

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
19 октября 2023 (19.10.2023)



(10) Номер международной публикации
WO 2023/200363 A1

(51) Международная патентная классификация:

A61K 9/48 (2006.01) A61K 47/24 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(72) Изобретатель; и

(71) Заявитель: МАГАНОВА, Фания Иршатовна
(MAGANOVA, Faniya Irshatovna) [RU/RU]; ул. Косыгина, 19, корп. 1, кв. 57 Москва, 119334, Moscow (RU).

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2023/000114

(72) Изобретатель: ТОКАРЕВ, Владимир Петрович
(TOKAREV, Vladimir Petrovich); пр. Обуховской обороны, 17, кв. 13 Санкт-Петербург, 192019, Saint Petersburg (RU).

(22) Дата международной подачи:

13 апреля 2023 (13.04.2023)

(25) Язык подачи:

Русский

(26) Язык публикации:

Русский

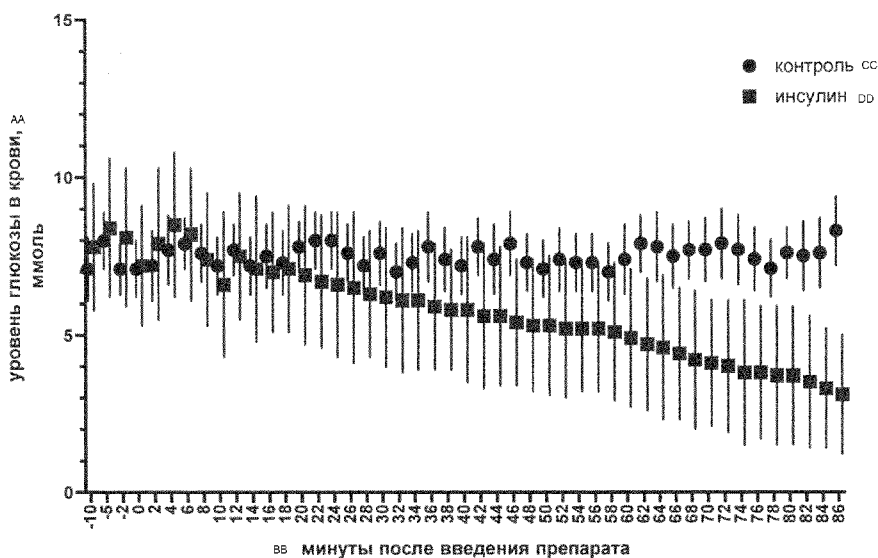
(30) Данные о приоритете:

2022109803 13 апреля 2022 (13.04.2022) RU

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AN ORAL FORM OF AN INSULIN-CONTAINING SUBSTANCE

(54) Название изобретения: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМЫ СУБСТАНЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ИНСУЛИН



ФИГ. 1

AA Blood glucose level, mmol
BB Minutes after administration of drug
CC Control
DD Insulin

(57) Abstract: The invention relates to medicine, and more particularly to the chemical and pharmaceutical industry, and to the creation of an oral form of an insulin-containing substance and the delivery thereof for treating complications of type I diabetes. Said substance is produced using a method which involves mixing crystalline recombinant insulin, an antioxidant, an additional antioxidant, a non-ionic surfactant, phospholipids and sorbitol in a calculated amount, combining the resulting mixture with an organic solvent by mixing in a reactor under conditions providing for the transition of the organic solvent to a gaseous state, removing the solvent and obtaining a powdered mass in which a phospholipid film is formed in the crystalline structure of the sorbitol, then grinding the powdered mass to produce a fine powder, which is encapsulated with the addition of polyethylene glycol.

