

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2006年10月19日 (19.10.2006)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2006/108324 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/02 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2005/000506
- (22) 国际申请日: 2005年4月15日 (15.04.2005)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 北京圣医耀科技发展有限责任公司(BEIJING SHENGYIYAO SCIENCE & TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD) [CN/CN]; 中国北京市西城区德外大街11号C座318室, Beijing 100088 (CN)。 复旦大学附属妇产科医院(FUDAN UNIVERSITY MATERNITY HOSPITAL) [CN/CN]; 中国上海市方斜路419号, Shanghai 200011 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 徐丛剑(XU, Congjian) [CN/CN]; 中国上海市方斜路419号, Shanghai 200011 (CN)。 李新建(LI, Xinjian) [CN/CN]; 中国北京市西城区新街口外大街有研大厦B座211室, Beijing 100088 (CN)。 洪宏(HONG, Hong) [CN/CN]; 中国北京市西城区新街口外大街有研大厦B座211室, Beijing 100088 (CN)。 鲁格(LU, Ge) [CN/CN]; 中国北京市西城区新街口外大街有研大厦B座211室, Beijing 100088 (CN)。
- (74) 代理人: 北京北新智诚知识产权代理有限公司(BEIJING BEIXIN-ZHICHENG INTELLECTUAL PROPERTY AGENT CO., LTD); 中国北京市西城区西直门南大街16号, Beijing 100035 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS,

[见续页]

(54) Title: A GYNECOLOGICAL PHARMACEUTICS-CONTAINING MICROSPHERICAL VASCULAR SUPPOSITORY OF SODIUM ALGINATE AND ITS PREPARATION METHOD

(54) 发明名称: 含妇科药物海藻酸钠微球血管栓塞剂及其制备方法

(57) Abstract: A gynecological pharmaceuticals-containing microspherical vascular suppository of sodium alginate and the preparation method thereof, and the method consists of preparing the gynecological pharmaceuticals solution, sodium alginate solution and BaC12 or MgC12 solution, mixing the gynecological pharmaceuticals solution and the sodium alginate solution, and then, mixing the obtained mixture with the BaC12 or MgC12 solution which is called as solidifying solution, and obtaining the microspherical vascular suppository of sodium alginate that contains gynecological pharmaceuticals. The materials of the vascular-embolism carrier of the invention are natural extracts, and have good biocompatibility, as well as minimizes the side effect, thus it is especially suitable for the treatment of gynecological disease such as hysteromyoma and metrial glands' muscle disorders.

(57) 摘要:

本发明公开了一种含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂及制备方法, 其步骤包括依次制备妇科药物溶液、海藻酸钠溶液和氯化钡或氯化镁溶液; 将所得妇科药物溶液和海藻酸钠溶液混合后, 与氯化钡或氯化镁或氯化钙溶液等固化液混合, 得含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂。本发明血管栓塞剂载体原料为天然提取物, 具有很好的生物相容性, 药物的副作用达到最小, 尤其适用于如子宫肌瘤和子宫腺肌症的妇科病的治疗。

WO 2006/108324 A1



IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG)。

所引用双字母代码及其它缩写符号，请参考刊登在每
期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

本国际公布：

— 包括国际检索报告。

含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂及其制备方法。

5 背景技术

子宫肌瘤和子宫腺肌症均为女性生殖系统最常见的良性疾病，因其发病率高，严重影响了女性的生活质量。目前的治疗手段主要包括药物和手术治疗。手术治疗主要为全子宫切除为主，适合于症状严重、年龄较大无生育要求者。对年轻有生育要求或近绝经者及症状较轻者可试用药物治疗，如丹那唑、促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）、米非司酮（Ru486）、雄激素、孕三烯酮等。

丹那唑是一种人工合成 17-乙炔睾酮衍生物，具有微弱的雄激素作用，体外实验证实丹那唑可直接作用于下丘脑-垂体-卵巢轴，抑制促性腺激素释放激素的释放，直接作用于卵巢，可抑制卵巢激素的合成；也可直接作用于子宫内膜组织，与靶器官的性激素受体结合，使子宫内膜萎缩，造成“假绝经”；还可作用于异位内膜，减少芳香化酶细胞色素 P450 的表达。但药物性肝损害等副作用限制了丹那唑的长期使用。

