



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116159178 A

(43) 申请公布日 2023.05.26

(21) 申请号 202310409122.5

(22) 申请日 2023.04.18

(71) 申请人 上海汇禾医疗器械有限公司

地址 201207 上海市浦东新区芳春路400号  
1幢3层

申请人 上海汇禾医疗科技股份有限公司

(72) 发明人 张雪非 王冰清

(74) 专利代理机构 上海双诚知识产权代理事务  
所(普通合伙) 31423

专利代理师 高利丹

(51) Int. Cl.

A61L 24/04 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

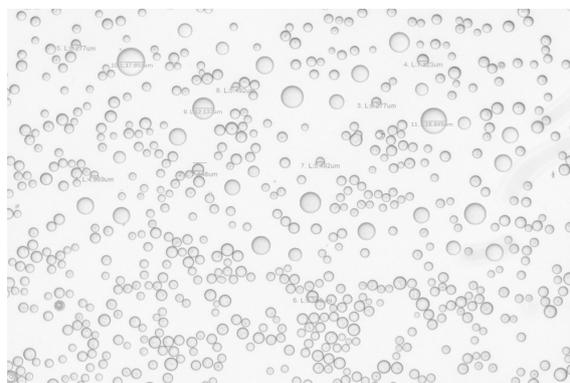
权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

一种小粒径栓塞微球及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种粒径分布范围窄的小粒径栓塞微球及其制备方法,属于医用材料技术领域。所述方法包括以下步骤:向聚乙烯醇水溶液中加入含有不饱和键、和醛或缩醛结构的水溶性分子和第一催化剂进行反应,制备聚乙烯醇栓塞微球中间体;将聚乙烯醇栓塞微球中间体、交联剂、引发剂加入水中溶解,再加入溶剂和表面活性剂,然后在惰性气体气氛下使用均质器械进行搅拌/混匀反应;反应结束后,洗涤,得到聚乙烯醇栓塞微球;将C3-C6的直链醛溶解于溶剂中,加入聚乙烯醇栓塞微球、第二催化剂,搅拌反应,反应结束后清洗,得到小粒径聚乙烯醇栓塞微球。本发明制得的微球粒径范围在5-40微米,可用于更精细毛细血管栓塞,载药速度快和释放药物更持久。



1. 一种小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

S1: 向聚乙烯醇水溶液中加入含有不饱和键、和醛或缩醛结构的水溶性分子和第一催化剂进行反应,反应结束后,将反应体系pH调至7-9,浓缩溶液,得到聚乙烯醇栓塞微球中间体;所述聚乙烯醇的重均分子量为55000-70000g/mol;

S2: 将步骤S1制得的聚乙烯醇栓塞微球中间体、交联剂、引发剂加入水中溶解,再加入溶剂和表面活性剂,然后在惰性气体气氛下使用均质器械进行搅拌/混匀反应;反应结束后,洗涤,得到聚乙烯醇栓塞微球;

S3: 将C3~C6直链醛溶解于溶剂中,加入步骤S2制得的聚乙烯醇栓塞微球、第二催化剂,搅拌反应,反应结束后清洗,得到小粒径聚乙烯醇栓塞微球。

2. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,所述含有不饱和键、和醛或缩醛结构的水溶性分子为N-(2,2-二甲氧基乙基)-2-丙烯酰胺或4-丙烯酰胺基丁醛二甲缩醛;所述第一催化剂为无机酸;所述交联剂为2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸钠或3-磺丙基丙烯酸钾;所述引发剂为V-50、过硫酸钾、过硫酸钠中的至少一种;所述步骤S2中的溶剂为液体石蜡、乙酸乙酯或乙酸丁酯中的至少一种;所述表面活性剂为吐温80、或醋酸丁酸纤维素中的至少一种;所述第二催化剂为有机酸。

3. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,步骤S1中所述的聚乙烯醇水溶液浓度为0.15-0.25g/mL;所述含有不饱和键、和醛或缩醛结构的水溶性分子在聚乙烯醇水溶液中的浓度为4-6mg/mL;所述第一催化剂为浓盐酸、浓硝酸或高氯酸中的至少一种,在聚乙烯醇水溶液中的浓度为52-72mg/mL。

4. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,步骤S1中所述的含有不饱和键、和醛或缩醛结构的水溶性分子在聚乙烯醇水溶液中的浓度为5mg/mL;所述第一催化剂在聚乙烯醇水溶液中的浓度为62mg/mL;所述聚乙烯醇水溶液浓度为0.2g/mL;所述聚乙烯醇的重均分子量为65000g/mol;所述浓缩溶液为浓缩至粘度为1500cps。

5. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,步骤S2中所述聚乙烯醇栓塞微球中间体、交联剂、引发剂、水和表面活性剂在溶剂中的浓度分别为0.15-0.18g/mL,0.03-0.05g/mL,0.7-1.75mg/mL,0.09-0.17g/mL,0.07-0.09g/mL。

6. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,步骤S2中所述聚乙烯醇栓塞微球中间体、交联剂、引发剂、水和表面活性剂在溶剂中的浓度分别为0.17g/mL,0.04g/mL,1.2mg/mL,0.12g/mL,0.08g/mL。

7. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,所述步骤S1的反应温度为10-35℃,反应时间3-8h;所述步骤S2中反应温度为40-55℃,反应时间1-2h。

8. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,步骤S3中所述直链醛为正丁醛,丙醛或正戊醛。

9. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,步骤S3中所述直链醛为正丁醛。

10. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,步骤S3中所述直链醛溶解于溶剂后的溶液浓度为0.05-0.1g/mL。

11. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,步骤S3中所述溶剂为二甲基亚砜、乙酸丁酯、乙酸乙酯、正庚烷或环己烷中的至少一种。

12. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,步骤S3中所述第二催化剂为甲烷磺酸或三氯乙酸中的至少一种,浓度为0.06-0.14g/mL溶剂。

13. 根据权利要求1所述的小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,步骤S3中所述直链醛与聚乙烯醇栓塞微球的质量比为(1~2):1;所述搅拌反应在室温下进行。

14. 根据权利要求1-13任一项所述的小粒径栓塞微球的制备方法所制备的小粒径聚乙烯醇栓塞微球。

## 一种小粒径栓塞微球及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及载药栓塞微球,具体涉及一种粒径分布范围窄的小粒径栓塞微球,属于医用材料技术领域。

### 背景技术

[0002] 近年来介入栓塞治疗在临床医学中发挥着越来越重要的作用,特别是在如肝癌等富含血管的肿瘤治疗方面正得到越来越广泛的应用,并且已经成为治疗无法进行手术切除肿瘤的首选替代方案。载药栓塞微球是目前最常见的栓塞载体之一,并因其对特定组织器官的靶向性高、栓塞性好、可与化疗药结合以及可缓释药物等优点而受到越来越多的重视。目前市售微球(如DC Bead,CalliSphere等)表面光滑,具有良好的伸缩性和弹性,且亲水性、悬浮性较好,易于随血流导向,可阻塞血管的全截面且可在病灶部位缓慢释放药物,长期维持局部有效药物浓度,对肿瘤细胞产生显著的细胞毒效应。

[0003] 近期研究表明,使用小粒径(5-100微米,尤其是5-40微米)的栓塞微球可以更好地针对靶部位的毛细血管进行栓塞,因为这些微球的小尺寸使它们能够更精确地针对目标血管,这有助于提高栓塞的准确性,从而达到更好的治疗效果。但现有技术所制备的微球(如上述市售微球)粒径范围多在100-1000微米,粒径尺寸大且粒径分布宽,小粒径微球的产率极低,并且由于这些方法制备出的微球粒径范围宽,粒径不均一,从而导致微球载药速度慢,栓塞效果差,难以针对一些细小血管部位进行治疗。

