

# *Oral İnsülinler*



*Dr.Canan Özyardımcı ERSOY*  
*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*İç Hastalıklar ABD*  
*Endokrinoloji ve Metabolizma BD*

**51. ULUSAL DİYABET KONGRESİ**  
**25 NİSAN 2015**  
**ANTALYA**

# Diyabette İnsülin Tedavisi

- En sık kullanılan yol subkutan enjeksiyondur.
- Subkutan yolla vücuda insülin verilmesi fizyolojik olmayan bir uygulama şeklidir.
- Periferik hiperinsülinizm, hipoglisemi ve kilo artışına yol açar.

# Diyabette İnsülin Tedavisi

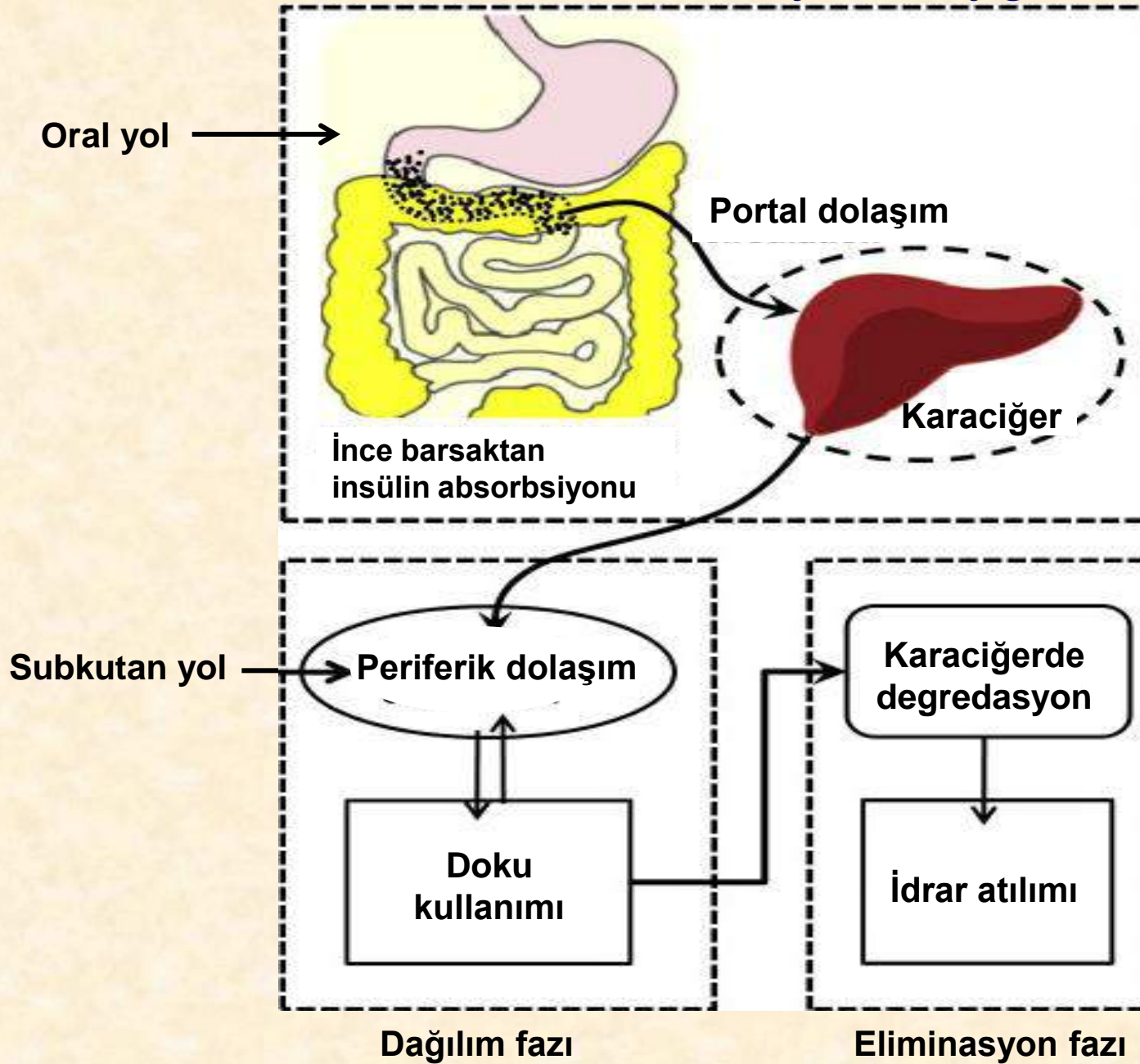
- Enjeksiyon yerinde ağrı, allerji, kaşıntı, lipodistrofi görülebilir.
- Uygulama güçlüğü hasta uyumsuzluğuna, doz atlanmasına ve bunların sonucu olarak etkin glisemik kontrolün sağlanamamasına neden olabilmektedir.



# Diyabette Oral İnsülin Tedavisi

- Son yıllarda üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı uygulama şeklidir.
- En önemli avantajları
  - Karaciğerde hızlı insülinizasyonun sağlanması, periferik hiperinsülinemi oluşturmadan yeterli insülinin vücuda verilmesi,
  - Kilo artışı ve hipogliseminin görülmemesi,
  - Uygulama kolaylığı nedeniyle hasta uyumunun iyi olmasıdır.