促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）是人工合成的十肽类化合物，通过对垂体 GnRHa 受体的降调作用，使促性腺激素和卵巢激素分泌减少，使子宫内膜萎缩。由 GnRHa 产生的低雌激素状态可能通过减少整个血管的口径而减少子宫动脉血流，血流的减少反过来使整个子宫肌瘤的体积减小。实验显示，GnRHa 对子宫内膜也有直接作用。应用 GnRHa 可在短期内导致人工绝经，从而缓解子宫肌腺症引起的痛经等症状，并显著减小子宫大小，提高受孕率。用 GnRHa 治疗子宫肌瘤也可缓解其症状并抑制肌瘤生长，术前辅助治疗 3~6 月后手术，可降低手术难度，减少术中出血。GnRHa 的主要副作用是低性激素状态所致的更年期症状及骨质疏松等并发症，且 GnRHa 不能长期抑制内膜增殖生长，停药后易复发。

雄激素、孕三烯酮、米非司酮（Ru486）通过非竞争性抗雌激素作用于下丘脑-垂体-卵巢轴，引起无排卵，孕激素呈低水平，使肌瘤缩小，使子宫动脉血流量减少，阻力增加，从而降低肌瘤的血液供应，抑制其生长。孕三烯酮为去甲睾酮的衍生物，其作用机制类似丹那唑，雄激素等也有各自的治疗作用。但它们也有如肝脏毒性等副反应，目前只能短期应用于全身药物治疗。

随着介入放射学的不断发展，介入放射学已经成为并列于内科学、外科

学的现代医学三大技术之一。由于介入医学作为现代医学的三大技术之一出现在病人面前，使病人在目前和今后的诊疗过程中面临着内科保守治疗、外科手术治疗和介入微创治疗三种选择。

介入栓塞技术治疗（介入微创治疗）子宫肌瘤和子宫肌腺症的特点和优势：

1、以微创代替开放式手术创伤（巨大创伤），可以大大减轻病人心理负担的同时减轻其因手术创伤所带来的痛苦；

2、以栓塞剂单纯栓塞、局部药物灌注栓塞或用含药物的生物降解栓塞剂代替全身用药可以：

①提高病变部位的药物浓度其疗效优于传统的全身给药途径；

②降低全身用药的毒副反应及对肝肾脏器的损伤；

③具有栓塞和局部释放药物的双重疗效；

④尽可能的保留患者的生殖器官使有生育要求的妇女受孕；

3、减少外科开创性手术所致的并发症和手术感染的机会；

4、因其创伤小，病人无需长期住院治疗，减轻病人的经济负担；

5、提高了医院床位的使用和周转率，增加了社会和经济的双重效益。

尤其是患子宫肌瘤的人群年龄日趋年轻。常规的内科服药和外科手术方案已不能满足许多育龄妇女的生育和保留子宫的要求。

因此，从上述介入治疗的特点和优势看介入医学发展的前景正处在兴旺的发展期，为现代妇产科医学注入了新的活力。介入放射治疗技术是在影像设备如数字减影血管造影成像设备（digital subtraction angiography, DSA）监视下对病变准确定位，实时跟踪显示；并将栓塞剂通过导管超选择性栓塞在病变部位的血管内，使肌瘤或病变部位萎缩坏死，达到栓塞治疗的目的。子宫肌瘤的介入治疗中，通过子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤和子宫肌腺症是近年来研究最多，推广应用最快的一种治疗方法。1979年以来，子宫动脉栓塞应用于产后大出血，宫外孕及妇科手术后大出血的止血治疗，近年来又应用于妇科恶性肿瘤的治疗。20多年的临床应用证明子宫动脉栓塞对内生殖器官是安全的，不会造成器官的缺血性坏死。子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤和子宫肌腺症，目前在国内外妇产科临床已广泛开展。同时，国外有报道子宫动脉栓塞术可以引起在位子宫内膜局部缺血，内膜腺上皮脱落，显著改善腺肌症病人症状，提高生活质量。国内资料同样显示子宫动脉栓塞术可使肌瘤缩小37~85%，症状缓解率达95%以上，子宫动脉栓塞术对以去除症状为主要目标的良性肿瘤来说，经过选择的病例，可以完全替代药物和手术治疗。

