



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101628019 B

(45) 授权公告日 2012.03.07

(21) 申请号 200910065817.6

(22) 申请日 2009.08.18

(73) 专利权人 河南工业大学

地址 450052 河南省郑州市嵩山南路 140 号

(72) 发明人 刘国琴 李崇达 李琳

(74) 专利代理机构 郑州中民专利代理有限公司

41110

代理人 郭中民

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1857728 A, 2006.11.08, 全文.

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 1 页

(54) 发明名称

沙棘油 - 聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物微球及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及沙棘油 - 聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物微球及其制备方法, 该微球所包封的有效成分为沙棘油, 其包裹物的基质成分为聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物 (Polylactide-co-glycolide, PLGA)。并以聚乙烯醇 (PVA) 作为修饰剂, 通过 W/O/W 复乳干燥法 (又名溶剂挥发法、溶剂固化法和溶剂提取法), 在机械搅拌作用下制备出该缓释 PLGA 微球。在显微镜下观测, 微球表面光滑, 球形圆整, 粒径均匀, 包埋良好。

1. 一种沙棘油 - 聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物微球,其特征在于:所述微球包括被包裹封装在包裹物内的沙棘油、以及由聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物作为基质成分制备而成的包裹物;其制备方法包括以下步骤:

a、有机相的配制:按体积比 25 ~ 100 : 0 ~ 75 取二氯甲烷和乙酸乙酯,配制 4ml ;

b、聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物的称取及溶解:取聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物 120mg ~ 170mg,加入 a 步骤所制备的有机相中,并使之溶解;

c、沙棘油的加入:取沙棘油 190 μ l ~ 210 μ l,加入到 b 步骤所制备的好的有机相溶液中,预乳化超声处理 1min ;

d、水相的制备:取 2.2g ~ 3.8g 粉碎后呈细末状的作为修饰剂的聚乙烯醇,加入到 25ml 双蒸水中,在 45 $^{\circ}$ C ~ 55 $^{\circ}$ C 的条件下恒温水浴加热,使聚乙烯醇彻底溶解;

e、乳化及微球制备:将 c 步骤所制备的有机相倒入 d 步骤所制备的水相中,进行超声乳化处理,得 O/W 乳状液;进行常压磁力搅拌挥发有机溶剂,随后用离心机进行离心处理,之后将得到的沉淀物用去离子水离心洗涤 5 次,冷冻干燥 2d,得到产品。

2. 根据权利要求 1 所述的沙棘油 - 聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物微球,其特征在于:所述聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物中,聚乳酸和羟基乙酸的质量百分比为 75% :25%,其分子量约为 2.0×10^4 。

3. 根据权利要求 1 所述的沙棘油 - 聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物微球,其特征在于:作为修饰剂的聚乙烯醇的水解度为 87 ~ 90%,聚合链节数为 1700 ~ 1750,重均分子量为 $1.0 \sim 2.0 \times 10^4$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的沙棘油 - 聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物微球,其特征在于:e 步骤中所述的超声乳化处理工序中乳化超声时间为 10-30min,乳化超声功率为 120-240W,且在室温下进行;磁力搅拌时间为 3-5h,搅拌速度为 600-1500RPM;离心机速度为 3500r/min,离心时间在 5min。

沙棘油 - 聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物微球及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种保健物质沙棘油的缓释微球,具体说是涉及一种沙棘油 - 聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物微球及其制备方法。

背景技术

[0002] 沙棘 (*Hippophae ham noides* L inn) 属胡颓子科沙棘属植物,又称醋柳,是我国古代藏医、蒙医常用药物,1977年正式列入中国药典。从沙棘种子中提取的沙棘油活性成分有 106 种之多,不饱和脂肪酸高达 68%,维生素 E 含量大于 1mg/g,还含有丰富的维生素 K 及类胡萝卜素等成分。医学研究表明,沙棘油抗炎生肌,对消化系统的修补有良好作用。沙棘黄酮对心肌缺血,高血脂,冠状动脉硬化疗效甚佳,并且还能杀死癌细胞,含有丰富的清除自由基作用的超氧化物歧化酶 (SOD),是重要的抗衰老物质。沙棘油中的生物活性物质在沙棘油中的特殊配比,协调并且增强了其抵抗和治疗疾病的功效。经临床验证,沙棘油有扶正固本、健脾养胃、活血化淤、软化血管、降脂保肝、提高机体免疫力及治疗和预防多种疾病的作用,尤其对癌症有治疗和辅助治疗的作用,对放疗和化疗引起的不适症、消化道疾病及烧伤、烫伤均有一定疗效。

