

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510027073.0

[51] Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61J 3/00 (2006.01)

C08J 3/14 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 1 月 18 日

[11] 公开号 CN 1720902A

[22] 申请日 2005.6.23

[21] 申请号 200510027073.0

[71] 申请人 同济大学

地址 200092 上海市四平路 1239 号

[72] 发明人 任杰 张鹏 滕新荣

[74] 专利代理机构 上海正旦专利代理有限公司

代理人 张磊 姚静芳

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 2 页

[54] 发明名称

超临界抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的方法

[57] 摘要

本发明属化学和生物医学工程领域，涉及到用一种超临界流体抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的方法。其过程主要包括以下步骤：A. 首先将 CO₂ 通入结晶反应釜中，并达到预定温度和压力；B. 将溶有药物的聚合物溶液通过一个特制的喷嘴喷入反应釜中，粒子沉析出来；C. 收集到一定量的粒子之后停止喷射溶液，继续通入 CO₂ 清洗残留的溶剂，这一过程持续 90 ~ 120 分钟；D. 最后在操作温度下减压放空。本发明工艺合理、操作简单、低成本、产品清洁且药物包封率高，CO₂ 可循环使用。所制得的超细微粒产品粒径范围 0.5 ~ 5 μm。

1、一种超临界流体抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的方法，其特征在于具体步骤如下：

(1)反应釜预处理

将 CO₂ 通入反应釜中，并达到预定的温度和压力；温度为室温～50℃，压力为 5～20MPa；

(2)制备溶有药物的聚合物溶液

将聚合物和药物溶入有机溶剂中，得到溶有药物的聚合物溶液；聚合物溶液的浓度为 5～60mg/ml，药物浓度为 0.1～10mg/ml；

(3)将步骤(2)中得到的溶有药物的聚合物溶液通过高压泵，用喷嘴喷入步骤(1)的反应釜中，使溶液中聚合物、药物过饱和形成结晶，沉析；溶有药物的聚合物溶液通过喷嘴喷入的流速为 0.5～3ml/min；

(4)溶液喷射完毕，继续通入 CO₂ 清洗残留的溶剂，温度为室温～50℃，压力为 5～20MPa，清洗时间为 90～120 分钟；

(5)减压放空，得到产物；

(6)上述聚合物为聚乳酸、聚乙醇酸、聚 ε -己内酯、聚 β -羟丁酯、聚乙二醇或它们之中任两种单体的共聚物之一；

(7)上述药物是油溶性或水溶性药物。

2、根据权利要求 1 所述的超临界流体抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的方法，其特征在于水溶性药物通过超声仪器将药物均匀分散在聚合物溶液中形成悬浮液。

3、根据权利要求 1 所述的超临界流体抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的方法，其特征在于油溶性药物为溶于氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、二甲亚砜或丙酮有机溶剂的油溶性药物。

4、根据权利要求 1 所述的超临界流体抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的方法，其特征在于所述有机溶剂为二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯、二甲亚砜、氯仿中的一种。

5、根据权利要求 1 所述的超临界流体抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的方法，其特征在于所述药物为蛋白质或多肽。

6、根据权利要求 1 所述的超临界流体抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的方法，其特征在于所述反应釜压力为 8～14MPa。

超临界抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的方法

技术领域

本发明属化学和生物医学工程领域，具体涉及一种聚合物载药微粒的制备方法，特别是涉及一种超临界抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的方法。

技术背景

1984 年，Krukonis 首次提出超临界流体成核技术（Krukonis VJ. Supercritical Fluid Nucleation of Difficult to Commminute Solids[C]. Paper Presented at AIChE Meeting, San Francisco ,CA, 1984,11），原理是先把固体化合物溶解在超临界流体（SCF）中，当系统压力降低后，该化合物即成核晶析出。与传统方法如研磨、气相沉积、液相沉积、喷雾造粒等相比，采用超临界流体沉积技术具有结晶纯度高、粒度均匀、流动性好、适用于热敏性及生物活性等特殊物质的超细化、粒径分布可调等诸多优点。近十几年来超临界流体沉积技术（Supercritical Solution Precipitation）用于制备粒径均一的超细粒子的主要方法：超临界溶液快速膨胀过程（Rapid Expansion from Supercritical Solution, RESS）、超临界抗溶剂过程（Supercritical Anti-solvent, SAS）和气体饱和溶液法（Particles from Gas Saturated Solutions, PGSS）。

