



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103751788 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 30

(21) 申请号 201310711544. 4

(22) 申请日 2013. 12. 17

(71) 申请人 黑龙江省眼病防治研究所

地址 150001 黑龙江省哈尔滨市南岗区东大
直街 151 号

(72) 发明人 沙倩

(51) Int. Cl.

A61K 47/34 (2006. 01)

A61K 31/513 (2006. 01)

A61K 9/70 (2006. 01)

A61P 17/02 (2006. 01)

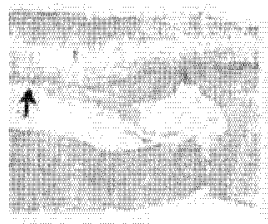
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种复合缓释剂其制备方法及应用

(57) 摘要

本发明公开了一种复合缓释剂其制备方法及应用,其成分包含聚乳酸和 5- 氟尿嘧啶,所述复合缓释剂由聚乳酸制成 $30 \times 440\text{mm}$ 的膜片浸入 1mg 5- 氟尿嘧啶得到。本发明采用 5-Fu 与 PDLLA 复合后,复合材料的生物降解率明显低于单纯 PDLLA 材料,降解速度减慢。



1. 一种复合缓释剂,其特征在于,其成分包含聚乳酸和 5- 氟尿嘧啶,所述复合缓释剂由聚乳酸制成 $30 \times 440\text{mm}$ 的膜片浸入 1mg 5- 氟尿嘧啶得到。

2. 一种复合缓释剂的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 采用开环聚合法由 DL 乳酸合成丙交酯,再由丙交酯开环聚合形成聚乳酸,在催化剂的作用下,催化剂为氧化锌,将 1500ml 的质量分数是 85% 的 DL 乳酸和适量氧化锌置于 3000ml 的三颈烧瓶中,缓慢加热搅拌,温度达到 98 摄氏度时,开始用水泵减压,继续加热,待脱水完成后,将蒸馏水的接收瓶取下,接上接收瓶,用油泵减压,迅速升温,维持在 140 摄氏度以上,蒸出淡黄色的丙交酯的粗产物 600g ,其中脱水温度为 140 摄氏度,脱水时间为 2 小时,解聚温度为 230 摄氏度,时间为 2 小时;

(2) 室温在 22°C 、40% 湿度下,用油泵对装有丙交酯的安瓶抽成真空 5 小时,将辛酸亚锡与三氯甲烷按 2 : 1 的比例配成溶液,倒入真空的安瓶中,将丙交酯与溶液混合均匀,继续抽真空约 3 小时,使溶剂三氯甲烷挥发殆尽,在抽真空的同时酒精喷灯封管,将封管后的安瓶放入硅油中,硅油温度 140 摄氏度,聚合 48 小时;

(3) 以国产 DL 乳酸为原料制备 PDLLA 分子量 2.0×10^5 ,制备条件在 22°C 、40% 湿度下,以乙酸乙酯为溶剂,分别加入 95% 分子量为 2.0×10^5 PDLLA, 5% 5-FU 1mg 采用溶剂挥发法制备 PDLLA / 5-FU 复合膜,大小为 $3 \times 4\text{mm}$ 的薄膜,分装后环氧乙烷消毒备用。

3. 权利要求 1 所述的复合缓释剂在制备在抗青光眼术后瘢痕药物过程中的应用。

一种复合缓释剂其制备方法及应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种复合缓释剂其制备方法及应用,具体地说,涉及一种 PDLLA / 5-Fu 复合缓释剂其制备方法及应用。

