

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810050407. X

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 8 月 6 日

[11] 公开号 CN 101234204A

[22] 申请日 2008.2.28

[21] 申请号 200810050407. X

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街 5625 号

[72] 发明人 景遐斌 胡秀丽 吕常海 陈学思

黄宇彬 郑勇辉 柳 时

[74] 专利代理机构 长春科宇专利代理有限责任公司

代理人 马守忠

权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图 2 页

[54] 发明名称

高分子键合阿霉素药、其纳米胶囊及制备方法

[57] 摘要

本发明提供高分子键合阿霉素药、其纳米胶囊及制备方法。该键合药由聚乙二醇-聚乳酸的嵌段共聚物和阿霉素键合而成。首先在聚乙二醇、溶剂和催化剂的存在下，进行脂肪族环酯的开环聚合得到聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物，再将其端羟基转化为端羧基，然后在缩合剂的存在下，与阿霉素进行酰胺化反应，得到高分子阿霉素键合药。该键合药具有两亲性，因而能够在水溶液中自组装制成核-壳结构的纳米胶囊。阿霉素被包裹在胶囊的内部，起到隔离和保护的作用，克服了现有阿霉素制剂体内循环时间短、用药量大、过敏反应严重等缺点。而且纳米粒子可望在血液循环中通过所谓的“增强的渗透和滞留效应”在肿瘤部位聚集，提高阿霉素对肿瘤部位的靶向作用。

1、高分子键合阿霉素药，其特征在于，键合药中的高分子为聚乙二醇和聚乳酸的两嵌段共聚物聚乙二醇-聚乳酸或三嵌段共聚物聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸，通过聚乳酸段的端羧基与阿霉素的氨基相连得到高分子阿霉素键合药聚乙二醇-聚乳酸-阿霉素或阿霉素-聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸-阿霉素，其中聚乙二醇段的数均分子量 400-5000，两嵌段共聚物中的聚乳酸段的分子量或三嵌段共聚物中的两个聚乳酸段的数均分子量之和为 1000-10000，阿霉素在键合药中的质量比例在 10~30%范围。

2、如权利要求 1 所述高分子键合阿霉素药的纳米胶囊，其特征在于，它的内核由聚乳酸链段和阿霉素组成，外壳由聚乙二醇链段组成。

3、权利要求 2 所述高分子键合阿霉素药的纳米胶囊，其特征在于，其直径为 20-200 nm。

4、如权利要求 1 所述的高分子键合阿霉素药的合成方法，步骤如下：

(1) 合成聚乙二醇和聚乳酸的两嵌段或三嵌段共聚物，其中聚乙二醇段的数均分子量 400-5000，两嵌段共聚物中的聚乳酸段的分子量或三嵌段共聚物中的两个聚乳酸段的分子量之和为 1000-10000；

(2) 将步骤 (1) 的嵌段共聚物的端羟基转化成端羧基：

在催化剂三乙胺和 N,N-二甲基对氨基吡啶的存在下，在反应溶剂中，将带端羟基的嵌段共聚物聚乙二醇-聚乳酸或带端羟基的嵌段共聚物聚乙二醇-聚乳酸-聚乙二醇与丁二酸酐在室温进行酯化反应，获得含有端羧基的嵌段聚合物聚乙二醇-聚乳酸或含有端羧基的嵌段聚合物聚乙二醇-聚乳酸-聚乙二醇；其中，带端羟基的嵌段共聚物聚乙二醇-聚乳酸或带端羟基的嵌段共聚物聚乙二醇-聚乳酸-聚乙二醇在反应溶剂的溶液中的质量浓度为 5-20%；丁二酸酐的用量是羟基摩尔数的 1-2 倍，催化剂三乙胺和 N,N-二

甲基对氨基吡啶的用量均与丁二酸酐等摩尔，反应时间是 12–36 h，反应温度为 0–25℃；所述的反应溶剂采用 1,4-二氧六环、二氯甲烷、四氢呋喃或二甲基亚砷；

(3) 嵌段共聚物的端羧基与阿霉素的氨基缩合，形成高分子阿霉素键合药：

在三乙胺的存在下，在二甲基亚砷溶液中，将带羧基的嵌段共聚物的端羧基与阿霉素的氨基进行缩合反应，获得高分子阿霉素键合药，其中，带羧基的嵌段共聚物在二甲基亚砷溶液中的质量浓度为 5–20%；阿霉素的用量是带羧基的嵌段共聚物的端羧基摩尔数的 1–2 倍，三乙胺与阿霉素等摩尔量，反应时间是 12–36 h，反应温度为 0–25℃，得到高分子键合阿霉素药。

5、权利要求 2 所述高分子键合阿霉素药的纳米胶囊的制备方法，步骤如下：

(1) 将高分子阿霉素键合药溶于有机溶剂中，所用的有机溶剂是丙酮、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或它们中任意两种或三种的混合物，有机溶剂体积的毫升数是高分子键合药质量克数的 4–100 倍；

(2) 在搅拌条件下，向高分子阿霉素键合药溶液中滴加二次蒸馏水，形成纳米胶束水溶液，水的体积是有机溶剂体积的 1–5 倍；

(3) 将高分子阿霉素键合药纳米胶束水溶液进行透析，除去溶液中的有机溶剂，透析膜截流分子量 3000g/mol 以上，透析介质为二次蒸馏水，4–8 小时更换一次，共透析 24–72 小时；