[продолжение на следующей странице]



WO 2023/200363 A1

NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
 - до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))
-

(57) Реферат: Изобретение относится к медицине, а именно к химико-фармацевтической промышленности, к созданию пероральной формы субстанции инсулина и ее доставки для профилактики осложнений диабета первого типа. Указанную субстанцию получают способом, при котором смешивают кристаллический рекомбинантный инсулин, антиоксидант, дополнительный антиоксидант, неионогенное поверхностно-активное вещество, фосфолипиды и сорбит в расчетном количестве, соединяют полученную смесь с органическим растворителем путем перемешивания в реакторе в условиях перехода органического растворителя в газообразное состояние, удаляют его и получают порошковую массу, в которой в кристаллической структуре сорбита образуется фосфолипидная пленка, далее порошковую массу измельчают до получения мелкодисперсного порошка, который капсулируют с добавлением полиэтиленгликоля.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМЫ СУБСТАНЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ИНСУЛИН

Область техники

5 Изобретение относится к медицине, а именно к химико-фармацевтической промышленности, к созданию пероральной формы субстанции инсулина и её доставки для профилактики осложнений диабета первого типа.

Предшествующий уровень техники

10 За последнее время появилось много информации о результатах исследований, которые продемонстрировали эффективность и безопасность пероральной формы инсулина. Предполагается, что такая форма применения инсулина говорит о безопасности препарата и обусловлен его кишечной формой. Всасываясь в кишечнике, инсулин попадает в печень, что похоже на естественный транспорт инсулина в организме. Поэтому пероральную форму
15 инсулина можно считать более физиологичной, чем инъекционную, что способствует большей эффективности его применения.

Известны успешные клинические испытания препарата ORMD-0801 (компания Ogameo Pharmaceuticals), который может стать коммерчески доступным пероральным препаратом инсулина.

20 Однако формы используемого инсулина (пероральные или инъекционные) также зависят от типа заболевания, а соответственно и состава препарата. Т.к. при диабете 1 типа организм не вырабатывает инсулин, лечение такого диабета осуществляют путем введения инсулина с помощью инъекций. Считается, что пероральные лекарственные средства не подходят для лечения диабета 1 типа,
25 поскольку инсулин будет расщепляться в пищеварительной системе.

Чтобы улучшить эффективность пероральной формы инсулина (замедлить ее распад в пищеварительном тракте), пытаются ускорить всасывание инсулина через мембрану тонкого кишечника.

Из уровня техники известны публикации, в которых раскрываются разные
30 предлагаемые составы пероральной формы инсулина и способы их получения.

Так в публикации CN 11297269 от 18.06.2021 г., кл. А61К 38/28 раскрывается композиция, которую готовят из инсулина и/или аналогов инсулина и фармацевтической композиции для стимулирования всасывания в тонком кишечнике, при этом фармацевтическая композиция для стимулирования всасывания в тонком кишечнике состоит из лаурилсульфата натрия, хитозана и цитрата натрия. В соответствии с фармацевтической композицией для стимулирования всасывания в тонком кишечнике готовят составной адьювант, и после объединения составного адьюванта с инсулином и/или аналогами инсулина можно улучшить всасывание эффективного компонента в тонком
5
10 кишечнике.

Также известна публикация CN 110974943 от 10.04.2020, кл. А61К 38/28, в которой указано, что лекарственный препарат содержит: (а) внутренний сердцевинный слой, содержащий инсулин или его биологически активное производное в качестве активного ингредиента; (b) клейкий внешний слой
15 сердцевины, сформированный на внутреннем слое сердцевины; (с) защитный слой покрытия, сформированный на внешнем сердцевинном слое; и (d) покрывающий слой с локализованным высвобождением лекарственного средства, сформированный на подкладочном слое покрытия, при этом подложка покрывающего слоя выбрана из одного или нескольких из этилцеллюлозы,
20 Eudragit RS (Reed-Solomon), или воска; и слой покрытия для локализованного высвобождения лекарственного средства содержит Eudragit L100 и Eudragit S100, которые смешивают в массовом соотношении (0-1):(1-4) и используют в качестве материала подложки покрытия для локализованного высвобождения лекарственного средства.

25 Известны наноструктурированные композиции для пероральной доставки инсулина и способы их получения раскрыты в патенте РФ 2753018 от 11.08.2021 г., международной публикации WO2019148810 от 08.08.2019 кл. А61К 38/28; А61К47/36 и др. Основным недостатком указанных известных форм инсулина является сложность технологии приготовления такой композиции и
30 возможность использования не для всех типов диабета. Как уже было упомянуто ранее, при нарушении работы поджелудочной железы, а если быть точнее ее

бета-клеток, инсулин не производится, поэтому возникает сахарный диабет 1 типа.

