

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 38/28

A61K 9/00 A61P 3/10

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01115327. X

[43] 公开日 2001 年 10 月 24 日

[11] 公开号 CN 1318416A

[22] 申请日 2001.4.20 [21] 申请号 01115327. X

[71] 申请人 清华大学

地址 100084 北京市海淀区清华园

共同申请人 福仕生物工程有限公司

[72] 发明人 郑昌学 段明星 马红 钟厚生

[74] 专利代理机构 清华大学专利事务所

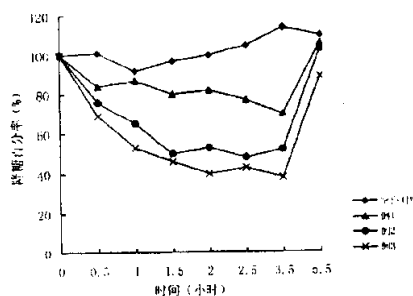
代理人 廖元秋

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图页数 1 页

[54] 发明名称 一种制备口服胰岛素油相制剂的方法

[57] 摘要

本发明属于生物药物的制备领域,包括将一定量的胰岛素溶解在酸性水相缓冲溶液中(A),再加入到亲水亲油平衡值为  $10 \leq HLB < 20$  的液态的非离子型表面活性剂溶液中,进行搅拌均匀混合成为溶液(B);再加入到亲水亲油平衡值为  $0 < HLB < 10$  的液态的油相或乳化剂中搅拌混合,成为油相制剂。本发明具有制备工艺简单,所需成本低等特点,并在口服时,能比较好的抵抗胃肠道酶的降解作用,容易吸收,发挥更好的降糖药效。



ISSN 1008-4274



## 权 利 要 求 书

1、一种制备口服胰岛素油相制剂的方法，其特征在于，包括以下步骤：

1) 将一定量的胰岛素溶解在水相缓冲溶液中，该溶液(A)的PH值为3-5，胰岛素的含量为0.01-0.5克/毫升；

2) 将上述含胰岛素的酸性溶液(A)加入到亲水亲油平衡值为  $10 \leq \text{HLB} < 20$  的液态的非离子型表面活性剂溶液中，或双亲性油酯中，或他们的混合液中；所述溶液(A)与这些表面活性剂，或双亲性油酯，或他们的混合液的比例可为1:5至1:50；该两种溶液在温度5-30℃下进行搅拌，使其均匀的混合在一起，成为一种透明的溶液(B)；

3) 将溶液(B)加入到亲水亲油平衡值为  $0 < \text{HLB} < 10$  的液态的油相中，或亲油性的乳化剂中，或油相与亲油性乳化剂的混合液中，使溶液(B)与其的比例为1:1至1:10，该两种溶液在5-30℃下搅拌混合，最终成为一种透明的油相制剂(C)，在4~10℃下保存；

4) 为了保持溶液的稳定，加入一定量的抗氧化剂。若抗氧化剂为脂溶性的，可直接加入到所述的第三步骤中的溶液中；若抗氧化剂为水溶性的，可在所述的制备第一步骤溶液中加入。

2、如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述的第二步骤中的表面活性剂，或双亲性油酯，或他们的混合液可采用以下一种或两种以上混合：十甘油单油酸酯、六甘油单月桂酸酯、十甘油单辛酸酯、聚乙二醇-8-甘油辛酸/癸酸酯、聚甘油-6-二油酸酯、吐温80、磷脂及糖脂，胆酸及其盐生物表面活性剂。

3、如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第二步的搅拌速度可为200~2000转/分，搅拌时间可为0.5-5小时；

4、如权利要求1所述的方法，其特征在于，所说的第3步骤中的亲油性溶液可为：三甘油辛酸/癸酸酯、甘油辛酸/癸酸酯、甘油油酸酯、甘油亚油酸酯、聚甘油-3-油酸酯、聚乙二醇-6-甘油单油酸酯、聚乙二醇-6-甘油亚油酸酯、司盘80、聚乙二醇4-甘油辛酸/癸酸酯等。

