



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117323296 A

(43) 申请公布日 2024. 01. 02

(21) 申请号 202311301455.2

(22) 申请日 2023.10.09

(71) 申请人 四川大学

地址 610000 四川省成都市武侯区一环路
南一段24号

(72) 发明人 李宇 吴妍廷 廖金凤

(74) 专利代理机构 北京超凡宏宇知识产权代理
有限公司 11463

专利代理师 颜欢

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61K 38/29 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

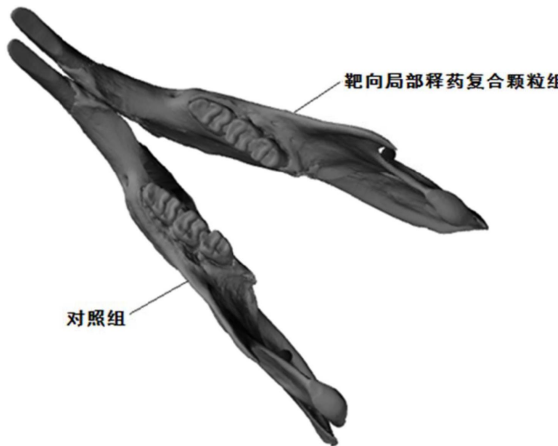
权利要求书2页 说明书9页 附图8页

(54) 发明名称

一种靶向局部释药复合颗粒及其制备方法
与应用

(57) 摘要

本发明公开了一种靶向局部释药复合颗粒及其制备方法与应用,属于生物医药技术领域。该靶向局部释药复合颗粒包括内水相以及包封内水相的油相;内水相的成分包括作用药物;油相的成分包括磁性纳米材料和生物医用可降解高分子材料;生物医用可降解高分子材料、磁性纳米材料以及作用药物的质量比为100-150:18-20:5-10。该靶向局部释药复合颗粒能够实现局部释药,较全身用药而言,用药时间和方式更易调控,定位更为准确,所需药物量更少,有利于降低产生不良反应的风险,具有经济可行的优点。



1. 一种靶向局部释药复合颗粒, 其特征在于, 所述靶向局部释药复合颗粒包括内水相以及包封所述内水相的油相;

所述内水相的成分包括作用药物; 所述油相的成分包括磁性纳米材料和生物医用可降解高分子材料;

所述生物医用可降解高分子材料、所述磁性纳米材料以及所述作用药物的质量比为100-150:18-20:5-10。

2. 根据权利要求1所述的靶向局部释药复合颗粒, 其特征在于, 所述生物医用可降解高分子材料、所述磁性纳米材料以及所述作用药物的质量比为100:19.5:10。

3. 根据权利要求1或2所述的靶向局部释药复合颗粒, 其特征在于, 所述生物医用可降解高分子材料包括聚(乳酸-乙醇酸)、聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯)、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇马来酰亚胺、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇琥珀酰亚胺酯、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇羧基、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇氨基和聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇中的至少一种;

和/或, 所述磁性纳米材料包括酸改性的四氧化三铁纳米颗粒;

和/或, 所述作用药物包括甲状旁腺激素、甲状旁腺激素相关蛋白及其衍生药物、特立帕肽、阿巴洛肽及其类似物中的至少一种。

4. 根据权利要求1所述的靶向局部释药复合颗粒, 其特征在于, 所述靶向局部释药复合颗粒还包括包覆于所述油相的外侧的外水相;

优选地, 所述外水相的成分包括水溶性成膜剂;

优选地, 所述水溶性成膜剂包括聚乙烯醇;

优选地, 所述聚乙烯醇与所述作用药物的用量比为1:4-6。

5. 根据权利要求1所述的靶向局部释药复合颗粒, 其特征在于, 所述靶向局部释药复合颗粒的平均粒径 $<200\text{nm}$, 优选为130-170nm。

6. 如权利要求1-5任一项所述的靶向局部释药复合颗粒的制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤: 将所述油相对所述内水相进行包封;

优选地, 按配比将所述作用药物加入油相体系中, 第一次均质乳化, 所述油相体系包括所述生物医用可降解高分子材料、所述磁性纳米材料和第一溶剂;