В случае отсутствия реакции клеток и тканей организма на инсулин зачастую из-за ожирения или неправильной секреции гормона, начинается развитие
5 сахарного диабета 2 типа.

Существо заявленного решения

Технической проблемой, на решение которой направлена заявляемая группа изобретений, связана с устранением недостатков известных аналогов.

10 Техническим результатом от использования изобретения является создание пероральной формы субстанции, включающей инсулин, направленного действия, пригодной для профилактики осложнений диабета 1-го типа.

Указанный технический результат достигается за счет способа получения пероральной формы субстанции, содержащей инсулин, при котором
15 смешивают кристаллический рекомбинантный инсулин, антиоксидант, дополнительный антиоксидант, неионогенное поверхностно-активное вещество, фосфолипиды и сорбит в расчетном количестве, соединяют полученную смесь с органическим растворителем путем перемешивания в реакторе в условиях перехода органического растворителя в газообразное состояние, удаляют его и
20 получают порошковую массу, в которой в кристаллической структуре сорбита образуется фосфолипидная пленка, далее порошковую массу измельчают до получения мелкодисперсного порошка, который капсулируют с добавлением полиэтиленгликоля.

25 При этом в качестве антиоксиданта используют вещество из группы: бета-каротин, астаксантин, дегидрохверцитин, абисил и др. Указанный антиоксидант служит для прерывания аутоиммунной реакции организма на бета-клетки поджелудочной железы, приводящей их со временем к апоптозу и блокированию выработки инсулина.

30 В качестве дополнительного антиоксиданта используют вещество из группы: токоферола-ацетат, аскорбиновая кислота и др. Дополнительный антиоксидант

служит для защиты молекул антиоксиданта от окисления, так как последний является очень активным веществом в окислительно-восстановительных реакциях.

Наличие антиоксиданта и инсулина в составе субстанции позволяет выполнить две функции, а именно, доставить молекулы инсулина клеткам организма и со временем восстановить работу бета-клеток поджелудочной железы, тем самым способствовать выделению инсулина.

В качестве неионогенного поверхностно-активного вещества используют Твин-60 или Твин-80.

В качестве органического растворителя используют хлороформ или диэтиловый спирт, в котором растворяются кристаллический бета-каротин и внешняя мембрана клеток растительных масел для высвобождения фосфолипидов. В качестве источника фосфолипидов используют такие растительные масла, как льняное масло, масло черного тмина, подсолнечное масло и др. При этом антиоксидант и фосфолипиды берут в количествах, обеспечивающих их совместную растворимость в органическом растворителе.

Для перемешивания указанных компонентов используют предназначенное для этого оборудование (реактор, например, марки Mixing, вакуумный насос). В выбранных условиях, например, температуре не выше +50°C, времени перемешивания, например, не более 3х часов, органический растворитель переходит в иное агрегатное состояние – газообразное, что позволяет удалить его посредством вакуумного насоса, с последующим конденсированием и сбором в первоначальном виде для повторного использования.

Используемый сорбит имеет кристаллическую структуру, которую в результате технологического процесса заполняют полученные фосфолипиды в виде пленки, выстилающей все поры структуры.

Полученную порошковую массу измельчают до получения мелкодисперсного порошка на молотковой мельнице с ситом 160-200 мк. Заданная дисперсия порошка важна для процесса капсулирования и быстрого растворения его в тонком кишечнике при контакте с жидкой фазой (вода) с образованием липосом.

Инсулин представляет собой гипогликемический полипептидный гормон с молекулярной массой около 6000, который образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Оказывает многогранное влияние на обмен веществ практически во всех тканях. Основное действие инсулина –
5 регулирование углеводного обмена, в частности – утилизация глюкозы в организме. Инсулин увеличивает проницаемость плазматических мембран для глюкозы и других макронутриентов, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование из глюкозы гликогена в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков.

