



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116999412 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 07

(21) 申请号 202310972502.X

A61P 19/08 (2006.01)

(22) 申请日 2023.08.03

A61P 29/00 (2006.01)

(71) 申请人 四川迈可隆生物科技有限公司

地址 610065 四川省成都市天府国际生物  
城慧谷路8号1栋

(72) 发明人 陈志浩 任颜吉 李明

(74) 专利代理机构 成都君合集专利代理事务所  
(普通合伙) 51228

专利代理师 何巍

(51) Int. Cl.

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/04 (2006.01)

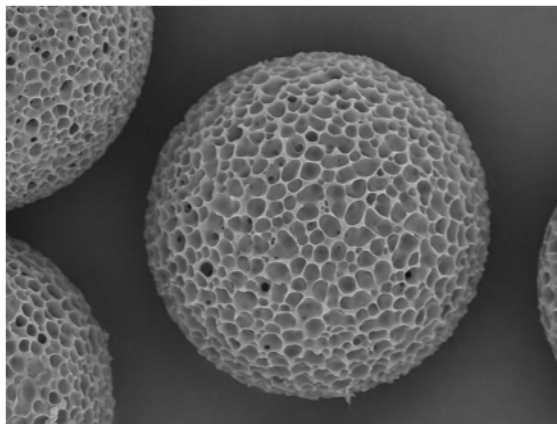
权利要求书2页 说明书8页 附图12页

(54) 发明名称

一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂,以聚乳酸-羟基乙酸共聚物为基材,以倍他米松药物为有效药物成分,通过微流控技术获得具有孔洞结构且粒径均一的倍他米松药物的缓释微球。本发明制备的倍他米松-聚乳酸-羟基乙酸共聚物微球,微球表面具有褶皱,易于细胞表面黏附,制备的微球内部具有孔道,相比材料有利于药物缓释,可延长药物的作用时间,避免频繁注射用药,降低药物的依从性,降低药物的副作用产生;采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物作为微球的基材,其生物相容性好,较低的免疫原性,在体内可完全降解,对生物体无毒无害;采用微流控制备技术,制得的微球尺寸均一可控,批间差异小,重复性较好,药物释放较为稳定。



1. 一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂,其特征在于,以聚乳酸-羟基乙酸共聚物为基材,以倍他米松药物为有效药物成分,通过微流控技术获得具有孔洞结构且粒径均一的倍他米松药物的缓释微球。

2. 根据权利要求1所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂,其特征在于,所述倍他米松药物为倍他米松、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸钠、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、丙酸倍他米松中的至少一种。

3. 根据权利要求1或2所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂,其特征在于,所述制备得到倍他米松药物的缓释微球中有效药物成分的包载量为1~50%。

4. 根据权利要求1或2所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂,其特征在于,所述制备得到倍他米松药物的缓释微球的粒径为10 $\mu$ m~1000 $\mu$ m。

5. 根据权利要求1或2所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂,其特征在于,所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物中,乳酸单元与羟基乙酸单元摩尔比为95:5~50:50,分子量5000Da~120000Da,分子量分布系数为1~10。

6. 根据权利要求1~5任一项所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 将倍他米松药物和聚乳酸-羟基乙酸共聚物溶于有机溶剂中,使其完全溶解形成透明溶液,制得分散相,将其暂存于4~10 $^{\circ}$ C条件下,备用;

(2) 将表面活性剂溶于水中,使其完全溶解后,制得连续相,将其暂存于4~10 $^{\circ}$ C条件下,备用;

(3) 使分散相与连续相分别通过泵注射入微流控装置中,控制分散相流体流速和连续相流体流速,以及微流控装置内的温度,得到水包油乳液,将之暂存于盛有水相的接收器中,得半固化微球;

(4) 将接收器中的半固化微球置于挥发器中,在3~60 $^{\circ}$ C的环境下持续搅拌,至溶剂挥发结束,得到全固化微球;

(5) 将得到的全固化微球用纯水洗涤,过筛收集干燥后,即得。

7. 根据权利要求6所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,其特征在于,所述倍他米松药物在分散相中的质量分数为0.1~15%,所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物在油相中的质量分数为1~25%;表面活性剂在连续相中的质量分数为0.1~5%。

8. 根据权利要求7所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,其特征在于,所述表面活性剂在连续相中的质量分数为0.5~2%。

9. 根据权利要求6~8任一项所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中溶解倍他米松药物和聚乳酸-羟基乙酸共聚物的有机溶剂为二氯甲烷、辛癸酸甘油酯、二甲亚砜、甲醇、乙酸乙酯、三氯甲烷、乙醚、苯甲醇、N,N-二甲基甲酰胺及N,N-二甲基乙酰胺中的一种或任意多种的混合。

10. 根据权利要求6~8任一项所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中的表面活性剂为Pluronic F-127、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠及聚乙烯醇(聚乙烯醇)中的一种或任意多种的混合。

11. 根据权利要求6~8任一项所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,分散相与连续相之间的流速比为1:2~1:200,微流控装置

内温度为4~35℃。

12. 根据权利要求11所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,其特征在于,所述分散相与连续相之间的流速比为1:4~1:50。

13. 根据权利要求6~8任一项所述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中,溶剂挥发的温度为4~55℃。

## 一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂技术领域,具体是指一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 人体由于长期、反复、持续的姿势或职业动作,在运动系统局部产生集中应力,当超过代偿能力即形成轻微损伤,累积、迁徙从而导致骨关节、肌腱、韧带、筋膜、滑囊慢性损伤,临床上的表现为腰椎间盘突出症、腱鞘炎、肩周炎、滑囊炎和肌腱附着点炎等病变,造成相关部位疼痛或持续疼痛,甚至失去部分机能,生活质量下降。临床上对腱鞘炎、肩周炎、滑囊炎、腰椎间盘突出症和肌腱附着点炎等病变,可以通过在滑囊、肌腱、腱鞘、关节腔、神经丛、硬膜外腔等部位注射一类已知的倍他米松注射液,实现疼痛部位的快速消炎镇痛。但是现有倍他米松注射剂药物,有效作用时间短,需要频繁注射用药,这样就导致了药物的依从性差,使得药物的副作用更为明显,对人体极为不友好。现有缓释微球制剂能有效延长药物作用时间。缓释微球制剂的主要方法有均质乳化法、物理碾磨法,所制备的微球粒径分布宽,重复性差,批间差异大,造成药物释放不稳定。

### 发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种具有微球孔洞结构和褶皱结构的含有倍他米松药物的缓释微球制剂。

[0004] 本发明的另一个目的在于提供上述含有倍他米松药物的缓释微球制剂的具体制备方法。

[0005] 本发明通过下述技术方案实现:一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂,以聚乳酸-羟基乙酸共聚物为基材,以倍他米松药物为有效药物成分,通过微流控技术获得具有孔洞结构且粒径均一的倍他米松药物的缓释微球。

[0006] 本技术方案的工作原理为,依托微流控技术平台,通过调整分散相溶剂类型含量与溶剂挥发工艺如温度使分散液滴中的溶剂以不同形式与速率扩散溶出,从而实现微球孔洞结构和褶皱结构的控制制备,以达到药物控制释放的目的。微流控技术制备微球的方法是通过微通道生产液滴,利用体积或压力的驱动力将不相溶的连续相和分散相分别在各自的通道流动,两相在通道的交汇处相遇,利用连续相对分散相进行挤压或剪切作用,促使界面不稳定而断裂,生成均一大小的分散液滴。

[0007] 为了更好地实现本发明,进一步地,所述倍他米松药物为倍他米松、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸钠、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、丙酸倍他米松中的至少一种。

[0008] 为了更好地实现本发明,进一步地,所述制备得到倍他米松药物的缓释微球中有效药物成分的包载量为1~50%。

[0009] 为了更好地实现本发明,进一步地,所述制备得到倍他米松药物的缓释微球的粒径为10um~1000um。

[0010] 为了更好地实现本发明,进一步地,所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物中,乳酸单元与羟基乙酸单元摩尔比为95:5~50:50,分子量5000Da~120000Da,分子量分布系数为1~10。

[0011] 上述的一种含有倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0012] (1)将倍他米松药物和聚乳酸-羟基乙酸共聚物溶于有机溶剂中,使其完全溶解形成透明溶液,制得分散相,将其暂存于4~10℃条件下,备用;

