〔19〕中华人民共和国专利局

〔11〕公开号 CN 1066588A

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕申请号 91107393.0

〔51〕Int.Cl[5]

A61K 31/02

〔43〕公开日 1992年12月2日

〔22〕申请日 91.5.15

〔71〕申请人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032 上海市零陵路 345 号

〔72〕发明人 骆昌平 黄炳南 何钰清 黄维垣

〔74〕专利代理机构 中国科学院上海有机化学研究所专利办公室

代理人 邹震中 何凤珍

说明书页数: 7 附图页数:

〔54〕发明名称 氟碳乳液及其生产方法

〔57〕摘要

本发明是一种含有氟碳化合物、乳化剂和水的氟碳乳液及其生产方法。本发明方法简易，不会产生氟碳化合物、乳化剂的分解，避免分解产物引起毒性，所得氟碳乳液稳定性好、可长期保存，颗粒小于 0.1μ。用本发明的氟碳乳液，可添加电介质和调整 pH 及渗透压后可配制氟碳代血液。

权　利　要　求　书

1．一种含有氟碳化合物、乳化剂和水的氟碳乳液的生产方法，其特征是在冰点以上、70℃以下温度时，将混合物用超声波乳化或高压匀浆乳化，随后可进行离心和过滤。

2．如权利要求1所述的一种含有氟碳化合物、乳化剂和水的氟碳乳液生产方法，其特征是所述的超声波乳化是在10000—50000次／秒频率的声波下乳化。

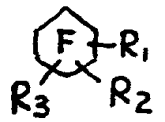
3．如权利要求1所述的一种含有氟碳化合物、乳化剂和水的氟碳乳液生产方法，其特征是所述的高压匀浆乳化是将混合物先加压至200-1000kg/cm²，然后经喷嘴骤然减压，最好经反复多次循环，推荐循环10—40次。

4．如权利要求1所述的一种含有氟碳化合物、乳化剂和水的氟碳乳液生产方法，其特征是混合物内或系统外用冷却剂冷却。

5．如权利要求1所述的一种含有氟碳化合物、乳化剂和水的氟碳乳液的生产方法，其特征是所述的离心是将氟碳乳液经1000-10000转／分的离心机离心分离。

6．如权利要求1所述的一种含有氟碳化合物、乳化剂和水的氟碳乳液的生产方法，其特征是所述的过滤是用微孔膜加压过滤，最好采用0.1—0.5μ孔径的微孔滤膜加压过滤。

7．一种如权利要求1、2、3、4、5或6所述的方法生产的含有氟碳化合物、乳化剂和水的氟碳乳液，其特征是所述的氟碳化合物是具有分子式为$C_xF_{2x+1}-\underset{\displaystyle C_yF_{2y+1}}{\overset{\displaystyle |}{N}}-C_zF_{2z+1}$的全氟叔胺、分子式为$(CF_2)_m\underset{\displaystyle G-T}{\overset{\displaystyle |}{CF}}(CF_2)_n$的全氟环烷烃及全氟复杂环烷、分子式为



的全氟烷基取代环已烷、分子式为$Q(CF_2)_i-A-(CF_2)_jE$的卤代全氟烷烃或卤代全氟氧杂烷中的一种或一种以上的化合物，其含氢量<15ppm，所述的乳化剂是F68或卵磷脂，其中F68的分子量在6000—10000，推荐在6000—9000之间，红外光谱无1710cm^{-1}羰基吸收峰，所述的水是无离子和无热源的水，最好是具有10—40MΩ／cm电阻或更高电阻的水，所述的氟碳乳液是含有上述10—40%(重量／体积)的氟碳化合物，3—8%(重量／体积)的乳化剂，其余为水，分子式中X.Y.Z=1-6，X+Y+Z=9-12，G=N、CF_2、T=CF_2、-NCF_2，n=2-5，m=1-4，Q=F、Br、Cl，E=F、Br、Cl，i.j=2-8，i+j=6-12，A=O、CF_2。

8．如权利要求7所述的氟碳乳液，其特征是所述的全氟叔胺是全氟三丁胺，全氟三丙胺，N-三氟甲基-全氟二丁胺，N-五氟乙基-全氟二丁胺，N-七氟正丙基-全氟二丁胺，N-三氢甲基-全氟二戊胺。