10 Нарушение секреции инсулина вследствие деструкции бета-клеток – абсолютная недостаточность инсулина – является ключевым звеном патогенеза сахарного диабета 1-го типа. Нарушение действия инсулина на ткани – относительная инсулиновая недостаточность – имеет важное место в развитии сахарного диабета 2-го типа.

15 Очищенный он представляет собой аморфный порошок, бесцветный, растворимый в подкисленной или щелочной воде, в слабом спирте или глицерине, нерастворимый в эфире, хлороформе, абсолютном спирте, полностью растворимый в растворах фосфата натрия.

20 Попадая в порталный кровоток, инсулин сначала достигает печени, где примерно половина его инактивируется. Таким образом, порталная инсулинемия намного выше, чем в периферической крови, что кажется необходимым для остановки потока глюкозы в печень.

Проблема, возникающая при использовании экзогенного инсулина, связана с тем, что «инсулин неактивен при пероральном введении», потому что он разрушается
25 протеолитическими ферментами пищеварения; отсюда необходимость в парентеральном введении и невозможностью реально имитировать эндокринную поджелудочную железу, потому что физиологически инсулин сначала достигает печени, будучи разбавленным в периферическом кровообращении.

30 Заявляемое изобретение позволяет получить пероральную форму субстанции инсулина, пригодную для профилактики осложнений диабета 1-го типа.

Авторами данного изобретения предложен состав субстанции, полученной указанным способом, которая обеспечивает получение указанного технического результата, и которая включает кристаллический рекомбинантный инсулин, антиоксидант, дополнительный антиоксидант, ионогенное поверхностно-активное вещество, сорбит с фосфолипидной пленкой, образованной в его кристаллической структуре, в эффективном количестве, оказывающей эффективное воздействие при профилактике осложнений диабета 1-го типа.

При добавлении в субстанцию полиэтиленгликоля (ПЭГ 400) ее можно капсулировать и использовать для перорального введения.

В качестве частного случая выполнения состава предложенной субстанции, содержащей инсулин, может выступать субстанция, включающая следующие вещества при их соотношении, мг/г:

- Кристаллический рекомбинантный инсулин – 8-10
- 15 • Бета-каротин – 20-30
- Альфа-токоферол ацетат – 20-25
- Аскорбиновая кислота – 10-13
- Фосфолипиды – 80-100
- Твин-80 – 20-25
- 20 • Сорбит – 842-797

Количественные характеристики составляющих компонентов получены опытным путем.

Указанная субстанция помещается в твердые желатиновые кишечнорастворимые капсулы №3 (процесс капсулирования). Такой тип капсул необходим для доставки субстанции в тонкий кишечник. Здесь происходит растворение оболочки желатиновой капсулы и после контакта фосфолипидной пленки с жидкой фазой образуются липидные везикулы-липосомы. Липосомы (фосфолипидные пузырьки) давно исследуются как перспективная лекарственная форма, существенным образом меняющая распределение

лекарственного вещества и защищающая его от воздействия ферментов. Это микросферы размером от 25 нм до 1 мкм, которые служат контейнерами для лекарственных веществ, причем полярные соединения располагаются во внутреннем водном объеме, а гидрофобные хорошо растворяются в мембране.

5 Свойства липосом и их поведение определяются, прежде всего, наличием у них замкнутой мембранной оболочки. Несмотря на молекулярную толщину (около 4 нм), липидный бислой отличается исключительной механической прочностью и гибкостью. В жидкокристаллическом состоянии бислоя его компоненты обладают высокой молекулярной подвижностью, так что в целом мембрана
10 ведет себя как достаточно жидкая, текучая фаза. Благодаря этому липосомы сохраняют целостность при различных повреждающих воздействиях, а их мембрана обладает способностью к самозалечиванию возникающих в ней структурных дефектов. Липосомы меняют размер и форму в ответ на изменение осмотической концентрации внешнего водного раствора. При сильном
15 осмотическом стрессе целостность бислоя может нарушиться и липосомы могут раздробиться на частицы меньшего размера. Мембрана липосом состоит из природных фосфолипидов, что определяет многие их привлекательные качества. Они нетоксичны, биodeградируемые, при определенных условиях могут поглощаться клетками, их мембрана может сливаться с клеточной мембраной,
20 что осуществляет внутриклеточную доставку их содержимого.