[0013] (2)将表面活性剂溶于水中,使其完全溶解后,制得连续相,将其暂存于4~10℃条件下,备用;

[0014] (3)使分散相与连续相分别通过泵注射入微流控装置中,控制分散相流体流速和连续相流体流速,以及微流控装置内的温度,得到水包油乳液,将之暂存于盛有水相的接收器中,得半固化微球;

[0015] (4)将接收器中的半固化微球置于挥发器中,在3~60℃的环境下持续搅拌,至溶剂挥发结束,得到全固化微球;

[0016] (5)将得到的全固化微球用纯水洗涤,过筛收集干燥后,即得。

[0017] 本制备方法制备微球具有释药的孔洞结构,实现了药物平稳缓释。相比通过材料降解从而释放药物的常规缓释微球制剂,该结构微球通过微球中的孔洞结构释放药物,具有稳定释放药物的优点,解决了药物延迟释放而给药初期达不到药效、材料降解药物突释而药物过量产生强烈副作用的传统问题。在微流控技术平台上,通过调整分散相中有机溶剂的种类与比例,有效控制了载药微球的孔洞结构与大小,以实现了药物可控平稳释放,解决了微球制剂药物释放困难的难题。

[0018] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述倍他米松活药物在分散相中的质量分数为0.1~15%,所述聚乳酸-羟基乙酸共聚物在油相中的质量分数为1~25%;表面活性剂在连续相中的质量分数为0.1~5%。

[0019] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述表面活性剂在连续相中的质量分数为0.5~2%。

[0020] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述步骤(1)中溶解倍他米松药物和聚乳酸-羟基乙酸共聚物的有机溶剂为二氯甲烷、辛酸甘油酯、二甲亚砜、甲醇、乙酸乙酯、三氯甲烷、乙醚、苯甲醇、N,N-二甲基甲酰胺及N,N-二甲基乙酰胺中的一种或任意多种的混合。

[0021] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述步骤(2)中的表面活性剂为Pluronic F-127、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠及聚乙烯醇(聚乙烯醇)中的一种或任意多种的混合。

[0022] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述步骤(3)中,分散相与连续相之间的流速比为1:2~1:200,微流控装置内温度为4~35℃。

[0023] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述分散相与连续相之间的流速比为1:4~1:50。

[0024] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述步骤(4)中,溶剂挥发的温度为4~55℃。

[0025] 本发明与现有技术相比,具有以下优点及有益效果:

[0026] (1)本发明制备的倍他米松-聚乳酸-羟基乙酸共聚物微球,其表面具有褶皱结构

孔洞结构,极大程度增大了微球的比表面积,使得微球内的药物能够平缓释放,且可以通过调节油相的成分和剂量,调控溶剂扩散挥发温度,实现微球表面褶皱程度和内部孔洞结构的大小可控制备,以此实现药物释放速度的控制,有利于不同适应症或病情的控制,另外,微球能够实现药物缓释,可延长药物的作用时间,避免频繁注射用药,降低药物的依从性,降低药物的副作用产生;

[0027] (2) 本发明采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物作为微球的基材,其生物相容性好,较低的免疫原性,在体内可完全降解,对生物体无毒无害;

[0028] (3) 本发明采用微流控制备技术,制得的微球尺寸均一可控,批间差异小,重复性较好,药物释放可控且稳定。

## 附图说明

[0029] 通过阅读参照以下附图对非限制性实施例所作的详细描述,本发明的其他特征、目的和优点将会变得更为明显:

[0030] 图1为本发明中实施例1制备得到的缓释微球表面形貌SEM图;

[0031] 图2为本发明中实施例2制备得到的缓释微球表面形貌SEM图;

[0032] 图3为本发明中实施例3制备得到的缓释微球表面形貌SEM图;

[0033] 图4为本发明中实施例4制备得到的缓释微球表面形貌SEM图;

[0034] 图5为本发明中实施例5制备得到的缓释微球表面形貌SEM图;

[0035] 图6为本发明中实施例6制备得到的缓释微球表面形貌SEM图;

[0036] 图7为本发明中实施例7制备得到的缓释微球表面形貌SEM图;

[0037] 图8为本发明中实施例8制备得到的缓释微球表面形貌SEM图;

[0038] 图9为本发明中实施例9制备得到的缓释微球表面形貌SEM图;

[0039] 图10为本发明中实施例10制备得到的缓释微球表面形貌SEM图;

[0040] 图11为本发明中实施例11制备得到的缓释微球表面形貌SEM图;

[0041] 图12为本发明中含有倍他米松药物的释微球体外药物累计释放曲线。

## 具体实施方式

[0042] 为使本发明的目的、工艺条件及优点作用更加清楚明白,结合以下实施实例,对本发明作进一步详细说明,但本发明的实施方式不限于此,在不脱离本发明上述技术思想情况下,根据本领域普通技术知识和惯用手段,做出各种替换和变更,均应包括在本发明的范围内,此处所描述的具体实施实例仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0043] 实施例1:

[0044] 本实施例提出一种含倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0045] 1) 称取0.52g倍他米松和2.08g聚乳酸-羟基乙酸共聚物(LA:GA=50:50,分子量61000,羧基封端),加入11.8g二氯甲烷溶解,得到澄澈的油相溶液,在10℃条件下备用;

[0046] 2) 配制0.5wt%的聚乙烯醇水溶液,为水相,在10℃条件下备用;

[0047] 3) 将油相(分散相)流体和水相(连续相)流体分别用注射泵注入微流控装置中,调节油相流速为100μL/h,水相流速为2000μL/h,微流控装置中连续相将分散相剪切,得到水包油乳液,收集,得半固化微球;置于接收器中,全程温度控制10℃;

[0048] 4) 待接收器收满后,将半固化微球转入挥发器中,开启搅拌;启动控温程序(4℃持续1h,15℃持续1h,25℃持续2h),挥干有机溶剂;

[0049] 5) 纯水洗涤,过滤,收集成品湿微球,干燥后,得到微球成品,即倍他米松长效缓释微球。

[0050] 该倍他米松药物的缓释微球通过扫描电子显微镜(SEM)检测观察,如图1所示,其无褶皱,但也无孔洞产生,这是由于分散相中二氯甲烷在低温下缓慢扩散入水溶液中,微球逐渐收缩,形成了表面光滑微球。

[0051] 实施例2:

[0052] 本实施例提出一种含倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0053] 1) 称取0.52g倍他米松和2.08g聚乳酸-羟基乙酸共聚物(LA:GA=50:50,分子量61000,羧基封端),加入10.62g二氯甲烷和1.18g甲醇混合溶解,得到澄澈的油相溶液,在10℃条件下备用;

[0054] 2) 配制0.5wt%的聚乙烯醇水溶液,为水相,在10℃条件下备用;

[0055] 3) 将油相(分散相)流体和水相(连续相)流体分别用注射泵注入微流控装置中,调节油相流速为100μL/h,水相流速为2000μL/h,微流控装置中连续相将分散相剪切,得到水包油乳液,收集,得半固化微球;置于接收器中,全程温度控制10℃;

[0056] 4) 待接收器收满后,将半固化微球转入挥发器中,开启搅拌;启动控温程序(4℃持续1h,15℃持续1h,25℃持续2h),挥干有机溶剂;

[0057] 5) 纯水洗涤,过滤,收集成品湿微球,干燥后,得到微球成品,即倍他米松长效缓释微球。

[0058] 该倍他米松药物的缓释微球通过扫描电子显微镜(SEM)检测观察,如图2所示,其有略微褶皱,但也无孔洞产生,这是由于甲醇水溶性好,加入的少量甲醇在低温下较快扩散入水溶液中,而二氯甲烷扩散较慢,这种扩散速度差异,形成了表面褶皱微球。

[0059] 实施例3:

[0060] 本实施例提出一种含倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0061] 1) 称取0.52g倍他米松和2.08g聚乳酸-羟基乙酸共聚物(LA:GA=50:50,分子量61000,羧基封端),加入10.62g二氯甲烷和1.18g甲醇混合溶解,得到澄澈的油相溶液,在10℃条件下备用;

