RRPC90091237 (5 .P)

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

口服疫苗及蛋白藥物之製劑研發-微乳劑作為口服疫苗及蛋白藥物製劑之研發(3/3)

The Study on the Use of Microemulsion Systems as the Carrier of Oral Vaccine and Protein Drugs (3/3)

計畫編號：NSC 90-2320-B-038-061
執行期限：90 年 8 月 1 日至 91 年 7 月 31 日
主持人：許明照　臺北醫學大學藥學研究所

一、中文摘要

利用 Captex 300、Vitamin E-TPGS、Tween 80 及水所組成的微乳液劑具有長期安定之特性。以此處方組成所配製的胰島素微乳液劑可以有效地保護胰島素避免胃酸的降解並延長其在 4℃與室溫儲存下的安定性，顯示此處方製劑口服投予之潛力。

關鍵詞：微乳劑、胰島素

Abstract

Microemulsions composed of Captex 300, Vitamin E-TPGS, Tween 80 and water were stable for long periods. The test microemulsion formulations were demonstrated to be promising for oral delivery of insulin based on the results of stability tests and acid-protection efficiency.

Keywords: microemulsion, insulin

二、緣由與目的

微乳液劑為一種自發性乳液系統，具有易於製備與長期安定之先天優點，對於蛋白性藥物在胃腸道之保護也有相當程度的效果，又可藉由長鏈脂肪酸之添加而增加載體由淋巴系統之吸收作用，進而提高疫苗或蛋白藥物之口服生體可用率及降低毒性。

延續之前的實驗計畫，選擇以 Captex 300/TPGS/Tween 80/H_2O 作為微乳液劑之處方組成，並以此為蛋白性藥物-胰島素之載體。評估所製備的胰島素微乳液劑於 4℃及室溫儲存條件時之長期安定性。口服製劑在腸道吸收前必須先經過胃，為了瞭解微乳液劑對胰島素於胃酸的保護作用，乃利用 0.1 N 鹽酸溶液與胰島素微乳液劑混合並於各時間點分析胰島素的含量。

三、結果與討論

Figure 1 為 Captex 300/TPGS/Tween 80/H_2O 所組成的三相圖，選用之胰島素微乳液劑之比例為 Captex 300/TPGS-Tween 80/Insulin = 20/70/10，胰島素乃溶於磷酸鹽(0.05M, pH 7.4)中，而 TPGS 與 Tween 80 之比例為 2/1、1/1 及 1/2。所配製得到之微乳液劑之結果與相圖一致，屬油包水型之微乳液劑。

所選擇的胰島素微乳液劑試驗處方於安定性試驗期間顯示其外觀(包括澄清度與黏度)並無明顯改變，亦無分層現象產生。在 Figure 2 中顯示三組胰島素微乳液劑於 4℃儲存 5 個星期，仍可維持含量約 95%，而儲存在磷酸鹽緩衝溶液之胰島素溶液卻已降解至 73%。室溫下所儲存的胰島素微乳液劑於 3 星期，仍可保留 80%以上，至 5 星期時仍保有 60%以上。反觀磷酸鹽緩衝溶液之胰島素在室溫儲存第三天已降解至

53%左右，第 7 天則已測不到胰島素之存在。由此可得知藉由微乳液劑可以有效地延長胰島素之保存期。

由 Figure 3 可得知微乳液劑可以有效地保護胰島素於 0.1N 鹽酸溶液中(37℃)至少可達 4 小時，而存在於磷酸鹽緩衝溶液之胰島素於 4 小時內降解至 34%。由此抗酸之安定性試驗可證實以微乳液劑作為胰島素之載體可以有效地保護其避免胃酸之降解。

四、計畫成果自評

在安定性試驗中可以證實以 Captex 300、TPGS、Tween 80 及磷酸鹽緩衝液所組成的微乳液劑可以有效地保護胰島素避免胃酸的降解並延長其於室溫下之儲存時間。然而此結果並不代表其具有實際之口服生理活性；因此需進一步評估其吸收及其效能。實驗持續進行以 Caco-2 cells 作為胰島素微乳液劑之吸收評估，並藉由動物實驗了解其降血糖之藥物動力學及藥效學，以確立其是否以口服方式投予胰島素微乳液劑可以有效地控制糖尿病患者的血糖值。