以栓塞剂单纯栓塞仅体现在物理性机械堵塞病变血管，切断病变部位（如肿瘤）的血液供应，使病变部位（如肿瘤）萎缩坏死达到栓塞的治疗目的。

局部药物灌注栓塞缺点是：一是药物不能相对均匀的持续释放；二中当局部灌注药物浓度过高时，其药物的冲击波疗效可能产生局部组织坏死或损伤。

目前国内外还没有将海藻酸钠作为药物载体包裹妇科药物并应用于妇科病的介入栓塞治疗的先例。

5 发明内容

本发明的目的之一在于提供一种生物相容性好，毒副作用小，具有栓塞与药物双重治疗作用，可以定时、定位、定向地对局部病灶组织释放从而大大提高子宫肌瘤或子宫肌腺症等妇科疾病疗效的含妇科用药的海藻酸钠微球血管栓塞剂。

10 本发明的另一目的是提供上述含妇科用药的海藻酸钠微球血管栓塞剂的制备方法。

本发明的另一目的是提供上述含妇科用药的海藻酸钠微球血管栓塞剂的应用方法。

本发明的目的是通过以下技术方案达到的：

15 一种含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂，其特征在于：包括药物载体海藻酸钠和妇科药物，所述海藻酸钠包裹所述妇科药物。

所述海藻酸钠与所述妇科药物的重量比为 1：1~90：1。

所述妇科药物包括丹那唑、促性腺激素释放激素类似物、米非司酮、孕三烯酮或雄激素。

20 所述含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂可以是储存在固定液当中的微胶珠或微球。

所述含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂也可以是粉末状微粒。

所述储存在固化液中的微胶珠或微球的粒径范围在 200~550 μm 或 400~750 μm 或 600~950 μm 。

所述粉末状微粒的粒径范围在 100~350 μm 或 200~550 μm 或 400~750 μm 。

25 一种含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂的制备方法，其步骤如下：

(1) 将妇科药物按比例称重，溶解；得妇科药物溶液；

(2) 将海藻酸钠按比例称重，溶解，得海藻酸钠溶液；

(3) 将氯化钙、氯化钡或氯化镁称重，配制成 1~10%浓度的溶液，得固化液；

30 (4) 将所得妇科药物溶液和海藻酸钠溶液混合，并通过高压静电多头微球液滴发生装置与上述固化液混合固化成圆形或类圆形的微球或微胶珠，得含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂。

所述高压静电多头微球液滴发生装置包括：一静电发生装置，所述静电发生装

置上有正负两极，正极与微量注射装置的针头相连，负极与浸在所述固化液中的不锈钢钢丝相连接，注射装置内装有妇科药物和海藻酸钠的混合溶液，滴入所述固化液中形成微球，所得含妇科药物的海藻酸钠微球沉降到至下部。

5 所得含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂为储存在固化液中的微球，称为湿球。其粒径范围可以是 200~550 μm 或 400~750 μm 或 600~950 μm 。300~550 μm 的湿微球用于治疗子宫腺肌病；500~750 μm 用于治疗子宫肌瘤；700~950 μm 的湿微球用于治疗有生育要求的子宫肌瘤。

10 将所得含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂倾析后，将下面的微球放入烘箱干燥，密闭保存，得粉末状颗粒，称为干球。其粒径范围可以是 100~350 μm 或 200~550 μm 或 400~750 μm 。100~350 μm 的干球用于治疗子宫腺肌病；200~550 μm 的干球用于治疗子宫肌瘤；400~750 μm 的干球用于治疗有生育要求的子宫肌瘤。

15 采用介入放射或介入超声的方法，将导管插入靶器官供血动脉，行动脉造影，根据造影所见，决定选用栓塞微球的直径。尽量使用微导管进行超选择栓塞，使用时要无菌操作。将瓶盖开封，静置沉淀后，用注射器将瓶中保养液（即固化液）抽掉加等量的生理盐水冲洗微球三遍或将瓶中保养液（即固化液）抽掉加等量生理盐水，连同生理盐水及微球倒入无菌碗内，用 50~60ml 生理盐水冲洗微球一遍弃掉冲洗液，再加入适量或稀释后的造影剂混均（使微球充分悬浮于造影剂中），透视下经导管视具体情况缓慢或缓慢多次注入（切忌过量栓塞），直到造影剂流速明显减慢时，即完成栓塞。再次行动脉造影判定栓塞效果。