9．如权利要求7所述的氟碳乳液，其特征是所述的全氟氮杂环烷及全氟环烷烃是顺式－全氟萘烷，反式－全氟萘烷，十八氟－二环[5.3.0]癸烷，十七氟-1-氮杂-二环[5.3.0]癸烷，N-三氢甲基-全氟十氢喹啉。

10．如权利要求7所述的氟碳乳液，其特征是所述的全氟烷基取代环已烷是全氟丁基环已烷，全氟1.3.5-三甲基环已烷，全氟三乙基环已烷。

11．如权利要求7所述的氟碳乳液，其特征是所述的卤代全氟烷烃或卤代全氟氧杂环是1-溴-3-氧杂-十三氟正庚烷，1-溴-十七氟正辛烷，1-溴-3-氧杂-十七氟正壬烷，1.8-二氯-十六氟正辛烷，3-氧杂-二十二氟正十一烷，1-氯-8-溴-十六氟正辛烷。

12．如权利要求7、8、9或10所述的氟碳乳液，其特征是还含有0—6%（重量／体积）的助剂、0—5%（重量／体积）的胶体，所述的助剂可以是大豆磷脂、甘油、油酸钾、FN-3，所述的胶体可以是羟乙基淀粉或右旋糖酐。

13．如权利要求11所述的氟碳乳液，其特征是其中颗粒<0.1μ，无氟阴离子。

氟碳乳液及其生产方法

本发明涉及氟碳乳液及其生产方法。所述的氟碳乳液只要添加电解质，调整渗透压即可成为具有载氧功能的氟碳代血液。

由于人们对输血需求量的不断上升，而新鲜血液保存期短，配血既费时又易发生错型，输错血型会导致严重的免疫反应，对稀少血型的紧急输血常因寻求相容血型的血液，易造成不可挽回的耽误和误失，输血也是传播爱滋病、肝炎等传染性疾病的重要途径之一，还有部分人由于宗教信仰而拒绝输入他人的血液，在突发性大面积灾难时供应大量新鲜血液是极端困难的，所以研制代血液，特别是具有载氧功能的人造血具有重要的意义。

氟碳化合物具有良好的载氧能力(Clark,L.C;Golan,F.; Science 152, 1775, 1966),由于它们不能与血混溶，无法输入血管。由环氧乙烷与环氧丙烷的共聚得到的聚醚型聚合物 Pluronic F68 乳化剂 (Geyer,R.P.,Monroe,R.G.and Taylor.K., Fed.Proc.27, 384,1968)能与血液互溶，毒性低。F68具有如下结构式：

$$HO(CH_2CH_2O)_x(-CH(CH_3)CH_2O)_y(-CH_2CH_2O)_xH$$

其中X+Z=160, Y=30(Schmolka, I.R.,in " Nonionic Suxfactants" Editor, Shick,M.J.,Marcel.New york,1967 Chapter 10.p300)，富泽、正藤报导阳离子活性剂磷脂会溶解红血球表面而能溶血(表面，9，321，1971)。天然乳化剂卵磷脂用于氟碳代血液，分散效果也较好(横山和正;表面，15(3)，147，1977)。氟碳乳剂通常由氟碳化合物、乳化剂、助剂、胶体和水组成，氟碳乳剂添加电解质用以调节渗透压和pH值后，即成为氟碳代血液，具有安全有效，无毒、稳定性好、它不分血型，不妨碍血液和各脏器的正常功能，在血液中有较长滞留时间，可用于人体脏器保藏和对大出血休克病人进行抢救。

由于氟碳化合物不溶于水及一般有机溶剂，与血液不相容，不能直接注射到生物体内，否则引起死亡，所以必须做成乳液，这样氟碳化合物形成细小彩粒，稳定

地悬浮在乳液中，用这种氟碳乳液配制成的氟碳代血液就可与血液相混，分散的氟碳化合物氧交换面积非常大，更能起携氧作用。平均粒子直径的大小与乳液毒性、乳液稳定性和最终它的代血液在血液中滞留时间也有密切的关系。所以，氟碳化合物的乳液组成及其乳化方法也是氟碳代血液极为关键的制造方法。

