



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101366946 B

(45) 授权公告日 2010.06.02

(21) 申请号 200810198341.9

(22) 申请日 2008.09.05

(73) 专利权人 华南理工大学

地址 510640 广东省广州市天河区五山 381  
号

(72) 发明人 李晓玺 陈玲 王雪毓 刘早  
李琳

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有  
限公司 44245

代理人 裴晖 李卫东

(51) Int. Cl.

A61K 47/42(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

A61K 38/16(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2004058343 A1, 2004.07.15, 全文.

CN 1219072 C, 2005.09.14, 全文.

李晓玺. 物理修饰对淀粉抗消化性  
能和分子结构的影响. 精细化工 Vol. 24  
No. 6. 2007, Vol. 24(No. 6), 全文.

审查员 李凤云

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

淀粉基结肠靶向特异性粘附材料及其制备方  
法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种偶联伴刀豆球蛋白 A 的淀  
粉基结肠特异性粘附材料及其制备方法。淀粉基  
结肠特异性粘附材料经抗消化淀粉经戊二醛活化  
处理后,再联伴刀豆球蛋白 A 后,用磷酸缓冲液离  
心洗涤并经乙醇胺钝化后而得。本发明还公开了  
该淀粉基结肠靶向特异性粘附材料在制备多肽蛋  
白类生物大分子药物或治疗结肠疾病药物中的应  
用。本发明首次利用伴刀豆球蛋白 A 与结肠上皮  
细胞特异性吸附的特点,将伴刀豆球蛋白 A 通过  
戊二醛偶联于抗消化淀粉分子上的方法成功地制  
备出淀粉基结肠特异性粘附材料载体材料,采用  
淀粉基结肠特异性粘附材料作为口服结肠靶向控  
释载体材料具有细胞粘附和酶解触发靶向,生物  
相容性好、安全无毒,靶向缓释效果好等特点。

B

CN 101366946

1. 一种淀粉基结肠靶向特异性粘附材料,其特征在于:所述淀粉基结肠靶向特异性粘附材料是在抗消化淀粉上偶联具有生物活性的伴刀豆球蛋白 A 而得,所述淀粉基结肠靶向特异性粘附材料是按下述方法制备而成:

将含水量为 50 ~ 80% 的抗消化淀粉在温度 20 ~ 90°C, pH 为 2 ~ 5 的条件下,加入以抗消化淀粉干基计质量体积浓度为 1 ~ 10% 的戊二醛活化淀粉的醇羟基,反应 0.25 ~ 6h 后,用磷酸缓冲液洗涤后,加入以抗消化淀粉干基计 0.5 ~ 5% 的伴刀豆球蛋白 A 进行偶联,偶联反应的温度为 10 ~ 30°C,偶联时间为 5 ~ 30h,反应完全后得到淀粉材料,淀粉材料用磷酸缓冲液离心洗涤后;然后加入乙醇胺钝化淀粉材料中未反应的活化基团,经离心洗涤后真空干燥,得到淀粉基结肠靶向特异性粘附材料。

2. 权利要求 1 所述的淀粉基结肠靶向特异性粘附材料作为载体材料在制备多肽蛋白类生物大分子药物或治疗结肠疾病药物中的应用。

3. 根据权利要求 2 所述的淀粉基结肠靶向特异性粘附材料作为载体材料在制备多肽蛋白类生物大分子药物或治疗结肠疾病药物中的应用,其特征在于:所述淀粉基结肠靶向特异性粘附材料制备多肽蛋白类生物大分子药物或治疗结肠疾病药物是按下述方法进行:将多肽蛋白类生物大分子药物或治疗结肠疾病药物与淀粉基结肠靶向特异性粘附材料混匀后,以羟丙甲基纤维素水溶液为粘结剂,经造粒、干燥、压片制得载药的淀粉基结肠靶向特异性粘附片剂。

## 淀粉基结肠靶向特异性粘附材料及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及天然高分子材料在医药领域的研究与开发领域,特别涉及用于口服结肠靶向控释给药系统中的靶向控释药物载体的淀粉基结肠靶向特异性粘附材料及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 生物粘附材料能够与机体组织表面发生相互作用,产生粘附能力,因此利用生物粘附材料可使给药系统在生物膜的特定部位滞留时间延长,并借助于材料与粘膜间的粘附力,使药物以一定的速度通过粘膜表面上皮细胞膜扩散进入体内循环系统,延长药物的作用时间,从而提高药物的生物利用度。

[0003] 自然界中最为丰富的天然生物降解可再生高分子淀粉,很早就作为赋型剂、崩解剂等应用于医药领域。由于淀粉具有良好的生物相容性、可生物降解性、易于结构改性,具有价廉、来源广泛、稳定性高、安全、无毒及易于形成凝胶等优良特性,已成为很有潜力的靶向药物传递系统载体。Soane R. J. 等在“人体中生物粘附系统清除特性的测定”(Soane R. J. , Frier M. , Perkins A. C. , et al. Evaluation of the clearance characteristics of bioadhesive systems in human. Int. J. Pharm. 1999, 178 :55)一文中用放射性标记研究淀粉微球鼻腔给药,结果显示淀粉微球有较好的生物粘附能力,其清除半衰期为甲壳胺的水溶液的3倍,达到68min。Illum L. 等在“淀粉生物粘附微球和吸收促进剂协同增强多肽在鼻腔中的吸收能力”(Illum L. , Fisher A. N. , Jabbal-Gill I. , et al. Bioadhesive starchmicrospheres and absorption enhancing agents act synergistically to enhance thenasal absorption of polypeptides. Int. J. Pharm. 2001, 222 :109–119)一文中通过在淀粉微球中加入胰岛素吸收促进剂而由绵羊的鼻腔释放胰岛素,结果胰岛素的吸收提高了1.4~5倍。此外,Ameye D. 等在“喷雾干燥的Amioca®淀粉和Carbopol®974P共混物作为口腔粘膜粘附载体的研究”(Ameye D. , Mus D. , Foreman P. , et al. Spray-dried Amioca® starch/ Carbopol® 974P mixtures asbuccal bioadhesive carriers. Int. J. Pharm. 2005, 301 :170–180)中通过Amioca®淀粉与Carbopol® 974P共混后制得用于口腔粘膜给药的粘附载体材料,结果显示Amioca®淀粉与Carbopol® 974P共混材料具有较好的粘膜粘附能力。但Witschi C. 等在“体外测定微球和聚合物凝胶在蛋白鼻腔给药中的应用”(Witschi C. , Mrsuy R. J. In vitro evaluation of microparticles and polymer gelsfor use as nasal platforms for protein delivery. Pharm. Res. 1999, 16 (3) :382)一文中以牛血清白蛋白为模型药物,分别以淀粉、卡波姆等为粘附材料,通过喷雾干燥制成微粒,在体外用极化的Calu-3细胞评价粘附能力,结果发现淀粉粘附力较差。

[0004] 口服结肠靶向给药系统由于特别适用于在治疗夜间发作的哮喘、心绞痛、关节炎等疾病和治疗结肠疾病的药物以及多肽、蛋白质类药物的释放、吸收和利用而成为目前国际上最具发展前途的给药系统之一。近年来,结肠靶向给药系统在制剂学和靶向控释载体

材料等方面已经取得了很大进展,其中一些已经应用于临床,显示了可喜的前景。

[0005] 用于口服结肠靶向释药系统的生物粘附载体材料必须具备:(1) 在上消化道不被降解;(2) 在结肠环境中能够降解,且大部分药物能够通过载体释放;(3) 材料与结肠粘膜上皮细胞具有特定的粘附能力;(4) 载体材料与其降解产物对结肠粘膜无刺激和毒性作用。随着“生态环境生产”和“绿色消费”意识的萌发和兴起,天然生物降解的可再生高分子已成为药物给药系统设计、制备的基础,对其进行适当的物理、化学或生物改性,可以调整给药系统的控制释药行为,获得理想的给药系统。由于淀粉易被消化道中的淀粉酶降解,所以在目前国内外研究中,将淀粉作为生物粘附药物载体材料的应用主要集中在口腔粘膜、上消化道和鼻腔粘膜等非肠道给药系统中而不能用于口服结肠靶向释药系统中,并且现有的淀粉基生物粘附均缺乏特异性,即它们对相应的底物没有特异性,特别是在胃肠道给药中,这可能引起药物的过早失活,限制药物在特殊吸收部位的停留时间 (Gilles Ponchela, Juan-Manuel Irache. Specific and non-specific bioadhesive particulate systems for oral delivery to the gastrointestinal tract. *Adv. Drug Del. Rev.* 1998, 34 :191-219)。

[0006] 理想的口服结肠靶向给药系统的载体材料不仅需要具备较强的药物控释能力,而且还应和靶位具有较强的亲和能力以便提高药物的生物利用度,所以必须通过利用具有专一性粘附性能的载体材料,经控释技术,使药物口服后,不在上消化道释药,只有当药物转运到回盲部后,才开始崩解或释放载药微粒,并且载体在一定时间范围内粘附于结肠粘膜上皮细胞表面,药物以一定速率从载体内部释放出来,借此提高药物在特定部位浓度,继而提高药物生物利用度,达到靶向释药与粘附的双重目的。

[0007] 有关淀粉基结肠靶向特异性粘附载体材料的研究工作在国内外还未见报道。

## 发明内容

[0008] 为了解决上述现有淀粉基粘附材料的不足,本发明的首要目的是提供一种淀粉基结肠靶向特异性粘附载体材料。该淀粉基结肠靶向特异性粘附材料对结肠细胞具有良好的分子特异性,生物相容性好、安全无毒。

[0009] 本发明的另一目的是提供上述淀粉基结肠靶向特异性粘附材料的制备方法。

[0010] 本发明的再一目的是提供上述淀粉基结肠靶向特异性粘附材料在制备口服结肠靶向性药物中作为载体材料的应用。

[0011] 本发明的目的通过下述技术方案来实现:一种淀粉基结肠靶向特异性粘附材料,是在抗消化淀粉 (ZL 200310112540.0) 上偶联具有生物活性的伴刀豆球蛋白 A 而得的。

[0012] 本发明是在本申请人前一份专利“抗消化淀粉及其制备方法和应用 (ZL200310112540.0)”所制备的抗消化淀粉的基础上,通过戊二醛将抗消化淀粉分子上的羟基与伴刀豆球蛋白 A 的氨基偶联而成。

[0013] 上述淀粉基结肠靶向特异性粘附材料的制备方法,包括如下步骤:

[0014] 将含水量为 50 ~ 80% 的抗消化淀粉在温度 20 ~ 90°C, pH 为 2 ~ 5 的条件下,加入质量体积浓度为 1 ~ 10% (g/L, 以抗消化淀粉干基计) 的戊二醛活化淀粉的醇羟基,反应 0.25 ~ 6h 后,用磷酸缓冲液洗涤后,加入 0.5 ~ 5% 的伴刀豆球蛋白 A (w/w, 以抗消化淀粉干基计) 进行偶联,偶联反应的温度为 10 ~ 30°C, 偶联时间为 5 ~ 30h, 反应完全后得到

淀粉材料；淀粉材料用磷酸缓冲液离心洗涤后，然后加入乙醇胺钝化淀粉材料中未反应的活化基团，经离心洗涤后真空干燥，得到淀粉基结肠靶向特异性粘附材料。

[0015] 本发明得到的淀粉基结肠靶向特异性粘附材料可在制备多肽蛋白类生物大分子药物或治疗结肠疾病药物中应用，实现上述药物的结肠靶向粘附释放，提高药物的生物利用度和降低药物的毒副作用。

[0016] 所述淀粉基结肠靶向特异性粘附材料制备多肽蛋白类生物大分子药物或治疗结肠疾病药物是按下述方法进行：将多肽蛋白类生物大分子药物或治疗结肠疾病药物与淀粉基结肠靶向特异性粘附材料混匀后，以羟丙甲基纤维素（HPMC）水溶液为粘结剂，经造粒、干燥、压片制得载药的淀粉基结肠靶向特异性粘附片剂。

[0017] 本发明与现有技术相比，具有如下优点和有益效果：

[0018] (1) 本发明首次利用伴刀豆球蛋白A与结肠上皮细胞特异性吸附的特点，将伴刀豆球蛋白A通过戊二醛偶联于抗消化淀粉分子上的方法成功地制备出淀粉基结肠靶向特异性粘附载体材料，采用淀粉基结肠靶向特异性粘附材料作为口服结肠靶向控释给药系统的载体材料具有价廉易得，生物相容性好、本身安全无毒。

[0019] (2) 本发明采用了细胞粘附和酶解触发的复合结肠靶向定位技术，可以显著提高药物的结肠靶向性，在保证胃和小肠内的泄漏量较少的前提下，显著提高了药物在结肠的滞留时间，可使药物在结肠中的缓释时间延长至30～40h，药物释放度可达到90%以上，提高生物利用度。

## 具体实施方式

[0020] 下面结合实施例，对本发明作进一步地详细说明，但本发明实施方式并不仅限于此。

[0021] 实施例一

[0022] (1) 抗消化淀粉的制备：将淀粉和水在混合罐经机械搅拌混合，使水分质量百分含量控制在10～95%（w/w，以淀粉干基计）之间后在温度范围为30～140℃、压力范围为0.5～3MPa下改性处理0.1～4h；将处理后的物料输送到酶反应器中，用耐热α-淀粉酶和葡萄糖淀粉酶充分酶解后经离心、洗涤、过滤、干燥、粉碎后得到的抗消化淀粉。

[0023] (2) 淀粉基结肠靶向特异性粘附材料的制备：将上述制备的抗消化淀粉分散于50%（w/w，以抗消化淀粉干基计）的蒸馏水中，在温度20℃，pH为2的条件下，加入质量体积浓度为1%（g/L，以抗消化淀粉干基计）的戊二醛活化抗消化淀粉的醇羟基，反应0.25h后，用磷酸缓冲液充分洗涤后，加入0.5%的伴刀豆球蛋白A（w/w，以抗消化淀粉干基计）进行偶联，偶联反应的温度为10℃，偶联时间为5h，反应完全后得到淀粉材料；淀粉材料用磷酸缓冲液离心洗涤后，加入乙醇胺钝化淀粉材料中未反应的活化基团，经离心洗涤后真空干燥，得到白色粉末状的淀粉基结肠靶向特异性粘附材料。

[0024] 实施例二

[0025] 称量实施例一中制备的抗消化淀粉，分散于80%（w/w，以抗消化淀粉干基计）的蒸馏水中，在温度90℃，pH为5的条件下，加入质量体积浓度为10%（g/L，以抗消化淀粉干基计）的戊二醛活化抗消化淀粉的醇羟基，反应6h后，用磷酸缓冲液充分洗涤后，加入5%的伴刀豆球蛋白A（w/w，以抗消化淀粉干基计）进行偶联，偶联反应的温度为30℃，偶联时

间为 30h, 反应完全后得到淀粉材料; 淀粉材料用磷酸缓冲液离心洗涤后, 加入乙醇胺钝化淀粉材料中未反应的活化基团, 经离心洗涤后真空干燥, 得到白色粉末状的淀粉基结肠靶向特异性粘附材料。