优选地, 所述第一溶剂包括二氯甲烷;

优选地, 所述作用药物的加入方式为滴加方式, 滴加速度为30-60滴/min;

优选地, 第一次均质是于14-16krpm的条件下进行冰浴2-5min。

7. 根据权利要求6所述的制备方法, 其特征在于, 还包括: 对第一次均质乳化后的混合物进行外水相的包覆;

优选地, 将所述混合物加入外水相体系中, 第二次均质乳化;

优选地, 所述混合物的加入方式为滴加方式, 滴加速度为30-60滴/min;

优选地, 第二次均质是于14-16krpm的条件下进行冰浴20-30min。

8. 根据权利要求7所述的制备方法, 其特征在于, 还包括: 除去第二次均质乳化后体系中的有机溶剂, 洗涤固相物, 干燥;

优选地, 去除有机溶剂包括: 将第二次均质乳化后的体系与异丙醇溶液或纯水混合, 于1400-1600rpm的条件下搅拌至少6h;

优选地,干燥采用冻干方式;

优选地,冻干温度为-35℃至-40℃。

9.如权利要求1-5任一项所述的靶向局部释药复合颗粒的应用,其特征在于,所述靶向局部释药复合颗粒用于作为或用于制备全身局部释药的药物。

10.根据权利要求9所述的应用,其特征在于,所述靶向局部释药复合颗粒用于作为或用于制备牙根尖周区域的局部释药的药物;

优选地,所述靶向局部释药复合颗粒用于作为或用于制备调控牙槽骨生长的药物。

一种靶向局部释药复合颗粒及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医药技术领域,具体而言,涉及一种靶向局部释药复合颗粒及其制备方法与应用。

背景技术

[0002] 口腔医学为一门重要的临床学科,其研究内容包括人们最常见、最多发的、在人群中发病率最高的口腔疾病,包括牙体硬组织疾病、牙髓病、牙根尖周病、牙周组织病和口腔粘膜病等。若口腔疾病不采取及时有效的措施,长期下去可能会出现并发症。

[0003] 目前,在口腔医学领域,通常采用全身用药方式,尤其是针对创伤较大的根尖周手术,该方式用药存在时间较长以及需要的药物量较多等缺陷。

[0004] 鉴于此,特提出本发明。

发明内容

[0005] 本发明的目的之一在于提供一种靶向局部释药复合颗粒,该靶向局部释药复合颗粒能够实现局部释药,较全身用药而言,用药时间和方式更易调控,定位更为准确,所需药物量更少,有利于降低产生不良反应的风险,具有经济可行的优点。

[0006] 本发明的目的之二在于提供一种上述靶向局部释药复合颗粒的制备方法。

[0007] 本发明的目的之三在于提供一种上述靶向局部释药复合颗粒的应用。

[0008] 本申请可这样实现:

[0009] 第一方面,本申请提供一种靶向局部释药复合颗粒,其包括内水相以及包封内水相的油相;

[0010] 内水相的成分包括作用药物;油相的成分包括磁性纳米材料和生物医用可降解高分子材料;

[0011] 生物医用可降解高分子材料、磁性纳米材料以及作用药物的质量比为100-150:18-20:5-10。

[0012] 在可选的实施方式中,生物医用可降解高分子材料、磁性纳米材料以及作用药物的质量比为100:19.5:10。

[0013] 在可选的实施方式中,生物医用可降解高分子材料包括聚(乳酸-乙醇酸)、聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯)、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇马来酰亚胺、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇琥珀酰亚胺酯、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇羧基、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇氨基和聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇中的至少一种;

[0014] 和/或,磁性纳米材料包括酸改性的四氧化三铁纳米颗粒;

