

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200710026220.1

[51] Int. Cl.

C08G 63/08 (2006.01)

C08G 63/78 (2006.01)

C08G 63/685 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 10 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 100424112C

[22] 申请日 2007.1.5

[21] 申请号 200710026220.1

[73] 专利权人 华南师范大学

地址 510631 广东省广州市广州市天河区
石牌华南师范大学

[72] 发明人 汪朝阳 侯晓娜

[56] 参考文献

US20050106120A1 2005.5.19

CN1634591A 2005.7.6

CN1775827A 2006.5.24

US5654381A 1997.8.5

审查员 李开杨

[74] 专利代理机构 广州粤高专利代理有限公司
代理人 何淑珍

权利要求书 1 页 说明书 3 页

[54] 发明名称

氨基酸和乳酸共聚物的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于药物缓释的氨基酸和乳酸共聚物的制备方法，是以 α -氨基酸、乳酸为原料，通过简单易行的直接熔融聚合法，合成氨基酸和乳酸共聚物；本发明摒弃了传统的吗啉-2,5-二酮、丙交酯等环状中间体开环聚合法间接合成氨基酸和乳酸共聚物的路线，及其繁琐冗长不利于大规模制备的合成工艺，直接使用 α -氨基酸、乳酸为单体，并采用熔融共聚缩合缩短合成路线，以及优选出聚合单体配比、聚合温度、时间、催化剂等技术条件，其操作简单，有利于降低该生物降解材料的合成成本。

1、一种氨基酸和乳酸共聚物的制备方法，其特征在于包括如下步骤：

(1) 乳酸与 α -氨基酸混合，在温度为 100—160℃、压力为 3000—6000Pa 的条件下进行预聚除水处理 6—20 小时，合成中间体 I；

(2) 中间体 I，在催化剂作用下，在温度为 130—180℃、压力为 40—150Pa 的条件下熔融缩聚 3—20 小时后，得到的反应产物经过溶解、沉淀、真空干燥得氨基酸和乳酸共聚物白色粉末；所述催化剂为氧化锌、乳酸锌、乳酸亚铁、氨基磺酸中的一种或一种以上，用量为中间体 I 的 0.1%—1.0% 质量。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于在步骤 (1) 中，乳酸与 α -氨基酸的质量比为 50—98 : 50—2。

3、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述乳酸为外消旋乳酸或左旋乳酸。

4、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述的 α -氨基酸为缬氨酸、甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、脯氨酸或色氨酸。

5、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于在步骤 (1) 中，预聚除水处理的温度为 130—150℃，压力为 4000—5000Pa，处理时间为 10—13 小时。

6、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于在步骤 (2) 中，在温度 140—170℃和压力 70—100Pa 的条件下进行熔融缩聚 5—10 小时。

氨基酸和乳酸共聚物的制备方法

技术领域

本发明涉及一种用于药物缓释的生物降解材料的制备方法，具体是氨基酸和乳酸共聚物的制备方法。

技术背景

氨基酸和乳酸共聚物是生物降解材料中的一种，可以应用于药物缓释、组织工程等。在氨基酸和乳酸共聚物的传统合成方法中，通常由环状单体吗啉-2,5-二酮开环均聚，或吗啉-2,5-二酮与环状单体丙交酯开环共聚而制备 [Int'Veld P J A, Dijkstra P J, Vanlochem J H, Feijen J. Synthesis of alternating polydepsiptides by ring-opening polymerization of morpholine-2,5-dione derivatives [J]. Makromol Chem, 1990, 191 (8): 1813~1825; 张国栋, 杨纪元, 冯新德. 聚乳酸的研究进展[J]. 化学进展, 2000, 12 (1): 89~102; 唐智荣, 黄虹, 饶炬, 程树军. 吗啉二酮衍生物与丙交酯的共聚[J]. 华东理工大学学报, 2002, 28 (6): 618~620; Liu Y, Yuan M L, Deng X M. Study on biodegradable polymers: synthesis and characterization of poly(DL-lactic acid-co-L-lysine) random copolymer[J]. Eur Polym J, 2003, 39 (5): 977~983; 黄岳山, 臧松涛, 吴效明. 聚乳酸-丙氨酸共聚物的制备及缓释性能研究[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36 (3): 158~160]。

