



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102675621 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 19

(21) 申请号 201210173293. 4

(22) 申请日 2012. 05. 30

(71) 申请人 西北大学

地址 710069 陕西省西安市太白北路 229 号

(72) 发明人 张娟 张亚洲 谢俊

(74) 专利代理机构 西安西达专利代理有限责任
公司 61202

代理人 谢钢

(51) Int. Cl.

C08G 65/00 (2006. 01)

A61K 47/48 (2006. 01)

A61K 31/455 (2006. 01)

A61P 3/06 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

A61P 9/10 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 3 页

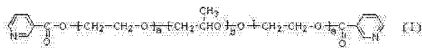
(54) 发明名称

泊洛沙姆-烟酸前药及其制备方法

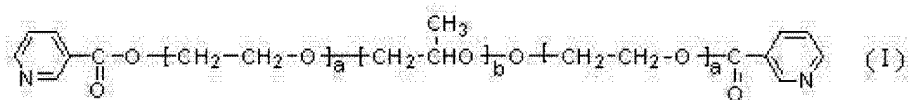
(57) 摘要

本发明公开了结构式(I)所示的泊洛沙姆-烟酸前药,其中, a=10-200, b=10-200。其首先通过烟酸与氯化亚砷反应得到烟酰氯盐酸盐,然后泊洛沙姆与烟酰氯盐酸盐反应得到泊洛沙姆-烟酸前药。本发明制备的泊洛沙姆-烟酸前药在人体内能缓慢的释放小分子药烟酸,延长了烟

酸的半衰期。



1. 结构式(I)表示的泊洛沙姆-烟酸前药,



其中, $a=10-200$, $b=10-200$ 。

2. 权利要求1所述泊洛沙姆-烟酸前药的合成方法,包括如下步骤:

(1) 烟酸与氯化亚砷反应得到烟酰氯盐酸盐;

(2) 泊洛沙姆与烟酰氯盐酸盐反应得到泊洛沙姆-烟酸前药。

3. 根据权利要求2所述的泊洛沙姆-烟酸前药的合成方法,其特征在于:步骤(1)中,氯化亚砷和烟酸在 $60 \sim 85^{\circ}\text{C}$ 充分反应,减压蒸出未反应的氯化亚砷,再加入干燥的苯回流,减压除苯,干燥得烟酰氯盐酸盐。

4. 根据权利要求2所述的泊洛沙姆-烟酸前药的合成方法,其特征在于:步骤(2)中,将泊洛沙姆溶于二氧六环,加入烟酰氯盐酸盐,再滴加三乙胺, $70 \sim 90^{\circ}\text{C}$ 充分反应,减压蒸馏除去溶剂二氧六环,加入乙醚搅拌,过滤、干燥得到泊洛沙姆-烟酸前药。

5. 权利要求1所述的泊洛沙姆-烟酸前药在制备可控释放烟酸药物中的应用。

泊洛沙姆－烟酸前药及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种泊洛沙姆作为载体的烟酸前药及其合成方法,属于药物合成技术领域。

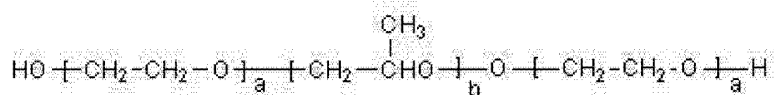
背景技术

[0002] 随着现代医学的高度发展,大分子药物在医学上的研究和应用日益受到人们的重视。以前的低分子药物虽然疗效高,使用方便,但其中的许多品种存在很大的副作用。一般低分子药物都是通过口服或注射进入人体,在进药后的短时间内,血液中药剂的浓度远远超过治疗所需的浓度,过高的浓度可能使人中毒、过敏等。同时它们在生物体内新陈代谢速度快,半衰期短,易排泄,故随着时间的推延,药剂的浓度很快降低而影响疗效。另一方面,低分子药物对进入体内指定部位也缺乏选择性,使得进药量增多,疗效较低的原因之一。大分子药物具有长效、高效、低毒、缓释、选择性好、副作用小等优点。提高药物疗效的一种有效的方法就是将具有药理活性的低分子药通过化学方法转化成不活泼的衍生物(也就是大分子前药),一般来说大分子药的合成是通过共价键将低分子药连接到合适的大分子上。这种大分子前药在人体中可以通过水解或酶解成为低分子药和大分子。大分子前药,一方面能有效地减少药物的副作用,另一方面能延长药物的释放时间,减少用量,增加溶解性。