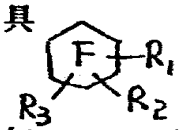
在乳化过程中，由于乳化液不断升温，不仅使F68或卵磷酯乳化剂发生氧化，造成乳液毒性，同时乳化剂断裂，分子量减少，使乳化性能降低，粒子变大，也使乳液产生毒性，而且氟碳化合物挥发损失严重，氟碳化合物断裂产生氟阴离子，也带来了毒性。为了防止氧化，可用二氧化碳或惰性气体对系统加以保护，隔绝空气，防止乳化剂破坏，但仍有氟阴离子产生，必须增加后处理除去氟阴离子，工艺繁杂。也无法克服氟碳化合物的挥发损失(Geyer.R.P. New Engl. J.Med., 289, 1077, 1973; L.C.Clark etc, Federation proceedings.34(2), 1468-1477, 1975)。为了克服上述乳化过程中的缺陷，使乳液中粒子平均小于0.1μ，乳化技术是人们继续研究的课题。

本发明的目的之一是提供一种氟碳乳液，该氟碳乳液不含有氟阴离子和乳化剂的分解产物，颗粒平均直径小于0.1μ，能满足于氟碳代血液的需要。

本发明的另一目的是提供一种生产上述氟碳乳液的方法，该方法不会引起乳化剂，氟碳化合物的分解和大幅度减少乳化过程中的氟碳化合物的挥发。

本发明中选用的氟碳化合物是全氟叔胺、全氟氮杂环烷、全氟烷基环已烷、卤代全氟烷烃或卤代全氟氧杂烷中的一种或一种以上的混合物，它们在氟碳乳液中的含量是10-40%(重量／体积)。其中全氟叔胺具有 $C_xF_{2x+1}-N(C_yF_{2y+1})-C_zF_{2z+1}$ 的分子式，

X.Y.Z=1-6, X+Y+Z=9-12，如全氟三丙胺，全氟三丁胺，N-三氟甲基-全氟二丁胺，N-五氟乙基-全氟二丁胺，N-七氟正丙基-全氟二丁胺，N-三氟甲基-全氟二戊胺，全氟氮杂环烷具有 $(CF_2)_m CF(CF_2)_n$（G-T）的分子式；G=N, CF_2, T=CF_2, $-NCF_2$, n=2-5, m=1-4，如顺式-全氟萘烷，反式-全氟萘烷，十八氟-二环[5.3.0]癸烷，十七氟-1-氮杂-二环[5.3.0]癸烷，N-三氟甲基-全氟十氢喹啉。卤代全氟烷烃或卤代全氟氧杂烷具有 $Q(CF_2)_i-A-(CF_2)_jE$ 的分子式，Q=F, Br, Cl, E=F, Br, Cl, i.j=2-8, i+j=6-12, A=O, CF_2，如1-溴-3氧杂-十三氟正庚烷，1-溴-十七氟正辛烷，1-溴-3-氧杂-十七

氟正壬烷，1.8-二氯-十六氟正辛烷，3-氧杂-二十二氟正十一烷，1-氯-8-溴-十六氟正辛烷，全氟烷基环已烷具  的分子式，$R_1R_2R_3$=F，C_aF_{2a+1}，a=1-4，如：为全氟丁基环已烷，全氟1.3.5-三甲基环已烷，全氟三乙基环已烷。

本发明中选用的乳化剂是F68或卵磷酯，在氟碳乳液中含量是3-8%(重量／体积)。

本发明的氟碳乳液是含有上述的氟碳化合物10—40%(重量／体积)，乳化剂3-8%(重量／体积)和水。为了达到本发明的目的，所述的氟碳化合物含氢量必须小于15ppm。乳化剂中F68分子量与毒性有一定关系，我们发现F68的分子量小于6000或大于10000时，小白鼠静注LD50值略有下降趋势。所以，F68的分子量在6000-10000之间较合适，推荐分子量在6000-9000之间，应经红外光谱检出无1710cm^{-1}的羰基吸收峰。

为了提高氟碳乳液的乳化性能，也可加入助剂，如大豆磷酯、甘油、油酸钾，



FN-3 $[C_3F_7O(CFCF_2O)C-CNH-(CH_2)_3N(C_2H_5)]_2$等，和胶体如羟乙基淀粉、右旋糖酐。在本发明的氟碳乳液中含有助剂0-6%(重量／体积)和0-5%(重量／体积)的胶体。

