



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105431139 B

(45)授权公告日 2019.10.01

(21)申请号 201480042361.0

(22)申请日 2014.06.18

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105431139 A

(43)申请公布日 2016.03.23

(30)优先权数据
13172469.2 2013.06.18 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.01.27

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/062849 2014.06.18

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/202680 DE 2014.12.24

(73)专利权人 特默佐梅有限公司
地址 德国马丁斯里德

(72)发明人 H·艾贝尔

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 殷骏

(51)Int.Cl.
A61K 9/127(2006.01)
A61K 31/704(2006.01)
C07F 9/09(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
US 2002/0090383 A1,2002.07.11,参见说
明书摘要和说明书第254段。
US 2006/0165767 A1,2006.07.27,(参见说
明书摘要,权利要求9,说明书第13-22段和说明
书附图1。
US 2002/0090383 A1,2002.07.11,参见说
明书摘要和说明书第254段。

审查员 张朝磊

权利要求书3页 说明书32页 附图3页

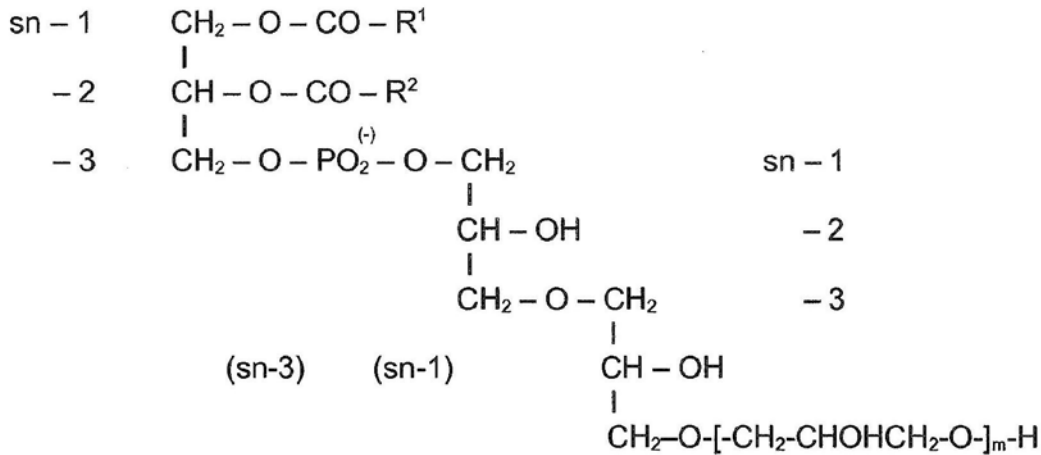
(54)发明名称

用于以长期循环的刺激-敏感性纳米载体系
统进行局部治疗的立体特异性脂质

(57)摘要

本发明涉及用于以长期循环的刺激-敏感性
纳米载体系统进行局部治疗的立体特异性脂质。
优选的实施形式是用于治疗肿瘤、尤其是膀胱肿
瘤和其它局部肿瘤的热敏性脂质体。

1. 用于局部治疗的热敏性脂质体,特征在于,所述脂质体包含至少一种式(IIa)的磷脂酰寡聚甘油



其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基且m为0或1,其中甘油酯至磷酸基团的连接是立体特异性的且以sn-3连接存在,并且磷酸基团至寡聚甘油的连接是立体特异性的且以sn-1连接存在。

2. 根据权利要求1的热敏性脂质体,特征在于所述脂质体包含

(i) 至少一种具有0°C至80°C的主转变温度的磷脂酰胆碱和

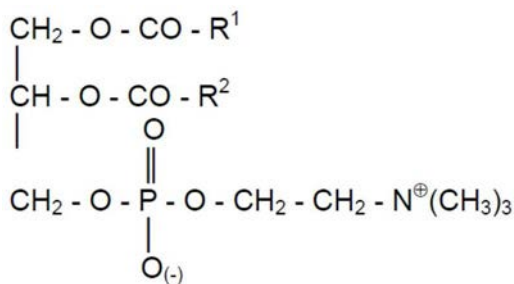
(ii) 至少一种磷脂酰寡聚甘油或/和至少一种磷脂酰甘油二醇或/和至少一种心磷脂。

3. 根据权利要求1的热敏性脂质体,特征在于,

R¹和R²彼此独立地为线性饱和的C12-至C24-烷基残基。

4. 根据权利要求1的热敏性脂质体,特征在于,所述脂质体包含至少一种磷脂酰二甘油或/和至少一种磷脂酰三甘油。

5. 根据权利要求1的热敏性脂质体,包含式(I)的磷脂酰胆碱



其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基。

6. 根据权利要求1的热敏性脂质体,特征在于所述脂质体包含至少一种选自以下的磷脂酰胆碱:1-棕榈酰基-2-油酰基甘油-3-磷酸胆碱,1-硬脂酰基-2-油酰基-3-磷酸胆碱,1-棕榈酰基-2-月桂酰基甘油-3-磷酸胆碱,1-山萘酰基-2-油酰基甘油-3-磷酸胆碱,1-硬脂酰基-2-月桂酰基甘油-3-磷酸胆碱,1,3-二肉豆蔻酰基甘油-2-磷酸胆碱,1,2-二肉豆蔻酰基甘油-3-磷酸胆碱,1-棕榈酰基-2-肉豆蔻酰基甘油-3-磷酸胆碱,1-硬脂酰基-2-肉豆蔻酰基甘油-3-磷酸胆碱,1-肉豆蔻酰基-2-棕榈酰基甘油-3-磷酸胆碱,1,3-棕榈酰基甘油-2-磷酸胆碱,1,2-二棕榈酰基甘油-3-磷酸胆碱,1-肉豆蔻酰基-2-硬脂酰基甘油-3-磷酸胆碱,1-硬脂酰基-3-肉豆蔻酰基甘油-2-磷酸胆碱,1-硬脂酰基-2-棕榈酰基甘油-3-磷酸胆碱

碱,1-棕榈酰基-2-硬脂酰基甘油-3-磷酸胆碱,1,3-二硬脂酰基甘油-2-磷酸胆碱,1,2-二硬脂酰基甘油-3-磷酸胆碱,1,2-二花生酰基甘油-3-磷酸胆碱,1,2-二山萘酰基甘油-3-磷酸胆碱和1,2-双二十四酰基甘油-3-磷酸胆碱。

7. 根据权利要求1的热敏性脂质体,特征在于所述脂质体包含至少一种具有在35℃至42℃范围内或在40℃至43℃范围内的主转变温度的磷脂酰胆碱。

8. 根据权利要求6或7的热敏性脂质体,特征在于所述脂质体包含至少一种选自1,3-二棕榈酰基磷脂酰胆碱和1,2-二棕榈酰基磷脂酰胆碱的磷脂酰胆碱。

9. 根据权利要求1的热敏性脂质体,特征在于所述脂质体不包含胆固醇。

10. 根据权利要求1的热敏性脂质体,用于治疗肿瘤。

11. 根据权利要求1的热敏性脂质体,用于治疗软组织肉瘤、骨肉瘤、膀胱癌、卵巢癌、胃癌、乳房癌、肝细胞癌、子宫癌、甲状腺癌、头-颈肿瘤、前列腺癌、脊索瘤、硬纤维肿瘤、胶质母细胞瘤或/和其它优选具有局部蔓延的肿瘤疾病。

12. 根据权利要求1的热敏性脂质体,用于治疗膀胱肿瘤。

13. 根据权利要求10的热敏性脂质体,其还包含活性成分,选自蒽环类抗生素、氧氮磷环类、铂类似物、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、多西他赛、依托泊苷、托泊替康、长春新碱、伊立替康、甲氨喋呤、博来霉素、酪氨酸激酶抑制剂、DNA治疗剂和放射敏化剂。

14. 根据权利要求13的热敏性脂质体,其还包含细胞抑制剂,选自丝裂霉素C、多柔比星、表柔比星、吉西他滨、曲贝替定、顺铂、卡铂和奥沙利铂。

15. 根据权利要求1的热敏性脂质体,用于治疗感染性疾病。

16. 根据权利要求15的热敏性脂质体,特征在于感染性疾病由细菌、病毒、真菌或/和寄生虫引起。

17. 根据权利要求15或16的热敏性脂质体,用于治疗医疗植入物感染、用于治疗局部感染和/或用于治疗多抗性病原体。

18. 根据权利要求15的热敏性脂质体,其还包含活性成分,选自抗生素、病毒抑制剂、杀真菌剂和具有抗寄生虫作用的医用药物。

19. 根据权利要求15的热敏性脂质体,特征在于活性成分选自抗生素,所述抗生素选自β-内酰胺类、糖肽类、聚酮类、氨基糖苷类抗生素、多肽类抗生素、喹诺酮类、磺酰胺类,或/和病毒抑制剂,所述病毒抑制剂选自Entry抑制剂、穿透抑制剂、DNA聚合酶抑制剂、DNA/RNA聚合酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、解螺旋酶-引发酶抑制剂、亲环素抑制剂、成熟抑制剂、末端酶抑制剂、神经氨酸酶抑制剂,或/和杀真菌剂,所述杀真菌剂选自唑类、吗啉类、甲氧基丙烯酸酯类、喹啉类、苯氨基-嘧啶类、噁唑烷-二酮类、羧酸酰胺类。

20. 根据权利要求1的热敏性脂质体,用于治疗眼睛疾病。

21. 根据权利要求20的热敏性脂质体,用于治疗眼睛的炎性、退化性、感染性和/或肿瘤性疾病,伤口愈合障碍,或/和青光眼。

22. 根据权利要求1的热敏性脂质体,用于治疗自身免疫性疾病。

23. 根据权利要求22的热敏性脂质体,用于治疗类风湿性关节炎或/和慢性炎性肠疾病。

24. 根据权利要求22或23的热敏性脂质体,其还包含活性成分,选自类固醇、TNF-α和免

疫抑制剂。

25. 根据权利要求1的热敏性脂质体,用于诊断。

26. 根据权利要求25的热敏性脂质体,用于采用MR显影剂和MR成像进行非侵入性温度测量。

27. 根据权利要求25或26的热敏性脂质体,其还包含活性成分,选自CT或MRT显影剂。

28. 根据权利要求27的热敏性脂质体,其中所述活性成分选自含碘的显影剂或钆螯合物。

29. 根据权利要求1的热敏性脂质体,用于治疗退行性疾病。

30. 根据权利要求29的热敏性脂质体,用于局部释放消炎药、镇痛剂或/和软骨保护剂。

31. 根据权利要求1的热敏性脂质体,用于治疗痴呆综合征、阿尔茨海默氏病或/和局灶性神经精神疾病或癫痫。

32. 根据权利要求1的热敏性脂质体,用于治疗动脉粥样硬化。

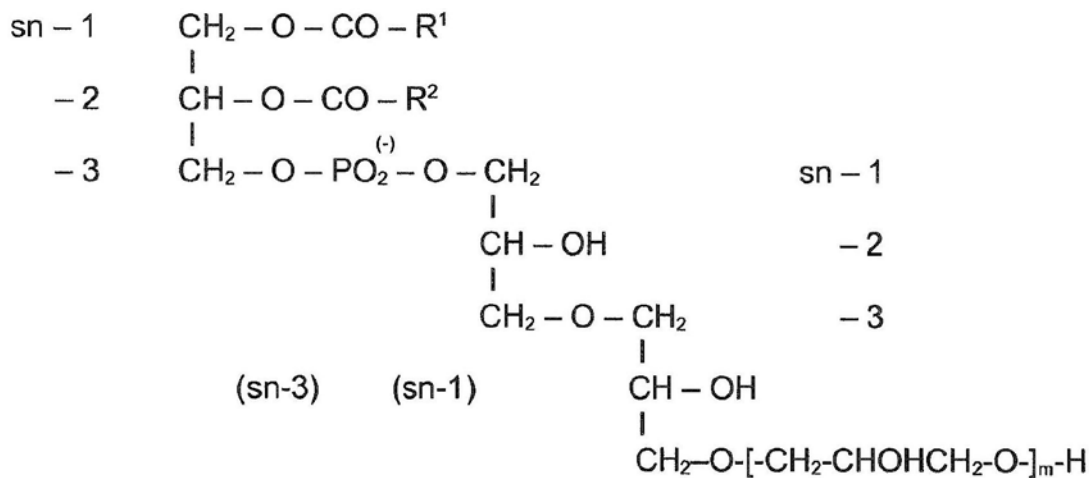
33. 根据权利要求1的热敏性脂质体,用于治疗血栓。

34. 根据权利要求33的热敏性脂质体,还包含至少一种活性成分,选自纤维蛋白溶解剂。

35. 根据权利要求34的热敏性脂质体,其中所述活性成分选自链激酶、尿激酶或/和阿替普酶。

36. 根据权利要求1的热敏性脂质体,与高温或/和超声波结合。

37. 立体特异性的式(IIa)的磷脂酰寡聚甘油



其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基且m为0或1,其中甘油酯至磷酸基团的连接是立体特异性的且以sn-3连接存在,并且磷酸基团至寡聚甘油的连接是立体特异性的且以sn-1连接存在。

用于以长期循环的刺激-敏感性纳米载体系统进行局部治疗的立体特异性脂质的

[0001] 发明描述

[0002] 本申请涉及用于以长期循环的刺激-敏感性纳米载体系统进行局部治疗的立体特异性脂质。

[0003] 本申请尤其涉及一种用于治疗肿瘤、尤其是膀胱肿瘤和其它局部肿瘤的热敏性脂质体。

[0004] 本申请尤其涉及以长期循环的热敏性脂质体进行膀胱肿瘤的治疗然而,该治疗方法具有普遍的临床重要性,因为它可以通过医用药物的局部释放普遍应用于人中和动物中疾病的治疗,特别是还在其它肿瘤疾病的情况下,其中其它肿瘤疾病由器官和机体组织中肿瘤细胞的局部定殖(Ansiedlung)引起。

[0005] 本申请还涉及具有均一和天然构型的磷脂,其尤其可以用作本发明纳米载体系统的组分,例如用作脂质体的组分。

[0006] 膀胱癌是常见的肿瘤疾病。全世界,每年约130,000人死于膀胱癌。男性的遭遇频率是女性的两倍,平均男性的发作年龄为69而女性的发作年龄为73。约95%的膀胱癌起源于尿道上皮。临床上,分辨低级和高级肿瘤特别重要,因为后者存在非常高的复发和发展的危险。以测定渗入深度的膀胱肿瘤的组织学检测通过肿瘤的经尿道切除(TURB)进行。在所有高级和T1肿瘤(即粘膜固有层的渗入)中,在初次手术之后二至六周需要进行经尿道的后续切除。如果肿瘤已经侵入肌肉层,则指示根治性膀胱切除。

[0007] 除外科方法外,膀胱内的化疗,即灌输丝裂霉素C、多柔比星或表柔比星,是一种被证实的治疗膀胱肿瘤的方法。在低危险的肿瘤切除之后,推荐仅进行早期的灌注(在手术后第一个6小时内),而在中度危险和高危险的肿瘤的情况下仍推荐以重复的化疗灌注进行的维持治疗。一些灌注每隔一周进行并可持续数月。化疗灌注的替代方法为BCG(卡介苗)灌注。