[0026] 实施例三

[0027] 称量实施例一中制备的抗消化淀粉, 分散于 60% (w/w, 以抗消化淀粉干基计) 的蒸馏水中, 在温度 50°C, pH 为 3 的条件下, 加入质量体积浓度为 6% (g/L, 以抗消化淀粉干基计) 的戊二醛活化抗消化淀粉的醇羟基, 反应 4h 后, 用磷酸缓冲液充分洗涤后, 加入 3% 的伴刀豆球蛋白 A (w/w, 以抗消化淀粉干基计) 进行偶联, 偶联反应的温度为 20°C, 偶联时间为 20h, 反应完全后得到淀粉材料; 淀粉材料用磷酸缓冲液离心洗涤后, 加入乙醇胺钝化淀粉材料中未反应的活化基团, 经离心洗涤后真空干燥, 得到白色粉末状的淀粉基结肠靶向特异性粘附材料。

[0028] 实施例四

[0029] 以牛血清白蛋白为模型药物, 将药物 (牛血清白蛋白) 与实施例一中制备的淀粉基结肠靶向特异性粘附材料按质量比 1 : 9 的比例混匀后过 80 目筛, 重复三次后添加淀粉基结肠靶向特异性粘附材料干重 5% 的质量浓度为 10% 的羟丙甲基纤维素 (HPMC) 水溶液, 制软材, 过 20 目筛造粒, 然后于 50°C 烘箱内干燥 10min, 再过 18 目筛整粒, 经压片制得淀粉基牛血清白蛋白口服结肠靶向粘附片剂, 其在胃液、小肠液和结肠液中的释放性能如表 1 所示, 说明该淀粉基结肠靶向特异性粘附材料具有口服结肠靶向控释载药的效果。

[0030] 表 1

[0031]	BSA 的释放度(%)			
	胃(2h)	小肠(6h)	结肠(18h)	结肠(30h)
	4.2	9.1	60.3	94.1

[0032] 实施例五

[0033] 以 5-氨基水杨酸为模型药物, 将药物 (5-氨基水杨酸) 与实施例二中制备的淀粉基结肠靶向特异性粘附材料按 1 : 9 的比例混匀后过 80 目筛, 重复三次后添加淀粉基结肠靶向特异性粘附材料干重 5% 的质量浓度为 10% 的羟丙甲基纤维素 (HPMC) 水溶液, 制软材, 过 20 目筛造粒, 然后于 50°C 烘箱内干燥 10min, 再过 18 目筛整粒, 经压片制得淀粉基 5-氨基水杨酸口服结肠靶向粘附片剂, 其在胃液、小肠液和结肠液中的释放性能如表 2 所示, 说明淀粉基结肠靶向特异性粘附材料具有口服结肠靶向控释载药的效果。

[0034] 表 2

[0035]	5-ASA 的释放度(%)			
	胃(2h)	小肠(6h)	结肠(20h)	结肠(40h)
	3.4	7.3	62.3	96.2

[0036] 实施例六

[0037] 分别以 5-氨基水杨酸和牛血清白蛋白为模型药物, 将药物 (5-氨基水杨酸和牛血清白蛋白) 与实施例三中制备的淀粉基结肠靶向特异性粘附材料按 1 : 9 的比例混匀后过

80 目筛,重复三次后添加淀粉基结肠靶向特异性粘附材料干重 5% 的质量浓度为 10% 的羟丙甲基纤维素 (HPMC) 水溶液,制软材,过 20 目筛造粒,然后于 50℃烘箱内干燥 10min,再过 18 目筛整粒,经压片分别制得淀粉基 5-氨基水杨酸口服结肠靶向粘附片剂和淀粉基牛血清白蛋白口服结肠靶向粘附片剂,其在胃液、小肠液的总释放率分别为 9.5% 和 10.2%,结肠中的 40h 后总释放率分别达到 90.1% 和 91.6%,说明淀粉基结肠靶向特异性粘附材料具有口服结肠靶向控释载药的效果。

[0038] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。