本发明中所用水应是无离子、无热原的水，如二次蒸馏水，推荐所用的水应具有10-40MΩ／cm电阻，或更高的电阻。

本发明还提供一种含有上述氟碳化合物10—40%(重量／体积)、乳化剂3—8%(重量／体积)，助剂0—6%(重量／体积)、胶体0—4%(重量／体积)和水的氟碳乳液的生产方法，采用本发明的方法不会产生氟离子和有效成分的挥发，能阻止乳化剂的分解和满足配制氟碳代血液的需要。

本发明的方法是在无菌条件下进行的，将上述的10—40%(重量／体积)的氟碳化合物、3—8%(重量／体积)的乳化剂、0—6%(重量／体积)助剂、0—4%(重量／体积)的胶体和水任意混合，控制在冰点至70℃，时用超声波乳化或高压匀浆法(或称高压喷射法)进行乳化，最好温度控制在0—60℃，可以防止氟碳化合物挥发和分解，也能防止乳化剂的分解和转相。然后可将氟碳乳液进行离心和过滤。

本发明方法中的超声波乳化方法是采用超声乳化器乳化，亦称超声波振荡分散法，一般使用10000—50000次／秒频率的声波。所用超声乳化器功率可以是功率100—500W。作用于上述混合物，使不溶于水的油状氟碳化合物分散成微粒，形成水包油型的稳定乳剂。

本发明方法中的高压匀浆法，主要采用高压匀浆(喷射)泵，将氟碳化合物、乳化剂、助剂及水的混合物，先加压至200—1000kg／cm^2，然后经喷嘴骤然减压，使氟碳化合物分散成0.1μ以下颗粒。最好物料经过多次反复循环操作更有利，推荐10—40次循环。

在上述乳化过程中，可以用循环系统外冷却和循环乳液内冷却方法保持温度在70℃以下。这样可避免温度上升乳化剂分解造成氟碳乳液的毒性，同时乳化剂断裂分子量减少，使乳化性能降低，粒子变大，也使氟碳乳液产出毒性的缺点，由于温度控制，可减少氟碳化合物挥发，保证氟碳乳液中氟碳化合物的量，也不会由于氟碳化合物断裂产生氟阴离子而带来毒性。

本发明方法中所述的离心，可以用1000-10000转／分的离心机上离心，使乳化后的氟碳乳液中少量颗粒较大的胶粒得到离心分离。

本发明方法中所述的过滤，可以用微孔滤膜加压过滤氟碳乳液，可采用0.1～0.5μ微孔的滤膜加压过滤，不仅可滤去微量的颗粒较大的粒子，又可滤去细菌。

本发明方法中所述的乳化方法，最好在密闭系统中进行。

本发明方法生产所得的氟碳乳液无毒性，平均颗粒小于0.1μ，适于长期保存。本方法工艺简单，操作方便，乳化效果明显提高，乳液颗粒直径减少，增加乳液的稳定性，可连续生产。

本发明方法生产所得的氟碳乳液不仅无氟阴离子产生，不会造成乳化剂分解，物料损失大幅度减小，无毒性，平均颗粒小于0.1μ，适于长期保存，妥善保存可保持半年至一年半无明显分层。

下述实施例将有助于理解本发明，但不限定本发明的内容。所有实施例中所用的氟碳化合物均经元素分析检出氢含量小于15ppm，F68经红外光谱分析无1710cm^{-1}羰基吸收峰。所采用的水无离子、无热源、电导大于10MΩ／cm。

实 施 例 一

称取全氟萘烷12g，十七氟-1-氮杂-二环[5.3.0]癸烷6g，分子量为9000的F68 6g，甘油1g，油酸钾0.03g，加水至100ml后混合。控制温度在60℃时，在30000次／秒频率声波作用下，经超声波分散法制成氟碳乳液，再经5000转／分离心机上离心分离，氟碳乳液用0.2μ微孔滤膜过滤后保存。

实 施 例 二

称取1.8-二氯-十六氟正辛烷6g，全氟萘烷14.0g，F68 6.0g，甘油1g，加水至100ml后混合，采用高压匀浆法，系统始终控制在60℃以下，用高压喷射泵将混合物加压至300kg／cm^2后经喷嘴骤然减压，溶液经密闭系统如此反复循环30次后，制成氟碳乳液，平均颗粒直径在0.1μ以下。

实 施 例 三

将全氟萘烷18g，1-溴-十七氟辛烷4g，卵磷脂5g，FN-3 0.4g，甘油2.0g，加水至100ml，将混合物混合，同实施例一条件下，以超声波分散法制成氟碳乳液。