[0008] 尽管有TURB和膀胱内化疗,但存在浅表性膀胱癌复发的高风险。膀胱内化疗的效力受到进入膀胱内有限的穿透深度限制,因为对于细胞抑制剂尿道上皮层代表非常有效的屏障。从膀胱的内侧向外观察,膀胱壁由以下组织构成:尿道上皮、粘膜固有层、肌层和外膜。在细胞抑制剂灌注到膀胱内之后,随着组织深度的增加组织浓度以半对数降低。在人类中,可以显示,500 μ m的渗入深度,仅还存在50%的初始组织浓度(Wientjes MG等Penetration of mitomycin C in human bladder.Cancer Res.1993)。采用狗模型,可以显示丝裂霉素C的细胞毒浓度可仅在尿道上皮层内获得,而足够高的浓度仅在20%的病例中可在粘膜固有层中获得以及在不到20%的病例中可在肌层中获得。例如,在该研究中,1 μ g/g(n=24)的丝裂霉素C的中值浓度在2000 μ m的组织深度可检测出。在2000-3000 μ m的组织深度,在18/24的狗中不再检测到丝裂霉素C(Wientjes MG等Bladder wall penetration of intravesical mitomycin C in dogs.Cancer Res.1991)。总之,膀胱内化疗的效力受到所用细胞抑制剂渗透不充分很大限制。

[0009] 因此,本发明的任务是提供一种治疗局部疾病的治疗可选方案,并且优选治疗肿

瘤,尤其是膀胱肿瘤和其它局部肿瘤。

[0010] 根据本发明该任务通过用于局部治疗的刺激-敏感性纳米载体系统实现。

[0011] 根据本发明的纳米载体系统优选为脂质体。然而,也可应用其它纳米载体系统。对本发明必要的是纳米载体系统尤其脂质体是刺激-敏感性的。根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其刺激-敏感性脂质体,作为对刺激施加的反应释放包封的或缔合的活性成分。适宜的刺激或能源优选为热、射频,例如放射性浅部和深部高温系统或膀胱高温系统,超声波如高聚焦超声(HIFU)或低强度超声波(LIFU)光,激光,通过加热流体的传导,或其它导致局部加热和/或使膜尤其包含磷脂的膜不稳定的物理原理。

[0012] 借助局部治疗,尤其通过包封在刺激-敏感性纳米载体系统中的活性成分的靶向和快速释放,局部疾病可以靶向方式进行治疗而不损害健康组织。另外,系统负载通过活性成分的靶向释放保持最小。

[0013] 本发明尤其涉及一种用于治疗肿瘤尤其用于治疗膀胱肿瘤的刺激-敏感性、优选热敏性的脂质体。通过采用热敏性脂质体,包封在脂质体中的活性成分可通过靶向加热脂质体而释放。因此这种热敏性脂质体特别适于肿瘤尤其是膀胱肿瘤、或膀胱癌的局部治疗。包封在脂质体中的活性成分的释放可在体内期望的位点例如在膀胱壁内以靶向方式被诱导,藉此活性成分,尤其是细胞抑制剂,可在期望的位点立刻释放。

[0014] 根据本发明所用的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体包含(i)至少一种具有主转变温度为0°C至80°C的磷脂酰胆碱和(ii)至少一种磷脂酰寡聚甘油或/和磷脂酰甘油二醇或/和至少一种心磷脂。

[0015] 通过应用磷脂酰寡聚甘油,可以配制具有延长血循环时间的热敏性脂质体(WO 2002/064116和WO 2004/026282)。这些脂质体在生理条件下例如(37-38°C)在血流中很稳定,不释放、或者仅非实质释放,之前包封在脂质体中的活性成分(Lindner LH等Novel temperature-sensitive liposomes with prolonged circulation time.Clin Cancer Res.2004;Hossann M等In vitro stability and content release properties of phosphatidylglyceroglycerol containing thermosensitive liposomes.Biochim Biophys Acta.2007)。大多数脂质体在2小时的时间内仍保留在血液循环中因此可获得活性成分的热控释。由于这些脂质体快速释放-动力学,其中脂质体具有在几秒钟、优选<15秒、更优选<10秒内活性成分的热-诱导释放,之前包封的活性成分可通过靶向加热脂质体至温度>39°C、优选40-42°C而立即释放。

[0016] 由于根据本发明的脂质体在系统循环中的高稳定性,仅有非常低的活性成分的非特定释放,这些脂质体适于以非常特定的方式用于肿瘤、尤其局部肿瘤特别优选膀胱癌的局部治疗。在根据本发明的脂质体静脉给药之后,之前包封的活性成分在期望的位点例如在膀胱壁内的释放,可通过靶向加热期望的位点例如膀胱壁而被诱导。

[0017] 借助该方法,尿道上皮的天然屏障可被克服,包封的医用药物的高组织水平可远至肌层获得。

[0018] 根据本发明,治疗肿瘤,尤其实体肿瘤或/和局部肿瘤。浅表肿瘤和转移根据本发明尤其可用脂质体治疗,因为它们可以简单的方式加热。不过,也可以治疗其它肿瘤,例如中空器官内的肿瘤。在这种情况下,释放脂质体内容物所需要的加热可例如通过用温水冲洗来实现。其实例为HNO肿瘤、淋巴结肿瘤、肺肿瘤、腹膜癌、胸膜癌、食管癌、胃癌和膀胱癌。

[0019] 根据本发明最优选治疗膀胱肿瘤、或膀胱癌。既治疗膀胱癌的原位癌又治疗T1阶段以及其它阶段例如T2或T3阶段是可能的。

[0020] 除治疗浅表的膀胱肿瘤之外,这种方法还可以用于治疗肌肉-侵入性肿瘤以确保膀胱得到保护。就改善的肿瘤控制和与低的系统副作用率相关的提高的膀胱-保护性治疗率而言,与膀胱内化疗的给药比较通过此方法获得的优点,表明该方法将取代传统的膀胱内化疗灌注。

[0021] 根据本发明的脂质体优选地还包含活性成分,尤其是细胞抑制剂。除传统用于膀胱内治疗的细胞抑制剂丝裂霉素C、多柔比星和表柔比星之外,其它细胞抑制剂诸如吉西他滨、曲贝替定等也可用于该方法。其它适宜的细胞抑制剂为铂衍生物诸如顺铂、卡铂或奥沙利铂。多柔比星作为活性成分是最优选的。

[0022] 所讨论的器官,例如膀胱,可运用各种各样的方法技术加热。例如,除以温水简单冲洗膀胱之外,加热还可以通过电磁波、超声波或通过激光技术进行。

[0023] 包含至少(i)具有主转变温度为0°C至80°C的磷脂酰胆碱和(ii)至少一种磷脂酰寡聚甘油或/和磷脂酰甘油二醇或/和心磷脂的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,在血清中具有长的半衰期。另外,纳米载体系统尤其是脂质体的内容物,在施加刺激下例如当超过特定的温度时,快速释放,尤其在不到10秒内释放。

[0024] 刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是根据本发明优选的热敏性脂质体的组成为磷脂酰胆碱。基于刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体的总重,磷脂酰胆碱优选以至少1重量%、更优选至少10重量%、还更优选至少30重量%甚至更优选至少50重量%、和最高99重量%、更优选最高90重量%和特别优选最高80重量%的量存在。

[0025] 通过选择具有适宜主转变温度的磷脂酰胆碱,可定制刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体。表1给出了主转变温度在0至80°C的范围内的磷脂酰胆碱的主转变温度(T_M)。由该表可以看出,主转变温度依赖于链长和依赖于甘油-3-磷酸胆碱的在1位和2位上或甘油-2-磷酸胆碱在1位和3位上的分布。

[0026] 表1

[0027] 磷脂的相变温度(T_M)

[0028]

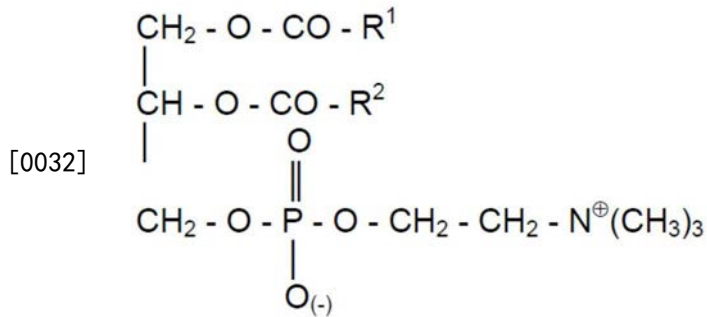
T_M	磷脂酰胆碱/磷脂酰二甘油/磷脂酰三甘油/磷脂酰四甘油
-------	----------------------------

[0029]

5℃	1-棕榈酰基-2-油酰基-
7℃	1-硬脂酰基-2-油酰基-
11℃	1-棕榈酰基-2-月桂酰基-
14℃	1-山萘酰基-2-油酰基-
17℃	1-硬脂酰基-2-月桂酰基-
19℃	1, 3-二肉豆蔻酰基-
23℃	1, 2-二肉豆蔻酰基-
27℃	1-棕榈酰基-2-肉豆蔻酰基-
33℃	1-硬脂酰基-2-肉豆蔻酰基-
37℃	1-肉豆蔻酰基-2-棕榈酰基-
39℃	1, 3-二棕榈酰基-
41℃	1, 2-二棕榈酰基-
42℃	1-肉豆蔻酰基-2-硬脂酰基-
46℃	1-硬脂酰基-3-肉豆蔻酰基-
48℃	1-硬脂酰基-2-棕榈酰基-
52℃	1-棕榈酰基-2-硬脂酰基-
53℃	1, 3-二硬脂酰基-
56℃	1, 2-二硬脂酰基-
66℃	1, 2-二花生酰基-
75℃	1, 2-二山萘酰基-
80℃	1, 2-双二十四酰-

[0030] 列于表1中的值表明,通过采用具有不均匀链长和在甘油基本结构上适宜分布的所述脂肪酸,几乎可以设定在0至80℃所述范围内任何期望的温度。脂肪酸链及其在甘油分子的1位和2位上的分布支配磷脂的物理性质。相变温度与磷脂是磷脂酰胆碱、磷脂酰二甘油、磷脂酰三甘油还是磷脂酰四甘油无关。

[0031] 根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是热敏性脂质体优选包含式(I)的磷脂酰胆碱



[0033] 其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基。

[0034] R¹和R²优选地相互独立地为饱和的或单不饱和或多不饱和的、优选线性烷基残基，尤其是饱和烷基残基。R¹和R²各自独立地进一步优选为C14-至C20-，尤其是C14-至C18-残基。

[0035] 优选地，R¹和R²各自独立地为线性饱和的C12-至C24-、尤其是C12-至C20-烷基残基。

[0036] 最优选地，R¹和R²独立地为线性饱和的C14-、C16-或C18-烷基残基。

[0037] 在其它实施方案中，R¹和R²优选地各自独立地为C13-至C19-、尤其是C13-至C17-残基。最优选地，R¹和R²独立地为线性饱和的C13-、C15-或C17-烷基残基。

[0038] 适宜的磷脂酰胆碱为，例如，1-棕榈酰基-2-油酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-硬脂酰基-2-油酰基-3-磷酸胆碱、1-棕榈酰基-2-月桂酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-山萘酰基-2-油酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-硬脂酰基-2-月桂酰基甘油-3-磷酸胆碱、1,3-二肉豆蔻酰基甘油-2-磷酸胆碱、1,2-二肉豆蔻酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-棕榈酰基-2-肉豆蔻酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-硬脂酰基-2-肉豆蔻酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-肉豆蔻酰基-2-棕榈酰基甘油-3-磷酸胆碱、1,3-棕榈酰基甘油-2-磷酸胆碱、1,2-二棕榈酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-肉豆蔻酰基-2-硬脂酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-硬脂酰基-3-肉豆蔻酰基甘油-2-磷酸胆碱、1-硬脂酰基-2-棕榈酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-棕榈酰基-2-硬脂酰基甘油-3-磷酸胆碱、1,3-二硬脂酰基甘油-2-磷酸胆碱、1,2-二硬脂酰基甘油-3-磷酸胆碱、1,2-二花生酰基甘油-3-磷酸胆碱、1,2-二山萘酰基甘油-3-磷酸胆碱和1,2-双二十四酰基甘油-3-磷酸胆碱。

[0039] 刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，包含至少一种具有在35℃至42℃范围内、还更优选在39℃至41℃范围内的主转变温度的磷脂酰胆碱。包含所述磷脂酰胆碱的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，具有内容物的释放温度，该释放温度允许脂质体在正常循环(在37℃下)中稳定并由于热的作用(尤其是热的局部作用，在39℃至41℃的温度下)释放其内容物。具有40至43℃的释放温度的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，为特别优选。根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，特别优选地包含至少一种选自1,3-二棕榈酰基-磷脂酰胆碱和1,2-二棕榈酰基-磷脂酰胆碱的磷脂酰胆碱。

[0040] 刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，优选包含天然构型的式(I)的磷脂酰胆碱：



[0042] 其中

[0043] R^1 、 R^2 如上定义，

[0044] sn=立体特异性编号

[0045] PC=磷酸胆碱

[0046] T_M =相变温度

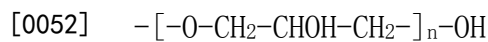
[0047] 构型:天然的

[0048] 名称:1,2-二酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱

[0049] 用于治疗应用的优选的磷脂酰胆碱为具有约40°C相变温度的那些。刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体的 T_M ，可通过添加 $T_M < 40^\circ\text{C}$ 的磷脂酰胆碱或通过添加 $T_M > 40^\circ\text{C}$ 的磷脂酰胆碱调至期望的温度。已经证明>4个 CH_2 基团的烷链长度的差别导致相分离并因此应当避免。

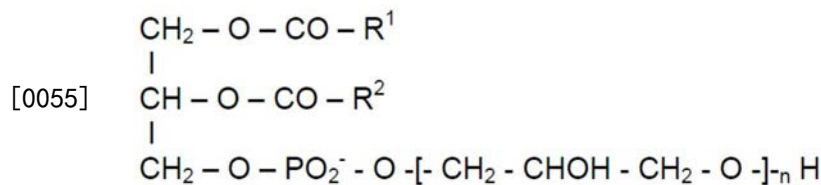
[0050] 对于不依赖于在约37°C下的稳定性和在42°C下的活性成分释放的其它应用，可以使用具有 $< 37^\circ\text{C}$ 或 $> 45^\circ\text{C}$ 的不同 T_M 的磷脂。

[0051] 根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，包含作为其它基本组成的至少一种磷脂酰寡聚甘油和/或磷脂酰甘油二醇和/或心磷脂。磷脂酰寡聚甘油包含寡聚甘油单位，尤其是式(III)的单位



[0053] 其中n代表2至50的整数、尤其是2至10和最优选2或3的整数。

[0054] 优选的磷脂酰寡聚甘油具有式(II)：



[0056] 其中 R^1 和 R^2 各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基且n为2至50的整数。

[0057] R^1 和 R^2 优选相互独立地为线性饱和的或单不饱和或多不饱和的烷基残基，尤其是饱和烷基残基。 R^1 和 R^2 各自独立地进一步优选为 C_{14} -至 C_{20} -，尤其是 C_{14} -至 C_{18} -残基。

