



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **34458** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**A61K 38/28**  
**A61K 47/36**  
**A61K 9/52**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ІНСУЛІН**

1

**(21)** u200803546**(22)** 19.03.2008**(24)** 11.08.2008**(46)** 11.08.2008, Бюл.№ 15, 2008 р.**(72)** НОГА ДАВИД АНАТОЛІЙОВИЧ, UA, МАТВЄ-  
ЄВ ПАВЛО ГЕОРГІЙОВИЧ, UA, МАРКІН СЕРГЕЙ  
СЕРГЄЄВИЧ, БЕРЕНШТЕЙН ДМІТРІЙ БОРИСОВІЧ,  
СЕМЬОНОВ МИХАІЛ ПЕТРОВІЧ, ТАРАСОВ ОЛЕК-  
САНДР АНДРІЙОВИЧ, UA, ТАРАСОВА ОЛЬГА  
МАРАТОВНА, UA, РЕДЬКІН ІГОР В'ЯЧЕСЛАВО-  
ВИЧ, UA**(73)** НОГА ДАВИД АНАТОЛІЙОВИЧ, UA, МАТВЄ-  
ЄВ ПАВЛО ГЕОРГІЙОВИЧ, UA, МАРКІН СЕРГЕЙ  
СЕРГЄЄВИЧ, БЕРЕНШТЕЙН ДМІТРІЙ БОРИСОВІЧ,  
СЕМЬОНОВ МИХАІЛ ПЕТРОВІЧ, ТАРАСОВ ОЛЕК-  
САНДР АНДРІЙОВИЧ, UA, ТАРАСОВА ОЛЬГА  
МАРАТОВНА, UA, РЕДЬКІН ІГОР В'ЯЧЕСЛАВО-  
ВИЧ, UA**(57)** 1. Фармацевтична композиція уповільненого  
вивільнення для перорального використання, що  
містить інсулін на полісахаридному носії, яка **від-  
різняється** тим, що як носій вона містить хітозан,  
позитивно заряджений золь якого змішаний з не-

2

гативно зарядженим інсуліном, що не містить цинку,  
до одержання інсуліно-хітозанового комплексу  
у вигляді твердих часток розміром 10-100 мкм при  
вмісті інсуліну 190 IU/ml.2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка  
**відрізняється** тим, що рН позитивно зарядженого  
золю хітозану дорівнює 3,5-4,5.3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізн-  
няється** тим, що негативно заряджений інсулін,  
що не містить цинку, узятий у вигляді колоїдного  
розчину або у вигляді нанорозмірних кристалічних  
часток.4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізн-  
няється** тим, що масове співвідношення інсуліну  
та хітозану у змішаному золі дорівнює (0,2-0,8):1,  
при забезпеченні електронейтральності змішаного  
золю.5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізн-  
няється** тим, що вона містить хроматографічно  
очищений генно-інженерний інсулін, одержаний з  
використанням штаму *ESCHERICHIA COLI XLI-  
BLUE/PINSR* як продуцента ПРЕПРОІНСУЛІНУ.Запропонована корисна модель стосується лі-  
карських засобів, що містять активно діючу речо-  
вину, сполучену з носієм, зокрема до препаратів з  
регульованим вивільненням інсуліну.Останнім часом велика увага приділяється  
розробці фармацевтичних препаратів, що забез-  
печують контрольоване виділення діючої речови-  
ни, підбору носіїв для активних лікарських речовин  
і розробці методів одержання препаратів у зручній  
для пацієнта лікарській формі.Однією з активних лікарських речовин, для  
яких такі розробки особливо необхідні, є інсулін.Відомий суха порошкоподібна інсулінова ком-  
позиція для перорального застосування, яка одер-  
жана способом, що включає розчинення інсуліну  
та фармацевтичного носія у водному буфері з по-  
дальшим сушінням розпилюванням з одержанням  
аморфних часток із середнім розміром 0,1-10 мкм  
та вмістом води менше 10%, при цьому як носійвикористовують вуглеводи з групи, що складаєть-  
ся з маніту, рафінози, лактози, мальтодекстрину,  
або органічні солі натрію, такі як цитрат, глюконат,  
аскорбат (RU 2175556, 20.02.1999).Однак одержаний таким способом порошкопо-  
дібний засіб призначений тільки для адсорбції ін-  
суліну через легені.Відома композиція для носового введення ін-  
суліну, де як носій використовують агреговану кри-  
сталічну целюлозу із специфічним гранулометрич-  
ним розподілом (RU 2299743, 27.05.2007).Відома фармацевтична композиція для перо-  
рального застосування, що містить інсулін на носії-  
поліетиленоксиді з молекулярною масою 0,4-  
40 кДа, який попередньо опромінюють високоенер-  
гетичним опромінюванням, а потім вводять інсулін  
до його концентрації з білка 1-10 мг/мл та при спів-  
відношенні поліетиленоксид: інсулін, дорівнюючо-  
му (1-500):1, і перемішують з одержанням прозо-(13) **U**(11) **34458**(19) **UA**

рого або злетка опалесцювального розчину (RU 2316339, 10.02.2008).

