



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115501173 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 09

(21) 申请号 202211056003.8

A61K 31/277 (2006.01)

(22) 申请日 2022.08.31

A61K 31/517 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 45/00 (2006.01)

申请公布号 CN 115501173 A

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

(43) 申请公布日 2022.12.23

A61K 47/42 (2017.01)

(73) 专利权人 四川大学

A61K 47/59 (2017.01)

地址 610000 四川省成都市一环路南一段
24号

A61K 47/61 (2017.01)

A61K 47/64 (2017.01)

(72) 发明人 郭俊凌 尚娇娇 潘界舟

(56) 对比文件

(74) 专利代理机构 成都其知创新专利代理事务

CN 110448722 A, 2019.11.15

所(普通合伙) 51326

CN 114191605 A, 2022.03.18

CN 114276562 A, 2022.04.05

专利代理师 范忠华

审查员 毛骥

(51) Int. Cl.

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

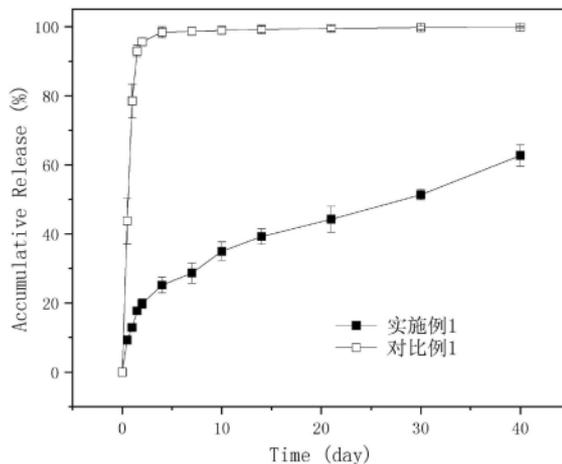
权利要求书1页 说明书5页 附图7页

(54) 发明名称

一种基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统,其包括水凝胶基质和超分子填充物,所述超分子填充物为天然生物基高分子与金属离子的络合物;所述天然生物基高分子选自天然多酚、多巴胺及其衍生物、多糖类生物物质、蛋白质类生物物质中的一种。所述水凝胶基质为壳聚糖、羧甲基壳聚糖、海藻酸钠、羧甲基纤维素、透明质酸、胶原、明胶、琼脂糖中的一种。所述金属离子为Al、Fe、Zn、Mn、Ni、Co、V的阳离子中的一种。本发明通过在水凝胶中原位形成基于天然生物基高分子的超分子填充物,用于调控水凝胶孔隙以及与不同药物都能产生相互作用,从而调节药物的释放速率;采用的超分子填充物由天然生物物质构成,成本低廉,且无毒副作用。



1. 一种基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统,其特征在于,包括水凝胶基质和超分子填充物,所述超分子填充物为天然生物基高分子与金属离子的络合物;所述天然多酚选自杨黑荆树皮单宁、单宁酸、儿茶素没食子酸酯中的一种;所述金属离子为Al、Fe、Zn的阳离子中的一种;所述水凝胶基质为壳聚糖、羧甲基壳聚糖、海藻酸钠、明胶中的一种;所述多级孔隙水凝胶药物缓释系统的制备方法,步骤如下:

S1、将金属盐水溶液与天然生物基高分子溶液充分混合,调节pH值到7.0,充分反应,得到超分子填充物;

S2、将水凝胶基质溶于去离子水中,然后加入超分子填充物,搅拌均匀后加入药物,充分搅拌混合;所述药物选自利多卡因、维拉帕米、特拉唑嗪中的任意一种;超分子填充物与水凝胶基质的重量比为1:(5-10);

S3、向步骤S2得到的溶液中加入交联剂,剧烈搅拌均匀后,静置交联,得到凝胶,即为多级孔隙水凝胶药物缓释系统;所述交联剂为氯化钙、戊二醛、京尼平、双磺基琥珀酰亚胺辛二酸酯中的一种。

2. 如权利要求1所述的基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统,其特征在于,步骤S2具体是,将水凝胶基质加入去离子水中,加热至50℃,搅拌,待水凝胶基质溶解后,加入超分子填充物,搅拌均匀后降温至25℃,再加入药物。

一种基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物递送技术领域,尤其是一种基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统及其制备方法。

背景技术

[0002] 水凝胶是一种特别吸引人的药物递送系统,已用于许多医学分支,包括心脏病学、肿瘤学、免疫学、伤口愈合等。水凝胶是一种以物理或化学交联而成的具有三维网状结构的高分子材料,其以水为分散介质,能吸收大量水而溶胀并保持其结构的稳定。其高含水量(通常为70-99%)提供了与生物组织相似的物理特性,并赋予水凝胶优异的生物相容性和封装亲水性药物的能力。此外,由于水凝胶通常在水溶液中制备,因此将药物在暴露于有机溶剂时变性和聚集的风险降至最低。交联的聚合物网络使水凝胶呈固体状,并且它们可以具有可调节的机械性能。例如,水凝胶的刚度可以从0.5KPa调节到5MPa,使其与人体不同部位的软组织相匹配。

[0003] 然而,水凝胶由于其内部的孔径远远大于药物分子的流体力学体积,药物通过水凝胶释放时往往存在爆发释放的情况。过快过早的释放药物会导致短时间内积累过高的药物浓度,可能导致一系列的副反应,并影响最终的疗效。通过调节水凝胶结构,如在水凝胶内部网络修饰与药物可产生相互作用的活性基团,或者是调控水凝胶孔隙结构,可以使得特定的水凝胶结构能够控释某些种类的药物。但是这种高度特异性的结构设计使得水凝胶临床设计和转化的成本高昂。因此,通过构建新型的通用型水凝胶药物递送系统来达到不同种类药物的持续稳定释放具有很大的应用前景。