# İnsülinin oral ve subkutan yolla uygulanması



# Diyabette Oral İnsülin Tedavisi

- Diyabetin patofizyolojisi üzerinde olası olumlu etkiler
  - Oral insülin fizyolojik portal-periferel oranı sağlar
  - Tip 2 diyabette görülen birinci faz insülin salınımındaki küntleşmeyi düzeltir
  - Beta hücrelerin korunması sağlar
  - İmmün modülasyonla otoimmün tip 1 diyabeti önleyebilir?



# Oral Yolla İnsülin Verilmesinde Engeller

## Kimyasal engel

- Protein yapısındaki birçok ilaç gibi insülin de gastrointestinal sistemdeki pH değişkenliğine duyarlıdır
  - Mide lümeninde pH: 1.2- 3 (asidik)
  - Barsak lümeninde pH: 6.5- 8 (bazik)
- Bu değişkenlik pH tarafından uyarılmış protein oksidasyonu, deaminasyonu veya hidrolizine yol açarak ilacın aktivitesinin kaybolmasına neden olur

# Oral Yolla İnsülin Verilmesinde Engeller

## Enzimatik engel

- Gastrointestinal proteaz enzimleri oral alınan proteinlerin % 94-98'ini parçalayarak peptid fragmanları ve aminoasitlere ayrıştırırlar
- Luminal proteazlar: Pankreas tarafından yapılarak ince barsağa sekrete edilirler
- Membran bağlı ve sitozolik proteazlar: Enterositlerce yapılır



# Oral Yolla İnsülin Verilmesinde Engeller

## Oral alınan protein yapıdaki ilaçlar

- Midede pepsin
- İnce barsakta pankreatik enzimler olan tripsin, kimotripsin, elastaz ve karboksipeptidaz
- Enterositlerin fırçamsı kenar membranındaki aminopeptidazlar
- Sitozoldeki spesifik enzimlerle yıkılır

## ■ İnsülin yıkımı

- Tripsin
- Kimotripsin
- Karboksipeptidaz
- İnsülin degrade edici enzim

# Oral Yolla İnsülin Verilmesinde Engeller

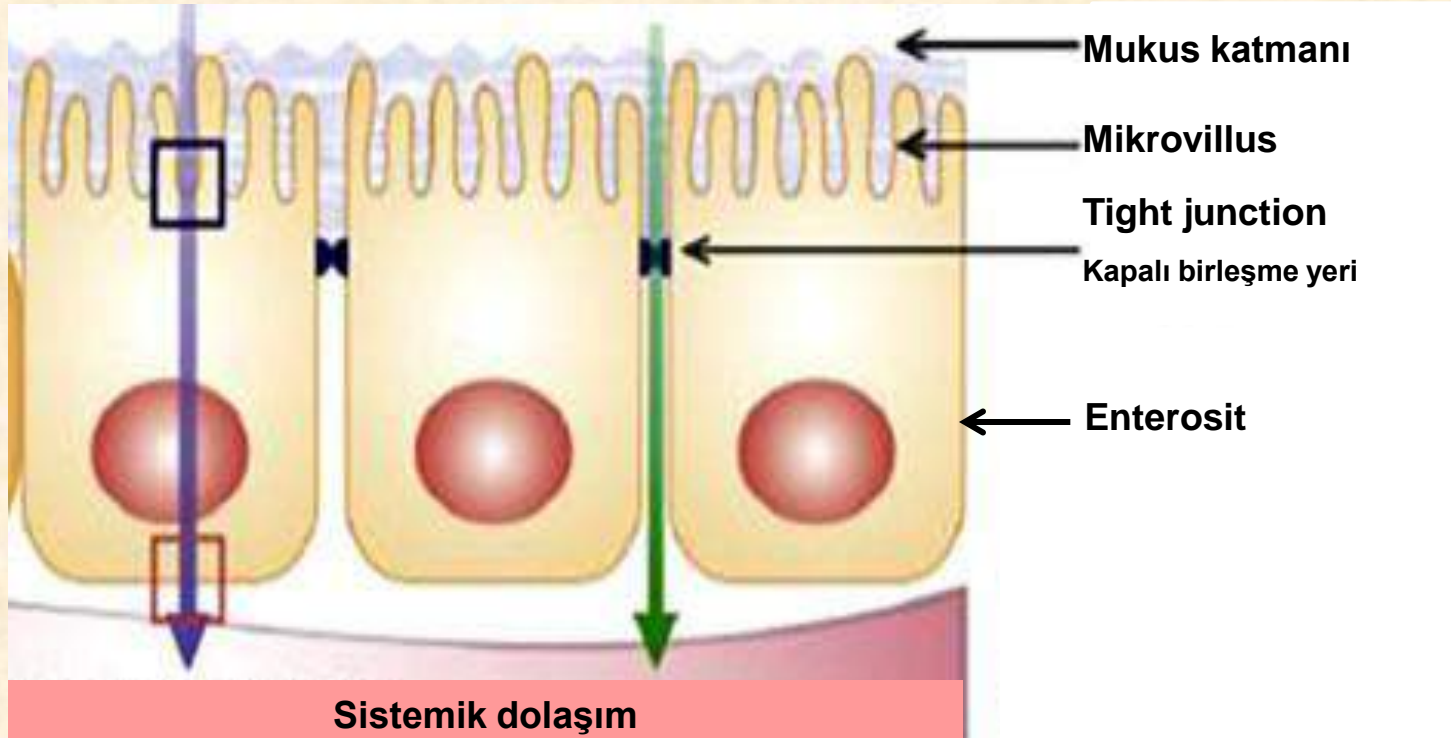
## Absorbsiyonda engel

- Mukus katmanı
  - Hem difüzyonel hem enzimatik engeldir
  - Büyük moleküllerin geçişine izin vermez
  - Negatif yüklüdür. Protein yapısındaki ilaçlarla arasında elektrostatik itilme vardır
- İntestinal epitel
  - Epitelden ilaç geçişi transsellüler ya da parasellüler yolla olur

