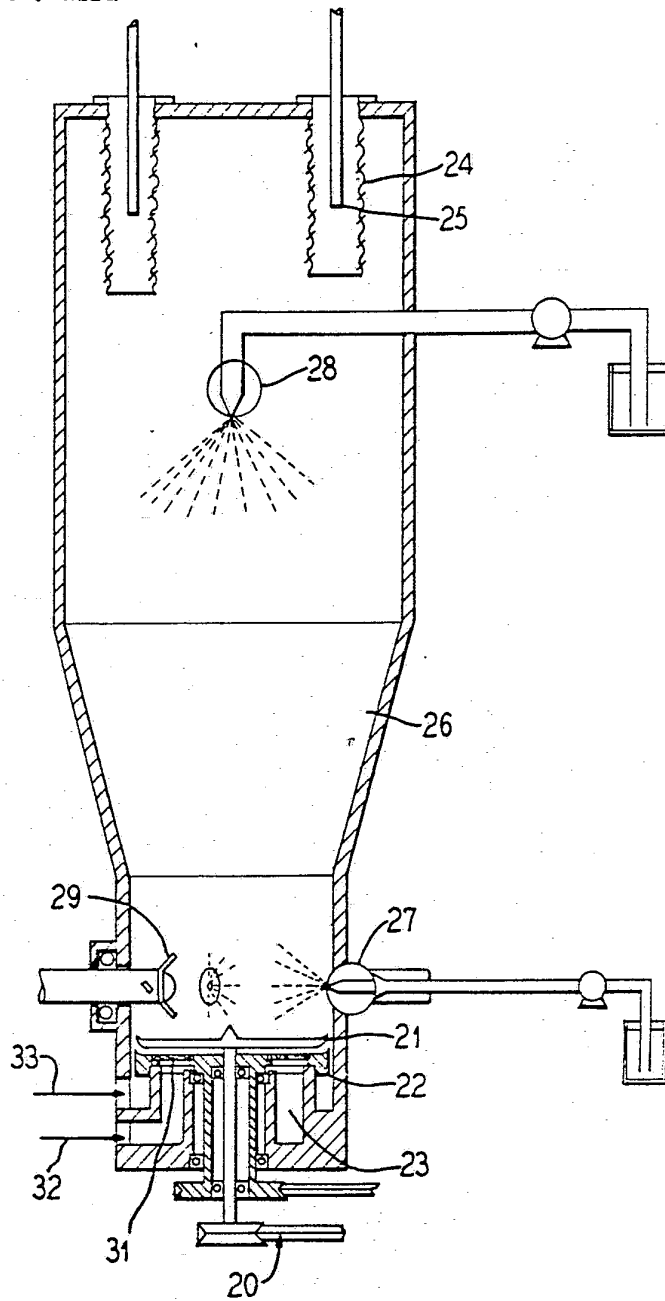


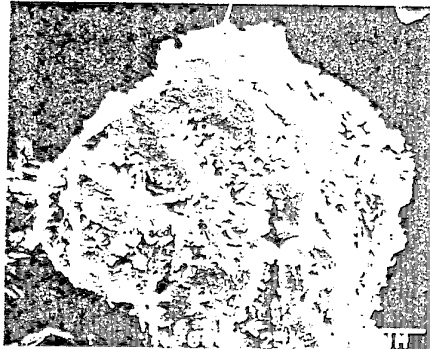
2. ábra



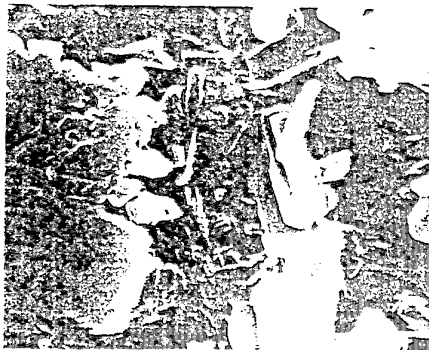
4. ábra

3. ábra

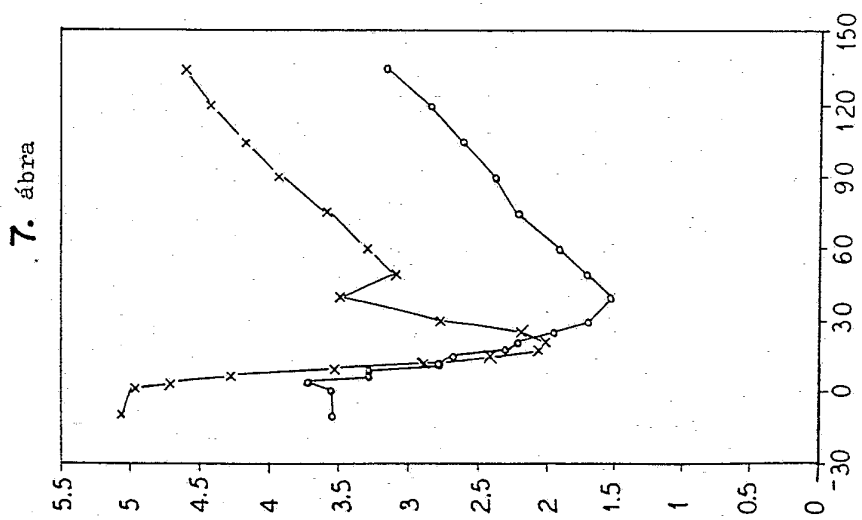
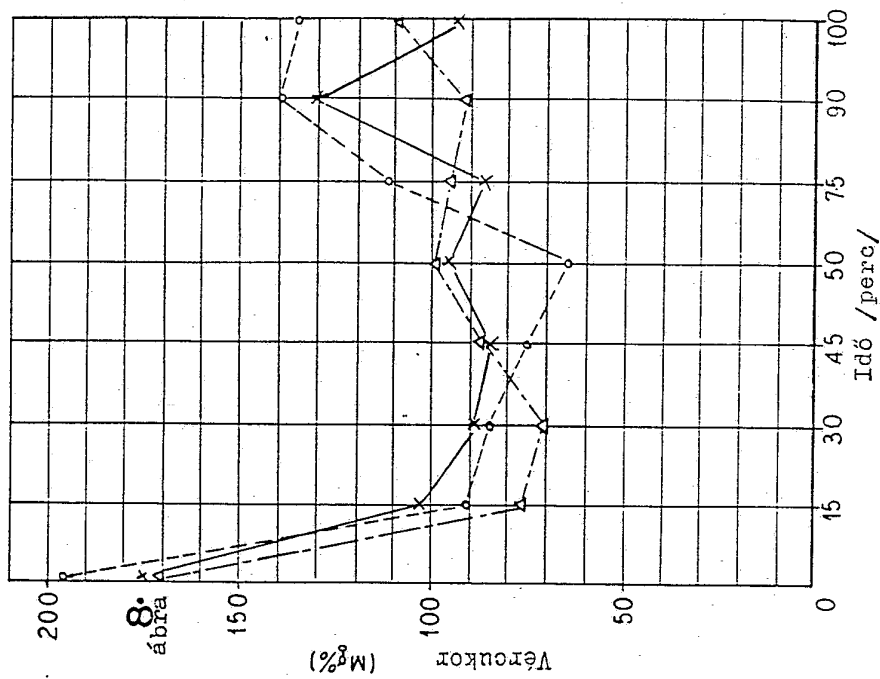