25 如果含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂是粉末状颗粒，则先将保存在密闭容器中干球溶于在生理盐水中还原（湿球），再加入适量或稀释后的造影剂混合均匀（使微球充分悬浮于造影剂中），再在影像设备监视下通过导管超选择性栓塞在病变部位的血管内缓慢或缓慢多次注入（切忌过量栓塞），直到造影剂流速明显减慢时，即完成栓塞。再次行动脉造影判定栓塞效果。

下面通过实施例对本发明作进一步说明，但不意味着对本发明保护范围的限制

具体实施方式

实施例 1:

含丹那唑的海藻酸钠微球的制备

30 1、包裹前的准备工作:

①玻璃器皿的处理:

将清洗干净的玻璃器皿凉干，放在高温烤箱内在 300 摄氏度下烘烤 3 小时（除菌去热源）;

②妇科用药丹那唑药液的配制:

称取 1.5 千克市售丹那唑, 置于上述玻璃器皿内, 滴加丙二醇, 直到全部溶解为止; 得丹那唑药物溶液;

③海藻酸钠溶液的制备:

5 称取 2 千克市售海藻酸钠, 置于玻璃器皿内, 一边搅拌, 一边加入生理盐水, 直至海藻酸钠全部溶解, 得海藻酸钠溶液;

④配制 1%的氯化钙溶液;

⑤将上述丹那唑溶液和海藻酸钠溶液混合, 得含丹那唑的海藻酸钠混合溶液;

⑥用一次性无菌注射器吸取上述混合液, 通过高压静电多头微球液滴发生装置滴入上述氯化钙溶液中, 所得含丹那唑的海藻酸钠微球沉入容器下面。微球的粒径范围在 200~550 μm 之间。

将上述容器的上层溶液倾析, 将下面的微胶珠放入烘箱干燥, 密闭保存, 所得干球的粒径范围为在 100~350 μm 之间。使用前用生理盐水浸泡几分钟还原成湿球。

15 也可以将上述容器的上层溶液倾析后, 用水冲洗两次, 即时使用。

对于患有子宫肌瘤症的病人, 采用介入放射或介入超声的方法, 将导管插入靶器官供血动脉, 行动脉造影, 根据造影所见, 选用上述微球粒径范围在 200~550 μm 之间的含丹那唑的海藻酸钠微球。尽量使用微导管进行超选择栓塞, 使用时要无菌操作。将所述含丹那唑的海藻酸钠微球(湿球), 用注射器将瓶中氯化钙溶液抽掉加等量的生理盐水冲洗微球三遍或将瓶中氯化钙溶液抽掉加等量生理盐水, 连同生理盐水及微球倒入无菌碗内, 用 50~60ml 生理盐水冲洗微球一遍弃掉冲洗液, 再加入适量或稀释后的造影剂混均(使微球充分悬浮于造影剂中), 透视下经导管视具体情况缓慢或缓慢多次注入(切忌过量栓塞)病灶部位, 直到造影剂流速明显减慢时, 即完成栓塞。再次行动脉造影判定栓塞效果。

25 实施例 2:

含促性腺激素释放激素类似物的海藻酸钠微球的制备

1、包裹前的准备工作:

①玻璃器皿的处理:

30 将清洗干净的玻璃器皿凉干, 放在高温烤箱内在 300 摄氏度下烘烤 3 小时(除菌去热源);

②妇科用药促性腺激素释放激素类似物药液的配制:

称取 2 千克市售促性腺激素释放激素类似物, 置于上述玻璃器皿内, 滴加生

理盐水，直到全部溶解为止；得促性腺激素释放激素类似物药物溶液；

③海藻酸钠溶液的制备：

称取 20 千克市售海藻酸钠，置于玻璃器皿内，一边搅拌，一边加入生理盐水，直至海藻酸钠全部溶解，得海藻酸钠溶液；

5 ④配制 10%的氯化镁溶液；

⑤将上述促性腺激素释放激素类似物溶液和海藻酸钠溶液混合，得含促性腺激素释放激素类似物的海藻酸钠混合溶液；

⑥用一次性无菌注射器吸取上述混合液，通过高压静电多头微球液滴发生装置滴入上述氯化镁溶液中，所得含促性腺激素释放激素类似物的海藻酸钠微球沉入
10 容器下面。微球的粒径范围在 400~750 μm 之间。