[0062] 2) 配制0.5wt%的聚乙烯醇水溶液,为水相,在10℃条件下备用;

[0063] 3) 将油相(分散相)流体和水相(连续相)流体分别用注射泵注入微流控装置中,调节油相流速为100μL/h,水相流速为2000μL/h,微流控装置中连续相将分散相剪切,得到水包油乳液,收集,得半固化微球;置于接收器中,全程温度控制10℃;

[0064] 4) 待接收器收满后,将半固化微球转入挥发器中,开启搅拌;启动控温程序(25℃持续1h,35℃持续1h,45℃持续2h),挥干有机溶剂;

[0065] 5) 纯水洗涤,过滤,收集成品湿微球,干燥后,得到微球成品,即倍他米松长效缓释微球。

[0066] 该倍他米松药物的缓释微球通过扫描电子显微镜(SEM)检测观察,如图3所示,其表面有褶皱,有一定数量孔洞产生。这是由于甲醇水溶性好,能快速扩散入水溶液中。并且二氯甲烷沸点(39.8℃)低,提高温度后,二氯甲烷气化,顺着甲醇的扩散路径而外泄,在微

球中形成了孔洞。

[0067] 实施例4:

[0068] 本实施例提出一种含倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0069] 1) 称取0.52g倍他米松和2.08g聚乳酸-羟基乙酸共聚物(LA:GA=50:50,分子量61000,羧基封端),加入9.44g二氯甲烷和2.36g甲醇混合溶解,得到澄澈的油相溶液,在10℃条件下备用;

[0070] 2) 配制0.5wt%的聚乙烯醇水溶液,为水相,在10℃条件下备用;

[0071] 3) 将油相(分散相)流体和水相(连续相)流体分别用注射泵注入微流控装置中,调节油相流速为100μL/h,水相流速为2000μL/h,微流控装置中连续相将分散相剪切,得到水包油乳液,收集,得半固化微球;置于接收器中,全程温度控制10℃;

[0072] 4) 待接收器收满后,将半固化微球转入挥发器中,开启搅拌;启动控温程序(25℃持续1h,35℃持续1h,45℃持续2h),挥干有机溶剂;

[0073] 5) 纯水洗涤,过滤,收集成品湿微球,干燥后,得到微球成品,即倍他米松长效缓释微球。

[0074] 该倍他米松药物的缓释微球通过扫描电子显微镜(SEM)检测观察,如图4所示,其表面具有大量孔洞产生,这是由于甲醇水溶性好,能快速扩散入水溶液中,并且二氯甲烷沸点(39.8℃)低,在较高温度下气化,顺着甲醇的扩散路径而外泄,在微球中形成了孔洞。当油相中加入更多的甲醇时,在微球中形成了的孔洞也增加了。

[0075] 实施例5:

[0076] 本实施例提出一种含倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0077] 1) 称取0.52g倍他米松和2.08g聚乳酸-羟基乙酸共聚物(LA:GA=50:50,分子量61000,羧基封端),加入11.45g二氯甲烷和0.35g辛癸酸甘油酯混合溶解,得到澄澈的油相溶液,在10℃条件下备用;

[0078] 2) 配制0.5wt%的聚乙烯醇水溶液,为水相,在10℃条件下备用;

[0079] 3) 将油相(分散相)流体和水相(连续相)流体分别用注射泵注入微流控装置中,调节油相流速为100μL/h,水相流速为2000μL/h,微流控装置中连续相将分散相剪切,得到水包油乳液,收集,得半固化微球;置于接收器中,全程温度控制10℃;

[0080] 4) 待接收器收满后,将半固化微球转入挥发器中,开启搅拌;启动控温程序(25℃持续1h,35℃持续1h,45℃持续2h),挥干有机溶剂;

[0081] 5) 纯水洗涤,过滤,收集成品湿微球,干燥后,得到微球成品,即倍他米松长效缓释微球。

[0082] 该倍他米松药物的缓释微球通过扫描电子显微镜(SEM)检测观察,如图5所示,其表面具有大量孔洞产生,这是由于辛癸酸甘油酯均匀分布于微球中,通过洗涤除去辛癸酸甘油酯形成大量的孔洞结构。

[0083] 实施例6:

[0084] 本实施例提出一种含倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0085] 1) 称取0.52g倍他米松和2.08g聚乳酸-羟基乙酸共聚物(LA:GA=50:50,分子量61000,羧基封端),加入10.86g二氯甲烷和0.94g辛癸酸甘油酯混合溶解,得到澄澈的油相溶液,在10℃条件下备用;



[0086] 2) 配制0.5wt%的聚乙烯醇水溶液,为水相,在10℃条件下备用;

[0087] 3) 将油相(分散相)流体和水相(连续相)流体分别用注射泵注入微流控装置中,调节油相流速为100 $\mu$ L/h,水相流速为2000 $\mu$ L/h,微流控装置中连续相将分散相剪切,得到水包油乳液,收集,得半固化微球;置于接收器中,全程温度控制10℃;

[0088] 4) 待接收器收满后,将半固化微球转入挥发器中,开启搅拌;启动控温程序(25℃持续1h,35℃持续1h,45℃持续2h),挥干有机溶剂;

[0089] 5) 纯水洗涤,过滤,收集成品湿微球,干燥后,得到微球成品,即倍他米松长效缓释微球。

[0090] 该倍他米松药物的缓释微球通过扫描电子显微镜(SEM)检测观察,如图6所示,其表面具有大量孔洞产生,这是由于随着辛癸酸甘油酯含量的增加,形成更大更多的孔洞结构。

[0091] 实施例7:

[0092] 本实施例提出一种含倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0093] 1) 称取0.52g倍他米松和2.08g聚乳酸-羟基乙酸共聚物(LA:GA=75:25,分子量74000,酯基封端),加入11.8g二氯甲烷溶解,得到澄澈的油相溶液,在10℃条件下备用;

[0094] 2) 配制0.5wt%的聚乙烯醇水溶液,为水相,在10℃条件下备用;

[0095] 3) 将油相(分散相)流体和水相(连续相)流体分别用注射泵注入微流控装置中,调节油相流速为100 $\mu$ L/h,水相流速为2000 $\mu$ L/h,微流控装置中连续相将分散相剪切,得到水包油乳液,收集,得半固化微球;置于接收器中,全程温度控制10℃;

[0096] 4) 待接收器收满后,将半固化微球转入挥发器中,开启搅拌;启动控温程序(4℃持续1h,15℃持续1h,25℃持续2h),挥干有机溶剂;

[0097] 5) 纯水洗涤,过滤,收集成品湿微球,干燥后,得到微球成品,即倍他米松长效缓释微球。

[0098] 该倍他米松药物的缓释微球通过扫描电子显微镜(SEM)检测观察,如图7所示,其无褶皱,但也无孔洞产生,其形貌与实施例1类似。因此,材料PLGA的LA:GA比例与分子量对载药微球表面形貌影响较小。

[0099] 实施例8:

[0100] 本实施例本实施例,提出一种含倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0101] 1) 称取0.52g倍他米松和2.08g聚乳酸-羟基乙酸共聚物(LA:GA=85:15,分子量72000,羧基封端),加入11.8g二氯甲烷溶解,得到澄澈的油相溶液,在10℃条件下备用;

[0102] 2) 配制0.5wt%的聚乙烯醇水溶液,为水相,在10℃条件下备用;

[0103] 3) 将油相(分散相)流体和水相(连续相)流体分别用注射泵注入微流控装置中,调节油相流速为100 $\mu$ L/h,水相流速为2000 $\mu$ L/h,微流控装置中连续相将分散相剪切,得到水包油乳液,收集,得半固化微球;置于接收器中,全程温度控制10℃;

[0104] 4) 待接收器收满后,将半固化微球转入挥发器中,开启搅拌;启动控温程序(4℃持续1h,15℃持续1h,25℃持续2h),挥干有机溶剂;

[0105] 5) 纯水洗涤,过滤,收集成品湿微球,干燥后,得到微球成品,即倍他米松长效缓释微球。

[0106] 该倍他米松药物的缓释微球通过扫描电子显微镜 (SEM) 检测观察,如图8所示,其无褶皱,但也无孔洞产生,其形貌与实施例1类似。因此,材料PLGA的LA:GA比例与分子量对载药微球表面形貌影响较小。