[0003] 烟酸是维生素 B 族中最稳定的维生素,在体内能迅速转化为烟酰胺,然后成为辅酶 I 与辅酶 II 的组成部分,参与体内葡萄糖的酵解、脂类代谢、丙酮酸代谢、戊糖合成以及高能磷酸键的形成等,具有广泛的生理活性。烟酸还是目前所知道的唯一能使所有血脂基本成分朝正确方向发展的化合物,为广谱调节血脂药物,可用于混合型高脂血症,高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白(a)血症及高血浆脂蛋白血症的治疗,长期应用能减少冠心病、心肌梗死及其他心脑血管疾病的发生率或死亡率,但由于烟酸所需的治疗剂量较大(3~6g/d),半衰期短(45min),且易产生面部潮红、瘙痒、诱发溃疡病、加重糖尿病及痛风等副作用,限制了其临床应用。为了增强药物的活性,减少副作用,近年来烟酸常与某些药物合用提高药效,如烟酸和阿司匹林合用,对大鼠血浆脂质有调节作用,烟酸可抑制由高脂饮食及三硝基甲苯诱发的高脂血症,两药合用对总胆固醇的影响则优于单用烟酸,这为烟酸前体药物的发展提供了临床依据。烟酸前体药物如烟酸-沙利度胺、烟酸-甘油三酯及烟酸-吗啡等,包含了两个母体药物的全部化学结构,在体内环境中分别水解为两个独立的母体药物,协同发挥药理效应。

[0004] 水溶性大分子材料是非常好的药物控制释放载体,如果将小分子药物通过可以水解或酶解的共价键与它们连接制备成大分子前药,将能有效的延长小分子药的半衰期,增加溶解性,改善药物的治疗效果,减少副作用等。

[0005] 泊洛沙姆(Poloxamer)具有良好的水溶性、无毒、生物相容性好的特点,商品名为普流罗尼(Pluronic)。已经被中国药典(2000年版)二部收载,可以作为药用辅料。泊洛沙姆化学结构式如下:



针对烟酸半衰期短的问题,发明人设计利用泊洛沙姆做载体,将烟酸氯甲酰化后,再通过酯键与泊洛沙姆相连,制备泊洛沙姆-烟酸前药,使其在人体内能缓慢的释放小分子药烟酸,延长烟酸的半衰期。

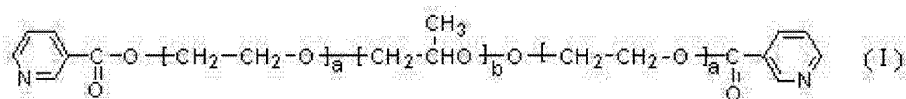
发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种生物相容性好,具有控制缓释功能的泊洛沙姆-烟酸前药。

[0007] 本发明的另一目的在于提供泊洛沙姆-烟酸前药的制备方法。

[0008] 本发明的实现过程如下:

结构通式所示的泊洛沙姆-烟酸前药



其中, $a=10-200$, $b=10-200$

上述泊洛沙姆-烟酸前药的合成方法,包括如下步骤:

- (1) 烟酸与氯化亚砷反应得到烟酰氯盐酸盐;
- (2) 泊洛沙姆与烟酰氯盐酸盐反应得到泊洛沙姆-烟酸前药。

[0009] 更具体地说,包括以下步骤:

- (1) 烟酰氯的合成

氯化亚砷和烟酸在 $60 \sim 85^\circ\text{C}$ 充分反应,减压蒸出未反应的氯化亚砷,加入干燥的苯回流,减压除苯,干燥得烟酰氯盐酸盐;

