



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101773473 A

(43) 申请公布日 2010.07.14

(21) 申请号 201010105952.1

(22) 申请日 2010.02.04

(71) 申请人 东北林业大学

地址 150040 黑龙江省哈尔滨市和兴路 26 号
东北林业大学

申请人 祖元刚

(72) 发明人 祖元刚 赵修华 祖柏实 祖述冲
李永 李庆勇 张宝友

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 2 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种纳米化胰岛素粉体的超临界反溶剂制备方法

(57) 摘要

一种纳米化胰岛素粉体的超临界反溶剂制备方法,其特征在于:启动 CO₂ 高压泵,将 CO₂ 以 10 ~ 25L/h 的流速注入高压结晶釜,使高压结晶釜的温度稳定在 35℃ ~ 45℃,压力稳定在 10 ~ 25MPa,达到超临界状态;将胰岛素浓度为 1 ~ 8mg/ml 的 DMSO 或 DMF 溶液,通过孔径为 100 ~ 300μm 的喷嘴以 1 ~ 20ml/min 的流速喷入高压结晶釜内,析出平均粒径低于 400nm 的纳米化胰岛素粉体,CO₂ 在高压结晶釜内继续运行至少半小时以干燥所形成纳米化胰岛素粉体;溶剂 DMSO 或 DMF 与 CO₂ 在压力为 5 ~ 6.5MPa 和温度为 25 ~ 50℃ 的分离釜内分离,DMSO 或 DMF 回收后再利用,CO₂ 气体直接循环使用。本方法所得纳米化胰岛素粉体表面光滑,粒度分布均匀,水溶性好,无溶剂残留,生产工艺无污染,成本低,得率高,易产业化。

1. 一种纳米化胰岛素粉体的超临界反溶剂制备方法,包括以下步骤:启动 CO_2 高压泵,将 CO_2 以恒定的流速注入高压结晶釜,使高压结晶釜的温度和压力稳定在超临界状态之上,用高压柱塞泵将胰岛素的 DMSO 或 DMF 溶液,通过孔径为 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ 的喷嘴以 $1 \sim 20\text{ml}/\text{min}$ 的流速喷入高压结晶釜内,析出平均粒径低于 400nm 的纳米化胰岛素粉体, CO_2 在高压结晶釜内继续运行至少半小时以干燥所形成纳米化胰岛素粉体;溶剂 DMSO 或 DMF 与 CO_2 在分离釜内分离, DMSO 或 DMF 回收后再利用, CO_2 气体直接循环使用。

2. 按照权力要求 1 所述的纳米化胰岛素粉体的超临界反溶剂制备方法,其特征在于, CO_2 注入高压结晶釜的流速为 $10 \sim 25\text{L}/\text{h}$ 。

3. 按照权力要求 1 所述的纳米化胰岛素粉体的超临界反溶剂制备方法,其特征在于,高压结晶釜的温度为 $35^\circ\text{C} \sim 45^\circ\text{C}$,压力为 $10 \sim 25\text{MPa}$ 。

4. 按照权力要求 1 所述的纳米化胰岛素粉体的超临界反溶剂制备方法,其特征在于,胰岛素的 DMSO 或 DMF 的浓度为 $1 \sim 8\text{mg}/\text{ml}$ 。

5. 按照权力要求 1 所述的纳米化胰岛素粉体的超临界反溶剂制备方法,其特征在于,分离釜压力为 $5 \sim 6.5\text{MPa}$,温度为 $25 \sim 50^\circ\text{C}$ 。

一种纳米化胰岛素粉体的超临界反溶剂制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物纳米化粉体制备的方法,特别涉及一种糖尿病治疗药物胰岛素的超临界反溶剂制备方法。

技术背景

[0002] 胰岛素是胰腺 β 细胞分泌的一种蛋白质类激素,具有降血糖的作用,自 1923 年开始应用于治疗糖尿病以来,已有 70 多年的历史。胰岛素由 A、B 两个肽链组成(图 1),其中 A 链有 11 种 21 个氨基酸,B 链有 15 种 30 个氨基酸,共由 26 种 51 个氨基酸组成,分子量约为 6000。它是机体内唯一降低血糖的激素,也是唯一同时促进糖原、脂肪、蛋白质合成的激素,作用机理属于受体酪氨酸激酶机制。胰岛素的等电点为 5.35-5.45,在水、乙醇、氯仿或乙醚中几乎不溶。根据给药途径划分,胰岛素制剂可分为注射剂、肺部吸入给药制剂、植入剂、口服或口腔黏膜吸收给药制剂、透皮制剂等,其中目前使用最为广泛是肌肉注射剂(包含无针注射剂)。并且肌肉注射剂一般为白色或类白色的混悬液,静置后分层,振摇后沉淀均匀分散,制剂中使用了较大的添加剂助悬,并且药物体内生物利用度较低。

