



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112972753 A

(43)申请公布日 2021.06.18

(21)申请号 201911216938.6

(22)申请日 2019.12.02

(71)申请人 太阳雨林(厦门)生物医药有限公司

地址 361000 福建省厦门市翔安区新店镇  
东园村村北15、17号

(72)发明人 赵一麟 周媛媛 刘凤武

(74)专利代理机构 厦门市首创君合专利事务所  
有限公司 35204

代理人 张松亭 姜谧

(51) Int. Cl.

A61L 24/08(2006.01)

A61L 24/06(2006.01)

A61L 24/04(2006.01)

A61L 24/00(2006.01)

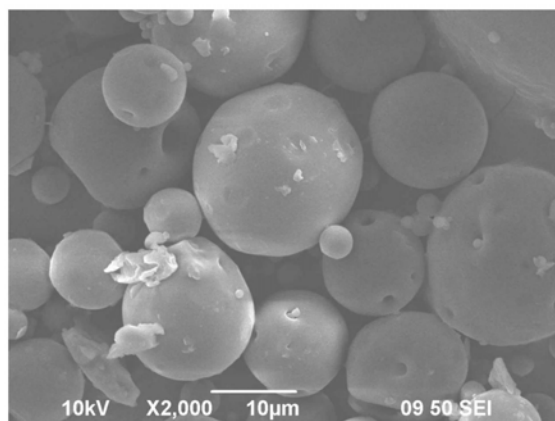
权利要求书1页 说明书7页 附图4页

(54)发明名称

一种用于治疗慢性炎症引起的支气管扩张性咯血的缓释栓塞微球

(57)摘要

本发明公开了一种用于治疗慢性炎症引起的支气管扩张性咯血的缓释栓塞微球,其粒径为10-1000  $\mu\text{m}$ ,其材质为可降解或不可降解的有机材料,其内负载有肾上腺糖皮质激素。本发明在栓塞止血的可同时缓慢释放肾上腺糖皮质激素,缓解和抑制局部炎症,治疗支气管炎症引起的肺部结构的改变,可有效避免咯血的复发。本发明中的肾上腺糖皮质激素的缓释能够极大地提高病灶部位药物浓度,相对降低药物在循环系统中的浓度,减少药物的副作用。



1. 一种用于治疗慢性炎症引起的支气管扩张性咯血的缓释栓塞微球,其特征在于:其材质为可降解或不可降解的有机材料,其内负载有肾上腺糖皮质激素,其中有机材料为甲壳素、壳聚糖、羧甲基壳聚糖、海藻酸钠、明胶、胶原、透明质酸、多肽、丝素蛋白、羧甲基淀粉、醋酸淀粉、聚己内酯、聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物、聚己内酯三醇、聚己内酯二醇、聚(乙二醇)-block-聚( $\epsilon$ -己内酯)甲醚、聚乙烯醇、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸羟乙基酯、芳香聚酯、聚硅氧烷、聚氨酯、聚氧化乙烯、线性脂肪族聚酯、聚氨基酸或聚乙烯吡咯烷酮。

2. 如权利要求1所述的缓释栓塞微球,其特征在于:所述肾上腺糖皮质激素为包括地塞米松、倍他米松、曲安奈德及地塞米松、倍他米松、曲安奈德的可用于临床的衍生物中的至少一种。

3. 如权利要求2所述的缓释栓塞微球,其特征在于:所述肾上腺糖皮质激素包括地塞米松、倍他米松、曲安奈德、地塞米松醋酸酯、地塞米松磷酸钠、倍他米松磷酸钠、倍他米松二丙酸酯和醋酸曲安奈德中的至少一种。

4. 如权利要求1所述的缓释栓塞微球,其特征在于:其粒径为10-1000 $\mu\text{m}$ 。

5. 如权利要求1至4中任一权利要求所述的缓释栓塞微球,其特征在于:所述有机材料为水溶性,其制备方法包括:

- (1) 将所述肾上腺糖皮质激素配制成水溶液,再与所述有机材料混合,制成水相;
- (2) 向液体石蜡中加入表面活性剂并搅拌均匀,制成油相;
- (3) 向该油相中加入上述水相,充分混合后进行乳化或交联反应;
- (4) 将步骤(3)所得的物料经离心、洗涤和真空冷冻干燥后,即得所述缓释栓塞微球。

6. 如权利要求5所述的缓释栓塞微球,其特征在于:所述表面活性剂为失水山梨醇单油酸酯、丙二醇单月桂酸酯和丙二醇脂肪酸酯中的至少一种。

7. 如权利要求6所述的缓释栓塞微球,其特征在于:所述失水山梨醇单油酸酯为Span-80或Arlacel-80,所述丙二醇单月桂酸酯为Atlas G-917或AtlasG-3851,所述丙二醇脂肪酸酯为Emcol PL-50。