5、如权利要求1所述的方法，其特征在于，所说的第三步的搅拌温度可为5-30℃，搅拌速度可为200~2000转/分，搅拌时间可为0.5~5小时。

6、如权利要求1所述的方法，其特征在于，所说的抗氧化剂的加入量可为0.01%~0.1%；所说的抗氧化剂可为  $V_p$ ， $V_c$ ，半胱氨酸，没食子酸酯，叔丁基对苯二酚等。



# 说明书

## 一种制备口服胰岛素油相制剂的方法

本发明属于生物药物的制备技术领域，特别涉及制备口服多肽蛋白质药物制剂的新工艺。

许多生物药物，如胰岛素、人生长激素、降钙素、溶栓酶等都是以注射的途径给药。特别是有的药物，如胰岛素需要每天注射，多者一天要注射 3—4 次，给病人造成极大的痛苦与不便，因此将其制成口服制剂便成为人们追求的目标。如果在此方面有所突破，将会产生巨大的社会和经济效益，据美国《New Scientists》报估计，其年经济效益可达 60 亿美元。但直接将这些生物药物口服，由于胃肠道内酶的降解消化及肠道的吸收屏障，使其利用度很低，小于 0.5%，为此有人将胰岛素用脂质体包裹起来，以抵抗酶的降解作用，但由于其吸收性差，大大影响了口服时的药效；也有人将胰岛素用  $\alpha$ -氰基丙烯酸酯做成微囊，希望胰岛素包在疏水的囊腔中。实验证明，胰岛素并不在微囊的囊腔，而是分布在微囊的表面。尽管这种微囊在一定程度上具有抗酶水解的作用，但由于动物的个体差异使得其重复性较差，还不能作为真正的药物制剂应用。还有的研究者将胰岛素溶解在疏水溶剂中或油相中，制成口服制剂。但总的来说制备工艺都比较复杂。如英国专利（专利号：WO 95/13795，WO 97/34581）中在把胰岛素溶入油相制剂中时，要采用旋转蒸发，喷雾干燥，或者在低于零下 40℃ 的冷凝器温度及小于 0.1 毫巴的真空下冷冻干燥两夜等方法去除亲水性溶剂，这一方面限制了生产的规模，另一方面也增大了成本。

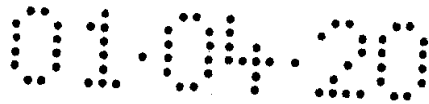
本发明的目的是为克服已有技术的不足之处，提出一种制备口服胰岛素油相制剂的方法，具有制备工艺简单，容易实现，所需成本低等优点，采用本发明制备的口服胰岛素油相制剂在口服时，能比较好的抵抗胃肠道酶的降解作用，且容易吸收，发挥更好的降糖药效。

本发明提出的一种制备口服胰岛素油相制剂的方法，其特征在于，包括以下步骤：

(1) 将一定量的胰岛素溶解在水相缓冲溶液中，该溶液(A)的 PH 值为 3-5，胰岛素的含量为 0.01-0.5 克/毫升；

(2) 将上述含胰岛素的酸性溶液(A)加入到亲水亲油平衡值 (HLB: Hydrophile-Lipophile Balance) 为  $10 \leq \text{HLB} < 20$  的液态的非离子型表面活性剂溶液中，或双亲性油酯中，或他们的混合液中；所述溶液(A)与这些表面活性剂，或双亲性油酯，或他们的混合液的比例为 1:5 至 1:50；该两种溶液在温度 5—30℃ 下进行搅拌，使其均匀的混合在一起，成为一种透明的溶液(B)；