[0058] 优选地， R^1 和 R^2 各自独立地为线性饱和的 C_{12} -至 C_{24} -、尤其是 C_{12} -至 C_{20} -烷基残基。

[0059] 最优选地， R^1 和 R^2 独立地为线性饱和的 C_{14} -、 C_{16} -或 C_{18} -烷基残基。

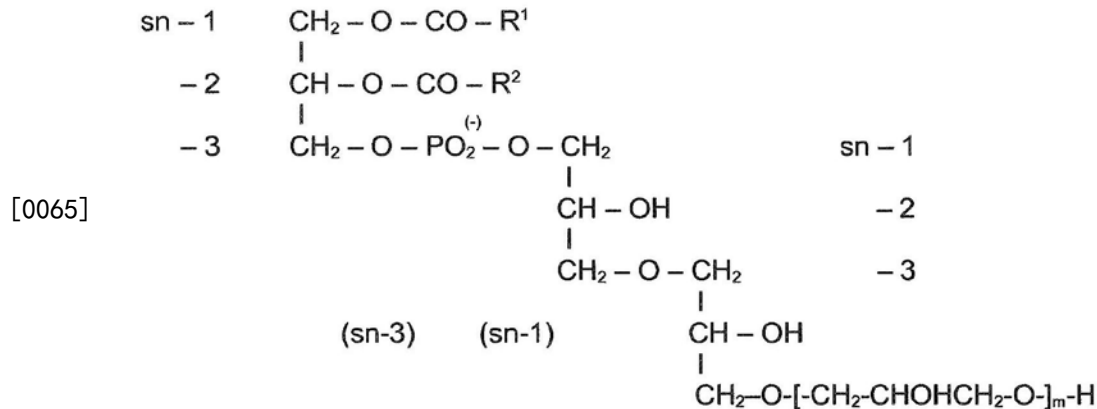
[0060] 在其它实施方案中， R^1 和 R^2 优选地各自独立地为 C_{13} -至 C_{19} -、尤其是 C_{13} -至 C_{17} -残基。最优选地， R^1 和 R^2 独立地为线性饱和的 C_{13} -、 C_{15} -或 C_{17} -烷基残基。

[0061] n优选为2至10的整数且最优选为2或3。

[0062] 刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，特别优选地包含至少一种磷脂酰二甘油或/和至少一种磷脂酰三甘油。已经发现这种包含二甘油或/和三甘油的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是脂质体，显示出特别有利的释放行为。

[0063] 根据本发明,其中在每种情况下仅有磷脂酰寡聚甘油化合物的单一异构体存在,例如仅有1,2-二棕榈酰基磷酸寡聚甘油而没有1,3-二棕榈酰基磷酸寡聚甘油的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是脂质体,是优选的。

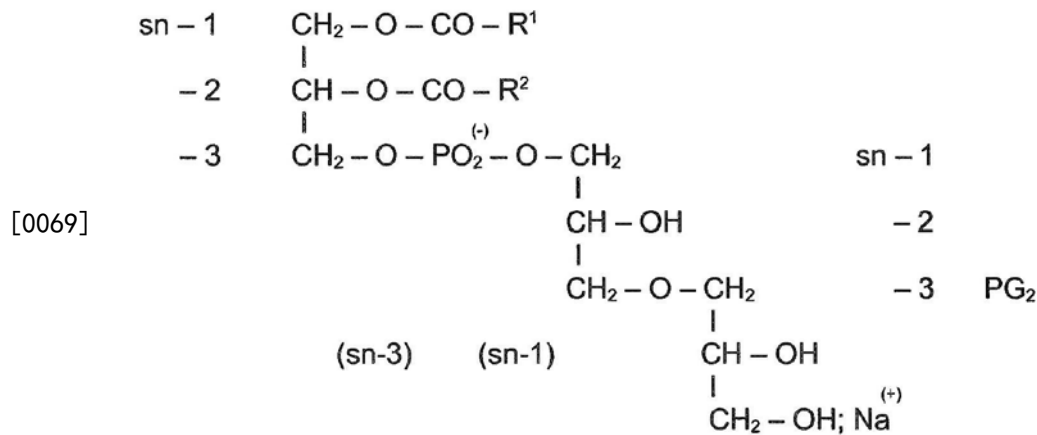
[0064] 刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,优选包含式(IIa)的立体特异性磷脂酰寡聚甘油



[0066] 其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基且m为0至50的整数,其中甘油酯至磷酸基团的连接是立体特异性的且以sn-3连接存在,并且磷酸基团至寡聚甘油的连接是立体特异性的且以sn-1连接存在。

[0067] m优选为0至8且最优选为0或1。

[0068] 立体特异性的磷脂酰二甘油为特别优选。



[0070] 构型:天然的

[0071] 名称:1,2-二酰基-sn-3-甘油-磷酸-sn-1-二甘油;

[0072] 钠盐(相应地还有寡聚甘油,尤其是三-或四-甘油)

[0073] R₁, R₂, 脂肪酸; sn, 立体特异性编号;

[0074] PG₂, 磷酸二甘油

[0075] 其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基。

[0076] R¹和R²优选相互独立地为线性饱和的或单不饱和或多不饱和的烷基残基,尤其是饱和烷基残基。R¹和R²各自独立地进一步优选为C₁₄-至C₂₀-,尤其是C₁₄-至C₁₈-残基。

[0077] 优选地, R¹和R²各自独立地为线性饱和的C₁₂-至C₂₄-、尤其是C₁₂-至C₂₀-烷基残基。

[0078] 最优选地, R^1 和 R^2 独立地为线性饱和的C14-、C16-或C18-烷基残基。

[0079] 在其它实施方案中, R^1 和 R^2 优选地各自独立地为C13-至C19-、尤其是C13-至C17-残基。最优选地, R^1 和 R^2 独立地为线性饱和的C13-、C15-或C17-烷基残基。

[0080] 1,2-二棕榈酰基-sn-3-甘油-磷酸-sn-1-二甘油为最优选。

[0081] 磷脂的构型对于刺激-敏感性纳米载体系统尤其是脂质体的物理性质不重要,也就是说即使在结构中存在外消旋体或1,3-二酰基甘油,其物理性质也不发生变化。然而,由于其它原因它们是较少优选的,因为它们不能被磷脂酶降解或仅能被磷脂酶降解至有限的程度。这对磷脂酶A、B、C和D尤其正确,它们负责磷脂的降解。迄今为止,对于1,3-二棕榈酰基-甘油-2-磷酸,例如,能否被代谢降解还没有进行完全研究。换言之,是否这种磷脂在机体内积累、以及甚至有毒仍然是未知的。

[0082] 在临床应用之前,因此必须确保所用的磷脂具有根据结构、脂肪酸组成和构型定义的所定义的结构。否则,它必须在长期研究(动物实验)中显示根据结构和构型的非天然磷脂不具有毒性,因为临床应用,尤其在癌症的适应症中,意味着治疗必须长时间进行。

[0083] 因此尤其优选所用的磷脂就结构、构型和脂肪酸组成而言是均一的和天然的。优选地,只使用1,2-二酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱和1,2-二酰基-sn-甘油-3-磷酸-sn-1-二-、-三-或-四-甘油。

[0084] 这意味着根据本发明的纳米载体系统尤其不包括1,3-二酰基-甘油-3-磷酸胆碱和1,2-二酰基-甘油-3-磷酸-寡聚甘油(寡聚2至50个、尤其2至10个甘油单位)。

[0085] 根据本发明,提供或使用尤其立体特异性的脂质。借助前述的制备方法,其中1,2-二酰基甘油,例如1,2-二棕榈酰基-甘油,主要用作磷酸化的起始产物,可以得到非常优质的(纯度>99%)的磷脂酰寡聚甘油。然而,后来发现其结构纯度仅在~90%的范围,也就是说,在磷酸化过程中发生或者部分还在1,2-二酰基-甘油(例如1,2-二棕榈酰基-甘油)的储存期间发生由2-位到3-位的脂肪酸迁移。1,3-二酰基-甘油,例如1,3-二棕榈酰基-甘油,至少形成到约10%的程度。由脂肪酸迁移形成的二酰基-甘油,例如1,3-二棕榈酰基-甘油,同样被磷酸化并转变成1,3-二棕榈酰基-2-磷酸-寡-甘油。1,2-或1,3-衍生物的物理性质很相似,以致色谱提纯是可能的但很复杂。

[0086] 新的方法通过采用完全新的保护基团系统而避免使用1,2-二酰基-甘油,例如1,2-二棕榈酰基-甘油,其中新的保护基团系统特异性指向制备化学分析纯和结构纯的形式和天然构型的磷脂酰基-寡-甘油。为此必需的结构单元在本申请中进行了描述。

[0087] 该新合成途径具有优点:所用的结构单元在反应条件下绝对稳定。分子中的取代基不发生分解或迁移。

[0088] 然而,该新方法的其它优点是,脂肪酸组成从经所用的二酰基甘油开始未标明。这导致各自期望的脂肪酸模式的独立合成和磷酸化步骤。

[0089] 在该新方法中,独立和复杂的1,2-二酰基甘油例如1,2-二棕榈酰基-甘油的制备被进一步省略。两个游离羟基只在合成结束时从异亚丙基-甘油残基脱除。然后多个脂肪酸衍生物通过简单酰化,例如采用棕榈酰氯或其它脂肪酰氯而制备。然后通过PD-C的存在下催化氢解除去苄基保护基团,这是常规的方法。在采用溴化锂裂解甲基保护基团之后,得到最终产物。

[0090] 根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体的物理性质,由脂肪酸组

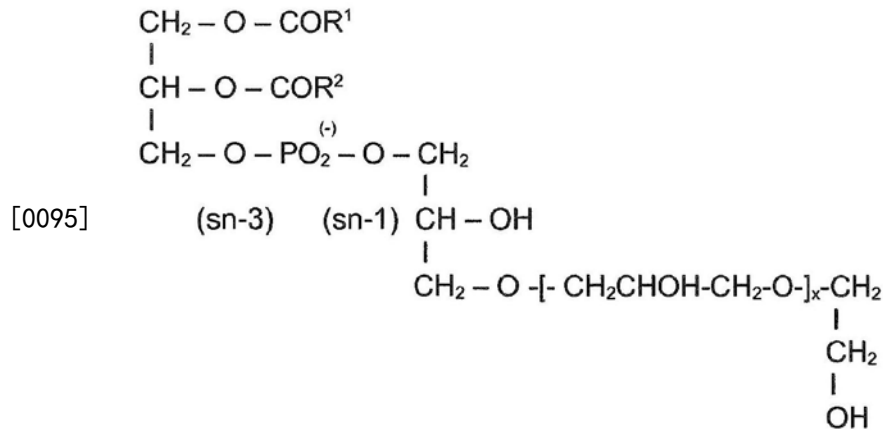
成规定,这确保精准的热敏性。另一方面,载体系统的血清稳定性和生物降解,要求所定义的构型。这可仅仅通过化学合成而不是与磷脂酶D进行酯交换来实现。

[0091] 所用的磷脂酰基-寡-甘油导致刺激-敏感性纳米载体系统尤其是脂质体在血液中的长循环时间。脂肪酸组成确保在特定温度下活性成分的释放和血清稳定性。确保正常生物降解的分子也是优选的,也就是说分子优选为天然构型并可被磷脂酶例如磷脂酶A、B和C降解。

[0092] 优选的具有这些性质的磷脂酰寡聚甘油在其构型上是均一的且以天然构型的形式存在(参见通式IIa)。

[0093] 基于纳米载体系统尤其是脂质体的总重,磷脂酰寡聚甘油优选为至少1重量%,更优选至少10重量%,还更优选至少15重量%,且最高70重量%,更优选最高50重量%,还更优选最高30重量%。

[0094] 根据本发明的纳米载体系统,尤其是脂质体,还可包含磷脂酰甘油基二醇,优选式(IV)的磷脂酰甘油基二醇



[0096] 其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基且x为0至50的整数。

[0097] R¹和R²优选相互独立地为线性饱和的或单不饱和或多不饱和的烷基残基,尤其是饱和烷基残基。R¹和R²各自独立地进一步优选为C14-至C20-,尤其是C14-至C18-残基。

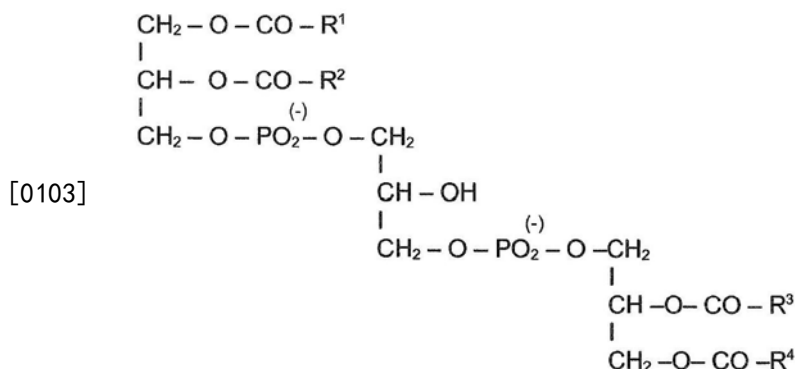
[0098] 优选地,R¹和R²各自独立地为线性饱和的C12-至C24-,尤其是C12-至C20-烷基残基。

[0099] 最优选地,R¹和R²独立地为线性饱和的C14-、C16-或C18-烷基残基。

[0100] 在其它实施方案中,R¹和R²优选地各自独立地为C13-至C19-、尤其是C13-至C17-残基。最优选地,R¹和R²独立地为线性饱和的C13-、C15-或C17-烷基残基。

[0101] x优选为整数0至10的整数,尤其是0、1、2或3。

[0102] 根据本发明的纳米载体系统,尤其是脂质体,还可包含心磷脂,优选式(V)的心磷脂



[0104] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基且 x 为0至50的整数。

[0105] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 优选相互独立地为线性饱和的或单不饱和或多不饱和的烷基残基，尤其是饱和烷基残基。 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 进一步优选地各自独立地为C14-至C20-，尤其是C14-至C18-残基。

[0106] 优选地， R^1 和 R^2 各自独立地为线性饱和的C12-至C24-、尤其是C12-至C20-烷基残基。

[0107] 最优选地， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为线性饱和的C14-、C16-或C18-烷基残基。

[0108] 在其它实施方案中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 优选地各自独立地为C13-至C19-、尤其是C13-至C17-残基。最优选地， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为线性饱和的C13-、C15-或C17-烷基残基。

[0109] 心磷脂提高了纳米载体系统、尤其是脂质体在血液中的循环时间。

[0110] 稳定的即在血清中于37°C不释放任何活性成分的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体是优选的。然而，在42°C下，活性成分在<15秒的期间内快速释放。包封在脂质体中的活性成分的释放可例如在膀胱壁内以靶向方式发生，使得活性成分，尤其是细胞抑制剂，可在期望的位点立刻释放。

[0111] 为了将刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体用于局部肿瘤的靶向治疗，首先刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体的物理性质至关重要。将框架条件设置在健康人37°C的体温。负载活性成分的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是脂质体，在36至37°C下应当是稳定的。如果肿瘤区域的温度局部上升至42°C，活性成分将快速地释放（在<15秒内）。刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是脂质体，可利用适宜的磷脂来制备，其中磷脂基于具有C₁₄至C₁₈链长的脂肪酸酯（肉豆蔻酸，棕榈酸，硬脂酸；在这方面也参见表1）。这些磷脂经历约40°C左右的相变温度。在40°C以下，以层状的方式排列的磷脂处于结晶相；在该温度以上它们处于液相。在40至42°C之间的狭窄温度范围内，活性成分自动释放。

[0112] (1,2-二棕榈酰基)-磷脂酰胆碱的主转变温度为约41°C。临床应用于脂质体中的纯物理要求因此可通过该磷脂酰胆碱得到满足。然而，临床应用所需要的在人和动物血流中的血清稳定性不足。因此单独的(1,2-二棕榈酰基)-磷脂酰胆碱不足以获得治疗目的。因此，意图的治疗目的不能通过单独的(二棕榈酰基)-磷脂酰胆碱来实现。

[0113] 然而，通过使用磷脂酰寡聚甘油，仅仅通过添加磷脂酰二甘油或磷脂酰三甘油可以制备在血液中具有延长循环时间的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体。简单的添加是可能的，因为在甘油分子中具有相同结构和相同脂肪酸分布的磷脂酰胆碱、磷脂酰二甘油或磷脂酰三甘油，具有同等的相变温度，例如对于相应的二棕榈酰基化合物为