# İntestinal Epitelden İlaç Geçiş Yolakları

Transsellüler yolak

Parasellüler yolak





# Oral Yolla İnsülin Verilmesinde Engeller

## Absorbsiyonda engel

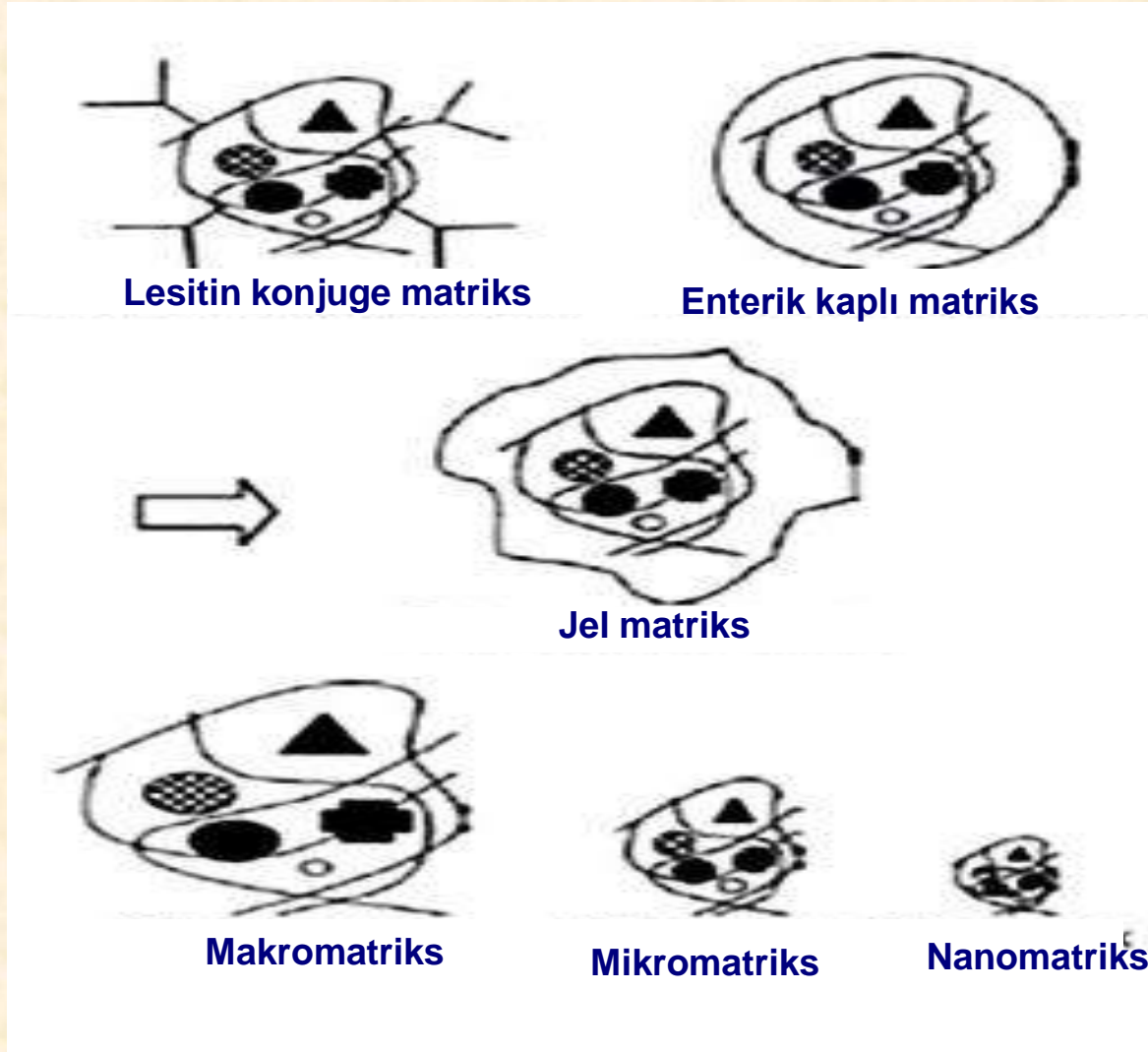
- Transsellüler yol
  - Pasif difüzyonla geçiş olur
  - Lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı (< 700 Da) ilaçlar için uygundur
- Parasellüler yol
  - Hidrofilik ve düşük molekül ağırlıklı (< 200 Da) ilaçlar için uygundur
- Protein yapısındaki ilaçlar
  - Hidrofilik ve yüksek molekül ağırlıklıdır (>3000 Da)

# Diyabette Oral İnsülin Tedavisi

- Özetle oral yolla insülin verilmesindeki engeller
  - Midede hızlı asidik ve enzimatik yıkım,
  - İntestinal lümende proteolitik enzimlerle inaktivasyon,
  - Yüksek moleküler ağırlık ve hidrofilik özellik nedeniyle intestinal epitelden yetersiz emilim,
    - **Düşük biyoyararlılık**
    - **Düşük plazma düzeyleri**
    - **Plazma düzeyinde yüksek değişkenlik**