Проте одержаний препарат не має властивості регульованого вивільнення активної речовини.

Для виготовлення лікарських форм уповільненого вивільнення найбільш перспективними є полімерні біоруйновані носії.

Відомий, наприклад, біоруйнований триблоковий полімер з середньою молекулярною масою 2000-4990 Дальтон, що має властивості оборотного термічного желатинування, тобто існуючий у вигляді водного розчину при низьких температурах, та утворює гель при фізіологічно підходящих температурах. Полімер містить біоруйнований гідрофобний складний поліефір на основі різних мономерів і біоруйнований гідрофільний полімерний блок з поліетиленгліколю, в який можна ввести інсулін (RU 2232779, 20.07.2004).

За прототип запропонованої корисної моделі прийнята фармацевтична композиція, що містить інсулін на полісахаридному носії, одержана способом, який включає змішування вихідних інгредієнтів, за які беруть суспензію хітозану у фосфатному буферному розчині з рН 7,3-7,4 або з рН=4 і натрієвий інсулін у фосфатному буферному розчині з рН 7,3-7,4 або з рН=4, розчини змішують в об'ємному співвідношенні 1:1 та вводять соляну кислоту до утворення розчинного комплексу інсуліну з хітозаном з рН 3,6-4,4. Запропонований засіб призначений для назального застосування, або як вакцина (US 5554388, 10.09.1996).

Недоліком цієї фармацевтичної композиції є її недостатня стабільність. Композиція з такою великою відмінністю властивостей не може бути придатною для перорального використання.

Препарати, що вводяться перорально, проходять через стравохід, шлунок і кишечник (органи, які мають різну кислотність середовища та різні ферменти), що ускладнює розробку ефективних засобів для перорального приймання. Інсулін при пероральному введенні розщеплюється на амінокислоти і малі пептиди, які швидко розкладаються в епітелії тонкої кишки амінопептидазою, що ослабляє дію препарату та знижує ефективність регульованого вивільнення.

Задачею даної корисної моделі є розробка фармацевтичної композиції, що містить інсулін на полісахаридному носії, для перорального введення, яка характеризується стабільністю властивостей та забезпечує уповільненого вивільнення інсуліну.

Поставлена задача вирішується запропонованою фармацевтичною композицією, що являє собою інсуліно-хітозановий комплекс у вигляді твердих часток розміром 10-100мкм при вмісті інсуліну 190IU/ml, яка має ефект уповільненого вивільнення інсуліну і рекомендована для перорального використання.

Фармацевтичну композицію одержують шляхом змішування вихідних інгредієнтів, за які беруть позитивно заряджений золь хітозану з рН, дорівнюючим 3,5-4,5, і негативно заряджений інсулін, що не містить цинку, у вигляді колоїдного розчину або у вигляді нанорозмірних кристалічних часток, доводять рН змішаного золю до 5,5-6,5, проводять

гелювання та зневоднення гелю з одержанням твердих часток розміром 10-100мкм.

Переважно, гелювання здійснюють за присутності альгінату натрію у змішаному золі в кількості, що не перевищує 5% мас, з розрахунку на суху речовину.

Передбачено, що змішування вихідних інгредієнтів здійснюють з розрахунку масового відношення інсуліну до хітозану у змішаному золі, дорівнюючого (0,2-0,8):1, при забезпеченні електронейтральності змішаного золю.

Переважно, на змішування подають позитивно заряджений золь хітозану в ацетатному буферному розчині з розміром часток хітозану 200-400нм.

Переважно, на змішування подають позитивно заряджений золь хітозану у вигляді його хлорідрату, що має молекулярну масу 80-120kDa та ступінь деацетилювання 85-89%.

На змішування подають інсулін у вигляді кристалічних часток з розміром 800-1200нм або колоїдний розчин інсуліну у фосфатному буфері з рН 8,0-9,0.

У кращому варіанті на змішування подають хроматографічно очищений генно-інженерний інсулін, одержаний з використанням Штаму ESCHERICHIA COLIXLI-BLUE/PINSR як Продуцент ПРЕПРОІНСУЛІНУ.