将上述容器的上层溶液倾析，将下面的微球放入烘箱干燥，密闭保存，所得干球的粒径范围为在 200~550 μm 之间。使用前用生理盐水浸泡几分钟还原成湿球。

也可以将上述容器的上层溶液倾析后，用水冲洗两次，即时使用。

15 患有子宫肌瘤的患者，采用介入放射或介入超声的方法，将导管插入靶器官供血动脉，行动脉造影，根据造影所见，选用上述微球粒径范围在 400~750 μm 之间的含促性腺激素释放激素类似物的海藻酸钠微球。尽量使用微导管进行超选择栓塞，使用时要无菌操作。将所述含促性腺激素释放激素类似物的海藻酸钠微球（湿球），用注射器将瓶中氯化镁溶液抽掉加等量的生理盐水冲洗微球三遍或将瓶中氯
20 化镁溶液抽掉加等量生理盐水，连同生理盐水及微球倒入无菌碗内，用 50~60ml 生理盐水冲洗微球一遍弃掉冲洗液，再加入适量或稀释后的造影剂混均（使微球充分悬浮于造影剂中），透视下经导管视具体情况缓慢或缓慢多次注入（切忌过量栓塞）病灶部位，直到造影剂流速明显减慢时，即完成栓塞。再次行动脉造影判定栓塞效果。

25 实施例 3

含雄激素的海藻酸钠微球的制备

1、包裹前的准备工作：

①玻璃器皿的处理：

30 将清洗干净的玻璃器皿凉干，放在高温烤箱内在 300 摄氏度下烘烤 3 小时（除菌去热源）；

②妇科用药雄激素药液的配制：

称取 2 千克市售雄激素，置于上述玻璃器皿内，滴加丙酮，直到全部溶解为

止；得雄激素药物溶液；

③海藻酸钠溶液的制备：

称取 50 千克市售海藻酸钠，置于玻璃器皿内，一边搅拌，一边加入生理盐水，直至海藻酸钠全部溶解，得海藻酸钠溶液；

5 ④配制 6%的氯化镁溶液；

⑤将上述雄激素溶液和海藻酸钠溶液混合，得含雄激素的海藻酸钠混合溶液；

⑥用一次性无菌注射器吸取上述混合液，通过高压静电多头微球液滴发生装置滴入上述氯化镁溶液中，所得含雄激素的海藻酸钠微球沉入容器下面。所得微球的粒径范围在 600~950 μm 之间。

10 将上述容器的上层溶液倾析，将下面的微球放入烘箱干燥，密闭保存，所得干球的粒径范围为在 400~750 μm 之间。使用前用生理盐水浸泡几分钟还原成湿球。

患有子宫肌瘤的患者，采用介入放射或介入超声的方法，将导管插入靶器官供血动脉，行动脉造影，根据造影所见，选用上述微球粒径范围在 600~750 μm 之间的含雄激素的海藻酸钠微球。尽量使用微导管进行超选择栓塞，使用时要无菌操作。将所述含雄激素的海藻酸钠微球（湿球），用注射器将瓶中氯化镁溶液抽掉加等量的生理盐水冲洗微球三遍或将瓶中氯化镁溶液抽掉加等量生理盐水，连同生理盐水及微球倒入无菌碗内，用 50~60ml 生理盐水冲洗微球一遍弃掉冲洗液，再加入适量或稀释后的造影剂混均（使微球充分悬浮于造影剂中），透视下经导管视具体情况缓慢或缓慢多次注入（切忌过量栓塞）病灶部位，直到造影剂流速明显减慢时，即完成栓塞。再次行动脉造影判定栓塞效果。该患者还可以生育。

实施例 4

含孕三烯酮的海藻酸钠微球的制备

1、包裹前的准备工作：

25 ①玻璃器皿的处理：

将清洗干净的玻璃器皿凉干，放在高温烤箱内在 300 摄氏度下烘烤 3 小时（除菌去热源）；

②妇科用药孕三烯酮药液的配制：

称取 2 千克市售孕三烯酮，置于上述玻璃器皿内，滴加丙二醇溶剂，直到全部溶解为止；得孕三烯酮药物溶液；

③海藻酸钠溶液的制备：

称取 150 千克市售海藻酸钠，置于玻璃器皿内，一边搅拌，一边加入生理盐

水，直至海藻酸钠全部溶解，得海藻酸钠溶液；

④配制 3%的氯化钙溶液；

⑤将上述孕三烯酮溶液和海藻酸钠溶液混合，得含孕三烯酮的海藻酸钠混合溶液；

5 ⑥用一次性无菌注射器吸取上述混合液，通过高压静电多头微球液滴发生装置滴入上述氯化钙溶液中，所得含孕三烯酮的海藻酸钠微球沉入容器下面。所得微球的粒径范围在 500~750 μm 之间。