Эффективность липосомальных лекарственных препаратов во многом определяется количеством включенного в них лекарственного вещества. Однако многочисленные технологии получения липосомальных лекарств обеспечивают включение в липосомы не более 50% действующего начала (лекарственной
25 субстанции). Изучено влияние способа получения липосомального препарата, соотношение его составных частей и вспомогательных веществ на степень включения субстанций в липосомы. Установлено, что наиболее оптимальным способом, обеспечивающим включение в липосомы максимального количества лекарственных субстанций, является способ получения сухих
30 пролипосомальных препаратов, при контакте которых с жидкой фазой (вода) образуются липосомы.

В отличие от известных из уровня техники способов, заявляемое изобретение позволяет получать эффективные липосомальные препараты жирорастворимых субстанций (100% включение). Высокая степень включения молекул лекарственных субстанций в липосомы позволяет обеспечить высокую степень биодоступности вещества, которая определяется разницей между объемом вводимой субстанции и ее объемом в органе-мишени. Сухая пролипосомальная субстанция представляет собой тонкодисперсный порошок, заключенный в твердую желатиновую капсулу №3, кишечнорастворимую, которая содержит сорбент (сорбит), в кристаллической структуре которого образована фосфолипидная пленка (толщиной 4 нм). При приеме такой капсулы, она проходит систему ЖКТ, достигая тонкий кишечник. Здесь происходит разрушение желатиновой оболочки капсулы, при контакте с жидкой фазой, фосфолипидная пленка схлопывается с самопроизвольным образованием липосом (сотни тысяч частиц размером с минус 8-9 степень). У липосом выражена высокая степень захвата гидрофильных (водорастворимых) или гидрофобных молекул (не растворимых в воде) лекарственных субстанций, причем степень захвата зависит от их молекулярного веса. Для бета-каротина она составляет 6-8 молекул, а для инсулина 2 молекулы. Далее липосомы, нагруженные молекулами лекарственной субстанции, содержащей инсулин, через воротную вену поступают в печень и далее в большой круг кровообращения.

Для преодоления макрофагальной системы используется защитная пленка из полиэтиленгликоля, например ПЭГ-400, который добавляется в субстанцию на стадии капсулирования. Таким способом, и за счет динамики кровообращения, достигается высокая степень биодоступности субстанции.

Субстанция предлагается в качестве биологически активной добавки к пище для профилактики осложнений при диабете 1-го типа, а также его лечения.

Применение заявляемой субстанции показано на Примере, который является одним из возможных случаев применения и не ограничивает такое применение.

Пример.

Для подтверждения эффективности применения заявляемой субстанции при профилактике осложнений диабета 1-го типа использовали две группы мышей:

- первая группа - самки мышей линии balb/c возраста 11 недель (18 особей);

- 5 - вторая группа (контрольная группа) - самки мышей линии balb/c возраста 11 недель (12 особей).

Заявляемым способом была приготовлена субстанция следующего состава, мг на 1 капсулу массой 0,17 г:

Инсулин кристаллический рекомбинантный – 2 мг

- 10 Бета-каротин – 6 мг

Альфа-токоферола ацетат – 5 мг

Аскорбиновая кислота – 2,5 мг

фосфолипиды, получаемые из семян льна – 20 мг

Твин-80 – 3 мг

- 15 Полиэтиленгликоль ПЭГ 400 – 1,5 мг

Сорбит – 130 мг,

Субстанция была растворена в 3 или 1 мл автоклавированной mQ (деионизированная вода). Путем вортексирования получили гомогенный раствор.

- 20 Спустя 2 минуты после приготовления раствора, его вводили перорально при помощи 2 мл шприца без иглы особям первой группы. Объем вводимой субстанции составлял 150 мкл, в которой содержалось 0.75 МЕ инсулина.

Группе контроля (из 12 особей) вводили перорально mQ в соответствующем объеме.

- 25 До введения субстанции, а также в различные временные интервалы после введения, проводили измерения уровня глюкозы в крови животных путем забора ее из хвостовой артерии, с использованием ветеринарного анализатора глюкозы TaiDoc 4239.