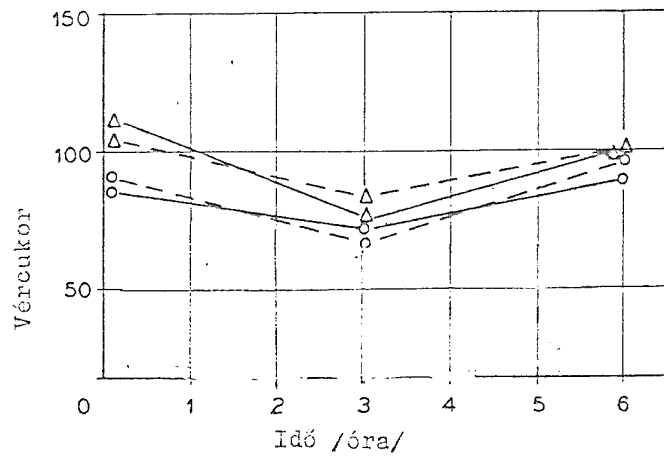
5. ábra



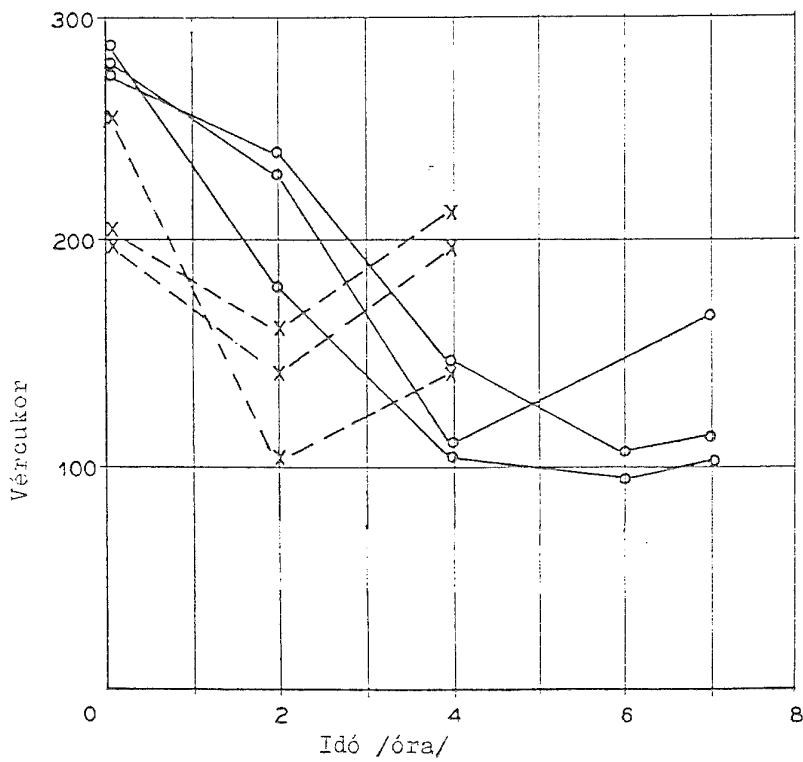
6. ábra



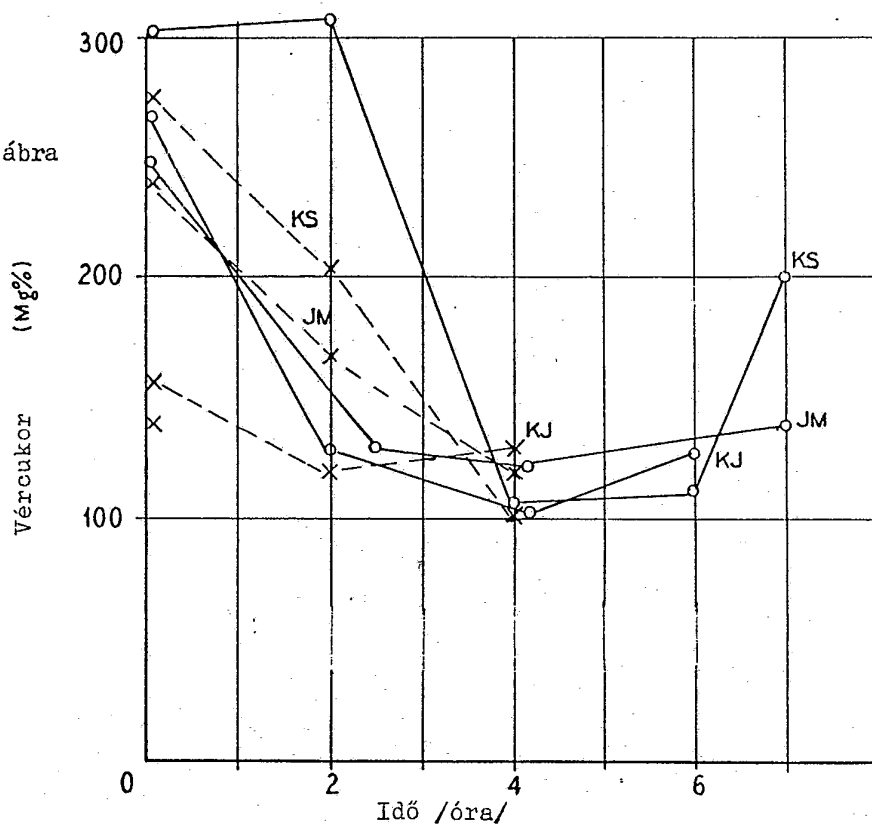