10 将上述容器的上层溶液倾析，将下面的微球放入烘箱干燥，密闭保存，所得干球的粒径范围为在 300~500 μm 之间。使用前用生理盐水浸泡几分钟还原成湿球。

也可以将上述容器的上层溶液倾析后，用水冲洗两次，即时使用。

15 患有子宫肌瘤的患者，采用介入放射或介入超声的方法，将导管插入靶器官供血动脉，行动脉造影，根据造影所见，选用上述微球粒径范围在 600~750 μm 之间的含孕三烯酮的海藻酸钠微球。尽量使用微导管进行超选择栓塞，使用时要无菌操作。将所述含孕三烯酮的海藻酸钠微球（湿球），用注射器将瓶中氯化钙溶液抽掉加等量的生理盐水冲洗微球三遍或将瓶中氯化钙溶液抽掉加等量生理盐水，连同生理盐水及微球倒入无菌碗内，用 50~60ml 生理盐水冲洗微球一遍弃掉冲洗液，再加入适量或稀释后的造影剂混均（使微球充分悬浮于造影剂中），透视下经导管视具体情况缓慢或缓慢多次注入（切忌过量栓塞）病灶部位，直到造影剂流速明显减慢时，即完成栓塞。再次行动脉造影判定栓塞效果。

实施例 5

含米非司酮的海藻酸钠微球的制备

1、包裹前的准备工作：

①玻璃器皿的处理：

25 将清洗干净的玻璃器皿凉干，放在高温烤箱内在 300 摄氏度下烘烤 3 小时（除菌去热源）；

②妇科用药米非司酮药液的配制：

称取 2 千克市售米非司酮，置于上述玻璃器皿内，滴加丙二醇溶剂，直到全部溶解为止；得米非司酮药物溶液；

30 ③海藻酸钠溶液的制备：

称取 10 千克市售海藻酸钠，置于玻璃器皿内，一边搅拌，一边加入生理盐水，直至海藻酸钠全部溶解，得海藻酸钠溶液；

④配制 10%的氯化镁溶液；

⑤将米非司酮溶液和海藻酸钠溶液混合，得含米非司酮的海藻酸钠混合溶液；

⑥用一次性无菌注射器吸取上述混合液，通过高压静电多头微球液滴发生装置滴入上述氯化镁溶液中，所得含米非司酮的海藻酸钠微球沉入容器下面。所得微球的粒径范围在 550~700 μm 之间。

将上述容器的上层溶液倾析，将下面的微球放入烘箱干燥，密闭保存，所得干球的粒径范围为在 250~550 μm 之间。使用前用生理盐水浸泡几分钟还原成湿球。

也可以将上述容器的上层溶液倾析后，用水冲洗两次，即时使用。

在患有子宫肌瘤的患者，采用介入放射或介入超声的方法，将导管插入靶器官供血动脉，行动脉造影，根据造影所见，选用上述微球粒径范围在 600~750 μm 之间的含米非司酮的海藻酸钠微球。尽量使用微导管进行超选择栓塞，使用时要无菌操作。将所述含米非司酮的海藻酸钠微球（湿球），用注射器将瓶中氯化镁溶液抽掉加等量的生理盐水冲洗微球三遍或将瓶中氯化镁溶液抽掉加等量生理盐水，连同生理盐水及微球倒入无菌碗内，用 50~60ml 生理盐水冲洗微球一遍弃掉冲洗液，再加入适量或稀释后的造影剂混均（使微球充分悬浮于造影剂中），透视下经导管视具体情况缓慢或缓慢多次注入（切忌过量栓塞）病灶部位，直到造影剂流速明显减慢时，即完成栓塞。再次行动脉造影判定栓塞效果。