背景技术

[0002] 在青光眼的滤过手术中,术后失败的原因大多是由于滤过道瘢痕的形成。如何避免术后瘢痕的形成,则成为提高手术成功率的关键。目前对于抗术后瘢痕的形成,研究者们做了大量的研究,其中抗瘢痕形成的药物在术中的应用及术中生物羊膜的应用,其的有效性已得到了临床的证实,但抗瘢痕形成药物的副作用也带来了术后的一些并发症,其有效浓度亦难以掌控;而生物羊膜的抗瘢痕作用有限,其吸收后仍导致瘢痕的形成,致手术的失败。为此国内外许多专家采用不同方法以减少滤过通道瘢痕形成,如使用抑制瘢痕形成的药物,目前临床上常用的有 5- 氟尿嘧啶、丝裂霉素、组织型纤溶酶原激活剂、环孢霉素 A 等,这些药物虽可延缓瘢痕形成,但因其毒副作用易引起较多的并发症。另一方面在手术中使用植入物,如 SK 胶、羊膜、胶原膜等,可机械隔离巩膜瓣和巩膜床,避免或减少纤维粘连,保持滤过通道通畅。但就植入物来说,其主要作用是通过机械支撑作用维持手术形成的深层巩膜腔隙,无抑制滤过通道增殖作用,疗效时间短。同时羊膜、巩膜条、前囊膜等植入物可能会引起免疫排斥反应等副作用,因此其应用受到一定限制。

[0003] 目前,国际上青光眼滤过手术提高疗效的主要手段之一就是植入材料的改进。选择生物相容性良好、眼内降解缓慢、具有一定的抑制成纤维细胞生长作用的生物高分子功能材料。或在此植入材料的基础上接枝抑制瘢痕形成的药物,从而有效地减少滤过泡的瘢痕形成,提高手术成功率。本实验选择临床上常用的可显著地抑制滤过泡纤维细胞增殖的 5- 氟尿嘧啶药物。通过将其进行化学修饰,并与 PDLLA 进行共价接枝。制备出聚乳酸接枝 5-Fu 载药膜片,达到药物缓释的目的。

[0004] 聚乳酸 PDLLA(Polylactide) 是近年来研究较多的一类具有良好生物相容性和生物降解性的聚合物。国外研制的自增强聚轻乙酸 (self-reinforced poly glycolide, SR-PGA)、自增强聚 L- 乳酸 (self-reinforced poly levolcte, SR-PLLA) 及非增强聚 L- 乳酸 (PLL-A) 已在临床使用。但 PGA 降解较快,并发症多,PLLA 降解慢,可在体内长期存留。

[0005] 聚乳酸由于具有良好的生物相容性,可降解性,其最终的降解产物是二氧化碳和水,由机体正常的新陈代谢排出体外。对人体无毒,无刺激,目前已被应用于多种缓释药物中。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服上述技术存在的缺陷,提供一种复合缓释剂其制备方法及应用。

[0007] 其具体技术方案为:

[0008] 一种复合缓释剂,其成分包含聚乳酸和 5- 氟尿嘧啶,所述复合缓释剂由聚乳酸制

成 30×440mm 的膜片浸入 1mg 的 5- 氟尿嘧啶得到。

[0009] 一种复合缓释剂的制备方法,包括以下步骤:

[0010] (1) 采用开环聚合法由 D 乳酸合成丙交酯,再由丙交酯开环聚合形成聚乳酸。在催化剂的作用下,催化剂为氧化锌,将 1500ml 的质量分数是 85% 的 DL 乳酸和适量氧化锌置于 3000ml 的三颈烧瓶中,缓慢加热搅拌,温度达到 98 摄氏度时,开始用水泵减压,继续加热,待脱水完成后,将蒸馏水的接收瓶取下,接上接收瓶,用油泵减压,迅速升温,维持在 140 摄氏度以上,蒸出淡黄色的丙交酯的粗产物,约 600g。其中脱水温度为 140 摄氏度,脱水时间为 2 小时,解聚温度为 230 摄氏度,时间为 2 小时;

[0011] (2) 室温在 22℃、40% 湿度下,用油泵对装有丙交酯的安瓶抽成真空 5 小时,将辛酸亚锡(美国 FFD 批准的食品添加剂)与三氯甲烷按 2:1 的比例配成溶液,倒入真空的安瓶中,将丙交酯与溶液混合均匀,继续抽真空约 3 小时,使溶剂三氯甲烷挥发殆尽,在抽真空的同时酒精喷灯封管,将封管后的安瓶放入硅油中,硅油温度 140 摄氏度,聚合 48 小时;

