



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107669626 B

(45)授权公告日 2020.04.28

(21)申请号 201710782782.2

(22)申请日 2017.09.03

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107669626 A

(43)申请公布日 2018.02.09

(73)专利权人 河南师范大学
地址 453007 河南省新乡市牧野区建设东
路46号

(72)发明人 蒋涛 王志莹 池彦伟 王鑫
董文佩 辛鹏洋 孙文欠 陈长坡
毛龙飞

(74)专利代理机构 新乡市平原智汇知识产权代
理事务所(普通合伙) 41139
代理人 路宽

(51)Int.Cl.

- A61K 9/107(2006.01)
- A61K 47/34(2017.01)
- A61K 47/10(2006.01)
- A61K 31/4745(2006.01)
- A61P 35/00(2006.01)
- C07D 519/00(2006.01)
- A61K 47/55(2017.01)

(56)对比文件

- CN 101961494 A, 2011.02.02,
- US 2013266508 A1, 2013.10.10,
- CN 107375238 A, 2017.11.24,

审查员 孔越

权利要求书2页 说明书4页 附图2页

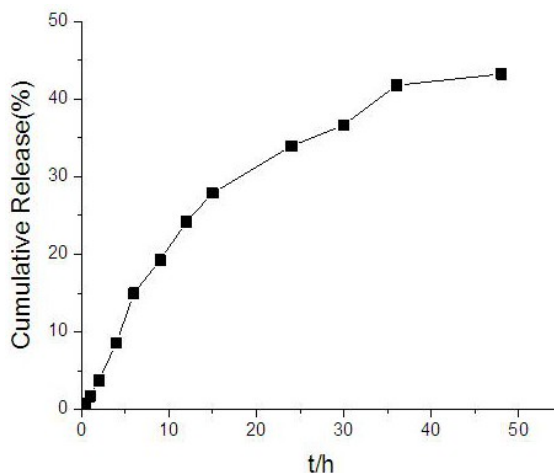
(54)发明名称

一种高载药量的还原敏感的药物传递系统的制备方法及其应用

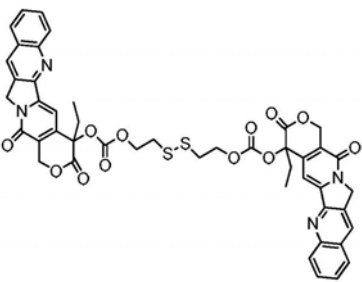
(57)摘要

本发明公开了一种高载药量的还原敏感的药物传递系统的制备方法及其应用,属于生物医药及纳米医药技术领域。本发明的技术方案要点为:将2,2-二羟乙基二硫化物通过碳酸酯键与喜树碱键合构建还原敏感性的喜树碱二聚体,其次利用透析法将喜树碱二聚体包封到两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-聚己内酯中制得高载药量的还原敏感的药物传递系统,其中喜树碱二聚体的结

的应用。本发明的药物传递系统与喜树碱传递系统相比,其载药量由1%提到到12.6%,并且该药物传递系统具有还原敏感性、良好的生物相容性和抑制肿瘤细胞增殖的能力。



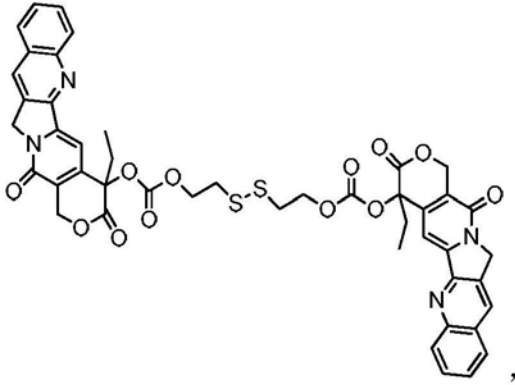
构式为:



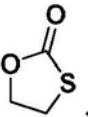
本发明

还具体公开了该高载药量的还原敏感的药物传递系统在制备具有缓控释和靶向性抗癌药物中

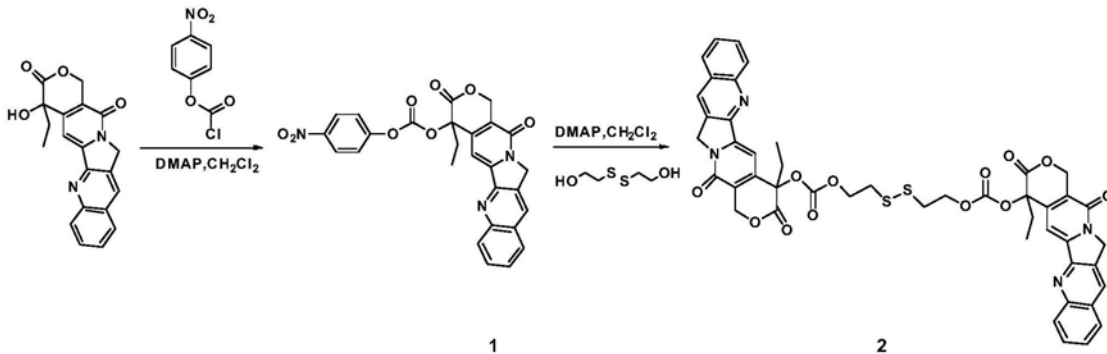
1. 一种高载药量的还原敏感的药物传递系统的制备方法,其特征具体过程为:将2,2-二羟乙基二硫化物通过碳酸酯键与喜树碱键合构建还原敏感性的喜树碱二聚体,其次利用透析法将喜树碱二聚体包封到两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-聚己内酯中制得高载药量的还原敏感的药物传递系统,其中喜树碱二聚体的结构式为:



该喜树碱二聚体具有还原敏感性的二硫键基团,在还原性条件下二硫键断裂,巯基进

攻碳酸酯键形成五元环状内酯 , 进而喜树碱从前药中释放出来,所述两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-聚己内酯的数均分子量为6000-11000;

所述喜树碱二聚体的具体合成路线为:



具体合成过程为:将喜树碱与对硝基苯基氯甲酸酯反应制得中间体1,再将中间体1与2,2-二羟乙基二硫化物反应制得喜树碱二聚体;

所述喜树碱二聚体的具体合成步骤为:在室温条件下,以喜树碱和对硝基苯基氯甲酸酯为反应物,以4-二甲氨基吡啶为催化剂,以二氯甲烷为溶剂,在氩气保护下室温反应2h制得中间体1;在室温条件下,以4-二甲氨基吡啶为催化剂,中间体1与2,2-二羟乙基二硫化物反应48h,粗产物经柱层析纯化得到喜树碱二聚体。

2. 根据权利要求1所述的高载药量的还原敏感的药物传递系统的制备方法,其特征在于所述两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-聚己内酯的具体合成过程为:以mPEG为大分子引发剂,以辛酸亚锡为催化剂,己内酯本体开环聚合制得两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-聚己内酯。

3. 根据权利要求1所述的高载药量的还原敏感的药物传递系统的制备方法,其特征在于:以喜树碱二聚体为药物模型,以两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-聚己内酯为载体,通过透析法制备载药胶束,其载药量提高到12.6wt%。