[0107] 实施例9:

[0108] 本实施例本实施例,提出一种含倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0109] 1) 称取0.52g倍他米松和2.08g聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (LA:GA=50:50,分子量11200,羧基封端),加入11.8g二氯甲烷溶解,得到澄澈的油相溶液,在10℃条件下备用;

[0110] 2) 配制0.5wt%的聚乙烯醇水溶液,为水相,在10℃条件下备用;

[0111] 3) 将油相(分散相)流体和水相(连续相)流体分别用注射泵注入微流控装置中,调节油相流速为100μL/h,水相流速为2000μL/h,微流控装置中连续相将分散相剪切,得到水包油乳液,收集,得半固化微球;置于接收器中,全程温度控制10℃;

[0112] 4) 待接收器收满后,将半固化微球转入挥发器中,开启搅拌;启动控温程序(4℃持续1h,15℃持续1h,25℃持续2h),挥干有机溶剂;

[0113] 5) 纯水洗涤,过滤,收集成品湿微球,干燥后,得到微球成品,即倍他米松长效缓释微球。

[0114] 该倍他米松药物的缓释微球通过扫描电子显微镜 (SEM) 检测观察,如图9所示,其无褶皱,但也无孔洞产生,与实施例1形貌类似。因此,PLGA材料的分子量变化对载药微球表面形貌影响较小。

[0115] 实施例10:

[0116] 本实施例提出一种含倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0117] 1) 称取0.52g倍他米松和2.08g聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (LA:GA=50:50,分子量11200,羧基封端),加入10.62g二氯甲烷和1.18g甲醇混合溶解,得到澄澈的油相溶液,在10℃条件下备用;

[0118] 2) 配制0.5wt%的聚乙烯醇水溶液,为水相,在10℃条件下备用;

[0119] 3) 将油相(分散相)流体和水相(连续相)流体分别用注射泵注入微流控装置中,调节油相流速为100μL/h,水相流速为2000μL/h,微流控装置中连续相将分散相剪切,得到水包油乳液,收集,得半固化微球;置于接收器中,全程温度控制10℃;

[0120] 4) 待接收器收满后,将半固化微球转入挥发器中,开启搅拌;启动控温程序(25℃持续1h,35℃持续1h,45℃持续2h),挥干有机溶剂;

[0121] 5) 纯水洗涤,过滤,收集成品湿微球,干燥后,得到微球成品,即倍他米松长效缓释微球。

[0122] 该倍他米松药物的缓释微球通过扫描电子显微镜 (SEM) 检测观察,如图10所示,其表面有褶皱,有一定数量孔洞产生,与实施例3形貌类似。因此,PLGA材料的分子量变化对载药微球表面形貌影响较小。

[0123] 实施例11:

[0124] 本实施例提出一种含倍他米松药物的缓释微球制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0125] 1) 称取0.52g倍他米松和2.08g聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (LA:GA=50:50,分子量11200,羧基封端),加入11.45g二氯甲烷和0.35g辛癸酸甘油酯混合溶解,得到澄澈的油相

溶液,在10℃条件下备用;

[0126] 2) 配制0.5wt%的聚乙烯醇水溶液,为水相,在10℃条件下备用;

[0127] 3) 将油相(分散相)流体和水相(连续相)流体分别用注射泵注入微流控装置中,调节油相流速为100 $\mu$ L/h,水相流速为2000 $\mu$ L/h,微流控装置中连续相将分散相剪切,得到水包油乳液,收集,得半固化微球;置于接收器中,全程温度控制10℃;

[0128] 4) 待接收器收满后,将半固化微球转入挥发器中,开启搅拌;启动控温程序(25℃持续1h,35℃持续1h,45℃持续2h),挥干有机溶剂;

[0129] 5) 纯水洗涤,过滤,收集成品湿微球,干燥后,得到微球成品,即倍他米松长效缓释微球。

[0130] 该倍他米松药物的缓释微球通过扫描电子显微镜(SEM)检测观察,如图11所示,其表面具有大量孔洞产生,与实施例5形貌类似。因此,PLGA材料的分子量变化对载药微球表面形貌影响较小。

[0131] 实施例12:

[0132] 本实施例针对上述六种制备得到的含倍他米松药物的缓释微球制剂,对其进行药物体外释放检测实验,具体过程如下:

[0133] 1) 配置0.01mol/L生理等渗磷酸盐缓冲溶液,pH7.4,其中,含有0.05%泊洛沙姆和0.05%叠氮化钠);

[0134] 2) 精密称取经实施例1-11所制备的含倍他米松药物的缓释微球,置于试管中,加至30mL的生理等渗磷酸盐缓冲溶液中,置于37℃的恒温摇床培养;

[0135] 3) 分别取样,将样品过滤后,采用HPLC-UV法,分别测样品液介质中活性药物含量。

[0136] 实验结果如图12所示,其中,含倍他米松药物的缓释微球制剂的理论载药量为 $0.52/(0.52+2.08)=20\%$ 。

[0137] 实施例1组微球实际载药量为19.62%,包封率98.1%;

[0138] 实施例2组微球实际载药量为19.21%,包封率96.1%;

[0139] 实施例3组微球实际载药量为19.08%,包封率95.4%;

[0140] 实施例4组微球实际载药量为18.68%,包封率93.4%;

[0141] 实施例5组微球实际载药量为18.46%,包封率92.3%;

[0142] 实施例6组微球实际载药量为17.34%,包封率86.7%。

[0143] 实施例7组微球实际载药量为19.57%,包封率97.8%。

[0144] 实施例8组微球实际载药量为19.41%,包封率97.0%。

[0145] 实施例9组微球实际载药量为19.48%,包封率97.4%。

[0146] 实施例10组微球实际载药量为18.98%,包封率94.9%。

[0147] 实施例11组微球实际载药量为18.52%,包封率92.6%。

[0148] 尽管已经示出和描述了本发明的实施例,本领域的普通技术人员可以理解:在不脱离本发明的原理和宗旨下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型,本发明的范围由权利要求及其等同物限定。