# Oral İnsülin Sistemleri

Oral insülin emilimini kolaylaştıran yıkımını önleyen sistemler





# Diyabette Oral İnsülin Tedavisi

## Nanopartiküller

- Çapları  $< 100$  nanometre olan partiküllerdir
- Yüzey/volüm oranlarının yüksek olması hücresel teması arttırarak biyoyararlılığı yükseltir
- Enterositlerden transsellüler yolla geçişleri partikül büyüklüğüne, yüzey yüküne ve mukoadhezivite özelliklerine bağlıdır
- Transsellüler geçişleri aktif endositozla gerçekleştirilir

# Diyabette Oral İnsülin Tedavisi

- Parasellüler alan intestinal mukozal yüzeyin %1'inden azını oluşturur
- Parasellüler geçiş  $< 1$  nm partiküller ve hidrofilik moleküller için uygundur
- Nanopartiküllerin parasellüler geçişini gerçekleştirmek için kapalı birleşme yerlerinin (tight junction) reversibl olarak açılması gereklidir

# Oral İnsülin Sistemlerinde Kullanılan Maddeler

İlaç	Stabilizör	Proteaz inhibitörleri	Penetrasyon kolaylaştırıcılar	Matriks polimer
İnsülin	Sanguis Draxonis eksüda	Sodyum glaycocolat	Sodyum kaprilat	Anyonik
İnsülin-transferin konjugatı	Sodyum dodesil sülfat	Basitrasin	Sodyum kaprat	Katyonik
İnsülin kompleksi	Dodesil maltosit	Soya tripsin inhibitörü	Sodyum lorat	Noniyonik
		Camostat mesilat	Poliakrilat	PH sensitif
		Poliakrilik asit	Chitosan ve deriveleri	Hidrofobik
		Metakrilik asit-poliyeten glikol		Mikroflora sindirilebilir
		Aprotinin		Mukoadhesif
		EDTA		Uyarı duyarlı akıllı
		N-etilmaloimid		Polimer-proteaz inhibitör konjugat
		1,10-fenantrolin		Süpergeçirgen hidrojel



# Oral İnsülin Nanopartikül Sistemleri

Sistem	Uygulama	Gözlem
<b>Poly lactide-co-glycolide (PLGA) nanopartikülleri</b>		
PLGA-Hp55 NP	Diyabetik rat	Biyoyararlılık % 6.27
İnsülin fosfolipid kompleks yüklü NP	Diyabetik rat	Biyoyararlılık % 7.7
<b>Poly lactide (PLA) nanopartikülleri</b>		
PLA-F127-PLA veziküler NP	Diyabetik fare	Hipoglisemik etkisi 23 saat
<b>Poly (<math>\epsilon</math>-capiolactone) (PCL) nanopartikülleri</b>		
Aspart insülin yüklü PCL/Eudragit RS NP	Diyabetik rat	Kan glukozunda % 52 düşüş
<b>Dekstran nanopartikülleri</b>		
Vit B 12 konjüge dekstran NP	Diyabetik rat	Kan glukozunda % 70-75 düşüş
<b>Solid lipid nanopartiküller (SLN)</b>		
Wheat germ agglutinin (WGA) modifiye SLN	Sağlıklı rat	Biyoyararlılık % 7.11
Cetyl palmitat bazlı SLN	Diyabetik rat	Belirgin hipoglisemik etki

# Oral İnsülin Nanopartikül Sistemleri

Sistem	Uygulama	Gözlem
<b>İnsülin polyallylamine nanopartikülleri</b>		
İnsülin polyallylamine nanokompleksleri	İnvitro enzim solüsyonları	Tripsin, kemotripsin, pepsinin enzimatik yıkımında belirgin azalma Etkinlik % 78-93
<b>Polyacrylic acid (PAA) bazlı nanopartikülleri</b>		
Tiyole PAA NP	Sağlıklı rat	Belirgin serum insülin artışı kan glukozu azalması
<b>Chitosan (CS) bazlı nanopartiküller</b>		
CS/γ-PGA NP	Diyabetik rat	En az 10 saatlik hipoglisemik etki
Aspart insülin yüklü CS/γ-PGA NP	Diyabetik rat	CS gastrointestinal traktta kaldığı halde aspart insülin sistemik dolaşıma geçmiştir Biyoyararlılık % 15
<b>Chitosan (CS) derive bazlı nanopartiküller</b>		
Trimethyl CS/γ-PGA NP	İnvitro/Caco-2 hücre	İnsülinin TJ'dan parasellüler geçişi sağlanmıştır
TMC-Cystein konjuge NP	Sağlıklı rat	Mukoadezyon ve permeasyonda belirgin artış

# Oral İnsülin Sistemleri

## Nanopartiküller

- İnsülin yüklü nanopartiküllerin etkinliği değerlendirilirken toksisite ilişkili durumlar kritik öneme sahiptir.
- İnsülin taşıyıcı ya da taşıması nanopartiküller hücresel çevrede biyoyıkıma uğrar ve hücresel yanıtları etkileyebilir.

# Oral İnsülin Sistemleri

## Nanopartiküller

- Yıkıma uğramış nanopartiküller hücre içinde birikerek organel bütünlüğünü bozabilir, gen değişikliğine ve letal ya da subletal hücreesel değişikliklere yol açabilir.
- Doğal olarak bulunmadıkları yerlere doğal olmayan miktarlarda taşınan moleküller beklenmedik sonuçlara neden olabilir.