SAS 方法（Reverchon E. Supercritical antisolvent precipitation of micro and nano particles[J]. J. Supercritical Fluids. 1999, 15, 1-21）中需要使用常规溶剂，而 RESS 和 PGSS 只涉及固体溶质与超临界流体的二元体系，不涉及常规溶剂的使用。但是 RESS 和 PGSS 具有很大局限性，前者适合处理能够较好的溶于超临界流体的物料（例如含氟非晶聚合物和聚有机硅氧烷），后者适合处理在 SCF 中的溶解度较大，熔点较低且没有热不稳定的物质。而 SAS 恰恰解决了许多药物、有机高分子材料等不能溶于 SCF 的问题，利用这一技术可以研究、开发和生产功能颗粒产品。

SAS 法的原理是使溶有需要制作超细粉体的溶质的溶液与某种超临界流体相混合，这种超临界流体虽然对溶液中溶质的溶解能力很差（或根本不溶），但溶液中的有机溶剂却能与超临界流体互溶。当溶液与该超临界流体混合时，溶液会发生体积膨胀，降低粘性能量密度，导致原溶剂的溶解能力大大下降，从而使溶质析出。SAS 法的最大特点是，选择合适的超临界流体和操作条件，溶液中的溶剂会被超临界流体完全溶解，通过控制超临界抗溶剂与溶液的混合速率，就可以控制溶质的析出速率，从而控制析出粉体的大小与形状，粉体颗粒的平均粒径可达亚微米数量级。对于 SAS 法，最受研究者瞩目的领域是生物制剂

及药物控释微粒制备等方面。

SAS 法的实施有多种不同的过程安排和装置,许多作者使用了各种不同的名称来表示这些过程(简写有 ASES、GAS、SEDS 和 PCA)。Hanna 和 York 使用一种同轴喷嘴能够起到同时混合和雾化超临界流体抗溶剂和液体溶液的作用(US 6440337)。Krukoniis 等提出了一种 GAS 技术成功实现了 RDX(旋风炸药)的超细化,其特点是将超临界流体用作抗溶剂,处理那些不能溶于超临界流体的物料,这种过程是将待处理的物料溶解在有机溶剂中,然后通入超临界流体使有机溶剂发生膨胀,降低它与固体溶质之间的作用力,导致固体过饱和析出粒子(US5389263)。1992 年,Debenedetti 等发明了一种 ASES 法用来制备蛋白质微粒,其主要特点是利用特制的喷嘴——激光打孔的铂制圆盘,将有机溶液喷射到超临界抗溶剂中,进行溶剂膨胀,粒子沉析,得到了 1~5 μm 的过氧化氢酶和胰岛素微粒。

发明内容

本发明的目的在于提出一种超临界抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的制备方法。

本发明提出的一种超临界抗溶剂过程制备可生物降解聚合物载药微粒的制备方法,其具体步骤如下:

(1)反应釜预处理

将 CO_2 通入反应釜中,并达到预定的温度和压力;温度为室温~50℃,压力为 5~20MPa,室温从 5℃开始;

(2)制备溶有药物的聚合物溶液

将聚合物和药物溶入溶剂中,得到溶有药物的聚合物溶液;聚合物溶液的浓度为 5~60mg/ml,药物浓度为 0.1~10mg/ml;

(3)将步骤(2)中得到的溶有药物的聚合物溶液通过高压泵,用喷嘴喷入步骤(1)的反应釜中,使溶液中聚合物、药物过饱和形成结晶,沉析;溶有药物的聚合物溶液通过喷嘴喷入的流速为 0.5~3ml/min;

(4)溶液喷射完毕,继续通入 CO_2 清洗残留的溶剂,温度为室温~50℃,压力为 5~20MPa,清洗时间为 90~120 分钟;

(5)减压放空 30min 左右,得到产物。

(6)上述聚合物为聚乳酸、聚乙醇酸、聚 ϵ -己内酯、聚 β -羟丁酯、聚乙二醇或它们之中任两种单体的共聚物之一。例如聚(乳酸-乙醇酸)、聚(乳酸-己内酯)、聚(己内酯-乙二醇)等。