8. 如权利要求1至4中任一权利要求所述的缓释栓塞微球,其特征在于:所述有机材料不可溶于水,其制备方法包括:

- (1) 将所述肾上腺糖皮质激素配制成水溶液;
- (2) 将上述水溶液加入到含有所述有机材料的有机相中,进行旋涡乳化,形成油包水乳化液;
- (3) 将上述油包水乳化液加入到水溶性的分散剂中,进一步乳化形成水包油包水乳液;
- (4) 将上述水包油包水乳液置于冰浴中进行超声处理,接着搅拌10-15h,然后依次经离心、洗涤和真空冷冻干燥,即得所述缓释栓塞微球。

## 一种用于治疗慢性炎症引起的支气管扩张性咯血的缓释栓塞微球

### 技术领域

[0001] 本发明属于介入医疗技术领域,具体涉及一种用于治疗慢性炎症引起的支气管扩张性咯血的缓释栓塞微球。

### 背景技术

[0002] 咯血是呼吸系统的出血,主要是由气管、支气管及肺组织疾病引起。其中大咯血最常见的原因是感染性肺部疾病,这一类的疾病包括结核(40%)、支气管扩张(30%)、坏死性肺炎(10%)、肺脓肿(5%)及真菌感染(5%)。而肺癌和动静脉畸形在所有的病例中仅占10%。

[0003] 支气管扩张是由多种原因引起的慢性气道炎症与支气管壁不可逆性扩张变形。感染、阻塞等因素使支扩患者气道存在慢性炎症反应,导致支气管黏膜上皮细胞损害,出现脱落和坏死,患者单支或多支支气管管壁破坏,进而发生咯血甚至急性大咯血。支气管动脉栓塞术(Bronchial artery embolization,BAE)具有微创、安全、止血效果快等优点,已成为临床治疗支气管扩张致大咯血的首选方法。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种用于治疗慢性炎症引起的支气管扩张性咯血的缓释栓塞微球。

[0005] 本发明的技术方案如下:

[0006] 一种用于治疗慢性炎症引起的支气管扩张性咯血的缓释栓塞微球,其材质为可降解或不可降解的有机材料,其内负载有肾上腺糖皮质激素,其中

[0007] 有机材料为甲壳素、壳聚糖(Chitosan)、羧甲基壳聚糖、海藻酸钠、明胶、胶原、透明质酸(HA)、多肽、丝素蛋白、羧甲基淀粉、醋酸淀粉、聚己内酯(PCL)、聚乳酸(PLA)、聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚己内酯三醇、聚己内酯二醇、聚(乙二醇)-block-聚( $\epsilon$ -己内酯)甲醚、聚乙烯醇(PVA)、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯酰胺(PAM)、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸羟乙基酯、芳香聚酯、聚硅氧烷、聚氨酯、聚乙烯、线性脂肪族聚酯、聚氨基酸或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

[0008] 在本发明的一个优选实施方案中,所述肾上腺糖皮质激素为包括地塞米松、倍他米松、曲安奈德及地塞米松、倍他米松、曲安奈德的可用于临床的衍生物中的至少一种。

[0009] 进一步优选的,所述肾上腺糖皮质激素包括地塞米松、倍他米松、曲安奈德、地塞米松醋酸酯、地塞米松磷酸钠、倍他米松磷酸钠、倍他米松二丙酸酯和醋酸曲安奈德中的至少一种。

[0010] 在本发明的一个优选实施方案中,其粒径为10-1000 $\mu$ m。

[0011] 在本发明的一个优选实施方案中,所述有机材料为水溶性,其制备方法包括:

[0012] (1) 将所述肾上腺糖皮质激素配制成水溶液,再与所述有机材料混合,制成水相;