4. 根据权利要求3所述的高载药量的还原敏感的药物传递系统的制备方法,其特征在
于:通过透析法制备载药胶束的过程中所涉及透析袋的截留分子量为14000。

5. 依据权利要求1-4中任意一项所述的方法制得的高载药量的还原敏感的药物传递系
统在制备具有缓控释和靶向性抗癌药物中的应用。

一种高载药量的还原敏感的药物传递系统的制备方法及其 应用

技术领域

[0001] 本发明属于生物医药及纳米医药技术领域,具体涉及一种高载药量的还原敏感的药物传递系统的制备方法及其应用。

背景技术

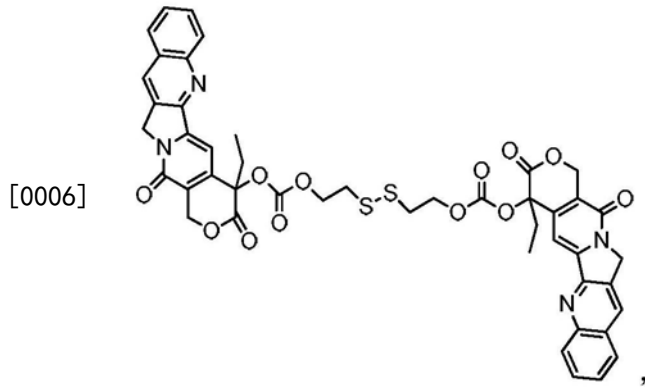
[0002] 喜树碱(Camptothecin,CPT)是一种植物抗癌药物,从中国中南、西南分布的喜树中提取得到。喜树碱对肠胃道和头颈部癌等有较好的疗效,但对少数病人有尿血的副作用。10-羟基喜树碱的抗癌活性超过喜树碱,对肝癌和头颈部癌也有明显疗效,而且副作用较少。多年来喜树碱及其衍生物作为抗癌药物在全世界范围内得到广泛应用。但由于像喜树碱等的小分子药物水溶性较差、药代动力学低及在血液中积累量小,生物利用率低和副作用明显,因此,高分子科学家们探寻用生物相容性好和生物可降解性好的聚合物改善小分子药物的诸多缺点。近年来,两亲性嵌段共聚物在溶液中自组装成胶束包裹药物得到了广泛发展应用,与小分子抗癌药物相比,聚合物胶束包裹药物之后明显改善了药代动力学及提高了肿瘤组织上的药物积累,也显著提高了生物利用度并明显降低了药物对机体的毒副作用。Poly(ethyleneglycol)-b-poly(caprolactone)(PEG-b-PCL)两亲性嵌段共聚物作为一个典型的例子,显示出了高的载药效率和低毒性。为了提高喜树碱的载药量,本发明设计将喜树碱通过可还原降解二硫键相连得到二聚体,显著提高喜树碱在两亲性嵌段共聚物PEG-b-PCL中的载药量,在细胞外模拟体内环境通过二硫苏糖醇(DTT)对二硫键进行切割释放喜树碱来达到控释的效果。将喜树碱设计成二聚体使得喜树碱载药量提高了将近10倍,这两亲性聚合物以物理包埋方式运载小分子疏水药物提供了更多的可能。

发明内容

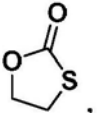
[0003] 本发明解决的技术问题是提供了一种高载药量的还原敏感的药物传递系统的制备方法,该药物传递系统与喜树碱传递系统相比,其载药量由1%提到到12.6%,并且该药物传递系统具有还原敏感性、良好的生物相容性和抑制肿瘤细胞增殖的能力,可用于制备具有缓控释和靶向性的抗癌药物。

[0004] 本发明为解决上述技术问题采用如下技术方案,一种高载药量的还原敏感的药物传递系统的制备方法,其特征在于具体过程为:将2,2-二羟乙基二硫化物通过碳酸酯键与喜树碱键合构建还原敏感性的喜树碱二聚体(CPT-SS-CPT),其次利用透析法将喜树碱二聚体包封到两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-聚己内酯(mPEG-b-PCL)中制得高载药量的还原敏感

[0005] 的药物传递系统,其中喜树碱二聚体的结构式为:

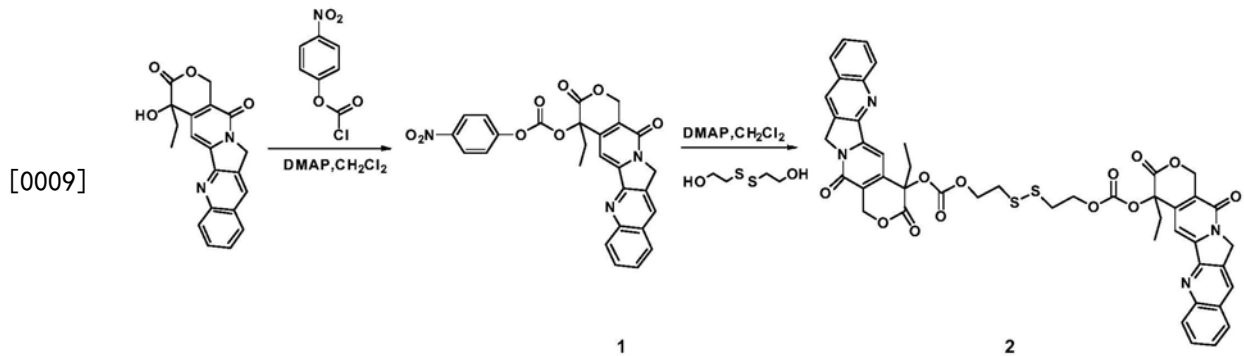


[0007] 该喜树碱二聚体具有还原敏感性的二硫键基团,在还原性条件下二硫键断裂,巯基进攻碳酸酯键形成五元环状内酯

基进攻碳酸酯键形成五元环状内酯  进而喜树碱从前药中释放出来,所述两亲性嵌段

共聚物聚乙二醇-聚己内酯的数均分子量为6000-11000。

[0008] 进一步优选,所述喜树碱二聚体的具体合成路线为:



[0010] 具体合成过程为:将喜树碱与对硝基苯基氯甲酸酯反应制得中间体1,再将中间体1与2,2-二羟乙基二硫化物反应制得喜树碱二聚体。

[0011] 进一步优选,所述喜树碱二聚体的具体合成步骤为:在室温条件下,以喜树碱和对硝基苯基氯甲酸酯为反应物,以4-二甲氨基吡啶为催化剂,以二氯甲烷为溶剂,在氩气保护下室温反应2h制得中间体1;在室温条件下,以4-二甲氨基吡啶为催化剂,中间体1与2,2-二羟乙基二硫化物反应48h,粗产物经柱层析纯化得到喜树碱二聚体。

[0012] 进一步优选,所述两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-聚己内酯的具体合成过程为:以mPEG为大分子引发剂,以辛酸亚锡为催化剂,己内酯本体开环聚合制得两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-聚己内酯。

[0013] 本发明所述的高载药量的还原敏感的药物传递系统的制备方法,其特征在于:以喜树碱二聚体为药物模型,以两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-聚己内酯为载体,通过透析法制备载药胶束,其载药量提高到12.6wt%。

[0014] 进一步优选,通过透析法制备载药胶束的过程中所涉及透析袋的截留分子量为14000。

[0015] 本发明所述的高载药量的还原敏感的药物传递系统在制备具有缓控释和靶向性抗癌药物中的应用。

[0016] 本发明与现有技术相比具有以下有益效果:

[0017] 1、本发明提供了一种利用喜树碱二聚体提高药物传递系统的载药量的方法,该药物传递系统与喜树碱传递系统相比,其载药量由1%提高到12.6%。

[0018] 2、本发明采用生物相容性良好的两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-聚己内酯作为药物载体,在水中可自组装形成稳定的载药胶束,亲水性聚乙二醇作为胶束外壳起到稳定胶束、提高胶束血液循环时间的作用,当载药胶束到达肿瘤或病变组织时,局部还原性条件使二硫键发生断裂,从而释放出抗癌药物,增加了药物的利用率与靶向性,在癌症的治疗方面,具有潜在的应用价值。

[0019] 3、本发明提供的基于喜树碱二聚体的药物传递系统结构合理明确,对药物的包封效率高,制备过程简单。

附图说明

[0020] 图1是实施例2合成的喜树碱二聚体的核磁共振氢谱谱图;

[0021] 图2是实施例5中载药胶束的累计释药量曲线。

具体实施方式

[0022] 以下通过实施例对本发明的上述内容做进一步详细说明,但不应该将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例,凡基于本发明上述内容实现的技术均属于本发明的范围。

[0023] 实施例1

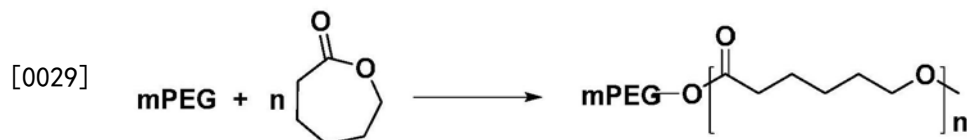
[0024] 在100mL史莱克瓶里依次加入0.5g喜树碱(1.44mmol)、0.29g对硝基苯基氯甲酸酯和0.39g DMAP,溶解在25mL无水CH₂Cl₂中,Ar气保护下室温反应2h,用25mL水洗涤3次,有机相用无水MgSO₄干燥,减压浓缩得到中间体1粗产物。