(7)上述药物可以是油溶性或水溶性药物。

本发明中,所述水溶性药物可将其通过超声仪器均匀分散在聚合物溶液中形成悬浮液。

本发明中,所述油溶性药物种类非常广泛。是可溶于氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、二甲亚砜、丙酮等有机溶剂的油溶性药物(如去甲斑蝥素,非诺贝特等),可与聚合物一起配制成均匀的溶液。

本发明中,所述有机溶剂要求其沸点较低,且在120℃以下无热分解现象,例如二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯、二甲亚砜、氯仿之中的一种。

本发明中,所述药物还可以是一些易降解或具有生物活性的热敏性物质,即蛋白质,多肽等,如为牛血清蛋白(BSA)、刀豆球蛋白A、植物凝血素、谷光甘肽等等。

本发明中,所述反应釜压力为8~14MPa,制备出的药物复合微粒其规整度较好,粒径分布均匀,药物包封率较高。

本发明中,所述的用于喷射溶有药物的聚合物溶液的高压泵的工作流量为0.01~9.99ml/min。

本发明中,所述的用于喷射溶有药物的聚合物溶液的喷嘴,其孔径为20μm~500μm,长度为0.1mm~0.2mm。

由本发明制得的生物降解聚合物药物复合微粒平均粒径一般在1.5~3.5μm之间,且粒径分布较窄,其标准偏差一般在0.3~0.6μm之间。

本发明工艺简单、操作方便、收率高、无环境污染、且在处理具有生物活性的药物时能够保持较高的生物活性。所得产品可广泛应用于药物缓释、控释制剂以及药物超细化等领域。

附图说明

图1为聚乳酸/去甲斑蝥素复合微球SEM图,该微球制备条件:温度=34℃,压力=14MPa,聚乳酸浓度=20mg/ml,去甲斑蝥素药物浓度=2mg/ml,溶液流速=1ml/min。

图2为聚乳酸/非诺贝特复合微球SEM图,该微球制备条件:温度=34℃,压力=14MPa,聚乳酸浓度=20mg/ml,非诺贝特药物浓度=2mg/ml,溶液流速=1ml/min。

图3为图2所得微球用激光粒度仪测试所得粒径及其分布图,其中横坐标为粒径,纵坐标为数量百分数。

具体实施方式

实施例1:

向反应釜中通入CO₂,调节压力和温度到稳定状态(34℃,14MPa)。将1g聚乳酸(L-PLA)及0.1g去甲斑蝥素(可用于治疗原发性肝癌的,性状为白色结晶性粉末;水

溶液显酸性反应,在丙酮或热水中易溶,在乙醇或冷水中略溶。)溶解在 50ml 二氯甲烷中,形成均匀稳定的溶液,其中聚乳酸浓度为 20mg/ml,去甲斑蝥素药物浓度为 2mg/ml。随后将上述溶液喷入高压反应釜中,喷射流速为 1ml/分钟,在喷射过程中有机溶剂发生膨胀,溶解能力降低,从而使有机溶剂中原有溶质过饱和形成结晶粉末状沉淀。待溶液喷射完毕后,向反应釜中通入 CO₂,保持原有压力和温度,用以洗涤残留有机溶剂,该过程持续 100 分钟。最后缓慢降压约 30 分钟,收集产物,经扫描电镜和激光粒度仪分析结果表明,药物复合微粒的平均粒径为 1.852 μm ,标准偏差 0.603 μm ,所得微球规整度较好,药物包封率可达 40.1%,具有一定的缓释性。

实施例 2:

向反应釜中通入 CO₂,调节压力和温度到稳定状态(室温,20MPa)。将 1g 聚乳酸(L-PLA)及 0.5g 去甲斑蝥素溶解在 50ml 二氯甲烷中,形成均匀稳定的溶液,其中聚乳酸浓度为 20mg/ml,去甲斑蝥素药物浓度为 10mg/ml。随后将上述溶液喷入高压反应釜中,喷射流速为 1ml/分钟,在喷射过程中有机溶剂发生膨胀,溶解能力降低,从而使有机溶剂中原有溶质过饱和形成结晶粉末状沉淀。待溶液喷射完毕后,向反应釜中通入 CO₂,保持原有压力和温度,用以洗涤残留有机溶剂,该过程持续 100 分钟。最后缓慢降压约 30 分钟,收集产物,经扫描电镜和激光粒度仪分析结果表明,药物复合微粒的平均粒径为 2.784 μm ,标准偏差 1.748 μm ,所得微球规整度较差,微球之间粘连、团聚现象较严重。

