



Urzędu Patentowego
Państwa Polskiej Ludowej

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46548

Kl. 30 h, 2/10
Kl. internat. A 61 k

Dr Henry Marinus Christensen

Roskilde, Dania

Sposób wytwarzania preparatu insulinowego do stosowania doustnego

Patent trwa od dnia 15 czerwca 1960 r.

Pierwszeństwo: 16 czerwca 1959 r. (Dania)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania preparatu insulinowego przeznaczonego do stosowania doustnego. Doustne podawanie insuliny posiada szereg zalet w porównaniu z na ogół stosowanymi iniekcjami insuliny. Do tej pory próbowano wytworzyć nadające się do stosowania doustnego preparaty insulinowe za pomocą traktowania insuliny organicznymi kwasami lub ich solami, substancjami wytwarzającymi kwasy lub wytwarzającymi formaldehyd lub też za pomocą mieszanin tych związków.

Ponadto próbowano wytworzyć preparaty insulinowe przez traktowanie insuliny kwasem dezoksyholowym lub podobnymi kwasami żółciowymi.

Proponowano również traktowanie insuliny pewnymi barwnikami.

Wyżej wymienione próby miały na celu przeprowadzenie insuliny w taką postać, która nie byłaby uszkadzana, a następnie rozkładana przez soki żółdkowe i jelitowe.

Jednak za pomocą żadnego z wyżej wymienionych sposobów nie udało się wytworzyć takiego preparatu insulinowego, który mógłby w pełni zastąpić terapię iniekcyjną u chorych na cukrzycę.

Stwierdzono, że można uzyskać nadający się do stosowania doustnego preparat insulinowy, przez wytrącenie insuliny o ciężarze cząsteczkowym do najwyżej 12.000 i zawierającą do 8% cynku lub odpowiednie ilości wapnia, magnezu, żelaza, kobaltu, niklu lub kadmu, ewentualnie razem z cynkiem z roztworu wodnego o wartości pH niższej od 4,5, korzystnie 4—4,5, za pomocą wodnego roztworu inhibitora trypsynowego w temperaturze pokojowej. Insulina zostaje wytrącona w krótkim czasie po odstawieniu mieszaniny reakcyjnej.

Insulinę usuwa się z roztworu całkowicie przez wytrącenie inhibitorem trypsynowym. Otrzymany osad zawiera insulinę w takiej postaci, że w przewodzie pokarmowym nie ulega

rozkładowi na skutek działania płynów jelitowych i zostaje ona przez organizm zresorbowana.

Jako inhibitor trypsynowy stosuje się znane preparaty, które można otrzymać z roślin, na przykład strączkowych, a zwłaszcza z soi albo też z produktów zwierzęcych takich jak krew, trzustka, płuca lub z innych organów albo z moczu.

Produkty reakcji można łatwo oddzielić od mieszaniny reakcyjnej, na przykład przez odsączenie. Otrzymany produkt można stosować w mieszaninie ze znanymi dodatkami do środków przeznaczonych do doustnego podawania.

Ponieważ stosowana ilość inhibitora trypsynowego jest mała w stosunku do ilości obecnej w układzie trawiennym trypsyny, można więc nie brać pod uwagę szkodliwego działania tego inhibitora.

Można również po zakończeniu reakcji i krótkim odstaniu cały płyn reakcyjny zastosować do podania doustnego, lub też wytworzyć z niego preparaty suche za pomocą liofilizacji lub suszenia rozpyłowego.

Wysobniony lub wysuszony produkt można ochronić przed rozkładem przez dodanie jednej lub kilku substancji utrzymujących kwaśną reakcję podczas resorpcji.

W celu zapobiegania utlenianiu powstałego związku insuliny można stosować dodatek przeciwutleniacza, takiego jak tokoferol lub fosfolipidy. Celowe jest również stosowanie tak wytworzonej insuliny w kombinacji z witaminą B, a więc B₁, B₂, B₆ lub witaminą C.

Aby ułatwiać resorpcję insuliny i regulować czasokres jej działania, korzystne jest w myśl wynalazku stosowanie insuliny bezpostaciowej albo krystalicznej o zawartości 8% chemicznie związanego cynku albo odpowiedniej zawartości innego metalu jak wapń, magnez, żelazo, kobalt, nikiel, miedź, kadm oraz ewentualnie anionu jak chlor, brom albo grup acetylowych. Korzystnie jest również zgodnie z wynalazkiem stosowanie insuliny, w której wymienione metale związane są przynajmniej częściowo kompleksowo, ewentualnie występują w postaci wodorotlenków lub tlenków. W ten sposób regulować można resorpcję insuliny.

Korzystne jest ponadto dodawanie nadmiaru metalu do preparatu insulinowego w odpowiedniej postaci lub związku, aby insulina w warunkach istniejących w przewodzie pokarmowym oraz w czasie resorpcji zawierała wymagane minimum żadanego metalu. Zgodnie z wynalazkiem celowe jest stosowanie insuliny łącz-

nie z substancjami o dużej cząsteczce jak proteinaми i wysokocząsteczkowymi węglowodanami, takimi jak dekstran.

Ponadto korzystnie jest stosować insulinę z wyższymi alkoholami jak sorbitol.