(3) 将溶液(B)加入到亲水亲油平衡值为  $0 < \text{HLB} < 10$  的液态的油相中，或亲油性的乳化剂中，或油相与亲油性乳化剂的混合液中，溶液(B)与它的比例为 1:1 至 1:10，使该两种溶液在温度 5—30℃ 下搅拌混合，最终成为一种透明的油相制剂(C)，在 4~10



℃下保存;

(4) 为了保持溶液的稳定, 加入一定量的抗氧化剂. 若抗氧化剂为脂溶性的, 可直接加入所述的第三步骤中的溶液中; 若抗氧化剂为水溶性的, 可在所述的制备第一步骤溶液中加入。

所述的第二步骤中的表面活性剂, 或双亲性油酯, 或他们的混合液可采用以下一种或两种以上混合: 十甘油单油酸酯 (HLB=12.9)、六甘油单月桂酸酯 (HLB=13.5)、十甘油单辛酸酯 (HLB=16)、聚乙二醇-8-甘油辛酸/癸酸酯 (HLB=14)、聚甘油-6-二油酸酯 (HLB=10)、吐温 80 (HLB=15.4)、磷脂及糖脂, 胆酸及其盐等生物表面活性剂等;

所述第二步的搅拌速度可为 200—2000 转/分, 搅拌时间可为 0.5—5 小时;

所说的第三步骤中的亲油性溶液或乳化剂可为: 三甘油辛酸/癸酸酯 (HLB=1)、甘油辛酸/癸酸酯 (HLB=3)、甘油油酸酯 (HLB=3)、甘油亚油酸酯 (HLB=3)、聚甘油-3-油酸酯 (HLB=6)、聚乙二醇-6-甘油单油酸酯 (HLB=4)、聚乙二醇-6-甘油亚油酸酯 (HLB=4)、司盘 80 (HLB=4.3)、聚乙二醇 4-甘油辛酸/癸酸酯 (HLB=5) 等;

所说的第三步的搅拌温度可为 5—30℃, 搅拌速度可为 200~2000 转/分, 搅拌时间可为 0.5~5 小时;

所说的抗氧化剂的加入量可为最终溶液的 0.01%~0.1%; 所说的抗氧化剂可为  $V_c$ ,  $V_c$ , 半胱氨酸, 没食子酸酯, 叔丁基对苯二酚等。

所说的油相制剂可以直接用来口服, 也可以将其装入胶囊中, 制成液体的胶囊制剂 (此胶囊可为软胶囊, 也可以为液体硬胶囊)。也可以与一些固体的赋形剂混合。如淀粉, 糊精, 乙基纤维素, 单硬脂酸酯等, 制成固体片剂或固体颗粒胶囊制剂口服。

本发明还可用于其它多肽蛋白质药物的油相制剂的制作。

本发明所述方法具有制备工艺简单, 容易实现, 所需成本低等特点, 该方法采用毒性小, 口服安全的分散剂及油相等材料, 使胰岛素均匀的分散溶解到油相中, 最终成为一种透明的胰岛素油相制剂。采用该方法制成的油相制剂体外实验表明, 它在不同的 pH(2 - 11) 溶液中, 都能发生乳化作用, 并且胰岛素基本上仍然包裹在油中而不进入水相。因此在口服时, 能比较好的抵抗胃肠道酶的降解作用, 且容易吸收, 发挥更好的降糖药效。

图 1 为糖尿病大鼠口服本发明所制备的胰岛素油相制剂后的降糖效应曲线图。

实施例 1:

1. 在 5ml pH=4 的溶液中加入胰岛素 0.5g, 使其溶解 (溶液 A);
2. 取吐温 80 2ml, 十甘油单辛酸酯 23ml, 混合均匀, 然后将溶液 A 加入混合, 搅拌均匀。搅拌速度: 800 转/分; 时间: 2 小时; 温度: 20℃ (溶液 B);
3. 取甘油油酸酯 70ml, 将上述 B 溶液加入混合成 100ml。搅拌速度: 800 转/分; 时间: 3 小时; 温度: 20℃ (C 溶液);
4. 在 C 溶液中加入没食子酸丙酯 60  $\mu$  l, 混合均匀, 存放于冰箱中冷藏。