- [0013] (2) 向液体石蜡中加入表面活性剂并搅拌均匀,制成油相;
- [0014] (3) 向该油相中加入上述水相,充分混合后进行乳化或交联反应;
- [0015] (4) 将步骤(3)所得的物料经离心、洗涤和真空冷冻干燥后,即得所述缓释栓塞微球。
- [0016] 进一步优选的,所述表面活性剂为失水山梨醇单油酸酯、丙二醇单月桂酸酯和丙二醇脂肪酸酯中的至少一种。
- [0017] 更进一步优选的,所述失水山梨醇单油酸酯为Span-80或Arlacel-80,所述丙二醇单月桂酸酯为Atlas G-917或AtlasG-3851,所述丙二醇脂肪酸酯为Emcol PL-50。
- [0018] 在本发明的一个优选实施方案中,所述有机材料不可溶于水,其制备方法包括:
- [0019] (1) 将所述肾上腺糖皮质激素配制成水溶液;
- [0020] (2) 将上述水溶液加入到含有所述有机材料的有机相中,进行旋涡乳化,形成油包水乳化液;
- [0021] (3) 将上述油包水乳化液加入到水溶性的分散剂中,进一步乳化形成水包油包水乳液;
- [0022] (4) 将上述水包油包水乳液置于冰浴中进行超声处理,接着搅拌10-15h,然后依次经离心、洗涤和真空冷冻干燥,即得所述缓释栓塞微球。
- [0023] 本发明的有益效果是:
- [0024] 1、本发明在栓塞止血的可同时缓慢释放肾上腺糖皮质激素,缓解和抑制局部炎症,治疗支气管炎引起的肺部结构的改变,可有效避免咯血的复发。
- [0025] 2、本发明中的肾上腺糖皮质激素的缓释能够极大地提高病灶部位药物浓度,相对降低药物在循环系统中的浓度,减少药物的副作用。
- [0026] 3、本发明中药物与微球的组合,方便医师操作同时也给患者带来便利。

## 附图说明

- [0027] 图1为本发明实施例2制得的地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球扫描电镜图。
- [0028] 图2为本发明实施例3制得的地塞米松磷酸钠聚乙烯醇缓释栓塞微球扫描电镜图。
- [0029] 图3为本发明实施例4制得的地塞米松磷酸钠聚己内酯缓释栓塞微球扫描电镜图。
- [0030] 图4为本发明实施例5制得的地塞米松磷酸钠PLGA缓释栓塞微球扫描电镜图。
- [0031] 图5为本发明实施例2制得的地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球体外释药实验结果图。
- [0032] 图6为本发明实施例3制得的地塞米松磷酸钠聚乙烯醇缓释栓塞微球体外释药实验结果图。
- [0033] 图7为本发明实施例4制得的地塞米松磷酸钠聚己内酯缓释栓塞微球体外释药实验结果图。
- [0034] 图8为本发明实施例5制得的地塞米松磷酸钠PLGA缓释栓塞微球体外释药实验结果图。

## 具体实施方式

- [0035] 以下通过具体实施方式结合附图对本发明的技术方案进行进一步的说明和描述。

[0036] 实施例1

[0037] 一种用于治疗慢性炎症引起的支气管扩张性咯血的缓释栓塞微球,其粒径为10-1000 $\mu\text{m}$ 。其材质为可降解或不可降解的有机材料,其内负载有肾上腺糖皮质激素,其中

[0038] 有机材料为甲壳素、壳聚糖(Chitosan)、羧甲基壳聚糖、海藻酸钠、明胶、胶原、透明质酸(HA)、多肽、丝素蛋白、羧甲基淀粉、醋酸淀粉、聚己内酯(PCL)、聚乳酸(PLA)、聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚己内酯三醇、聚己内酯二醇、聚(乙二醇)-block-聚( $\epsilon$ -己内酯)甲醚、聚乙烯醇(PVA)、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯酰胺(PAM)、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸羟乙基酯、芳香聚酯、聚硅氧烷、聚氨酯、聚氧化乙烯、线性脂肪族聚酯、聚氨基酸或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

[0039] 所述肾上腺糖皮质激素为包括地塞米松、倍他米松、曲安奈德及地塞米松、倍他米松、曲安奈德的可用于临床的衍生物中的至少一种。进一步优选的,所述肾上腺糖皮质激素包括地塞米松、倍他米松、曲安奈德、地塞米松醋酸酯、地塞米松磷酸钠、倍他米松磷酸钠、倍他米松二丙酸酯和醋酸曲安奈德中的至少一种。

[0040] 当所述有机材料为水溶性时,其制备方法包括:

[0041] (1) 将所述肾上腺糖皮质激素配制成水溶液,再与所述有机材料混合,制成水相;

[0042] (2) 向液体石蜡中加入表面活性剂并搅拌均匀,制成油相,所述表面活性剂为失水山梨醇单油酸酯(Span-80/Arlacel-80)、丙二醇单月桂酸酯(Atlas G-917/AtlasG-3851)和丙二醇脂肪酸酯(Emcol PL-50)中的至少一种;

[0043] (3) 向该油相中加入上述水相,充分混合后进行乳化或交联反应;

[0044] (4) 将步骤(3)所得的物料经离心、洗涤和真空冷冻干燥后,即得所述缓释栓塞微球。

[0045] 当所述有机材料不可溶于水时,其制备方法包括:

[0046] (1) 将所述肾上腺糖皮质激素配制成水溶液;

