

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910196838.1

[43] 公开日 2010 年 3 月 17 日

[11] 公开号 CN 101669908A

[22] 申请日 2009.9.30

[21] 申请号 200910196838.1

[71] 申请人 上海交通大学

地址 200240 上海市闵行区东川路 800 号

[72] 发明人 孙汉雄 孙国明 周长江 李吟之

[74] 专利代理机构 上海交达专利事务所

代理人 罗荫培

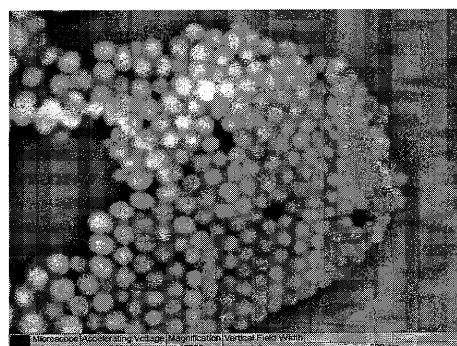
权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 3 页

[54] 发明名称

一种纳米结构的紫杉醇类物质制剂的制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种纳米结构的紫杉醇类物质制剂的制备方法。将紫杉醇类物质溶解于有机溶剂后分散在 α -氰基丙烯酸正丁酯(PBCA)中,并在其他助剂的作用下呈一高度分散的水乳液,形成了纳米结构的紫杉醇类物质制剂。该纳米结构的紫杉醇类物质制剂性能稳定,粒径分布为 50-500nm,圆整无粘连,并具有缓释作用,可生物降解无毒副作用。本发明的工艺简单,制备过程绿色环保,易工业化。



1. 一种纳米结构的紫杉醇类物质制剂的制备方法,其特征在于具体制备方法如下:

在带有搅拌的反应器上,控制转速为 50~1500rpm,将 0.1~5 重量份乳化剂溶解于 10~100 重量份去离子水中,调节 pH=2~5,在-5~30℃下滴加含有 0.1~0.6 重量份 α -氰基丙烯酸烷基酯、0.01~0.3 重量份紫杉醇类物质和 2~10 重量份有机溶剂的混合溶液;或在-5~30℃下先加入 0.1~0.6 重量份 α -氰基丙烯酸烷基酯制备成乳液、过滤后再滴加 0.01~0.3 重量份紫杉醇类物质和 2~10 重量份有机溶剂;或在-5~30℃下交错滴加 0.1~0.6 重量份 α -氰基丙烯酸烷基酯、0.01~0.3 重量份紫杉醇类物质和 2~10 重量份有机溶剂,然后再在 20~30℃搅拌 3~12 小时,调整 pH 至 6~8,用 0.2~0.8 μm 的微孔滤膜分离,得到一种纳米结构紫杉醇类物质制剂。

2. 根据权利要求 1 所述的一种纳米结构的紫杉醇类物质制剂的制备方法,其特征是乳化剂为吐温、斯盘、聚乙烯醇、聚乙二醇、明胶、油酸、葡聚糖或泊洛沙姆,其中葡聚糖分子量为 1000~1000000。

3. 根据权利要求 1 所述的一种纳米结构的紫杉醇类物质制剂的制备方法,其特征是紫杉醇类物质为天然紫杉醇、多烯紫杉醇、紫杉醇前药以及基于紫杉醇结构进行修饰改造的化合物。

4. 根据权利要求 1 所述的一种纳米结构的紫杉醇类物质制剂的制备方法,其特征是氰基丙烯酸烷基酯为 α -氰基丙烯酸甲酯、 α -氰基丙烯酸乙酯、 α -氰基丙烯酸丙酯、 α -氰基丙烯酸正丁酯、 α -氰基丙烯酸异丁酯、 α -氰基丙烯酸戊酯、 α -氰基丙烯酸异戊酯、 α -氰基丙烯酸己酯、 α -氰基丙烯酸异己酯、 α -氰基丙烯酸庚酯、 α -氰基丙烯酸异庚酯、 α -氰基丙烯酸辛酯或 α -氰基丙烯酸异辛酯。