实施例 2:

1. 在 5ml pH=4 的溶液中加入 1g 胰岛素, 50mg  $V_c$ , 使其溶解 (A 溶液);

2. 取聚乙二醇-8-甘油辛酸/癸酸酯 40ml，将 A 溶液加入混合成 45ml 左右。搅拌速度：1500 转/分；时间：2 小时；温度：24℃（B 溶液）；

3. 取聚甘油 3 油酸酯 27.5 ml，聚乙二醇-6-甘油单油酸酯 27.5ml，混合成 55ml 溶液，然后将 B 溶液与该混合液在下列条件下混合，搅拌速度：1500 转/分；时间：2 小时；温度：24℃（C 溶液），存放于冰箱中冷藏。

#### 实施例 3:

1. 在 4ml pH=4 的溶液中加入 0.8g 胰岛素,使其溶解 (A 溶液)；

2. 取聚乙二醇-8-甘油辛酸/癸酸酯 20ml，将 A 溶液加入搅拌混合成 24ml。搅拌速度：500 转/分；时间：2.5 小时；温度：18℃（B 溶液）；

3. 取聚甘油-3-油酸酯 76ml，将 B 溶液加入搅拌混合成 100ml，500 转/分；时间：3 小时；温度：18℃（C 溶液）；

4. 在 C 溶液加入 80  $\mu$ l  $V_E$  并混合均匀，存放于冰箱中冷藏。

上述实施例的方法制备的口服胰岛素油相制剂经过动物实验：糖尿病大鼠 (n = 10) 口服 (25 IU/Kg 体重) 后的降糖效应如图 1 所示。

01.04.20

说明书附图

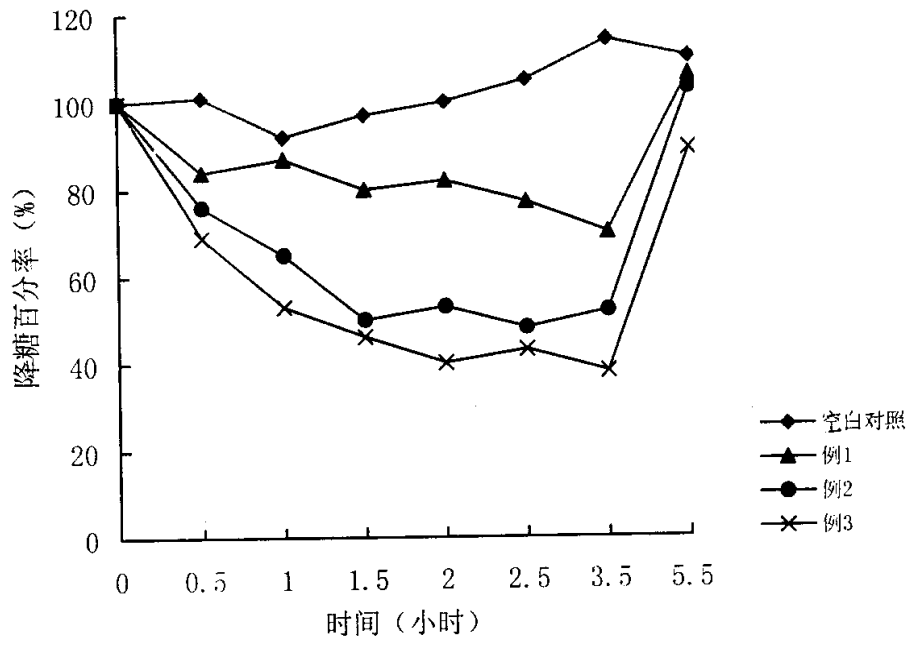


图 1