[0025] 实施例2

[0026] 将实施例1中所得粗产物溶于25mL无水CH₂Cl₂中,加入92.5mg乙基二硫化物的2.5mL THF和7.5mL CH₂Cl₂的混合溶液,Ar气保护下室温反应48h,过滤,浓缩,经柱层析纯化(淋洗剂:CH₃OH/CH₂Cl₂)得到目标产物喜树碱二聚体约0.23g,产率为35.5%。

[0027] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.66 (t, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.41-5.18 (m, 1H), 5.46-5.14 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.23 (d, 1H), 2.09 (d, 1H), 0.97 (t, 1H). ESI-MS for C₄₆H₃₈N₄O₁₂S₂ [M+H⁺] and [M+Na⁺] calcd: 902.1928, found: 903.2006 and 925.1786。

[0028] 实施例3



[0030] 将0.464g mPEG和0.204g CL2%Sn(Oct)₂加入到聚合管中,置于38℃真空干燥箱中干燥,在真空度为1Pa时封管,反应置于140℃油浴中进行聚合,聚合70h,将反应物用 THF溶解,转移至MW=14000透析袋中透析处理,去离子水透析48h后将水相冻干,即得两亲性嵌段共聚物mPEG-b-PCL。

[0031] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, 1H), 3.64 (s, 17H), 3.37 (s, 1H), 2.39-2.23 (m,

1H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 1H)。

[0032] 实施例4

[0033] 取100mg两亲性嵌段共聚物mPEG-b-PCL和20mg喜树碱二聚体置于10mL DMF中,磁力搅拌室温反应30min,转移至透析袋中(MWCO 3500),在蒸馏水中透析24h,每隔 4h换一次蒸馏水,透析结束后过滤除去不溶的CPT-SS-CPT,冻干。

[0034] 实施例5

[0035] 称取5mg的载药胶束溶于3mL的0.1M pH=7.4的磷酸盐缓冲溶液中,转移至透析袋中(MWCO 3500),然后置于20mL 10mM DTT的磷酸盐缓冲溶液中,于37°C透析,在预定的时间取3mL缓冲溶液,用高效液相色谱测定喜树碱的释放量。

[0036] 以上实施例描述了本发明的基本原理、主要特征及优点,本行业的技术人员应该了解,本发明不受上述实施例的限制,上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理,在不脱离本发明原理的范围下,本发明还会有各种变化和改进,这些变化和改进均落入本发明保护的范围内。