- (2) 泊洛沙姆-烟酸前药的合成及表征

将泊洛沙姆溶于二氧六环,加入烟酰氯盐酸盐,再滴加三乙胺, $70 \sim 90^\circ\text{C}$ 充分反应,减压蒸馏除去溶剂二氧六环,加入乙醚搅拌,过滤、干燥得到泊洛沙姆-烟酸前药。

[0010] 本发明还提供了泊洛沙姆-烟酸在 $\text{pH}=1.1$ 、 $\text{pH}=7.4$ 和 $\text{pH}=10.0$ 缓冲溶液中的释药速率。结果表明:泊洛沙姆-烟酸能缓慢释放出小分子母药烟酸;泊洛沙姆-烟酸在 $\text{pH}=1.1$ 的缓冲溶液中,烟酸的释放速率最慢;在 $\text{pH}=10.0$ 的缓冲溶液中,烟酸的释放速率最快。随着缓冲溶液碱性增加,大分子前药的水解速率增大,与酰胺键的水解情况一致。酰胺键在碱性条件下容易水解,也就是泊洛沙姆-烟酸分子中的酰胺键在碱性条件下容易断裂,易释放出小分子药物烟酸。

[0011] 本发明合成的泊洛沙姆-烟酸前药不仅能增加小分子药烟酸的半衰期,而且在人体内能有效的控制其药物的释放。这无疑能减少患者的服药次数,减少其副作用。

附图说明

[0012] 图1为泊洛沙姆-烟酸的合成路线;

图2为泊洛沙姆-烟酸红外吸收图谱;

图 3 为泊洛沙姆 - 烟酸的 DSC 图谱 ;
图 4 为反应温度对载药量的影响 ;
图 5 为泊洛沙姆 - 烟酸的水解释药曲线。

具体实施方式

[0013] 下面结合具体实施例对本发明作进一步详述。

[0014] 本发明采用的试剂规格如下 : 烟酸、二氯亚砷 (均为天津福晨化学试剂厂 分析纯) ; 三乙胺 (天津市光复精细化工研究所 分析纯) ; 苯、丙酮、石油醚 (均为国药集团化学试剂有限公司 分析纯) ; 二氧六环 (天津富宇化学试剂厂 分析纯) ; 泊洛沙姆 (平均分子量 8350 和 11500, 德国 BASF 提供, 分别简称 F68 和 F127)。

[0015] 实施例 1 : 烟酰氯的合成

如图 1 所示, 在无水干燥条件下, 装好干燥装置及气体吸收装置, 量取 7ml 氯化亚砷加入到 100ml 的三口瓶中, 搅拌状态下用冰水浴冷却至 0℃ 左右, 再向其中加入 2.5g 烟酸, 加热回流 3h 后, 减压蒸除过量氯化亚砷。再加入 10ml 干燥过的苯, 回流 30min, 减压除苯, 干燥, 得淡黄色固体烟酰氯盐酸盐。称重为 3.1g, 产率为 86.5%, 熔点为 155-158℃ (文献值 152-156℃)。元素分析 (质量分数), $C_6H_5Cl_2NO$ 实测值 (理论值) % : C, 40.13 (40.48) ; H, 3.05 (2.83) ; N, 7.95 (7.87)。

[0016] 实施例 2 : 泊洛沙姆 - 烟酸前药的合成

在装有温度计、冷凝管的 100ml 三口瓶中依次加入 2.4g F68、50ml 新蒸的二氧六环, 搅拌使其溶解, 再加入上述实施例 1 制得的烟酰氯盐酸盐, 滴加三乙胺, 80℃ 反应 14h, 反应完成后, 减压蒸馏出溶剂二氧六环。然后, 倒入 60ml 无水乙醚, 搅拌片刻, 过滤干燥, 得到白色粉末 F68- 烟酸。称重为 1.8g, 产率为 76.3%。利用 UV 法测定 F68- 烟酸的载药量为 2.5%。