9. ábra



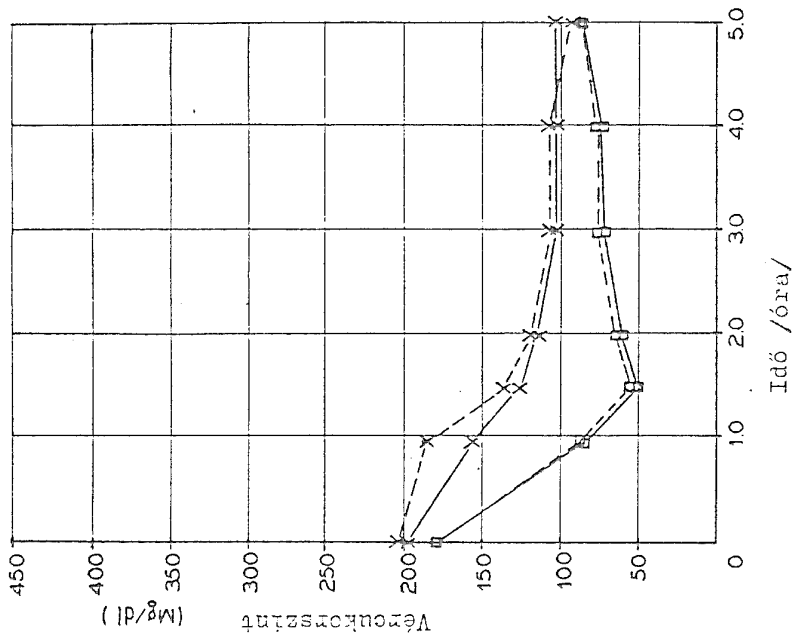
10. ábra



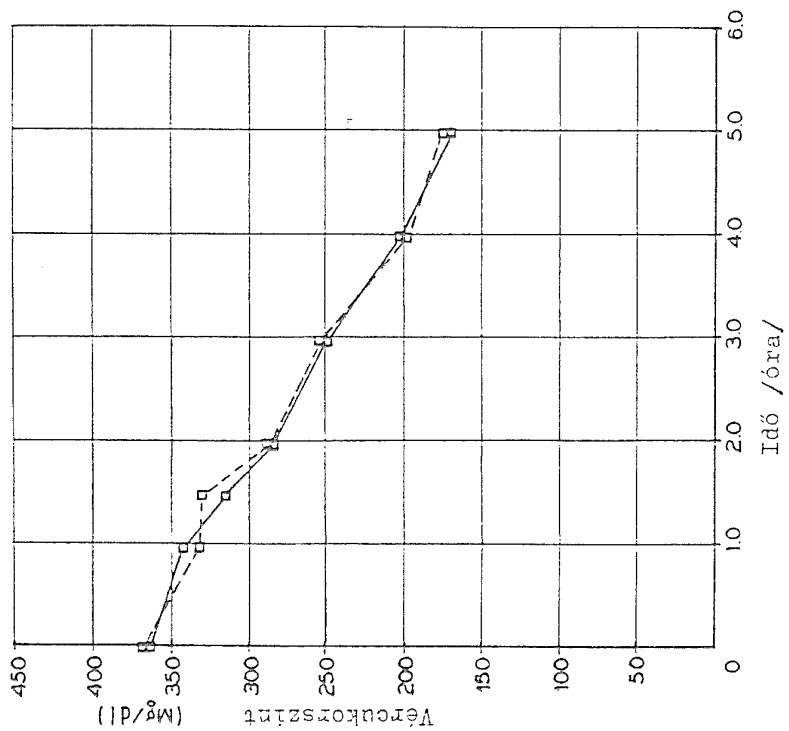
11. ábra



