

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 47/42 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610087254.7

[43] 公开日 2007年12月19日

[11] 公开号 CN 101088564A

[22] 申请日 2006.6.15

[21] 申请号 200610087254.7

[71] 申请人 李 潮

地址 100036 北京市海淀区翠微路颐源居 18
楼 6 单元 102 室

[72] 发明人 李 潮

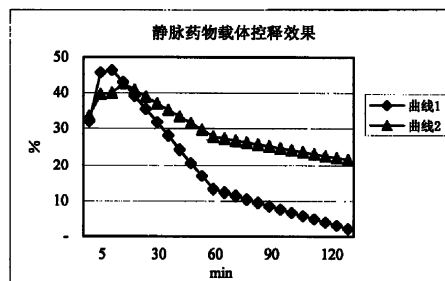
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

[54] 发明名称

一种静脉药物载体材料及其制法

[57] 摘要

本发明涉及静脉药物载体材料及其制法。为减缓药物从血液中被快速清除，是一种自身无药理作用，可用于制备静脉药物控释载体的材料。它以明胶为基材。制法是首先将明胶在酶溶液中降解，再用交联剂进行交联，经提纯和干燥形成材料。本材料对静脉药物具有控释效果，材料自身无毒，来源广泛，成本低廉，工艺简明，设备规范。



- 1 一种静脉药物载体材料，其特征是，明胶经降解后进行交联，形成材料。
- 2 根据权利要求1的一种静脉药物载体材料，其特征是，所说的明胶为国家食品药品添加剂明胶质量标准中分类为硬性、中硬性、中性和软性其中的一种。
- 3 一种静脉药物载体材料的制法，其特征是，
 - 3.1 将明胶按照 0.1%~30%重量百分数配制成水溶液；
 - 3.2 按照明胶与蛋白降解酶的重量比例为 100:0.1~10，将蛋白酶加入明胶溶液进行降解；
 - 3.3 将交联剂按照 0.1%~30%重量百分数配制成水溶液。按照明胶与交联剂的重
量比例为 100:0.1~20，将交联剂水溶液加入明胶降解液进行交联反应；
 - 3.4 交联反应产物经干燥而形成材料。
- 4 根据权利要求3的一种静脉药物载体材料的制法，其特征是，所说的蛋白酶可
以是木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶或中性蛋白酶其中的一种或几种的组合；
- 5 根据权利要求3的一种静脉药物载体材料的制法，其特征是，所说的交联剂可
以是戊二醛、环氧氯丙烷或碳化二亚胺其中的一种。
- 6 根据权利要求3的一种静脉药物载体材料的制法，其特征是，降解反应在 10~60
℃进行 1-24 小时。
- 7 根据权利要求3的一种静脉药物载体材料的制法，其特征是，交联反应在
-20~30℃进行 1-24 小时。
- 8 根据权利要求3的一种静脉药物载体材料的制法，其特征是，干燥在-80~30
℃进行 6-48 小时。

一种静脉药物载体材料及其制法

（一）技术领域

本发明涉及药物辅料材料，属于材料自身无药理作用，可以减缓蛋白药物从血液中被快速清除的药物载体材料及其制造方法。

（二）技术背景

有些静脉注射药物具有肯定的治疗作用，但是由于在给药后药物血浓度快速的上升和降低，造成药物在治疗浓度水平维持时间短暂，治疗效果受限；同时，由于血浓度升高引起副作用的风险却由此而增加。这类药物的动力学特征明显地阻碍了其临床应用。

为了减少药物血浓度过高所引发的风险，目前在临床治疗中的主要预防措施是控制给药量，但其代价是治疗效果降低。

研制同时具有良好的药理作用和良好的动力学特征的新药需要相当长的时间。

作为另外一种解决方法，可以将这类药物与特定的药物载体相结合，从而使药物在血液中的浓度变化由药物载体所控制，可以提高药物的治疗效果和降低药物的副作用。通过药物载体以改变药物动力学已经在药物研究和药物临床应用两大领域取得了成功经验，并且已成为未来发展的趋势。

目前临床已有的药物载体材料主要由聚酯材料合成。N.Kumar 等人在“Advanced drug delivery reviews 53(2001) 23-44, Biodegradable block copolymers”的文章中介绍了聚酯材料作为药物载体的应用。由于其安全性仍在研究之中，因而应用范围受到限制。

采用明胶降解产物作为静脉药物载体材料是因为明胶由天然氨基酸构成，自身无毒，其降解产物亦无毒，来源广泛，加工简便，已有长期的医学使用史，易为公众普遍接受。明胶降解产物制成的静脉药物载体材料，便于同药物结合，便于控制药物释放。

（三）发明内容

本发明的目的在于研制出一种新型的静脉药物载体材料，克服上述已有材料的不足。

本发明的另一个目的是研究这种静脉药物载体材料的制备方法。

本发明的一种静脉药物载体材料，由明胶经降解后进行交联，形成材料。

所说的明胶为国家食品药品添加剂明胶质量标准中分类为硬性、中硬性、中性和软性其中的一种。

本发明的一种静脉药物载体材料的制法是：

- 1) 将明胶按照 0.1%~30%重量百分数配制成水溶液。
- 2) 按照明胶与蛋白降解酶的重量比例为 100:0.1~10，将蛋白酶加入明胶溶液进行降解。
- 3) 将交联剂按照 0.1%~30%重量百分数配制成水溶液。按照明胶与交联剂重量比例为 100:0.1~20，将交联剂水溶液加入明胶降解液进行交联反应。
- 4) 交联反应物经干燥而形成材料。

所说的蛋白酶可以是木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶或中性蛋白酶其中的一种或几种的组合；

所说的交联剂可以是戊二醛、环氧氯丙烷或碳化二亚胺其中的一种。

降解反应在 10~60℃进行 1-24 小时。

交联反应在-20~30℃进行 1-24 小时。

交联产物在-80~30℃进行 6-48 小时干燥，形成材料。

本发明的一种静脉药物载体材料及其制法的优点是：

- 1) 本发明的静脉药物载体材料具有药物控释作用，见图 1。
- 2) 本发明的静脉药物载体材料自身无溶血、无凝血、无纤维蛋白溶解作用。
- 3) 本发明的静脉药物载体材料由天然氨基酸构成，自身无毒，降解产物也无毒。
- 4) 本发明的静脉药物载体材料来源广泛易得，成本低廉，制备工艺简明，设备规范，易于掌握。

(四) 附图说明

图 1 本发明的静脉药物载体材料对尿激酶纤溶作用的影响。

图中，纵坐标为纤溶率（单位：%），横坐标为时间（单位：min）。

曲线 1 为单纯尿激酶的动态纤溶率。

曲线 2 为载体—尿激酶复合物的动态纤溶率。

图 2 是本发明实施例 2 的静脉药物载体控释效果图。

图中，纵坐标为纤溶率（单位：%），横坐标为时间（单位：min）。

曲线 1 为单纯尿激酶的动态纤溶率。

曲线 2 为载体—尿激酶复合物的动态纤溶率。

图 3 是本发明实施例 3 的静脉药物载体控释效果图。

图中，纵坐标为纤溶率（单位：%），横坐标为时间（单位：min）。

曲线 1 为单纯尿激酶的动态纤溶率。

曲线 2 为载体—尿激酶复合物的动态纤溶率。

动态纤溶率的测定依据医疗器械生物学评价标准实验指南（主编郝和平，中国标准出版社，2000 年）92-93 页所述的基本方法，并进行相应调整。

1 测定所用的材料

- 1) 试验动物为家兔，体重 2~2.5kg
- 2) 氯化钙（CaCl₂）0.025mol/L 溶液
- 3) 蒸馏水
- 4) 尿激酶（UK）800 单位/ml 溶液
- 5) 载体—尿激酶（CGUK）3% 溶液

2 实验步骤

- 1) 用含 ACD 抗凝剂的注射器从家兔静脉取血，ACD 与血体积比为 1:4。取血样 0.2ml 加入试管，加入蒸馏水 50ml，于 540nm 波长进行分光光度计测定，作为阳性值。
- 2) 用含 ACD 抗凝剂的注射器从家兔静脉取血，血样 0.2ml 加入试管，加入氯化钙 0.2ml，静置 20min，形成血栓。加入蒸馏水 50ml，于 540nm 波长进行分光光度计测定，作为阴性值。
- 3) 经静脉将 UK 注入对照组家兔，将 CGUK 注入试验组家兔，分别在 5min、30min、60min 和 120min 用含 ACD 抗凝剂的注射器从静脉取血，加入试管，每试管 0.2ml。向试管中加入氯化钙 0.2ml，静置 20min，形成血栓。向试管中加入蒸馏水 50ml，于 540nm 波长进行分光光度计测定，分别得出对照组 UK 试验值和试验组 CGUK 试验值。

3 数据处理

- 1) 计算纤溶率：纤溶率 = (试验值 - 阴性值) / (阳性值 - 阴性值) × 100%。
- 2) 绘制动态纤溶率曲线图：以纤溶率作为纵坐标，以时间作为横坐标绘制曲线图。

(五) 具体实施方式

用以下非限定性实施例对本发明的静脉药物载体材料及其制作方法作进一步的说明，会有助于对本发明及其效果有更好的了解。本发明的保护范围由权利要求书来决定。

实施例 1

本实施例的静脉药物载体材料由市售明胶（温州华宝明胶有限公司）为基材而制成。

其制备方法是：

- 1) 将明胶按照 3%重量百分数配制成水溶液；
- 2) 按照明胶与蛋白降解酶的重量比例为 100:1，将中性蛋白酶加入明胶溶液，在 50℃进行降解 60min；
- 3) 按照明胶与交联剂的重量比例为 100:2，将戊二醛水溶液加入明胶降解液，在 25℃进行交联反应 20h；
- 4) 交联反应产物经过滤后在 45℃干燥 20h 而形成材料。

