

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200910033603.0

[45] 授权公告日 2010年3月24日

[11] 授权公告号 CN 100594929C

[22] 申请日 2009.6.24

[21] 申请号 200910033603.0

[73] 专利权人 薛南荣

地址 210007 江苏省南京市白下区光华门  
外海福巷71号西区32-1

[72] 发明人 薛南荣 何执静

[56] 参考文献

CN101309668 2008.11.19

CN1335182 2002.2.13

审查员 潘爱辉

[74] 专利代理机构 南京众联专利代理有限公司  
代理人 王荷英

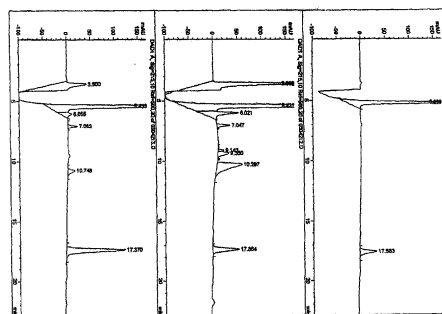
权利要求书1页 说明书16页 附图2页

[54] 发明名称

口服胰岛素药物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种治疗 II 型糖尿病的口服胰岛素药物，含有胰岛素、一级胆酸、卵磷脂、胆固醇和胆红素，各组分的重量份为：胰岛素 1 重量份、一级胆酸 30 ~ 100 重量份、卵磷脂：100 ~ 300 重量份、胆固醇：1 ~ 3 重量份、胆红素 0.08 ~ 0.8 重量份、胆酸 50 重量份。本发明按仿生学配制出符合机体的生理特点的胰岛素药物，并通过动物实验及临床试验，证实了用本发明胰岛素药物经口服途径给药，对 II 型糖尿病具有确切的疗效。本药物符合机体的生理特点，可使血糖 24 小时保持相对平稳，不会出现低血糖反应，并在降低血糖的同时，同时还会使 II 型糖尿病患者体内卵磷脂减少、胆酸代谢紊乱得到逐渐的纠正，对 II 型糖尿病所引发的并发症有防治作用。



1. 口服胰岛素药物，其特征是含有胰岛素、一级胆酸、卵磷脂、胆固醇和胆红素，各组分的重量份为：胰岛素 1 重量份、一级胆酸 30~100 重量份、卵磷脂 100~300 重量份、胆固醇 1~3 重量份、胆红素 0.08~0.8 重量份、胆酸 50 重量份。

2. 根据权利要求 1 所述的口服胰岛素药物，其特征是所说一级胆酸包含牛磺胆酸钠、甘氨酸、鹅脱氧牛磺胆酸和/或鹅脱氧甘氨酸。

3. 根据权利要求 2 所述的口服胰岛素药物，其特征是所说的一级胆酸为：牛磺胆酸钠 10~30 重量份和甘氨酸 20~70 重量份。

4. 根据权利要求 1 所述的口服胰岛素药物，其特征是含有 0.2~1 重量份二级胆酸为胆酸和/或脱氧胆酸。

5. 根据权利要求 1 所述的口服胰岛素药物，其特征是所说胰岛素是从哺乳动物胰腺提取并纯化的胰岛素或经修饰的胰岛素或基因重组的人胰岛素。

6. 根据权利要求 1 所述的口服胰岛素药物，其特征是所说卵磷脂是蛋黄卵磷脂或大豆卵磷脂。

7. 根据权利要求 1 或 2 或 3 或 4 或 5 或 6 所述的口服胰岛素药物，其特征是含有抗氧化防腐剂鱼精蛋白、山梨酸钾、维生素 E 或苯酚。

8. 权利要求 1 的口服胰岛素药物的制备方法，其特征是一级胆酸、卵磷脂、胆红素和胆固醇浸泡于体积浓度为 5%~50%的乙醇溶液中，搅拌使之溶解成微乳系统；将胰岛素粉用弱碱液溶解成溶液，加入微乳系统中，充分混合均匀，再加双蒸水至胰岛素浓度为 8U / 毫升；在 35—120℃温度下，水浴 2-4 次，每次 30 分钟—1.5 小时，温度逐次提高；水浴后，加适量抗氧化剂，放置 4℃，过夜；离心 1000rpm, 5-10 分钟，弃沉淀，得上清液为淡黄色、透明状，低粘度的口服胰岛素药液。