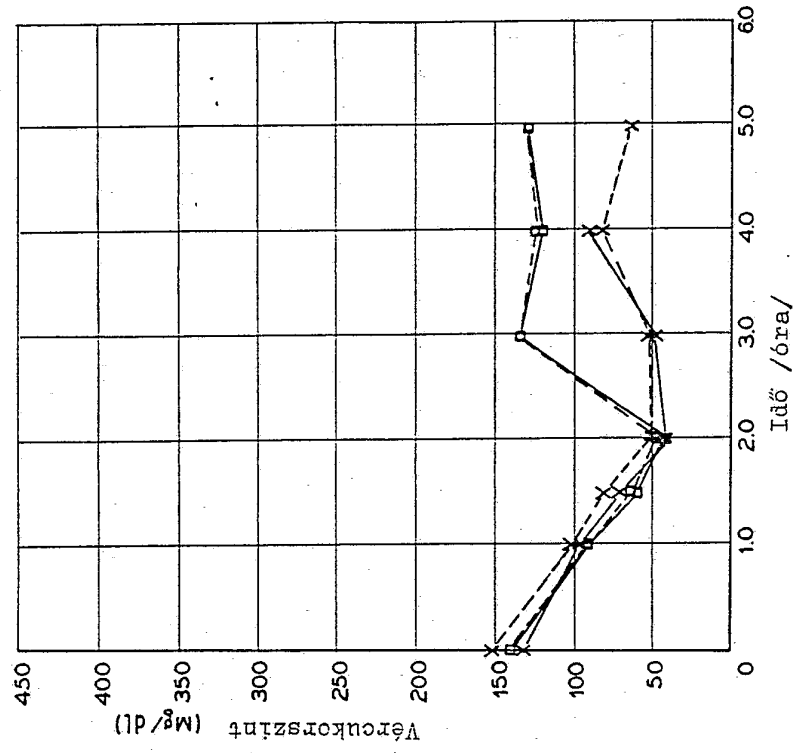
13. ábra



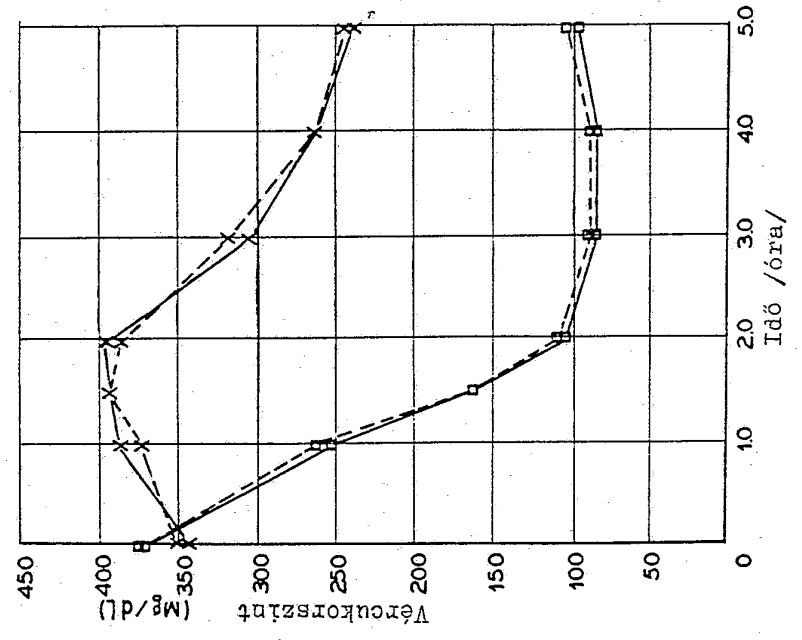
12. ábra



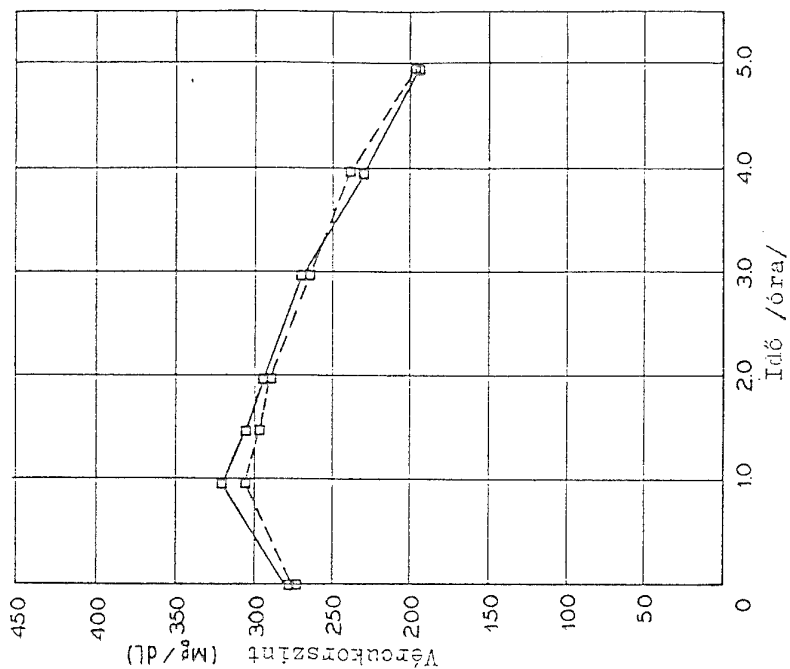