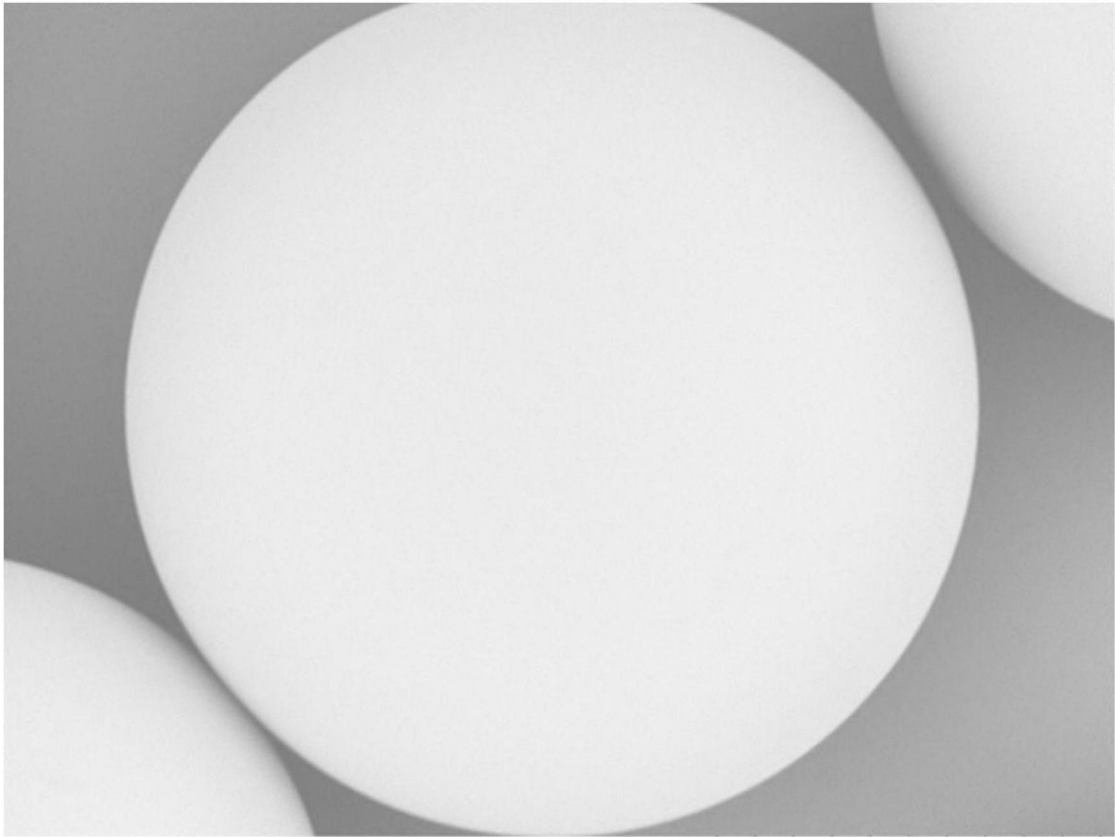


图1

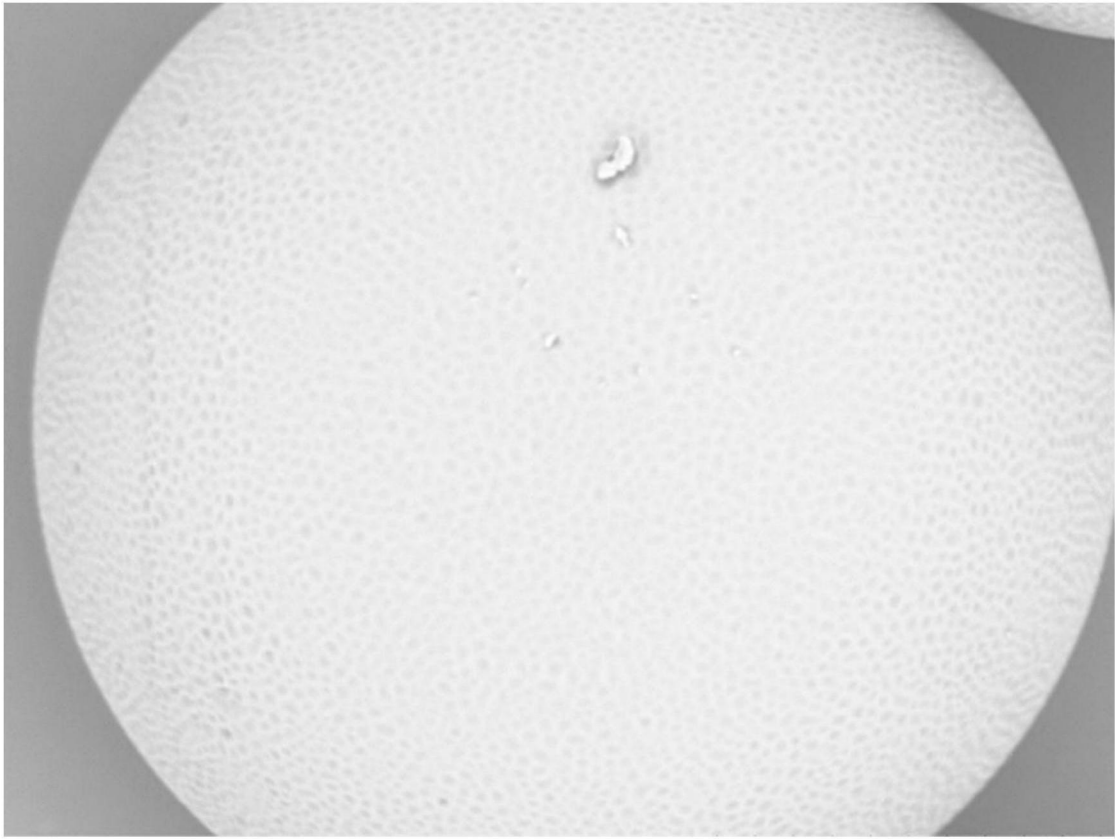


图2

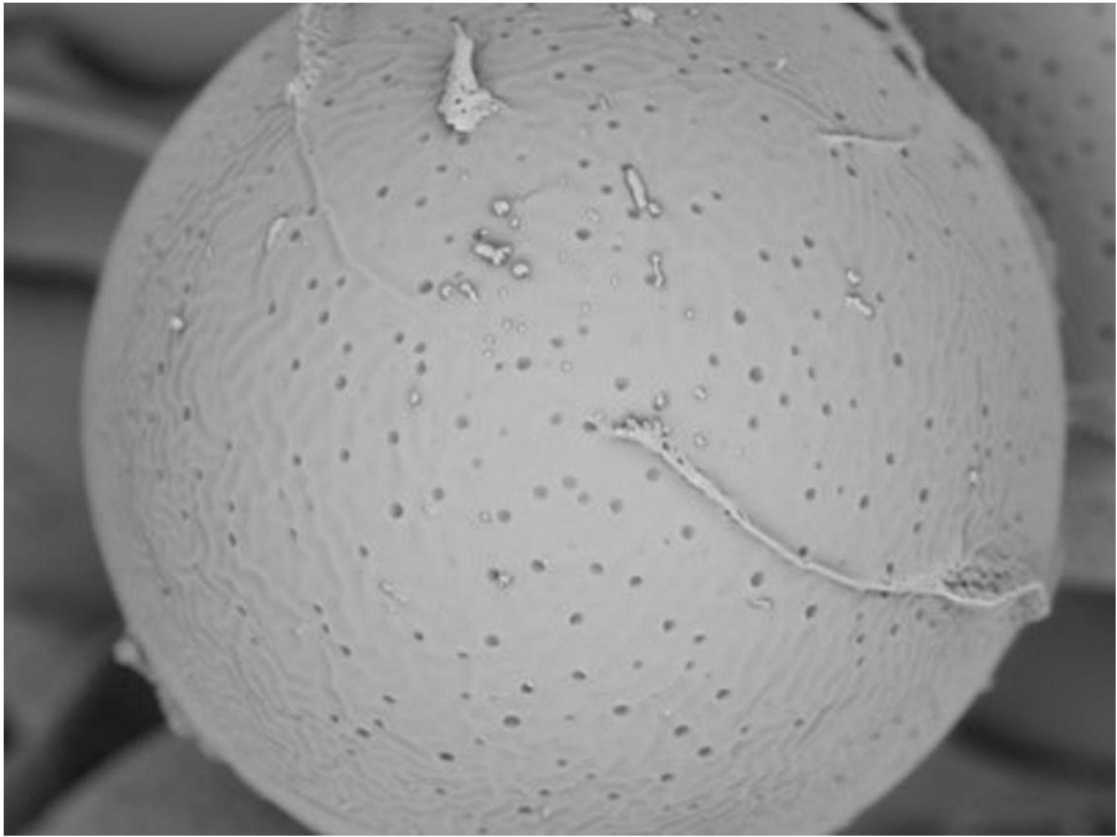


图3