实施例 3:

左旋聚乳酸(L-PLA)浓度变为 60mg/ml,其它条件同实施例 1,所得微球平均粒径为 3.562 μm ,标准偏差 0.793 μm ,药物包封率为 37.6%。

实施例 4:

聚合物为外消旋聚乳酸(D,L-PLA),有机溶剂为丙酮,其它条件同实施例 1,所得微球平均粒径为 2.652 μm ,标准偏差 0.703 μm ,所得微球规整度较好,药物包封率为 42.6%。

实施例 5:

聚合物为聚(己内酯-乙二醇),其它条件同实施例 1,所得微球平均粒径为 2.652 μm ,标准偏差 1.203 μm ,所得微球规整度较好,药物包封率为 47.6%。

实施例 6:

聚合物为聚(己内酯-乙醇酸),其他条件同实施例 1,所得微球平均粒径为 2.052 μm ,标准偏差 0.403 μm ,所得微球规整度较好,药物包封率为 45.2%。

实施例 7:

有机溶剂为二甲亚砜,其它条件同实施例 1,所得微球平均粒径为 2.452 μm ,标准偏差

1.041 μm , 所得微球规整度较好, 药物包封率为 27.6%。

实施例 8:

向反应釜中通入 CO_2 , 调节压力和温度到稳定状态 (34°C , 14MPa)。将 1g 聚乳酸 (L-PLA) 及 0.1g 非诺贝特 (一种氯贝丁酯类降脂药, 性状为白色结晶性粉末, 无臭, 味苦, 可溶于丙酮、氯仿和乙醚。) 溶解在 50ml 氯仿中, 形成均匀稳定的有机溶液中聚乳酸浓度为 20mg/ml, 非诺贝特药物浓度为 2mg/ml。随后将上述溶液喷入高压反应釜中, 喷射流速为 1ml/min, 在喷射过程中有机溶剂发生膨胀, 溶解能力降低, 从而使有机溶剂中原有溶质过饱和形成结晶粉末状沉淀。待溶液喷射完毕后, 向反应釜中通入 CO_2 , 保持原有压力和温度, 用以洗涤残留有机溶剂, 该过程持续 100min。最后缓慢降压约 30min, 收集产物, 经扫描电镜和激光粒度仪分析结果表明, 药物复合微粒的平均粒径为 1.652 μm , 标准偏差 0.573 μm , 所得微球规整度较好, 药物包封率可达 54.06%, 具有一定的缓释性。

实施例 9:

聚合物为聚(乳酸-乙醇酸), 其它条件同实施例 8, 所得微球平均粒径为 2.852 μm , 标准偏差 0.593 μm , 所得微球规整度较好, 药物包封率为 31.6%。

实施例 10:

聚合物为聚 ϵ -己内酯, 其它条件同实施例 8, 所得微球平均粒径为 2.752 μm , 标准偏差 0.473 μm , 所得微球规整度较好, 药物包封率为 32.4%。

实施例 11:

向反应釜中通入 CO_2 , 调节压力和温度到稳定状态 (34°C , 14MPa)。将 1g 聚乳酸 (L-PLA) 溶解在 50ml 二氯甲烷中, 同时将 50mg 牛血清蛋白 (BSA) 溶解在 2ml 浓度为 0.1mol/l 的磷酸盐缓冲溶液(PBS) (pH 值为 7.4 左右) 中, 将两者混合并超声振荡 5min, 形成油包水的均匀乳液。随后将上述溶液喷入高压反应釜中, 喷射流速为 1ml/min, 在喷射过程中溶剂发生膨胀, 溶解能力降低被 CO_2 带走, 从而使有机溶剂中原有溶质过饱和形成粉末状沉淀。待溶液喷射完毕后, 向反应釜中通入 CO_2 , 保持原有压力和温度, 用以洗涤残留有机溶剂, 该过程持续 100 分钟。最后缓慢降压约 30 分钟, 收集产物, 经扫描电镜和激光粒度仪分析结果表明, 药物复合微粒的平均粒径为 2.452 μm , 标准偏差 0.683 μm , 所得微球规整度较好, 药物包封率可达 74.06%, BSA 能够保持较高的生物活性, 具有一定的缓释性。