[0017] 采用类似方法可以合成得到 F127- 烟酸。

[0018] 对合成得到的泊洛沙姆 - 烟酸前药进行 IR 和 DSC 分析, 结果如下 :

从图 2 F68 与 F68- 烟酸的红外谱图曲线可以看出, 两图在 2880 cm^{-1} ($-CH_3$ 伸缩振动)、 1110 cm^{-1} (C-O-C 伸缩振动) 左右均有很强吸收峰。在泊洛沙姆谱图中, 3400 cm^{-1} 为泊洛沙姆两端的 -OH 振动吸收峰, 而在泊洛沙姆 - 烟酸谱图中并没有出现此峰, 说明 -OH 已与药物反应。在泊洛沙姆 - 烟酸谱图中, 出现了几个新的吸收峰, 其中 1735 cm^{-1} 处为大分子前药中酯羰基的振动吸收峰。 1582 cm^{-1} 处为吡啶环的骨架振动吸收峰, 717 cm^{-1} 处为吡啶环中孤立 H 的吸收峰。

[0019] 从图 3 泊洛沙姆 - 烟酸的 DSC 图谱可以看出, 烟酸的熔点是 236.2°C (c), F68- 烟酸 (a) 和 F127- 烟酸 (b) 的熔点分别是 48.8°C 和 52.9°C 。在合成的泊洛沙姆 - 烟酸的两种前药的 DSC 图谱中, 烟酸熔点附近没有明显的吸收峰出现。说明合成的产物中没有未反应的烟酸存在。据文献报道 : F68 和 F127 的熔点分别为 52°C 和 56°C 。合成的两种泊洛沙姆 - 烟酸大分子前药的熔点都比其相对应的载体泊洛沙姆熔点低。

[0020] 本发明还研究了不同反应温度对泊洛沙姆 - 烟酸前药载药量的影响。结果如图 4 所示 : 随着反应温度从 40°C 上升到 80°C , 载药量从 0.8% 升高到 2.5%, 继续升高温度时, 载药量开始下降。这是由于温度的升高有助于泊洛沙姆大分子的运动, 使卷曲的末段发生伸展, 与烟酰氯分子发生接触, 促使反应的发生。温度超过 80°C 时载药量下降, 是因为温度高

副反应增加。

[0021] 实施例 4 :泊洛沙姆 - 烟酸的体外水解释放实验

将泊洛沙姆 - 烟酸分别装入 4cm 长的透析袋(截留分子量 3500)并密封,分别放入 40mL 的 pH=1.1 (KCl- 甘氨酸 /HCl)、pH=7.4 ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$)、pH=8.0 (tris/ CaCl_2)、pH=10.0 ($\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$)的缓冲溶液中,恒温至 37℃进行释放实验。以一定的时间间隔取样 5.0mL 进行紫外测试,定量确定该时间间隔所释放药物的量,同时给释放体系补充 5.0mL 新鲜缓冲溶液,以维持释放体系的溶液为 40 mL。药物的累计释放量按下式计算。

$$[0022] \quad \text{Cumulative Release (\%)} = 100 \times (40.0C_n + 5.0 \sum C(n-1)) / W_0$$

式中 : W_0 — 待测大分子前药中 Met 的质量(mg) ;

C_n — t 时间里第 n 次测量时释放液中 Met 的浓度 (mg/mL),其值由紫外光谱按工作曲线拟合的公式确定 ;

C_{n-1} — 第 n-1 次测量时释放液中 Met 的浓度 (mg/mL) ;

$\sum C(n-1)$ — 前 n-1 次测量出的 Met 浓度之和。

[0023] 图 5 是泊洛沙姆 F68- 烟酸前药在不同 pH 的缓冲溶液中 25h 内的的释放曲线。F68- 烟酸大分子前药在 pH=10.0、7.4、1.1 的缓冲溶液中 25h 内释放出烟酸的量分别为 81.5%、66.7%、58.1%。