[0003] 尽管沙棘油有如此良好的保健作用,但是由于其含有大量的不饱和脂肪酸以及其他易氧化物质,所以沙棘油产品都面临一个易氧化问题。油脂的抗氧化一般除了传统的储藏时遮光密闭外,多是添加抗氧化剂以延长油脂产品货架期。除了传统的 BHT、TBHQ 等人工合成抗氧化剂以外,张鞍灵等对于沙棘和银杏黄酮在沙棘油中的抗氧化功效也进行了研究。而采用微胶囊化技术,将精制的沙棘油制成沙棘油胶囊粉末,是目前延长沙棘油及其相关产品的货架期以及保质期的一个热点,通过这一技术也可以达到工业化生产目的,使沙棘油微胶囊产品进入市场,这对于防止沙棘油氧化变质,为沙棘油保健食品的开发,甚至保健药品的开发提供价廉物美的沙棘油粉剂,都具有较大实用价值。目前已经有一些关于沙棘油微囊化的研究,葛寒英、聂斌英分别对于明胶、阿拉伯胶制备沙棘油微胶囊进行了研究,并制出了包埋率相对较好的产品。目前制备微球的一种新型壁材,聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物 (PLGA),由于其在体内代谢最终产物为水和二氧化碳,中间产物乳酸是体内的正常的糖代谢产物,具有无毒性、无刺激性的优点而在医药领域广泛应用,制作出的药品微胶囊突释明显减缓。考虑将其应用于沙棘油微囊制备,可能会获得较高的包埋率;又由于 PLGA 表面可以不断更新,其表面不断降解形成微孔,缓慢暴露内部包封的沙棘油,从而获得较好的缓释效果,更好的发挥保健作用。但是经查阅文献,目前国内尚无沙棘油 PLGA 微球及其相关实验研究的报道。

发明内容

[0004] 本发明目的正是为了提供一种以 PLGA 为基质材料来制备沙棘油 - 聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物微球及其制备方法。该制备方法为 W/O/W 复乳干燥法 (又名溶剂挥发法、溶剂固化法和溶剂提取法),用高分子材料 PLGA 为载体材料包封沙棘油,在磁力搅拌的作用下

制备出缓释沙棘油微球。采用该方法制备出的微球具有表面光滑圆整、颗粒规则无粘连、包埋良好的特点。

[0005] 本发明的目的可通过下述技术措施来实现：

[0006] 本发明的沙棘油-聚乳酸-羟基乙酸共聚物微球包括被包裹封装在包裹物内的沙棘油、以及由聚乳酸-羟基乙酸共聚物作为基质成分制备而成的包裹物。

[0007] 本发明的沙棘油-聚乳酸-羟基乙酸共聚物微球的制备方法包括以下步骤：

[0008] a、有机相的配制：按体积比 25 ~ 100 : 0 ~ 75 取二氯甲烷和乙酸乙酯，配制 4ml 混合液，

[0009] b、聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (Polylactide-co-glycolide, PLGA) 的称取及溶解：称取聚乳酸-羟基乙酸共聚物 120mg ~ 170mg，加入 a 步骤所制备的有机相中，并使之溶解；

[0010] c、沙棘油的加入：取沙棘油 190 μ l ~ 210 μ l，加入到 b 步骤所制备的好的有机相溶液中，预乳化超声处理 1min 左右；

[0011] d、水相的制备：取 2.2g ~ 3.8g 粉碎后呈细末状的作为修饰剂的聚乙烯醇 (PVA)，加入到 25ml 双蒸水中，在 45°C ~ 55°C 的条件下恒温水浴加热，使聚乙烯醇彻底溶解；

[0012] e、乳化及微球制备：将 c 步骤所制备的有机相倒入 d 步骤所制备的水相中，进行超声乳化处理，得 O/W 乳状液；进行常压磁力搅拌挥发有机溶剂，随后用离心机进行离心处理，之后将得到的沉淀物用去离子水离心洗涤 5 次，冷冻干燥约 2d，得到产品，常规冻干保存。