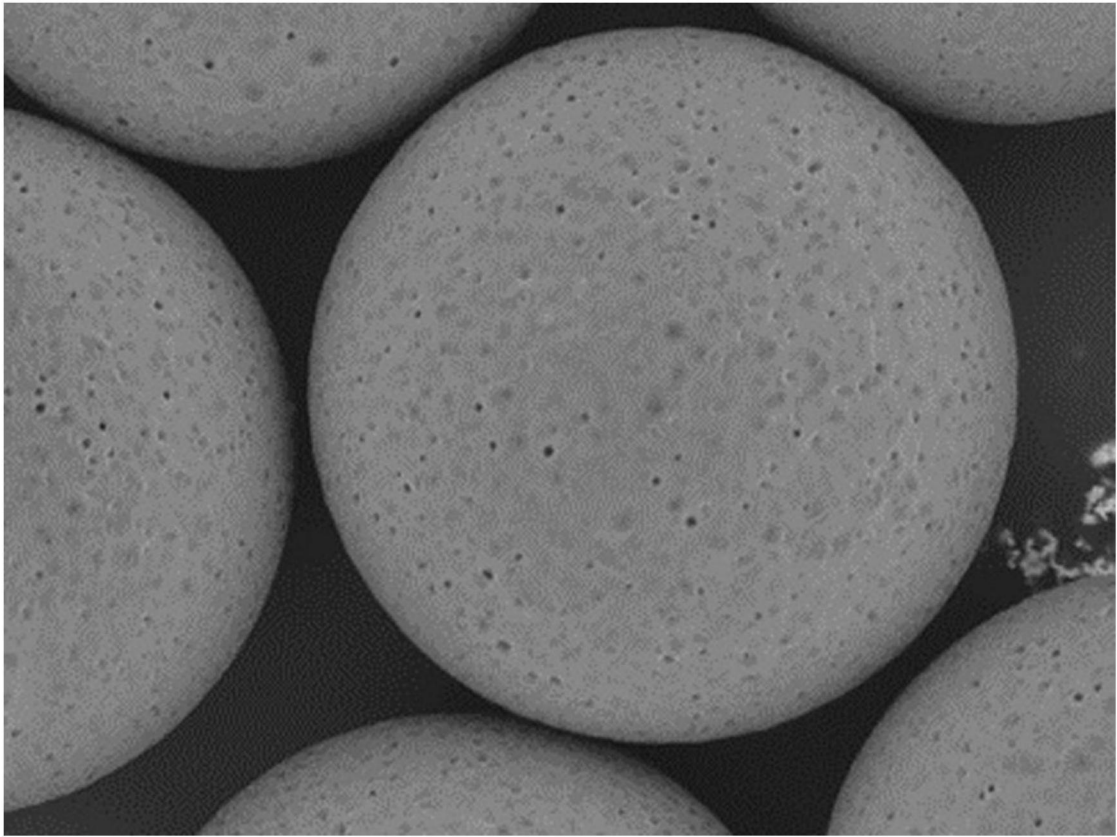


图4

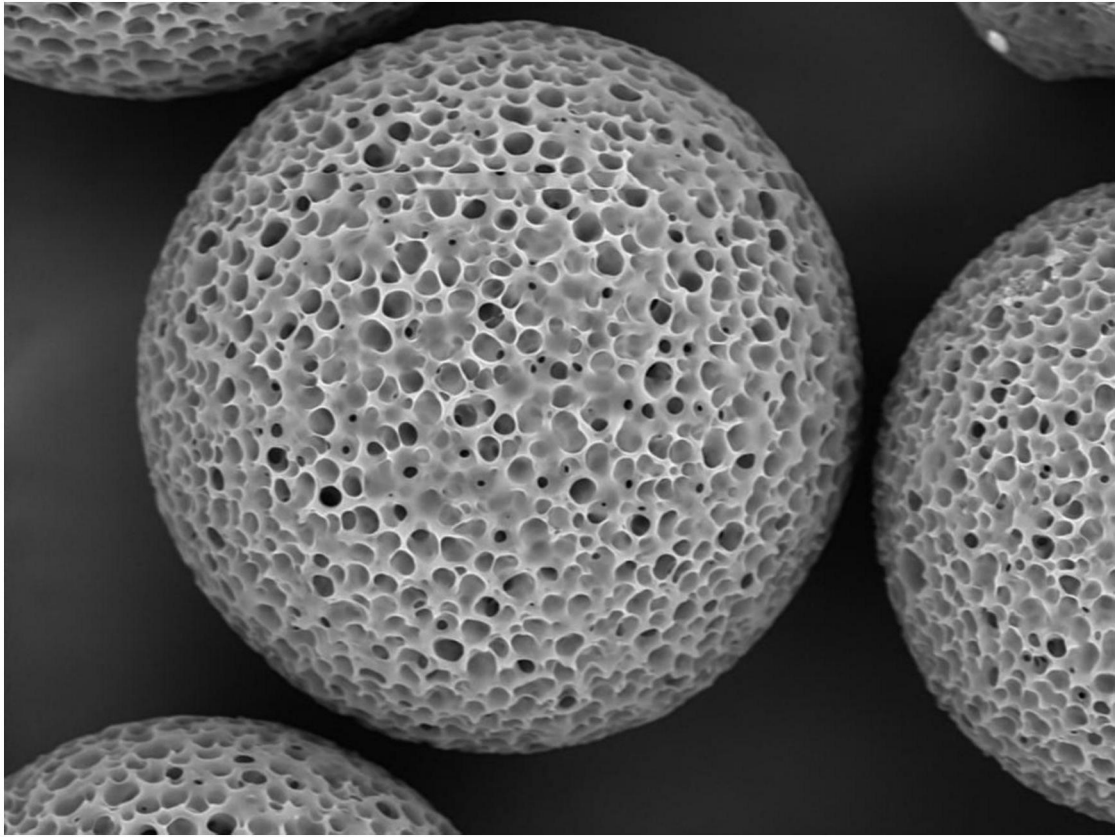


图5



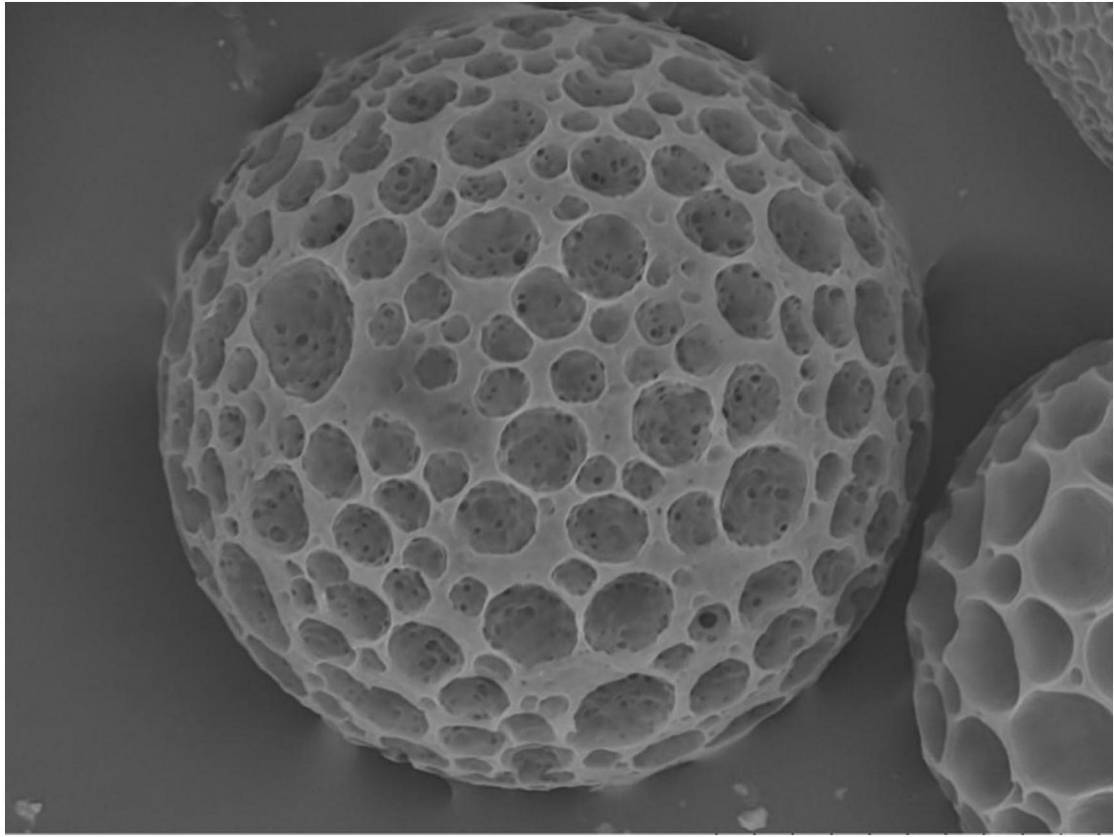


图6