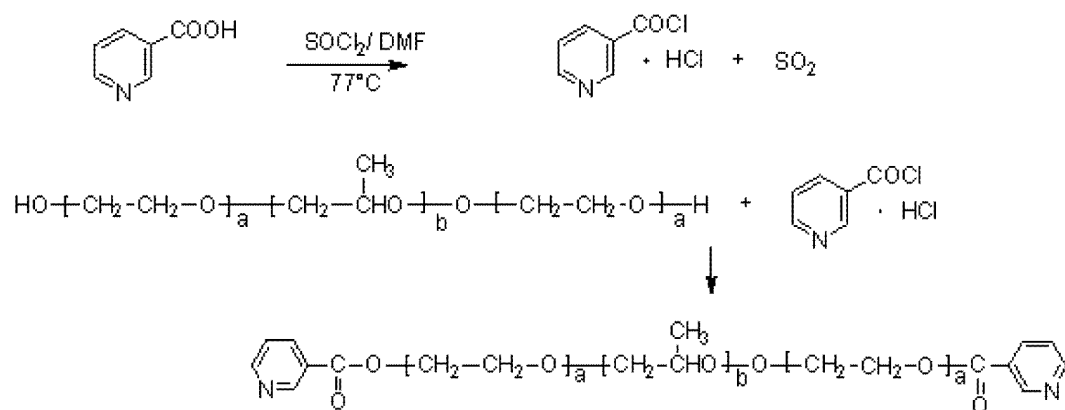


图 1

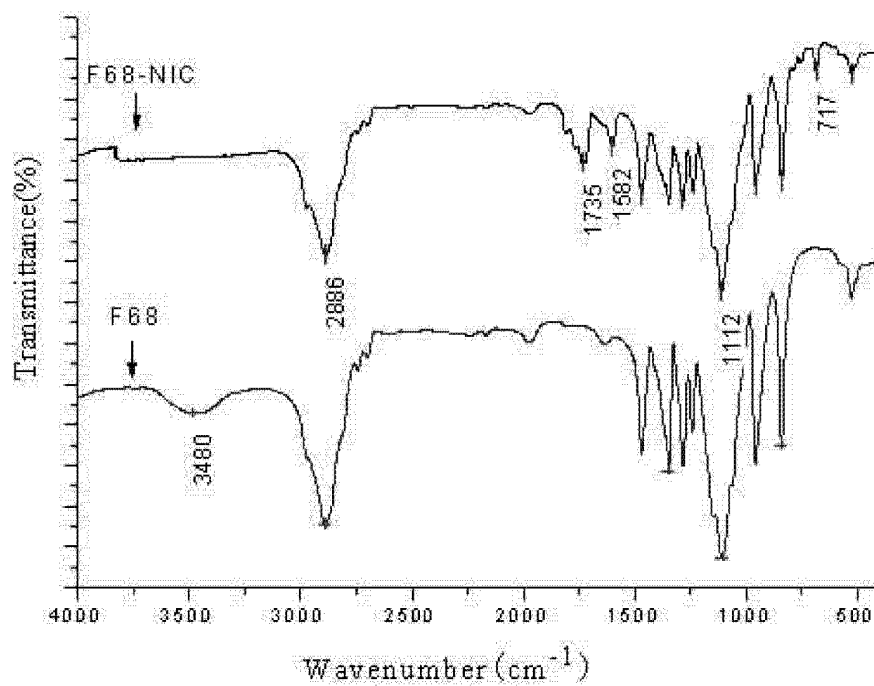


图 2

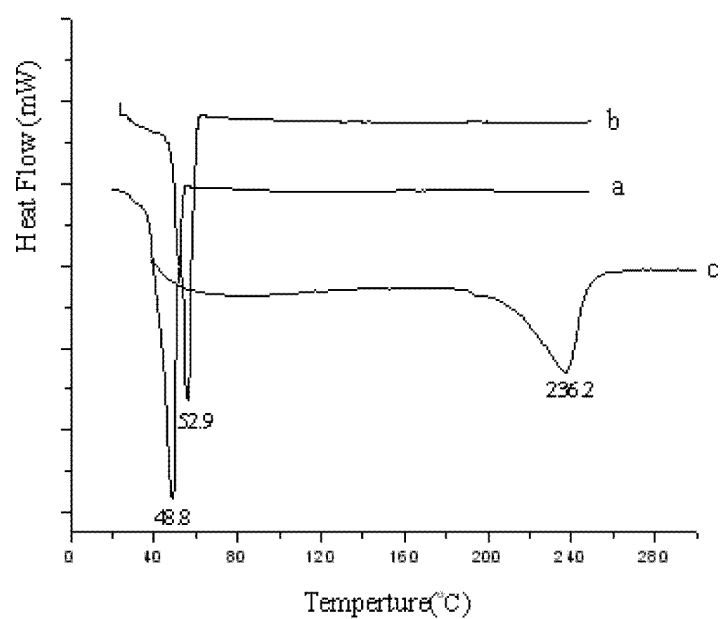