[0013] 本发明中所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 中，聚乳酸 (PLA) 和羟基乙酸 (PGA) 的质量百分比为 75% : 25%，其分子量约为 2.0×10^4 。

[0014] 本发明中作为修饰剂的聚乙烯醇 (PVA) 的水解度为 87 ~ 90%，聚合链节数为 1700 ~ 1750，重均分子量为 $1.0 \sim 2.0 \times 10^4$ ，溶液浓度为 0 ~ 12.5%。

[0015] 本发明 e 步骤中所述的超声乳化处理工序中乳化超声时间为 10-30min，乳化超声功率为 120-240W，且在室温下进行；磁力搅拌时间为 3-5h 左右，搅拌速度为 600-1500RPM；离心机速度为 3500r/min，离心时间在 5min 左右。

[0016] 本发明的有益效果如下：

[0017] 由于本发明采用合适的 PLA : PGA 质量比的 PLGA 为包裹物基质材料（生物可降解材料），不仅提高了沙棘油的包埋效果，并可形成形态良好的微球，且既能防止易氧化的沙棘油与氧气接触，起到良好的抗氧化效果，又能起到缓释的效果，使给药局部保持相对稳定的沙棘油浓度并提高沙棘油的利用效率。

附图说明

[0018] 图 1 沙棘油-PLGA 生物显微镜下 100 倍放大拍摄图

[0019] 图 2 沙棘油-PLGA 生物显微镜下 400 倍放大拍摄图

具体实施方式

[0020] 本发明以下将结合实施例作进一步详述：

[0021] 以下实施例中所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 中，聚乳酸 (PLA) 和羟基乙酸 (PGA) 的质量百分比为 75% : 25%，其分子量约为 2.0×10^4 ；作为修饰剂的聚乙烯醇 (PVA)

的水解度为 87 ~ 90%，聚合链节数为 1700 ~ 1750，重均分子量为 $1.0 \sim 2.0 \times 10^4$ ，溶液浓度为 0 ~ 12.5%。

[0022] 实施例 1：

[0023] (1) 有机相的配制：用移液管移取 4ml 的二氯甲烷，加入到小烧杯中。

[0024] (2) PLGA 的称取及溶解：在精密电子天平上称取 125mg PLGA，加入制备的有机相中，使 PLGA 溶解。

[0025] (3) 沙棘油的加入：用移液枪移取 200 μ l 的沙棘油，加入到制备好的有机相中，超声处理 1min。

[0026] (4) 水相的制备：在电子天平称取 2.5g 粉碎后呈细末状的 PVA，在 150ml 烧杯中加入 25ml 双蒸水，将 PVA 倒入，50℃ 恒温水浴加热烧杯，使 PVA 彻底溶解。

[0027] (5) 乳化及微球制备：将超声后的有机相倒入 PVA 已溶解的水相中，以 150W 的功率进行 10min 的超声乳化处理，得 O/W 乳状液。随后以 600RPM 的转速进行常压磁力搅拌挥发有机溶剂，随后用离心机以 3500r/min 速度离心 5min，将得到沉淀用去离子水离心洗涤 5 次，冷冻干燥约 2d，得到产品。

[0028] 实施例 2：

[0029] (1) 有机相的配制：用移液管分别移取 1ml 的二氯甲烷和 3ml 的乙酸乙酯，配制 4ml 混合液，加入到小烧杯中。

[0030] (2) PLGA 的称取及溶解：在精密电子天平上称取 135mg PLGA，加入制备的有机相中，使 PLGA 溶解。

[0031] (3) 沙棘油的加入：用移液枪移取 200 μ l 的沙棘油，加入到制备好的有机相中，超声处理 1min。

[0032] (4) 水相的制备：在电子天平称取 2.8g 粉碎后呈细末状的 PVA，在 150ml 烧杯中加入 25ml 双蒸水，将 PVA 倒入，50℃ 恒温水浴加热烧杯，使 PVA 彻底溶解。

[0033] (5) 乳化及微球制备：将超声后的有机相倒入 PVA 已溶解的水相中，以 160W 的功率进行 11min 的超声乳化处理，得 O/W 乳状液。随后以 600RPM 的转速进行常压磁力搅拌挥发有机溶剂，随后用离心机以 3500r/min 速度离心 5min，将得到沉淀用去离子水离心洗涤 5 次，冷冻干燥约 2d，得到产品。