其中，环状单体吗啉-2,5-二酮需要由 α -氨基酸衍生物经过复杂的步骤进行合成，使氨基酸和乳酸共聚物的制备路线冗长繁琐。同时，丙交酯需要使用乳酸单体经二聚环化而成，而且其纯化过程需要大量的有机溶剂（如丙酮、乙酸乙酯等）进行多次重结晶的操作 [Kricheldorf H. R. Syntheses and application of polylactides[J]. Chemosphere. 2001, 43: 49~54; 张子勇, 陈燕琼. 丙交酯单体的制备及纯化[J]. 高分子材料科学与工程. 2003, 19 (2): 52~56]，否则丙交酯的纯度将影响氨基酸和乳酸共聚物的合成。因此，吗啉-2,5-二酮、丙交酯等环状单体相当繁琐的制备与纯化过程，使氨基酸和乳酸共聚物的全部制备路线冗长，溶剂、试剂用量大，导致整体上存在工艺复杂、费时、消耗多等不利的经济因素。

发明内容

本发明的目的在于针对现有技术存在的缺陷，提供一种氨基酸和乳酸共聚物的制备方法，省去吗啉-2,5-二酮、丙交酯的制备环节，采用直接熔融聚合法，简化操作步骤，缩短了反应时间，有利于降低氨基酸和乳酸共聚物的合成成本。

本发明的氨基酸和乳酸共聚物的制备方法包括如下步骤：

(1) 乳酸与 α -氨基酸混合，在温度为100—160℃、压力为3000—6000Pa的条件下进行预聚

除水处理 6—20 小时，合成中间体 I。

(2) 中间体 I 在催化剂作用下，在温度为 130—180℃、压力为 40—150Pa 的条件下熔融缩聚 3—20 小时后，得到的反应产物经过溶解、沉淀、真空干燥得氨基酸和乳酸共聚物白色粉末，所述催化剂为氧化锌、乳酸锌、乳酸亚铁、氨基磺酸中的一种或几种，用量为中间体 I 的 0.1%—1.0% 质量。

优选方案如下：步骤 (1) 中，原料乳酸与 α -氨基酸的质量比为 50—98 : 50—2。

所述乳酸可以选择外消旋乳酸 (D,L-LA) 或左旋乳酸 (L-LA)。

所述的 α -氨基酸为缬氨酸、甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、脯氨酸或色氨酸。

步骤 (1) 中，预聚除水处理的温度为 130—150℃，压力为 4000—5000Pa，处理时间为 10—13 小时。

步骤 (2) 中，在温度 140—170℃和压力 70—100Pa 下的条件下进行熔融缩聚 5—10 小时。

本发明与现有技术相比，具有如下优点：

1、使用廉价、易得的乳酸，尤其是外消旋乳酸 (D,L-LA) 为起始原料进行熔融聚合而直接合成氨基酸和乳酸共聚物，原料易得，有利于降低氨基酸和乳酸共聚物类药物缓释材料的合成成本。

2、使用各种廉价、易得的 α -氨基酸为起始原料进行熔融聚合而直接合成氨基酸和乳酸共聚物，原料易得，有利于降低氨基酸和乳酸共聚物类药物缓释材料的合成成本。

3、使用氧化锌、乳酸锌、乳酸亚铁、氨基磺酸等对人体毒性较小的化合物中的一种或几种作为催化剂使用，有利于该类生物降解材料在医用领域更安全的应用。

4、所合成的氨基酸和乳酸共聚物材料的特性粘度 $[\eta]$ ，通常在 0.2300~0.9500 dL/g 之间，远远大于应用于阿司匹林和蛋白质类药物缓释微球载体的其他聚乳酸类材料的文献值 0.0513 dL/g [Wang N, Wu X S, Lujan-Upton, H, et al. Synthesis and characterization of lactic/glycolic acid oligomers[J]. Polym Mat Sci & Eng, 1997, 76: 373~374; Wang N, Wu X S. Stabilization of aspirin by using a lactic/glycolic acid oligomer[J]. Polym Prep, 1997, 38 (2): 568~569; Li J K, Wang N, Wu X S. Novel approach to stabilization of protein drugs in poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres [J]. Polym Prep, 1997, 38 (2): 604~605]，完全可以应用于福利平、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、红霉素、阿霉素、环丙沙星等小分子抗菌、抗癌药物，以及人干扰素、胰岛素、卵白蛋白、乙肝病毒疫苗等肽类、蛋白质类大分子亲水性药物的缓释，效果良好。