约41℃。

[0114] 其它要点是磷脂酰胆碱和磷脂酰寡聚甘油产生理想的混合物而不发生相分离,条件是脂肪酸的长度相差不能>4个CH₂基团。如果可以将相变温度根据需要设定在23℃(纯二肉豆蔻酰基-磷脂酰胆碱)和41℃(纯二棕榈酰基-磷脂酰胆碱)之间则这是重要的先决条件,在41℃和56℃(纯二硬脂酰基磷脂酰胆碱)之间同样如此。磷脂酰寡聚甘油相应地也可应用于这些混合物中。

[0115] 在一实施方式中,具有约40℃至42℃的主相变温度的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,由(二棕榈酰基)-磷脂酰胆碱、(二硬脂酰基)-磷脂酰胆碱和(二棕榈酰基)-磷脂酰基-二-或-三-甘油即三组分系统形成。1,2-二棕榈酰基磷脂酰胆碱充当设定约42℃相变温度的碱性基质,1,2-二硬脂酰基磷脂酰胆碱导致相变温度的轻微升高,且(1,2-二棕榈酰基)-磷脂酰基-二-或-三-甘油用来建立血清稳定性和在血流中的稳定性。

[0116] 包含40至60重量%的1,2-二棕榈酰基磷脂酰胆碱、15至25重量%的1,2-二硬脂酰基磷脂酰胆碱和20至40重量%的1,2-二棕榈酰基磷脂酰二甘油的系统是优选的。组分更优选各自以立体特异性的形式使用。

[0117] 在其它优选的实施方案中,(1,2-二棕榈酰基)-磷脂酰胆碱和(1,2-二硬脂酰基)-磷脂酰-二-或-三-甘油的二组分系统也是足够的。

[0118] 通过采用根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是热敏性脂质体,包封在刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体中的活性成分,可通过对刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体施加刺激、尤其是局部加热而释放。该刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是热敏性脂质体,因此尤其适于肿瘤、尤其是膀胱肿瘤、或膀胱癌的局部治疗。包封在刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体中的活性成分,可在膀胱壁内以靶向方式诱导,使得活性成分,尤其是细胞抑制剂,可在期望的位点立刻释放。这些经验还可以用于其它实体和局部肿瘤的治疗。

[0119] 本申请中描述的刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体特别适于通过高温局部释放活性成分。刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性的且包含至少一种磷脂酰胆碱和至少一种具有在约40℃的每种情况下相变温度的磷脂酰寡聚甘油的脂质体是优选的。这意味着优选地肉豆蔻酸、棕榈酸或硬脂酸的酯作为脂肪酸酯是适宜的。其它相变温度当然也可以通过相应的脂肪酸酯设定(在这方面也参见表1)。

[0120] 已经发现具有约40℃相变温度的包含至少一种磷脂酰胆碱和至少一种磷脂酰二甘油或磷脂酰三甘油的刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是热敏性脂质体,在实验动物的血流中在约36至37℃的标准温度下具有长半衰期。包封的活性成分只有当温度局部增加至约42℃时才释放。

[0121] 根据本发明要求保护的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,优选包含至少一种磷脂酰胆碱和至少一种磷脂酰-二-、-三-或-四-甘油。相变温度取决于应用的需要。对于临床应用优选地将其设定在约42℃,这可通过甘油分子中可能的脂肪酸组合以简单的方式实现(在这方面也参见表1)。对于其它应用,低于40℃的不同相变温度可能是使人感兴趣的,例如约<30℃的温度,这也可通过相应的脂肪酸组合来实现(参见表1)。这种刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是脂质体,是令人感兴趣的,因为当立刻注射到肿瘤区域时,它们在肿瘤组织中立即释放其活性成分。相应地,具有较高相变温度的刺激-敏感性纳

米载体系统、尤其是脂质体同样重要,因为这种刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体很稳定而不立刻释放活性成分但能例如在吸收到细胞中之后缓慢释放活性成分,而热效应不是必需的。因此,存在甚至在50°C或50°C以上时还是稳定的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是脂质体。

[0122] 在这些刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体的三种优选的实施方案之间可进行区分:

[0123] 1) 优选的

[0124] 由磷脂构成的脂质体包含至少一种磷脂酰胆碱和至少一种磷脂酰寡聚甘油。对脂肪酸链进行选择以获得约42°C的相变温度。甘油分子中脂肪酸链的位置和磷酸残基的位置是任意的-约42°C的相变温度对于体内治疗应用是重要的,这通常可用具有C₁₄至C₁₈链长(肉豆蔻酸,棕榈酸和硬脂酸)的脂肪酸酯来实现。

[0125] 2) 更优选的

[0126] 此类别包括含1,2-二酰基-sn-3-甘油-磷酸-rac-寡聚甘油的脂质体。

[0127] 没有任何物理性质,如相变温度,理想的混合行为,发生变化。然而,这些分子不天然存在因此不能被代谢或降解或者只被缓慢代谢或降解。

[0128] 3) 还更优选的

[0129] 此类别包括含天然构型磷脂的脂质体,其中磷脂为:sn-甘油-3-磷酸酯sn-1-磷酸-二-、-三-或-四-甘油。

[0130] 所有的物理性质,如相变温度,理想的混合行为,都不变。该构型是天然的,即能确保分子的生物降解。

[0131] 通过选择具有适宜主转变温度的磷脂酰胆碱,可定制刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体。表1给出了主转变温度在0至80°C的范围内的磷脂酰胆碱的主转变温度(T_M)。由该表可以看出,主转变温度依赖于链长和依赖于甘油-3-磷酸胆碱的在1位和2位上或甘油-2-磷酸胆碱在1位和3位上的分布。

[0132] 磷脂酰胆碱优选以至少10重量%的量、更优选以至少30重量%的量、还有更优选以至少50重量%、但不超过90重量%的量存在于刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体中。

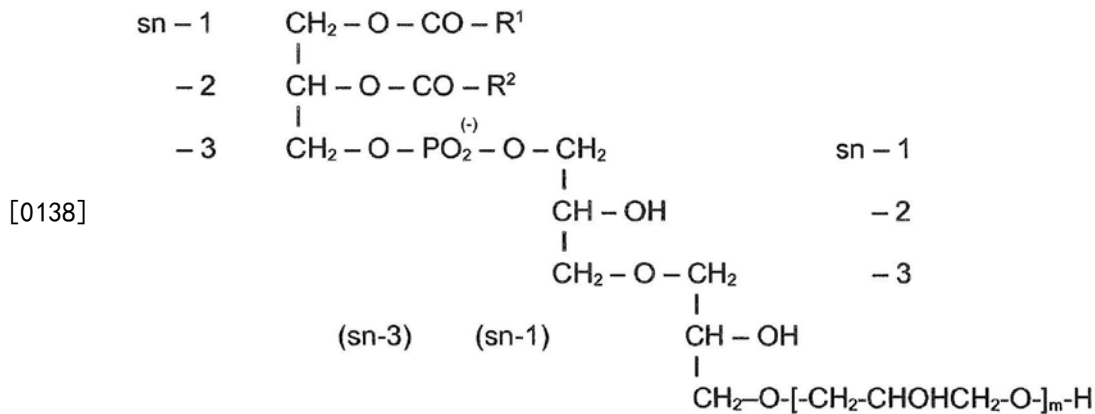
[0133] 通常地,磷脂酰胆碱的相变温度可通过脂肪酸酯的链长来控制,如表1所示。磷脂酰胆碱的主转变温度(T_M)可按具体的要求定制。对于临床应用,约40°C的温度特别重要。

[0134] 除刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体的纯物理性质之外,即在37°C下稳定但在生理盐溶液中在42°C下释放活性成分,不过,刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体只有当在血清的存在下以及在实验动物的模型实验中满足那些需求时才能在治疗上应用。如果采用(二棕榈酰基)-磷脂酰胆碱和(二棕榈酰基)-磷脂酰甘油的脂质体,则原则上不能实现那样的稳定性。在此系统中,动物实验表明脂质体的内容物活性成分几乎在<一分钟内几乎完全释放。

[0135] 对临床应用必要的要求,即在37°C下稳定但在42°C下释放活性成分,可仅使用新的负电荷载体磷脂酰寡聚甘油、尤其是磷脂酰二甘油和磷脂酰三甘油在动物实验中实现。

[0136] 不过,对于临床应用,必须考虑其它点。根据本发明,首次制备了具有sn-1连接且因此具有天然存在构型的含磷酸酯的磷脂酰二甘油和磷脂酰三甘油。

[0137] 因此,本申请还提供式IIa的立体特异性磷脂酰寡聚甘油



[0139] 构型:天然的

[0140] 名称:1,2-二酰基-sn-3-甘油-磷酸-sn-1-寡聚甘油;

[0141] sn,立体特异性编号;

[0142] 其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基且m为0至50的整数,其中甘油酯至磷酸基团的连接是立体特异性的且以sn-3连接存在,并且磷酸基团至寡聚甘油的连接是立体特异性的且以sn-1连接存在。

[0143] R¹和R²优选相互独立地为线性饱和的或单不饱和或多不饱和的烷基残基,尤其是饱和烷基残基。R¹和R²各自独立地进一步优选为C14-至C20-,尤其是C14-至C18-残基。

[0144] 优选地,R¹和R²各自独立地为线性饱和的C12-至C24-、尤其是C12-至C20-烷基残基。

[0145] 最优选地,R¹和R²独立地为线性饱和的C14-、C16-或C18-烷基残基。

[0146] m优选为0至10的整数且最优选为0或1。

[0147] 在临床应用例如临床应用于肿瘤治疗的情况下,生理耐受性很重要。作为载体系统的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是脂质体,将在活性成分已经释放之后被磷脂酶容易降解。因此,根据本发明,与甘油结构单元具有磷酸sn-1连接的分子最优选作为磷脂酰-二甘油及类似物使用。优点是被磷脂酶快速降解。

[0148] 临床应用的基本要求因此得到满足,尤其是用于肿瘤疾病、例如膀胱肿瘤的局部治疗。这些治疗的有效性已经在动物实验中得到证实。

[0149] 根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,优选不含胆固醇,因为胆固醇导致相变温度伸长因而产生宽的热转变范围。尤其,根据本发明的,尤其是热敏性脂质体,包含<0.1wt.%、更优选<0.01wt.%的量的胆固醇。特别优选地,刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是脂质体不含有任何胆固醇但完全不含胆固醇。

[0150] 根据优选的实施方案,本发明的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是脂质体,还包含较少量的烷基磷酸胆碱,优选10至15wt.%的烷基磷酸胆碱。适宜的物质为,例如,十六烷基磷酸胆碱、油基磷酸胆碱以及醚溶血卵磷脂。在醚溶血卵磷脂的情况下,在甘油2位的羟基基团可被甲基化或可以是游离的。在该实施方案中,可以增加包封在脂质体中的物质的释放,由不含烷基磷酸胆碱内容物的约70%增加至几乎100%,这归因于刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体打开的加速。此外,烷基磷酸胆碱由于自刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是脂质体的温度依赖性释放而显示出抗肿瘤效果。

[0151] 根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其热敏性脂质体,进一步优选地包含活性成分,尤其是适于治疗膀胱肿瘤的活性成分。该刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是脂质体,优选包含尤其是选自丝裂霉素C、多柔比星、表柔比星、吉西他滨、曲贝替定、顺铂、卡铂和奥沙利铂的细胞抑制剂。

[0152] 根据本发明的脂质体的热敏性通过脂质体膜内的磷脂酰胆碱的相变进行测定。如果经过相变温度,则膜短暂地变得不稳定且脂质体内容物因此释放。此效果根据本发明用于治疗膀胱肿瘤。膀胱肿瘤由此被区域专一地加热,例如局部高温的范围内。肿瘤内的温度升高超出脂质体内容物释放的限制温度。然后脂质体内容物特定地和几乎仅仅在肿瘤内释放,使得活性成分可有效地用于治疗肿瘤。

[0153] 本发明因此还涉及与高温或/和超声波结合的本申请中描述的热敏性脂质体。加热在这种情况下可通过大量的方法诸如用温水简单地冲洗膀胱、借助于电磁波、超声波或激光加热来实施。

[0154] 根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是不耐热的脂质体,通过如下步骤以常规的方式制备:例如在氯仿或氯仿/水/异丙醇中溶解脂质,除去溶剂,有利地在旋转蒸发器中真空除去溶剂,用所述成分的水溶液将脂质淬火以在高于相变温度的温度下使其囊化。淬火处理的持续时间有利地为30至60分钟但也可以较短或较长。均质化通过重复的冻/融法进行,例如再次冻融2至5次。最后,将所得脂质悬浮液在高于相变温度的温度下通过所定义的孔径尺寸的膜挤出以获得期望的刺激-敏感性纳米载体系统尺寸(??),尤其是脂质体尺寸。适宜的膜例如为所定义孔径尺寸如100至200nm的聚碳酸酯膜。最后,任何未囊化的成分可被分离出,例如通过柱层析或类似方法分离出。

[0155] 局部治疗中活性成分的释放不限于膀胱肿瘤的治疗。

[0156] 本发明因此还包括刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于治疗其它肿瘤,尤其是软组织肉瘤、骨肉瘤、膀胱癌(肌肉侵入性膀胱癌[MIBC]和非肌肉侵入性膀胱癌[NMIBC])、卵巢癌、胃癌、乳癌(尤其是三阴性乳癌[TNBC])、肝细胞癌、子宫癌、甲状腺癌、头-颈肿瘤、前列腺癌、脊索瘤、硬纤维肿瘤、胶质母细胞瘤和或其它优选具有局部蔓延的肿瘤疾病。

[0157] 这种纳米载体系统优选包含适于治疗所讨论的肿瘤的活性成分,然后其在肿瘤内或在肿瘤附近刺激-敏感性释放。

[0158] 治疗肿瘤的适宜的活性成分为,例如,蒽环类抗生素(例如多柔比星、表柔比星),氧氮磷环类(例如羟基异环磷酰胺),铂类似物(顺铂、奥沙利铂、卡铂),吉西他滨,5-氟尿嘧啶,紫杉醇,多西他赛,依托泊苷,托泊替康,长春新碱,伊立替康,甲氨喋呤,博来霉素,酪氨酸激酶抑制剂,小分子,DNA治疗剂,或者放射敏化剂(与放疗结合)。

[0159] 此外,根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统可用于治疗感染性疾病,尤其是由细菌、病毒、真菌或/和寄生虫引起的感染性疾病。

[0160] 医疗植入物医疗植入物尤其是整形外科假体感染的治疗、局部感染尤其是深度软组织或/和骨感染的治疗、或/和多抗性病原体的治疗是优选的。

[0161] 为此目的,刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,优选包含尤其选自抗生素、病毒抑制剂、杀真菌剂、和具有抗寄生虫作用的医用药物的活性成分。活性成分特别优选地选自:

[0162] 抗生素,尤其是 β -内酰胺,糖肽类,聚酮类,氨基甙类抗菌素,多肽类抗生素,喹诺酮类,磺酰胺类(例如利奈唑胺、氟氯西林、头孢唑林、克林霉素、万古霉素、替考拉宁、利福平、氨苄西林、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、哌拉西林、氟喹诺酮类、甲硝唑、阿米卡星等)或/和

[0163] 病毒抑制剂,尤其是Entry抑制剂(Entry-inhibitoren)、穿透抑制剂、DNA聚合酶抑制剂、DNA/RNA聚合酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、解螺旋酶-引发酶抑制剂、亲环素抑制剂、成熟抑制剂、末端酶抑制剂、神经氨酸酶抑制剂等,或/和

[0164] 或杀真菌剂,尤其是唑类(苯并咪唑类("MBC")、三唑类、咪唑类)、吗啉类、甲氧基丙烯酸酯类、喹啉类、苯氨基-嘧啶类、噁唑烷-二酮、羧酸酰胺等。

[0165] 根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,还可用于治疗眼睛疾病,尤其用于治疗炎性、退化性、感染性或/和肿瘤性眼睛疾病、伤口愈合障碍或/和青光眼。