[0034] 实施例 3：

[0035] (1) 有机相的配制：用移液管分别移取 1.5ml 的二氯甲烷和 2.5ml 的乙酸乙酯，配制 4ml 混合液，加入到小烧杯中。

[0036] (2) PLGA 的称取及溶解：在精密电子天平上称取 145mg PLGA，加入制备的有机相中，使 PLGA 溶解。

[0037] (3) 沙棘油的加入：用移液枪移取 200 μ l 的沙棘油，加入到制备好的有机相中，超声处理 1min。

[0038] (4) 水相的制备：在电子天平称取 3.0g 粉碎后呈细末状的 PVA，在 150ml 烧杯中加入 25ml 双蒸水，将 PVA 倒入，50℃ 恒温水浴加热烧杯，使 PVA 彻底溶解。

[0039] (5) 乳化及微球制备：将超声后的有机相倒入 PVA 已溶解的水相中，以 170W 的功率进行 12min 的超声乳化处理，得 O/W 乳状液。随后以 600RPM 的转速进行常压磁力搅拌挥发有机溶剂，随后用离心机以 3500r/min 速度离心 5min，将得到沉淀用去离子水离心洗涤 5

次,冷冻干燥约 2d,得到产品。

[0040] 实施例 4:

[0041] (1) 有机相的配制:用移液管分别移取各 2ml 的二氯甲烷和乙酸乙酯,配制 4ml 混合液,加入到小烧杯中。

[0042] (2) PLGA 的称取及溶解:在精密电子天平上称取 155mg PLGA,加入制备的有机相中,使 PLGA 溶解。

[0043] (3) 沙棘油的加入:用移液枪移取 200 μ l 的沙棘油,加入到制备好的有机相中,超声处理 1min。

[0044] (4) 水相的制备:在电子天平称取 3.2g 粉碎后呈细末状的 PVA,在 150ml 烧杯中加入 25ml 双蒸水,将 PVA 倒入,50 $^{\circ}$ C 恒温水浴加热烧杯,使 PVA 彻底溶解。

[0045] (5) 乳化及微球制备:将超声后的有机相倒入 PVA 已溶解的水相中,以 180W 的功率进行 10min 的超声乳化处理,得 O/W 乳状液。随后以 600RPM 的转速进行常压磁力搅拌挥发有机溶剂,随后用离心机以 3500r/min 速度离心 5min,将得到沉淀用去离子水离心洗涤 5 次,冷冻干燥约 2d,得到产品。

[0046] 实施例 5:

[0047] (1) 有机相的配制:用移液管分别移取各 3ml 的二氯甲烷和 1ml 的乙酸乙酯,配制 4ml 混合液,加入到小烧杯中。

[0048] (2) PLGA 的称取及溶解:在精密电子天平上称取 165mg PLGA,加入制备的有机相中,使 PLGA 溶解。

[0049] (3) 沙棘油的加入:用移液枪移取 200 μ l 的沙棘油,加入到制备好的有机相中,超声处理 1min。

[0050] (4) 水相的制备:在电子天平称取 3.5g 粉碎后呈细末状的 PVA,在 150ml 烧杯中加入 25ml 双蒸水,将 PVA 倒入,50 $^{\circ}$ C 恒温水浴加热烧杯,使 PVA 彻底溶解。

[0051] (5) 乳化及微球制备:将超声后的有机相倒入 PVA 已溶解的水相中,以 190W 的功率进行 11min 的超声乳化处理,得 O/W 乳状液。随后以 600RPM 的转速进行常压磁力搅拌挥发有机溶剂,随后用离心机以 3500r/min 速度离心 5min,将得到沉淀用去离子水离心洗涤 5 次,冷冻干燥约 2d,得到产品。