[0012] (3) 以国产 DL 乳酸为原料制备 PDLLA(分子量 2.0×10⁵),制备条件在 22℃、40% 湿度下,以乙酸乙酯为溶剂,分别加入 95% 分子量为 2.0×10⁵PDLLA,5% 5-Fu1mg 采用溶剂挥发法制备 PDLLA / 5-Fu 复合膜,大小为 3×4mm 的薄膜,分装后环氧乙烷消毒备用。

[0013] 本发明所述的复合缓释剂在制备在抗青光眼术后瘢痕药物过程中的应用。

[0014] 与现有技术相比,本发明的有益效果为:本发明采用 5-Fu 与 PDLLA 复合后,复合材料的生物降解率明显低于单纯 PDLLA 材料,降解速度减慢。可能由于:(1) 复合材料中有均匀分布的 5-Fu 颗粒,类似一种物理屏障,可减慢水分子等降解介质的进入和降解产物的释放速度;(2) 5-Fu 在酸性介质中溶解度提高,形成微碱性环境(可与酸性降解产物发生反应,降低了材料内部酸性降解产物的自催化效应及其产生速度,也对材料周围 PH 值下降有一定缓冲作用。5-Fu 与 PDLLA 复合后降解速度减慢,仅少量降解产物缓慢释放,不会引起大量炎性细胞集聚,生物相容性提高。5-Fu 与 PDLLA 复合后使抗瘢痕作用更持久,从而能有效的抑制瘢痕期瘢痕的形成,而这一点是单纯使用 PDLLA 所不具备的。复合材料的降解速度减慢,一方面可提高材料的强度维持时间,另一方面也可避免短期内大量降解产物释放,引起炎性细胞的聚集,从而可提高材料的生物相容性。因此,5-Fu 与 PDLLA 复合后,可以明显提高材料初始强度,减慢降解速度,提高强度维持时间与生物相容性,达到药物的缓释作用,在瘢痕形成期有效地抗瘢痕的形成,从而提高手术的成功率,且其安全性较高,避免高浓度抗瘢痕药物的毒性作用对于组织带来的副损伤。

附图说明

[0015] 图 1 为各组组织病理学变化(苏木精-伊红染色,×40)各组大白兔角膜缘病理学变化观察:其中对照组:以淋巴细胞、纤维细胞、多核细胞较为多见,滤过道愈合闭塞,结膜与巩膜间愈合,并出现较多炎症细胞(图 1a);PDLLA / 5-Fu 组:可见纤维细胞增生及胶原纤维形成均较前两个实验组量少,淋巴细胞 1-2 个 / H,两层巩膜瓣分开,滤过道间隙可见,结膜下组织疏松(图 1b);PDLLA 组:可见有少许纤维细胞增生,少量胶原纤维形成,少许淋巴细胞,两层巩膜瓣分开,滤过道间隙可见,结膜下组织疏松(图 1c, d)。

具体实施方式

[0016] 下面结合附图和具体实施例对本发明的技术方案作进一步详细地说明。

[0017] 健康日本大耳白兔 99 只, 体重 2.0-2.5kg, 雌雄各半。随机分成 3 组: 1) PDLLA 组; 2) PDLLA / 5-Fu 入组; 3) 对照组。实验时, 首先进行动物手术。将分笼饲养 7d 后的日本大耳白兔, 肌注氯胺酮 (1ml / kg) 加异丙嗪 (1ml / kg) 麻醉。兔取腹卧位固定于手术台上, 外科手术常规备皮, 消毒, 铺巾。所有实验动物均选择右眼, 术前给予术眼氧氟沙星目水日 6 次点眼三日, 术中给予妥布霉素盐水冲洗结膜囊, 自 10 点至 2 点钟位沿角膜缘打开球结膜, 分离结膜下组织, 于上方 12 点钟位以角膜缘为基底 3×4mm 大小的 1 / 2 巩膜厚度的巩膜瓣, 切除 1.5×1.5mm 大小的小梁组织及深层角膜组织, 剪除虹膜组织, 将植入物置于巩膜瓣下, 缝合巩膜瓣及结膜瓣, 结膜下注射地塞米松 2.5mg, 妥布霉素地塞米松眼膏涂眼, 眼垫敷眼, 术毕。