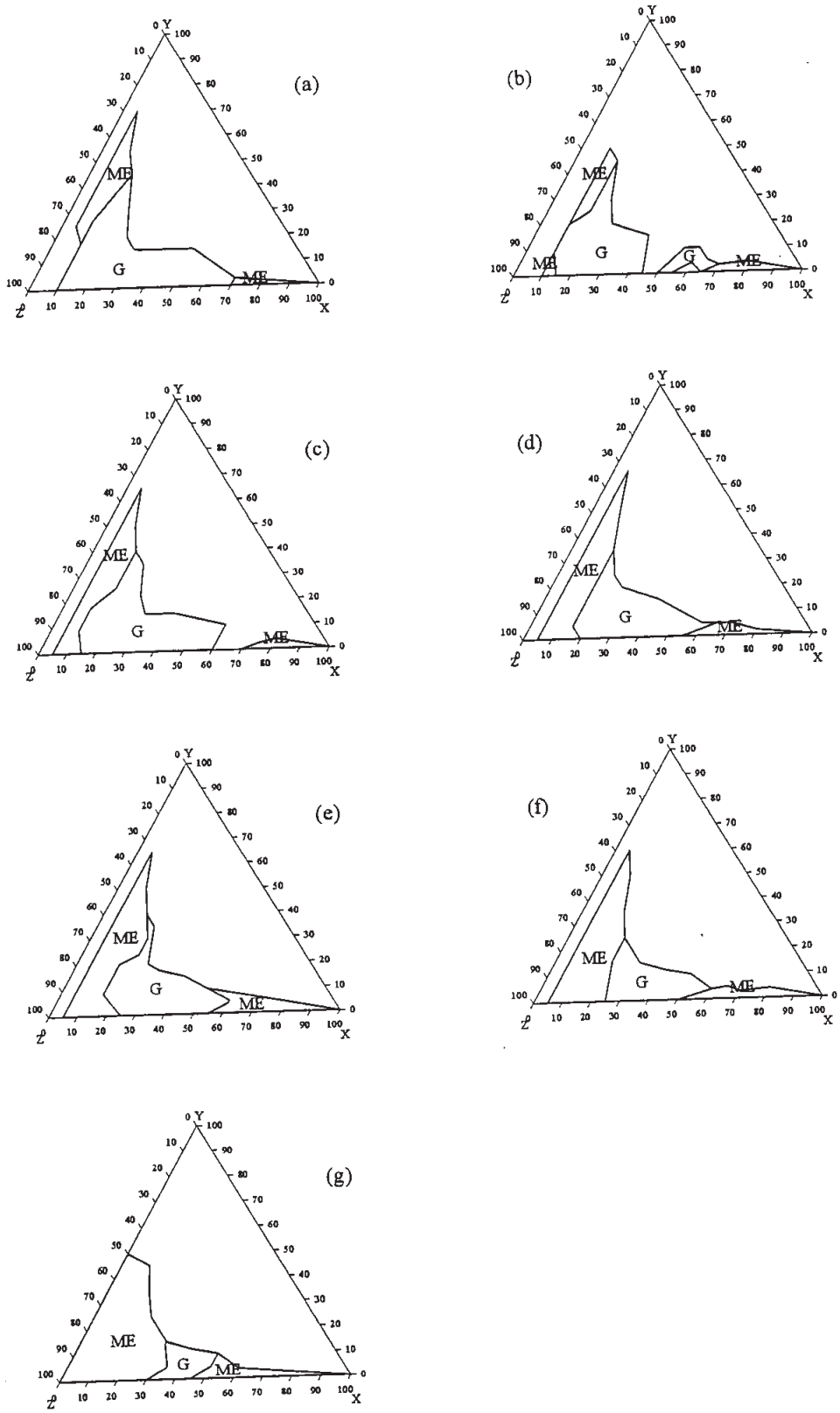

Figure 1. Phase diagrams of Captex 300/TPGS/Tween 80/H_2O system. X: H_2O; Y: Captex 300; Z: TPGS/Tween 80 = (a) 1/0, (b) 4/1, (c) 2/1, (d) 1/1, (e) 1/2, (f) 1/4, (g) 0/1. G: transparent gel; ME: microemulsion.