发明内容

[0004] 本发明的目的是针对现有的水凝胶孔隙结构调控方法存在的临床设计和转化成本高昂的问题,本发明提供一种通用型的基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统及其制备方法,可以达到不同种类药物的持续稳定释放。

[0005] 本发明提供的基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统,包括水凝胶基质和超分子填充物。所述超分子填充物为天然生物基高分子与金属离子的络合物。所述天然生物基高分子选自天然多酚、多巴胺及其衍生物、多糖类生物物质、蛋白质类生物物质中的一种。可用于该体系进行控制释放的药物为小分子药物,多肽类药物,蛋白质类药物,或者核酸类药物。

[0006] 其中,所述水凝胶基质为壳聚糖、羧甲基壳聚糖、海藻酸钠、羧甲基纤维素、透明质酸、胶原、明胶、琼脂糖中的一种。

[0007] 所述天然多酚选自杨梅单宁、柿子单宁、黑荆树皮单宁、落叶松单宁、单宁酸、鞣花酸、表没食子儿茶素没食子酸酯、儿茶素没食子酸酯、花青素、儿茶素中的一种。所述多糖类生物物质选自壳聚糖、羧甲基壳聚糖、纤维素、羧甲基纤维素、透明质酸中的一种。所述蛋白质

类生物物质为明胶或胶原。

[0008] 所述金属离子为生物相容性良好的Al、Fe、Zn、Mn、Ni、Co、V的阳离子中的一种。

[0009] 优选的是,超分子填充物与水凝胶基质的重量比为1:(5-10)。

[0010] 本发明的这种基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统可以使用的药物有,利多卡因、维拉帕米、特拉唑嗪、阿霉素、万古霉素、胰岛素、核酸适配体AS1411、白介素-6,白介素-10。

[0011] 本发明的水凝胶药物缓释系统,包括用于基于天然生物基的水凝胶基质和用于调控水凝胶孔隙以及与不同药物都能产生相互作用的基于天然生物基高分子的超分子填充物。这些相互作用主要是通过这一类基于天然生物基高分子的超分子填充物上的酚羟基与水凝胶分子链的多重相互作用实现的,这些相互作用包括亲水相互作用,氢键, π - π 堆叠,静电相互作用,金属络合等。

[0012] 上述基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统,步骤如下:

[0013] S1、将金属盐水溶液与天然生物基高分子溶液充分混合,调节pH值到7.0,充分反应,得到超分子填充物。

[0014] S2、将水凝胶基质溶于去离子水中,然后加入超分子填充物,搅拌均匀后加入药物,充分搅拌混合。所述药物可以是利多卡因、维拉帕米、特拉唑嗪、阿霉素、万古霉素、胰岛素、核酸适配体AS1411、白介素-6,白介素-10中的一种。

[0015] S3、向步骤S2得到的溶液中加入交联剂,剧烈搅拌均匀后,静置交联,得到凝胶。所述交联剂为氯化钙、戊二醛、京尼平、双磺基琥珀酰亚胺辛二酸酯中的一种,或碳酸钙和葡萄糖酸内酯的复合物。

[0016] 优选的是步骤S1中采用氢氧化钠水溶液或者PBS缓冲液调节pH到7.0。

[0017] 优选的是,步骤S2具体为:将水凝胶基质加入去离子水中,加热至50℃,搅拌,待水凝胶基质溶解后,加入超分子填充物,搅拌均匀后降温至25℃,再加入药物。

[0018] 与现有技术相比,本发明的有益之处在于:

[0019] (1) 本发明在水凝胶中原位形成基于天然生物基高分子的超分子填充物,用于调控水凝胶孔隙以及与不同药物都能产生相互作用,从而调节药物的释放速率。具体的是,超分子填充物能与药物分子之间形成 π - π 相互作用,氢键,静电相互作用,亲水相互作用、金属络合等多重相互作用,从而通过化学键结合,降低药物分子的释放速率,达到控制药物释放的效果。此超分子填充物由天然生物物质构成,成本低廉,且无毒副作用。

[0020] (2) 本发明提供的基于天然生物基高分子的超分子填充物,在水凝胶中能够形成多级尺度的孔隙结构,包括此填充物本身的微孔结构,填充物纳米颗粒之间的中孔结构,填充物与水凝胶网络结构之间的大孔结构,多级孔隙结构给不同分子量的药物分子提供了相应的扩散通道,因此能够同时控释不同分子量的药物体系。

[0021] (3) 本发明基于天然生物基高分子的超分子填充物在水凝胶结构中形成的多级尺度的孔隙结构能够极大的增加水凝胶内部网络的曲折度和复杂程度,从而提高药物分子在水凝胶内部扩散时所需要的扩散路径,从而控制药物分子的释放速率。

[0022] (4) 本发明制备得到的基于天然生物物质的水凝胶药物缓释系统,其中装载的药物能够完全避免前24h内的药物爆发释放,平均每天的药物累积释放量低于10%。

[0023] (5) 本发明制备方法简单,有利于实现低成本的工业生产,所用材料为天然生物基

材料,具有很高的安全性,所得到的水凝胶能在运输和储层过程中维持结构稳定,适合用于水凝胶药物递送领域。

[0024] 本发明的其它优点、目标和特征将部分通过下面的说明体现,部分还将通过对本发明的研究和实践而为本领域的技术人员所理解。

附图说明

- [0025] 图1、实施例1制备的基于天然生物基高分子的超分子填充物的TEM图。
[0026] 图2、实施例1制备的基于天然生物基高分子的超分子填充物的孔径分布图。
[0027] 图3、实施例1制备的水凝胶和对比例1的水凝胶的药物释放实验结果。
[0028] 图4、实施例2制备的水凝胶和对比例2的水凝胶的药物释放实验结果。
[0029] 图5、实施例3制备的基于天然生物基高分子的超分子填充物的水凝胶的孔径分析图。
[0030] 图6、实施例3制备的水凝胶和对比例3的水凝胶的药物释放实验结果。
[0031] 图7、实施例4制备的水凝胶和对比例4制备的水凝胶的扫描电子显微镜对比图。
[0032] 图8、实施例4制备的水凝胶和对比例4的水凝胶的药物释放实验结果。