[0018] 术后观察其生活状态, 创口愈合情况, 测量术后 1 天, 3 天, 7 天, 15 天, 30 天, 90 天的眼压, 并于术后 30 天, 90 天行 UBM 检查。

[0019] 病理学检查: 术后 8 周于兔的耳缘静脉注入空气 30mL 致死, 沿眶缘经皮肤切开, 沿眶壁分离, 保留部分眼睑, 保留完整结膜, 剪断眼外肌和视神经, 取出眼球。用生理盐水冲洗干净, 眼球组织放入 40g/L 多聚甲醛中固定, 制作标本, 再将标本行连续性切片制成病理切片、苏木精-伊红染色。于低倍镜下观察结膜下滤过泡情况和滤过泡周围的情况, 在高倍镜下观察巩膜瓣组织中的嗜中性粒细胞、成纤维细胞和淋巴细胞。

[0020] 滤过泡的评分标准: 滤过泡的高度分为 0 ~ 4 分, 滤过泡的范围大小分为 0 ~ 12 分, 按角巩膜缘的范围大小划分, 两者相加如小于 2 分为非功能性滤过泡, 大于 2 分者为功能性滤过泡。

[0021] 单纯 PDLLA 材料降解较快, 5-Fu 与 PDLLA 复合后, 复合材料的生物降解率明显低于单纯 PDLLA 材料, 降解速度减慢。可能由于: (1) 复合材料中有均匀分布的 5-Fu 颗粒, 类似一种物理屏障, 可减慢水分子等降解介质的进入和降解产物的释放速度; (2) 5-Fu 在酸性介质中溶解度提高, 形成微碱性环境 (可与酸性降解产物发生反应, 降低了材料内部酸性降解产物的自催化效应及其产生速度, 也对材料周围 PH 值下降有一定缓冲作用。5-Fu 与 PDLLA 复合后降解速度减慢, 仅少量降解产物缓慢释放, 不会引起大量炎性细胞集聚, 生物相容性提高, 对结膜瓣的愈合进程无抑制作用。5-Fu 与 PDLLA 复合后使抗瘢痕作用更持久, 从而在有效的抑制瘢痕期瘢痕的形成, 而这一点是单纯 PDLLA 所不具备的。复合材料的降解速度减慢, 一方面可提高材料的强度维持时间, 另一方面也可避免短期内大量降解产物释放, 从而可提高材料的生物相容性。因此, 5-Fu 与 PDLLA 复合后, 可以明显提高材料初始强度, 减慢降解速度, 提高强度维持时间与生物相容性, 达到药物的缓释作用, 在瘢痕形成期有效地抗瘢痕的形成, 从而提高手术的成功率, 且其安全性较高, 避免高浓度抗瘢痕药物的毒性作用对于组织带来的副损伤。

[0022] 组间比较:

[0023] 角膜情况: 各组术后均有轻度的角膜混浊, 于术后 1 周消失, 各组之间两两比较无差异。

[0024] 前房情况: 各组术后均未见前房变浅、消失等不良并发症的发生, 各组之间两两比较无差异。

[0025] 出血情况: 在 24 眼的手术中有 6 眼发生不同程度的前房出血, 但于术后 3d 内吸

收,两两比较无差异。

[0026] 滤过泡情况:3组滤过泡在术后1周内比较未见差异($P > 0.05$)。但滤过泡均进行性缩小,以对照组缩小明显。术后2周后对照组与实验组比较有差异($P < 0.05$)。术后4周对照组的滤过泡变为非功能性的,而实验组术后8周仍为功能性的滤过泡。术后各观察时间点,PDLLA / 5-Fu组与PDLLA组和对照组之间比较,有显著性差异($P < 0.05$),而PDLLA组和PDLLA / 5-Fu组之间比较无差异($P > 0.05$),见表1。