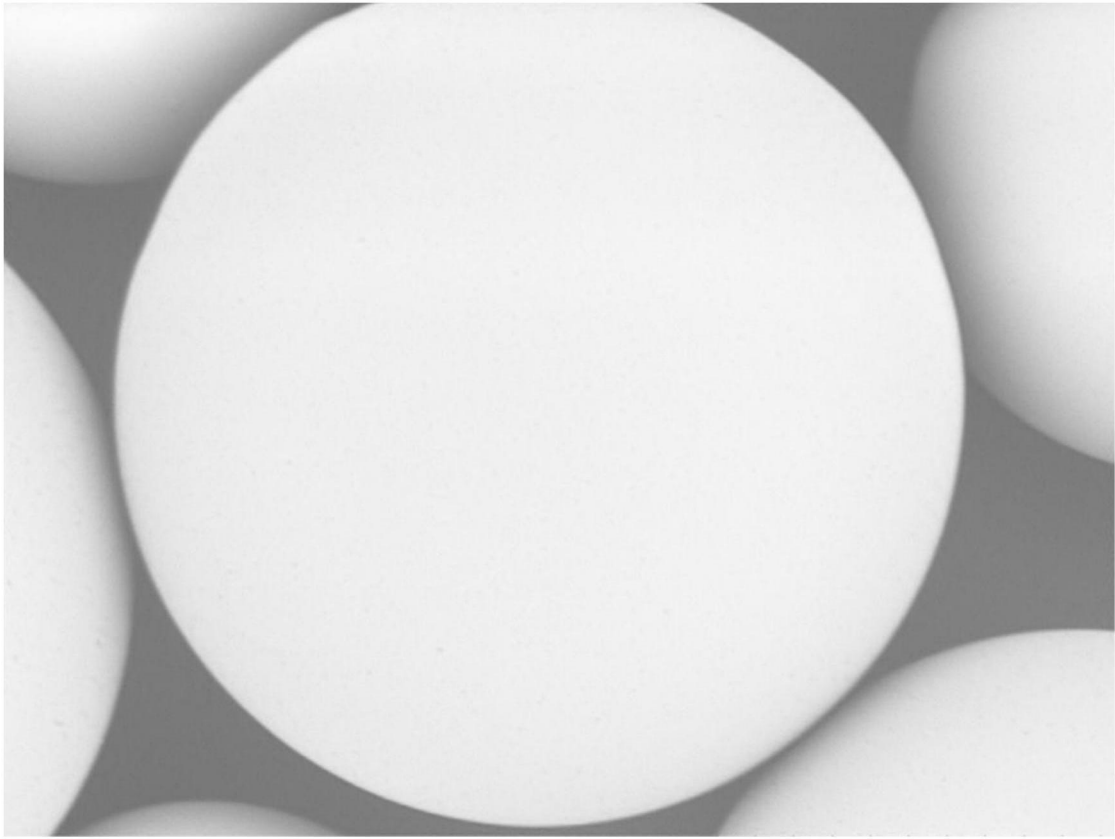


图7

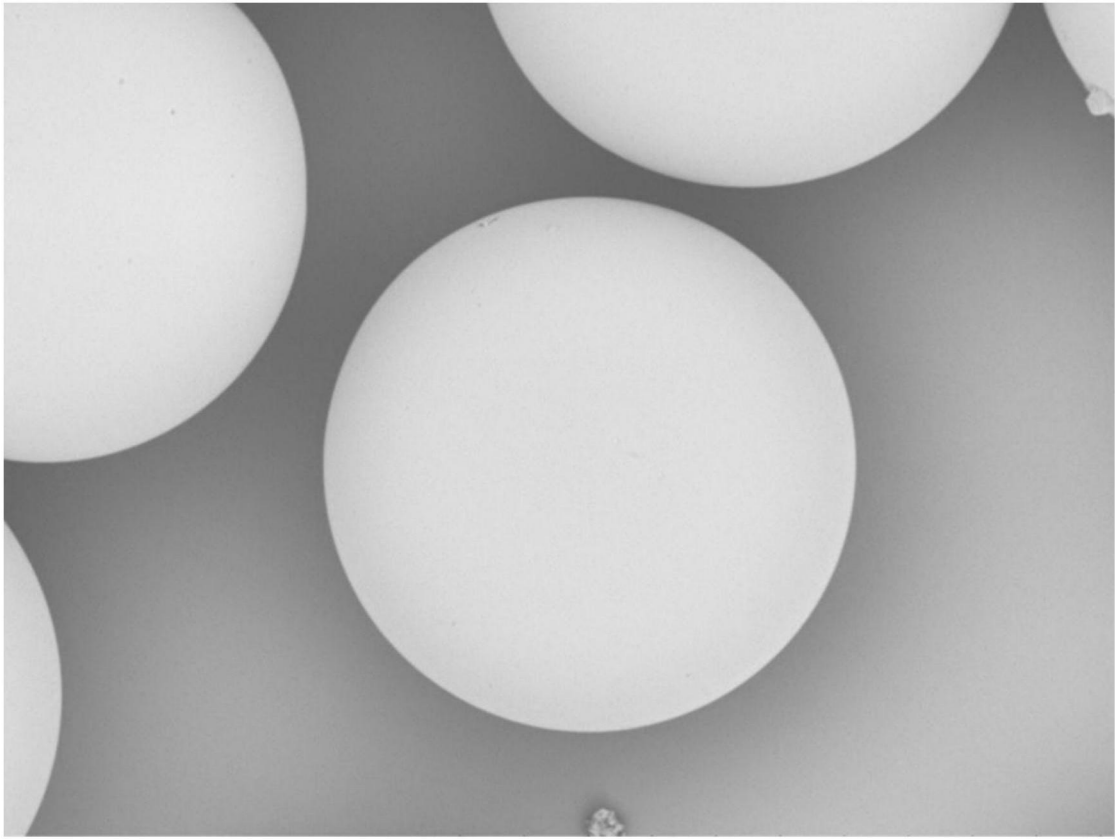


图8

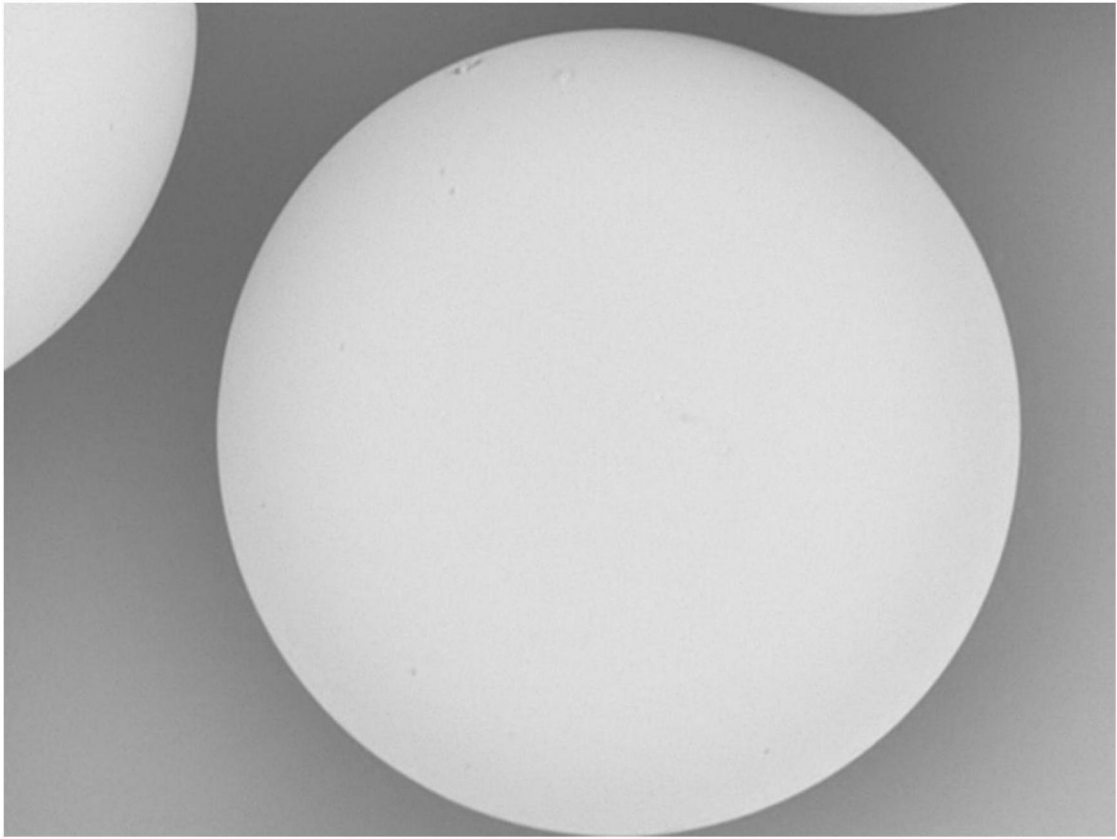


图9