(4) 将透析后的高分子阿霉素键合药纳米胶束水溶液浓缩到质量浓度 0.5–5%，采用旋转蒸发或超滤膜法浓缩；

(5) 将浓缩后的高分子阿霉素键合药纳米胶束水溶液冷冻干燥，得到高分子键合阿霉素药的纳米胶囊。

6、权利要求 5 高分子键合阿霉素药的纳米胶囊的制备方法，其特征在于，上述步骤(1)中使用挥发性有机溶剂丙酮或四氢呋喃或者两者的混合溶剂，步骤(3)和(4)采用旋转蒸发的方法，除去阿霉素键合药纳米胶束混合水溶液中的挥发性有机溶剂，旋转蒸发的时间是 2-8 小时，至溶液总体积的毫升数达到键合药质量克数的 20~200 倍。

7、权利要求 5 或 6 所述生物降解高分子阿霉素键合药纳米胶囊的制备方法，其特征在于，在步骤(5)的冻干之前，在纳米胶束水溶液中添加增溶剂乳糖、甘露醇、水解明胶、氯化钠、葡萄糖或它们的混合物，混合均匀；增溶剂用量为胶束水溶液中生物降解高分子阿霉素键合药质量的 50-200 %。

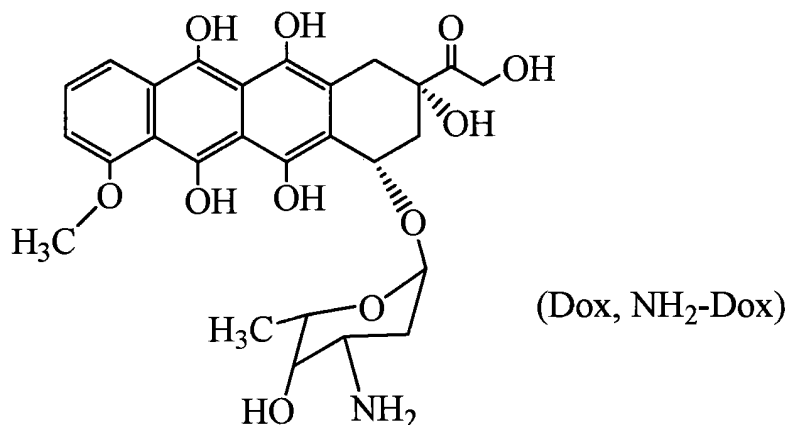
高分子键合阿霉素药、其纳米胶囊及制备方法

技术领域

本发明涉及可生物降解的高分子键合阿霉素药、其纳米胶囊及制备方法。

背景技术

阿霉素的分子结构式如下所示：



它是一种蒽环类抗肿瘤抗生素，为细胞周期非特异性药，对 S 期作用最强，对 M、G1 和 G2 期也有作用，其作用机制主要是阿霉素不经分子嵌入 DNA 而抑制核酸的合成。主要用于治疗肺癌、乳腺癌、膀胱癌、睾丸癌、甲状腺癌、软组织肿瘤、骨肉瘤、神经母细胞癌、急性白血病和恶性淋巴瘤等，也可用于治疗胃癌、肝癌、食管癌、宫颈癌等。目前临床给药多为静脉滴注，但阿霉素不能透过血脑屏障，且静注后该药迅速分布全身，对骨髓和心脏都有较为严重的毒副作用。同时静注给药用药量大，在病灶部位作用效率低。

研究阿霉素的新剂型一直是研究者关注的热点。人们探索了多种阿霉素药物输送系统：脂质体、乳剂、微球、纳米药物载体、阿霉素超细纤维等。中国专利 CN-99105727 公开了一种生产盐酸阿霉素脂质体注射剂的方法。

法及其产品；中国专利 CN-1686987 A 公开了一种阿霉素磁性药物微球；中国专利 CN-1476896 A 公开了一种阿霉素纳米药物载体；中国专利 CN-97107079 公开了一种阿霉素缓释体内植入药物及其制备方法。但脂质体注射剂、微球及体内植入缓释剂等药物剂型都会有载药量低及药物突释等问题。

纳米药物的研究是药物研究中一个很有生命力的新方向，药物主要通过包封和吸附等方法载入纳米药物载体中。纳米技术用于药物研究，国外已进行了多年的工作，其粒径范围较宽，多在 100-1000nm 范围，称为纳米胶束或纳米胶囊。由于纳米药物的粒径比毛细血管直径（6-8 μ m）还小，因而可比较容易地进入人体的各种组织器官中进行控制释放，大幅提高药物的生物利用度。

最近，聚合物键合药的制备和研究受到大家的极大关注。所谓“聚合物键合药”，就是将药物分子用共价键结合到高分子上，制成一定的剂型，采用相应的给药方式，将高分子连同药物送到病人体内，在生理条件下，药物分子从高分子上解离下来，发挥治疗或诊断的作用。药物与高分子键合后可以改善亲油性药物的亲水性，在高分子的保护下，药物可以免受生理环境中酶和免疫系统的攻击，达到缓释和长效的目的。需要特别指出的是，如果两亲性聚合物键合药自组装成胶束，药物一般处于胶束的内核，由于与高分子结合牢固，一般不会通过扩散从胶束中逃逸出来。所以它既具有传统物理包埋胶束的优点，又避免了因动力学上的不稳定造成的药物突释，从而可提高药物的生物利用度和减少药物的毒副作用。