具体实施方式

[0033] 以下结合附图对本发明的优选实施例进行说明,应当理解,此处所描述的优选实施例仅用于说明和解释本发明,并不用于限定本发明。

[0034] 实施例1

[0035] 一种基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统的制备方法,步骤如下:

[0036] 在30℃,1mL单宁酸(40mg/mL)和1mL六水合硫酸铁溶液(10mg/mL)混合均匀,静置10min后,加入50μL氢氧化钠溶液(1mol/L),使得单宁酸和铁离子络合自组装完成。用离心机在10000r/min下离心后,取沉淀部分冷冻干燥,得到基于天然生物基高分子的超分子填充物,用TEM观察其形貌,并用BET测试其孔径,测试结果见图1和图2。通过图1和2可以看到,单宁酸和铁离子形成的基于天然生物基高分子的超分子填充物,其粒径在20nm左右,而其孔径分布在2-8nm,这个尺寸的孔径适合小分子药物的扩散;之后在三口烧瓶中按照顺序依次加入5g海藻酸钠、100g去离子水,保持搅拌加热至50℃,搅拌30分钟待海藻酸钠溶解后,加入1g基于天然生物基高分子的超分子填充物,搅拌均匀后降温至25℃,加入0.1g无水碳酸钙,搅拌均匀,再在反应容器中加入药物0.5g,这里使用盐酸利多卡因药物;产物中加入0.5g葡萄糖酸内酯,剧烈搅拌,并将混合物移入模具中,静置交联;将成形的块状凝胶脱模即可得到基于天然生物基高分子的超分子填充物的水凝胶。

[0037] 对比例1:在实施例1的基础上,制备没有掺杂基于天然生物基高分子的超分子填充物的水凝胶释放盐酸利多卡因作为对比样。对比样制备方法:

[0038] 在三口烧瓶中按照顺序依次加入5g海藻酸钠、100g去离子水,保持搅拌加热至50℃,搅拌30分钟待海藻酸钠溶解,降温至25℃,加入0.1g无水碳酸钙,搅拌均匀,再在反应容器中加入药物0.5g,这里使用盐酸利多卡因药物;产物中加入0.5g葡萄糖酸内酯,剧烈搅拌,并将混合物移入模具中,静置交联;将成形的块状凝胶脱模即可得到常规的水凝胶作为对比样。

[0039] 将10g实施例1制备的水凝胶和对比例1的水凝胶分别置入500mLPBS缓冲液中,每

天取1mL上清液通过HPLC检查药物释放情况,结果如图3所示。实验结果证明,本发明的基于天然生物质的药物释放水凝胶能够有效缓释小分子亲水药物。

[0040] 实施例2

[0041] 一种基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统的制备方法,步骤如下:

[0042] 在30℃,1mL单宁酸(40mg/mL)和1mL氯化铝溶液(10mg/mL)混合均匀,静置10min后,加入50 μ L氢氧化钠溶液(1mol/L),使得单宁酸和铝离子络合自组装完成。用离心机在10000r/min下离心后,取沉淀部分冷冻干燥,得到基于天然生物基高分子的超分子填充物;之后在三口烧瓶中按照顺序依次加入10g明胶、100g去离子水,保持搅拌加热至50℃,搅拌30分钟待明胶溶解后,加入1g基于天然生物基高分子的超分子填充物,搅拌均匀后降温至25℃,再在反应容器中加入药物0.5g,这里使用盐酸特拉唑嗪药物;产物中加入0.2g京尼平,剧烈搅拌,并将混合物移入模具中,静置交联;将成形的块状凝胶脱模即可得到基于天然生物质的药物释放水凝胶。

[0043] 对比例2:在实施例2的基础上,制备没有掺杂基于天然生物基高分子的超分子填充物的水凝胶释放盐酸特拉唑嗪作为对比样。对比样制备方法:

[0044] 在三口烧瓶中按照顺序依次加入10g明胶、100g去离子水,保持搅拌加热至50℃,搅拌30分钟待明胶溶解,降温至25℃,再在反应容器中加入药物0.5g,这里使用盐酸特拉唑嗪药物;产物中加入0.2g京尼平,剧烈搅拌,并将混合物移入模具中,静置交联;将成形的块状凝胶脱模即可得到常规的水凝胶作为对比样。

[0045] 将10g实施例2制备的水凝胶和对比例2的水凝胶分别置入500mLPBS缓冲液中,每天取1mL上清液通过HPLC检查药物释放情况,结果如图4所示。实验结果证明,本发明的基于天然生物质的药物释放水凝胶能够有效缓释小分子亲水药物。

[0046] 实施例3

[0047] 一种基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统的制备方法,步骤如下:

[0048] 在30℃,1mL儿茶素没食子酸酯(20mg/mL)和1mL六水合硫酸铁溶液(10mg/mL)混合均匀,静置10min后,加入20 μ L氢氧化钠溶液(1mol/L),使得单宁酸和铝离子络合自组装完成。用离心机在10000r/min下离心后,取沉淀部分冷冻干燥,得到基于天然生物基高分子的超分子填充物。之后在三口烧瓶中按照顺序依次加入8g羧甲基壳聚糖、100g去离子水,保持搅拌加热至50℃,搅拌30分钟待羧甲基壳聚糖溶解后,加入1g基于天然生物基高分子的超分子填充物,搅拌均匀后降温至25℃,再在反应容器中加入药物0.5g,这里使用盐酸伊利替康药物;产物中加入0.2g京尼平,剧烈搅拌,并将混合物移入模具中,静置交联;将成形的块状凝胶脱模即可得到基于天然生物质的药物释放水凝胶。取一份基于天然生物质的药物释放水凝胶,冷冻干燥后,用自动压汞仪测试对其进行孔径分析,结果见图5。通过图5可以看到,水凝胶在10nm-20nm处有孔隙存在,这些孔隙为基于天然生物基高分子的超分子填充物之间的孔隙,符合本发明的关于本基于天然生物质的药物释放水凝胶的多重孔隙理论。

[0049] 对比例3:在实施例3的基础上,制备没有掺杂基于天然生物基高分子的超分子填充物的水凝胶释放盐酸伊利替康作为对比样。对比样制备方法:

[0050] 在三口烧瓶中按照顺序依次加入8g羧甲基壳聚糖、100g去离子水,保持搅拌加热至50℃,搅拌30分钟待羧甲基壳聚糖溶解,降温至25℃,再在反应容器中加入药物0.5g,这里使用盐酸伊利替康药物;产物中加入0.2g京尼平,剧烈搅拌,并将混合物移入模具中,静

置交联;将成形的块状凝胶脱模即可得到基于天然生物质的药物释放水凝胶。

[0051] 将10g实施例3制备的水凝胶和对比例3的水凝胶分别置入500mLPBS缓冲液中,每天取1mL上清液通过HPLC检查药物释放情况,结果如图6所示。

[0052] 实施例4

[0053] 一种基于天然多酚的多级孔隙水凝胶药物缓释系统的制备方法,步骤如下:

[0054] 在30℃,1mL黑荆树皮单宁(40mg/mL)和1mL氯化锌溶液(10mg/mL)混合均匀,静置10min后,加入20μL氢氧化钠溶液(1mol/L),使得黑荆树皮单宁和锌离子络合自组装完成。用离心机在10000r/min下离心后,取沉淀部分冷冻干燥,得到基于天然生物基高分子的超分子填充物;之后在三口烧瓶中按照顺序依次加入8g羧甲基壳聚糖、100g去离子水,保持搅拌加热至50℃,搅拌30分钟待海藻酸钠溶解后,加入1g基于天然生物基高分子的超分子填充物,搅拌均匀后降温至25℃,再在反应容器中加入药物0.5g,这里使用维拉帕米药物;产物中加入0.2g京尼平,剧烈搅拌,并将混合物移入模具中,静置交联;将成形的块状凝胶脱模即可得到基于天然生物质的药物释放水凝胶,并对其进行冷冻干燥。

[0055] 对比例4:在实施例4的基础上,用同样的方法制备一份没有添加基于天然生物基高分子的超分子填充物的常规水凝胶。制备方法:在三口烧瓶中按照顺序依次加入8g羧甲基壳聚糖、100g去离子水,保持搅拌加热至50℃,搅拌30分钟待海藻酸钠溶解,降温至25℃,再在反应容器中加入药物0.5g,这里使用维拉帕米药物;产物中加入0.2g京尼平,剧烈搅拌,并将混合物移入模具中,静置交联;将成形的块状凝胶脱模即可得到常规的药物释放水凝胶,并对其进行冷冻干燥。

[0056] 用扫描电子显微镜对实施例4制备的水凝胶和对比例4制备的水凝胶进行孔径分析,结果见图7。通过图7可以看到,水凝胶在加入天然生物基高分子的超分子填充物后,孔隙明显收缩,证明了天然生物基高分子的超分子填充物对水凝胶的孔隙调控作用。

[0057] 将10g实施例4制备的水凝胶和对比例4的水凝胶分别置入500mLPBS缓冲液中,每天取1mL上清液通过HPLC检查药物释放情况,结果如图8所示。

[0058] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例而已,并非对本发明作任何形式上的限制,虽然本发明已以较佳实施例揭露如上,然而并非用以限定本发明,任何熟悉本专业的技术人员,在不脱离本发明技术方案范围内,当可利用上述揭示的技术内容作出些许更动或修饰为等同变化的等效实施例,但凡是未脱离本发明技术方案的内容,依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与修饰,均仍属于本发明技术方案的范围。