5. 根据权利要求 1 所述的一种纳米结构的紫杉醇类物质制剂的制备方法,其特征是有机溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、戊醇、异戊醇、己醇、异己醇、庚醇、异庚醇、辛醇、异辛醇、丙酮、丁酮或二甲亚砜。

一种纳米结构的紫杉醇类物质制剂的制备方法

技术领域：

本发明涉及到一种抗癌药物制剂的制备方法，特别是一种纳米结构的紫杉醇类物质制剂的制备方法。

背景技术：

紫杉醇类物质主要包含天然紫杉醇（简称紫杉醇）、多烯紫杉醇、紫杉醇前药以及基于紫杉醇结构进行修饰改造的各类化合物。紫杉醇是从红豆杉中提取的一种二萜类化合物，于1992年被FDA正式批准作为抗癌药物上市。其主要作用机制是紫杉醇作为一种微管稳定剂，作用于有丝分裂M期，通过抑制微管解聚来抑制细胞的正常有丝分裂。临床证实紫杉醇对乳腺癌、卵巢癌等多种癌症都具有良好的疗效。但由于其水溶性极差（ $0.25\mu\text{g/ml}$ ），因此现行的临床使用的紫杉醇注射剂以聚氧乙烯蓖麻油和无水乙醇（1:1）作为助溶载体。而前者易引起严重的过敏反应，影响疗效，限制了其临床应用。

针对上述特性，已经有不少专利和报道改进了紫杉醇给药系统。梅兴国等（2006年，专利公开号CN1754535A）利用聚乳酸和紫杉醇类物质制成局部注射用缓释微球。该法制得的微球粒径较大（ $1.0\sim 50\mu\text{m}$ ），不利于给药，应用受到限制。该制备方法复杂，采用特殊喷雾设备制备。并在制备过程中用到多种有害溶剂，如二甲基甲酰胺等。并且所使用的聚乳酸仅有缓释性而半衰期不易控制。

Bilensoy 等人（J Pharm Sci, 2008, 97（4）：1519-1529）把紫杉醇与两亲性环糊精6-0-CAPRO- β -CD复合。该复合物在水溶液中能自发形成毫微粒。制成环糊精复合紫杉醇制剂，尽管应用很广泛但在低浓度时紫杉醇易析出，而高浓度时可能导致溶血。

自从七十年代Covreur等利用 α -氰基丙烯酸酯制备载药微粒后，立即引起国内外众学者关注。聚 α -氰基丙烯酸正丁酯纳米粒（PBCA-NP）对细胞属无毒级，无溶血性，在动物体内埋植3个月后载体降解，周围组织无明显炎症反应。有良好的生物相容性。不少研究表明聚 α -氰基丙烯酸正丁酯纳米粒具有良好的脑、肝和骨髓靶向性。

纳米缓释系统包括纳米粒子和纳米胶囊，它们是直径在 $10\sim 500\text{nm}$ 之间的

固状胶态粒子。通过纳米控释系统输送药物,可以实现:①改变传统的给药途径,如实现像胰岛素等多肽类口服易水解药物的口服给药;②缓释药物,延长药物的作用时间;③靶向运输;④在保证药物作用的前提下,减少给药剂量,减轻或避免毒副作用;⑤提高药物的稳定性,便于储存和运输。纳米控释系统作为全新的载药体系,有着良好的应用前景。

发明内容:

本发明的目的是通过分子结构设计提供一种纳米结构紫杉醇类物质制剂的制备方法。该纳米结构的紫杉醇类物质制剂在保持原有紫杉醇类物质结构的前提下,不损伤原来药物的生物活性,借助于纳米结构材料作为载体,构成一个稳定的系统。使本发明所制备的 PBCA-NP 复合紫杉醇类物质纳米粒制剂具有良好的水分散性和缓释靶向功能,可降低目前给药载体的副作用,提高治疗效果。本发明的制备方法简单,其工艺过程绿色环保,易放大至工业化。