[0052] 采用本发明所制备的微球表面光滑圆整,颗粒规则无粘连(图 1),经放大观测表明其包埋良好(图 2)。

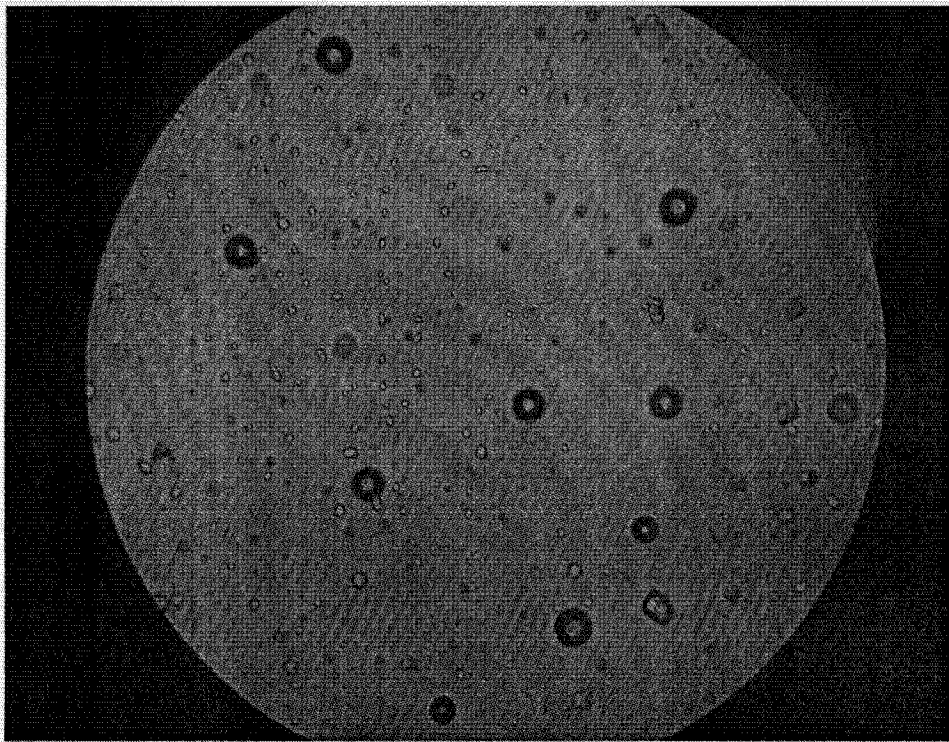


图 1

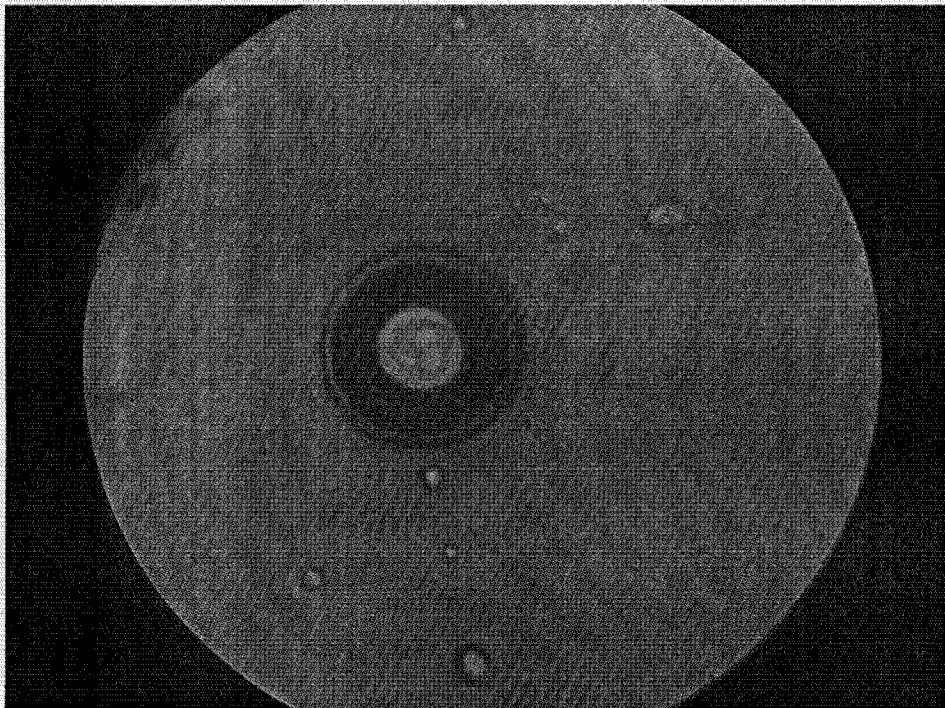


图 2