[0047] (2) 将上述水溶液加入到含有所述有机材料的有机相中,进行旋涡乳化,形成油包水乳化液;

[0048] (3) 将上述油包水乳化液加入到水溶性的分散剂中,进一步乳化形成水包油包水乳液;

[0049] (4) 将上述水包油包水乳液置于冰浴中进行超声处理,接着搅拌10-15h,然后依次经离心、洗涤和真空冷冻干燥,即得所述缓释栓塞微球。

[0050] 实施例2地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球的制备

[0051] (1) 微球制备

[0052] 将配制的浓度为20%的壳聚糖溶液在50-60 $^{\circ}\text{C}$ 水浴上完全溶解后加入地塞米松磷酸钠溶液,充分混匀,制成水相。液体石蜡中加适量Span-80为油相,置于三颈瓶中于50 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴中,在搅拌速度为200-1000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的条件下,将水相缓慢逐滴滴入油相中进行乳化,水油比为1:4-1:8。镜检至乳滴成大小适宜球状时,即乳化形成稳定的W/O型乳液后,迅速降温至5 $^{\circ}\text{C}$ 以下,分别加入甲醛或50%戊二醛固化1-2h,所得产品在3000 $\text{r}/\text{min}$ 下离心,异丙醇、丙酮洗3次,过滤,真空冷冻干燥,最后得如图1所示的地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球。

[0053] (2) 包封率和载药量检测

[0054] 色谱条件: C<sub>18</sub>分析柱4.6mm×2.5mm, 5μm;

[0055] 流动相 三乙胺溶液-甲醇-乙腈55:40:5

[0056] 其中三乙胺溶液:取三乙胺7.5mL加水稀释至1000mL,磷酸调

[0057] pH值至3.0。

[0058] 紫外检测器,检测波长242nm

[0059] 微球制备过程中,收集各步骤的弃液,用高效液相色谱法检测弃液中地塞米松磷酸钠含量,按下面公式计算包封率和载药量:

投药总量-弃液药量

[0060] 包封率 (%) =  $\frac{\text{投药总量} - \text{弃液药量}}{\text{投药总量}} \times 100\%$

投药总量

投药总量-弃液药量

[0061] 载药量 (%) =  $\frac{\text{投药总量} - \text{弃液药量}}{\text{微球总量}} \times 100\%$

微球总量

[0062] (3) 体外释药实验

[0063] 称取上述地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球适量,加PBS (20mmol/L, pH7.4) 润湿,然后放入50mL锥形瓶中,加入含1%叠氮化钠的PBS 30mL,然后将锥形瓶置于恒温水浴摇床中,设置温度37℃,转速80rpm。在放入后第1、2、3、5、7、14、21、28d取样,每次取5mL,同时补充5mL PBS。所取样品离心,取上清检测地塞米松磷酸钠含量,按下面公式计算累积释放度:

$$C_n \times V + V_i \times \sum_{i=0}^{n-1} C_i$$

[0064] 微球的累积释放度 (%) =  $\frac{C_n \times V + V_i \times \sum_{i=0}^{n-1} C_i}{M} \times 100\%$

M

[0065] 结果:本实施例所制得的地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球的平均包封率达83.61%,平均载药量为7.82%;其体外释药规律,依据如图5所示的累计释放曲线可见,第1周内释放速率较快,第2周开始释放速率逐渐减慢,曲线也略趋于平缓。在4周时间内,微球中药物累计释放量超过40%。可以满足临床治疗支气管扩张大咯血时以介入栓塞为主,药物治疗为辅的特点。

[0066] 实施例3地塞米松磷酸钠聚乙烯醇缓释栓塞微球的制备

[0067] (1) 微球制备

[0068] 在搅拌条件下,向40mL液体石蜡中加入2g表面活性剂Span-80,构成连续相油相;搅拌均匀后,向该连续油相中加入10mL聚乙烯醇及地塞米松磷酸钠混合溶液,充分混合后,加入1g三偏磷酸钠(STMP)作为交联剂,立即加入1mLNaOH作为催化剂。设置转速为400rpm,温度为50℃,进行交联反应时间为16h。交联反应结束后,静置30min。加入少量的无水乙醇,放入离心机中进行离心,取出上清液,将沉淀物反复用无水乙醇,异丙醇以及纯水洗涤,最后真空冷冻干燥,得到如图2所示的地塞米松磷酸钠聚乙烯醇缓释栓塞微球。

[0069] (2) 包封率和载药量检测

[0070] 色谱条件: C<sub>18</sub>分析柱4.6mm×2.5mm, 5μm;