Уровень глюкозы в крови мышей линии balb/c после перорального введения раствора пролипосомальной формы инсулина показан на фиг. 1.

Спустя 75 минут после введения раствора, у животных возникли признаки гипогликемической комы (потеря сознания, отсутствие способности передвигаться, учащенное сердцебиение), что было подтверждено снижением уровня глюкозы в крови (3.0 мМ — при норме 4.8-6.5 мМ). Животным с симптомами гипогликемии ввели перорально 1М раствора глюкозы. Все животные выжили после эксперимента и чувствовали себя нормально.

Таким образом, было подтверждено, что активное вещество - инсулин было доставлено в клетки организма, т.е. подтверждено фармакологическое действие предлагаемой субстанции. Данный эксперимент позволяет предлагать заявленную пероральную субстанцию инсулина в качестве как профилактического, так и лечебного средства.

Субстанцию в форме капсулы, приготовленную заявленным способом, в дозе (15.6 МЕ) модифицированного инсулина, вводили перорально экспериментальному животному. В эксперименте использовались самцы крыс аутбредной разводки Sprague Dawley в возрасте 10 недель. Масса экспериментальных животных составила 387 г и 393 г. Крысы содержались по одному в индивидуально вентилируемых клетках (IVC) системы OptiRAT (Animal Care Systems) при температуре 22-24°C, относительной влажности 45% при световом режиме день/ночь 12/12. В качестве подстилочного материала использовали обеспыленные березовые опилки. До эксперимента животных содержали в стандартных условиях со свободным доступом к воде и корму. Перед экспериментом за 12 часов животных полностью лишали корма, но сохраняли свободный доступ к воде.

Капсулы длиной 11,2±0,5 мм и диаметром 5,0±0,4 мм предварительно смазывали растительным маслом, помещали на корень языка животного и помогали животному ее проглотить с помощью зонда для внутривентрикулярного введения жидких препаратов. Контрольному животному вводили аналогичную капсулу без препарата.

После введения капсул наблюдали за состоянием животных на протяжении 3 часов. Для оценки динамики уровня глюкозы в крови животных каждые 10 минут проводили взятие крови. Уровень глюкозы оценивали в крови из хвостовой артерии при помощи глюкометра.

Уже через 10 минут после введения капсульной формы препарата отмечалось снижение уровня глюкозы в крови. Через 20 минут наблюдалась стабилизация уровня глюкозы и через 50 минут была зафиксирована тенденция к росту значений глюкозы. При этом у контрольного животного в этот период -
5 мало изменялся. Отмеченные изменения фиксировались в интервале 5-6,5 мМ, что может быть связано с незначительным стрессом у животного от процедуры введения капсулы и взятия крови. Действительно через 60 минут у контрольного животного уровень глюкозы возвращался к исходным значениям. В дальнейшем наблюдались некоторые колебания уровня глюкозы в крови животных (контроль
10 и препарат), которые видимо были связаны с беспокойством животных от процедуры взятия крови и отсутствия доступа к корму.