# Oral İnsülin Sistemleri

- Absorbsiyon kolaylaştırıcıların sürekli kullanılması patojen ve toksinlerin kolay geçişi ile sonuçlanabilir.
- Proteaz inhibitörleri diyetle alınan proteinlerin sindirim ve emilimini bozabilir.
- Mukoadhezif sistemler mukus döngüsünü ve intestinal membran fizyolojisini etkileyebilir.

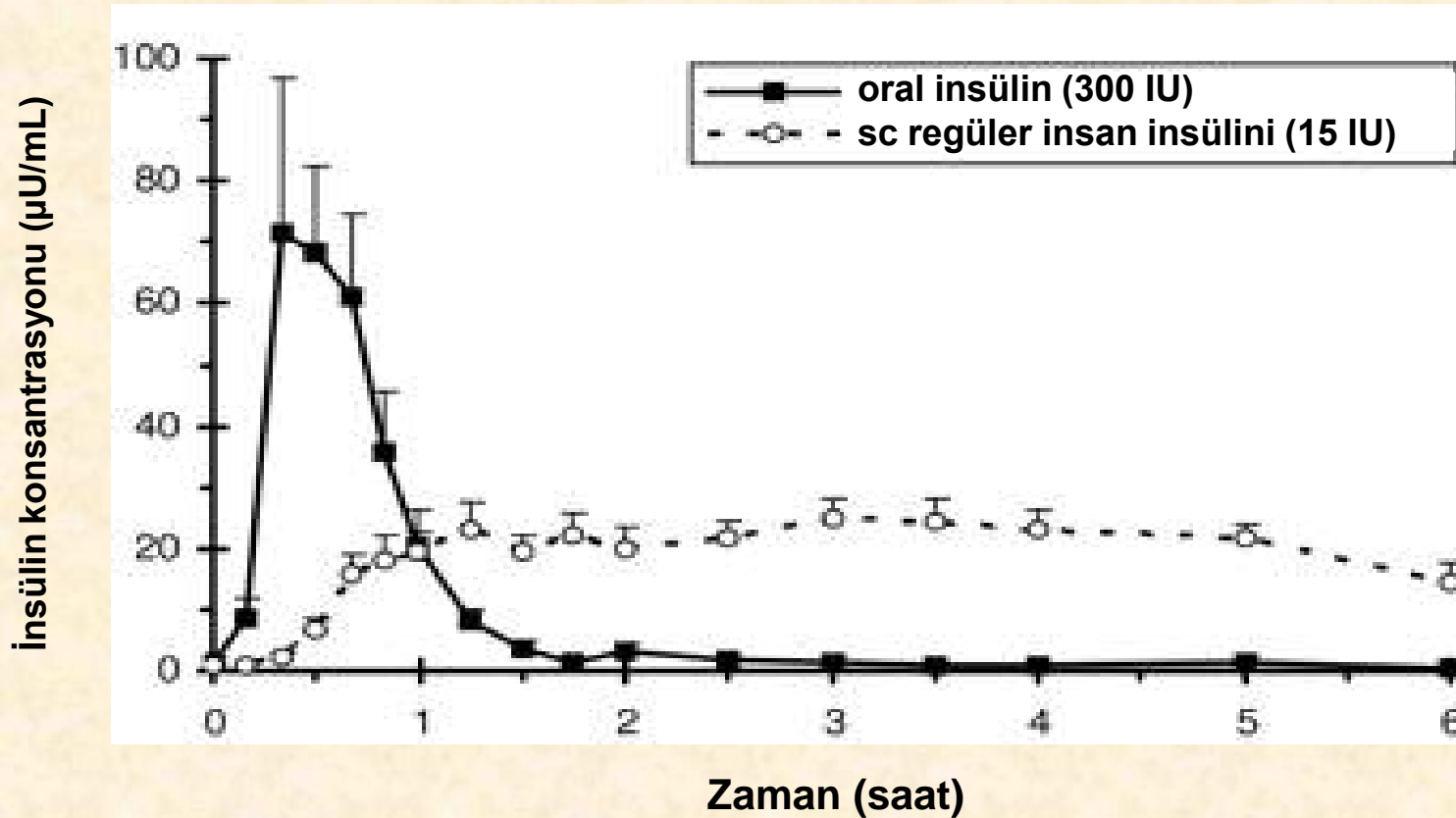
# Klinik Testleri Süren Oral İnsülinler ve Etki Süreleri

Araştırma grubu	Ürün adı	Formülasyon	Teknoloji	Faz	Etki başlangıcı	Etki süresi
<b>Kısa etkili oral insülinler</b>						
Emisphere Techn.	Eligen™	Tablet	Penetrasyon kolaylaştırıcı	II	20 dk	1.5-2 st
Nobex Techn.	HIM-2	Sıvı	Pegylasyon+PK	Sonlandırıldı	10 dk	1.5-2 st
Biocon	IN-105	Tablet	Pegylasyon+PK	III	10 dk	1.5-2 st
<b>Orta etkili oral insülinler</b>						
Coremed	Intesulin	Kapsül	Nanopartikül enkapsülasyon	Preklinik	15 dk	3 st
OraMed	NA	Kapsül	Enterik kaplı+PK	II	2 st	5-6 st
Diasome Pharmaceutical	Hepatic directed vesicles-insulin (HDV-1)	Tablet	Lipozomal insülin	II/III	30 dk	12-14 st
Diabetology	Capsulin	Kapsül	PK	II	30 dk	4-6 st