本发明一种纳米结构紫杉醇类物质制剂的具体制备方法如下:

在带有搅拌的反应器上,控制转速为 50~1500rpm,将 0.1~5 重量份乳化剂溶解于 10~100 重量份去离子水中,调节 pH=2~5,在-5~30℃下滴加含有 0.1~0.6 重量份 α -氰基丙烯酸烷基酯、0.01~0.3 重量份紫杉醇类物质和 2~10 重量份有机溶剂的混合溶液;或在-5~30℃下先加入 0.1~0.6 重量份 α -氰基丙烯酸烷基酯制备成乳液、过滤后再滴加 0.01~0.3 重量份紫杉醇类物质和 2~10 重量份有机溶剂;或在-5~30℃下交错滴加 0.1~0.6 重量份 α -氰基丙烯酸烷基酯、0.01~0.3 重量份紫杉醇类物质和 2~10 重量份有机溶剂,然后再在 20~30℃搅拌 3~12 小时,调整 pH 至 6~8,用 0.2~0.8 μm 的微孔滤膜分离,得到一种纳米结构紫杉醇类物质制剂。

本发明使用的乳化剂为吐温、斯盘、聚乙烯醇、聚乙二醇、明胶、油酸、葡聚糖或泊洛沙姆,其中葡聚糖分子量为 1000~1000000。

本发明使用的紫杉醇类物质为天然紫杉醇、多烯紫杉醇、紫杉醇前药以及基于紫杉醇结构进行修饰改造的化合物。

本发明使用的氰基丙烯酸烷基酯为 α -氰基丙烯酸甲酯、 α -氰基丙烯酸乙酯、 α -氰基丙烯酸丙酯、 α -氰基丙烯酸正丁酯、 α -氰基丙烯酸异丁酯、 α -氰基丙烯酸戊酯、 α -氰基丙烯酸异戊酯、 α -氰基丙烯酸己酯、 α -氰基丙烯酸

异己酯、 α -氰基丙烯酸庚酯、 α -氰基丙烯酸异庚酯、 α -氰基丙烯酸辛酯或 α -氰基丙烯酸异辛酯。

本发明使用的有机溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、戊醇、异戊醇、己醇、异己醇、庚醇、异庚醇、辛醇、异辛醇、丙酮、丁酮或二甲亚砜。

本发明一种纳米结构的紫杉醇类物质制剂的制备方法中使用的葡聚糖、泊洛沙姆均为非离子型表面活性剂，能较好溶于水中。 α -氰基丙烯酸烷基酯及紫杉醇均不溶于水，但两者均能溶于有机溶剂。在一定条件下 α -氰基丙烯酸烷基酯单体边反应聚合，边以固体的形式分散在含有表明活性剂的溶液中，形成水包油型微乳/水的稳定体系。

本发明可得到两类粒子：实心粒子和空心粒子（图1、2、3）。其原因是：实心粒子是由于反应体系中天然紫杉醇的微粒形成催化中心，使单体易于聚集于其表面进行聚合反应，从而将其包裹在中间形成实心球形粒子。而空心粒子是由于单体在液滴表面较易进行聚合反应，形成空心囊泡，之后加入天然紫杉醇微粒则吸附在囊泡的表面。