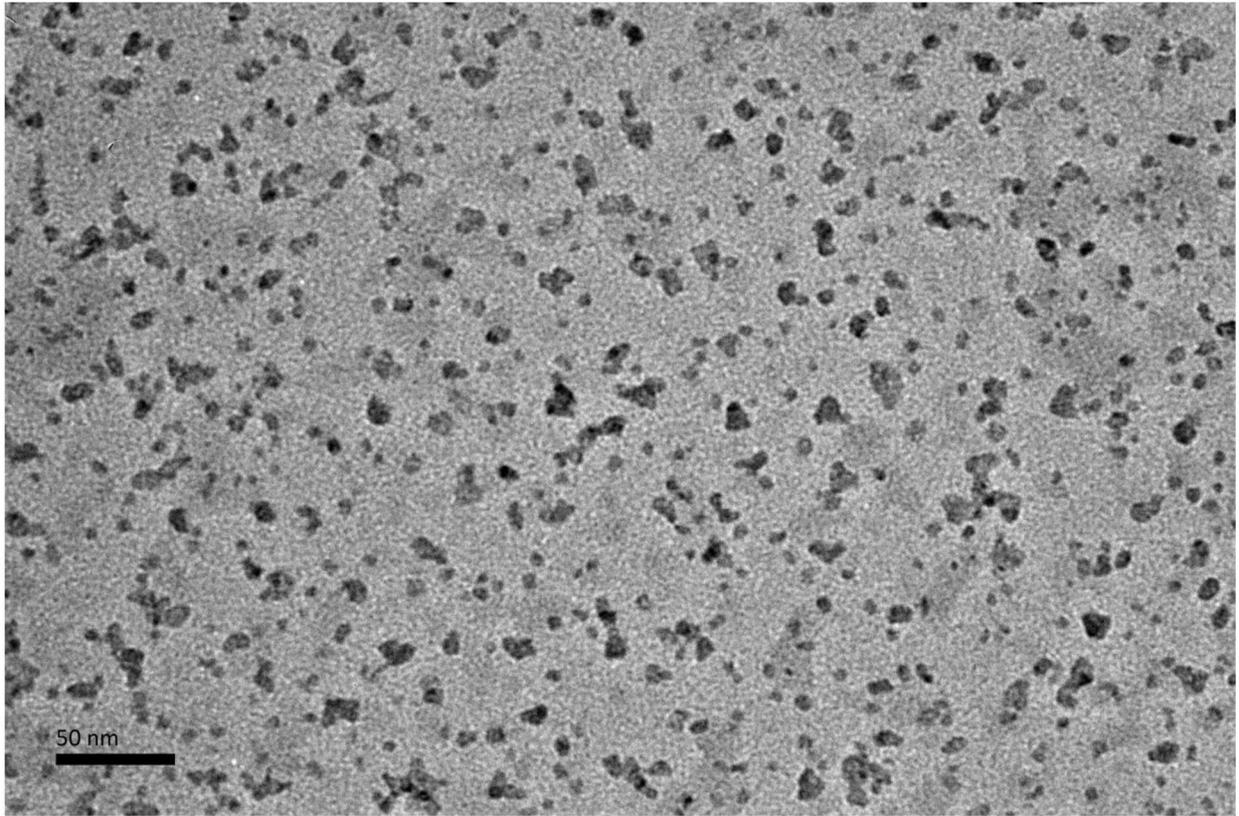


图1

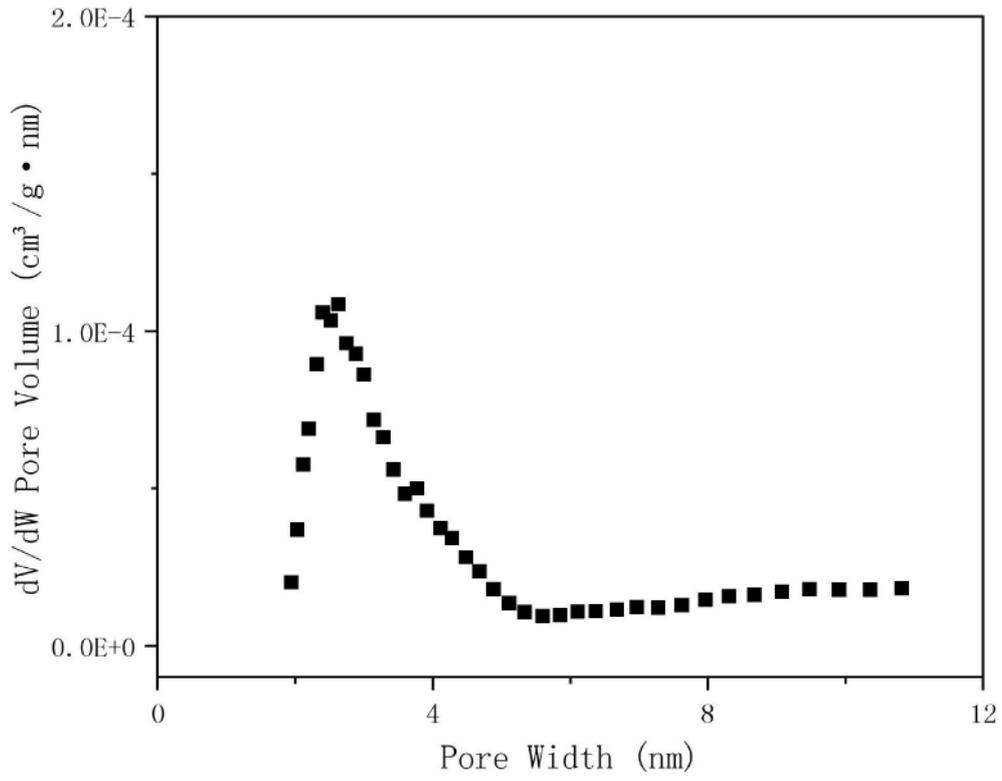


图2

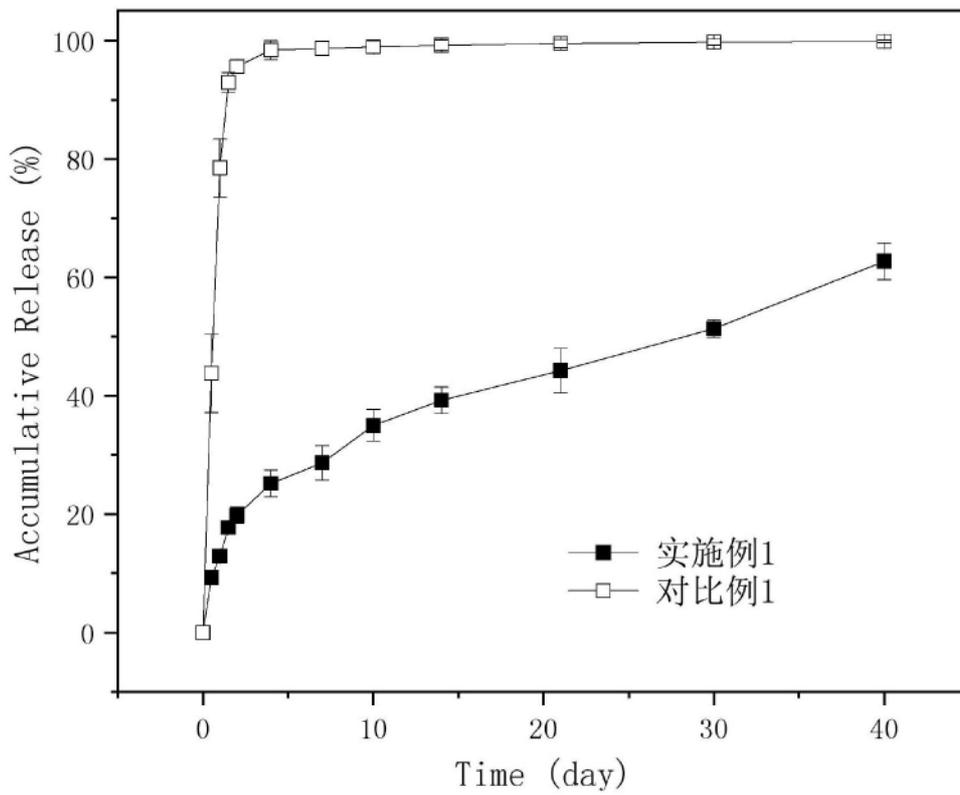