## Tip 2 diyabetiklerde oral insülinin subkutan regüler insan insülini ile karşılaştırılması

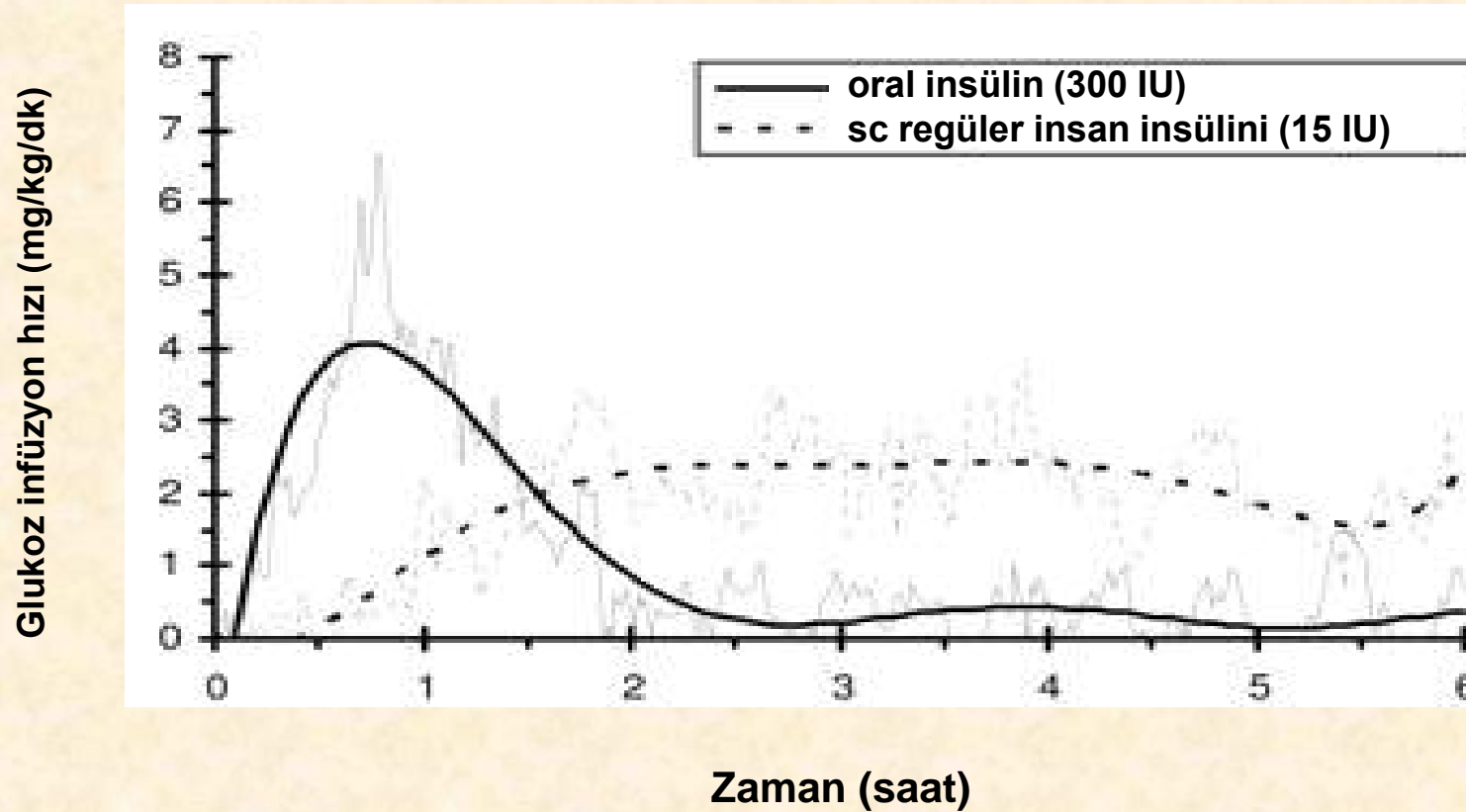
- Tip 2 diyabet tanılı 10 erkek hasta, ort. yaş: 55 yıl, ort. A1C: %7, ort. BKİ: 28.3 kg/m<sup>2</sup>, izoglisemik klempe
  - Oral 300 IU insülin+ 400 mg monosodium N-(4-chlorosalicyloyl)-4-aminobutyrate (4-CNAB)
  - Subkutan 15 IU regüler insan insülini

