|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Η εξέλιξη των σκευασμάτων ινσουλίνης  | PDF | Εκτύπωση | E-mail |

|  |
| --- |
| Τετάρτη, 07 Ιανουάριος 2009 11:27  |
| Μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης, η εξέλιξή της προχώρησε με σχετικά γρήγορα βήματα.Τον Αυγουστο του 1922 ένα ζευγάρι Δανών, ο August και η Marie Krogh φτάνουν στην Αμερική, προσκεκλημένοι του Yale University. Ο August Krogh είναι καθηγητής φυσιολογίας και κάτοχος του Nobel φυσιολογίας το 1920. Η Marie Krogh, γιατρός και η ίδια, ασχολείται με την έρευνα των μεταβολικών νοσημάτων. Η Marie Krogh πάσχει από διαβήτη και πείθει τον σύζυγό της να επισκεφθούν το πανεπιστήμιο του Toronto, όπου όπως είχε μαθευτεί, οι Banting και Best είχαν ανακαλύψει μια ορμόνη, την ινσουλίνη, που χρησιμοποιούνταν με επιτυχία στη θεραπεία των ατόμων με διαβήτη.Στην ουσία η άφιξη του Κroch στην Αμερική σηματοδοτεί την ίδρυση της Nordisc Insulinlaboratorium. To Νοέμβριο του 1922 ο August Krogh αποκτά το δικαίωμα να παράγει την ινσουλίνη στην πατρίδα του τη Δανία. Το Δεκέμβριο του 1922 ο Krogh μαζί με τον H.C. Hagedorn παρασκευάζουν μικρή ποσότητα ινσουλίνης από βόειο πάγκρεας και το Μάρτιο του 1923 θεραπεύονται οι πρώτοι ασθενείς στη Δανία. Το Φθινόπωρο του 1923 οι Αδελφοί Harald Pedersen (1878-1966) and Thorvald Pedersen (1887-1961) εργαζόμενοι στην εταιρεία Nordisc, έρχονται σε σύγκρουση με τον Hagedorn και αποχωρούν την Ανοιξη του 1924 λόγω διαφωνιών. Το 1925 ιδρύουν την δική τους ανεξάρτητη εταιρεία, την Novo Therapeutic Laboratorium. Eτσι καταφέρνουν και παρασκευάζουν δική τους ινσουλίνη και την περίφημη ?σύριγγα Νovo.?Το 1935, ο H.C. Hagedorn (1888-1971), στο Νοσοκομείο Steno Memorial της Δανίας, διαπιστώνει ότι η δράση της ινσουλίνης μπορεί να παραταθεί με την προσθήκη μιας πρωτείνης που λέγεται πρωταμίνη και προέρχεται από το σπέρμα της πέστροφας. H πρώτη ινσουλίνη που περιείχε πρωταμίνη κυκλοφόρησε στο εμπόριο το 1936 με το όνομα Leo Retard και θεωρήθηκε τόσο επαναστατική ώστε το 1937 ο «Πατριάρχης» της Διαβητολογίας E. Joslin (1870-1963) να γράψει από την Αμερική: «Η πρωταμίνη είναι η σπουδαιότερη εξέλιξη στη θεραπεία του διαβήτη μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1921». Το νέο προιόν είχε το μειονέκτημα ότι έπρεπε να προστίθεται σε αυτό ένα υγρό εξουδετέρωσης πριν τη χρήση.Λίγο αργότερα, δυο Καναδοί ερευνητές, ο D A Scott και ο A M Fisher, ανακαλύπτουν ότι η προσθήκη ψευδαργύρου και πρωταμίνης δημιουργεί ένα σταθερό σκεύασμα ινσουλίνης που απλά χρειάζεται ανατάραξη πριν την ένεση. Έτσι προέκυψε η Πρωταμινική Ψευδαργυρούχος Ινσουλίνη (Protamine Zinc Insulin-PZI). Το προιόν αυτό βγήκε στην αγορά από τη Novo το 1938 και προκαλεί την δικαστική δίωξη από την NordisK και τον Hagendorn που υποστηρίζουν ότι η Novo παρασκεύασε την ZPI με μέθοδο παντεταρισμένη από τη NordisK. Τελικά η Nordisk κερδίζει τη δικαστική διαμάχη και συμμετέχει στα κέρδη της Novo που προέρχονται από τις πωλήσεις της ZPI.Το 1946, ο Hagedorn, σε συνεργασία με την Εταιρεία Nordisk και τους ερευνητές C. Krayenbuehl και T. Rosenberg παρασκεύασαν κρυσταλλική πρωταμινική ινσουλίνη με παρατεταμένη δράση η οποία ήταν δυνατόν να αναμιχθεί με ταχείας δράση ινσουλίνη. Η Ισοφανική Ινσουλίνη πήρε το όνομα NPH συντομογραφία του όρου Neutral Protamine Hangedorn.