9. 根据权利要求 8 所述的口服胰岛素药物的制备方法，其特征是所说的弱碱液溶为醋酸钠、氨水、碳酸氢钠溶液。

## 口服胰岛素药物及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种治疗 II 型糖尿病的口服胰岛素药物及其制备方法。

### 技术背景

胰岛素 (insulin, Ins.) 作为降血糖的生化药用于治疗糖尿病已有 88 年历史, 迄今仍为胰岛素依赖型糖尿病 (IDDM) 患者的首选药, 亦是越来越多的非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 患者的必不可少的药物。目前临床治疗更倾向于对 II 型糖尿病 (2DM) 患者尽早使用胰岛素, 这样可使胰岛细胞得到修复, 同时更好的减少糖尿病所引起的并发症。但由于胰岛素是多肽类药物, 会被肠胃道的蛋白水解酶降解而不被吸收, 所以口服途径的治疗几乎是无效的, 为此, 临床常用胰岛素针剂 (iv 与 hip 两种) 治疗。除速效型针剂需要每餐饭前 30 分钟注射, 中长效剂注射最长间隔时间也只有 36 小时, 用药的不便与痛苦, 使很多 NIDDM 病人拒绝使用胰岛素治疗。这造成作为糖尿病并发症的肾病的发病率越来越高, 以至目前慢性肾衰而需血液透析的病人中, 因糖尿病而并发肾病的病人占 50% 左右或更多。此外, 患者长期注射胰岛素药, 还会产生许多不良反应, 如胰岛素浮肿、低血糖、肥大性脂肪营养不良及皮下脂肪萎缩等。鉴于以上情况, 研制使用方便, 疗效确切, 安全可靠的胰岛素新剂型是目前国际、国内医药界共同关注的课题。口服胰岛素的研制已有 40 余年的历史。目前国内外有关胰岛素口服制剂的研究大多围绕在寻找胰岛素的稳定剂, 吸收促进剂及以高分子作为载体, 并加入蛋白酶抑制剂的微囊、微球、脂质体或复乳等, 但这些制剂普遍存在的问题是吸收差, 生物利用度低。从发现胰岛素以来, 迄今为止, 人们都认为, 因消化道内的蛋白降解酶可使胰岛素失活, 因此认为哺乳动物消化道内 (确切地说是肠道) 不可能存在有生物活性的胰岛素。人们千方百计从防蛋白酶降解, 避开肝脏第一关卡效应的角度出发, 设计了各种非注射的胰岛素制剂, 如各种方式包被的口服胰岛素、喷雾吸入给药、滴眼、滴鼻、直肠给药等的胰岛素, 但都未成功。口服胰岛素的研制现状报道虽多, 应用却难, 至今尚未见到实际应用临床的报道。主要原因是: 对蛋白酶降解抑制剂和促吸收剂的研究尚未见突破性进展, 口服胰岛素的生物利用度低, 不及注射剂量的 20%, 同时稳定性的问题亦不能解决。这是长久以来口服胰岛素不能面市的主要原因。

在较长一段时间里, 人们用次级胆酸作为胰岛素的促吸剂, 其效果优于常用的促吸剂

如吐温、氮酮等物质，但因纯化的次级胆酸对肠粘膜细胞的损伤，而影响其使用。

## 发明内容

本发明的目的是提供一种治疗 II 型糖尿病的口服胰岛素药物，以改变长期以来胰岛素针剂治疗的痛苦和不便，使 II 型糖尿病患者能以方便、无痛苦的给药方式尽早使用胰岛素治疗。本发明还提供该口服胰岛素药物的制备方法。

本口服胰岛素药物含有胰岛素、一级胆酸、卵磷脂、胆固醇和胆红素，各组分的重量份为：胰岛素 1 重量份、一级胆酸 30~100 重量份、卵磷脂 100~300 重量份、胆固醇 1~3 重量份、胆红素 0.08~0.8 重量份、胆酸 50 重量份。

所说的一级胆酸包含牛磺胆酸钠、甘氨酸胆酸、鹅脱氧牛磺胆酸和/或鹅脱氧甘氨酸胆酸，优选为牛磺胆酸钠 10~30 重量份，甘氨酸胆酸 20~70 重量份。

本口服胰岛素药物还含有 0.2~1 重量份的二级胆酸，它为胆酸和/或脱氧胆酸。

所说胰岛素是从哺乳动物胰腺提取并纯化的胰岛素或经修饰的胰岛素或由基因重组的人胰岛素粉，已商品化，可购得。

所说卵磷脂是蛋黄卵磷脂或大豆卵磷脂。

本口服胰岛素药物还含有适量抗氧化防腐、保鲜剂选自鱼精蛋白、山梨酸钾、维生素 E 或苯酚

上述一级胆酸和二级胆酸均从哺乳动物胆汁中提取，已商品化，可购得。

本发明提供口服胰岛素药物的制备方法，按以下步骤：

一级胆酸、卵磷脂、胆红素 和胆固醇浸泡于体积浓度为 5%~50%(v/v)的乙醇溶液中，搅拌使之溶解成微乳系统；将胰岛素粉用弱碱液溶解，加入上述的微乳系统中，混合均匀，再加双蒸水至胰岛素浓度为 8U / 毫升；在 35—120℃温度下，水浴 2-4 次，每次 30 分钟—1.5 小时，温度逐次提高；水浴后，加适量抗氧化剂，放置 4℃，过夜；离心 1000rpm, 5-10 分钟，弃沉淀，得上清液为淡黄色、透明状，低粘度的口服胰岛素药液。

所说的弱碱液溶为醋酸钠、氨水、碳酸氢钠溶液。

本发明口服胰岛素药物中，表面活性剂一级胆酸（或还含有二级胆酸）、乳化剂卵磷脂及水、脂等组分作为胰岛素载体，在适当的比例下，与胰岛素形成一种透明、低粘度、各向同性且热力学稳定的油水混合系统。作为药物载体可同时增溶不同溶解性能的成分，分散性能好，利于吸收，大大提高了胰岛素的生物利用度。这种自微乳系统非常符合哺乳动物消化道的生理内环境。有很好的抗蛋白酶降解的作用，易吸收。它不但能可靠降

低血糖，且在单用本药时，不会发生低血糖反应。同时，本品不但能降低血糖，对 II 型糖尿病的并发症亦有很好的防治作用。

本口服胰岛素药物是基于发明人通过试验（见实施例 1）发现了哺乳动物消化道内确实存在有生物活性的胰岛素的基础上，按仿生学的方法配制而成，并已在动物实验和小量临床试验中获得成功。也就是说，本发明消除了长期以来认为消化道内的蛋白降解酶可使胰岛素失活，从而哺乳动物消化道内（确切地说是肠道）不可能存在有生物活性的胰岛素的偏见，按仿生学配制出符合机体的生理特点的胰岛素药物，并通过动物实验及临床试验，证实了用本发明胰岛素药物经口服途径给药，对 II 型糖尿病具有确切的疗效。正因为本制剂的配方非常符合机体的生理特点，因此使 II 型糖尿病患者体内卵磷脂减少、胆酸代谢紊乱得到逐渐的纠正。采用本口服胰岛素药物可免除患者每天注射的痛苦，服用方便，疗效可靠，口服剂量小，一般每天的服用量不超过 1 毫克（27 单位）左右。每次服用 4-8 单位，每天 1-3 次（按病情轻重不同服用）。应用本制剂后，可使血糖 24 小时保持相对平稳，不会出现低血糖反应，并在降低血糖的同时，II 型糖尿病所引起的各种不适如四肢发麻、触电感，眼分泌物增多，胸闷不适等症状也得到缓解；可使体重减轻，血脂下降，血压平稳，对 II 型糖尿病所引发的并发症有防治作用。

#### 附图说明

图 1 是胰岛素高效液相色谱分离图。

图 2 是从猪胆囊胆汁中分离出的胰岛素的质谱图。

#### 具体实施方式

##### 实施例 1 猪胆囊胆汁中提取的胰岛素的活性试验

##### 一、用同位素放射免疫的方法证实猪胆汁中胰岛素和 C 肽

动物标本：共取 1000 个生猪胆囊的胆汁，分数次，用同位素放射免疫的方法检测胆汁中放免胰岛素和 C 肽，分别取其平均值为：

猪胆囊胆汁中放免胰岛素的平均值： $400 \pm 60$  iu/ml

放免 C 肽 的平均值： $21 \pm 5$  ng/ml

##### 二、胆囊胆汁提取胰岛素高效液相色谱分离图与标准纯胰岛素的比较（见图 1）

图 1 的上图是标准纯胰岛素液相色谱图，中图是猪胆囊胆汁中提取的胰岛素液相色谱图，下图是标准纯胰岛素与猪胆囊胆汁胰岛素混合物的液相色谱图；从图 1 可见，猪胆汁提取的胰岛素与标准纯胰岛素有相同的出峰保留时间，并且标准纯胰岛素与猪胆囊胆汁胰岛素混合物的峰高是二者峰高的叠加。

三、从胆汁中分离出胰岛素，经质谱分析，证实的分子量为 5779 D ，质谱图如图 2。

四、从猪胆汁中分离并纯化的胰岛素生物活性的检测

体重为 18~26 克的昆明种小鼠 41 只，雌雄各半。分三组：空白对照组 10 只，普通胰岛素组 11 只，胆汁中提取胰岛素组 20 只。

空白组：每只动物腹腔注射 PH 7.3 的双蒸水 0.5ml。

胰岛素组：每只动物腹腔注射胰岛素液 0.5ml，含胰岛素 16 $\mu$ U。

胆汁提取胰岛素组：每只动物腹腔注射从胆汁中提取的胰岛素液 0.5ml，含胰岛素 9 $\mu$ U。

三组动物均在腹腔注射前和注射后 2 小时测血糖，分别如表 1、表 2、表 3。

表 1 对照组：注射 PH 7 双蒸水 0.5ml/20g

序号	性别	体重	注射前血糖	注射后血糖
1	♀	20.2	7.7	6.8
2	♀	18.1	6.9	5.9
3	♀	20.5	4.2	3.4
4	♀	18.6	6.2	8.9
5	♀	18.7	7.1	7.6
6	♂	21.3	7.9	8.4
7	♂	18.9	7.5	6.3
8	♂	20.8	9.1	8.9
9	♂	21.4	6.1	6.7
10	♂	20.9	7.9	6.3

表 2 医用胰岛素组：注射医用胰岛素 16 $\mu$ U/0.5ml/20g

序号	性别	体重	注射前血糖	注射后血糖
1	♀	21.0	6.2	1.6
2	♀	18.8	5.7	1.8
3	♀	19.0	8.3	1.0
4	♀	17.3	5.6	2.6
5	♀	21.3	6.3	3.6
6	♀	20.1	7.9	6.9
7	♂	21.4	7.4	6.9
8	♂	22.0	6.7	7.2
9	♂	20.5	7.6	2.4
10	♂	22.0	7.3	9.8
11	♂	21.0	6.3	5.9

表3 胆汁提取胰岛素组：注射胆汁提取的胰岛素 9 $\mu$ U/0.5ml/20g

序号	性别	体重	注射前血糖	注射后血糖
1	♀	17.9	4.7	3.2
2	♀	20.8	5.7	3.1
3	♀	18.7	5.2	3.1
4	♀	19.2	6.6	5.2
5	♀	24.7	7.6	3.3
6	♀	20.0	7.3	5.0
7	♀	17.9	6.1	3.1
8	♀	21.1	6.3	5.2
9	♀	22.6	8.0	3.4
10	♀	18.7	7.3	2.7
11	♂	19.6	5.6	4.1
12	♂	26.9	10.8	6.6
13	♂	20.6	6.1	3.6
14	♂	27.5	9.9	7.3
15	♂	19.5	7.4	3.3
16	♂	20.4	6.3	4.9
17	♂	26.8	9.4	6.7
18	♂	23.4	8.9	4.2
19	♂	25.5	8.7	6.1
20	♂	26.3	8.0	4.4

统计结果：用各组注射前后血糖差值做单因素方差分析，得  $\bar{X} \pm SD$  为：

对照组：0.14  $\pm$  1.26，

医用胰岛素组：2.32  $\pm$  2.83，

提取胰岛素组：2.87  $\pm$  1.2。

对照组与医用胰岛素组比较  $P < 0.0008$ ；对照组与胆汁提取胰岛素组比较  $P < 0.0008$ ；医用胰岛素组与胆汁提取胰岛素组比较  $P = 0.422$ ；显著性差异为  $P < 0.05$ 。

以上动物实验证实，从猪胆囊胆汁提取的胰岛素与医用胰岛素具有相同的生物活性。即证实了哺乳动物消化道内的确存在有生物活性的胰岛素。

#### 实施例2 口服胰岛素药物的制备

取蛋黄卵磷脂 200mg，牛磺胆酸钠 20mg，甘氨酸 40mg，胆红素 0.5mg，胆固醇 3mg，用 30% (v/v) 乙醇溶液 10-20ml，浸泡 30 分钟，充分搅拌均匀。取胰岛素粉 1mg 用弱碱溶液溶解，完全溶解后，加入到上述溶液中去。继续搅拌，之后加双蒸水，继续搅拌均匀，使每毫升液体中含胰岛素 8U，之后将溶液放入 35~120 $^{\circ}$ C 的水浴箱中孵育 3 次，每次 1 小时左右，水浴温度逐次升高。药液温度降至室温后，加适量鱼精蛋白。放置 4 $^{\circ}$ C 过

夜，离心 1000rpm，5 分钟，弃沉淀，留上清。制得透明、浅黄色、低粘度的口服胰岛素药液。

### 实施例 3 口服胰岛素药物的制备

取大豆卵磷脂 270mg，牛磺胆酸钠 28mg，甘氨酸 120mg，胆红素 1mg，胆固醇 2mg，用 10-20ml，30% (v/v) 乙醇溶液浸泡 30 分钟，充分搅拌均匀。取胰岛素粉 1mg 用弱碱溶液溶解，完全溶解后，加入到上述溶液中去。继续搅拌，之后加双蒸水，继续搅拌均匀，使每毫升液体中含胰岛素 8U，之后将溶液放入 35~120℃的水浴箱中孵育 3 次，每次 1 小时左右，水浴温度逐次升高。药液温度降至室温后，加适量鱼精蛋白。放置 4℃过夜，离心 1000rpm，5 分钟，弃沉淀，留上清。制得透明、浅黄色、低粘度的口服胰岛素药液。

### 实施例 4 本口服胰岛素药物的制备

取蛋黄卵磷脂 100mg，鹅脱氧牛磺胆酸钠 10mg，鹅脱氧甘氨酸 40mg，胆红素 0.08mg，胆固醇 0.5mg，胆酸 50mg，用 10-20ml，30% (v/v) 乙醇溶液浸泡 30 分钟，充分搅拌均匀。取胰岛素粉 1mg 用弱碱溶液溶解，完全溶解后，加入到上述溶液中去。继续搅拌，之后加双蒸水，继续搅拌均匀，使每毫升液体中含胰岛素 8U，之后将溶液放入 35~120℃的水浴箱中孵育 3 次，每次 1 小时左右，水浴温度逐次升高。药液温度降至室温后，加适量鱼精蛋白。放置 4℃过夜，离心 1000rpm，5 分钟，弃沉淀，留上清。制得透明、浅黄色、低粘度的口服胰岛素药液。

### 实施例 5 口服胰岛素对 II 型糖尿病 SD 大鼠模型的降糖实验

#### 一. 材料准备

#### 1. 药物和仪器:

链脲佐菌酶素，sigma 公司产品；

胰岛素：徐州万邦生化有限股份公司生产；

葡萄糖试剂盒 东欧生物试剂厂；

血糖仪：日本京都；

口服胰岛素：本实验室配制的实施例 1 的胰岛素

2. 动物的选取：成年雄性 SD 大鼠 38 只，每只体重 180g—220g，由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供，实验动物质量合格证 No. 0033960 使用许可号：SCXX(沪)2003—0003。

3. 建立动物模型：38 只大鼠称重，随机抽出 8 只作为正常组（第一组），余下动物



分成3组，每组10只，分别为：高脂模型组（第二组）、二甲双胍组（第三组）、口服胰岛素治疗组（第四组）。第二组~第四组大鼠均喂养高脂、高糖饲料八周。高脂饲料含有10%猪油、5% 蛋黄粉、10%蔗糖、0.5%胆固醇和73%普通饲料；正常组大鼠喂正常饲料。八周后，第二、三、四组动物禁食24小时，次日，用1%的链脲佐菌酶素按25mg/Kg一次性腹腔注射（链脲佐菌酶素在使用当天用PH4的柠檬酸液和柠檬酸三钠加水配制而成）。15天后，检测各鼠的血糖，以餐前血糖 $\geq 7\text{mmol/l}$ ，或餐后血糖 $\geq 16\text{mmol/l}$ 的大鼠为入选模型。

## 二. 试验

入选为模型的第四组和第三组大鼠在成模后立即开始灌药，并从试验开始起的二十周内，除第一组喂正常饲料外，其它各组均喂高脂饲料。四组大鼠饲料及给药情况如下：

第一组（正常组）：喂正常饲料，不给药。

第二组（2DM组）：喂高脂饲料，不给药。

第三组（二甲双胍组）：喂高脂饲料，每只大鼠用二甲双胍液灌胃治疗125mg/Kg(25mg/ml/200g/日)，每日一次。

第四组（口服胰岛素治疗组）：喂高脂饲料，每只大鼠用口服胰岛素灌胃治疗，剂量为75 $\mu\text{IU}/1\text{ml}/200\text{g}/\text{日}$ 。

### 标本采集与检测：

用眼眶静脉丛采血法取血，检测给药前、成模后不同阶段的血糖，用葡萄糖氧化酶法检测血糖。

第1笼和第2笼为第一组（正常组），每笼5只大鼠，餐前血糖（FGlu）和餐后血糖（PGlu）如表4和表5。为节省篇幅，表中某些日期无血糖数据，表示该段日期内血糖较平稳，故省略（以下各表同）。

表4 第1笼

序号	4月27日		药后 5月5	5月23	5月28	6月6	6月14	6月18	7月20	7月25
	FGlu	PGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu				FGlu
1	4.57		3.9							4.2
2	4.2		3.8							3.8
3	4.98		4.0							3.6
4	5.06		4.2							5.5
5	4.57		3.9							5.0

表5 第2笼

鼠序号	4月27日		5月5	5月23	5月28	6月6	6月14	6月18	7月20	7月25
	FGlu	PGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu				FGlu
1	5.3		4.3							4.3
2	4.5		3.9							5.2
3	4.9		3.6							3.3
4	5.38		3.9							4.1
5	5.3		4.3							4.3