[0166] 在其它优选的实施方案中,刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,还可以用于治疗自身免疫性疾病,尤其用于治疗类风湿性关节炎或/和慢性炎性肠疾病。为此目的,刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,优选还包含一种活性成分,尤其是类固醇、TNF- α 或/和免疫抑制剂。

[0167] 本发明还提供一种刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于诊断,尤其用于采用MR显影剂和MR成像进行非侵入性温度测量。此种刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,优选包含作为活性成分的CT或MRT显影剂,优选选自含碘的显影剂或钆螯合物。

[0168] 根据本发明的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,还可用于治疗退行性疾病,尤其是用于局部释放消炎药、镇痛剂或/和软骨保护剂。刺激-敏感性纳米载体系统、尤其是热敏性脂质体的其它应用领域,是痴呆综合征、阿尔茨海默氏病或/和局灶性神经精神疾病尤其是癫痫的治疗,以及动脉粥样硬化的治疗。

[0169] 为了治疗血栓,刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,优选包含至少一种选自纤维蛋白溶解剂的活性成分,优选为链激酶、尿激酶或/和阿替普酶。

[0170] 本发明通过附图和以下实施例来进一步解释。

[0171] 实施例1

[0172] 磷脂酰-寡聚甘油的合成

[0173] 重要的结构单元

[0174] 1) 3-烯丙基-2-苄基-sn-G(内源性合成)

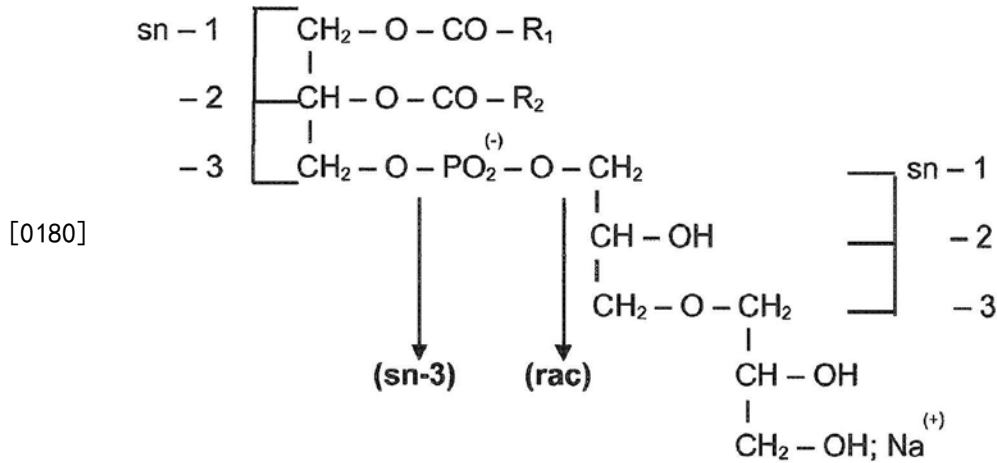
[0175] 2) 1-烯丙基-2-苄基-sn-G(内源性合成)

[0176] 3) 1,2-异亚丙基-sn-G(商品)

[0177] 4) 2,3-异亚丙基-sn-G(商品)

[0178] 借助这些结构单元,可形成期望的具有天然或非天然构型的磷脂酰寡聚甘油。迄今为止,仅外消旋的磷脂酰寡聚甘油已经制得并在本领域的长期循环的脂质体中进行了试验。

[0179] 迄今为止:

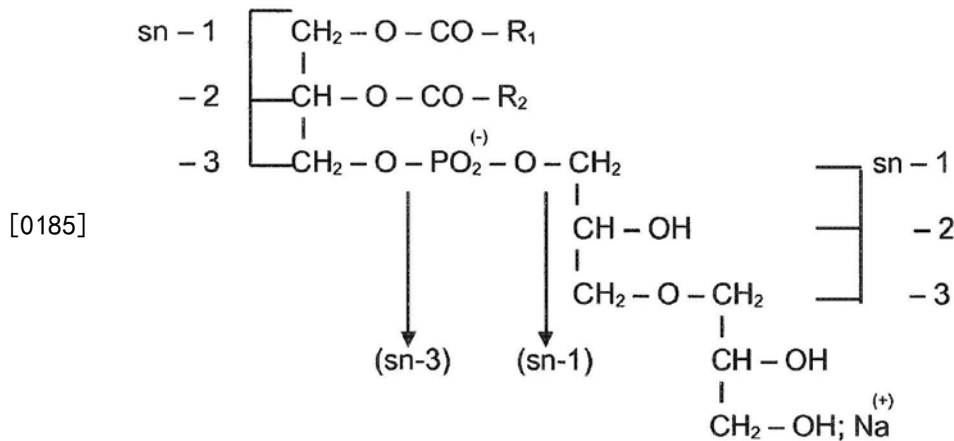


[0181] 构型:外消旋(非天然的)

[0182] 名称:1,2-二酰基-sn-3-甘油基-磷酸-rac-二甘油(相应地三-或四-甘油)

[0183] 解释: R_1 、 R_2 -饱和烷基残基;sn-立体特异性编号;rac-外消旋连接;相应地还有三-或四-甘油

[0184] 根据本发明:



[0186] 构型:天然的

[0187] 名称:1,2-二酰基-sn-3-甘油基-磷酸-sn-1-二甘油(相应地还有三-或四-甘油)

[0188] 解释: R_1 、 R_2 -饱和烷基残基;sn-立体特异性编号;二甘油-相应地还有三-或四-甘油

[0189] 在本申请中首次描述了磷酸酯天然构型的物质,即二酰甘油的(sn-3)连接而二-、三-或四-甘油的(sn-1)连接。它们不能通过在甘油的存在下与磷脂酶D进行酯交换由卵磷脂获得,而是仅仅通过靶向合成获得。所述物质为天然构型,即(sn-3)和(sn-1)连接。

[0190] 也在其它物质的制备中,诸如

[0191] 甘油基-二醇

[0192] 甘油基-甘油(分支的)

[0193] 甘油基-甘油基-二醇

[0194] 已经形成了确保所述物质含有甘油残基的合成途径,其中甘油残基具有与磷脂酰寡聚甘油的磷酸酯(sn-1)连接。这些物质因此在结构中含有至少一个具有游离OH基团的甘油分子,其允许(sn-1)连接。所述物质是新的,因为二酰基-甘油磷酸酯的(sn-3)连接和与

甘油-二醇的 (sn-1) 连接在本发明中也是可能的。另外,本申请中的结构也是新的,因为端基不是甘油而是二醇或类似物。

[0195] 实施例2

[0196] 具有均一和天然构型的磷脂酰-寡聚甘油的合成的实施例

[0197] 使用的缩写:P,棕榈酸;O,油酸;S,硬脂酸;L,月桂酸;B,山萘酸;M,肉豆蔻酸;A,花生酸;Li,**Linocerinsäure**。

[0198] PC,磷酸胆碱;PG₂,磷酸二甘油;PG₃,磷酸三甘油;PG₄,磷酸四甘油。

[0199] 二甘油

(-) (+)

1) 1P-2M-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₂;Na TM ~ 27° C

(-) (+)

2) 1S-2M-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₂;Na TM ~ 33° C

[0200] (-) (+)
3) 1P-2P-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₂;Na TM ~ 41° C

(-) (+)

4) 1S-2P-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₂;Na TM ~ 48° C

(-) (+)

5) 1S-2S-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₂;Na TM ~ 27° C

[0201] 三甘油

(-) (+)

1) 1S-2M-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₃;Na TM ~ 33° C

[0202] (-) (+)
2) 1P-2P-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₃;Na TM ~ 41° C

(-) (+)

3) 1S-2P-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₃;Na TM ~ 48° C

[0203] 四甘油

(-) (+)

1) 1S-2M-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₄;Na TM ~ 33° C

(-) (+)

2) 1P-2P-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₄;Na TM ~ 41° C

[0204] (-) (+)
3) 1S-2P-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₄;Na TM ~ 48° C

(-) (+)

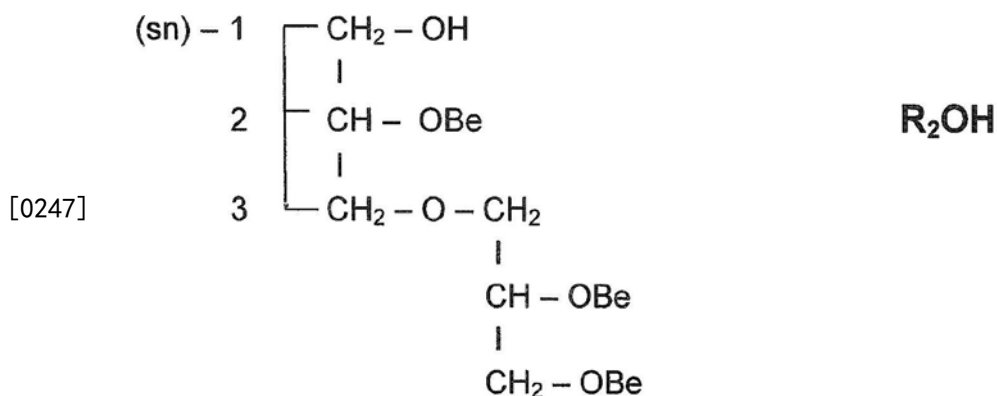
4) 1S-2S-sn-G-3-PO₄-sn-1-G₄;Na TM ~ 48° C

[0205] 实施例3

[0206] 天然构型的磷脂酰-sn-1-甘油化合物合成的实施例

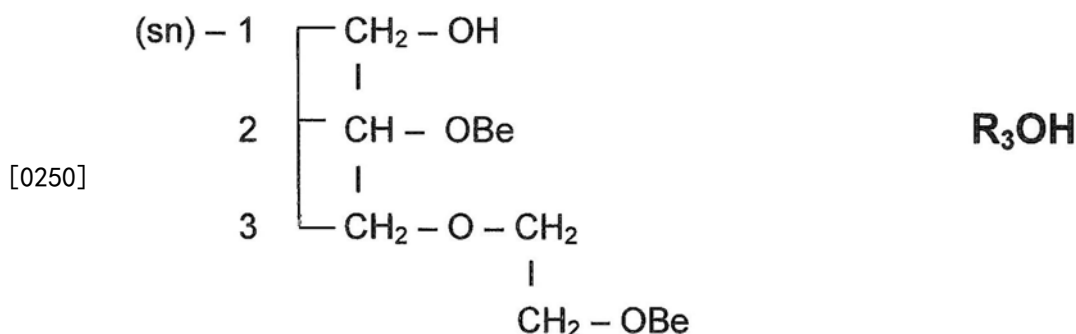
[0207] (通过结构变化以及通过均一和天然构型的新颖性)

[0208] 甘油基-二醇 (G-Gly)



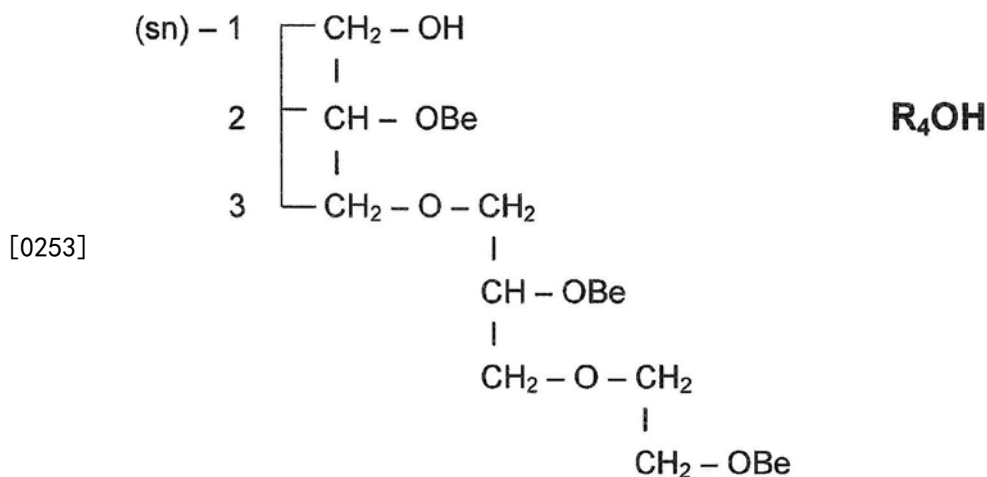
[0248] F) (sn)-1-OH-2-苄基-3-甘油基-苄基-二醇

[0249] 可由D形成:采用高碘酸盐进行邻接的二羟基裂解和采用硼氢化钠将醛还原成醇得到1-三苯甲基-2-苄基-3-甘油基-二醇。游离羟基的苄基化和脱三苯甲基导致 (sn) -1位游离,其可



[0251] 再次用于制备 (sn) -1-磷酸酯。

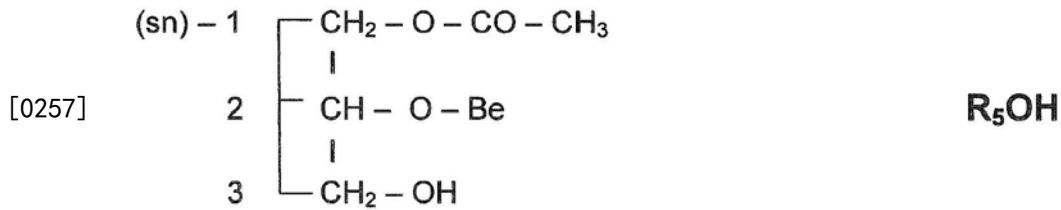
[0252] 以相应的方式, (sn) -1-OH-2-苄基-3-甘油-2-苄基-甘油基-苄基-二醇可由三甘油采用相同的保护基团策略形成:



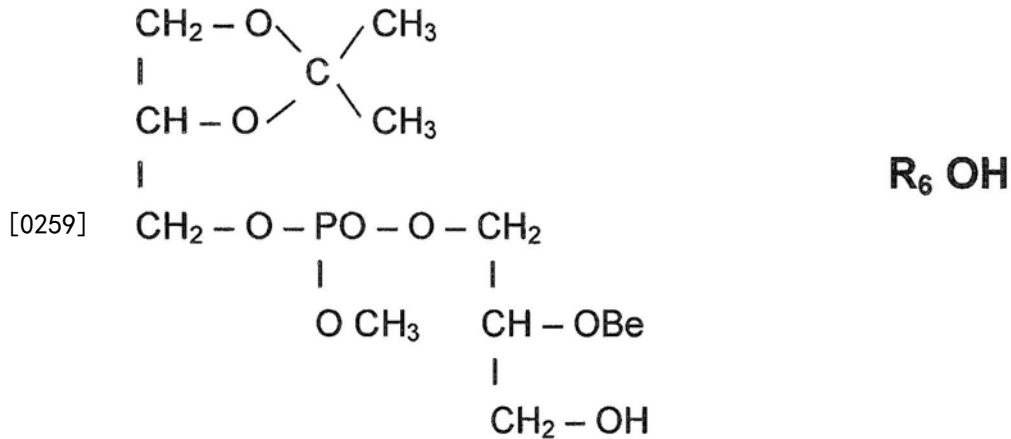
[0254] G) (sn)-1-乙酰基-2-苄基-甘油

[0255] 此保护基团仅用于制备复杂的磷脂诸如心磷脂,其在一个分子中含有两个磷酸酯。存在于分子中的磷脂酰残基经甘油桥连键合在一起。上面的结构单元允许产生这种桥连以及在 (sn) -3位制备两个磷酸酯,即在天然存在的构型中同样具有这种结构。