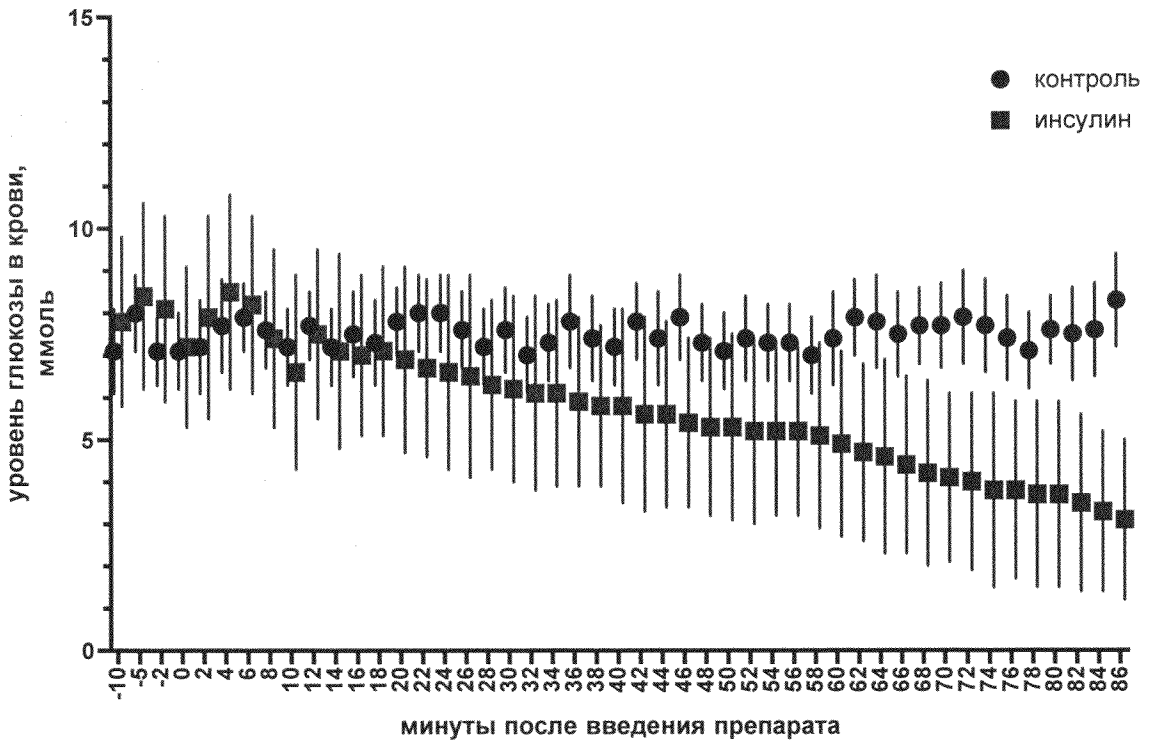
Через 3 часа эксперимента животные получили свободный доступ к корму.

На протяжении всего эксперимента животные не проявляли выраженных отклонений в активности и поведении. Животные после эксперимента были
15 живы и не демонстрировали без каких-либо отклонений в процессах жизнедеятельности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения пероральной формы субстанции, содержащей инсулин, при котором смешивают кристаллический рекомбинантный инсулин, антиоксидант, дополнительный антиоксидант, неионогенное поверхностно-активное вещество, фосфолипиды и сорбит в расчетном количестве, соединяют полученную смесь с органическим растворителем путем перемешивания в реакторе в условиях перехода органического растворителя в газообразное состояние, удаляют его и получают порошковую массу, в которой в кристаллической структуре сорбита образуется фосфолипидная пленка, далее порошковую массу измельчают до получения мелкодисперсного порошка с размером частиц 160-200 мк, который капсулируют с добавлением полиэтиленгликоля.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве антиоксиданта используют вещество из группы: бета-каротин, астаксантин, дегидрохверцитин, абисил.
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве дополнительного антиоксиданта используют вещество из группы: токоферола-ацетат, аскорбиновая кислота.
4. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве неионогенного поверхностно-активного вещества используют вещество из группы: Твин-80, Твин-60.
5. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя используют растворитель, в котором растворяются фосфолипиды и антиоксиданты.
6. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве фосфолипидов используют фосфолипиды, полученные из растительных масел.
7. Способ по п.6, отличающийся тем, что в качестве растительного сырья фосфолипидов используют льняное масло, масло черного тмина или подсолнечное масло.
8. Способ по п.1, отличающийся тем, что мелкодисперсный порошок получают путем измельчения на молотковой мельнице с сеткой 160-200 мк.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что антиоксиданты и фосфолипиды берут в количествах, обеспечивающих их совместную растворимость в органическом растворителе.
10. Субстанция для профилактики осложнений диабета 1-го типа, полученная способом по п. 1, включающая кристаллический рекомбинантный инсулин, антиоксидант, дополнительный антиоксидант, поверхностно-активное вещество, сорбит с фосфолипидной пленкой, образованной в его кристаллической структуре, в эффективном количестве.
11. Субстанция по п. 10, отличающаяся тем, что дополнительно включает полиэтиленгликоль.
12. Субстанция по любому из пп. 10-11, отличающаяся тем, что она составлена для перорального введения.