[0004] 中国专利CN114306724B公开了一种可缓释药物的栓塞微球及其制备方法,该方法制备得到的微球具有良好的弹性、载药性和缓释性能,但微球粒径较大,使得其使用场景受限。

[0005] 中国专利CN 106729953 B介绍了一种功能化改性聚乙烯醇栓塞微球及其制备方法,该微球经过改性后可产生弹性形变并负载抗肿瘤药物。然而,该方法所制备的栓塞微球粒径范围在100-1000微米之间,微球粒径过大,粒径分布范围宽,且微球负载药物速度不够迅速,释放药物速度过快,在临床使用时不够方便,在体内无法长期进行局部化疗。

[0006] CN 106902716 B 介绍了一种小粒径淀粉微球的制备方法,该方法以聚乙烯吡咯烷酮溶液作为连续相,可溶性淀粉溶液为分散相,采用高速剪切乳化机进行乳化,形成双水相乳液,再利用淀粉回生特性将淀粉溶液液滴固化成球,制备中位粒径 $<10\mu\text{m}$ 的小粒径淀粉微球。但该方法用于制备淀粉微球,反应物粘度较低,且制成的微球团聚现象明显,没有弹性。制备聚乙烯醇栓塞微球的反应物粘度高,且微球不能有团聚现象,需具备良好的弹性,故该方法无法用于栓塞微球的制备。

[0007] 因此本领域亟需开发一种粒径小且分布范围窄的载药栓塞微球。

### 发明内容

[0008] 为了克服现有载药栓塞微球的粒径大且粒径范围宽的不足,本发明提出了一种小粒径的聚乙烯醇栓塞微球及其制备方法。本发明提供的聚乙烯醇栓塞微球,粒径范围在5-

40微米,粒径小且分布范围窄,可用于更精细毛细血管栓塞,具有更快的载药速度,可以更持久地释放药物,具有优秀的弹性,使用更加快速高效。

[0009] 为了实现上述目的,本发明采用以下技术方案:

一种小粒径栓塞微球的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

S1:向聚乙烯醇水溶液中加入含有不饱和键、和醛或缩醛结构的水溶性分子和第一催化剂进行反应,反应结束后,将反应体系pH调至7-9,浓缩溶液,得到聚乙烯醇栓塞微球中间体;所述聚乙烯醇的重均分子量为55000-70000g/mol;

S2:将步骤S1制得的聚乙烯醇栓塞微球中间体、交联剂、引发剂加入水中溶解,再加入溶剂和表面活性剂,然后在惰性气体气氛下使用均质器械进行搅拌/混匀反应;反应结束后,洗涤,得到聚乙烯醇栓塞微球;

S3:将C3~C6的直链醛溶解于溶剂中,加入步骤S2制得的聚乙烯醇栓塞微球、第二催化剂,搅拌反应,反应结束后清洗,得到小粒径聚乙烯醇栓塞微球。

[0010] 进一步的,所述含有不饱和键、和醛或缩醛结构的水溶性分子为N-(2,2-二甲氧基乙基)-2-丙烯酰胺或4-丙烯酰胺基丁醛二甲缩醛。

[0011] 进一步的,所述第一催化剂为无机酸,优选浓盐酸、浓硝酸或高氯酸中的至少一种。

[0012] 进一步的,所述交联剂为2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸钠或3-磺丙基丙烯酸钾。

[0013] 进一步的,所述引发剂为V-50(偶氮二异丁脒盐酸盐)、过硫酸钾、过硫酸钠中的至少一种。

[0014] 进一步的,所述步骤S2中的溶剂为液体石蜡、乙酸乙酯或乙酸丁酯中的至少一种;所述表面活性剂为吐温80、或醋酸丁酸纤维素中的至少一种;所述第二催化剂为有机酸。

[0015] 进一步的,步骤S1中所述的聚乙烯醇水溶液浓度为0.15-0.25g/mL;步骤S1中所述的含有不饱和键、和醛或缩醛结构的水溶性分子在聚乙烯醇水溶液中的浓度为4-6mg/mL,优选5mg/mL;所述第一催化剂在聚乙烯醇水溶液中的浓度为52-72mg/mL,优选62mg/mL;所述浓缩溶液为将溶液浓缩到粘度为1500cps。