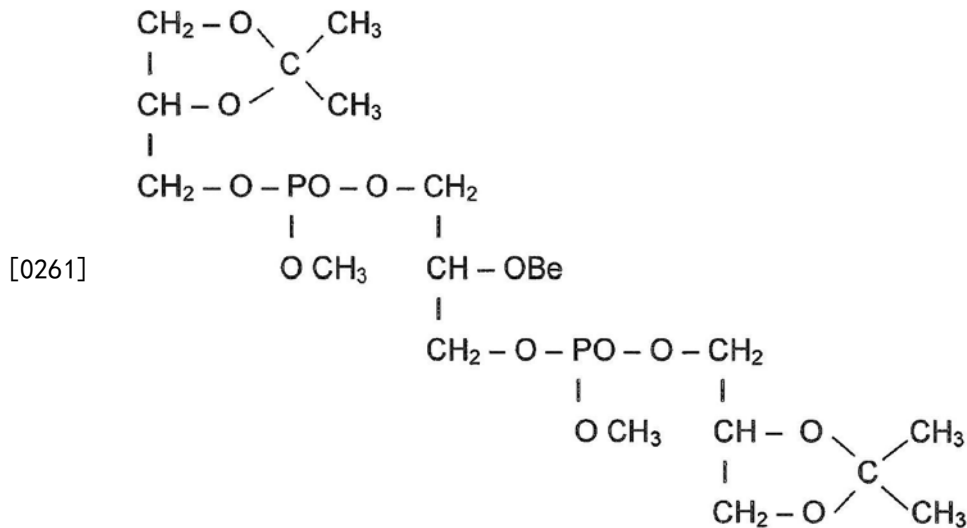
[0256] G可由结构单元C形成:在 (sn) -1位脱三苯甲基,烯丙基重排成丙烯基, (sn) -1位乙酰化和丙烯基保护基团的酸裂解得到具有游离 (sn) -3位的G结构单元:



[0258] 为了制备心磷脂及类似物,必须进行特别的测量,因为在这些分子中存在两个负电荷载体,即两个磷酸酯残基每分子,为此目的,在裂解乙酰基团之后,使用了已经磷酸化的残基 R_5 ,醇 R_6OH 也如此(在这方面参见磷酸三酯的制备:由 R_5OH 制备磷酸三酯和由 R_6OH 制备磷酸三酯)



[0260] 如果 R_6OH 再与三氯化磷反应,则得到二磷酸酯。然后两个磷酸残基经甘油桥连接合在一起。



[0262] 在合成结束时,四个被异亚丙基保护的羟基基团被释放。然后通过已知的方法脂肪酸氯例如棕榈棕桐酰氯或棕榈酸进行酰化,如同传统方法。在通过用PD-C催化水成氢解裂解二苄醚保护基团之后,通过用溴化锂裂解甲基基团得到目标产物。

[0263] 1-乙酰丙二醇-(1,3)

[0264] 同样可用作桥接分子然后得到具有另外的末端二醇(诸如乙二醇、(1,4)-丁二醇等)的去氧-心磷脂-类似物。这些化合物在我们的概念中是较少感兴趣的,我们的概念意在优选使用天然存在的磷脂酰衍生物。

[0265] 实施例6

[0266] 通过POCl₃与三种不同的伯醇逐步反应制备策略上重要的磷酸三酯

[0267] 已经透彻地研究了所定义的特定位置的磷酸三酯的制备,其中磷酸三酯就构型而言是清楚的(在这方面参见出版物1-10)。

[0268] 1)Eibl H.Synthesis of glycerophospholipids.Chem Phys Lipids.1980 Jun; 26(4):405-29

[0269] 2)Eibl H.Phospholipid synthesis.In:Liposomes:From physical structure to therapeutic applications.Ed Knight C G,Elsevier,Amsterdam 1981;19-50

[0270] 3)Eibl H,Kovatchev S.Preparation of phospholipids and their analogs by phospholipase D.Methods Enzymol.Ed Löwens tein J M.1981;72:632-9.Academic Press,New York

[0271] 4)Eibl H.Phospholipide als funktionelle Bausteine biologischer Membranen.Angew Chem.1984(259):9188-9198

[0272] 5)Eibl H.Phospholipids as functional constituents of biomembranes.Angew Chem Int.Ed Engl 1984(23)257-271

[0273] 6)Eibl H.Phospholipid synthesis:Oxazaphospholanes and dioxaphospholanes as intermediates.Proc Natl Acad Sci USA.1978;75:4074-77

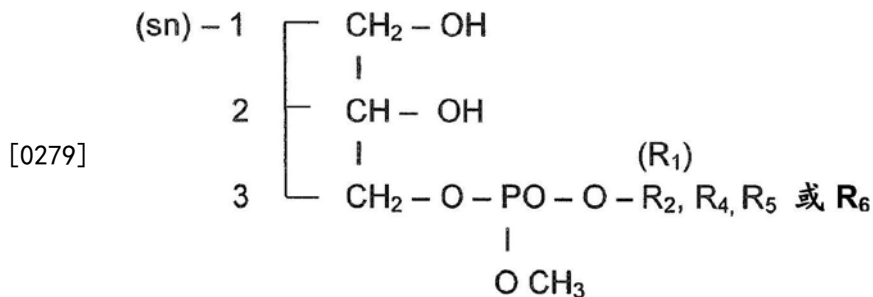
[0274] 7)Eibl H,Woolley P.Synthesis of enantiomerically pure glyceryl esters and ethers.I.Methods employing the precursor 1,2-isopropylidene-sn-glycerol.Chem Phys Lipids 1986(41):53-63

[0275] 8)Eibl H,Woolley P.Synthesis of enantiomerically pure glyceryl esters and ethers.II.Methods employing the precursor 3,4-isopropylidene-D-mannitol.Chem Phys Lipids.1988(47):47-53

[0276] 9)Eibl H,Woolley P.A general synthetic method for enantiomerically pure ester and ether lysophospholipids.Chem Phys Lipid 1988(47):63-68

[0277] 10)Woolley P,Eibl H.Synthesis of enantiomerically pure phospholipids including phosphatidylserine and phosphatidylglycerol.Chem Phys Lipids 1988(47):55-62

[0278] 由本申请中描述的结构单元,可以制备不同的磷脂酰-寡-甘油和相应地制备磷脂酰-甘油基-二醇。特别重要的是脂肪酸残基只有在合成结束时由核心中间物制备,即与先前的合成不同,直到结束才引入脂肪酸残基。通过制备具有两个邻接的羟基基团的核心中间物这是可能的,例如



[0280] 在1996年2月16日的德国专利申请196 05 833.3(发明人:H.Eibl;专利权人:Max-Planck-Gesellschaft)中,对采用伯醇逐步酯化三氯化磷的条件进行了讨论和精确描述。在之前的方法中1,2-二酰基甘油,例如1,2-二棕榈酰基甘油,在第一步中使用(问题:在反应过程中或在1,2-二棕榈酰基甘油储存期间发生脂肪酸迁移,二棕榈酰基甘油必须预先单独制备),与之前的方法相反,合成用具有游离sn-3位的(sn)-1,2-异亚丙基甘油(其可在商业上获得)引发。这就解决了1,2-二酰基甘油例如1,2-二棕榈酰基甘油的复杂的、单独的合成、和上述与之相关的问题。

[0281] 根据在第一个磷酸化步骤中采用1,2-二棕榈酰基-甘油的这些差的经验,本合成以不同的方法进行。目标是只有在合成结束时经释放的邻接二羟基引入脂肪酸酯。以下合成步骤的顺序是优选的:

[0282] P₁-首先用三氯化磷进行磷酸化步骤

[0283] R₁OH: (sn)-1,2-异亚丙基-甘油

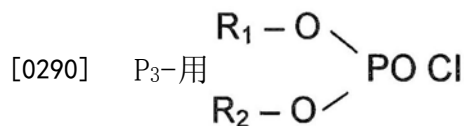
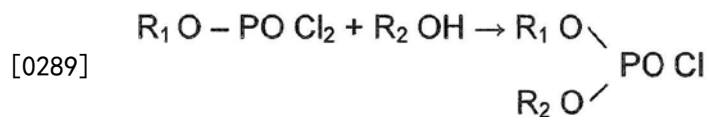
[0284] (游离的sn-3位)

[0285] POCl₃+R₁OH→R₁O-PO Cl₂

[0286] P₂-用R₁O-PO Cl₂进行第二次磷酸化步骤

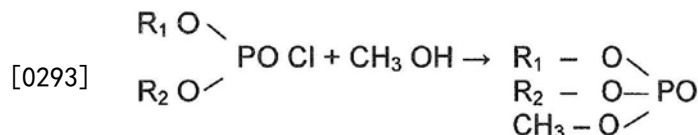
[0287] R²OH或相应的具有游离sn-1位的结构

[0288] R₃OH; R₄OH; R₅OH; R₆OH



[0291] 进行第三次磷酸化

[0292] 用CH₃OH进行甲醇醇解



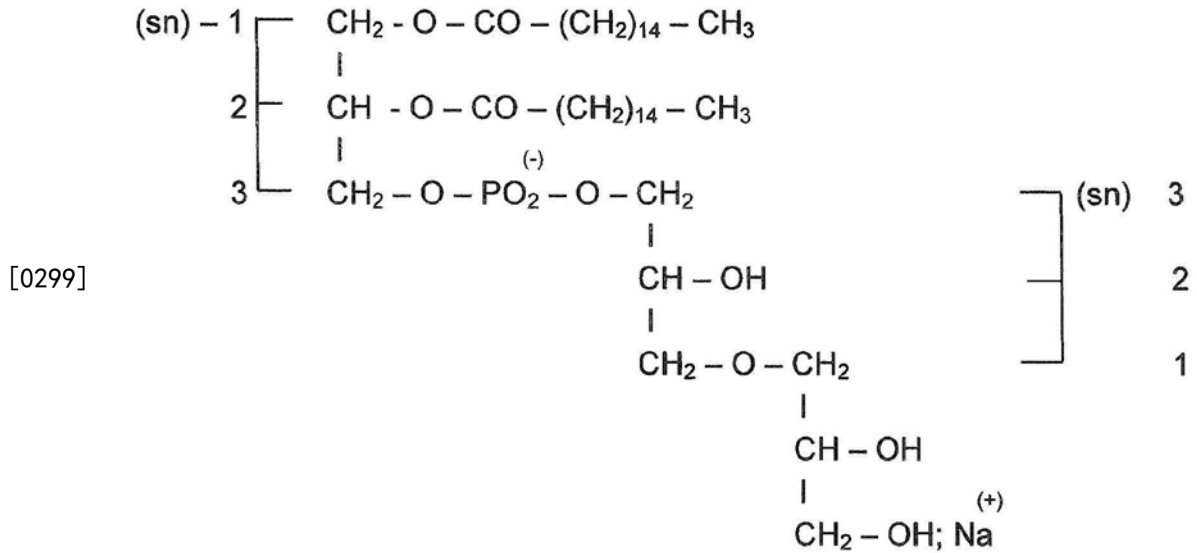
[0294] 此外,在采用苄基-保护的甘油进行磷酸化之后,磷酸二酯不直接水解而是通过甲醇醇解转变成磷酸三酯。然后邻接的二羟基的游离可通过酸裂解异亚丙基保护基团进行。然后羟基基团的酰化按照已知的方法进行(脂肪酰氯,例如棕榈酰氯,或者游离脂肪酸)。

[0295] 然后通过PD/C-催化氢解继之以溴化锂进行甲基裂解得到目标产品。

[0296] 举例来说,一些目标产物将显示于图解式中,例如二棕榈酰基酯:

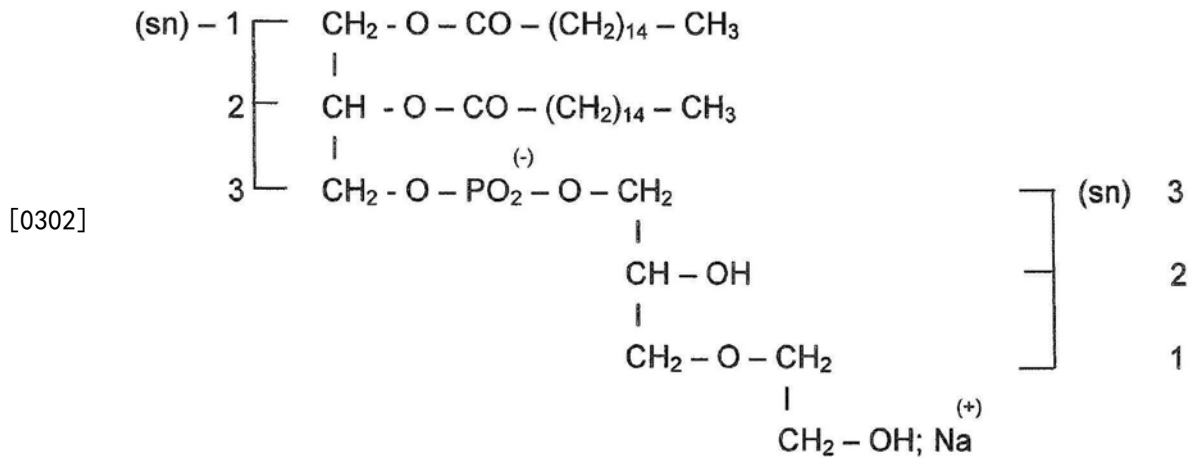
[0297] 磷脂酰二甘油及类似物

[0298] 磷脂酰-二甘油和磷脂酰-三甘油已经由磷脂酰甘油(一种天然存在的膜磷脂)形成。令人惊奇的是,经醚桥连接成磷脂酰甘油的其它甘油残基的引入产生特定的性质:包含这种磷脂的脂质体在血液中的循环时间改变并相当大地延长。



[0300] (sn)-1,2-二棕榈酰基-甘油基-3-磷酸-sn-1-甘油基-甘油, 钠盐

[0301]

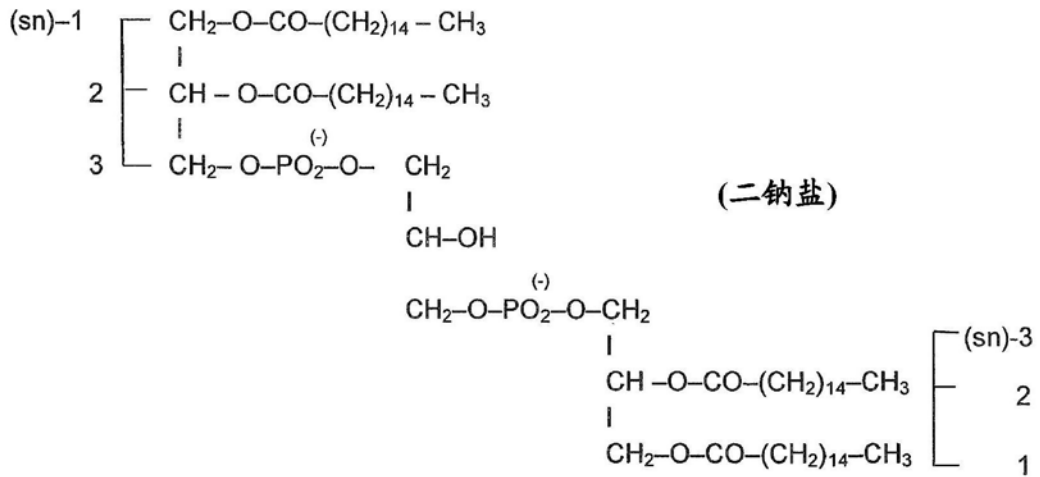


[0303] (sn)-1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸-甘油基二醇, 钠盐

[0304] 心磷脂及结构类似物

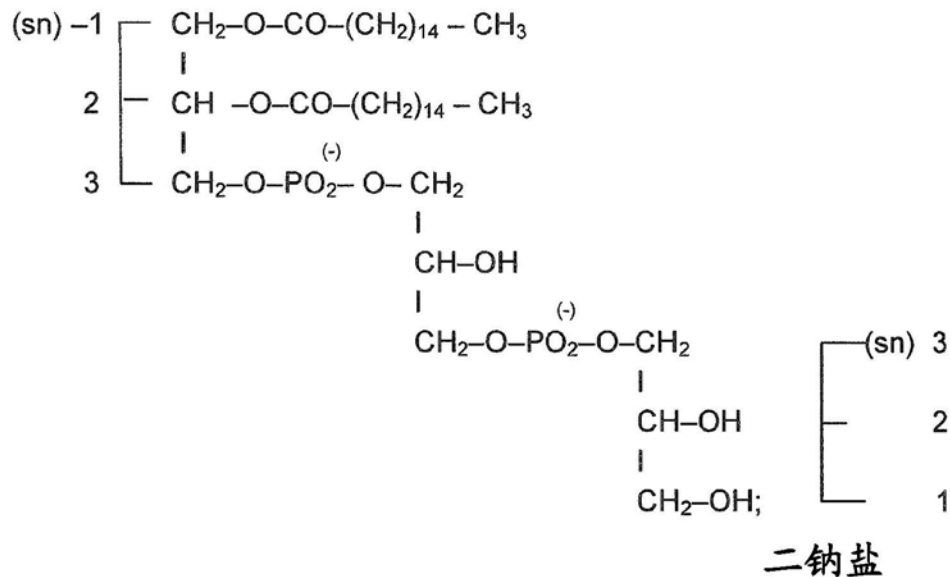
[0305] 心磷脂及类似物, 同样存在于天然膜中, 也具有性质: 改变循环时间, 和增加脂质体在血液中的循环时间。