图 3

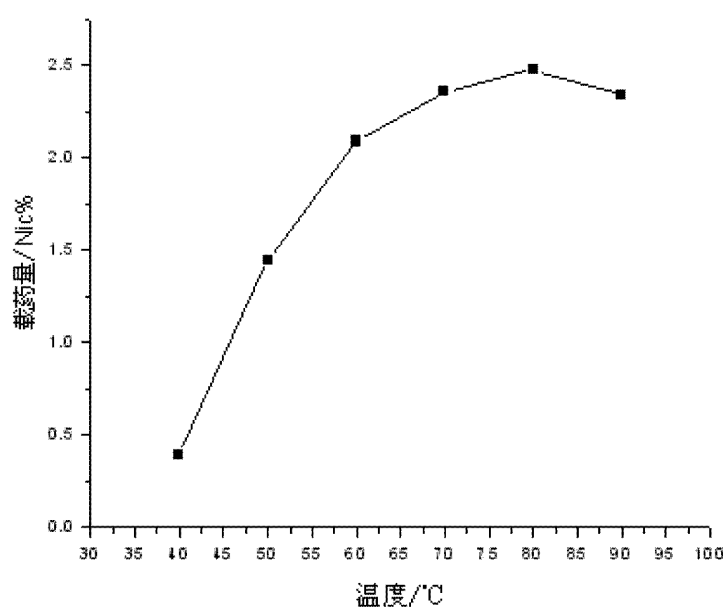


图 4

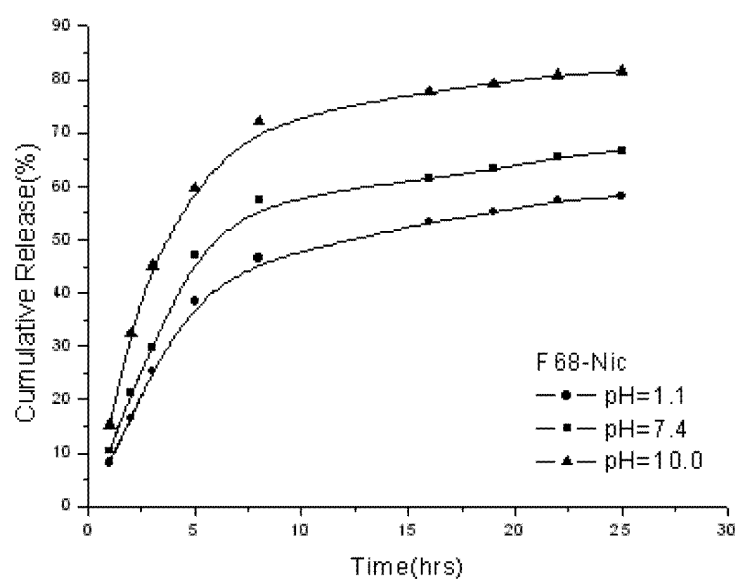


图 5