本发明所制备的纳米结构的天然紫杉醇制剂可形成稳定体系。粒径为50-500nm（图4、5、6）。包封率经HPLC测定为80%-99%（图7、8、9）。

附图说明

图1是实施例1中得到的一种纳米结构的天然紫杉醇制剂的透射电镜图

图2是实施例2中得到的一种纳米结构的天然紫杉醇制剂的透射电镜图

图3是实施例3中得到的一种纳米结构的天然紫杉醇制剂的透射电镜图

图4是实施例1中得到的一种纳米结构的天然紫杉醇制剂的粒径分布图

图5是实施例2中得到的一种纳米结构的天然紫杉醇制剂的粒径分布图

图6是实施例3中得到的一种纳米结构的天然紫杉醇制剂的粒径分布图

图7是实施例1中得到的一种纳米结构的天然紫杉醇制剂的高效液相色谱图

图8是实施例2中得到的一种纳米结构的天然紫杉醇制剂的高效液相色谱图

图9是实施例3中得到的一种纳米结构的天然紫杉醇制剂的高效液相色谱图

具体实施方式：下面的实施例是对本发明提供进一步说明，而不是限制本发明的范围。

测试方法：使用激光动态粒度分布仪测定颗粒度分布，透射电镜测定粒子的大小和形貌。使用高效液相色谱仪测定天然紫杉醇的含量。

本发明使用的天然紫杉醇为江苏红豆杉药业有限公司提供。葡聚糖-65 为上海华茂药业有限公司提供。泊洛沙姆-188 为上海厚成精细化工有限公司提供。

α -氰基丙烯酸正丁酯为浙江金鹏化工有限公司提供。

实施例 1: 将 0.25g 葡聚糖-65 及 0.25g 泊洛沙姆-188 溶解于 25ml 去离子水中, 调节 pH=3.0, 调整转速至 800rpm, 在-5℃下滴加含有 0.25g α -氰基丙烯酸正丁酯、0.015g 天然紫杉醇和 5ml 乙醇的混合溶液, 再在室温搅拌 6 小时, 调整 pH 至 7, 用 0.45 μ m 膜分离, 得到一种纳米结构的天然紫杉醇制剂, 测试结果见图 1、4、7。

从图 1 中可以看出该例制剂是纳米实心粒子, 且粒子完整, 从图 4 可以看出其平均粒径为 302nm, 图 7 表明相对于其他实施例该制剂天然紫杉醇的含量较低。

实施例 2: 将 0.5g 葡聚糖-65 溶于 25ml 去离子水中, 充分搅拌溶解。调节 pH=2.9, 调整转速至 800rpm, 室温 20℃下滴加 0.25g α -氰基丙烯酸正丁酯, 反应 6 小时, 调整 pH 至 7, 用 0.45 μ m 膜分离, 再加入 0.015g 天然紫杉醇, 5ml 乙醇, 反应 4 小时, 得到一种纳米结构的天然紫杉醇制剂, 测试结果见图 2、5、8。

从图 2 可以看到该制剂是纳米空心粒子, 从图 5 得到其平均粒径为 231nm, 由图 8 可以看出相对于其他实施例该制剂的天然紫杉醇含量最高。

实施例 3: 将 0.5g 葡聚糖-65 及 0.25g 泊洛沙姆-188 溶解于 50ml 去离子水中, 调节 pH=3.0, 调整转速至 800rpm, 在室温 28℃下滴加 0.25g α -氰基丙烯酸正丁酯, 反应 6 小时, 调整 pH 至 7, 用 0.45 μ m 膜分离, 再加入 0.010g 天然紫杉醇, 5ml 乙醇, 反应 4 小时, 得到一种纳米结构的天然紫杉醇制剂, 测试结果见图 3、6、9, 测试结果显示其包封率为 98.16%。

从图 3 可见该制剂也是纳米空心粒子, 而且粒子均匀完整, 平面排布紧密, 从图 6 可以看出该制剂的平均粒径为 234nm, 由图 9 可以看出相对于其他实施例该制剂的天然紫杉醇含量中等。