Заявлена фармацевтична композиція одержана способом, який забезпечує стійкість золю носія хітозану, одержання стабільного змішаного нанозолю з високим ступенем однорідності та можливістю його гелювання до одержання стабільного, здатного до перетворення на наночастки, високо структурованого ксерогелю без втрати активності діючої речовини. З одержаних часток ксерогелю можна формувати лікарські форми за допомогою відомих методів, як у вигляді таблеток та пілюль, так і у вигляді капсул.

Нижче наведені конкретні приклади одержання заявленої фармацевтичної композиції.

Приклад 1.

Для одержання позитивно зарядженого золю хітозану використовують частки хлорідрату хітозану, деацетилюваного до ступеня 87%, що мають молекулярну масу 100kDa, середній розмір часток 300нм, дзета-потенціал +50mV.

Обрані частки хітозану інтенсивно перемішують з ацетатним буферним розчином з рН=4,0 приготуваним на бідистильованій воді, із забезпеченням мольного відношення іонів водню (H+) до глюкозамінних ланок хітозану (GLCN), дорівнюючого (0,5-1):1. Кількість позитивно заряджених центрів на поверхні хітозану (густина позитивного заряду) залежить від ступеня протонування аміногруп хітозану. Дзета-потенціал часток золю склав +50mV.

На-інсулін одержаний з використанням Штаму ESCHERICHIA COLI XLI-BLUE/PINSR як Продуцента ПРЕПРОІНСУЛІНУ відповідно до патентів RU 2148642, 2000 та UA 24452, 2003.

50мл приготовленого позитивно зарядженого золю хітозану з концентрацією 10мг/мл змішують з 50мл колоїдного розчину Na-інсуліну, що має негативний заряд і суспендований у фосфатному буферному розчині з рН=9,0, при концентрації інсу-

ліну 5мг/мл, тобто при масовому відношенні інсулін: хітозан, дорівнюючому 0,5:1. Доводять рН змішаного золю до 6,0 і витримують протягом 10 хвилин до одержання стійкого електронейтрального гелю.

Одержаний гель піддають зневодненню шляхом сушіння сублімації з одержанням ксерогелю із розміром часток від 10 до 50мкм.

В результаті одержана фармацевтична композиція: інсуліно-хітозановий комплекс при вмісті інсуліну 190IU/ml, що має ефект уповільненого вивільнення і рекомендований для перорального використання.

#### Приклад 2.

Спосіб здійснений з використанням позитивно зарядженого золю ацетату хітозану із ступенем деацетилювання 85%, що має середній розмір часток 400нм, молекулярну масу 80kDa, які дисперговані в ацетатному буфері з рН 3,5. Негативно заряджені кристалічні частки людського біосинтетичного інсуліну з розміром 800-1200нм вводять у золь хітозану при інтенсивному перемішуванні та масовому відношенні інсуліну до хітозану, дорівнюючому 0,2:1, додають альгінат натрію у кількості 5% мас, додають луг до рН 5,5 і продовжують перемішування протягом 3 хвилин. Одержаний електронейтральний гель піддають розпилювальному сушінню і одержують тверді частки інсуліно-хітозанового комплексу з розміром 50-100мкм.

#### Приклад 3.

Спосіб здійснений так само, як і у прикладі 1, з використанням позитивно зарядженого золю глутамату хітозану із ступенем деацетилювання 89%, що має середній розмір часток 200нм, молекулярну масу 120kDa, які дисперговані в ацетатному буфері з рН 4,5. Дзета-потенціал часток золю склав +35mV. На змішування із золем поданий колоїдний розчин свинячого інсуліну у фосфатному буфері з рН 9,0, при масовому відношенні інсулін: хітозан, дорівнюючому 0,8:1. Після встановлення рН змішаного золю 6,5 і витримки системи до одержання електронейтрального стійкого гелю продукт подрібнюють на кульовому млині і висушують. Одержано інсуліно-хітозановий комплекс при вмісті інсуліну 220IU/ml, з розміром часток 10-100мкм, що має ефект уповільненого вивільнення.

Одержана фармацевтична композиція перевірена на мишах.

Моніторинг кінетики вивільнення інсуліну з одержаної фармацевтичної композиції проведений за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою та градієнтним елюванням. Дані щодо безперервного вивільнення інсуліну подані на фігурі 1 у вигляді графічної залежності кількості інсуліну від часу.

Аналіз результатів показав високу ефективність інсулін-хітозанового комплексу, одержаного описаним способом. Одержана фармацевтична композиція уповільненого вивільнення для перорального введення показала добре регульоване вивільнення інсуліну протягом 7-8 діб.