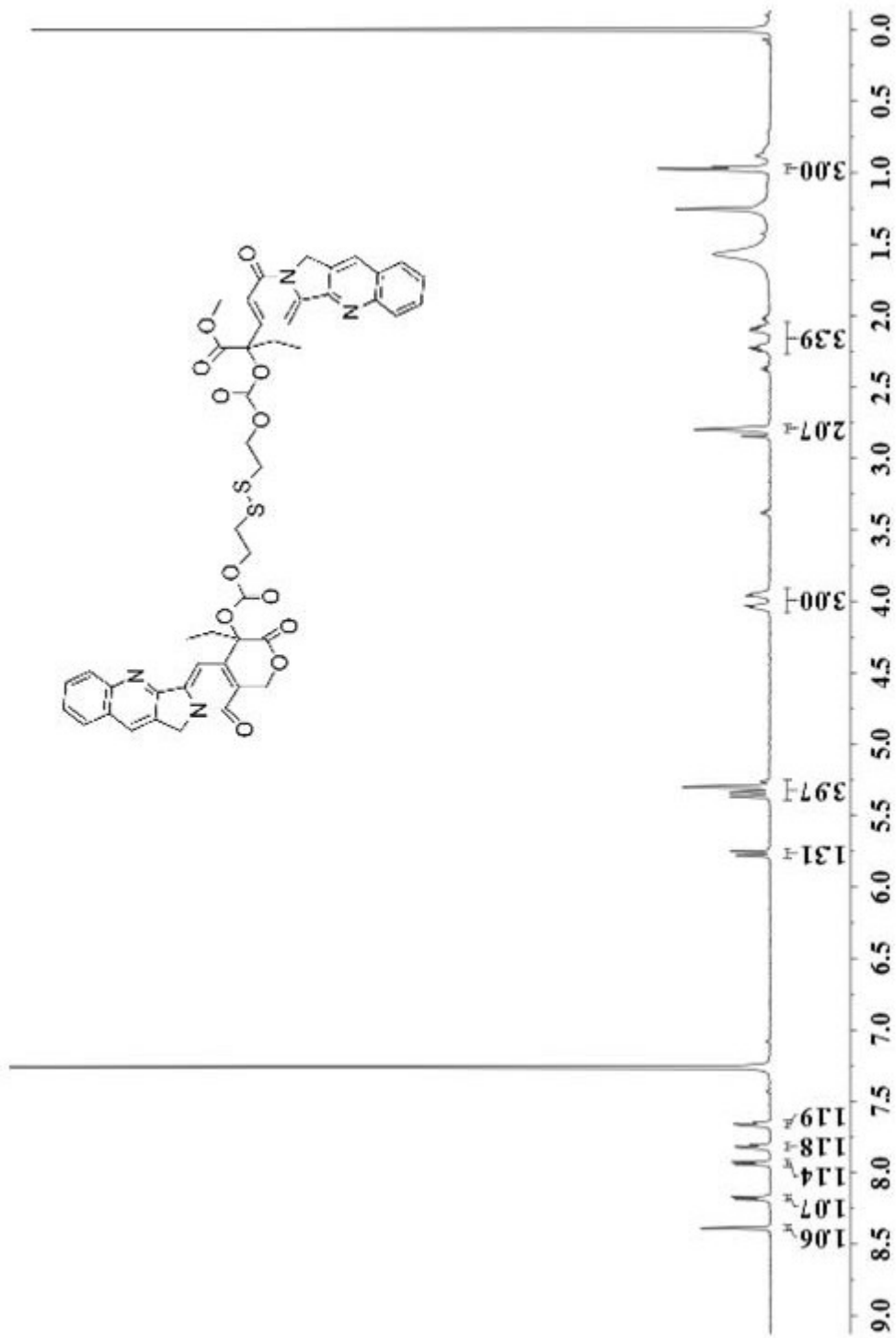


图1

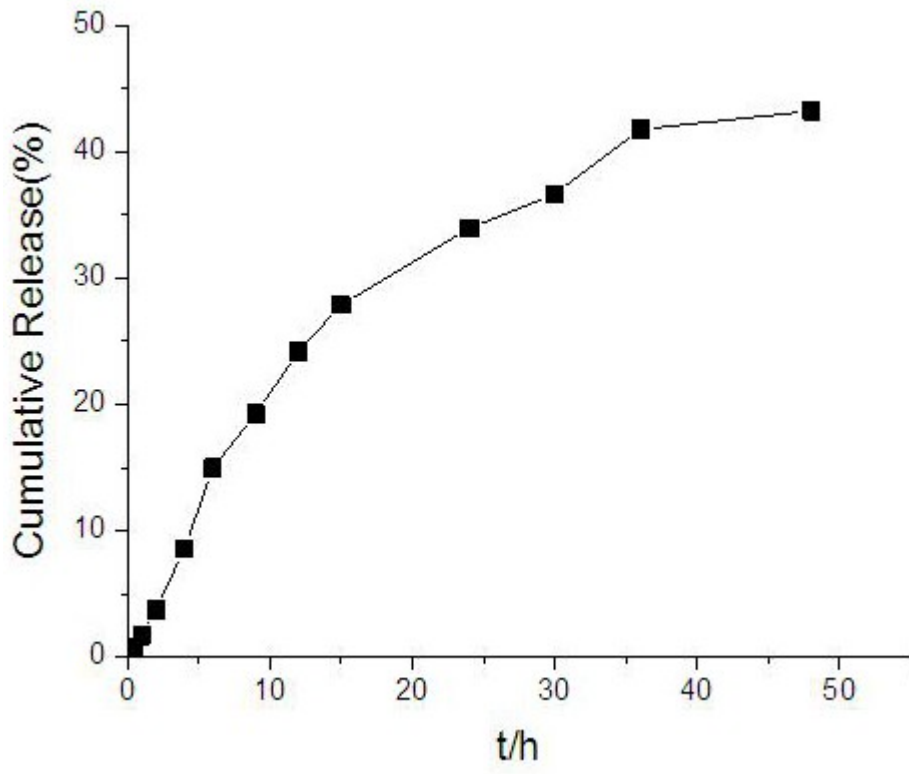


图2