[0003] 常规药物纳米粉体制备方法一般是球磨法和气流粉碎法,虽然可以达到药物的粒度,但能耗大,效率低,颗粒分布宽,易污染,不安全,易降解和破坏药物结构等缺点,难以制药。而超临界 CO_2 反溶剂法可以克服上述缺点,尤其适合易降解和破坏药物的纳米化。超临界 CO_2 流体反溶剂方法的工作原理是:将要制成超细粉体的固体溶质溶于一种有机溶剂配成溶液,选择超临界 CO_2 流体作为反溶剂,一般不能溶解溶液中的溶质,但能与溶剂互溶,当反溶剂与溶液接触时,反溶剂迅速扩散至该溶液,使其体积迅速膨胀,溶质在溶剂中溶解度瞬间下降至过饱和度,促使溶质结晶析出。该过程瞬间完成,形成纯度高、粒径分布均匀的超细粉体。通过选择合适的压力、温度、喷嘴孔径和流速等操作条件,可以控制析出的纳米化粉体的粒径与形状,具有无污染,成本低,得率高,易产业化的优点。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种药物纳米化粉体制备的方法,特别涉及一种糖尿病治疗药物胰岛素的超临界反溶剂制备方法。

[0005] 本发明所采用的技术方案是:启动 CO_2 高压泵,将 CO_2 以 10 ~ 25L/h 的流速注入高压结晶釜,使高压结晶釜的温度稳定在 35℃ ~ 45℃,压力稳定在 10 ~ 25MPa,达到超临界状态;将胰岛素浓度为 1 ~ 8mg/ml 的 DMSO 或 DMF 溶液,通过孔径为 100 ~ 300 μm 的喷嘴以 1 ~ 20ml/min 的流速喷入高压结晶釜内,析出平均粒径低于 400nm 的纳米化胰岛素粉体; CO_2 在高压结晶釜内继续运行至少半小时以干燥所形成纳米化胰岛素粉体;溶剂 DMSO 或 DMF 与 CO_2 在压力为 5 ~ 6.5MPa 和温度为 25 ~ 50℃ 的分离釜内分离,DMSO 或 DMF 回收后再利用, CO_2 气体直接循环使用。

[0006] 本发明的优点:

[0007] 1 本发明工艺流程简单,操作简便,重现性好,易于产业化生产。

[0008] 2 本发明所得纳米化胰岛素粉体平均粒径小、粒度分布窄且粒径和形状可控,无溶剂残留,表面光滑,流动性好,粉体品质高。

[0009] 3 本发明 CO₂ 可直接循环使用,溶剂回收后可再循环使用,生产成本低,得率高,对环境无污染。

附图说明

[0010] 附图 1 纳米化胰岛素粉体的超临界反溶剂的制备工艺流程示意图。

具体实施方案

[0011] 下面对本发明的实施例作进一步详细描述:启动 CO₂ 高压泵,将 CO₂ 以恒定的流速注入高压结晶釜,使高压结晶釜的温度和压力稳定在超临界状态之上,用高压柱塞泵将胰岛素的 DMSO 或 DMF 溶液,通过孔径为 100 ~ 300 μm 的喷嘴以 1 ~ 20ml/min 的流速喷入高压结晶釜内,析出平均粒径低于 400nm 的纳米化胰岛素粉体,CO₂ 在高压结晶釜内继续运行至少半小时以干燥所形成纳米化胰岛素粉体;溶剂 DMSO 或 DMF 与 CO₂ 在分离釜内分离,DMSO 或 DMF 回收后再利用,CO₂ 气体直接循环使用。