Preparat insulinowy wytworzony sposobem według wynalazku można stosować w postaci płynnej, zwłaszcza dla dzieci. W tym przypadku stosuje się go w roztworze wodnym albo organicznym zdolnym do resorpcji.

Można również stosować preparat insulinowy w postaci proszku lub tabletek z dodatkiem znanych substancji, ewentualnie w postaci tabletek posiadających zewnętrzną powłokę lub kapsulek, przy czym przy odpowiednim doborze materiału do powlekania tabletek, lub do wykonania kapsulek preparat nie ulega rozkładowi w żołądku, ponieważ insulina jest zabezpieczona przed treścią żołądka i dopiero w jelicie cienkim ulega rozpuszczeniu. Korzystne jest, jeśli preparat wykazuje wartość pH 2—3, najkorzystniej 5—7, co można osiągnąć przez dodanie substancji buforujących o odpowiedniej wartości pH.

Wzmoczoną prędkość resorpcji można uzyskać przez dodatek substancji, które wzmagają przepuszczalność jelit, jak na przykład hialuronidazy. Prócz wymienionych dodatków można dodawać do preparatu środki ogólnie stosowane przy wyrobie leków jako środki buforujące, środki antyseptyczne i osmotycznie czynne.

Przykład. 100 mg insuliny cynkowej zawierającej 3,2% Zn rozpuszcza się w wodzie destylowanej z dodatkiem kwasu solnego i roztwór doprowadza do wartości pH = 2. Następnie dodaje się inhibitor trypsynowy, otrzymany znanym sposobem z nasion soi. Mieszaninę odstawia się na krótki okres czasu. Następnie podwyższa się wartość pH do 7 za pomocą NaOH i poddaje roztwór liofilizacji. Otrzymany, wysuszony proszek o dużej zawartości insuliny miesza się z 200 mg tokoferolu.

Mieszaninę sproszkowaną miesza się z 48,70 g granulatu składającego się z 20% węglanu wapniowego, 60% skrobi ziemniaczanej, 15% cukru mlekowego i 5% talku oraz spirytusem żelatynowym.

Tak otrzymaną mieszaninę tabletkuje się, otrzymuje się 0,5 gramowe tabletki, zawierające po 25 międzynarodowych jednostek insulinowych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania preparatu insulinowego do stosowania doustnego, znamien-

- ny tym, że wytrąca się z roztworu wodnego o wartości pH niższej od 4,5, zwłaszcza o wartości pH 4,0—4,5 insulinę, o ciężarze cząsteczkowym najwyżej do 12.000 i zawierającą do 8% cynku lub odpowiednie ilości wapnia, magnezu, żelaza, kobaltu, niklu, kadmu lub miedzi, przy czym każdy z tych metali może być zawarty oddzielnie lub też w mieszaninie, ewentualnie w mieszaninie z cynkiem, za pomocą wodnego roztworu inhibitora trypsynowego, po czym ewentualnie miesza się ją ze znanymi dodatkami do środków przeznaczonych do podawania doustnego.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że do preparatu insulinowego dodaje się przeciwutleniacz, zwłaszcza tokoferol.
 3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że do preparatu insulinowego dodaje się witaminę z grupy witaminy B.
 4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że do preparatu insulinowego dodaje się witaminę C, korzystnie w postaci soli.
 5. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się insulinę o ciężarze cząsteczkowym wynoszącym najkorzystniej około 6000.
 6. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się insulinę zawierającą anion, taki jak chlor, brom albo grupę acetylową.
 7. Sposób według zastrz. 1 i 5, znamieny tym, że stosuje się insulinę, z którą połączony jest kompleksowo jeden z wymienionych metali, na przykład w postaci soli, wodorotlenków lub tlenków.
 8. Sposób według zastrz. 1, 5 i 6, znamieny tym, że oprócz metali związanych chemicznie albo kompleksowo z insuliną, dodaje się nadmiar metali w dowolnej postaci lub kombinacji.
 9. Sposób według zastrz. 1 i 5—7, znamieny tym, że stosuje się insulinę łącznie z substancjami o dużej cząsteczce, na przykład proteinami albo wysokocząsteczkowymi węglowodanami, na przykład dekstranem ewentualnie łącznie z kompleksowo związanymi metalami.
 10. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że do insuliny dodaje się wysokocząsteczkowy alkohol, zwłaszcza sorbitol.
 11. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że preparat insulinowy wytwarza się w postaci płynnej.
 12. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że preparat insulinowy wytwarza się w postaci zawiesiny w roztworze wodnym albo w cieczy organicznej.
 13. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że preparat insulinowy wytwarza się w postaci suchej.
 14. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że preparat insulinowy wytwarza się w postaci tabletek, otoczonych zewnętrzną powłoką.
 15. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że preparat insulinowy wytwarza się w postaci kapsułek.
 16. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że preparat insulinowy doprowadza się do wartości pH = 2—8, korzystnie 5—7.
 17. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że do insuliny dodaje się substancje o wartości pH niższej od 7.
 18. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że do preparatu insulinowego dodaje się substancje, które zwiększają przepuszczalność jelit, zwłaszcza hialuronidazę.

Dr Henry Marinus Christensen

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy