

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 9/16

A61K 31/513

A61K 47/34

A61P 35/00

[21] 申请号 200510024947.7

[43] 公开日 2005 年 10 月 26 日

[11] 公开号 CN 1686086A

[22] 申请日 2005.4.7

[21] 申请号 200510024947.7

[71] 申请人 上海大学

地址 200072 上海市闸北区延长路 149 号

共同申请人 中国科学院长春应用化学研究所

[72] 发明人 尹静波 陈红丹 陈学思 庄秀丽

罗 坤 曹 田

[74] 专利代理机构 上海上大专利事务所

代理人 何文欣

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 生物可降解聚酯氟尿嘧啶微球及其制备方法

滑, 不粘连, 微球尺寸为 6.5 ~ 92.5 μm, 直径分布均匀, 并具有显著的长效、缓释作用。

[57] 摘要

本发明涉及一种可生物降解性聚酯包裹氟尿嘧啶载药微球及其制备方法。本发明的一种生物可降解聚酯氟尿嘧啶微球, 所采用的包覆材料为聚乳酸或乳酸-乙二醇嵌段共聚物。其制备方法为: 首先将聚乳酸或乳酸-乙二醇嵌段共聚物以及司班 20 充分溶解于二氯甲烷中, 在超声振荡下将 SiO₂ 均匀分散于上述溶液中, 形成悬浮液, 在超声震荡下, 将该悬浮液中注入到 5-氟尿嘧啶 NaOH 溶液中, 均匀分散, 形成 W/O 的初乳液, 将该初乳液在高速搅拌下注入含 2.5wt% 明胶的 5-氟尿嘧啶饱和水溶液中, 经乳化形成 W/O/W 乳液, 搅拌至二氯甲烷全部挥发, 使固化微球; 经真空干燥后, 在冰箱内保存。本发明制备的氟尿嘧啶载药微球, 氟尿嘧啶的载药量达到 17.2% ~ 39.9% 以上, 与上述文献报道相比, 载药量得到了明显的提高。而且微球表面光

ISSN 1008-4274

1. 一种生物可降解聚酯氟尿嘧啶微球，该载药微球是以聚乳酸作为包覆材料，以纳米二氧化硅为载体，吸附氟尿嘧啶而形成的一种载药微球，其特征在于，所述的包覆材料采用聚乳酸或者乳酸-乙二醇嵌段共聚物。
2. 根据权利要求1所述的生物可降解聚酯氟尿嘧啶微球，其特征在于，所用的聚乳酸的分子量为67000克/mol，或者采用的乳酸-乙二醇嵌段共聚物的分子量为60,000/5,000—30,000/5,000克/mol，纳米二氧化硅的粒径为30nm，所制得的载药微球的载药量为17.2%~39.9%，平均粒径为6.5~92.5 μ m。
3. 一种用于制备根据权利要求1或2所述的生物可降解聚酯氟尿嘧啶微球的方法，其特征在于，该方法的具体步骤如下：
 - a 以二氯甲烷为溶剂，将聚乳酸或乳酸-乙二醇嵌段共聚物以及司班20充分溶解于二氯甲烷中，在超声振荡下将SiO₂均匀分散于上述溶液中，形成悬浮液，所用的聚乳酸或乳酸-乙二醇嵌段共聚物与二氧化硅的质量为10—45:1，所用的司班的质量与溶剂的体积比为2.5—5:100；
 - b 将5-氟尿嘧啶溶解于浓度为1mol/L的NaOH溶液中，形成浓度为80g/L的5-氟尿嘧啶NaOH溶液；
 - c 在超声震荡下，在步骤a所得到的悬浮液中注入到步骤b所得5-氟尿嘧啶NaOH溶液中，均匀分散，形成W/O的初乳液，5-氟尿嘧啶NaOH溶液与悬浮液的体积比为1—3:10；
 - d 将5-氟尿嘧啶溶解在2.5wt%明胶溶液中，制成饱和溶液；
 - e 将步骤c所得的W/O初乳液在高速搅拌下注入到步骤d所得的饱和溶液中，该饱和溶液与W/O初乳液的体积比为50—100:10，经乳化形成W/O/W乳液，搅拌至二氯甲烷全部挥发，使固化微球；将获得的微球悬浮液离心，收集，并用二次蒸馏水洗涤数次后，经真空干燥后，在冰箱内保存，即可得到生物可降解聚酯氟尿嘧啶微球。

生物可降解聚酯氟尿嘧啶微球及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种氟尿嘧啶载药微球及其制备方法，特别是一种可生物降解性聚酯包裹氟尿嘧啶载药微球及其制备方法。

背景技术

氟尿嘧啶为嘧啶类抗代谢药，主要通酶的竞争作用抑制胸腺嘧啶核苷酸的形成和DNA的生物合成，从而抑制肿瘤生长。其抗癌谱较广，对结肠癌、直肠癌、胃癌和乳腺癌等有效，是治疗实体肿瘤的首选药物。氟尿嘧啶的疗效虽好，但毒性也大，可引起严重的消化道反应和骨髓抑制等副作用，而且静脉注射后很快从血浆中消失，血浆 $t_{1/2}$ 约10~20分钟。为了减少氟尿嘧啶的毒副作用并提高药物利用率，可以使之与可生物降解性高分子材料混合，制成具有缓释作用的载药微球，并通过控制粒径的大小使之具有靶向性，从而提高组织中药物的局部浓度，有效的杀灭病菌。同时减少给药剂量和次数，降低全身药物浓度，降低毒副作用。

目前关于可生物降解性高分子聚酯材料包裹氟尿嘧啶微球的研究较少，熊素彬、陆彬发表了“氟尿嘧啶微球的制备工艺”中国医药工业杂志，2003, 34 (7): 330—332。该研究以聚乳酸(PLA)为载体，分别采用O/O型和O/W型乳化挥发法及喷雾干燥法制备氟尿嘧啶聚乳酸微球，其中，O/O型乳化挥发法制得的微球实际载药量小于2.0%，另两种方法制备的微球载药量分别为10.25%和26.18%。其不足之处在于，用O/O型和O/W型乳化挥发法制备得到的微球载药量低，而喷雾干燥法对制备条件要求较高。

中国专利200510023581.1中，提供了一种以聚乳酸作为包覆材料，以纳米二氧化硅或介孔型二氧化硅为载体，吸附氟尿嘧啶而形成的载药微球及其制备方法，该方法采用水包油O/W乳液—溶剂挥发法来制备氟尿嘧啶载药微球。

发明内容

本发明的目的之一在于采用具有良好的生物相容性和可生物降解性的聚乳酸或乳酸与乙二醇的嵌段共聚物(PLA-PEG)作为包覆材料，利用二氧化硅对氟尿嘧啶的纳米吸附以及二氧化硅表面基团对氟尿嘧啶的氢键作用，提供一种表面光滑，直径大

小均匀，而且可以控制，载药量明显提高的氟尿嘧啶载药微球。

本发明的目的之二在于采用水包油包水(W/O/W)乳化-溶剂挥发法，通过改变作为包覆材料的聚乳酸或者乳酸与乙二醇的嵌段共聚物的浓度、乳酸与乙二醇的嵌段共聚物的嵌段比，来制备氟尿嘧啶载药微球。

为达到上述目的，本发明采用如下技术方案：

一种生物可降解聚酯氟尿嘧啶微球，该载药微球是以聚乳酸作为包覆材料，以纳米二氧化硅为载体，吸附氟尿嘧啶而形成的一种载药微球，其特征在于，所述的包覆材料采用聚乳酸或者乳酸-乙二醇嵌段共聚物。

上述的包覆材料采用的聚乳酸的分子量为 67000 克/mol，或者采用的乳酸-乙二醇嵌段共聚物的分子量为 60,000/5,000—30,000/5,000 克/mol 克/mol，纳米二氧化硅的粒径为 30nm，所制得的载药微球的载药量为 17.2%~39.9%，平均粒径为 6.5~92.5 μ m，

一种用于制备根据权利要求 1 或 2 所述的生物可降解聚酯氟尿嘧啶微球的方法，其特征在于，该方法的具体步骤如下：

- a 以二氯甲烷为溶剂，将聚乳酸或乳酸-乙二醇嵌段共聚物以及司班 20 充分溶解于二氯甲烷中，在超声振荡下将 SiO₂ 均匀分散于上述溶液中，形成悬浮液，所用的聚乳酸或乳酸-乙二醇嵌段共聚物与二氧化硅的质量为 10—45:1，所用的司班的质量与溶剂的体积比为 2.5—5: 100；
- b 将 5-氟尿嘧啶溶解于浓度为 1mol/L 的 NaOH 溶液中，形成浓度为 80g/L 的 5-氟尿嘧啶 NaOH 溶液；
- c 在超声震荡下，在步骤 a 所得到的悬浮液中注入到步骤 b 所得 5-氟尿嘧啶 NaOH 溶液中，均匀分散，形成 W/O 的初乳液，5-氟尿嘧啶 NaOH 溶液与悬浮液的体积比为 1—3:10；
- d 将 5-氟尿嘧啶溶解在 2.5wt%明胶溶液中，制成饱和溶液；
- e 将步骤 c 所得的 W/O 初乳液在高速搅拌下注入到步骤 d 所得的饱和溶液中，该饱和溶液与 W/O 初乳液的体积比为 50—100:10，经乳化形成 W/O/W 乳液，搅拌至二氯甲烷全部挥发，使固化微球；将获得的微球悬浮液离心，收集，并用二次蒸馏水洗涤数次后，经真空干燥后，在冰箱内保存，即可得到生物可降解聚酯氟尿嘧啶微球。

同现有技术相比, 本发明具有如下显而易见的突出特点和显著进步:

1. 本发明所载药物 5-氟尿嘧啶具有亲水性, 因此采用具有亲水性乙二醇链段的乳酸与乙二醇的嵌段共聚物为包覆材料, 有利于提高载药微球的载药量。
2. 可通过调节乳酸与乙二醇的嵌段共聚物中乙二醇链段所占比例的大小, 来控制载药微球的药物释放时间以及载药微球的晶粒大小。
3. 本发明方法采用水包油包水(W/O/W)乳化-溶剂挥发法, 操作简单。

本发明制备的氟尿嘧啶载药微球, 氟尿嘧啶的载药量达到 17.2%~39.9%以上, 与上述文献报道相比, 载药量得到了明显的提高。而且微球表面光滑, 不粘连, 微球尺寸为 6.5~92.5 μm , 直径分布均匀, 并具有显著的长效、缓释作用。

具体实施方式

实施例一: 将 PLA-PEG ($M_n=60,000-5,000\text{g/mol}$) 0.3g 及 0.25g 司班 20 溶解到 10ml 的二氯甲烷中, 在超声振荡下 0.02g30nm 的纳米 SiO_2 均匀分散于此 PLA-PEG 溶液中, 得到油相悬浮液; 将 2.5ml80g/L 的 5-氟尿嘧啶 NaOH 溶液注入到油相悬浮液, 超声作用下均匀分散, 得到 W/O 的初乳液; 高速搅拌下, 初乳液注入 50ml 含 2.5wt%明胶的 5-氟尿嘧啶饱和水溶液中, 乳化 10min, 形成 W/O/W 复乳液, 再搅拌 4 小时挥发二氯甲烷, 固化微球。将获得的悬浮液中的微球离心收集并用二次蒸馏水洗涤后 37 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥, 得到氟尿嘧啶载药微球。微球中氟尿嘧啶含量为 32.7%, 微球平均粒径为 37.8 μm , 50 天药物释放 17.92%。

实施例二: 本实施例与实施例一基本相同, 所不同的是采用的 PLA-PEG 的量为 0.2g, 所得到的载药微球中氟尿嘧啶含量为 30.9%, 平均粒径为 30.42 μm , 50 天药物释放 25.21%。

实施例三: 本实施例与实施例一基本相同, 所不同的是采用的 PLA-PEG 的量为 0.5g, 所得到的载药微球中氟尿嘧啶含量为 29.6%, 平均粒径为 47.5 μm , 50 天药物释放 16.7%。

实施例四: 本实施例与实施例一基本相同, 所不同的是采用的 PLA-PEG 的量为 0.7g, 所得到的载药微球中氟尿嘧啶含量为 23.4%, 平均粒径为 70.0 μm , 50 天药物释放 15.87%。

实施例五：本实施例与实施例一基本相同，所不同的是采用的 PLA-PEG 的量为 0.9g，所得到的载药微球中氟尿嘧啶含量为 18.9%，平均粒径为 92.5 μm ，50 天药物释放 13.21%。

实施例六：本实施例与实施例一基本相同，所不同的是采用的 PLA-PEG 分子量为 30,000-5,000g/mol，所得到的载药微球中氟尿嘧啶含量为 39.9%，平均粒径为 6.5 μm ，50 天药物释放 22.21%。

实施例七：本实施例与实施例一基本相同，所不同的是采用的包覆材料为 PLA (Mn=67,000g/mol)，所得到的载药微球中氟尿嘧啶含量为 20.8%，平均粒径为 10.8 μm ，50 天药物释放 9.38%。

实施例八：将 PLA-PEG (Mn=30,000-5,000g/mol) 0.3g 及 0.25g 司班 20 溶解到 10ml 的二氯甲烷中，在超声振荡下 0.02g30nm 的纳米 SiO₂ 均匀分散于此 PLA-PEG 溶液中，得到油相悬浮液；将 1.0ml80g/L 的 5-氟尿嘧啶 NaOH 溶液注入到油相悬浮液，超声作用下均匀分散，得到 W/O 的初乳液；高速搅拌下，初乳液注入 50ml 含 2.5wt%明胶的 5-氟尿嘧啶饱和水溶液中，乳化 10min，形成 W/O/W 复乳液，再搅拌 4 小时挥发二氯甲烷，固化微球。将获得的悬浮液中的微球离心收集并用二次蒸馏水洗涤后 37 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥，得到氟尿嘧啶载药微球。微球中氟尿嘧啶含量为 17.2%，微球平均粒径为 20.1 μm ，50 天药物释放 18.33%。

实施例九：本实施例与实施例八基本相同，所不同的是采用的 5-氟尿嘧啶溶液的量 1.5ml，所得到的载药微球中氟尿嘧啶含量为 28.7%，平均粒径为 21.7 μm ，50 天药物释放 17.57%。

实施例十：本实施例与实施例八基本相同，所不同的是采用的 5-氟尿嘧啶溶液的量 2.0ml，所得到的载药微球中氟尿嘧啶含量为 33.45%，平均粒径为 13.2 μm ，50 天药物释放 21.3%。