15. ábra



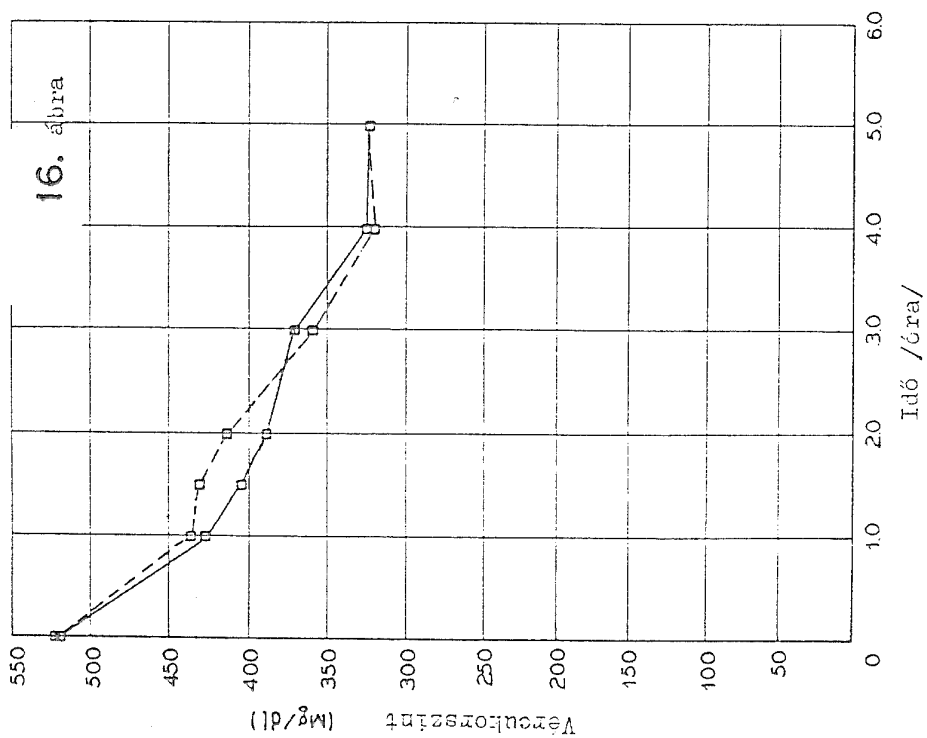
14. ábra



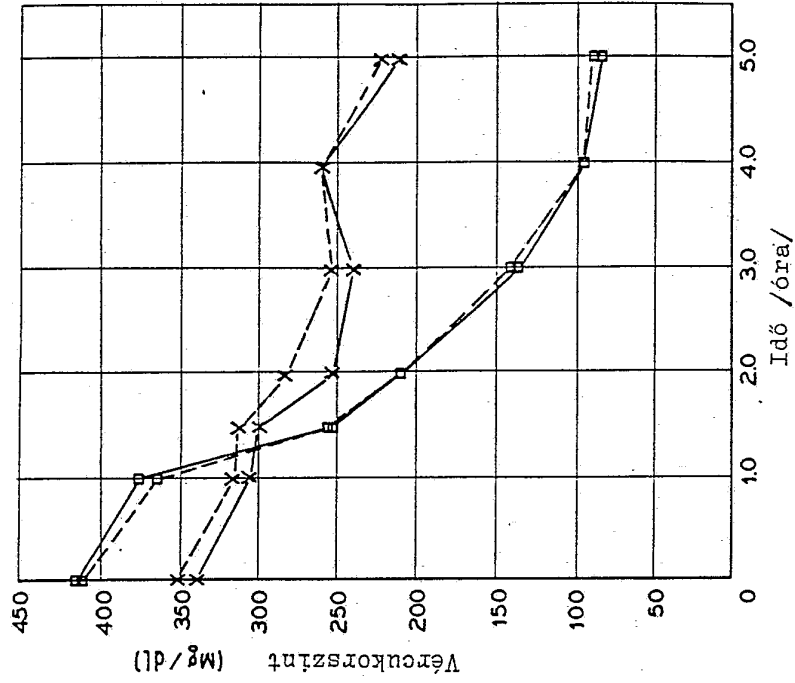
17. ábra



