



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116966270 A

(43) 申请公布日 2023.10.31

(21) 申请号 202310947993.2

(22) 申请日 2023.07.28

(71) 申请人 上海瑞凝生物科技有限公司

地址 201800 上海市嘉定区兴贤路1180号5  
幢2层221室

(72) 发明人 夏海影 王冰雁 张展鹏 潘震

(74) 专利代理机构 上海微策知识产权代理事务  
所(普通合伙) 31333

专利代理师 魏艳丽

(51) Int. Cl.

A61K 38/08 (2019.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 5/04 (2006.01)

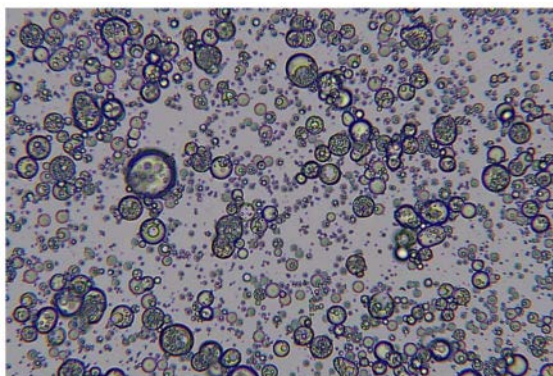
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

一种醋酸奥曲肽缓释微球及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及微球药物制剂技术领域,尤其涉及一种醋酸奥曲肽缓释微球及其制备方法和应用,所述制备方法包括如下步骤:S1.将聚乳酸-羟基乙酸共聚物溶解于第一有机溶剂中,制得油相1;将醋酸奥曲肽溶解于第二有机溶剂中,制得油相2;S2.搅拌条件下,将油相2加入到油相1中,得到含有醋酸奥曲肽的悬浮液;S3.将悬浮液转移到水相中,乳化得到半固化载药微球;S4.将半固化载药微球转移到固化相中,除去溶剂,得到醋酸奥曲肽缓释微球。本发明制备得到了载药率高和包封率高的醋酸奥曲肽缓释微球,经过实验测试,包封率可达90%以上,药物稳定性好,生物利用度高,使得醋酸奥曲肽体现出更大的应用价值和更显著的使用效果。



1. 一种醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括如下步骤:
  - S1. 将聚乳酸-羟基乙酸共聚物溶解于第一有机溶剂中,制得油相1;将醋酸奥曲肽溶解于第二有机溶剂中,制得油相2;
  - S2. 搅拌条件下,将油相2加入到油相1中,得到含有醋酸奥曲肽的悬浮液;
  - S3. 将悬浮液转移到水相中,乳化得到半固化载药微球;
  - S4. 将半固化载药微球转移到固化相中,除去溶剂,得到醋酸奥曲肽缓释微球。
2. 根据权利要求1所述的醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,其特征在于,所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物的相对分子质量为12000-36000,乳酸和羟基乙酸的摩尔比为(50-75):(25-50),特性粘度为0.15-0.45dL/g。
3. 根据权利要求2所述的醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,其特征在于,所述第一有机溶剂包括乙酸乙酯、甲酸乙酯、甲酸甲酯、乙酸甲酯、丁酮、四氢呋喃、丙酮、乙腈、二甲基亚砜、二氯甲烷、氯仿、三氯乙烯、乙烯乙二醇醚、三乙醇胺中的至少一种。
4. 根据权利要求2所述的醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,其特征在于,所述第二有机溶剂包括二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮中的至少一种。
5. 根据权利要求4所述的醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,其特征在于,所述水相和固化相均为含表面活性剂和金属盐的缓冲溶液。
6. 根据权利要求5所述的醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,其特征在于,所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物占油相1的质量百分比为30%-60%。
7. 根据权利要求5所述的醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,其特征在于,所述表面活性剂包括吐温、司盘、PVA、泊洛沙姆、甜菜碱中的至少一种。
8. 一种根据权利要求1-7任一项所述的制备方法得到的醋酸奥曲肽缓释微球,其特征在于,所述缓释微球的包封率大于90%。
9. 一种根据权利要求8所述的醋酸奥曲肽缓释微球在制备药物中的应用。
10. 一种药物,其特征在于,制备原料包括权利要求8所述的醋酸奥曲肽缓释微球,和药学上可以接受的赋形剂。