第3笼和第4笼为第二组（模型组），每笼5只大鼠，餐前血糖（FGlu）和餐后血糖（PGlu）如表6和表7。

表6 第3笼

鼠序号	4月27日		5月5	5月23	5月28	6月6	6月14	6月18	7月20	7月25
	FGlu	PGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu			FGlu	FGlu
1	11.0		9.1	11.6		14.7			21.9	25.8
2	7.9		23.7	17.6		10.2			30.4	24.8
3	14.6		12.7	9.6		17.6			21.6	23.8
4	11.1		14.7	22.6		5.2			21.9	25.8
5	11.6		13.9	23.6		27.3				

表7 第4笼

鼠序号	4月27日		5月5	5月23	5月28	6月6	6月14	6月18	7月20	7月25
	FGlu	PGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu				
1	7.2		25.8	9.0		17.2			17.4	17.8
2	13.7		10.5	28.3		29.6			13.3	33.3
3	16.6		19.5	10.2		31.1				
4	5.9	13.4	5.2	4.4		9.3			11.2	8.6
5	7.99		10.8	33.3		15.3			27.5	23.4

第5笼和第6笼为第三组（二甲双胍组），每笼5只大鼠，餐前血糖（FGlu）和餐后血糖（PGlu）如表8和表9。

表 8 第 5 笼

鼠序号	4月27日		5月5日	5月23日	5月28日	6月6日	6月14日	6月18日	7月20日	7月25日
	FGlu	PGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu			FGlu
1	4.07	33.3	5.6	10.6			12.2			33.3
2	9.56		13.8	10.6			27.1			33.3
3	11.8		22.6	25.1			31.7			33.3
4	4.9	20.1	12.7	7.2			9.3			19.4
5	24.6		4.6	18.3			25.1			28.9

表 9 第 6 笼

鼠序号	4月27日		5月5日	5月23日	5月28日	6月6日	6月14日	6月18日	7月20日	7月25日
	FGlu	PGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu			FGlu
1	14.5		25.0	31.1			18.3			19.8
2	7.2		13.6	13.6			5.3			8.9
3	9.3		7.6	10.2			6.2			8.9
4	15.8		20.9	26.5			死			
	8.2		18.8	5.8			6.4			14.4

第 7 笼和第 8 笼为第四组（口服胰岛素治疗组），每笼 5 只大鼠，用本发明口服胰岛素药物治疗，剂量为 75 $\mu$ U/ml/200g。用药三个月内测试的餐前血糖见表 10 和表 11。

表 10 第 7 笼

鼠序号	4月27日		5月5日	5月23日	5月28日	6月6日	6月14日	6月18日	7月20日	7月25日
	FGlu	PGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu
1	7.7		9.8	10.9	3.3	7.1	11.9	6.7		3.4
2	27.2		9.7	7.9	5.6	11.6	7.7	4.8		3.2
3	7.38		3.3	7.2	4.7	6.2	8.6	8.4		4.9
4	7.1		5.4	21.0	4.2	12.4	15.3	6.4		3.2
5	13.8		8.6	25.9	12.3	17.9	29.2	22.1		3.7

表 11 第 8 笼

鼠序号	4月27日		5月5日	5月23日	5月28日	6月6日	6月14日	6月18日	6月20日	6月25日
	FGlu	PGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu	FGlu
1	8.5		5.7	17.0	8.1	8.0	5.8	3.3		3.7
2	11.9		3.1	6.2	4.2	12.1	5.5	5.6		5.2
3	12.6		12.9	9.7	8.2	4.4	4.7	4.7		5.7
4	10.9		13.5	9.3	5.3	11.3	3.9	4.2		3.4
5	16.9		4.3	5.3	4.9	7.9	5.2	3.3		3.2

本实施例动物试验可见，正常组大鼠在试验全过程中血糖平稳。高血脂组大鼠的血糖一直维持在较高水平，说明造模成功；二甲双胍组大鼠每天一次喂药，喂药后血糖明显

下降，但次日血糖仍很高，降糖效果不十分理想；口服胰岛素组用药二月后空腹血糖恢复正常。

### 实施例6 本发明口服胰岛素药物对临床 II 型糖尿病病人的临床治疗试验

#### 临床试验例 1

病人姓名：徐 xx ， 性别：女，年龄：55，职业： 护士长

诊断：II 型糖尿病

病史： 2008 年发现体重急剧下降，自认为减肥成功，未加注意。之后感觉乏力，多汗。2008 年 9 月因全身不适加重，去医院就诊，发现血糖升高，空腹 9.7mMol/l，餐后 20.0mMol/l ，开始服降糖药，因降糖效果不佳，加用注射胰岛素。

试验前用药情况：

二甲双胍 0.5，每日三次；诺和灵 30R 早 19U，晚 13U；注射胰岛素后经常出现低血糖反应，且不能耐受每天打针。

2008 年 11 月 20 日开始服用本发明口服胰岛素药物，每日三次，服用剂量分别为：早 8U、中 4 U，晚 8U。同时服用中成药协和胰宝每日三次，每次 2 粒；协和胰宝中成药配方：人参、山药、黄芪、麦冬、山茱萸、天花粉、生地黄、生石膏、知母、地骨皮。

未服用本口服胰岛素药物之前检测血糖（mMol/L）记录如表 12。

表 12

2008 年 9 月 16 日		9 月 24 日		9 月 27 日		10 月 6 日		10 月 22 日		11 月 5 日		11 月 19 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
9.7	20.0	7	16.7	7.3	15.3	5.3	11.0	7.8	14.4	7.2	10.9	5.3	11.0