实 施 例 四

将全氟三丁胺8.0g，全氟萘烷12.0g，F68 3.0g，大豆磷脂3.0g，甘油1.0g，加水至100ml后混合，同实施例二条件下以高压匀浆泵法制成氟碳乳液。

实 施 例 五

将全氟三丙胺3.0g，全氟萘烷14.0g，十七氟-1-氮杂-二环[5.3.0]癸烷3.0g，分子量6000的F68 3.0g，大豆磷脂3.0g，甘油1.0g，加水至100ml后混合，物流系统内外用制冷剂强制冷却，控制温度在30℃以下，经加压800kg／cm^2后，混合物由泵嘴喷出，经密闭反复循环15次后，制成氟碳乳液。

实 施 例 六

将N-七氟正丙基-全氟二丁胺15g，F68 3g，甘油1.0g，加水至100ml后混合，控制系统温度在10-15℃，用泵在800kg／cm^2加压喷出，反复循环40次，制成氟碳乳液。

实 施 例 七

将N-三氟甲基-全氟二丁胺5.0g，十七氟-1-氮杂-二环[5.3.0]癸烷2.0g，全氟萘烷15.0g，F68 3.0g，卵磷脂3.0g，甘油1.0g，加水至100ml后混合，用强制冷却控制温度在30℃以下，经500kg／cm^2高压泵喷出，反复循环15后次制得氟碳乳液。

实 施 例 八

将全氟三丙胺5.0g，1-溴-3-氧杂-十七氟壬烷1.0g，全氟萘烷15.0g，癸酸钠0.03g,分子量8000的F68 5.8g，加水至100ml，同实施例七的高压匀浆泵法制成氟碳乳液。

实 施 例 九

将全氟三丙胺13.0g，N-三氟甲基-全氟二丁胺8.0g，卵磷脂2.5g，F58 3.5g，加水至100ml后混合，控制温度在50℃，经泵加压300kg／cm^2后喷出,如此反复循环30次后制成氟碳乳液，并经3000转／分离心分离，氟碳乳液再经0.3μ微孔滤膜加压过滤。

实 施 例 十

将3-氧杂-十七氟正壬烷15.0g，F68 4.0g，卵磷脂2.0g，加水至100ml后混合，用10000次／秒频率的声波在15℃条件下，用超声波分散法制成氟碳乳液,氟碳乳液再经5000转／分离心机离心和0.3μ微孔滤膜加压过滤。

实 施 例 十 一

将3-氧杂-二十二氟正十一烷6.0g,全氟萘烷12.0g，F68 6.0g,加水至100ml混后，控制10℃，经高压泵加压至800kg／cm^2后喷出，反复循环25次后制得氟碳乳液。循环是在密闭系统中进行的。

实 施 例 十 二

将1-氯-8-溴-十六氟正辛烷4.0g，F68 1.2g，加水至20ml，用实施例一方法制成氟碳乳液。

实 施 例 十 三

将含22%氟碳化合物、5%(重量／体积)F68和水通过冷却系统保持温度在60℃以下，经300-500kg／cm^2高压匀浆泵使混合物经喷嘴骤然减压循环15次后，所获的氟碳乳液与不经冷却系统常规高压匀浆法对照，分别测定粒子直径分布以及其它结果如表所示。

其中所用氟碳化合物是全氟三丙胺、全氟三丁胺或人氟三丙胺与全氟萘烷的3：7重量比的混合物。乳化后氟碳化合物的含量是根据乳液比重测定结果。F68乳化后经破乳，连水层在N_2保护下低温浓缩干燥后测定红外光谱。

项　目		常规法	本发明方法
氟碳化合物	乳化前浓度g/100ml	22	22
	乳化后浓度g/100ml	10-16	20±
	平均粒子直径μ	0.4-0.8, > 60%	< 0.1
	室温稳定性	5小时分层	7天未见分层
	F68乳化后红外光谱分析	1710cm^{-1}强	无1710cm^{-1}吸收峰
	乳液外观	乳白色无萤光混浊乳液	透明，有萤光发兰色乳液
	大鼠输注结果（加电解质、调pH后配成氟碳化血液）	肺水肿 LD50<5ml/kg	正常 LD50>10ml/kg