## 一种醋酸奥曲肽缓释微球及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及微球药物制剂技术领域,尤其涉及一种醋酸奥曲肽缓释微球及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 奥曲肽是一种人工合成的天然生长抑素的八肽衍生物,在1979年首次合成,其保留了与生长激素相同的药理作用,可以抑制许多激素,包括分泌素、缩胆囊素、胰高血糖素、生长激素(GH)、胰岛素、胰多肽、促甲状腺素和血管活性肠肽等的分泌。临床上主要用于治疗肢端肥大症、胃胰肠内分泌肿瘤等,临床应用非常广泛。

[0003] FDA批准上市的醋酸奥曲肽制剂有两种,一种是注射液,皮下注射,一天3次;另一种是储库式注射用微球,肌肉注射,每月1次,最长给药周期为1个月,1个月制剂解决了单日注射剂的部分依从性问题。然而,该上市的1个月缓释的醋酸奥曲肽微球需要采用特殊的葡萄糖-PLGA星状聚合物(GLU-PLGA)作为基质。

[0004] 国内外研究者常采用高分子材料PLGA为载体,选用复乳法(W/O/W法)制备醋酸奥曲肽的缓控释微球,奥曲肽缓释微球在研制中存在着一系列问题,其中微球粒径不均匀、包封率较低、突释严重是主要问题。其应用中存在一些不足:微球粒径范围一般为1~500um,小的可以是几纳米,大的可达800um,所需注射剂针头较粗,注射部位会有疼痛、硬结或发红等刺激,微球粒径的不均一,药物释放受影响;若材料降解性不好易引起炎症等。

[0005] 专利公开了一些方法来提高微球的圆度和包封率,但收效甚微,中国专利CN102940609A中公开了一种高包封率奥曲肽缓释微球及其制备方法,制备的微球包封率为46%,微球粒径跨度较大,微球不均匀,而且微球制备过程中辅料加入较多,工艺复杂。

[0006] 中国专利CN114948881A公开了一种醋酸奥曲肽微球及其制备方法,采用单乳化制备奥曲肽微球,制备的微球包封率较低,为了制备高载药率的微球,需大量投入奥曲肽药物,增加药品的投入量及成本。

### 发明内容

[0007] 针对现有技术的不足,本发明的第一个方面提供了一种醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,所述制备方法包括如下步骤:

[0008] S1. 将聚乳酸-羟基乙酸共聚物溶解于第一有机溶剂中,制得油相1;将醋酸奥曲肽溶解于第二有机溶剂中,制得油相2;

[0009] S2. 搅拌条件下,将油相2加入到油相1中,得到含有醋酸奥曲肽的悬浮液;

[0010] S3. 将悬浮液转移到水相中,乳化得到半固化载药微球;

[0011] S4. 将半固化载药微球转移到固化相中,除去溶剂,得到醋酸奥曲肽缓释微球。

[0012] 在一些实施方式中,所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物的相对分子质量为12000-36000,乳酸和羟基乙酸的摩尔比为(50-75):(25-50),特性粘度为0.15-0.45dL/g。

[0013] 进一步地,所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物的相对分子质量为24000-36000,乳酸和

羟基乙酸的摩尔比为50:50,特性粘度为0.3-0.4dL/g,优选来源为深圳绿葆科技有限公司。

[0014] 申请人在实验中发现,聚乳酸-羟基乙酸共聚物的参数尤其是粘度对微球的形貌和粒径有显著影响,粘度过高或过低不仅会造成微球不圆润,还可能会造成粒径不均一,只有当其特性粘度为0.3-0.4dL/g时形貌和粒径较好,稳定性最佳,包封率最高。

[0015] 在一些实施方式中,所述第一有机溶剂包括乙酸乙酯、甲酸乙酯、甲酸甲酯、乙酸甲酯、丁酮、四氢呋喃、丙酮、乙腈、二甲基亚砷、二氯甲烷、氯仿、三氯乙烯、乙烯乙二醇醚、三乙醇胺中的至少一种。

[0016] 在一些实施方式中,所述第二有机溶剂包括二甲基亚砷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮中的至少一种。

[0017] 在一些实施方式中,所述水相和固化相均为含表面活性剂和金属盐的缓冲溶液。

[0018] 进一步地,所述缓冲溶液包括醋酸缓冲液、磷酸盐缓冲液、柠檬酸缓冲液中的至少一种。

[0019] 进一步地,所述缓冲溶液pH为3.0-5.5,更进一步地,缓冲溶液的pH为4.5。

[0020] 缓冲溶液的pH值对微球的包封率有显著影响,pH值过高或过低均会使得包封率下降,只有当pH为4.5时包封率最高,原因可能是因为该pH下醋酸奥曲肽的药物稳定性最高。

[0021] 在一些实施方式中,所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物占油相1的质量百分比为30%-60%。

[0022] 在一些实施方式中,所述表面活性剂包括吐温、司盘、PVA、泊洛沙姆、甜菜碱中的至少一种。

[0023] 进一步地,所述表面活性剂的质量体积百分浓度为1%-10%,优选的,表面活性剂的质量体积百分浓度为3%。

[0024] 进一步地,所述金属盐包括但不限于本领域常见的种类,例如氯化钠或氯化钾中的至少一种。金属盐的质量体积百分浓度为5%-20%,优选的,金属盐的质量体积百分浓度为10%。

[0025] 进一步地,所述S4还包括对醋酸奥曲肽缓释微球离心或过滤,去除多余的溶剂和表面活性剂,并用去离子水洗涤,反复离心、洗涤5次以上,通过冷冻干燥机对微球冷冻干燥,最终获得醋酸奥曲肽缓释微球冻干粉。

[0026] 本发明的第二个方面提供了一种醋酸奥曲肽缓释微球,所述缓释微球的包封率大于90%。

[0027] 本发明的第三个方面提供了一种醋酸奥曲肽缓释微球在制备药物中的应用。

[0028] 本发明的第四个方面提供了一种药物,制备原料包括醋酸奥曲肽缓释微球,和药学上可以接受的赋形剂。

[0029] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:

[0030] 1. 本发明制备得到了载药率高和包封率高的醋酸奥曲肽缓释微球,经过实验测试,包封率可达90%以上,药物稳定性好,生物利用度高,使得醋酸奥曲肽体现出更大的应用价值和更显著的使用效果。

[0031] 2. 本发明制备的微球体外缓释平稳,经累计溶出率测试,延长了水溶性药物的释放周期。

[0032] 3. 本发明探究到了本体系内最佳的缓冲pH值,在pH为4.5时所制备的微球表现圆

润光滑,包封率高。

[0033] 4.本发明探究到了本体系内聚乳酸-羟基乙酸共聚物的最适宜粘度,在特性粘度为0.3-0.4dL/g时所制备的微球形貌最好,稳定性最佳,包封率最高。

[0034] 5.本发明制备的微球粒径分布均一、粒径分布窄,制备原料简单易得,制备工艺易放大,有广阔的产业化前景。

### 附图说明

[0035] 图1为本发明中实施例1缓释微球的表观形貌图。

[0036] 图2为本发明中对比例2缓释微球的表观形貌图。

[0037] 图3为本发明中实施例1、对比例1和对比例2的累计溶出率对比图。

### 具体实施方式

[0038] 实施例1

[0039] 一种醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,所述制备方法包括如下步骤:

[0040] S1.将2.3g聚乳酸-羟基乙酸共聚物溶解于5.5g第一有机溶剂乙酸乙酯中,制得油相1;将0.2g醋酸奥曲肽溶解于0.8g第二有机溶剂二甲基亚砷中,制得油相2;所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物的相对分子质量为24000-36000,乳酸和羟基乙酸的摩尔比为50:50,特性粘度为0.3-0.4dL/g,其来源和发明内容中优选来源相同。

[0041] S2.搅拌条件下,搅拌速度设置为500rpm,将油相2加入到油相1中(质量比油相1:油相2=7:1),将得到的初悬浮液以5000rpm搅拌持续搅拌5分钟,得到含有醋酸奥曲肽的悬浮液;

[0042] S3.将S2中的悬浮液转移到50mL水相中,乳化得到半固化载药微球;所述水相为含3wt%表面活性剂泊洛沙姆和10wt%氯化钠的醋酸缓冲溶液(pH值为4.5);

[0043] S4.将S3中的半固化载药微球溶液转移到100mL固化相中,升温到40℃,真空度维持在400mbarr120分钟;维持在40℃,真空度上升至150mbarr,持续90分钟,以除去溶剂,得到醋酸奥曲肽缓释微球;所述固化相为含16wt%表面活性剂泊洛沙姆和10wt%金属盐氯化钠的醋酸缓冲溶液(pH值为4.5);将醋酸奥曲肽缓释微球用去离子水洗涤,反复离心、洗涤5次,通过冷冻干燥机对微球冷冻干燥,最终获得缓释微球冻干粉。

[0044] 实施例2

[0045] 一种醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,具体实施方式同实施例1,不同之处在于,聚乳酸-羟基乙酸共聚物为1.65g。

[0046] 实施例3

[0047] 一种醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,具体实施方式同实施例1,不同之处在于,聚乳酸-羟基乙酸共聚物为3.3g。

[0048] 实施例4

[0049] 一种醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,具体实施方式同实施例2,不同之处在于,醋酸缓冲溶液pH值为3.0。

[0050] 实施例5

[0051] 一种醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,具体实施方式同实施例2,不同之处在于,

醋酸缓冲溶液pH值为5.5。

[0052] 实施例6

[0053] 一种醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,具体实施方式同实施例1,不同之处在于,所述水相为含1wt%表面活性剂泊洛沙姆和15wt%氯化钠的醋酸缓冲溶液(pH值为4.5);所述固化相为含10wt%表面活性剂泊洛沙姆和20wt%金属盐氯化钠的醋酸缓冲溶液(pH值为4.5)。

[0054] 对比例1

[0055] 一种醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,具体实施方式同实施例1,不同之处在于,所述制备方法包括如下步骤:

[0056] S1.称取3g聚乳酸-羟基乙酸共聚物溶解于7g乙酸乙酯中,制得油相;取0.25g醋酸奥曲肽溶解于1g超纯水中,制得内水相;

[0057] S2.搅拌速度设置为500rpm,将内水相缓慢的滴加到油相中(质量比内水相:油相=7:1),将得到的初悬浮液以5000rpm搅拌持续搅拌5分钟,形成含有药物颗粒的悬浮液;

[0058] S3.将S2中的悬浮液转移到50mL含3wt%泊洛沙姆表面活性剂的外水相中,进行乳化和固化,升温到40℃,真空度维持在400mbarr120分钟;维持在40℃,真空度上升至150mbarr,持续90分钟,以除去溶剂,得到醋酸奥曲肽缓释微球,将醋酸奥曲肽缓释微球用去离子水洗涤,反复离心、洗涤5次,通过冷冻干燥机对微球冷冻干燥,最终获得缓释微球冻干粉。

[0059] 对比例2

[0060] 一种醋酸奥曲肽缓释微球的制备方法,具体实施方式同对比例1,不同之处在于,所述外水相为含3wt%表面活性剂泊洛沙姆和10wt%氯化钠的醋酸缓冲溶液(pH值为4.5)。

[0061] 性能测试

[0062] 将上述实施例和对比例所制备的醋酸奥曲肽缓释微球进行下列测试。

[0063] (1)形貌检测:采用WD300-48LT生物显微镜测定,参见图1-2;

[0064] (2)粒径检测:取50mg醋酸奥曲肽缓释微球,加入到吐温80的水溶液(吐温80含量为0.5wt%)中,待样品分散均匀后,通过粒度激光分光光度仪测定其粒径,平均测量3次,测量结果取平均值。

[0065] (3)载药率和溶出率检测:按照液相色谱法测定,C18柱,波长210nm检测。

[0066] 流动相A:四甲基氢氧化铵溶液(取10%四甲基氢氧化铵溶液20mL,加水880mL,用10%磷酸溶液调节pH值至5.4)-乙腈(900:100)(V/V)

[0067] 流动相B:四甲基氢氧化铵溶液(取10%四甲基氢氧化铵溶液20mL,加水380mL,用10%磷酸溶液调节pH值至5.4)-乙腈(400:600)(V/V)

[0068] 梯度洗脱:

[0069]

时间(min)	流动相A(wt%)	流动相B(wt%)
0	73	27
30	55	45
31	73	27
37	73	27

[0070] 流速:0.2mL/min,柱温:30℃

[0071] 载药率 = (微球内的药物含量/微球的总重量) × 100%；

[0072] 包封率 = (实际载药率/理论载药率) × 100%。

[0073] 各时间点后的累计溶出率(%) = 100% × (C1+C2+...Cn) × V/L, 其中Cn为各时间点取出后的药物浓度, V为各时间点的固定取样体积(因为是全部取出, 再补充同样体积的介质, 所以取样体积等同于溶出介质体积), L为投入的总药物含量。实验结果参见图3。

实施例	载药率 (%)	包封率 (%)	粒径 (μm)	形貌
实施例 1	7.59	93	43	圆润
[0074] 实施例 2	8.4	78	27	圆润
实施例 3	4.8	84	59	圆润
实施例 4	7.78	72	/	圆润
实施例 5	7.56	70	/	圆润
实施例 6	6.88	86	/	圆润
[0075] 对比例 1	1.5	20	38	不圆润
对比例 2	4.23	68	35	圆润

[0076] 实施例1-实施例3, 改变聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)浓度实验发现, PLGA的浓度越大, 制备的微球粒径越大, 因为提高PLGA的浓度, 导致油相1的粘度增大, PLGA的粘度越大, 制备的微球粒径越大; 当PLGA的浓度较小时, 药物易逃逸到水相中, 导致药物的载药率偏小。当PLGA的浓度为43%时, 制备的微球平均粒径为43微米。

[0077] 实施例2、实施例4和实施例5, 通过改变水相和固化相中缓冲液的pH, 当pH为3.0或pH为6.0时, 制备的微球载药率和包封率降低, 可能是强酸或弱酸条件下, 奥曲肽在水相和固化相的稳定性欠佳, 导致奥曲肽易逃逸出来, 从而导致最终制备的微球载药率和包封率偏低; 当水相和外水相中的pH为4.5时, 制备的微球载药率和包封率最高, 包封率达93%。

[0078] 采用对比例中单乳法制备的微球载药率和包封率较低, 可能是因为奥曲肽是亲水性药物, 极不稳定, 通过双乳化法, 在外水相和固化相中加入一定比例的表面活性剂和金属盐, 从而保护了奥曲肽在乳化和固化过程中的稳定性, 避免奥曲肽受到水油界面及搅拌剪切力的影响, 从而提高奥曲肽的载药率和包封率。

时间点	累计溶出率/%		
	实施例 1	对比例 1	对比例 2
1h	10	2.4	7
3h	15	2.4	7.7
[0079] 1d	18.7	3	8.7
4d	19	3	16
6d	21	6	16
12d	28	11	23
20d	34	22	33

[0080] 由以上分析可知,本发明制备的的微球粒径集中在30-60 $\mu\text{m}$ ,载药率可达7.59%,包封率达93%,该药物微球呈圆球形,包封效果好,重复性高,药物体外缓释平稳,本发明有进一步放大的潜力。



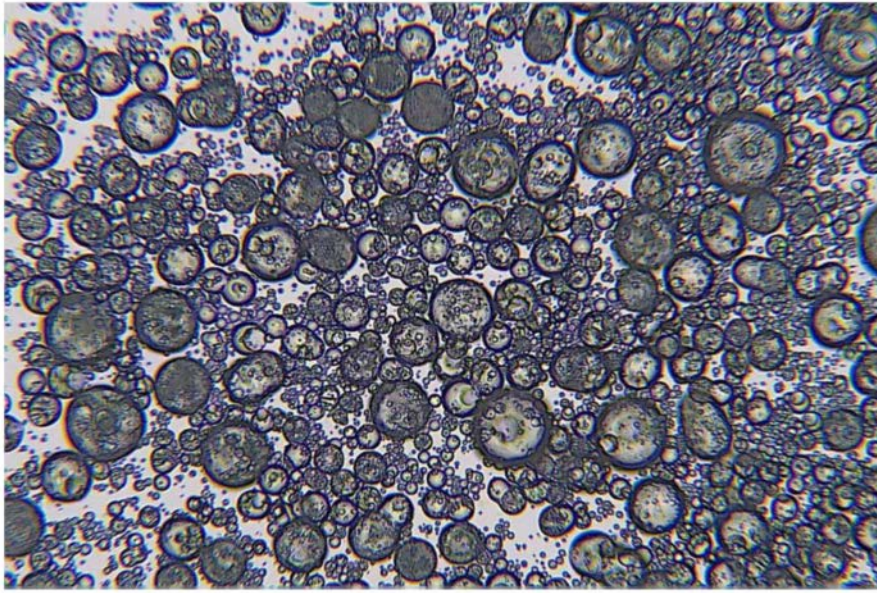


图1

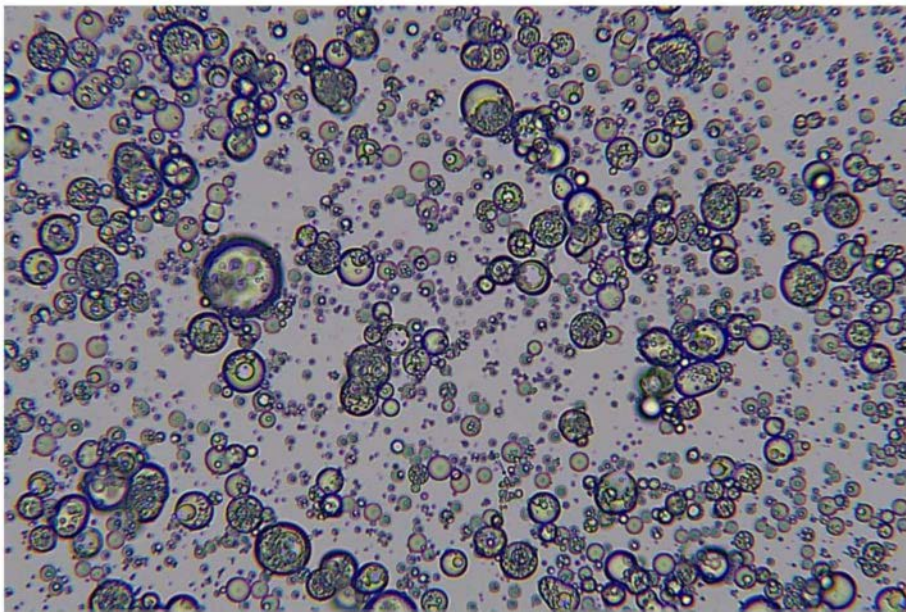


图2

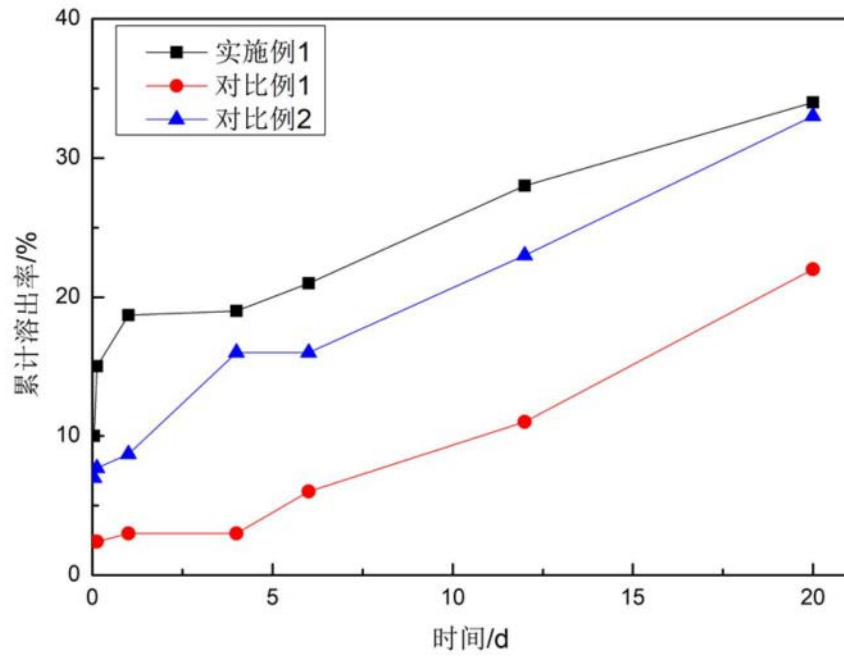


图3