[0016] 进一步的,所述聚乙烯醇水溶液浓度优选0.2g/mL;所述聚乙烯醇的重均分子量优选65000g/mol。

[0017] 进一步的,步骤S2中所述聚乙烯醇栓塞微球中间体、交联剂、引发剂、水、和表面活性剂在溶剂中的浓度分别为0.15-0.18g/mL,0.03-0.05g/mL,0.7-1.75mg/mL,0.09-0.17g/mL,0.07-0.09g/mL;优选的,分别为0.17g/mL,0.04g/mL,1.2mg/mL,0.12g/mL,0.08g/mL。

[0018] 进一步的,所述步骤S1的反应温度为10-35℃,反应时间3-8h;所述步骤S2中反应温度为40-55℃,反应时间1-2h;所述步骤S3在室温下反应。

[0019] 进一步的,步骤S2中所述均质器械为超声均质仪,功率1.0kW,频率20kHz。

[0020] 进一步的,步骤S3中所述直链醛溶解于溶剂后的溶液浓度为0.05-0.1g/mL;所述溶剂为二甲基亚砜、乙酸丁酯、乙酸乙酯、正庚烷或环己烷中的至少一种;所述第二催化剂为甲烷磺酸或三氯乙酸中的至少一种,浓度为0.06-0.14g/mL溶剂,优选的为0.10g/mL,优选甲烷磺酸;所述直链醛为正丁醛,丙醛或正戊醛,优选正丁醛。

[0021] 进一步的,步骤S3中所述直链醛:聚乙烯醇栓塞微球的质量比为(1~2):1。

[0022] 本发明还进一步保护上述方法制备得到的小粒径聚乙烯醇栓塞微球,所述微球粒

径范围为5-40微米。

[0023] 本发明具有以下有益效果：

1、本发明所述方法通过加入直链醛与微球反应，微球大分子被直链烷烃修饰，向聚乙烯醇骨架上连接疏水分子，增加疏水性，使得微球含水量下降；进而使得本身含有大量水的微球的含水量显著下降，微球粒径得以进一步缩小。

[0024] 2、采用本发明所述方法制备出的小粒径栓塞微球产率高，90%以上微球的粒径在5-40微米范围，微球粒径小、分布范围窄，粒径较为均一。

[0025] 3、本发明所述栓塞微球载药速度更快，释放速度更慢；其中，3分钟载药率可达90%左右，28天释放率最低可达到58.5%。

[0026] 4、本发明所述栓塞微球具有良好的力学性能，富有弹性；弹性模量最小可达2.5 MPa。

## 附图说明

[0027] 图1为本发明实施例1所制备的微球显微镜图片。

## 具体实施方式

[0028] 下面结合附图和实施例，对本发明的具体实施方式作进一步详细描述。以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

[0029] 实施例1

[0030] S1. 将100g重均分子量为65000的聚乙烯醇加入500mL纯化水中，在80℃下溶解，加入2.5g N-(2,2-二甲氧基乙基)-2-丙烯酰胺和70mL 37wt%的浓盐酸(浓度62.16mg/mL)，在25℃下、反应4h，反应结束后，使用氢氧化钠溶液调节体系pH至7.2，浓缩至粘度为1500cps，得到聚乙烯醇栓塞微球中间体；

S2. 将10.2g步骤S1制得的微球中间体，2.4g 2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸钠和0.07gV-50引发剂在7.2mL去离子水中完全溶解。再加入60mL液体石蜡和4.8g吐温80，最后在氦气气氛下使用超声均质机搅拌(功率1.0kW，频率20kHz)，在47℃反应1.5h，反应结束后，用乙酸乙酯、丙酮和去离子水洗涤，得到聚乙烯醇栓塞微球；