图3

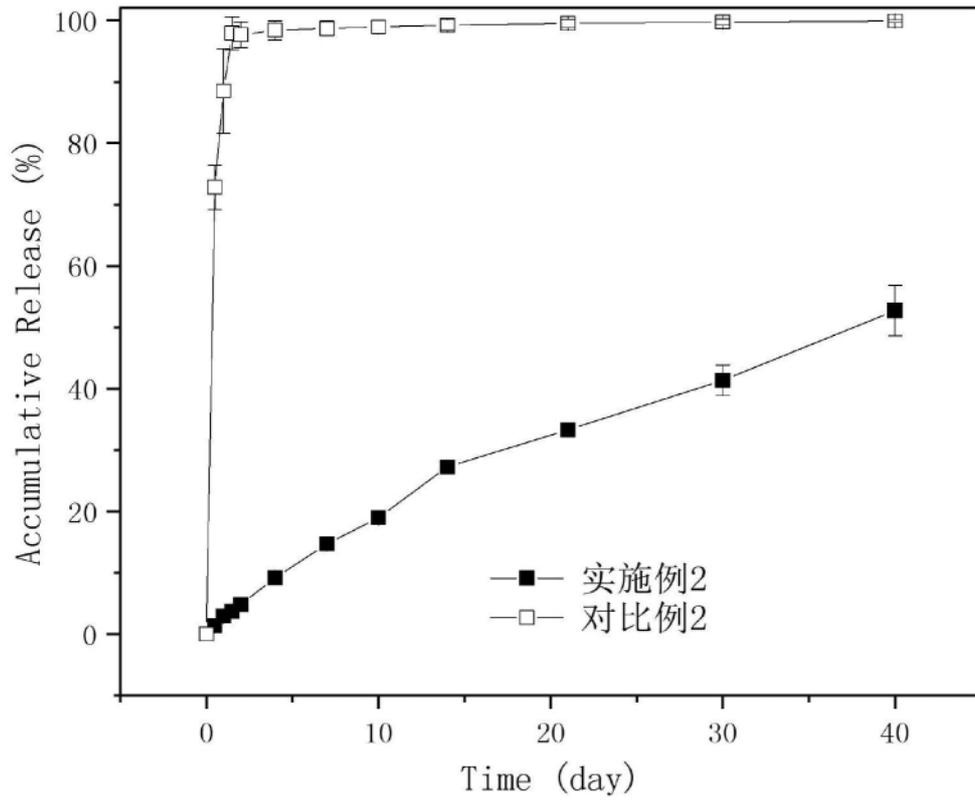


图4

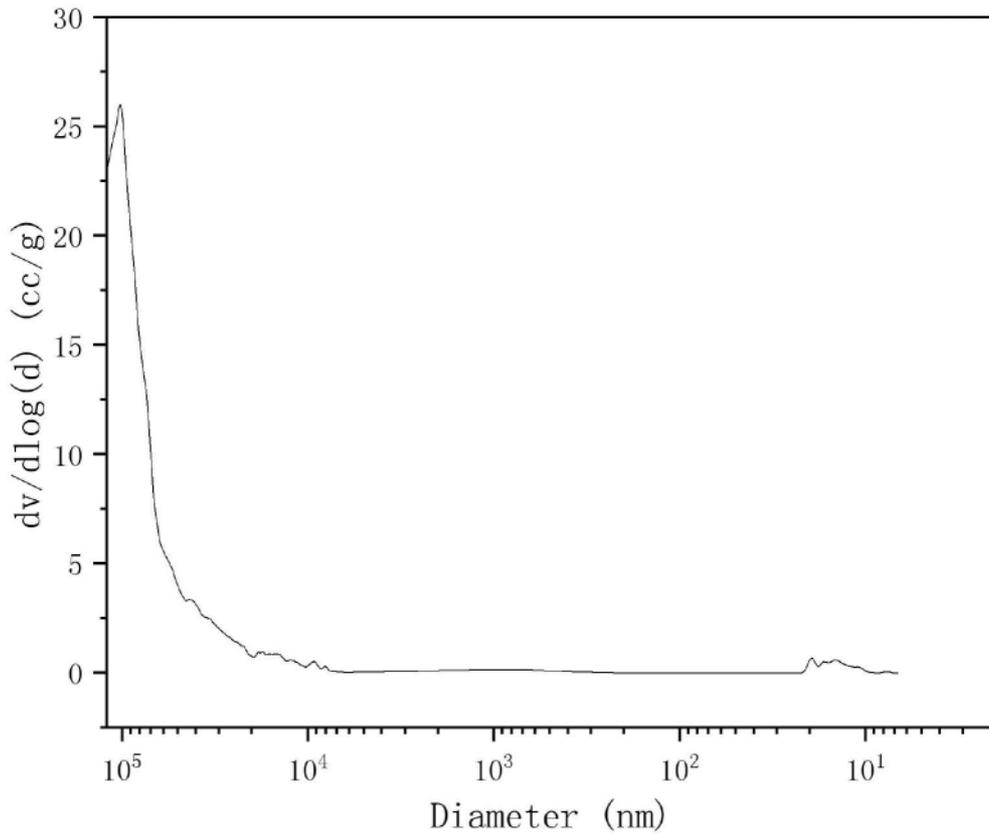


图5