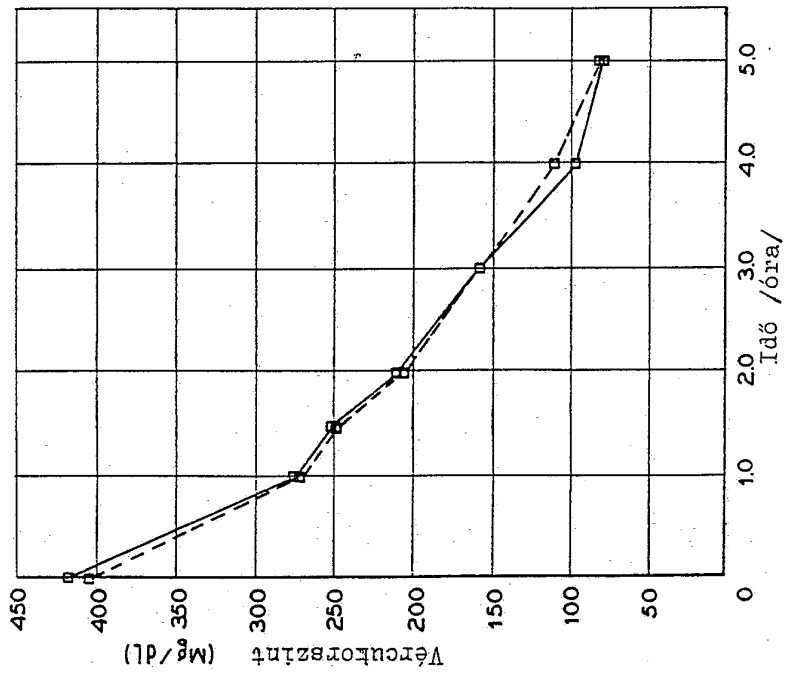
16. ábra

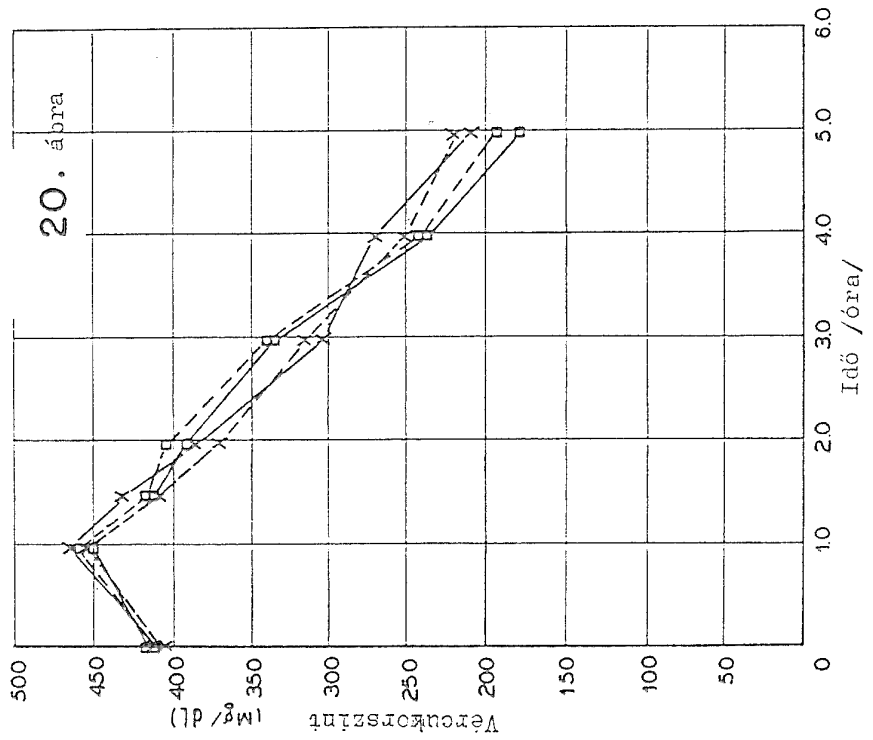
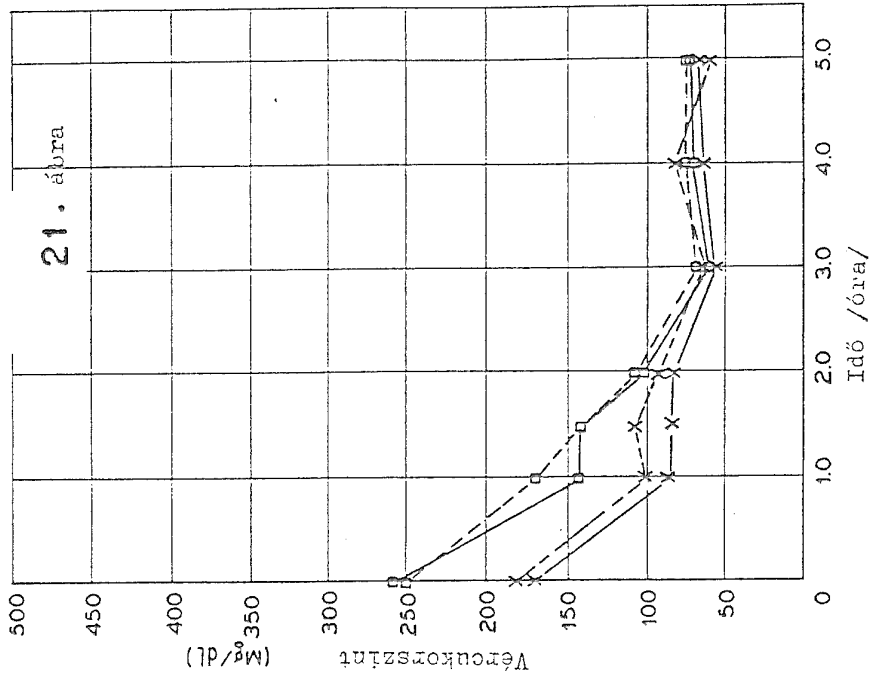