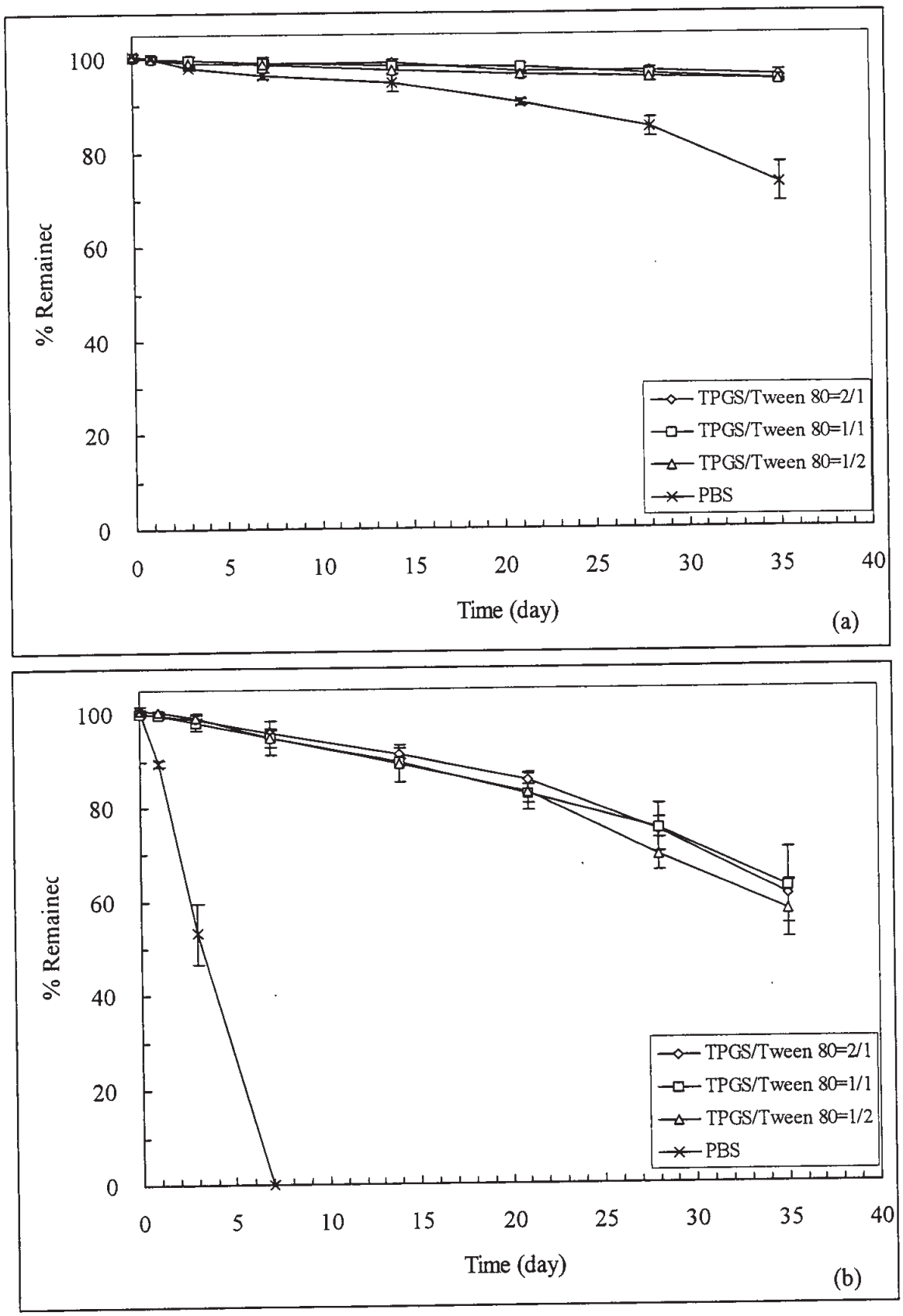

Figure 2. Stability of insulin in a typical microemulsion formulation during storage at 4℃ and room temperature (n=3). (a) 4℃, (b) room temperature.

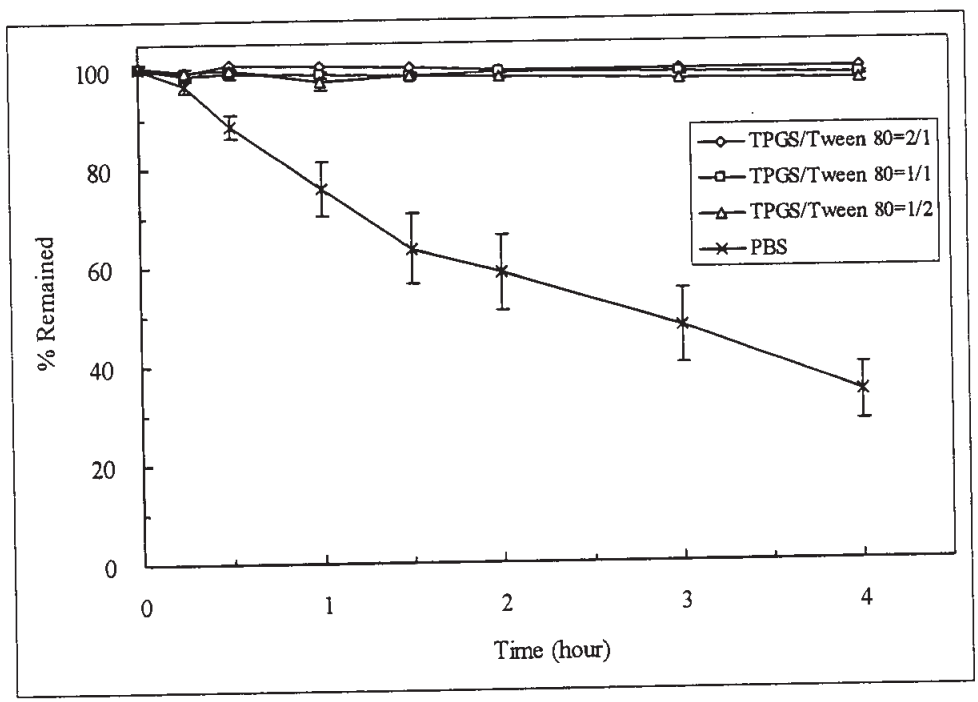

Figure 3. Stability of insulin in microemulsion formulation dissolved in 0.1N HCl at 37℃ (n=3).