[0306] 采用我们开发的结构单元, 也可以制备混合-链心磷脂, 即, 例如, 也是仅具有三种脂肪酸残基的结构。



(四棕榈酰基)-心磷脂

[0307]



[0308] (sn)-1,2-二棕榈酰基-3-甘油基-磷酸-甘油基-(sn)-3-磷酸甘油,二钠盐

[0309] 7. (sn)-1,2-二酰基-3-甘油基-磷酸-(sn)-1-二甘油的实施例

[0310] 1) 二棕榈酰基化合物

[0311] 钠盐;C₄₁ H₈₀ Na O₁₂ P (分子量819.04)

[0312] 2) 二肉豆蔻酰基化合物

[0313] 钠盐;C₃₇ H₇₂ Na O₁₂ P (分子量762.93)

[0314] 3) 二硬脂酰基化合物

[0315] 钠盐;C₄₅ H₈₈ Na O₁₂ P (分子量875.14)

[0316] 4) 1-棕榈酰基-2-月桂酰基化合物

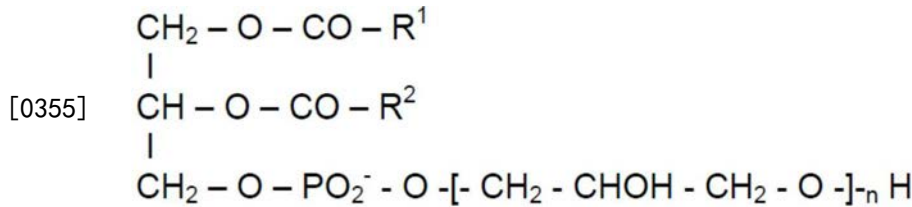
[0317] 钠盐;C₃₇ H₇₂ Na O₁₂ P (分子量762.93)

[0318] 5) 1-硬脂酰基-2-月桂酰基化合物

[0319] 钠盐;C₃₉ H₇₆ Na O₁₂ P (分子量790.98)

[0320] 6) 1-硬脂酰基-2-肉豆蔻酰基化合物

- [0321] 钠盐;C₄₁ H₈₀ Na O₁₂ P(分子量819.04)
- [0322] 7) 1-硬脂酰基-2-棕榈酰基化合物
- [0323] 钠盐;C₄₃ H₈₄ Na O₁₂ P(分子量847.09)
- [0324] 8. (sn)-1,2-二酰基-3-甘油基-磷酸-(sn)-1-甘油基-二醇的实施例
- [0325] 1) 二棕榈酰基化合物
- [0326] 钠盐;C₄₀ H₈₀ Na O₁₂ P(分子量789.04)
- [0327] 2) 二硬脂酰基化合物
- [0328] 钠盐;C₄₄ H₈₆ Na O₁₂ P(分子量845.14)
- [0329] 3) 1-硬脂酰基-2-肉豆蔻酰基化合物
- [0330] 钠盐;C₄₀ H₇₈ Na O₁₂ P(分子量789.04)
- [0331] 4) 1-硬脂酰基-2-棕榈酰基化合物
- [0332] 钠盐;C₄₂ H₈₂ Na O₁₂ P(分子量817.09)
- [0333] 9. (sn)-1,2-二酰基-3-甘油基-磷酸-(sn)-二甘油基-1-二醇的实施例
- [0334] 1) 二棕榈酰基化合物
- [0335] 钠盐;C₄₃ H₈₄ Na O₁₂ P(分子量863.12)
- [0336] 2) 二硬脂酰基化合物
- [0337] 钠盐;C₄₇ H₉₀ Na O₁₂ P(分子量919.22)
- [0338] 10. (sn)-1,2-二酰基-3-甘油基-磷酸-(sn)-1-三甘油的实施例
- [0339] 1) 二棕榈酰基化合物
- [0340] 钠盐;C₄₄ H₈₆ Na O₁₂ P(分子量893.12)
- [0341] 2) 二硬脂酰基化合物
- [0342] 钠盐;C₄₈ H₉₂ Na O₁₂ P(分子量949.22)
- [0343] 第1刺激-敏感性纳米载体系统。
- [0344] 第2用于局部治疗的刺激-敏感性纳米载体系统。
- [0345] 第3根据第1或2的刺激-敏感性纳米载体系统，
- [0346] 特征在于
- [0347] 所述系统为热敏性脂质体。
- [0348] 第4根据第1至3之一的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，
- [0349] 特征在于所述系统包含
- [0350] (i) 至少一种具有0°C至80°C的主转变温度的磷脂酰胆碱和
- [0351] (ii) 至少一种磷脂酰寡聚甘油或/和至少一种磷脂酰甘油二醇或/和至少一种心磷脂。
- [0352] 第5根据第1至4之一的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，
- [0353] 特征在于
- [0354] 所述系统包含至少一种式(II)的磷脂酰寡聚甘油

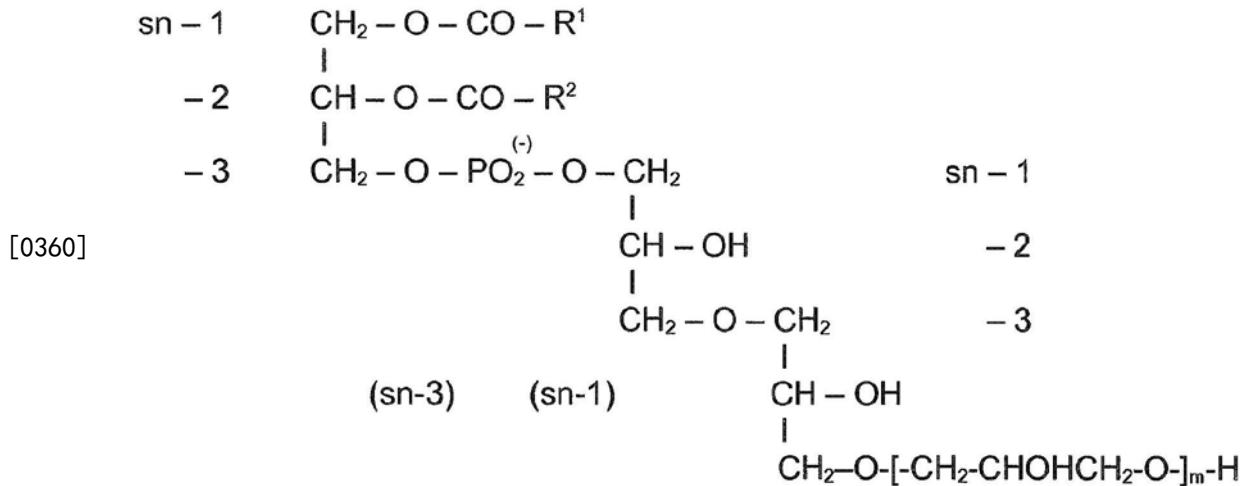


[0356] 其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基且n为2至50的整数。

[0357] 第6根据第1至4之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,

[0358] 特征在于

[0359] 所述系统包含至少一种式(IIa)的磷脂酰寡聚甘油



[0361] 其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基且m为0至50的整数,其中甘油酯至磷酸基团的连接是立体特异性的且以sn-3连接存在,并且磷酸基团至寡聚甘油的连接是立体特异性的且以sn-1连接存在。

[0362] 第7根据第5或6的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,

[0363] 特征在于

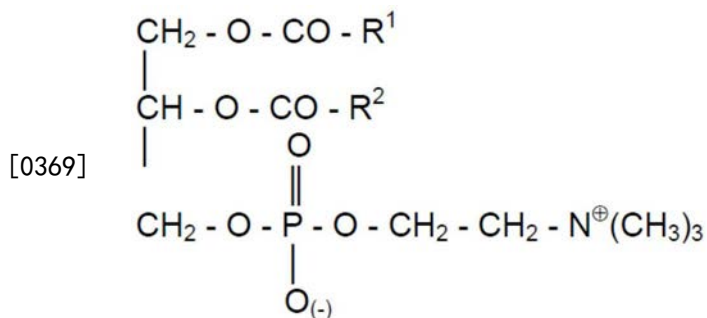
[0364] R¹和R²彼此独立地为线性饱和的C₁₂-至C₂₄-烷基残基且n为2或3或者m为0或1。

[0365] 第8根据第4至7之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,

[0366] 特征在于

[0367] 所述系统包含至少一种磷脂酰二甘油或/和至少一种磷脂酰三甘油。

[0368] 第9根据第1至8之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,包含式(I)的磷脂酰胆碱



[0370] 其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基。

[0371] 第10根据前项之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,

[0372] 特征在于

[0373] 所述系统包含至少一种选自以下的磷脂酰胆碱：1-棕榈酰基-2-油酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-硬脂酰基-2-油酰基-3-磷酸胆碱、1-棕榈酰基-2-月桂酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-山萘酰基-2-油酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-硬脂酰基-2-月桂酰基甘油-3-磷酸胆碱、1,3-二肉豆蔻酰基甘油-2-磷酸胆碱、1,2-二肉豆蔻酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-棕榈酰基-2-肉豆蔻酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-硬脂酰基-2-肉豆蔻酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-肉豆蔻酰基-2-棕榈酰基甘油-3-磷酸胆碱、1,3-棕榈酰基甘油-2-磷酸胆碱、1,2-二棕榈酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-肉豆蔻酰基-2-硬脂酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-硬脂酰基-3-肉豆蔻酰基甘油-2-磷酸胆碱、1-硬脂酰基-2-棕榈酰基甘油-3-磷酸胆碱、1-棕榈酰基-2-硬脂酰基甘油-3-磷酸胆碱、1,3-二硬脂酰基甘油-2-磷酸胆碱、1,2-二硬脂酰基甘油-3-磷酸胆碱、1,2-二花生酰基甘油-3-磷酸胆碱、1,2-二山萘酰基甘油-3-磷酸胆碱和1,2-双二十四酰基甘油-3-磷酸胆碱。

[0374] 第11根据前项之一的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，

[0375] 特征在于

[0376] 所述系统包含至少一种具有在35℃至42℃范围内或在40℃至43℃范围内的主转变温度的磷脂酰胆碱。

[0377] 第12根据第10或11的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，

[0378] 特征在于

[0379] 所述系统包含至少一种选自1,3-二棕榈酰基磷脂酰胆碱和1,2-二棕榈酰基磷脂酰胆碱的磷脂酰胆碱。

[0380] 第13根据前项之一的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，

[0381] 特征在于

[0382] 其不包含胆固醇。

[0383] 第14根据前项之一的用于治疗肿瘤的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体。

[0384] 第15根据第14的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，用于治疗软组织肉瘤、骨肉瘤、膀胱癌（肌肉侵入性膀胱癌[MIBC]和非肌肉侵入性膀胱癌[NMIBC]）、卵巢癌、胃癌、乳癌（尤其是三阴性乳癌[TNBC]）、肝细胞癌、子宫癌、甲状腺癌、头-颈肿瘤、前列腺癌、脊索瘤、硬纤维肿瘤、胶质母细胞瘤和或其它优选具有局部蔓延的肿瘤疾病。

[0385] 第16根据第14或15之一的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，用于治疗膀胱肿瘤。

[0386] 第17根据第14至16之一的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，其还包含活性成分，尤其是选自蒽环类抗生素（例如多柔比星、表柔比星）、氧氮磷环类（例如羟基异环磷酰胺）、铂类似物（顺铂、奥沙利铂、卡铂）、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、多西他赛、依托泊苷、托泊替康、长春新碱、伊立替康、甲氨喋呤、博来霉素、酪氨酸激酶抑制剂、小分子、DNA治疗剂、放射敏化剂（与放疗结合）的活性成分。

[0387] 第18根据第1至13之一的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，用于治疗感染性疾病。

[0388] 第19根据第18的刺激-敏感性纳米载体系统，尤其是热敏性脂质体，

[0389] 特征在于

[0390] 感染性疾病由细菌、病毒、真菌或/和寄生虫引起。

[0391] 第20根据第18或19的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于治疗医疗植入物、尤其是整形外科假体的感染,用于治疗局部感染,尤其是深度软组织或/和骨头的感染,或/和用于治疗多抗性病原体。

[0392] 第21根据18至20之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,其还包含活性成分,尤其是选自抗生素、病毒抑制剂、杀真菌剂、和具有抗寄生的寄生虫作用的医用药物的活性成分。

[0393] 第22根据第18至21的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,

[0394] 特征在于

[0395] 活性成分选自

[0396] 抗生素,尤其是 β -内酰胺,糖肽类,聚酮类,氨基甙类抗菌素,多肽类抗生素,喹诺酮类,磺酰胺类(例如利奈唑胺、氟氯西林、头孢唑林、克林霉素、万古霉素、替考拉宁、利福平、氨苄西林、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、哌拉西林、氟喹诺酮类、甲硝唑、阿米卡星等)或/和

[0397] 病毒抑制剂,尤其是Entry抑制剂、穿透抑制剂、DNA聚合酶抑制剂、DNA/RNA聚合酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、肌昔一磷酸脱氢酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、解螺旋酶-引发酶抑制剂、亲环素抑制剂、成熟抑制剂、末端酶抑制剂、神经氨酸酶抑制剂等,或/和

[0398] 或杀真菌剂,尤其是唑类(苯并咪唑类("MBC")、三唑类、咪唑类)、吗啉类、甲氧基丙烯酸酯类、喹啉类、苯氨基-嘧啶类、噁唑烷-二酮、羧酸酰胺等。

[0399] 第23根据第1至13的用于治疗眼睛疾病的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体。

[0400] 第24根据第23的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于治疗眼睛的炎性、退化性、感染性或/和肿瘤性肿瘤疾病、伤口愈合障碍或/和青光眼。

[0401] 第25根据第1至13之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于治疗自身免疫性疾病。

[0402] 第26根据第25的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于治疗类风湿性关节炎或/和慢性炎性肠疾病。

[0403] 第27根据第25或26的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,其还包含活性成分,尤其是类固醇、TNF- α 和免疫抑制剂。