19. ábra



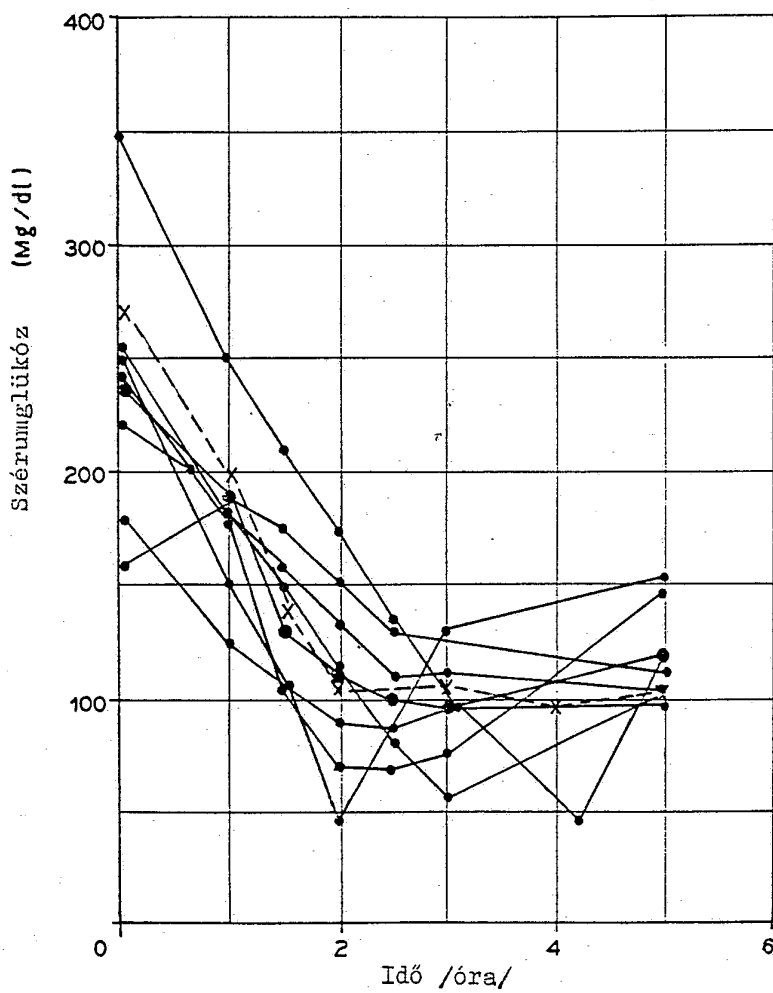
18. ábra



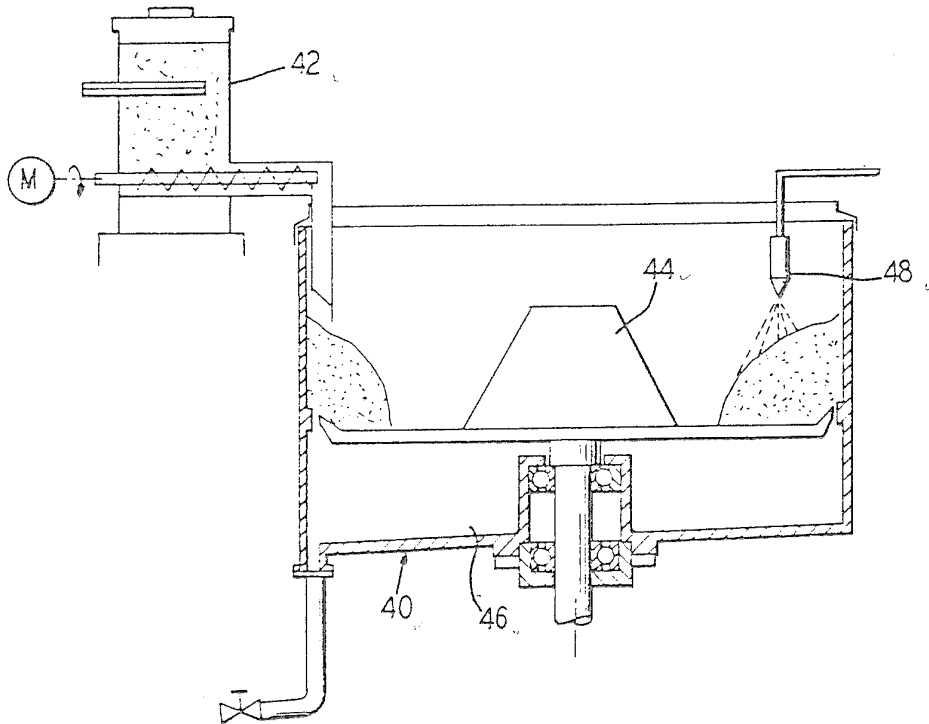


22. ábra

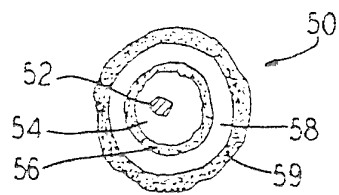
6.példa szerinti orális inzulin készit  
6férfi- 1női LDDM betegnény egyetlen  
34.4 (24-47) éves orális dózisban  
42.6 (32-48)  
58.6 (48-68)  
0.649 (0.55-0.83)