工业应用性

本发明的海藻酸钠药物载体为天然提取物，是从天然植物褐藻中提取的 β -D-甘露醇和 α -L-古罗糖混合组成的多糖钠盐，是一种线性大分子，分子量 5—10 万，水合力强；溶于水可形成粘稠胶体，在钙离子作用下产生大分子链间交联固化，可根据临床需要加工成不同大小规格圆形或类圆形的固态微球。此种微球具有良好的生物相容性，在生物环境下，钙离子渐渐析出，微球以分子脱链的形式在 3—6 个月内无毒降解。降解时不产生碎屑，并可造成靶器官血管的永久性栓塞（当栓塞剂在血管内长达 2 个月之久时，病人血管内的血栓形成而达到永久性栓塞的目的），而达到治疗的目的。实际操作中，用这种“生物多功能微球”栓塞材料通过物理堵塞肿瘤或治疗部位周围的小动脉血管，造成相应的血管闭锁，切断对该部位组织的血供与营养，导致其因缺血缺氧而萎缩和坏死。同时也可通过减少靶器官的血供，为手术治疗创造有利条件。将此种微球作为加入妇科治疗用药的载体，定时、定位、定向地对局部病灶组织释放，从而大大提高疗效，降低药物的毒副作用，具有栓塞与药物双重治疗作用。因而尤其适用于如子宫肌瘤、子宫腺肌症等妇科疾病的介入栓塞治疗。

本发明含一系列妇科用药的海藻酸钠微球血管栓塞剂栓塞于子宫动脉, 并使其局部缓慢释放治疗药物而起到治疗子宫肌瘤和子宫肌腺症的作用。本发明首先将丹那唑、GnRH α 、米非司酮、孕三烯酮、雄激素等对子宫肌瘤和子宫肌腺症病灶有直接治疗作用的药物与海藻酸钠相结合制成含药物的可生物降解的海藻酸钠微球血管栓塞剂, 在影像设备监视下通过介入栓塞的方法, 将该栓塞剂通过导管超选择性栓塞在病变部位的血管内, 使肌瘤萎缩坏死, 达到栓塞的治疗目的。在一定的时间内(2个月左右)释放药物, 从而起到局部释放药物和栓塞的双重治疗的效果。所述的药物通过这种途径在病灶周围缓慢释放, 既利用药物的首过效应(First effect)提高了局部药物浓度, 又降低了其全身用药的毒副作用。同时, 部分药物缓释至全身血液循环系统, 维持对性腺轴的持久调节, 达到长效治疗作用。

权利要求书

1、一种含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂，其特征在于：包括药物载体海藻酸钠和妇科药物，所述海藻酸钠包裹所述妇科药物，

5 2、按权利要求1所述的含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂，其特征在于：所述海藻酸钠与所述妇科药物的重量比为1：1~90：1。

3、按权利要求1所述的含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂，其特征在于：所述妇科药物为丹那唑、促性腺激素释放激素类似物、米非司酮、孕三烯酮或雄激素。

10 4、按权利要求1所述的含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂，其特征在于：所述含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂为储存在固化液中的微胶珠或微球。

5、按权利要求1所述的含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂，其特征在于：所述含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂为粉末状微粒。

15 6、按权利要求4所述的含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂，其特征在于：所述储存在固化液中的微胶珠或微球的粒径范围为300~550 μm 或500~750 μm 或700~950 μm 。

7、按权利要求5所述的含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂，其特征在于：所述粉末状微粒的粒径范围为100~350 μm 或200~550 μm 或400~750 μm 。

20 8、一种含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂的制备方法，其步骤如下：

(1) 将妇科药物按比例称重，溶解，得妇科药物溶液；

(2) 将海藻酸钠按比例称重，溶解，得海藻酸钠溶液；

(3) 将氯化钙、氯化钡或氯化镁称重，配制成1~10%浓度的溶液，得固化液；

(5) 将所得妇科药物溶液和海藻酸钠溶液混合，并通过高压静电多头微球液滴发生装置与上述固化液混合，得含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂。

25 9、按权利要求8所述的含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂的制备方法，其特征在于：所述高压静电多头微球液滴发生装置包括：一静电发生装置，所述静电发生装置上有正负两极，正极与微量注射装置的针头相连，负极与浸在上述固化液中的不锈钢钢丝相连接，注射装置内装有妇科药物和海藻酸钠的混合溶液，滴入上述固化液中形成微球。

10、按权利要求8或9所述的含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂的制备方法，其特征在于：所得含妇科药物的海藻酸钠微球经干燥，得粉末状颗粒。