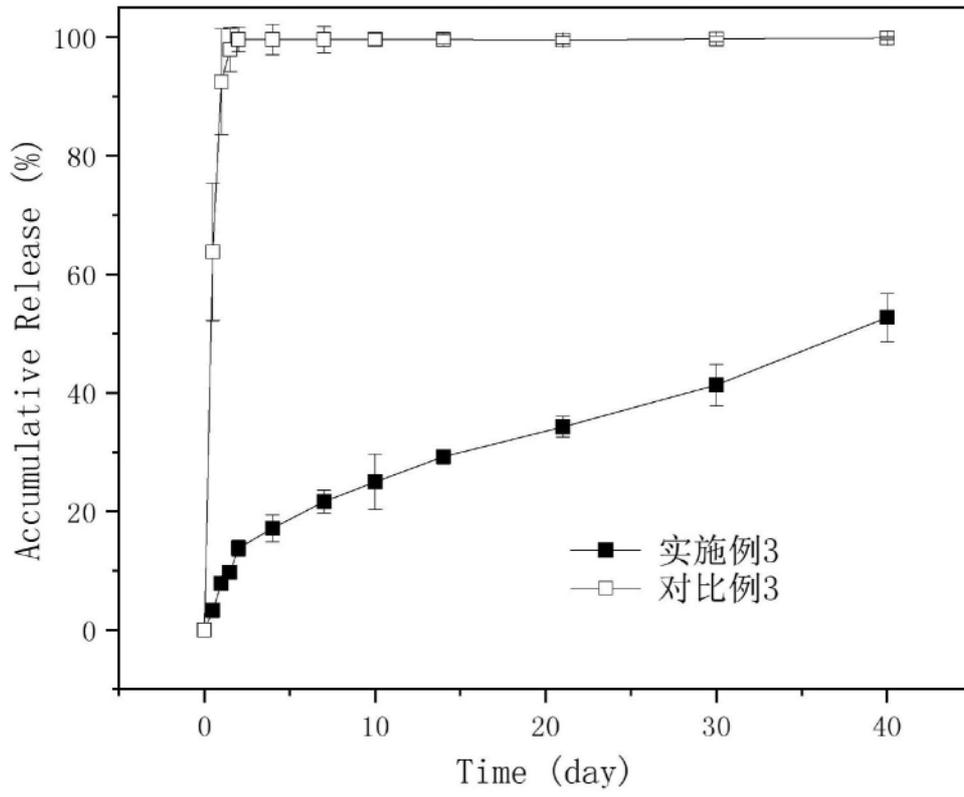
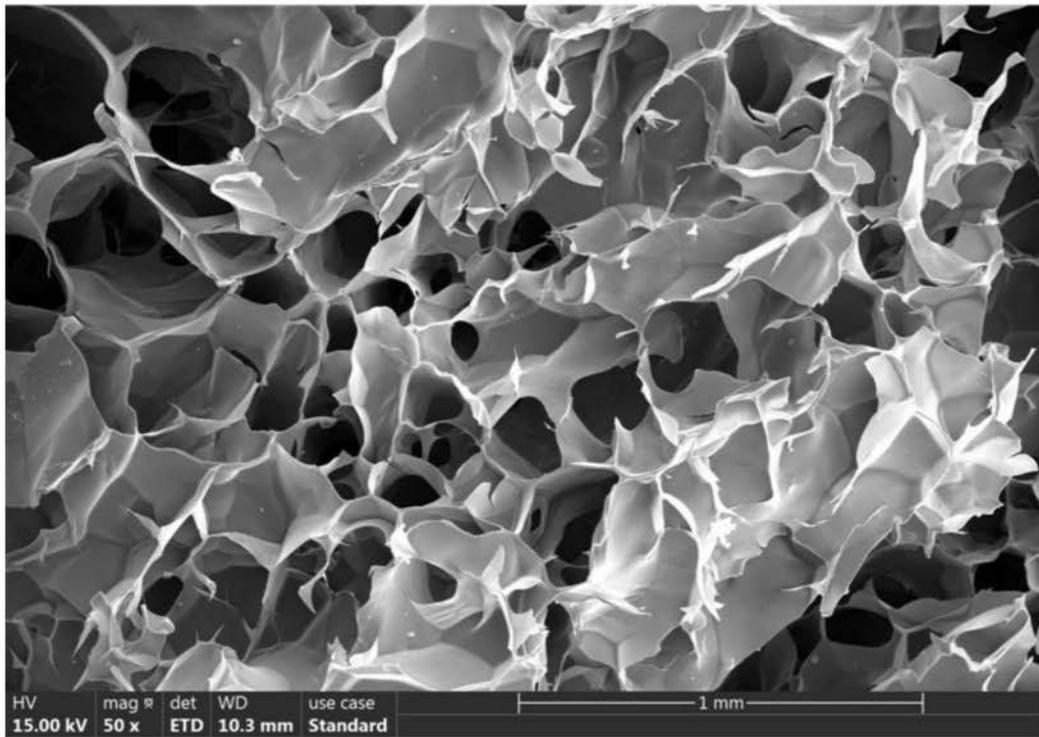
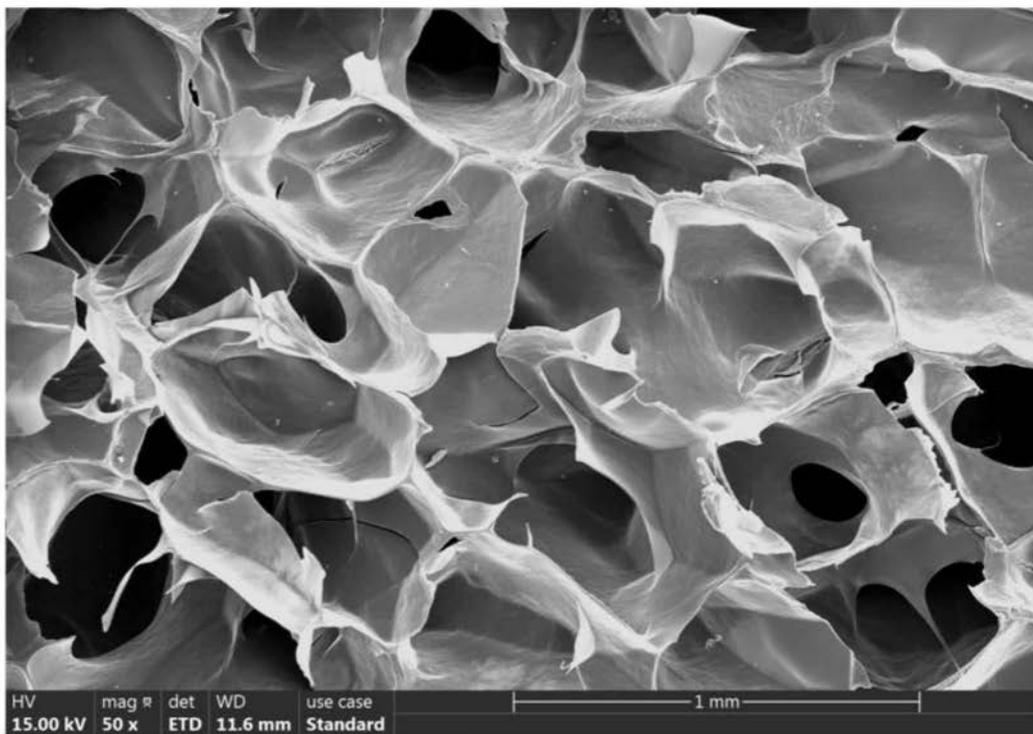