服用本口服胰岛素后检测血糖（mMol/L）记录如表 13。

表 13

11 月 20 日 (2008 年)		11 月 21 日		11 月 22 日		11 月 23 日		11 月 24 日		11 月 25 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
5.4	7.4	6.4		6.8	8.2	7.4		6.8	10.9	6.4	3.3
12 月 26 日		12 月 23 日		12 月 24 日		12 月 29 日		12 月 29 日 18: 00		12 月 30 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.3		6.8		6.7		6.8	14.8	8.9		6.5	12.3
1 月 3 日 (2009 年)		1 月 4 日		1 月 5 日		1 月 6 日		1 月 8 日		1 月 10 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu

6.3	11.08	6.7	10.7	6.8	9.6	6.1	9.6	6.1	8.7	6.7	8.9
1月13日		1月23日		2月3日		2月10日		2月20日		2月21日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.3		6.7	9.7	7.4	13.8	6.3	9.7	3.2	6.3	6.0	9.9
2月23日		2月24日		2月25日		2月28日		3月3日		3月5日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.8		7.1		6.1		6.3	14.8	6.5	12.3	6.3	11.8
3月6日		3月7日		3月9日		3月11日		3月13日		3月28日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.3		6.1	9.6	6.1	8.7	6.7	8.9	6.7	8.9	6.3	

### 临床试验例 2

病人姓名：崔 xx，性别：女，年龄：82岁，职业：干部

诊断：2型糖尿病、脑梗塞、高血压、冠心病

病史：2DM 病史 29年，注射胰岛素 15年

试验前用药情况：

曾服二甲双胍、拜糖苹、优降糖、达美康。实验前注射诺和灵，R50 早 20 个单位，晚 12 个单位，拜糖苹 50 毫克每日两次。

2008 年 11 月 24 日开始服用口服胰岛素药物，早 8 个单位，中 4 个单位，晚 8 个单位。同时服用拜糖苹 50 毫克每日两次、协和胰宝每日两次，每次 2 粒。

未服用口服胰岛素前血糖检测记录如表 14：(mMol/L)

表 14

2008 年 11 月 23 日		11 月 23 日		11 月 24 日	
		23.00			
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
4.9	9.9	3.0		5.0	11.0

服用本口服胰岛素药物后血糖 (mMol/L) 检测记录如下表 15。

表 15

2008 年 11 月 24 日		11 月 25 日		11 月 27 日		12 月 6 日		12 月 7 日		12 月 16 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
5.0	15.5	6.8	13.0	7.4		7.7		5.4		8.8	
12 月 26 日		12 月 27 日		12 月 28 日		12 月 29 日		12 月 30 日		2009 年 1 月 2 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.6		6.1	13.8	5.7	12.6	5.2		5.8		5.8	12.2

1月17日		1月9日		1月13日		1月18日		1月19日		1月21日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.2		6.8		7.0		8.3	15.4	7.9		5.9	
1月31日		2月11日		2月17日		2月20日		2月26日		2月28日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
4.8	10.9	5.1	11.8	5.2		5.7		5.6		6.1	11.2
3月1日		3月3日		3月5日		3月7日		3月19日		3月24日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
5.8		7.2		6.2		6.1		5.9		5.4	
3月30日		4月6日		4月7日		4月9日		4月10日		4月11日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.3		6.1		6.1		6.7		6.9		6.2	
4月10日		4月11日		4月13日		月 日		月 日		月 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.9		6.2		6.5							

### 临床试验例 3

姓名：薛 xx，性别：男，年龄：47，职业：干部

诊断：II 型糖尿病，

病史：1 年，

实验前用药情况：未服药，

口服胰岛素情况：2009 年 2 月 4 日服用口服胰岛素 4U 每日一次。

未服用本口服胰岛素药物前血糖（mMol/L）检测记录如表 16。

表 16

2009年2月24日 20时40分		2月25日 8时0分		2月25日 20时30分		2月26日 8时05分		2月26日 17时50分		2月27日 8时30分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	6.7	6.2	12.2		7.0	6.7	9.4	4.8	13.8	5.7	8.6
2月27日 20时40分		2月28日 8时00分		2月28日 13时35分		2月28日 19时40分		3月1日 8时30分		3月1日 17时45分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	8.0	6.1	9.1		4.1		7.6	6.4	10.0	6.0	

服用本胰岛素药物后血糖（mMol/L）检测记录如表 17。

表 17

2009年3月1日 20时10分		3月2日 7时50分		3月2日 13时50分		3月2日 20时00分		3月3日 8时00分		3月3日 17时35分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	8.7	6.1	8.2		5.6		7.2	6.1	8.5	5.1	7.1

3月4日 7时50分		3月4日 12时40分		3月4日 20时10分		3月5日 8时30分		3月5日 17时30分		3月6日 8时20分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
5.4	8.6	5.0	6.2		5.0	5.5	7.4	6.2	6.8	6.2	7.7
3月6日 20时20分		3月7日 9时30分		3月7日 20时45分		3月8日 9时05分		3月8日 20时40分		3月9日 8时20分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	7.0	6.2	7.1		7.6	6.1	6.7		4.9	5.0	7.7
3月9日 20时30分		3月10日 8时30分		3月10日 20时00分		3月11日 9时00分		3月11日 13时45分		3月12日 8时30分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	6.2	6.0	8.5		6.3	5.8	7.8		8.8	5.5	7.3
3月13日 8时15分		3月13日 14时15分		3月13日 20时00分		3月14日 8时30分		3月14日 14时00分		3月14日 20时55分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.2	9.4		6.0		5.9	6.2	9.2		7.1		6.8
3月15日 8时30分		3月15日 13时55分		3月17日 15时50分		3月18日 8时30分		3月18日 20时40分		3月19日 9时00分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.2	6.5		7.7	7.1	7.1	5.8	9.5		7.6	6.7	12.7
3月19日 13时30分		3月19日 20时30分		3月20日 8时30分		3月20日 19时55分		3月21日 14时00分		5月22日 9时00分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	5.8		6.6	6.4	6.0		6.2		7.3	6.2	7.3
3月23日 8时50分		3月23日 8时50分		3月24日 9时00分		3月24日 20时30分		3月25日 14时50分		3月25日 20时20分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.8	7.8		6.2	6.6	6.1		6.5		6.8		6.1
3月26日 15时15分		3月26日 20时55分		3月27日 9时10分		3月28日 9时00分		3月28日 13时55分		3月29日 9时30分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	6.9		7.6	6.6	8.0	5.9	6.4		5.4	6.6	7.0
5月30日 8时20分		5月30日 17时50分		5月30日 23时00分		5月31日 8时00分		4月1日 8时30分		4月2日 8时20分	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
5.4		6.6	6.5		5.6	5.0	7.1	5.3	7.2	6.0	6.8
4月3日 7时20分		4月4日 8时30分		4月4日 20时15分		4月5日 9时00分		月 日		月 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
5.6	5.3	6.0	6.8		6.5	5.8	5.6				