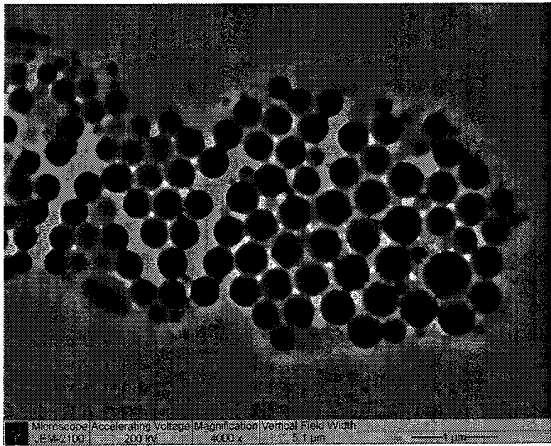


图 1

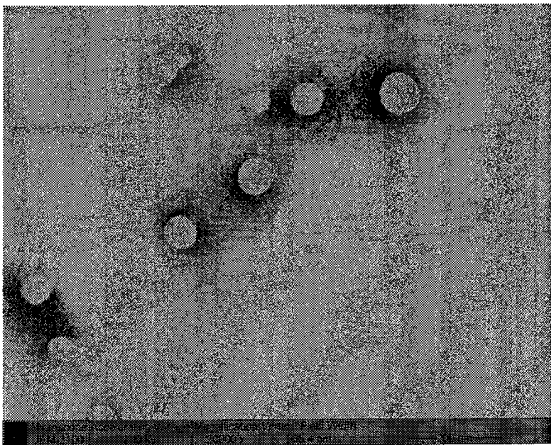


图 2

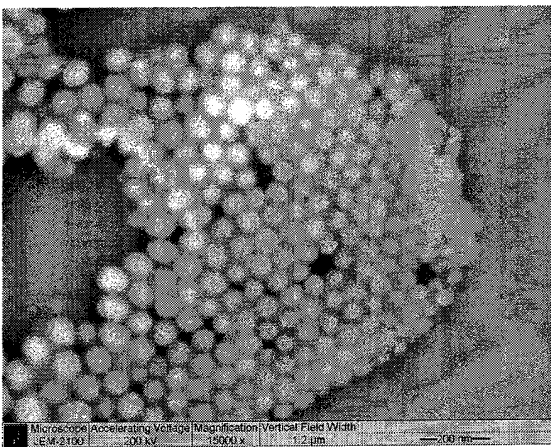


图 3

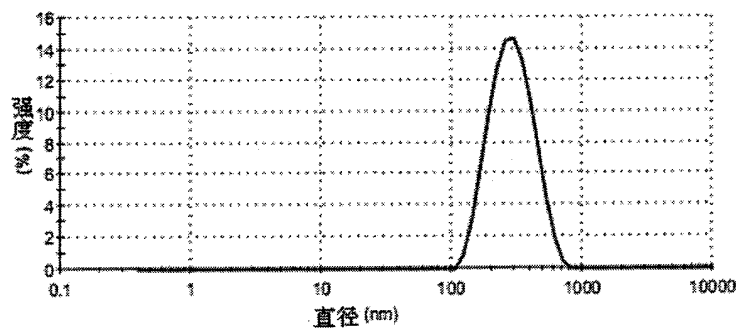


图 4

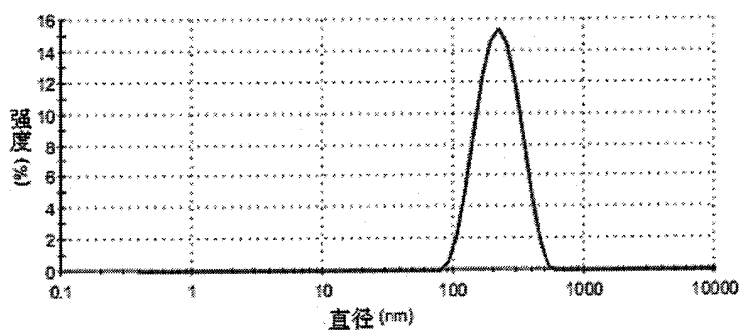