[0071] 流动相 三乙胺溶液-甲醇-乙腈55:40:5

[0072] 其中三乙胺溶液:取三乙胺7.5mL加水稀释至1000mL,磷酸调

[0073] pH值至3.0。

[0074] 紫外检测器,检测波长242nm

[0075] 微球制备过程中,收集各步骤的弃液,用高效液相色谱法检测弃液中地塞米松磷酸钠含量,按下面公式计算包封率和载药量:

投药总量-弃液药量

[0076] 包封率 (%) =  $\frac{\text{投药总量} - \text{弃液药量}}{\text{投药总量}} \times 100\%$

投药总量

投药总量-弃液药量

[0077] 载药量 (%) =  $\frac{\text{投药总量} - \text{弃液药量}}{\text{微球总量}} \times 100\%$

微球总量

[0078] (3) 体外释药实验

[0079] 称取上述地塞米松磷酸钠聚乙烯醇缓释栓塞微球适量,加PBS (20mmol/L, pH7.4) 润湿,然后放入50mL锥形瓶中,加入含1%叠氮化钠的PBS 30mL,然后将锥形瓶置于恒温水浴摇床中,设置温度37℃,转速80rpm。在放入后第1、2、3、5、7、14、21、28d取样,每次取5mL,同时补充5mL PBS。所取样品离心,取上清检测地塞米松磷酸钠含量,按下面公式计算累积释药度:

$$C_n \times V + V_i \times \sum_{i=0}^{n-1} C_i$$

[0080] 微球的累积释药度 (%) =  $\frac{C_n \times V + V_i \times \sum_{i=0}^{n-1} C_i}{M} \times 100\%$

M

[0081] 结果:本实施例所制得的地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球的平均包封率达85.2%,平均载药量为8.14%;其体外释药规律,依据如图6所示的累计释放曲线可见,第1周内释放速率较快,第2周开始释放速率逐渐减慢,曲线也略趋于平缓。在4周时间内,微球中药物累计释放量超过40%。可以满足临床治疗支气管扩张大咯血时以介入栓塞为主,药物治疗为辅的特点。

[0082] 实施例4.地塞米松磷酸钠聚己内酯缓释栓塞微球的制备

[0083] (1) 微球制备

[0084] 密闭条件下,聚己内酯溶于二氯甲烷中,添加Span-80,混合均匀,做为油相;地塞米松磷酸钠溶液做为内水相加入至上述油相中,超声3min形成初乳;向初乳中加入PVA水溶液,再次超声形成W/O/W型复合乳剂;所得复合乳剂开放条件下室温搅拌3h,挥散二氯甲烷;用蒸馏水洗涤2次,冻干,即得如图3所示的地塞米松磷酸钠聚己内酯缓释栓塞微球。

[0085] (2) 包封率和载药量检测

[0086] 色谱条件:C<sub>18</sub>分析柱4.6mm×2.5mm,5μm;

[0087] 流动相 三乙胺溶液-甲醇-乙腈55:40:5

[0088] 其中三乙胺溶液:取三乙胺7.5mL加水稀释至1000mL,磷酸调

[0089] pH值至3.0。

[0090] 紫外检测器,检测波长242nm

[0091] 微球制备过程中,收集各步骤的弃液,用高效液相色谱法检测弃液中地塞米松磷酸钠含量,按下面公式计算包封率和载药量:

投药总量-弃液药量

[0092] 包封率 (%) =  $\frac{\text{投药总量} - \text{弃液药量}}{\text{投药总量}} \times 100\%$

投药总量

投药总量-弃液药量

[0093] 载药量 (%) =  $\frac{\text{投药总量} - \text{弃液药量}}{\text{微球总量}} \times 100\%$

微球总量

[0094] (3) 体外释药实验

[0095] 称取上述地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球适量,加PBS (20mmol/L, pH7.4) 润湿,然后放入50mL锥形瓶中,加入含1%叠氮化钠的PBS 30mL,然后将锥形瓶置于恒温水浴摇床中,设置温度37℃,转速80rpm。在放入后第1、2、3、5、7、14、21、28d取样,每次取5mL,同时补充5mL PBS。所取样品离心,取上清检测地塞米松磷酸钠含量,按下面公式计算累积释放度:

$$C_n \times V + V_i \times \sum_{i=0}^{n-1} C_i$$

[0096] 微球的累积释放度 (%) =  $\frac{C_n \times V + V_i \times \sum_{i=0}^{n-1} C_i}{M} \times 100\%$

M

[0097] 结果:本实施例所制得的地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球的平均包封率达76.23%,平均载药量为6.84%;其体外释药规律,依据如图7所示的累计释放曲线可见,第1周内释放速率较快,第2周开始释放速率逐渐减慢,曲线也略趋于平缓。在4周时间内,微球中药物累积释放量超过40%。可以满足临床治疗支气管扩张大咯血时以介入栓塞为主,药物治疗为辅的特点。