## 临床试验例 4

姓名：袁 xx，性别：男，年龄：63岁，职业：医生

诊断： II 型糖尿病

病史： 6 年

实验前用药情况： 迪沙（格列吡嗪） 早 5mg， 晚 2.5mg，

二甲双胍 0.25 每日两次；

从 2008 年 11 月 28 日开始， 每日一次服用本口服胰岛素药 4U， 停用以上药物。

未服用本口服胰岛药物之前的血糖（mMol/L） 检测记录如表 18。

表 18

11 月 16 日 (2008 年)		11 月 17 日		11 月 18 日		11 月 20 日		月 日		月 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
10.1	16	9.2	13.2	8.7		9.9	14.3				

服用本口服胰岛素药物后检测血糖（mMol/L） 记录如表 19。

表 19

11 月 28 日 (2008 年)		11 月 29 日		11 月 30 日		11 月 31 日		12 月 1 日		12 月 2 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
5.2	10.6	6.0	10.0	6.5	9.7	6.8	8.5	6.4	7.8	5.6	9.0
12 月 3 日		12 月 4 日		12 月 5 日		12 月 6 日		12 月 7 日		12 月 8 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.0	10	5.4	8	5.7	9	6.0	9.6	7.5	10	5.4	9.5

12 月 9 日		1 月 1 日 (2009 年)		1 月 2 日		1 月 3 日		1 月 8 日		1 月 13 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
5.8	9.0	7.0	10.9	6.8	9.5	8		9.0		8.4	
1 月 18 日		1 月 23 日		1 月 28 日		2 月 2 日		2 月 7 日		2 月 12 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
7.6		6.4		6.0		7.5		6.8		7.0	

临床试验例 5

姓名： 盛 xx， 性别： 女《年龄 84， 职业： 干部

诊断： II 型糖尿病

病史： 3 年前发现血糖升高

实验前用药情况： 未服药

2009 年 2 月 5 日起服用本口服胰岛素药物， 每日一次 4U



未服用本口服胰岛药物之前的血糖 (mMol/L) 检测记录如表 20。

表 20

2月5日 (2009年)		2月6日		2月7日		2月8日		2月9日		2月11日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	8.3	8.2			11.8		16.3	6.7	12.2		10.1

服用本口服胰岛素药物后, 血糖 (mMol/L) 检测记录如表 21。

表 21

2月15日 (2009年)		2月26日		2月28日		3月1日		3月2日		3月3日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
7.5	12.7	8.1	6.9		8.2		11.1	7.8			10.8
3月4日		3月6日		3月9日		3月10日		3月11日		3月12日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	6.8		10.6		5.3		10.2		7.4		7.9
3月13日		3月17日		3月18日		3月19日		3月20日		3月21日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	8.7		8.7	4.5	9.1		8.7		8.1		9.7
3月23日		3月24日		月 日		月 日		月 日		月 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	8.5		8.1								

### 临床试验例

姓名：薛 xx，性别：女，年龄：48，职业：干部

诊断：II 型糖尿病

病史：病史 19 年（围产期糖尿病）

实验前用药情况：二甲双胍 0.25 每日两次，协和胰宝 3 粒 每日两次。

2009 年 3 月 15 日起服用本口服胰岛素：早 6U,晚 8U, 同时服用协和胰宝早 2 粒，晚 1 粒。

未服用口服胰岛素药物之前，纪录血糖 (mMol/L) 如表 22。

表 22

9月10日 (2008年)		9月11日		9月13日		月 日		月 日		月 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
7.0		6.9	11.2	8.6	14.2						

服用本口服胰岛素药物后血糖 (mMol/L) 检测记录如表 23。

表 23

3月15日 (2009年)		3月16日		3月17日		3月18日		3月19日		3月20日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.3	11.7	3.4		4.5		7.4		3.0		2.9	4.9
3月21日		3月22日		3月23日		3月24日		3月25日		3月26日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
4.7	9.9	6.6		4.9		3.8		3.9	10	5.9	
3月27日		3月28日		3月29日		3月30日		3月31日		4月1日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
	6.7	6.4	8.3	4.9	11.4	6.7		7.3		7.0	10.2
4月2日		4月3日		4月4日		4月5日		4月6日		4月7日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.1		6.0		8.9	5.1	4.8	14.2	6.7		5.8	
4月8日		4月9日		4月10日		4月12日		月 日		月 日	
FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu	FGlu	PGlu
6.2		8.0		7.7		5.3					

以上 6 例病人改服本口服胰岛素药物后, 可见大部分时间的空腹血糖控制在 4—7mMol/l, 餐后血糖控制在 8—10mMol/l 左右, 较其他药物控制的血糖更平稳, 且无一例发生低血糖反应。有二例在使用注射胰岛素时, 每日用量 32、34U, 改用本口服胰岛素只需每日用量为 20U。对 II 型糖尿病所引起的各种不适如四肢发麻、触电感, 眼分泌物增多, 胸闷不适等症状均得到缓解。同时患者的体重减轻, 血脂下降, 血压平稳, 说明本制剂对 II 型糖尿病所引发的并发症有很好的防治作用。