# Tip 2 diyabetiklerde oral insülinin subkutan regüler insan insülini ile karşılaştırılması





# Tip 2 diyabetiklerde oral insülinin subkutan regüler insan insülini ile karşılaştırılması

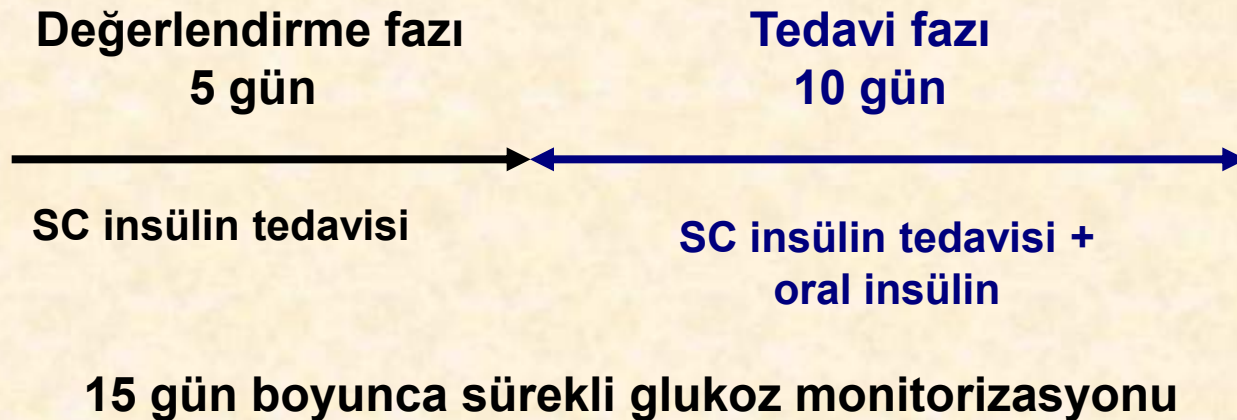


# Tip 2 diyabetiklerde oral insülinin subkutan regüler insan insülini ile karşılaştırılması

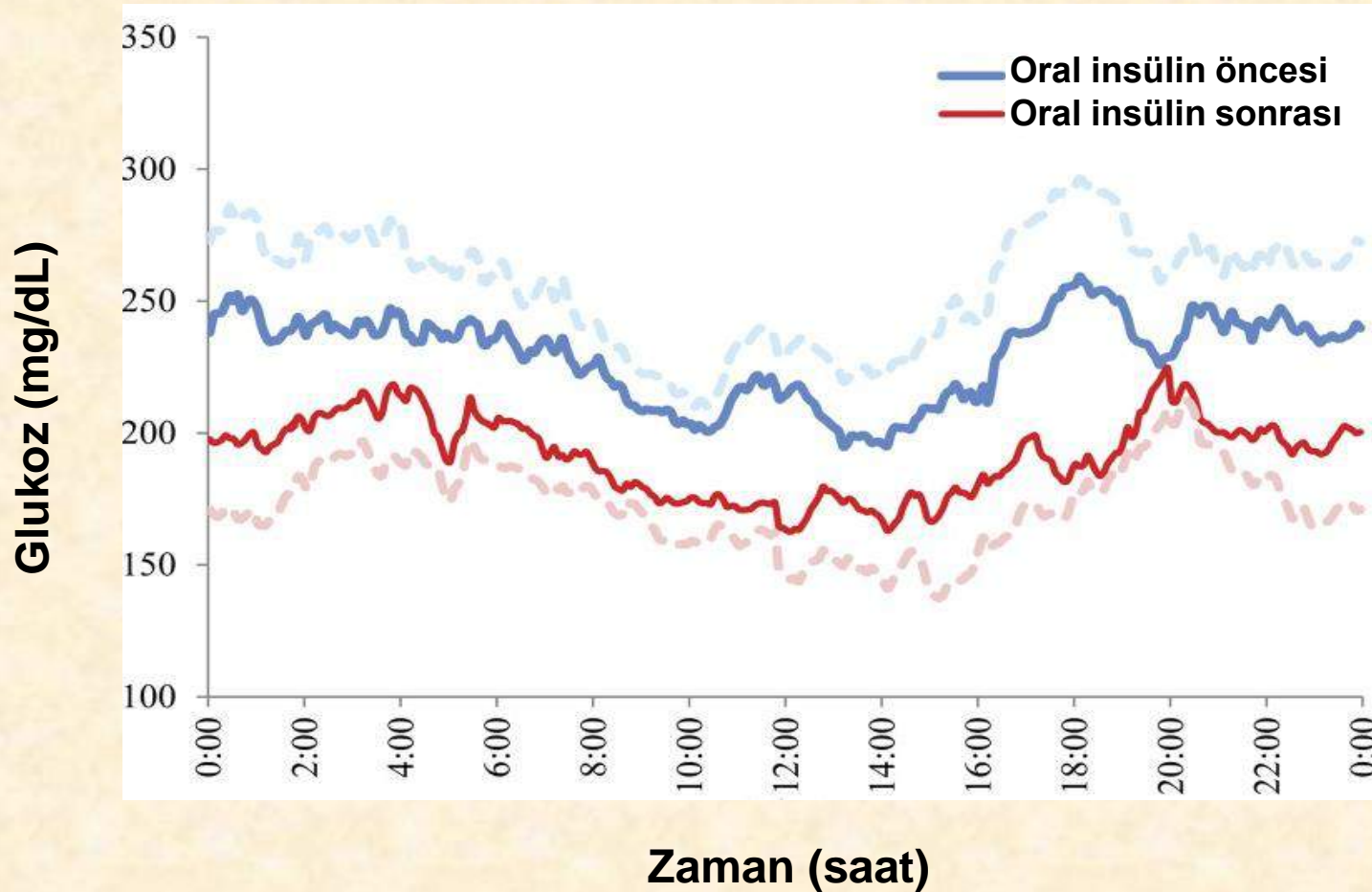
- Oral insülinin açlıkta emilimi iyidir
- Etkinliği hızlı başlar
- Etki süresi kısadır
- Emiliminde kişiler arası yüksek değişkenlik gözlenmiştir
- Emilim değişkenliğini ve gıda alımının emilime etkisinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır

# Kontrolsüz tip 1 diyabetiklerde oral insülinin (ORMD-0801) glukoz düşürücü etkisinin değerlendirilmesi

- Tip 1 diyabet tanılı 8 hasta (6 E, 2 K), medyan yaş: 37 yıl (27-50), medyan A1C: % 9.4 (7.5-11), medyan diyabet süresi: 16 yıl (10-26)
  - Mevcut subkutan insülin tedavisine ilave olarak günde 3 kez öğün öncesi 8 mg oral insülin eklenmiş