S3. 将1g微球加入20mL溶解了1.5g正丁醛的二甲基亚砷溶液中，加入甲烷磺酸1.5mL(浓度为0.10g/mL)，室温搅拌反应30分钟，反应结束，使用乙醇和去离子水洗涤，得到小粒径聚乙烯醇栓塞微球。

[0031] 本实施例制得的载药栓塞微球的显微镜图片(放大40倍)如图1所示，绝大多数微球粒径范围在5-40微米，粒径小且粒径分布窄。

[0032] 实施例2

[0033] S1. 将110g重均分子量为68000的聚乙烯醇加入500mL纯化水中，在80℃下溶解，加入2.7g N-(2,2-二甲氧基乙基)-2-丙烯酰胺和74mL 37wt%的浓盐酸(浓度为65.71mg/mL)，在25℃下反应4h，反应结束后，使用氢氧化钠溶液调节体系pH至7.4，浓缩至粘度为1500cps，得到聚乙烯醇栓塞微球中间体；

S2. 将10.5g步骤S1制得的微球中间体，2.8g 2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸钠和0.08gV-50引发剂在8.5mL去离子水中完全溶解。再加入60mL液体石蜡和5g吐温80，最后在

氦气气氛下使用超声均质机搅拌(功率1.0kW,频率20kHz),在50℃反应1.5h,反应结束后,用乙酸乙酯、丙酮和去离子水洗涤,得到聚乙烯醇栓塞微球。

[0034] S3.将1g微球加入20mL溶解了1.5g正丁醛的二甲基亚砷溶液中,加入甲烷磺酸1.5mL(浓度为0.10g/mL),室温搅拌反应30分钟,反应结束,使用乙醇和去离子水洗涤,得到小粒径聚乙烯醇栓塞微球。

[0035] 实施例3

[0036] S1.将125g重均分子量为70000的聚乙烯醇加入500mL纯化水中,在80℃下溶解,加入3g N-(2,2-二甲氧基乙基)-2-丙烯酰胺和80mL 37wt%的浓盐酸(浓度为71.04mg/mL),在30℃下反应3h,反应结束后,使用氢氧化钠溶液调节体系pH至7.6,浓缩至粘度为1500cps,得到聚乙烯醇栓塞微球中间体;

S2.将10.8g步骤S1制得的微球中间体,3g 2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸钠和0.095gV-50引发剂在10.2mL去离子水中完全溶解。再加入60mL液体石蜡和5.4g吐温80,最后在氦气气氛下使用超声均质机搅拌(功率1.0kW,频率20kHz),在55℃反应1h,反应结束后,用乙酸乙酯、丙酮和去离子水洗涤,得到聚乙烯醇栓塞微球。

[0037] S3.将1g微球加入20mL溶解了1g丙醛的正庚烷溶液中,加入甲烷磺酸2mL(浓度为0.135g/mL),室温搅拌反应30分钟,反应结束,使用乙醇和去离子水洗涤,得到小粒径聚乙烯醇栓塞微球。

[0038] 实施例4

[0039] S1.将75g重均分子量为60000的聚乙烯醇加入500mL纯化水中,在80℃下溶解,加入2g N-(2,2-二甲氧基乙基)-2-丙烯酰胺和60mL 37wt%的浓盐酸(浓度为53.28mg/mL),在15℃下反应6h,反应结束后,使用氢氧化钠溶液调节体系pH至7.5,浓缩至粘度为1500cps,得到聚乙烯醇栓塞微球中间体;

S2.将9g步骤S1制得的微球中间体,1.8g 2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸钠和0.042gV-50引发剂在5.4mL去离子水中完全溶解。再加入60mL液体石蜡和4.2g吐温80,最后在氦气气氛使用超声均质机搅拌(功率1.0kW,频率20kHz),在40℃反应2h,反应结束后,用乙酸乙酯、丙酮和去离子水洗涤,得到聚乙烯醇栓塞微球。

[0040] S3.将1g微球加入20mL溶解了2g正戊醛的环己烷溶液中,加入甲烷磺酸1mL(浓度为0.0675g/mL),室温搅拌反应30分钟,反应结束,使用乙醇和去离子水洗涤,得到小粒径聚乙烯醇栓塞微球。