5、工艺简单，合成快速，产品易于纯化，因此更加适宜于工业化生产。

具体实施方式

实施例 1

以 D,L-LA、甘氨酸为原料，按质量比 m (D,L-LA) : m (甘氨酸) = 98:2 混合均匀，经过 140

℃、4000Pa、10h 的预聚除水处理后得中间体 I，加入催化剂氧化锌(质量百分数为中间体 I 的 0.6%)，在温度 165℃和压力 70Pa 下熔融缩聚 10h。反应结束后，常温下氯仿溶解、甲醇沉淀提纯产物，真空干燥得到白色粉末状氨基酸和乳酸共聚物，共聚物的结构经红外光谱、核磁共振氢谱、凝胶渗透色谱等高分子表征方法所确证，特性粘度 $[\eta]$ 0.8458 dL/g，该方法合成的氨基酸和乳酸共聚物可成功制备福利平缓释微球。

实施例 2

以 D,L-LA、丙氨酸为原料，按质量比 m (D,L-LA) : m (丙氨酸) = 90:10 混合均匀，经过 130℃、4000Pa、12h 的预聚除水处理后得中间体 I，加入催化剂乳酸锌(质量百分数为中间体 I 的 0.5%)，控制温度 160℃和压力 80Pa，反应 20h。反应结束后，氯仿溶解、甲醇沉淀提纯产物，真空干燥得到白色粉末状氨基酸和乳酸共聚物，共聚物的结构经红外光谱、核磁共振氢谱、凝胶渗透色谱等高分子表征方法所确证，特性粘度 $[\eta]$ 0.5236 dL/g，该方法合成的氨基酸和乳酸共聚物成功制备 5-氟尿嘧啶缓释微球。

实施例 3

以 L-LA、酪氨酸为原料，按质量比 m (L-LA) : m (酪氨酸) = 50:50 混合均匀，经过 130℃、4000Pa、15h 的预聚除水处理后得中间体 I，加入催化剂乳酸亚铁(质量百分数为中间体 I 的 0.1%) 在温度 165℃和压力 90Pa 下，熔融缩聚 3h。反应结束后，溶解、沉淀提纯产物，真空干燥得到白色粉末状氨基酸和乳酸共聚物，共聚物的结构经红外光谱、核磁共振氢谱、凝胶渗透色谱等高分子表征方法所确证，特性粘度 $[\eta]$ 0.3085 dL/g，可应用于制备环丙沙星药物微球。

实施例 4

以 D,L-LA 和丝氨酸为原料，按质量比 m (D,L-LA) : m (丝氨酸) = 70:30 混合均匀，经过 150℃、5000Pa、12h 的预聚除水处理后得中间体 I，再加入催化剂氨基磺酸和乳酸亚铁(两者总质量百分数为中间体 I 的 1.0%)，在温度 170℃和压力 40Pa 下，熔融缩聚 12h。反应结束后，溶解、沉淀提纯产物，真空干燥得到白色粉末状氨基酸和乳酸共聚物，共聚物的结构经红外光谱、核磁共振氢谱、凝胶渗透色谱等高分子表征方法所确证，特性粘度 $[\eta]$ 0.6543 dL/g，可应用于制备紫杉醇药物微球。

实施例 5

以 L-LA 和谷氨酸为原料，按质量比 m (L-LA) : m (谷氨酸) = 85:15 混合均匀，经过 130℃、5000Pa、12h 的预聚除水处理后得中间体 I，再加入催化剂氨基磺酸和氧化锌(两者总质量百分数为中间体 I 的 1.0%)，在温度 140℃和压力 100Pa 下，熔融缩聚 10h。反应结束后，溶解、沉淀提纯产物，真空干燥得到白色粉末状氨基酸和乳酸共聚物，共聚物的结构经红外光谱、核磁共振氢谱、凝胶渗透色谱等高分子表征方法所确证，特性粘度 $[\eta]$ 0.7206 dL/g，可应用于制备红霉素药物微球。