图6



实施例4



对比例4

图7

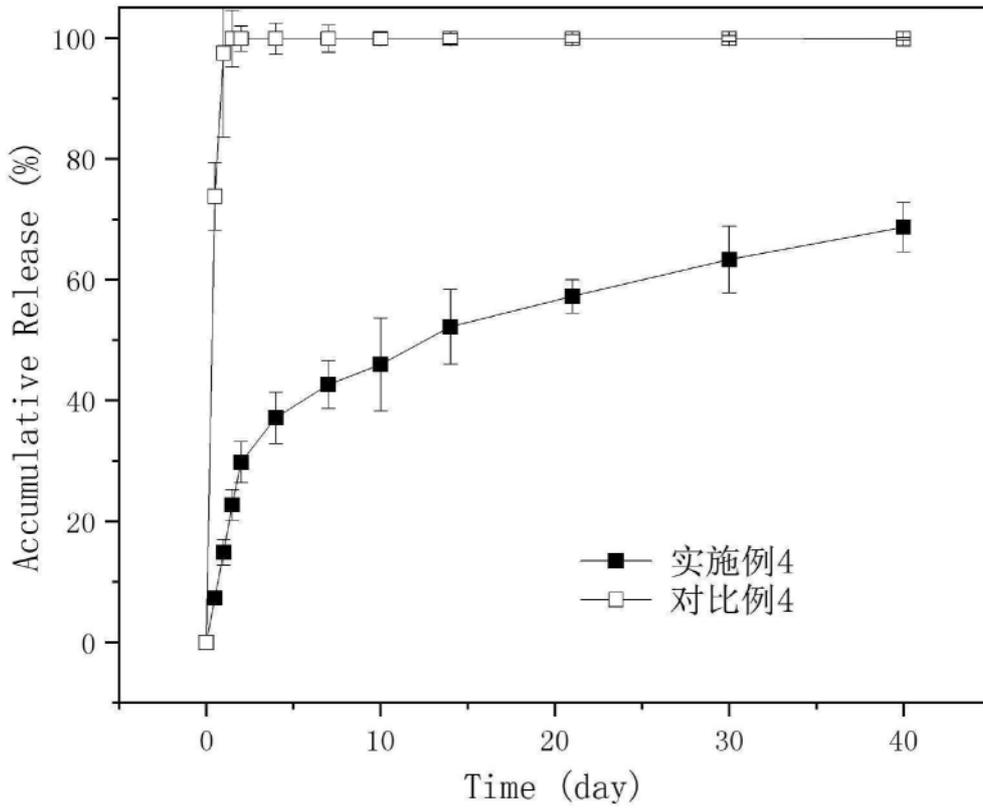


图8