Το 1953, ο K. Hallas Moller, σε συνεργασία με την Εταιρεία Novo της Δανίας, παρασκεύασαν τα εναιωρήματα της ψευδαργυρούχου ινσουλίνης με τα οποία κατορθώθηκε η δημιουργία σκευασμάτων με διάφορη διάρκεια δράσης (ινσουλίνες Semilente, Ultralente και Lente).Το 1961 παρασκευάζεται το πρώτο ουδέτερο διάλυμα ινσουλίνης, η ινσουλίνη Actrapid.Το 1968, κατορθώθηκε ο προσδιορισμός της δομής του μορίου της ινσουλίνης και καθορίστηκε η σειρά των αμινοξέων της. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι η βόεια ινσουλίνη διέφερε από την ανθρώπινη σε τρία αμινοξέα (Α8, Α10 και Β10), ενώ η διαφορά της χοίρειας ινσουλίνης από την ινσουλίνη του ανθρώπου ήταν στο τελευταίο αμινοξύ της Β αλυσίδας (B30, αλανίνη αντί θρεονίνη).Στη 10ετία του 1970, παρουσιάστηκαν τα πρώτα μείγματα ενδιάμεσης (ισοφανικής) και ταχείας δράσης ινσουλίνης και σήμερα, υπάρχει ένα μεγάλο φάσμα αυτών των μειγμάτων για την εξατομικευμένη θεραπεία των διαβητικών.Μέχρι το 1970 υπήρχαν ακόμη προσμείξεις στην ινσουλίνη, της τάξεως των 10.000 μερών ανά εκατομμύριο. Στη 10ετία του 1970, τα σκευάσματα υψηλής καθαρότητας (μονοσύστατες ινσουλίνες) αντικατέστησαν σιγά-σιγά τις παραδοσιακές ινσουλίνες. Οι προσμείξεις στις ινσουλίνες υψηλής καθαρότητας είναι μόνο 1 μέρος ανά εκατομμύριο.Από τα μέσα της 10ετίας του 1970, άρχισε η έρευνα για την παραγωγή ινσουλίνης ανθρώπινου τύπου με τη βοήθεια της γενετικής μηχανικής. Η ινσουλίνη αυτή δοκιμάστηκε το 1980 σε εθελοντές και το 1982 κυκλοφόρησε, η πρώτη βιοσυνθετική ανθρώπινη ινσουλίνη, που παρασκευάστηκε με ανασύνθεση του DNA του κυκλοβακτηριδίου, η Humulin της Εταιρείας Eli Lilly.Το 1982, η Εταιρεία NovoNordisc, παρασκεύασε (μετά από αντικατάσταση ενός αμινοξέος της μονοσύστατης χοίρειας ινσουλίνης) και κυκλοφόρησε την πρώτη ημισυνθετική ινσουλίνη ανθρώπινου τύπου (χρονικά η πρώτη ινσουλίνη ανθρώπινου τύπου εμπορικά διαθέσιμη).To 1985 η Novo δημιουργεί το πρώτο στυλό ινσουλίνης, το περίφημο NovoPen και εισάγει στην αγορά τις φύσιγγες PenfillΤο 1987, η ίδια Εταιρεία, άρχισε την παραγωγή βιοσυνθετικής ινσουλίνης με μεθοδολογία γενετικής μηχανικής, με ανασύνθεση του DNA, της κοινής ζύμης των αρτοποιών.Τον Ιανουάριο του 1989 ανακοινώνεται η συγχώνευση της Novo και της Nordisk σε μια εταιρεία με την επωνυμία Novo Nordisk A/S. Σχηματίστηκε έτσι ο μεγαλύτερος προμηθευτής ινσουλίνης στον κόσμο. Λίγο αργότερα, το 1992, τα δύο νοσοκομεία Steno και Hvidore συγχωνεύονται σε ένα με την επωνυμία Steno Diabetes Center . Την ίδια χρονιά η Novo Nordisk παρουσιάζει την πρώτη προγεμισμένη πένα ινσουλίνης, το NovoLet ενώ το 1993 παρουσιάζει τα νέου τύπου στυλό ινσουλίνης NovoPen 1,5 και λίγο αργότερα το NovoPen 3. Αλλά, η εξέλιξη της ινσουλίνης δεν σταματά εδώ. Πιο δραστικές και πιο ευέλικτες στη χρήση είναι σήμερα νέες μορφές ινσουλίνης τα λεγόμενα ανάλογα ινσουλίνης.Πρώτη τέθηκε στην κυκλοφορία από την εταιρεία Εli Lilly το 1996 η ινσουλίνη ταχείας δράσης lispro (Lys(B28), Pro(B29) και δεύτερη η ινσουλίνη Aspart ( ) από την εταιρεία ΝovoNordisc το 1999.To 2000 ένα νέο ανάλογο ινσουλίνης παρατεταμένης δράσης κυκλοφόρησε από την εταιρεία Aventis, η ινσουλίνη Glargine. |