[0041] 实施例5

[0042] S1.将100g重均分子量为60000的聚乙烯醇加入500mL纯化水中,在80℃下溶解,加入2.5g 4-丙烯酰胺基丁醛二甲缩醛和31.6mL 68wt%的浓硝酸(浓度为61.12mg/mL),在25℃下反应4h,反应结束后,使用氢氧化钠溶液调节体系pH至7.2,浓缩至粘度为1500cps,得到聚乙烯醇栓塞微球中间体;

S2.将10.2g步骤S1制得的微球中间体,2.4g 3-磺丙基丙烯酸钾和0.07g过硫酸钾引发剂在7.2mL去离子水中完全溶解。再加入60mL乙酸乙酯和4.8g醋酸丁酸纤维素(重均分子量65000g/mol),最后在氦气气氛使用超声均质机搅拌(功率1.0kW,频率20kHz),在47℃反应1.5h,反应结束后,用乙酸乙酯、丙酮和去离子水洗涤,得到聚乙烯醇栓塞微球。

[0043] S3.将1g微球加入20mL溶解了2g正己醛的环己烷溶液中,加入三氯乙酸1.5mL(浓

度为0.10g/mL),室温搅拌反应30分钟,反应结束,使用乙醇和去离子水洗涤,得到小粒径聚乙烯醇栓塞微球。

[0044] 实施例6

[0045] S1.将110g重均分子量为60000的聚乙烯醇加入500mL纯化水中,在80℃下溶解,加入2.7g 4-丙烯酰胺基丁醛二甲缩醛和60mL 72wt%的高氯酸(浓度为61.12mg/mL),在25℃下反应4h,反应结束后,使用氢氧化钠溶液调节体系pH至7.5,浓缩至粘度为1500cps,得到聚乙烯醇栓塞微球中间体;

S2.将10.5g步骤S1制得的微球中间体,2.8g 3-磺丙基丙烯酸钾和0.08g过硫酸钠引发剂在8.5mL去离子水中完全溶解。再加入60mL乙酸丁酯和5g醋酸丁酸纤维素(重均分子量65000g/mol),最后在氦气气氛使用超声均质机搅拌(功率1.0kW,频率20kHz),在50℃反应1.5h,反应结束后,用乙酸乙酯、丙酮和去离子水洗涤,得到聚乙烯醇栓塞微球。

[0046] S3.将1g微球加入20mL溶解了1g正己醛的二甲基亚砷溶液中,加入三氯乙酸1mL(浓度为0.0675g/mL),室温搅拌反应30分钟,反应结束,使用乙醇和去离子水洗涤,得到小粒径聚乙烯醇栓塞微球。

[0047] 对比例1

[0048] 与制备例1相比,使用了重均分子量为100000g/mol的聚乙烯醇,其他条件均不改变。

[0049] 对比例2

[0050] 与制备例1相比,使用了机械搅拌代替超声均质机,其他条件均不改变。

[0051] 对比例3

与制备例1相比,使用了正辛醛代替正丁醛,其他条件均不改变。

[0052] 对比例4

[0053] 与制备例1相比,在步骤3中未加入直链醛,其他条件均不改变。

[0054] 对比例5

[0055] 与制备例1相比,使用了异丁醛代替正丁醛,其他条件不改变。

[0056] 测试例1

[0057] 小粒径微球产率测试:对实验得到的微球进行分筛,计算5-40微米粒径范围内的微球重量占总重量的比例。结果见表1。

[0058] 表1 不同方法的小粒径微球产率对比

	小粒径微球产率 (5-40 微米)
实施例 1	96%
实施例 2	93%
实施例 3	92%
实施例 4	93%
实施例 5	94%
实施例 6	92%
对比例 1	56%
对比例 2	20%
对比例 3	97%
对比例 4	12%
对比例 5	23%