用上述方法制备的材料与尿激酶混合配制溶液作为试验组注射液，用单纯尿激酶配制溶液作为对照组注射液，经静脉分别注入试验组家兔和对照组家兔，并于 5min、30min、60min 和 120min 自静脉取血，测定动态纤溶率。测定结果见图 1 的曲线 1 和曲线 2。

从图中可以看出本实施例的静脉药物载体材料具有良好的控释作用。

实施例 2

其方法和设备基本同实施例 1，唯不同的是本实施例的明胶按照 5%重量百分数配制成水溶液；交联剂采用碳化二亚胺溶液，在 5℃进行交联反应 12h。动态纤溶率测定结果见图 2 的曲线 1 和曲线 2。

图 2 动态纤溶率

曲线 1 为单纯尿激酶的动态纤溶率。

曲线 2 为载体—尿激酶复合物的动态纤溶率。

从图中可以看出本实施例的静脉药物载体材料具有良好的控释作用。

实施例 3

其方法和设备基本同实施例 1，唯不同的是本实施例的明胶按照 5%重量百分数配制成水溶液；交联剂采用碳化二亚胺溶液，在 15℃进行交联反应 18h。动态纤溶率测定结果见图 3 的曲线 1 和曲线 2。

图 3 动态纤溶率

曲线 1 为单纯尿激酶的动态纤溶率。

曲线 2 为载体—尿激酶复合物的动态纤溶率。

从图中可以看出本实施例的静脉药物载体材料具有良好的控释作用。

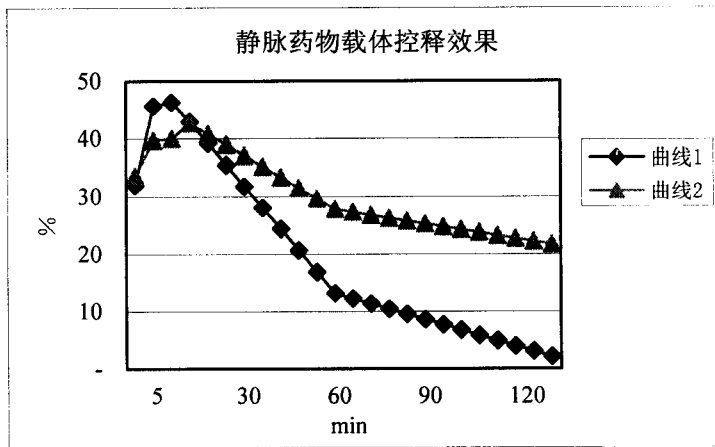


图 1

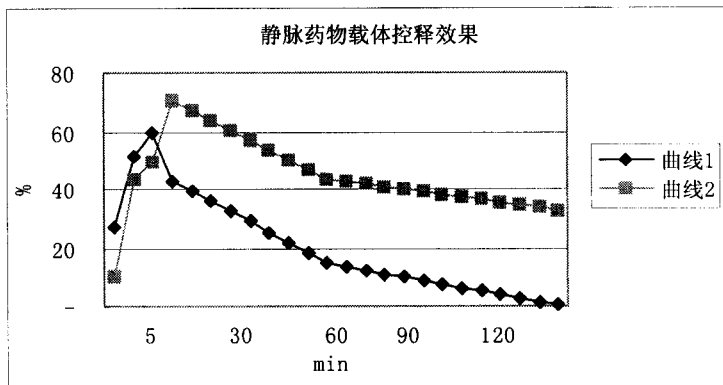


图 2

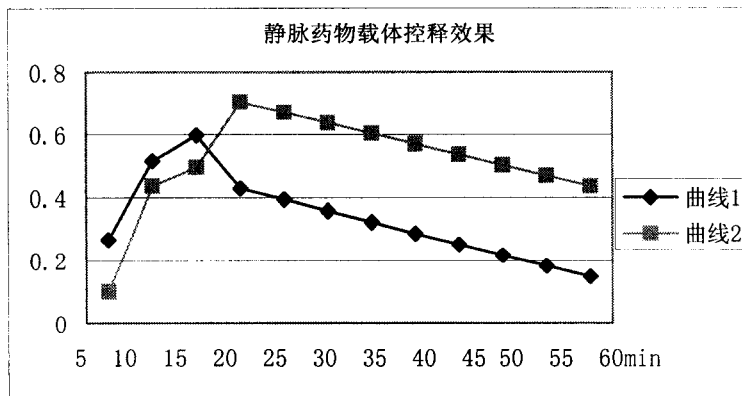


图 3