[0404] 第28根据第1至13之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于诊断。

[0405] 第29根据第28的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于采用MR显影剂和MR成像进行非侵入性温度测量。

[0406] 第30根据第28或29的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,其还包含活性成分,尤其是CT或MRT或MRT显影剂,优选地选自含碘的显影剂或钆螯合物。

[0407] 第31根据第1至13之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于治疗退行性疾病。

[0408] 第32根据第31的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于局部释放

消炎药、镇痛剂或/和软骨保护剂。

[0409] 第33根据第1至13之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于治疗痴呆综合征、阿尔茨海默氏病或/和局灶性神经精神疾病,尤其是癫痫。

[0410] 第34根据第1至13之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于治疗动脉粥样硬化。

[0411] 第35根据第1至13之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,用于治疗血栓。

[0412] 第36根据第35的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,还包含至少一种活性成分,尤其选自纤维蛋白溶解剂,优选链激酶、尿激酶或/和阿替普酶。

[0413] 第37根据前项之一的刺激-敏感性纳米载体系统,其中刺激-敏感性纳米载体系统通过施加刺激被改变尤其是打开以自纳米载体系统释放可含在其中的活性成分。

[0414] 第38根据第37的刺激-敏感性纳米载体系统,其中刺激选自射频(例如放射性浅部和深部高温系统,膀胱高温系统),超声波(例如高聚焦超声波[高强度聚焦的超声波, HIFU],低强度超声波[低强度聚焦超声波, LIFU]),光,激光,通过被加热的液体的传导,其它产生局部加热或/和可使由磷脂构成的膜不稳定的物理原理。

[0415] 第39根据前项14至16之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,

[0416] 特征在于

[0417] 所述系统还包含细胞抑制剂。

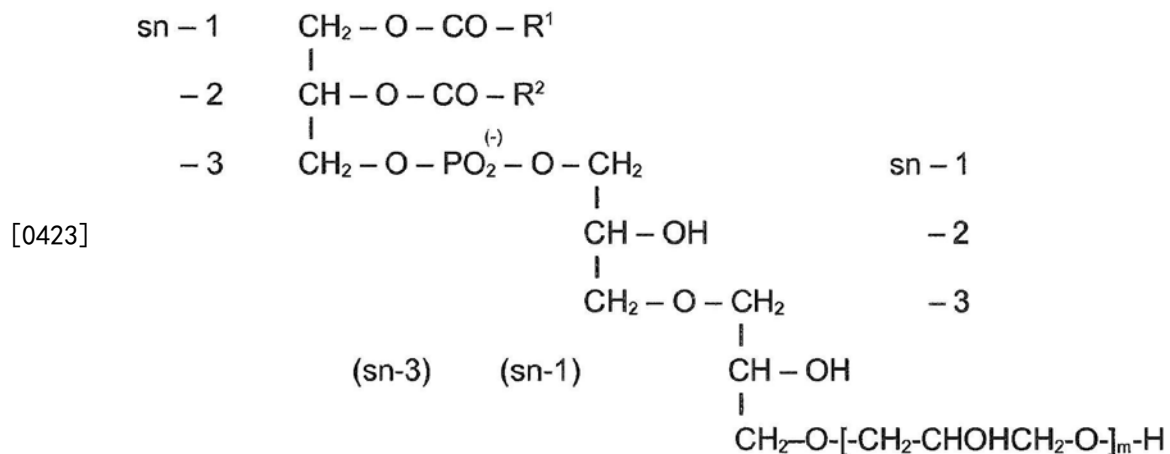
[0418] 第40根据第39的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,

[0419] 特征在于

[0420] 细胞抑制剂选自丝裂霉素C、多柔比星、表柔比星、吉西他滨、曲贝替定、顺铂、卡铂和奥沙利铂。

[0421] 第41根据前项之一的刺激-敏感性纳米载体系统,尤其是热敏性脂质体,与高温或/和超声波结合。

[0422] 第42立体特异性的式(IIa)磷脂酰寡聚甘油



[0424] 构型:天然的

[0425] 名称:1,2-二酰基-sn-3-甘油-磷酸-sn-1-寡聚甘油;

[0426] sn,立体特异性编号;

[0427] 其中R¹和R²各自独立地代表具有12至24个碳原子的烃残基且m为0至50的整数,其

中甘油酯至磷酸基团的连接是立体特异性的且以sn-3连接存在,并且磷酸基团至寡聚甘油的连接是立体特异性的且以sn-1连接存在。

[0428] 第43刺激-敏感性脂质体,包含根据第42的立体特异性的式(IIa)磷脂酰寡聚甘油,用于治疗膀胱肿瘤。

[0429] 第44根据第43的刺激-敏感性脂质体,还包含具有35至45°C、尤其40至43°C的主转变温度的式(I)磷脂酰胆碱。

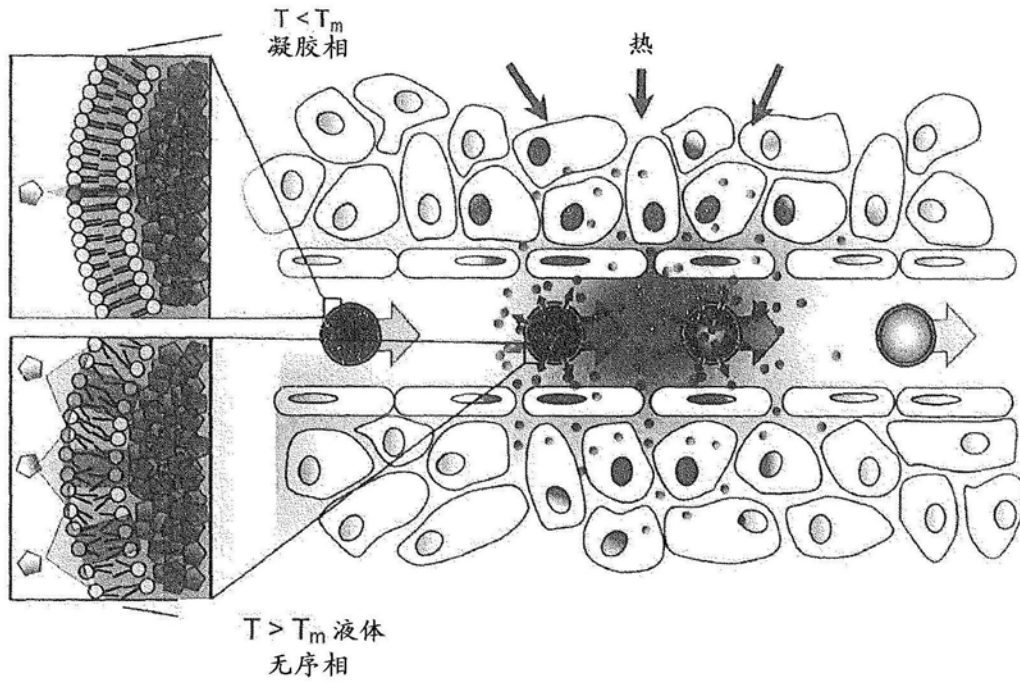


图1

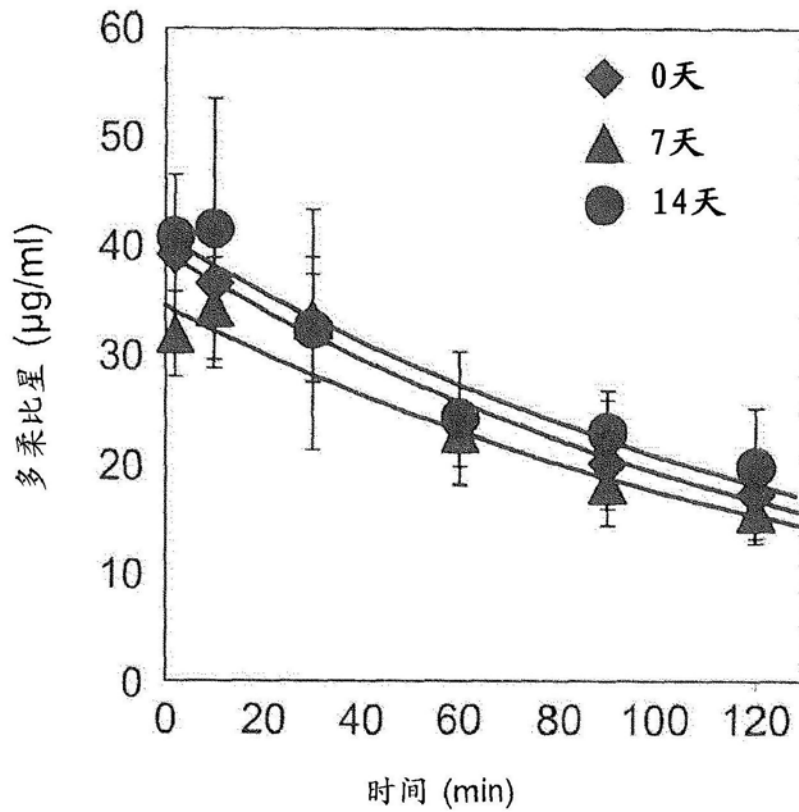


图2

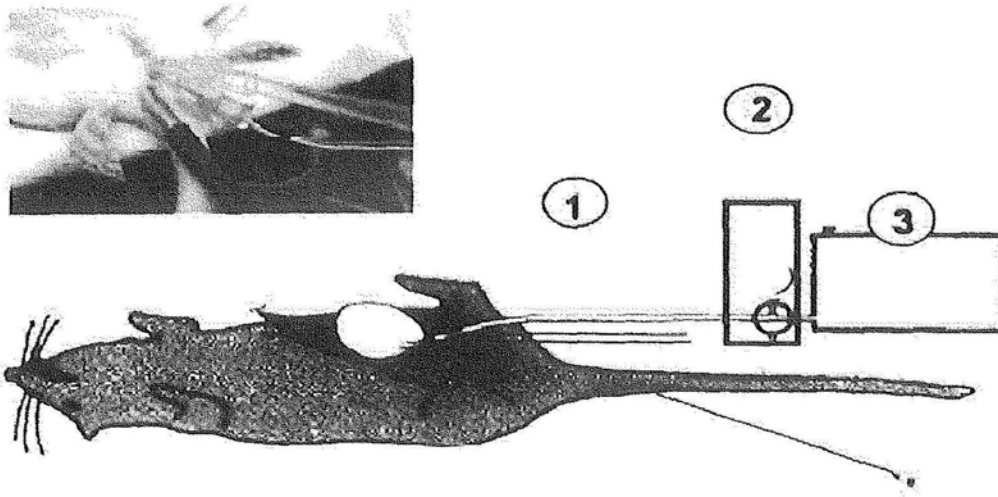


图3

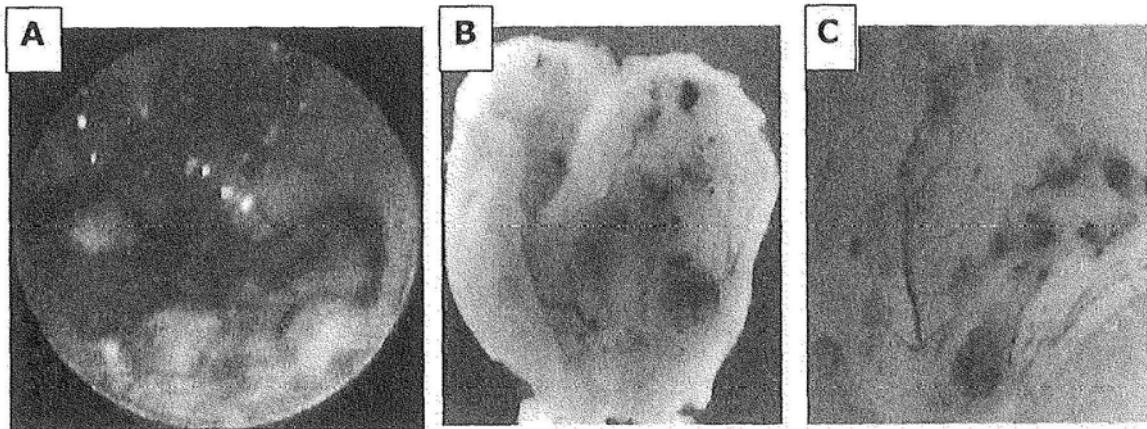


图4

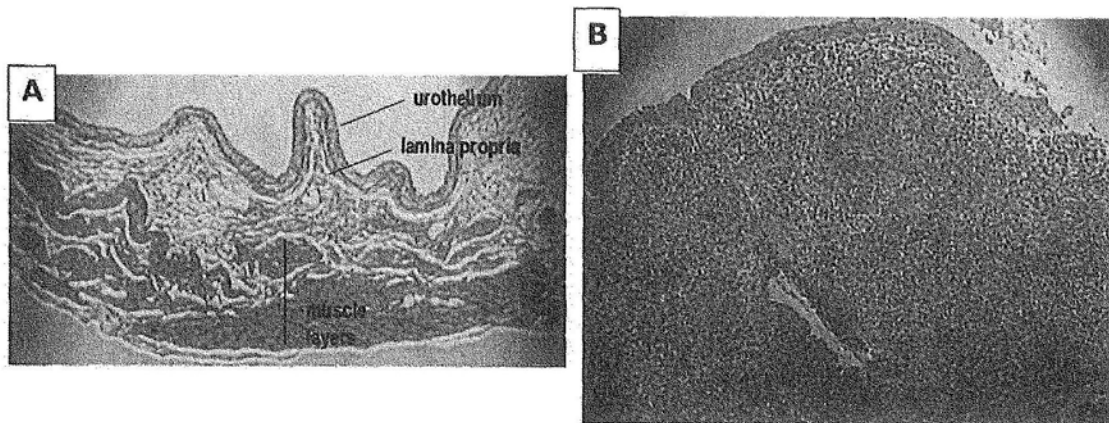


图5

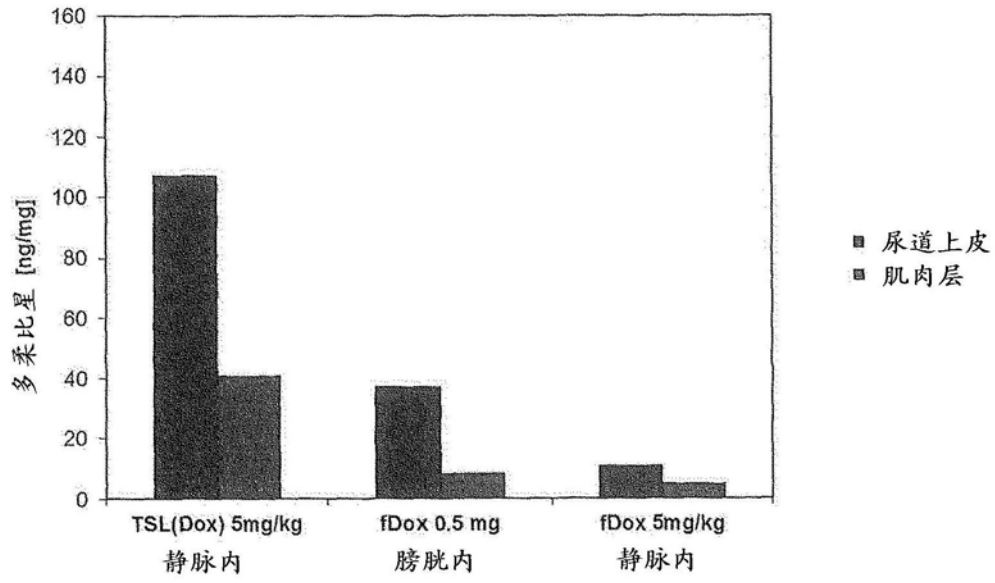


图6