[0059] 由表1数据可知,实施例1-6制备的栓塞微球粒径范围90%以上都在5-40微米之间,小粒径微球产率大大高于对比例1、2、4、5所制备的小粒径微球产率。对比例3与实施例1-6相似,同样使用了直链醛,小粒径微球产率达到97%。

[0060] 相对于超声均质机,机械搅拌提供的剪切力相对更小,造成产出微球粒径较大,且粒径分布较宽,使得目标粒径(5-40微米)微球产量少。

[0061] 测试例2

[0062] 弹性模量测试:将聚乙烯醇栓塞微球置于纳米压痕仪中,在压缩模式下以每秒应变量1%的速率压缩微球,根据数据计算出微球的弹性模量,重复5个球取平均值。测试结果见表2。

[0063] 表2 不同方法的弹性模量对比

	弹性模量 (MPa)
实施例 1	2.5
实施例 2	5.4
实施例 3	4.6
实施例 4	5.2
实施例 5	4.2
实施例 6	4.7
对比例 1	17.6
对比例 2	3.4
对比例 3	25.7
对比例 4	2.3
对比例 5	5.4

[0064] 由表2数据可知,实施例1-6所制备的聚乙烯醇栓塞微球具有极低的弹性模量,具有良好的压缩变形性能;尤其是实施例1,微球的弹性模量仅为2.5 MPa,具有非常优异的压缩变形性能。对比例1由于使用了分子量过大的聚乙烯醇、对比例3使用了碳链过长的正辛醛,均导致微球的弹性模量过大,压缩变形性能差。

[0065] 聚乙烯醇的重均分子量影响了微球的交联度,从而影响微球的粒径及弹性。聚乙烯醇分子量越大,分子链越长,微球交联度越高,含水量越低,粒径越小,弹性模量越大。

[0066] 测试例3

[0067] 载药速率测试:取栓塞微球,去除微球表面水分,称量1g微球至西林瓶中,加入20 mg/mL盐酸阿霉素水溶液4mL,将西林瓶封口并置于平板振荡器上以180 rpm速度振荡,分别在3分钟后吸取10 $\mu$ l样品并稀释至2 mL。使用紫外分光光度计在480nm处测试盐酸阿霉素溶液的浓度,计算栓塞微球3分钟的药物吸附量及载药率,测试结果见表3。

[0068] 表3 不同微球3分钟载药率对比

	3 分钟载药率
实施例 1	92.50%
实施例 2	90.40%
实施例 3	88.30%
实施例 4	90.30%
实施例 5	89.60%
实施例 6	88.40%
对比例 1	64.20%
对比例 2	46.30%
对比例 3	73.30%
对比例 4	60.70%
对比例 5	48.30%

[0069] 由表3数据可知,实施例1-6制备的聚乙烯醇栓塞微球在相同时间内可负载的化疗药物数量极高,在临床使用上提供了极大的方便。

[0070] 测试例4

[0071] 药物释放速率测试:取1g已载多柔比星的微球,将1000mLPBS加入溶出度仪杯中,将微球放入溶出度仪转篮中,将转篮安装在溶出杆上,设定溶出度仪的转速为100 rpm,启动仪器并开始计时。在1天、7天和28天三个规定的时间点处,用滴管取约2 mL释放介质至干净的10 mL西林瓶中,待测试完成后倒回样品所在的溶出杯中。在更换介质时间点,暂停溶出度仪转动并取出溶出杯,弃去杯中的旧介质,用纯化水涮洗溶出杯并重新安装溶出杯,随后用量筒量取1000 mL PBS至溶出杯作为新的释放介质,重新启动溶出度仪。使用紫外分光光度计在480 nm处测量溶出样品中多柔比星的浓度,清晰记录取样时间点和结果。测试结果见表4。