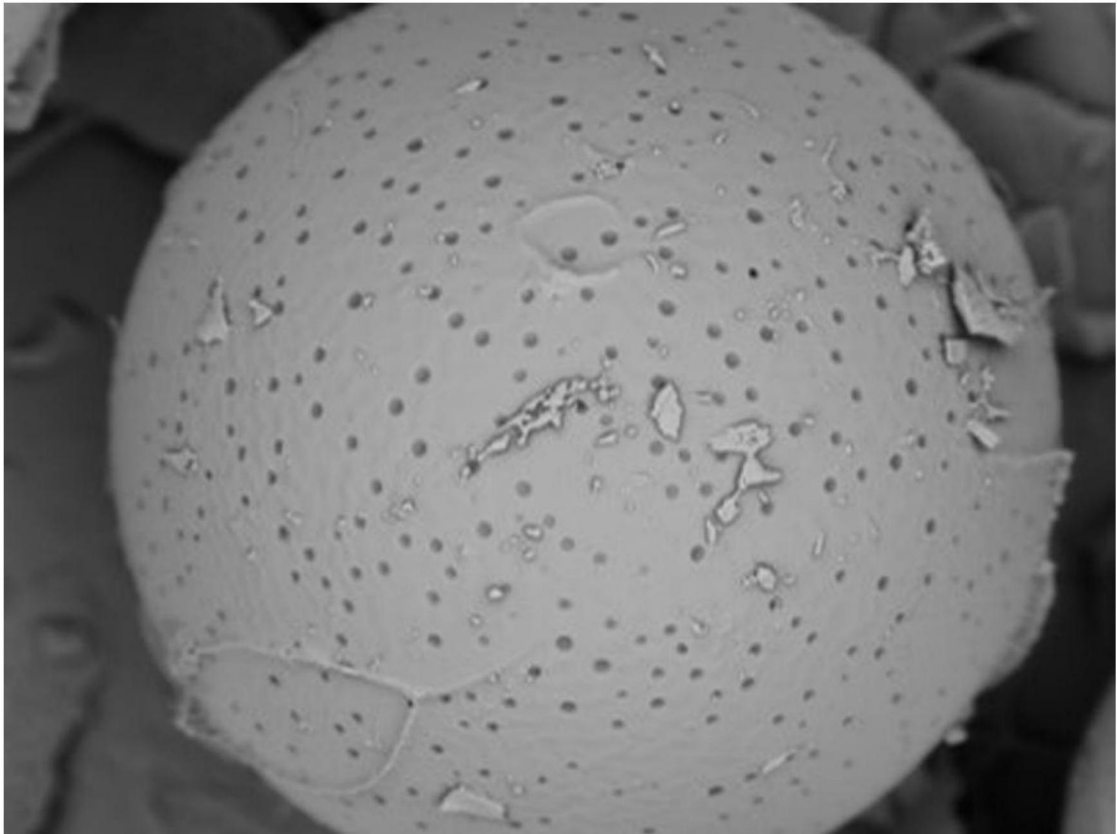


图10

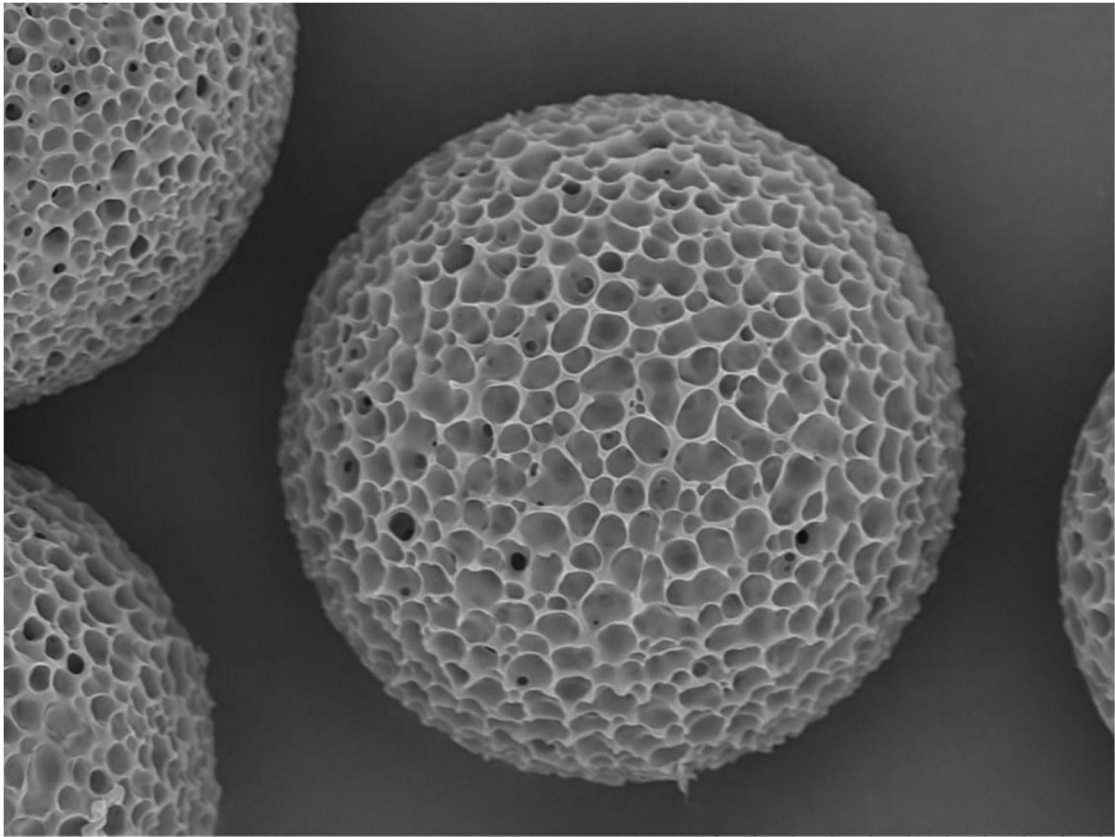


图11

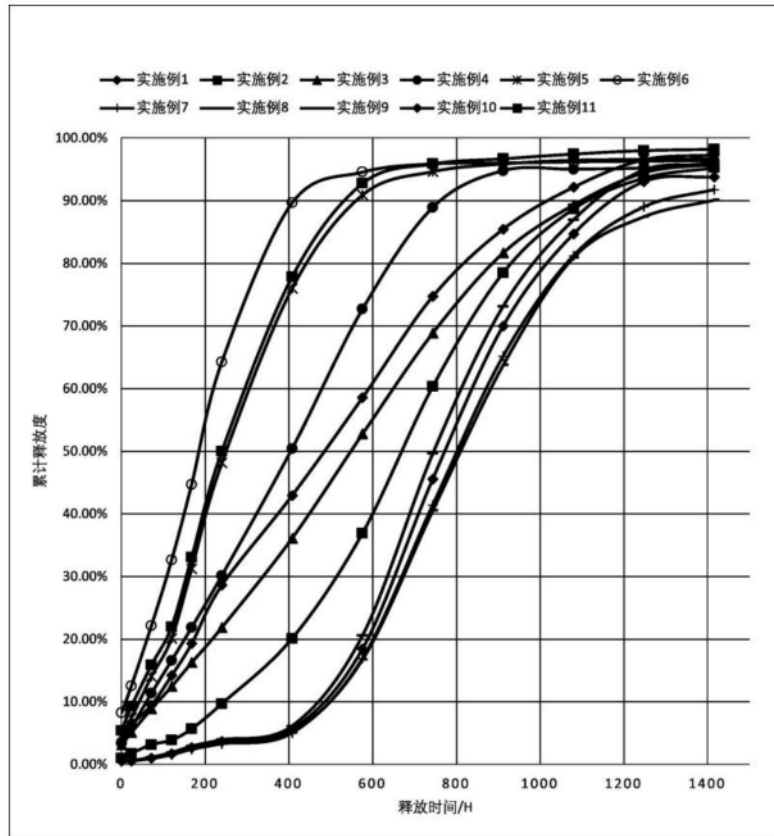


图12