[0098] 实施例5地塞米松磷酸钠PLGA缓释栓塞微球的制备

[0099] (1) 微球制备

[0100] 密闭条件下,PLGA溶于二氯甲烷中,添加Span-80,混合均匀,做为油相;地塞米松磷酸钠溶液做为内水相加入至上述油相中,超声3min形成初乳;向初乳中加入PVA水溶液,再次超声形成W/O/W型复合乳剂;所得复合乳剂开放条件下室温搅拌3h,挥散二氯甲烷;用蒸馏水洗涤2次,冻干,即得如图4所示的地塞米松磷酸钠PLGA缓释栓塞微球。

[0101] (2) 包封率和载药量检测

[0102] 色谱条件:C<sub>18</sub>分析柱4.6mm×2.5mm,5μm;

[0103] 流动相 三乙胺溶液-甲醇-乙腈55:40:5

[0104] 其中三乙胺溶液:取三乙胺7.5mL加水稀释至1000mL,磷酸调

[0105] pH值至3.0。

[0106] 紫外检测器,检测波长242nm

[0107] 微球制备过程中,收集各步骤的弃液,用高效液相色谱法检测弃液中地塞米松磷

酸钠含量,按下面公式计算包封率和载药量:

$$[0108] \quad \text{包封率}(\%) = \frac{\text{投药总量} - \text{弃液药量}}{\text{投药总量}} \times 100\%$$

$$[0109] \quad \text{载药量}(\%) = \frac{\text{投药总量} - \text{弃液药量}}{\text{微球总量}} \times 100\%$$

[0110] (3) 体外释药实验

[0111] 称取上述地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球适量,加PBS (20mmol/L, pH7.4) 润湿,然后放入50mL锥形瓶中,加入含1‰叠氮化钠的PBS 30mL,然后将锥形瓶置于恒温水浴摇床中,设置温度37℃,转速80rpm。在放入后第1、2、3、5、7、14、21、28d取样,每次取5mL,同时补充5mL PBS。所取样品离心,取上清检测地塞米松磷酸钠含量,按下面公式计算累积释放度:

$$C_n \times V + V_i \times \sum_{i=0}^{n-1} C_i$$

$$[0112] \quad \text{微球的累积释放度}(\%) = \frac{\quad}{M} \times 100\%$$

[0113] 结果:本实施例所制得的地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球的平均包封率达78.22%,平均载药量为6.37%;其体外释药规律,依据如图8所示的累计释放曲线可见,第1周内释放速率较快,第2周开始释放速率逐渐减慢,曲线也略趋于平缓。在4周时间内,微球中药物累计释放量超过40%。可以满足临床治疗支气管扩张大咯血时以介入栓塞为主,药物治疗为辅的特点。

[0114] 以上所述,仅为本发明的较佳实施例而已,故不能依此限定本发明实施的范围,即依本发明专利范围及说明书内容所作的等效变化与修饰,皆应仍属本发明涵盖的范围内。