在发明人已经申请的中国专利（中国专利 申请号 200410011176.3 和 200610016559.9）中，公开了两种紫杉醇高分子键合药。本发明中利用聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物和阿霉素键合的方法，制备了一种新的阿霉素高分子键合药。该药具有两亲性，在水溶液中能够自组装得到稳定的载有阿霉

素的胶囊，克服了现有阿霉素制剂过敏反应严重和突释等缺点；并且得到的胶束的粒径为纳米级，可望在血液循环中通过所谓的“增强的渗透和滞留效应”（EPR）在肿瘤部位聚集，提高阿霉素对肿瘤部位的靶向作用。

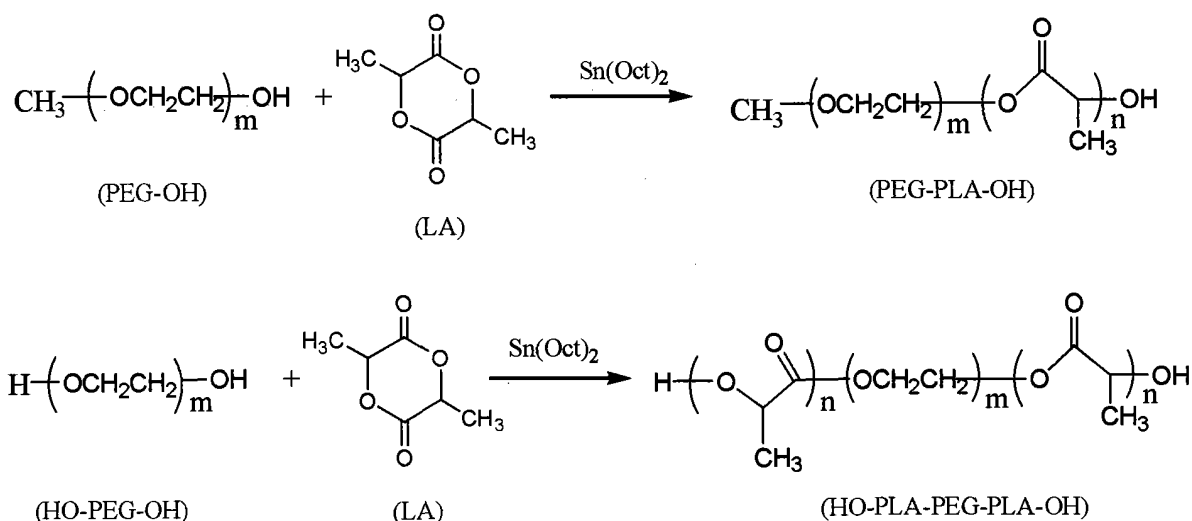
发明内容

本发明的目的之一是提供一种可生物降解的高分子阿霉素键合药，其中的生物降解高分子为聚乙二醇（PEG）和聚乳酸（PLA）的两嵌段共聚物 PEG-PLA 或三嵌段共聚物 PLA-PEG-PLA，通过聚乳酸（PLA）段的端羧基与阿霉素（Dox）的氨基相连得到高分子阿霉素键合药 PEG-PLA-Dox 或 Dox-PLA-PEG-PLA-Dox，其中聚乙二醇段的数均分子量 400–5000，两嵌段共聚物中的聚乳酸段的分子量或三嵌段共聚物中的两个聚乳酸段的数均分子量之和为 1000–10000，阿霉素在键合药中的质量比例在 10~30%范围。

本发明的另一目的是提供这种可生物降解高分子阿霉素键合药的制备方法，步骤如下：

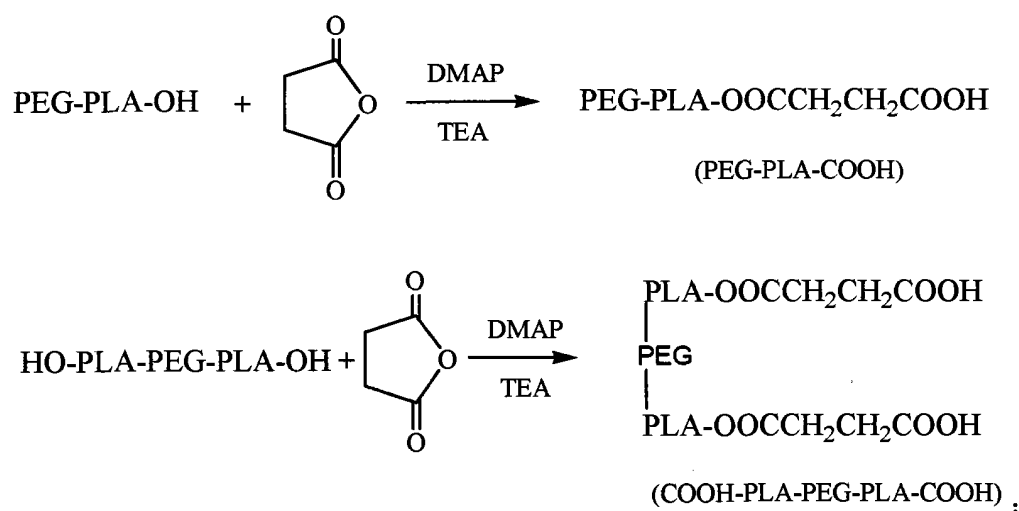
- (1) 合成聚乙二醇和聚乳酸的嵌段共聚物；
- (2) 将嵌段共聚物的端羟基转化成端羧基；
- (3) 嵌段共聚物的端羧基与阿霉素的氨基缩合，形成高分子阿霉素键合药。