23. ábra

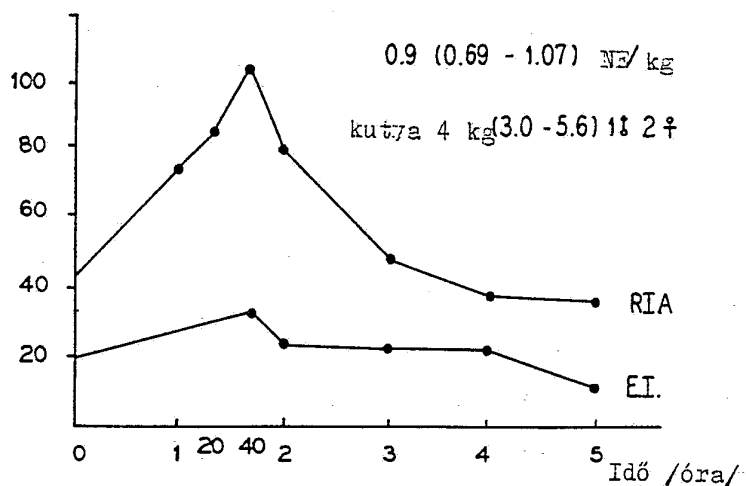


24. ábra



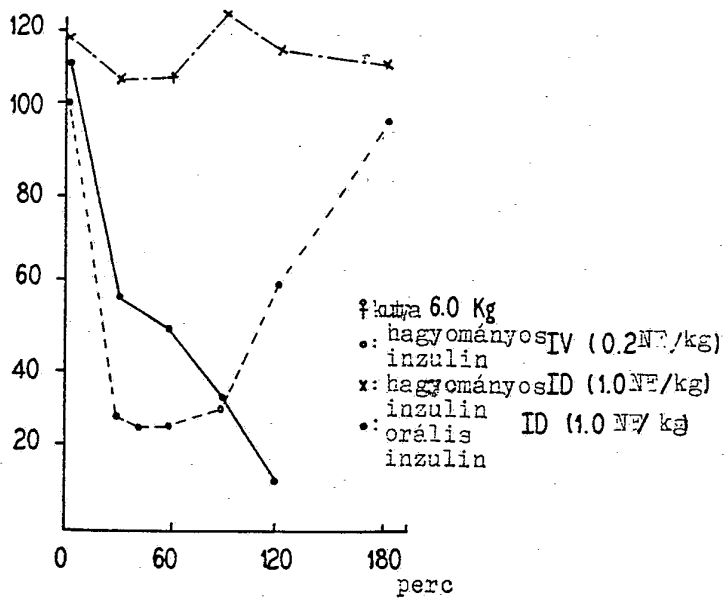
Plazma inzulin (μ/ml)

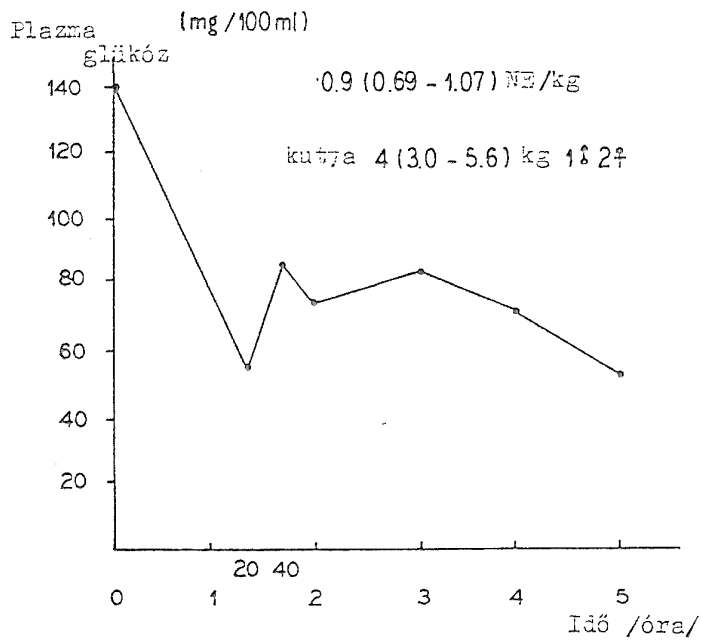
25. ábra



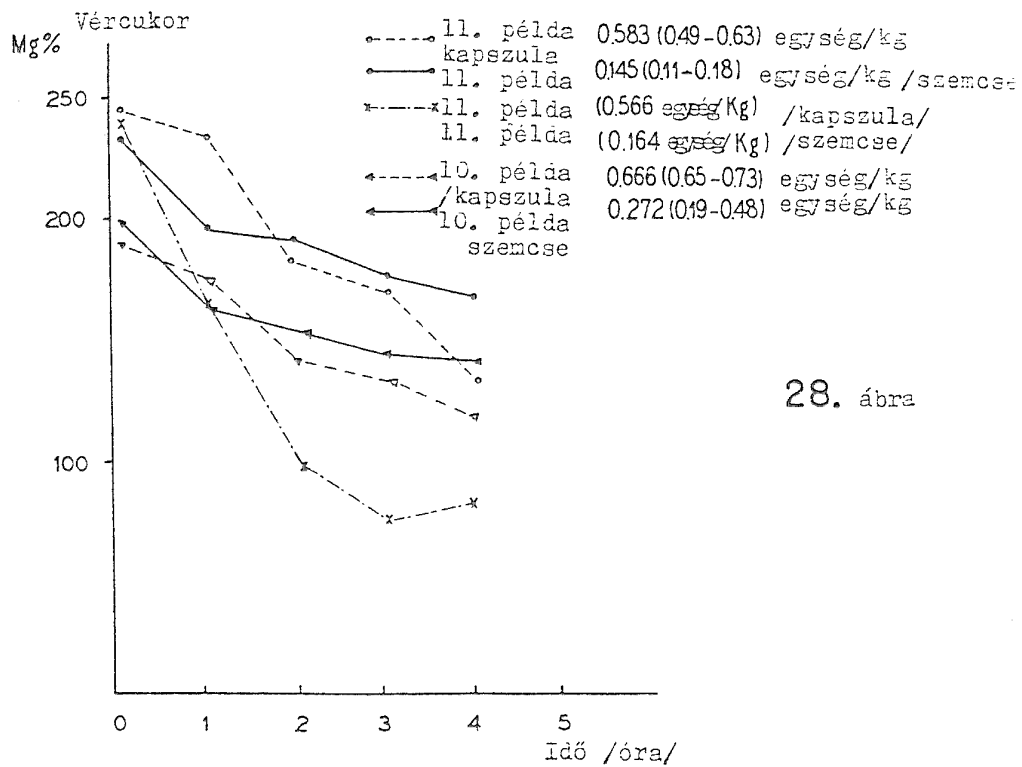
Vércukor (mg/dL)

26. ábra





27. ábra



28. ábra

29. ábra