[0012] 所述的 CO₂ 注入高压结晶釜的流速为 10 ~ 25L/h。

[0013] 所述高压结晶釜的温度为 35℃ ~ 45℃,压力为 10 ~ 25MPa。

[0014] 所述胰岛素的 DMSO 或 DMF 溶液的浓度为 1 ~ 8mg/ml。

[0015] 所述的喷嘴孔径为 100 ~ 300μm。

[0016] 所述胰岛素的 DMSO 或 DMF 溶液喷入结晶釜的流速为 1 ~ 20ml/min。

[0017] 所述的分离釜 5 ~ 6.5MPa,温度为 25 ~ 50℃。

[0018] 实例 1:

[0019] 准确称取胰岛素 0.1g,溶于 100ml DMSO,注入溶液料筒 13。打开 CO₂ 阀门 5,启动高压 CO₂ 泵 3,高压结晶釜 6 内加压至 25Mpa,升温至 45℃,打开分离阀门 7 和溶液阀门 11,启动高压液体泵 12,通过孔径为 200μm 喷嘴 9,将胰岛素的 DMSO 溶液喷入高压结晶釜 6。继续通入 CO₂ 运行 50 分钟,关闭 CO₂ 阀门 5 和分离阀门 7,打开卸压阀门 10 卸压,得到平均粒径为 200nm 的纳米化胰岛素粉体。

[0020] 实例 2:

[0021] 准确称取胰岛素 0.8g,溶于 100ml DMSO,注入溶液料筒 13。打开 CO₂ 阀门 5,启动高压 CO₂ 泵 3,高压结晶釜 6 内加压至 15Mpa,升温至 40℃,打开分离阀门 7 和溶液阀门 11,启动高压液体泵 12,通过孔径为 150μm 喷嘴 9,将胰岛素的 DMF 溶液喷入高压结晶釜 6。继续通入 CO₂ 运行 70 分钟,关闭 CO₂ 阀门 5 和分离阀门 7,打开卸压阀门 10 卸压,得到平均粒径为 110nm 的纳米化胰岛素粉体。

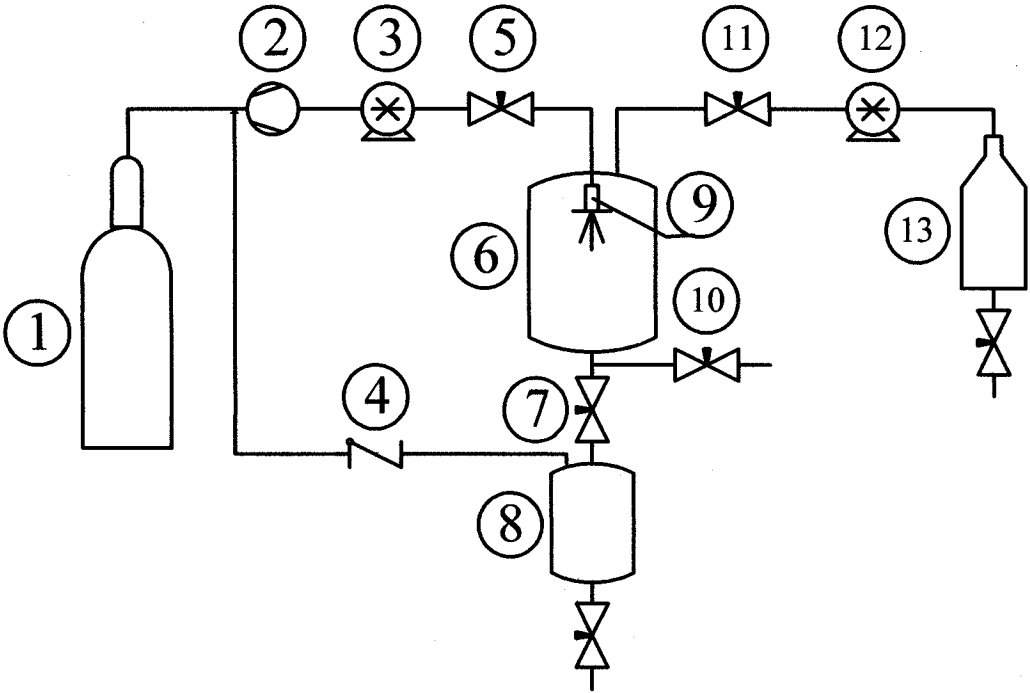


图 1