其中步骤(1)的聚合反应表示如下：



它是以端羟基聚乙二醇 PEG-OH 或双端羟基聚乙二醇 HO-PEG-OH 为引发剂的丙交酯的开环聚合反应, 所获得的是聚乙二醇和聚乳酸的带端羟基的两嵌段共聚物 PEG-PLA-OH 或三嵌段共聚物 HO-PLA-PEG-PLA-OH。聚合物的合成参考文献 (Xie, Z.G.等, Journal of Applied Polymer Science 2007, 105, (4), 2271-2279)。可以采用多种开环聚合催化剂, 其中以辛酸亚锡效果较好。引发剂 PEG-OH 或 HO-PEG-OH 的数均分子量 400–5000, 丙交酯的用量决定于聚乙二醇的分子量和设计的阿霉素含量; 其中, 聚乙二醇段的数均分子量 400–5000, 两嵌段共聚物中的聚乳酸段的分子量或三嵌段共聚物中的两个聚乳酸段的分子量之和为 1000–10000。

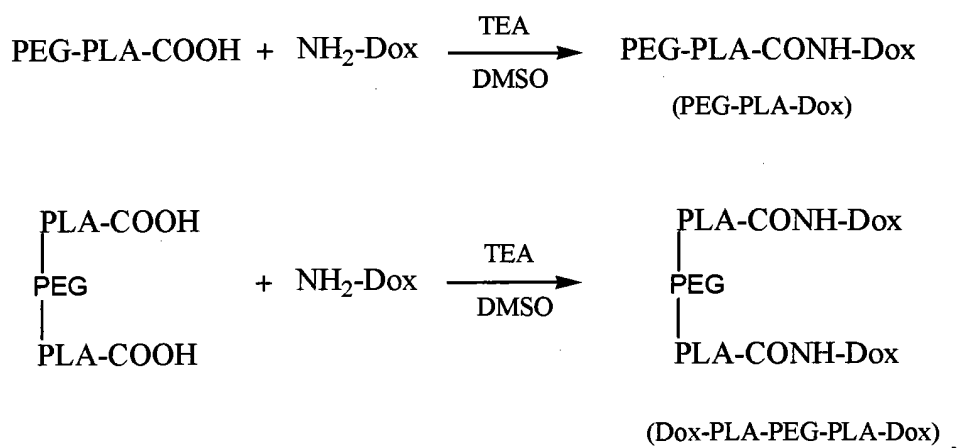
步骤(2)就是用丁二酸酐与步骤(1)得到的聚乙二醇和聚乳酸的嵌段共聚物的端羟基反应, 发生酯化, 同时生成羧基, 如下所示:



具体反应操作及条件是: 在催化剂三乙胺 (TEA) 和 N,N-二甲基对氨基吡啶 (DMAP) 的存在下, 在反应溶剂中, 将带端羟基的嵌段共聚物 PEG-PLA-OH 或 HO-PLA-PEG-PLA-OH 与丁二酸酐在室温进行酯化反应, 获得含有端羧基的嵌段聚合物 PEG-PLA-COOH 或 COOH-PLA-PEG-PLA-COOH; 其中, 带端羟基的嵌段共聚物 PEG-PLA-OH 或 HO-PLA-PEG-PLA-OH 在反应溶剂的溶液中的质量浓度为 5–20%; 丁二酸酐的用量是羟基摩尔数的 1–2 倍, 催化剂 TEA 和 DMAP 的用量均与丁二

酸酐等摩尔，反应时间是 12–36 h，反应温度为 0–25℃；所述的反应溶剂采用 1,4-二氧六环、二氯甲烷、四氢呋喃或二甲基亚砷。

步骤(3)的反应是聚合物上的端羧基与阿霉素 (Dox) 上的氨基反应，形成酰胺键，将阿霉素用共价键结合到聚合物链端，如下所示：



具体反应操作及条件是：在 TEA 的存在下，在二甲基亚砷 (DMSO) 溶液中，将带羧基的嵌段共聚物的端羧基与阿霉素的氨基进行缩合反应，获得高分子阿霉素键合药，其中，带羧基的嵌段共聚物在 DMSO 溶液中的质量浓度为 5–20%；阿霉素的用量是带羧基的嵌段共聚物的端羧基摩尔数的 1–2 倍，TEA 与阿霉素等摩尔量，反应时间是 12–36 h，反应温度为 0–25℃。

阿霉素 (Dox 或 $\text{NH}_2\text{-Dox}$) 的分子结构式如前所示。在文献中有利用羟基进行阿霉素修饰的报道。本发明选择阿霉素糖环上的氨基，是因为与羟基比较，此氨基的反应活性较高，键合时不需要保护羟基；它远离具有药活性的蒽环，键合以后对阿霉素的抗癌活性影响较小。

本发明的目的之三是提供上述可生物降解高分子键合阿霉素药的纳米胶囊，它的内核由聚乳酸链段和阿霉素组成，外壳由聚乙二醇链段组成；该可生物降解高分子键合阿霉素药的纳米胶囊的直径 20–200 nm。该可生物降解高分子键合阿霉素药的纳米胶囊的结构示意图见图 1。其中，1-1 由两嵌段共聚物键合阿霉素 PEG-PLA-Dox 制成；1-2 由三嵌段共聚物键合阿霉

素 Dox-PLA-PEG-PLA-Dox 制成。图中，1 为 Dox，2 为 PLA，3 为 PEG。

本发明的目的之四是提供上述可生物降解高分子阿霉素键合药纳米胶囊的制备方法，步骤如下：

(1) 将高分子阿霉素键合药溶于有机溶剂中，所用的有机溶剂是丙酮、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或它们中任意两种或三种的混合物，有机溶剂体积的毫升数是高分子键合药质量克数的 4-100 倍；

(2) 在搅拌条件下，向高分子阿霉素键合药溶液中滴加二次蒸馏水，形成纳米胶束水溶液，水的体积是有机溶剂体积的 1-5 倍；

(3) 将高分子阿霉素键合药纳米胶束水溶液进行透析，除去溶液中的有机溶剂，透析膜截流分子量 3000g/mol 以上，透析介质为二次蒸馏水，4-8 小时更换一次，共透析 24-72 小时；

(4) 将透析后的高分子阿霉素键合药纳米胶束水溶液浓缩到质量浓度 0.5-5%，采用旋转蒸发或超滤膜法浓缩；

(5) 将浓缩后的高分子阿霉素键合药纳米胶束水溶液冷冻干燥，得到高分子键合阿霉素药的纳米胶囊。

当上述步骤(1)中使用挥发性有机溶剂丙酮或四氢呋喃或者两者的混合溶剂，步骤(3)和(4)采用旋转蒸发的方法，除去阿霉素键合药纳米胶束混合水溶液中的挥发性有机溶剂，旋转蒸发的时间是 2-8 小时，至溶液总体积的毫升数达到键合药质量克数的 20-200 倍。

为了增加冻干后的纳米胶囊的溶解性，在步骤(5)的冻干之前，在纳米胶束水溶液中添加增溶剂乳糖、甘露醇、水解明胶、氯化钠、葡萄糖或它们的混合物，混合均匀；增溶剂用量为胶束水溶液中生物降解高分子阿霉素键合药质量的 50-200%。

本发明的有益效果：本发明采用聚乙二醇和聚乳酸的嵌段共聚物作为阿霉素的载体。众所周知，聚乳酸是一种完全生物降解的聚合物，已被美

国 FDA 批准在人体内使用。它以玉米淀粉为原料，价廉易得，经发酵获得乳酸，再聚合为聚乳酸，生产成本相对较低。

本发明所制备的高分子阿霉素键合药具有双亲性，可以分散在水介质中形成纳米粒子，阿霉素被包裹在纳米粒子的内部，起到隔离和保护的作用，使阿霉素免受人体免疫系统的攻击，因而可以降低用药剂量，减少毒副作用；由于与高分子结合牢固，阿霉素分子不会直接通过扩散从胶束中逃逸出来。所以它既具有传统物理包埋胶束的优点，又避免了因动力学上的不稳定造成的药物突释，从而可提高药物的生物利用度和减少药物的毒副作用。

本发明使用聚乙二醇的高度亲水性使它处于纳米胶束的外围，由于人体免疫系统对聚乙二醇不敏感，这种在聚乙二醇保护下的阿霉素键合药的纳米胶束可以在血液循环系统中滞留很长时间而不被免疫细胞吞噬，具有长期药效。所选用的聚乙二醇的分子量在 5000 以下，在聚乳酸降解后，可经肾脏排出体外。

附图说明

图 1 为 PEG 和 PLA 嵌段共聚物与阿霉素 Dox 键合物自组装成纳米胶束的结构示意图。1 为 Dox，2 为 PLA，3 为 PEG。其中 5-1 由两嵌段共聚物键合阿霉素 PEG-PLA-Dox 制成；5-2 由三嵌段共聚物键合阿霉素 Dox-PLA-PEG-PLA-Dox 制成。

图 2: COOH-PLA-PEG-PLA-COOH 的 ^1H NMR 谱图，见实施例 2。

图 3: 阿霉素(A)和高分子键合药 PEG-PLA-Dox(B)的 ^1H NMR 谱图，见实施例 3。

具体实施方式

实施例 1: 嵌段聚合物 PEG-PLA-OH 的合成

将 4 g 数均分子量为 400 的聚乙二醇 (PEG-OH) 加入到带有分水器、

回流冷凝管和磁搅拌子的干燥安瓶中, 加入无水甲苯 40 ml, 共沸除水 30 分钟, 然后冷却到室温, 加入 10 g 用乙酸乙酯重结晶三次的丙交酯 (LA) 单体, 反应瓶用高纯氩气换气三次, 然后加入为 LA 单体摩尔数 1/500 的辛酸亚锡, 110 °C 下搅拌反应 24 h, 然后将产物溶于适量二氯甲烷, 用乙醚沉降, 得到白色产物, 在 40 °C 下真空干燥, 即得 PEG-PLA-OH 嵌段聚合物, 其数均分子量为 1400 (由 ^1H NMR 算出)。

实施例 2: 端羧基化嵌段聚合物 PEG-PLA-COOH 的合成

将 1.84 g 的 PEG-PLA-OH 聚合物溶于 10 ml 1,4-二氧六环, 加入 0.013 g 丁二酸酐, 然后依次加入 0.018 ml 三乙胺 (TEA) 和 0.016 g N,N-二甲基对氨基吡啶 (DMAP), 室温反应 12 h。过滤掉反应所生产的盐, 滤液用乙醚沉降, 得到白色产物, 在 40 °C 下真空干燥, 即得端羧基化的嵌段聚合物 PEG-PLA-COOH。其核磁谱图见图 2。

实施例 3: PEG-PLA-COOH 和阿霉素的键合

在 50 ml 的安瓶中加入 0.38 g 端羧基嵌段聚合物 PEG-PLA-COOH, 然后加入 20 ml 无水二甲基亚砜, 待聚合物溶解后, 加入 27.2 mg 阿霉素、0.007 ml TEA 和 6 mg DMAP, 0 °C 下反应 12 h, 滤掉反应过程中生成的沉淀, 滤液用无水乙醚沉降, 得到白色沉淀物, 真空干燥。阿霉素在键合药中的质量含量为 12 %。其核磁谱图见图 3(B)。为了比较, 阿霉素的核磁谱图给在图 3(A)中。

实施例 4: 制备高分子阿霉素键合药 PEG-PLA-Dox 的纳米胶囊。

取 0.1 g 阿霉素键合药溶解于 10 ml 四氢呋喃中, 缓慢加入 20 ml 二次蒸馏水, 然后在 25 °C 条件下, 透析 2 天除去四氢呋喃, 得到阿霉素键合药的胶束水溶液。将透析后的高分子阿霉素键合药纳米胶束水溶液采用旋转蒸发浓缩到质量浓度 2 %; 然后冷冻干燥, 得到高分子阿霉素键合药纳米胶束的冻干粉。

实施例 5：嵌段聚合物 PEG-PLA-OH 的合成

将 4 g 分子量为 5000 的聚乙二醇 (PEG-OH) 加入到带有分水器、回流冷凝管和磁搅拌子的干燥安瓶中，加入无水甲苯 20 ml，共沸除水 30 分钟，然后冷却到室温，加入 8 g 用乙酸乙酯重结晶三次的丙交酯 (LA) 单体，反应瓶用高纯氩气换气三次，然后加入为 LA 单体摩尔数 1/1000 的辛酸亚锡，140 °C 下搅拌反应 12 h，然后将产物溶于适量二氯甲烷，用乙醚沉降，得到白色产物，在 40 °C 下真空干燥，即得嵌段聚合物 PEG-PLA-OH，其数均分子量为 15000 (由 ^1H NMR 算出)。

实施例 6：端羧基化嵌段聚合物 PEG-PLA-COOH 的合成

将 2.6 g 的 PEG-PLA-OH 聚合物溶于 10 ml 二甲基亚砜，加入 0.026 g 丁二酸酐，然后依次加入三乙胺 (TEA) 0.036 ml 和 N,N-二甲基对氨基吡啶(DMAP) 0.032 g，室温反应 24 h。过滤掉反应所生产的盐，滤液用乙醚沉降，得到白色产物，在 40 °C 下真空干燥，即得端羧基化的嵌段聚合物 PEG-PLA-COOH。

实施例 7：PEG-PLA-COOH 和阿霉素的键合

在 50 ml 的安瓶中加入 0.5 g 端羧基嵌段聚合物 PEG-PLA-COOH，然后加入 5 ml 无水二甲基亚砜，待聚合物溶解后，加入 36 mg 阿霉素、0.005 ml TEA 和 8 mg DMAP，0 °C 下反应 24 h，滤掉反应过程中生成的沉淀，滤液用无水乙醚沉降，得到白色沉淀物，真空干燥。阿霉素在键合药中的质量含量为 15.4 %。

实施例 8：制备高分子阿霉素键合药 PEG-PLA-Dox 的纳米胶囊。

取 0.1 g 阿霉素键合药溶解于 10 ml 丙酮中，缓慢加入 30 ml 二次蒸馏水，旋转蒸发除去丙酮，得到阿霉素键合药的胶束水溶液，体积 20ml。在得到的纳米胶束水溶液中添加增溶剂乳糖 0.1g 和氯化钠 0.05g；然后冷冻干燥，得到高分子阿霉素键合药纳米胶束的冻干粉。

实施例 9: 嵌段聚合物 HO-PLA-PEG-PLA-OH 的合成

将 4 g 分子量为 2000 的双羟基的聚乙二醇 (HO-PEG-OH) 加入到带有分水器、回流冷凝管和磁搅拌子的干燥安瓶中, 加入无水甲苯 40 ml, 共沸除水 30 分钟, 然后冷却到室温, 加入 4 g 用乙酸乙酯重结晶三次的丙交酯 (LA) 单体, 反应瓶用高纯氩气换气三次, 然后加入为 LA 单体摩尔数 1/500 的辛酸亚锡, 110 °C 下搅拌反应 12 h, 然后将产物溶于适量二氯甲烷, 用乙醚沉降, 得到白色产物, 在 40 °C 下真空干燥, 即得 HO-PLA-PEG-PLA-OH 三嵌段聚合物, 其数均分子量为 3900 (由 ^1H NMR 算出)。

实施例 10: 端羧基化嵌段聚合物 COOH-PLA-PEG-PLA-COOH 的合成

将 1 g 的 HO-PLA-PEG-PLA-OH 聚合物溶于 10 ml 二氯甲烷, 加入 0.1 g 丁二酸酐, 然后依次加入 0.14 ml 三乙胺 (TEA) 和 0.12 g N,N-二甲基对氨基吡啶 (DMAP), 室温反应 36 h。过滤掉反应所生产的盐, 滤液用乙醚沉降, 得到白色产物, 在 40 °C 下真空干燥, 即得端羧基化的 PEG-PLA 嵌段聚合物。

实施例 11: COOH-PLA-PEG-PLA-COOH 和阿霉素的键合

在 50 ml 的安瓶中加入 0.5 g 端羧基嵌段聚合物 COOH-PLA-PEG-PLA-COOH, 然后加入 10 ml 无水二甲基亚砜, 待聚合物溶解后, 加入 200 mg 阿霉素、0.07 ml TEA 和 600 mg DMAP, 0 °C 下反应 36 h, 滤掉反应过程中生成的沉淀, 滤液用无水乙醚沉降, 得到白色沉淀物, 真空干燥。阿霉素在键合药中的质量含量为 25.4 %。

实施例 12: 制备高分子阿霉素键合药 Dox-PLA-PEG-PLA-Dox 的纳米胶囊。

取 0.1 g 阿霉素键合药溶解于 10 ml N,N-二甲基甲酰胺中, 缓慢加入 20 ml 二次蒸馏水, 然后在 25 °C 条件下, 用截流分子量 3500g/mol 透析袋透析 3 天除去 N,N-二甲基甲酰胺, 得到阿霉素键合药的胶束水溶液。将透析后的高分子阿霉素键合药纳米胶束水溶液用超滤膜法浓缩到质量浓度 4 %; 在

纳米胶束水溶液中添加增溶剂甘露醇和葡萄糖各 0.1g，混合均匀；然后冷冻干燥，得到高分子键合阿霉素药的纳米胶囊。

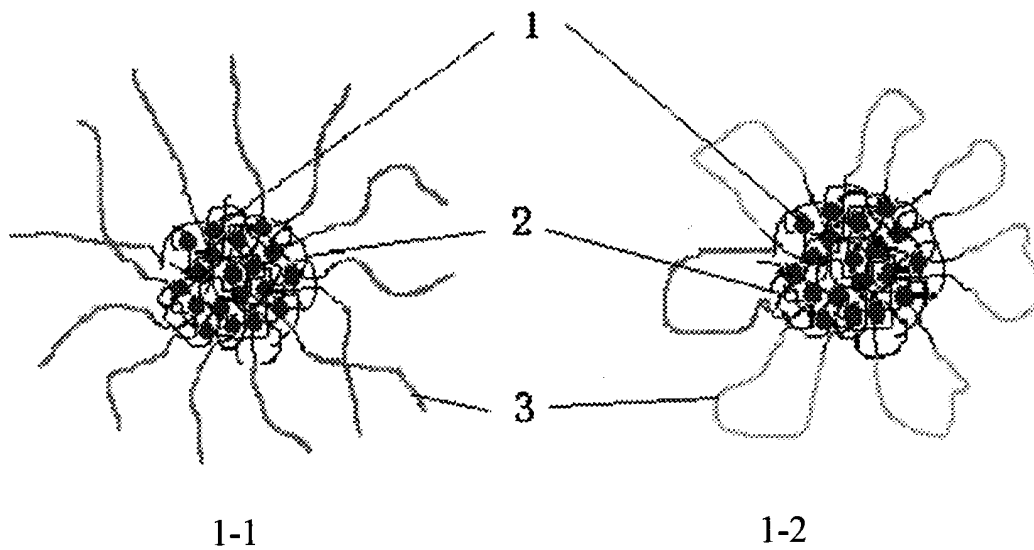


图 1

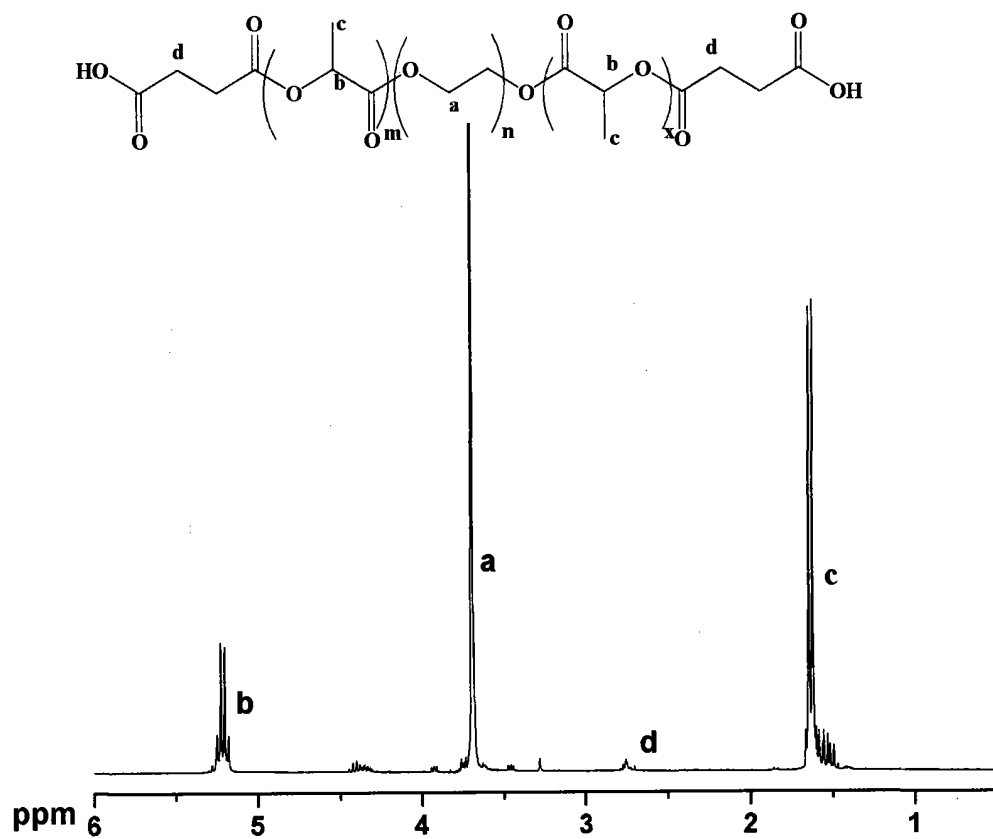


图 2

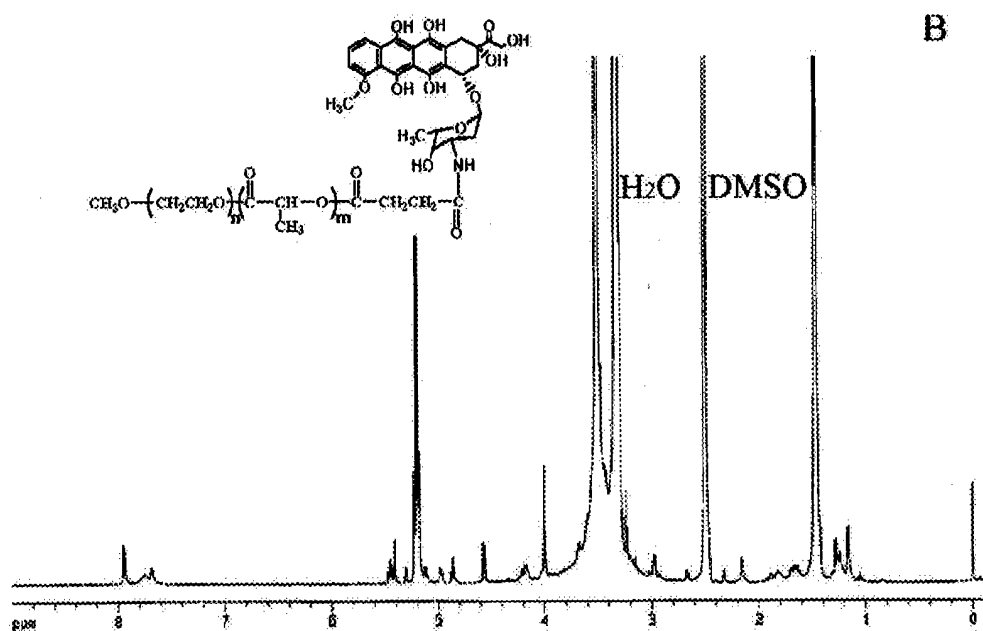
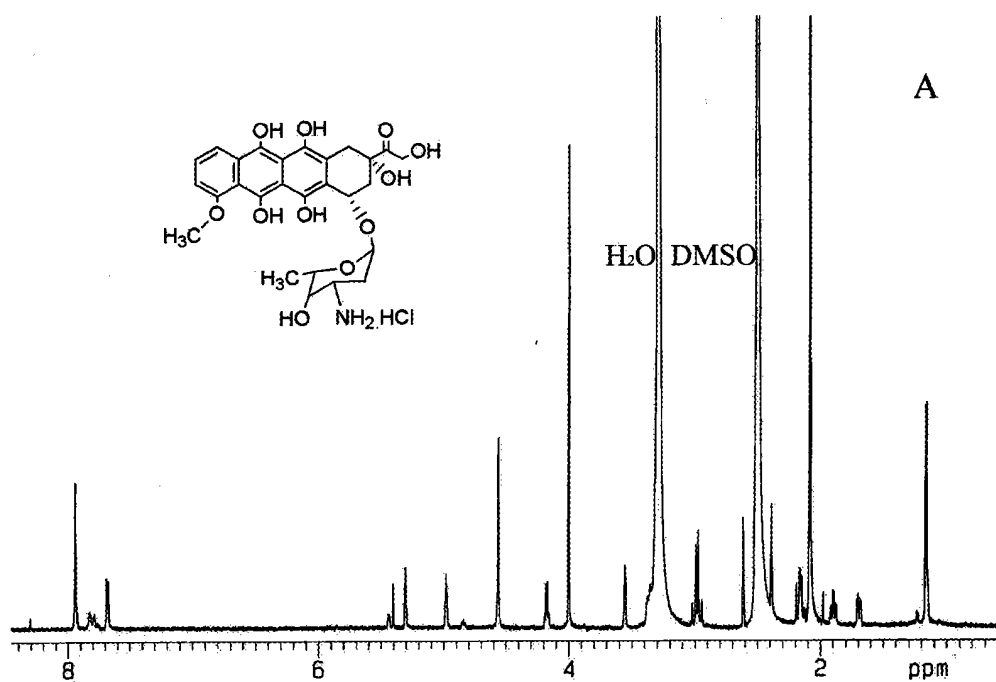


图 3