ФИГ. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2023/000114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see supplemental sheet) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 9/48, 38/28, 47/00, 47/22, 47/24, 47/26, A61P 3/00, 3/10 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Espacenet, E-Library, PatSearch, RUPTO, EAPATIS, USPTO, Google Patents, ScienceDirect		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/55310 A1 (ALTUS BIOLOGICS INC et al.) 04.11.1999, page 18, lines 33-page 19, lines 1-8, page 20, lines 24-page 21, lines 1-3, page 22, lines 8-22, page 38, lines 13-14, page 40, lines 3-5, page 44, lines 3-9, page 46, line 20-page 47, lines 1-17	1-12
Y	US 2005/0142206 A1 (BROWN LARRY et al.) 30.06.2005, claims 1, 18, 19, 43-45, paragraphs [0084], [0114], [0131], [0267]	1-12
Y	US 2016/0008290 A1 (TECHNION RESEARCH & DEVELOPMENT FOUNDATION LIMITED) 14.01.2016, points 1, 15, paragraph [0051]	1-12
Y	US 6703361 B2 (AUTOIMMUNE INC) 09.03.2004, claims 1, 2, column 3, lines 63-66, column 6, lines 66-column 7, lines 1-3	1-12
Y	US 2014/0322811 A1 (K-STEMCELL CO., LTD) 30.10.2014, claims 1, 5	1-12
Y	RU 2573324 C2 (EDVANST BAYON'YUTRISHN KORPOREYSHN) 20.01.2016, page 13, lines 21-30, page 19, lines 35-40	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 July 2023 (10.07.2023)		Date of mailing of the international search report 10 August 2023 (10.08.2023)
Name and mailing address of the ISA/RU Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2023/000114

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ *A61K 9/48* (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации МПК

В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА

Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)
A61K 9/48, 38/28, 47/00, 47/22, 47/24, 47/26, A61P 3/00, 3/10

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
 Espacenet, E-Library, PatSearch, RUPTO, EAPATIS, USPTO, Google Patents, ScienceDirect

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 99/55310 A1 (ALTUS BIOLOGICS INC et al.) 04.11.1999, страница 18, строки 33-страница 19, строки 1-8, страница 20, строки 24-страница 21, строки 1-3, страница 22, строки 8-22, страница 38, строки 13-14, страница 40, строки 3-5, страница 44, строки 3-9, страница 46, строка 20-страница 47, строки 1-17	1-12
Y	US 2005/0142206 A1 (BROWN LARRY et al.) 30.06.2005, пункты 1, 18, 19, 43-45 формула, параграфы [0084], [0114], [0131], [0267]	1-12
Y	US 2016/0008290 A1 (TECHNION RESEARCH & DEVELOPMENT FOUNDATION LIMITED) 14.01.2016, пункты 1, 15, параграф [0051]	1-12
Y	US 6703361 B2 (AUTOIMMUNE INC) 09.03.2004, пункты 1, 2 формулы, столбец 3, строки 63-66, столбец 6, строки 66-столбец 7, строки 1-3	1-12
Y	US 2014/0322811 A1 (K-STEMCELL CO., LTD) 30.10.2014, пункты 1, 5 формулы	1-12
Y	RU 2573324 C2 (ЭДВАНСТ БАЙОНЫЮТРИШН КОРПОРЕЙШН) 20.01.2016, страница 13, строки 21-30, страница 19, строки 35-40	1-12

последующие документы указаны в продолжении графы С.

данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* “А”	Особые категории ссылочных документов: документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Г”	более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение
“D”	документ, цитируемый заявителем в международной заявке	“Х”	документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности
“Е”	более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У”	документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста
“L”	документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&”	документ, являющийся патентом-аналогом
“O”	документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		
“P”	документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета		

Дата действительного завершения международного поиска 10 июля 2023 (10.07.2023)	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 10 августа 2023 (10.08.2023)
------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------

Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация тел. +7(499)240-60-15, факс +7(495)531-63-18	Уполномоченное лицо: Панфилова А. Телефон № 8(495)531-65-15
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------