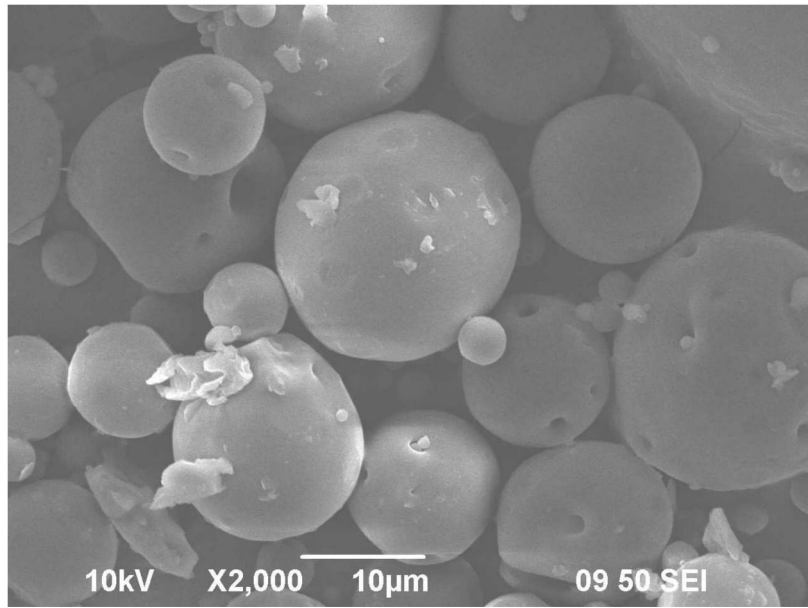


图1

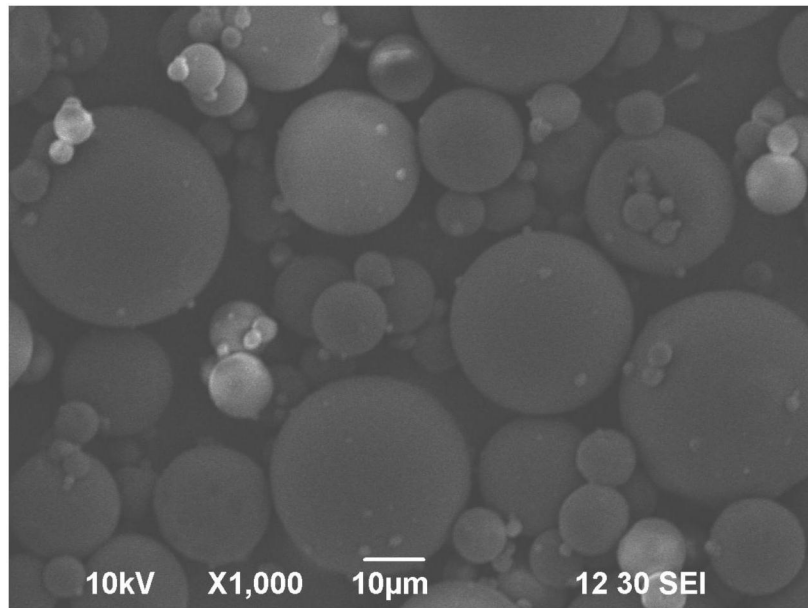


图2

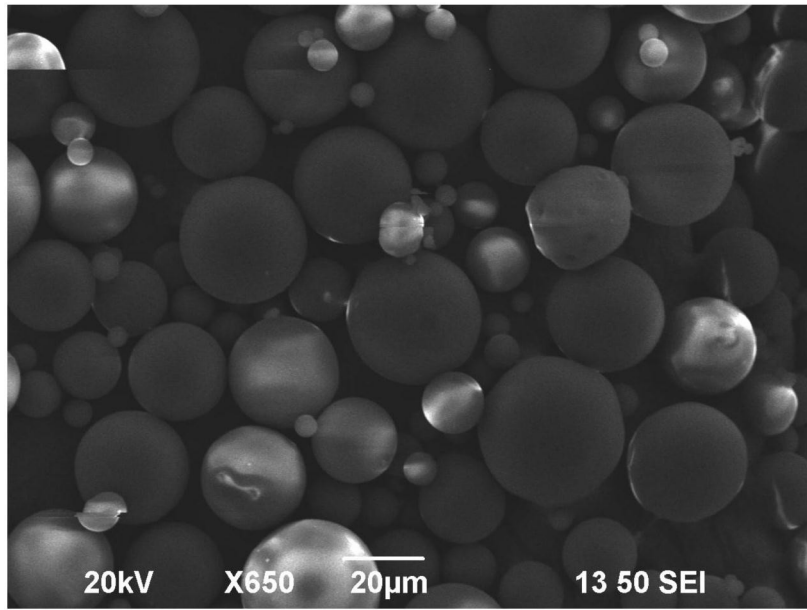


图3

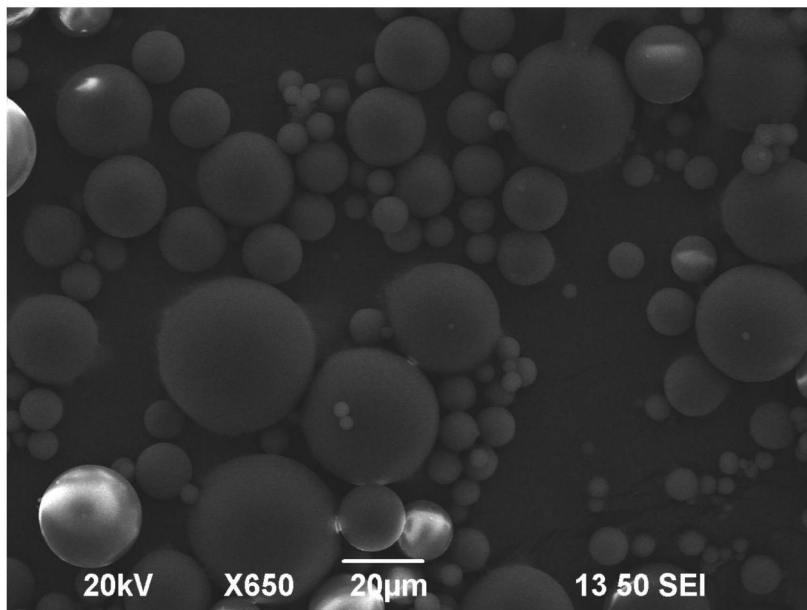


图4

地塞米松磷酸钠明胶缓释栓塞微球  
体外释药

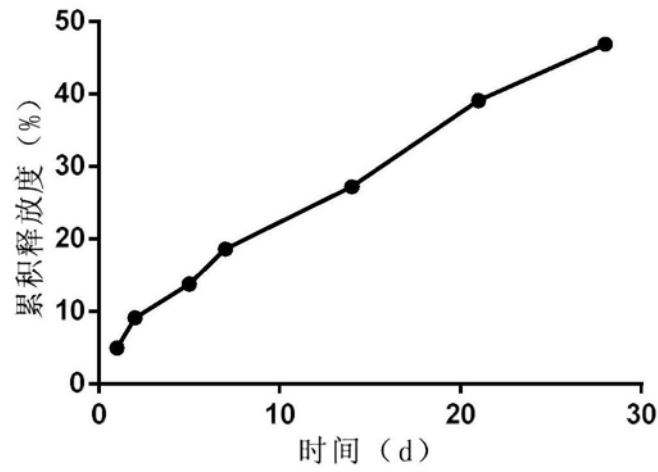