图 5

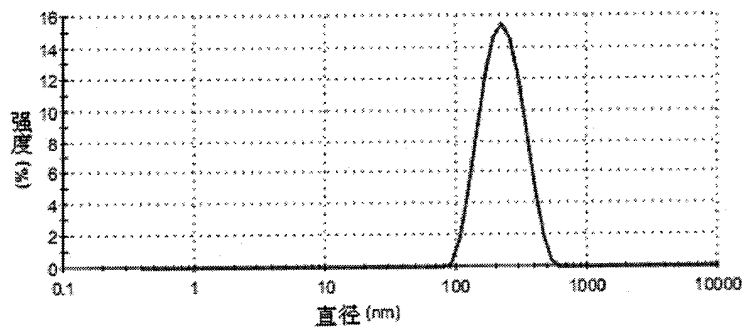


图 6

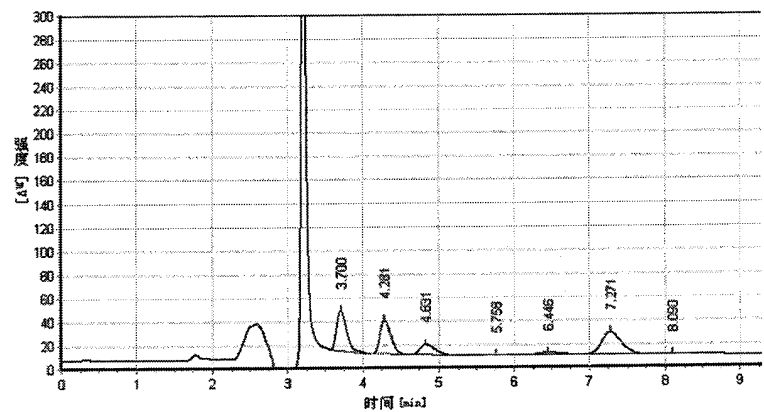


图 7

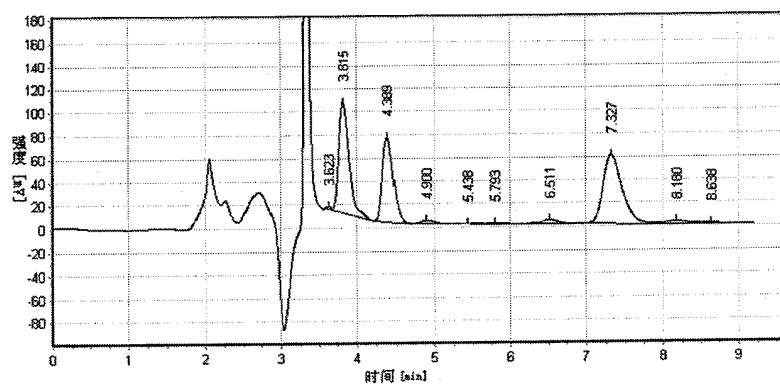


图 8

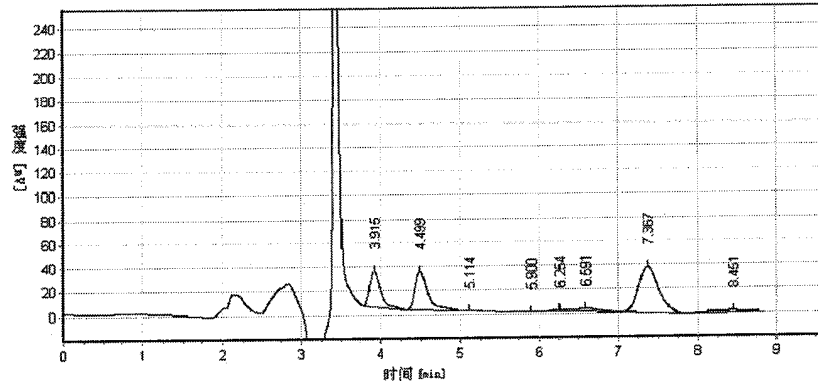


图 9