11、按权利要求 1~7 中任一项所述的含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂的应用，其特征在于：在影像设备监视下将所述含妇科药物的海藻酸钠微球血管栓塞剂通过导管超选择性栓塞在病变部位的血管内。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2005/000506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷: A61K9/02,9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷: A61K;A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

China patent documents

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI;EPODOC;PAJ;CPRS;CA;CNKI

Key words: 藻酸, 藻酸钠, 微球, 妇科, 雌激素, 雄激素, 丹那唑, 促性腺激素释放激素, 黄体生成激素释放激素, 米非司酮, 孕三烯酮, alginate, microsphere, danazol, androgen, mifepristone, estrogen, gestrinone, GnRH, LRHR, GRH, gonadorelin, gonadotrophin releasing hormone

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN1476897A(DALIAN CHEM & PHYSICAL INST CHINESE ACAD), 25.Feb.2004(25.02.2004), whole	1-11
Y	CN1283463A(ZHANG Xinguo), 14.Feb.2001(14.02.2001), whole	1-11
Y	US5417982A(MODI-I),23.May.2005(25.05.2005), whole	1-11
A	CHINESE JOURNAL OF APPLIED CHEMISTRY, Vol.20, No.2, published in Feb.,2003, CHEN Yiqing et al, "Preparation and properties of sodium alginate/IPDI genl microspheres", p112-116	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13.Jun.2005(13.06.2005)

Date of mailing of the international search report

30 JUN 2005 (30.06.2005)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Telephone No. 86-10-62085232




INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/000506

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1476897A	25.Feb.2004 (25.02.2004)	none	
CN1283463A	14.Feb.2001 (14.02.2004) (14.02.2005)	none	
US5417982A	23.May.1995 (23.05.1995)	WO9522318A	24.Agu.1995 (24.08.1995)
		CA2180424A	24.Agu.1995 (24.08.1995)
		AU1702395A	04.Sep.1995 (04.09.1995)
		EP0744940A	04.1Feb.1996 (04.12.1996)
		JP9509161T	16.Sep.1997 (16.09.1997)
		AT173160T	15.Nov.1998 (15.11.1998)
		DE69505949D	17.1Feb.1998 (17.12.1998)
		DE69505949T	02.Jun.1999 (02.06.1999)
		DK744940T	26.Jul.1999 (26.07.1999)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2005/000506

A. 主题的分类		
IPC ⁷ :A61K9/02,9/16		
按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC ⁷ : A61K;A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
中国专利文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI;EPODOC;PAJ;CPRS;CA;CNKI		
检索词: 藻酸, 藻酸钠, 微球, 妇科, 雌激素, 雄激素, 丹那唑, 促性腺激素释放激素, 黄体生成激素释放激素, 米非司酮, 孕三烯酮, alginate, microsphere, danazol, androgen, mifepristone, estrogen, gestrinone, GnRH, LRHR, GRH, gonadorelin, gonadotrophin releasing hormone		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN1476897A(中国科学院大连化学物理研究所), 25.2 月 2004(25.02.2004), 全文	1-11
Y	CN1283463A(张新国), 14.2 月 2001(14.02.2001), 全文	1-11
Y	US5417982A(MODI-I), 23.5 月 1995(25.05.2005), 全文	1-11
A	应用化学, 第 20 卷第 2 期, 2003 年 2 月出版, 陈益清等, “海藻酸钠/IPDI 凝胶微球的制备与性能”, 第 112-116 页	1-11
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 13.6 月 2005(13.06.2005)		国际检索报告邮寄日期 30 月 2005 (30.06.2005)
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员  电话号码: (86-10)62085232

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2005/000506

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1476897A	25.2 月 2004 (25.02.2004)	无	
CN1283463A	14.2 月 2001 (14.02.2004)	无	
US5417982A	23.5 月 1995 (23.05.1995)	WO9522318A	24.8 月 1995 (24.08.1995)
		CA2180424A	24.8 月 1995 (24.08.1995)
		AU1702395A	04.9 月 1995 (04.09.1995)
		EP0744940A	04.12 月 1996 (04.12.1996)
		JP9509161T	16.9 月 1997 (16.09.1997)
		AT173160T	15.11 月 1998 (15.11.1998)
		DE69505949D	17.12 月 1998 (17.12.1998)
		DE69505949T	02.6 月 1999 (02.06.1999)
		DK744940T	26.7 月 1999 (26.07.1999)