实施例 12:

向反应釜中通入 CO_2 , 调节压力和温度到稳定状态 (50°C , 5MPa)。将 0.5g 去甲斑蝥素溶解在 50ml 二氯甲烷中, 聚合物及其溶液同实施例 2, 形成均匀稳定的有机溶液。随后

将上述溶液喷入高压反应釜中，喷射流速为 1ml/min。待溶液喷射完毕后，在原有压力和温度下向反应釜中通入 CO₂，洗涤残留有机溶剂，该过程持续 120 分钟。最后缓慢降压约 30 分钟，收集产物，经扫描电镜和激光粒度仪分析结果表明，所得去甲斑蝥素微粒的平均粒径为 1.252 μm，标准偏差 0.325 μm。

上述实施例所制得的聚合物药物复合微粒均具有一定的缓释性。

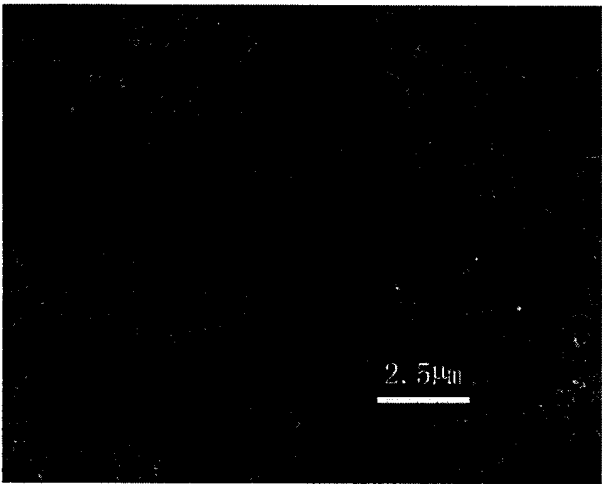


图 1

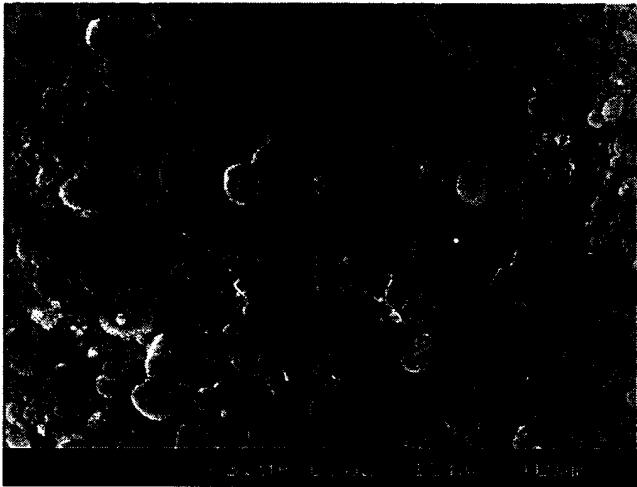


图 2

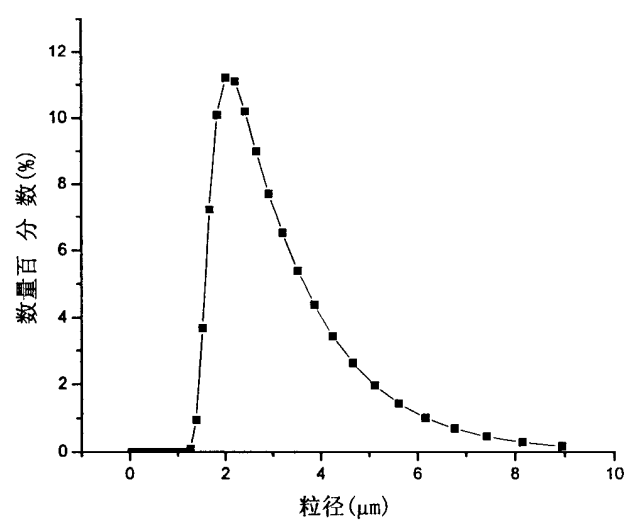


图 3