[0027] 手术前后眼压的改变术前眼压平均2.50kPa,术后2组1周眼压明显降低,术后与术前比较,均有显著差异($P < 0.01$)。对照组在术后2周眼压明显升高,且明显高于实验组,见表2。

[0028] 表1手术后滤过泡的表现评分结果

[0029]

分组	1 周	2 周	4 周	8 周
对照组	3.51±0.43	2.27±0.43	1.47±0.58	1.23±0.14
PDLLA 组	3.74±0.53	4.56±0.98	3.92±0.91	2.27±0.43
PDLLA/5-Fu 组	3.67±0.42	5.69±0.93	5.18±0.45	3.67±0.42

[0030] PDLLA / 5-Fu组与PDLLA组和对照组之间比较,有显著性差异($P < 0.05$),而PDLLA组和PDLLA / 5-Fu组之间比较无差异($P > 0.05$)

[0031] 表2手术前后眼压的改变

[0032]

分组	术前	1 天	3 天	7 天	14 天	28 天	56 天
对照组	2.31±0.09	3.11±0.18	1.38±0.22d	1.11 ± 0.28ad	1.97 ± 0.31bc	2.08 ± 0.44bc	2.92±0.47
PDLLA 组	2.23±0.06	3.03±0.22	1.09 ± 0.28ad	1.55±0.27d	1.94 ± 0.42ac	1.78 ± 0.53bc	1.55 ± 0.28bc
PDLLA/5-Fu 组	2.23±0.06	2.97±0.19	1.06 ± 0.32ad	1.53 ± 0.43ac	1.65 ± 0.40bc	1.79 ± 0.42bc	1.50 ± 0.55bc

[0033] a : $P < 0.05$, b : $P < 0.01$, vs. 对照组 ;c : $P < 0.05$, d : $P < 0.01$, vs 术前。

[0034] 各组大白兔角膜缘病理学变化观察:

[0035] 对照组:以淋巴细胞、纤维细胞、多核细胞较为多见,滤过道愈合闭塞,结膜与巩膜间愈合,并出现较多炎症细胞(图1a)。

[0036] PDLLA / 5-Fu组:可见纤维细胞增生及胶原纤维形成均较前两个实验组量少,淋巴细胞1~2个/H,两层巩膜瓣分开,滤过道间隙可见,结膜下组织疏松(图1b)。

[0037] PDLLA 组:可见有少许纤维细胞增生,少量胶原纤维形成,少许淋巴细胞,两层巩膜瓣分开,滤过道间隙可见,结膜下组织疏松(图 1c, d)。

[0038] 以上所述,仅为本发明较佳的具体实施方式,本发明的保护范围不限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明披露的技术范围内,可显而易见地得到的技术方案的简单变化或等效替换均落入本发明的保护范围内。

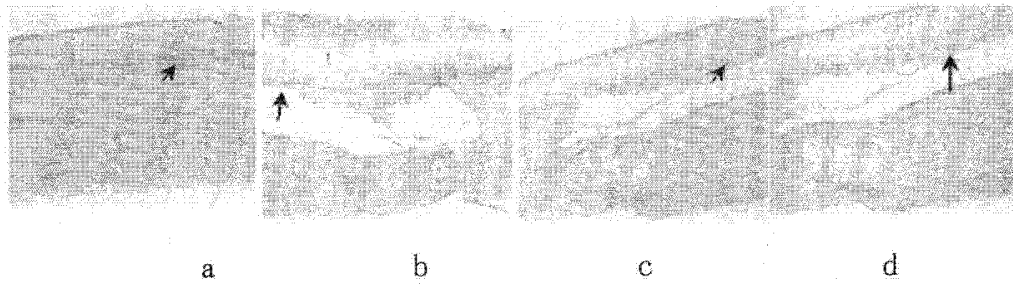


图 1