图5

地塞米松磷酸钠聚乙烯醇缓释栓塞微球  
体外释药

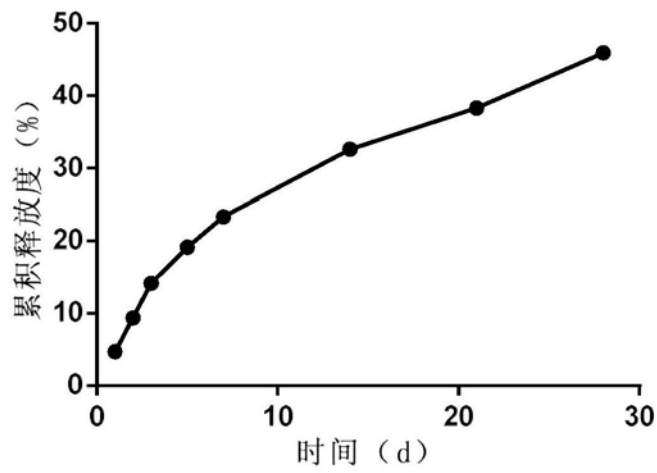


图6

地塞米松磷酸钠聚己内酯缓释栓塞微球  
体外释药

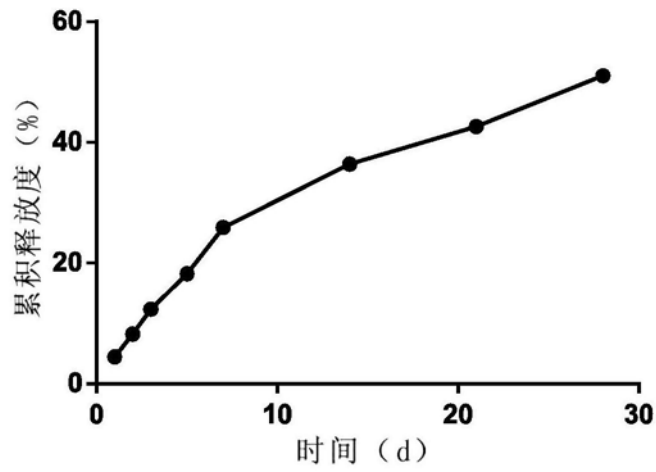


图7

地塞米松磷酸钠PLGA缓释栓塞微球  
体外释药

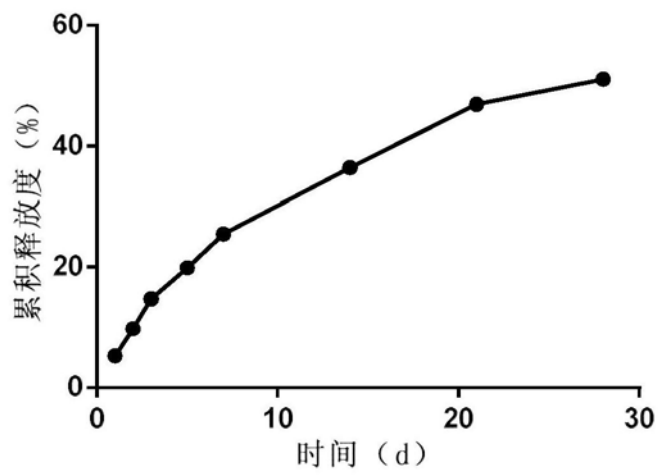


图8