[0072] 表4 不同微球药物释放速率对比

	1 天释放率	7 天释放率	28 天释放率
实施例 1	13.40%	26.60%	58.50%
实施例 2	16.40%	36.40%	69.40%
实施例 3	17.30%	38.90%	67.30%
实施例 4	16.90%	38.30%	70.40%
实施例 5	15.40%	36.20%	68.50%
实施例 6	15.80%	35.70%	67.90%
对比例 1	27.40%	56.30%	90.70%
对比例 2	32.60%	63.30%	92.60%
对比例 3	20.70%	48.50%	83.20%
对比例 4	25.30%	53.60%	88.50%
对比例 5	30.30%	62.50%	89.00%

[0073] 由表4数据可知,实施例1-6制备的聚乙烯醇栓塞微球释放化疗药物持续时间更长,可以起到更长效的局部化疗效果。

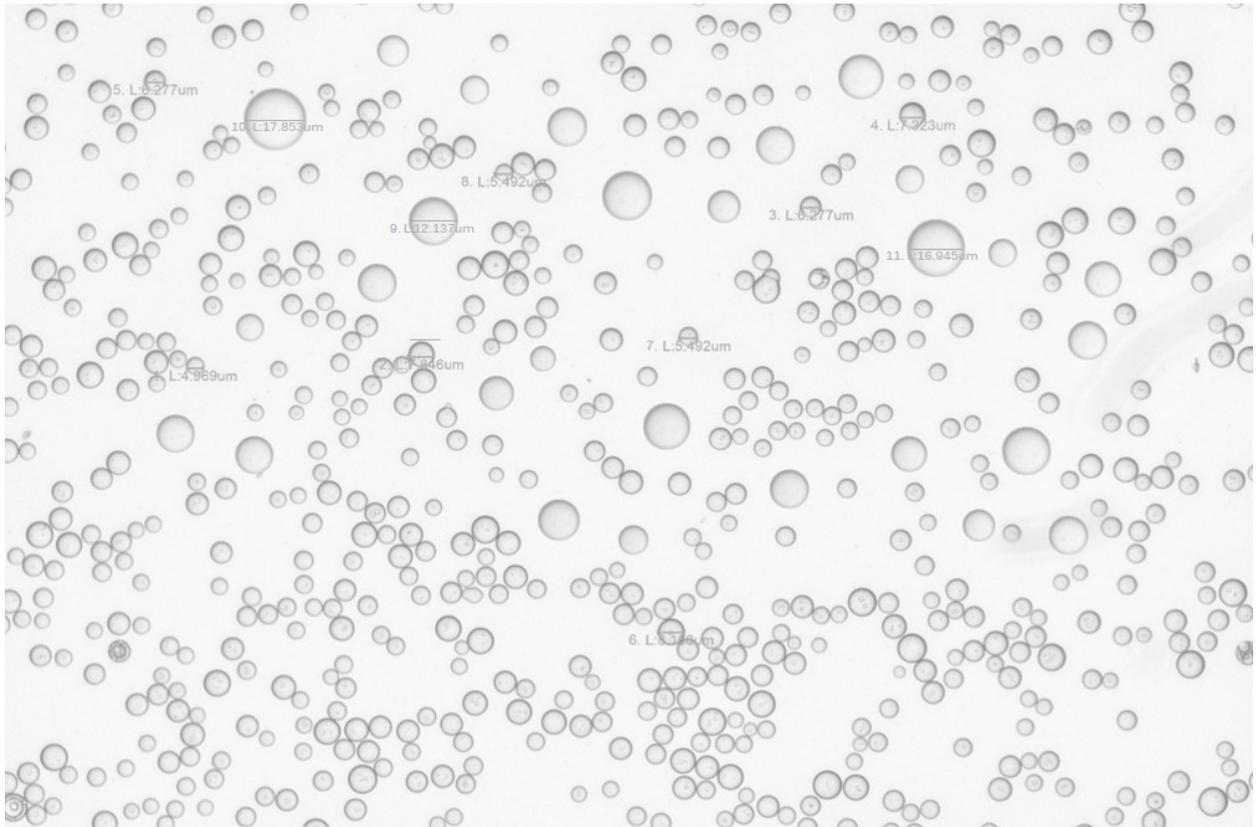


图 1