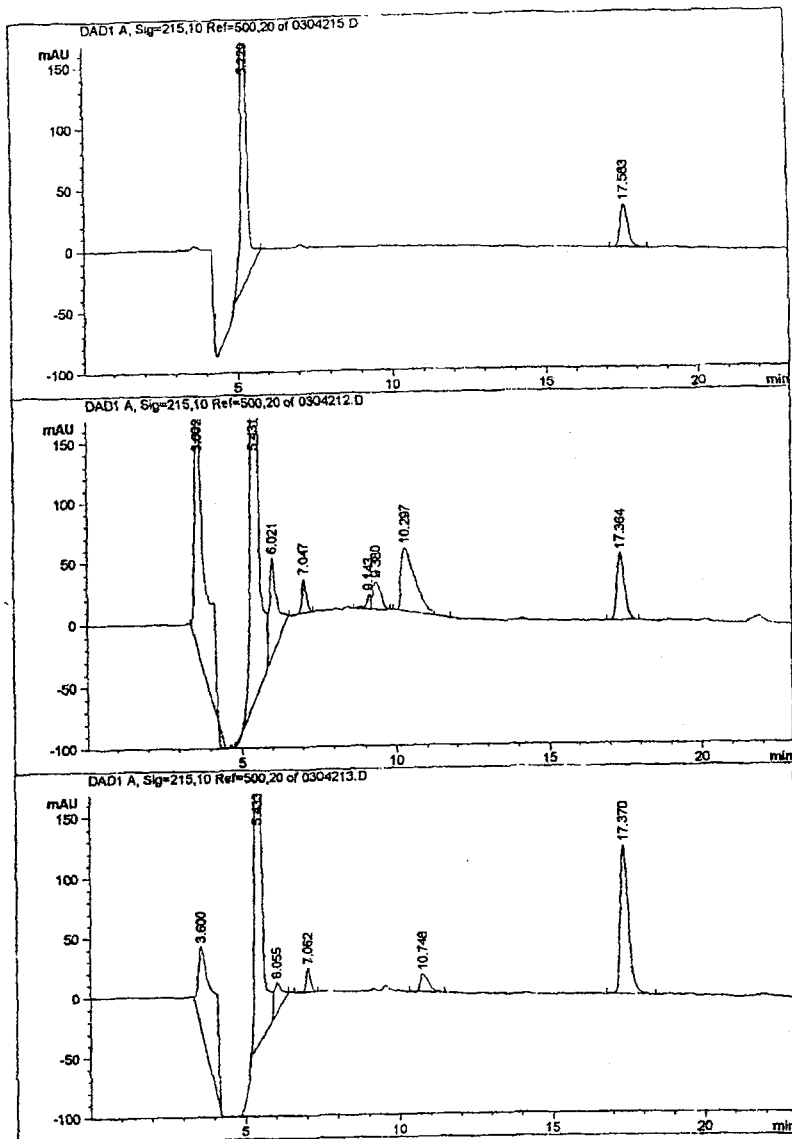


图 1

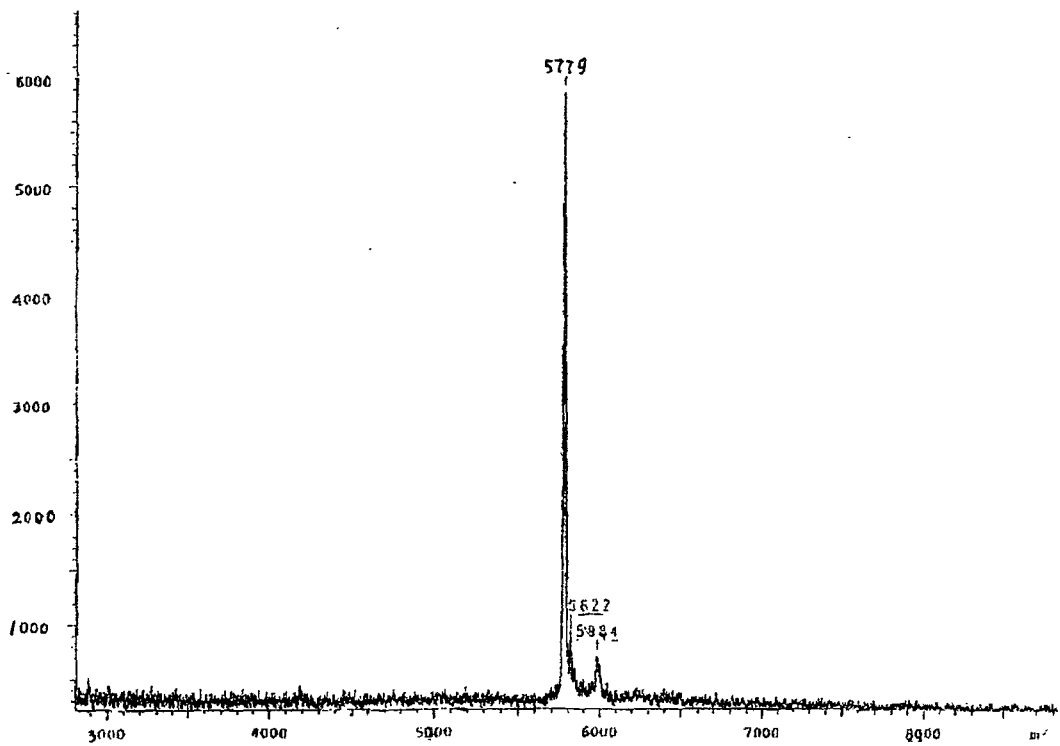


图 2