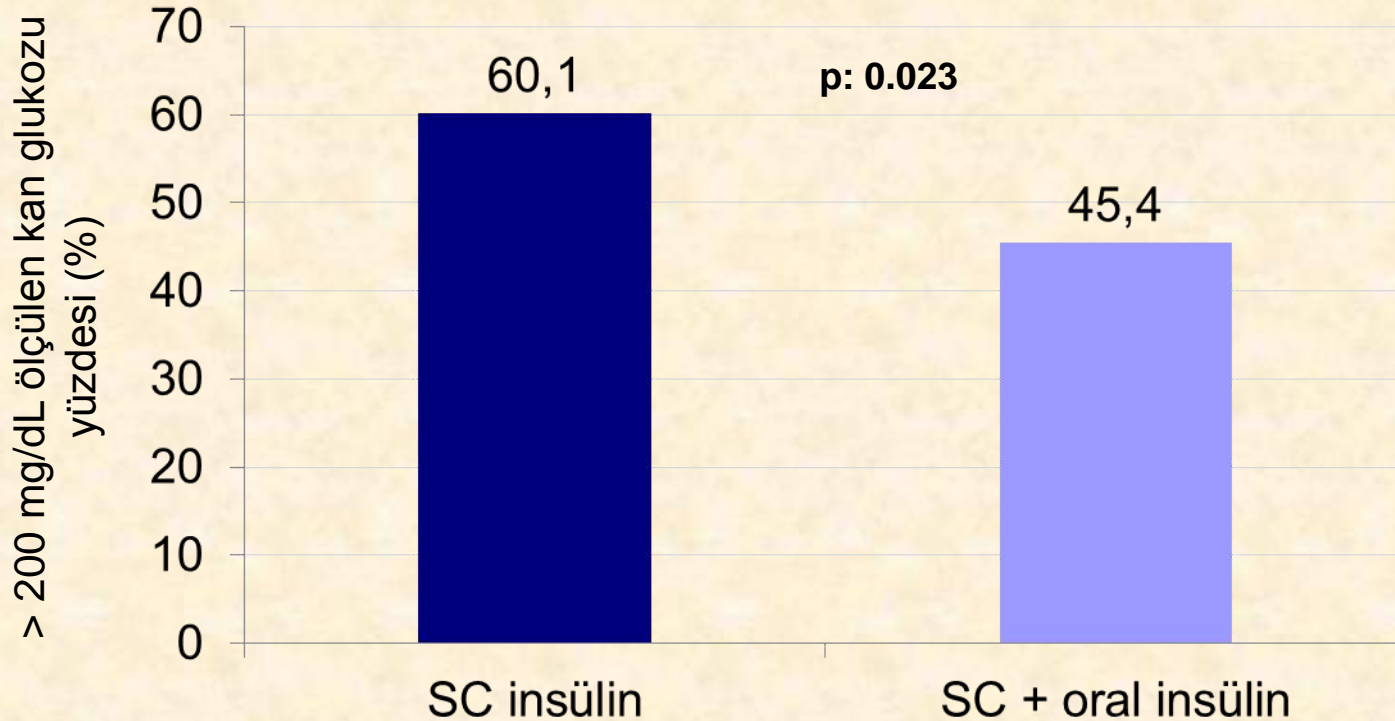


# Kontrolsüz tip 1 diyabetiklerde oral insülinin (ORMD-0801) glukoz düşürücü etkisinin değerlendirilmesi





# Kontrolsüz tip 1 diyabetiklerde oral insülinin (ORMD-0801) glukoz düşürücü etkisinin değerlendirilmesi



# Kontrolsüz tip 1 diyabetiklerde oral insülinin (ORMD-0801) glukoz düşürücü etkisinin değerlendirilmesi

- Gerçek yaşam uygulamasına bir örnektir
- Oral insülin klinik olarak iyi tolere edilmiştir
- Subkutan insülin ile sinerjistik glukoz azalması sağlamıştır
- Bulguların klinik öneminin ortaya konulabilmesi için daha büyük gruplarda daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır

# Oral İnsülin Kullanımı ile İlişkili Olası Klinik Problemler

- Oral ilaçların emilim hızı ve miktarı gıda alımından etkilenir
  - Oral insülin kullanımının öğüne göre optimal zamanı ne olmalıdır?
- Polipeptid ya da protein yapısındaki oral ilaçların biyoyararlılığı düşük, kişiler arası ya da aynı kişide farklı zamanlarda kullanıldığında değişkenlikleri belirgindir
  - Değişkenliği azaltmak için molekül içindeki insülin miktarı arttırılabilir mi? (Oral insülin 30-100 IU/kg x SC insülin 1 IU/kg)

# Oral İnsülin Kullanımı ile İlişkili Olası Klinik Problemler

- Düşük biyoyararlılık emilmeyen insülinin gastrointestinal sistemde kalıp peptidaz ve proteazlarla yıkılması ile sonuçlanmaktadır
  - İnsülin mitojenik özelliği ile kanserojen etki gösterir mi?
- İnsülin taşıyıcı sistemlerin gastrointestinal çeşitli etkileri bulunabilir
  - Bu maddeler uzun dönem uygulamalarda güvenli midir?



## Sonuç olarak

- Oral insülin uygulaması insülinin keşfinden beri üzerinde çalışılan bir alandır
- Fizyolojik bir uygulama şeklidir
- Günümüzde yapılan tüm çalışmalara rağmen klinik uygulamalara geçiş için kat edilmesi gereken daha uzun bir süreç ve yanıtlanması gereken sorular bulunmaktadır



*TEŐEKKÜR EDERİM*