[0015] 和/或,作用药物包括甲状旁腺激素、甲状旁腺激素相关蛋白及其衍生药物、特立帕肽、阿巴洛肽及其类似物中的至少一种。

[0016] 在可选的实施方式中,靶向局部释药复合颗粒还包括包覆于油相的外侧的外水相。

- [0017] 在可选的实施方式中,外水相的成分包括水溶性成膜剂。
- [0018] 在可选的实施方式中,水溶性成膜剂包括聚乙烯醇。
- [0019] 在可选的实施方式中,聚乙烯醇与作用药物的用量比为1:4-6。
- [0020] 在可选的实施方式中,靶向局部释药复合颗粒的平均粒径 $<200\text{nm}$,优选为130-170nm。
- [0021] 第二方面,本申请提供如前述实施方式任一项的靶向局部释药复合颗粒的制备方法,包括以下步骤:将油相对内水相进行包封。
- [0022] 在可选的实施方式中,按配比将作用药物加入油相体系中,第一次均质乳化,油相体系包括生物医用可降解高分子材料、磁性纳米材料和第一溶剂。
- [0023] 在可选的实施方式中,第一溶剂包括二氯甲烷。
- [0024] 在可选的实施方式中,作用药物的加入方式为滴加方式,滴加速度为30-60滴/min。
- [0025] 在可选的实施方式中,第一次均质是于14-16krpm的条件下进行冰浴2-5min。
- [0026] 在可选的实施方式中,还包括:对第一次均质乳化后的混合物进行外水相的包覆。
- [0027] 在可选的实施方式中,将混合物加入外水相体系中,第二次均质乳化。
- [0028] 在可选的实施方式中,混合物的加入方式为滴加方式,滴加速度为30-60滴/min。
- [0029] 在可选的实施方式中,第二次均质是于14-16krpm的条件下进行冰浴20-30min。
- [0030] 在可选的实施方式中,还包括:除去第二次均质乳化后体系中的有机溶剂,洗涤固相物,干燥。
- [0031] 在可选的实施方式中,去除有机溶剂包括:将第二次均质乳化后的体系与异丙醇溶液或纯水混合,于1400-1600rpm的条件下搅拌至少6h。
- [0032] 在可选的实施方式中,干燥采用冻干方式。
- [0033] 在可选的实施方式中,冻干温度为 -35°C 至 -40°C 。
- [0034] 第三方面,本申请提供如前述实施方式任一项的靶向局部释药复合颗粒的应用,例如可用于作为或用于制备全身局部释药的药物。
- [0035] 在可选的实施方式中,靶向局部释药复合颗粒用于作为或用于制备牙根尖周区域的局部释药的药物。
- [0036] 在可选的实施方式中,靶向局部释药复合颗粒用于作为或用于制备调控牙槽骨生长的药物。
- [0037] 本申请的有益效果包括:
- [0038] 本申请提供的靶向局部释药复合颗粒包括内水相以及包封内水相的油相;内水相的成分包括作用药物;油相的成分包括磁性纳米材料和生物医用可降解高分子材料。
- [0039] 基于油相成分中具有磁性纳米材料,可配合在目标给药区域对应的体外设置磁性件(如磁铁),在该磁性件的磁力作用下,靶向局部释药复合颗粒能够在体内移动至目标给药区域,生物医用可降解高分子材料逐渐降解,从而使得内水相的作用药物逐步释放出来并作用于目标给药区域,实现局部释药。该方式较全身用药而言,用药时间和方式更易调控,定位更为准确,所需药物量更少,有利于降低产生不良反应的风险,更加经济可行。
- [0040] 该靶向局部释药复合颗粒可用于作为或用于制备全身局部释药的药物,尤其是可用于作为或用于制备调控牙槽骨生长的药物。

附图说明

[0041] 为了更清楚地说明本发明实施例的技术方案,下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍,应当理解,以下附图仅示出了本发明的某些实施例,因此不应被看作是对范围的限定,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他相关的附图。

[0042] 图1为试验例1中靶向局部释药复合颗粒的SEM图;

[0043] 图2为试验例1中靶向局部释药复合颗粒的粒径分布统计图;

[0044] 图3为试验例1中靶向局部释药复合颗粒的TEM图;

[0045] 图4为试验例2中不同条件下玻璃样品瓶中靶向局部释药复合颗粒的状态图;

[0046] 图5为试验例3中实验组和空白对照组的大鼠实验结果图;

[0047] 图6至图8为试验例4中不同实验组对下颌骨长度、牙槽骨厚度以及下颌骨高度的影响结果图;

[0048] 图9为试验例4中MicroCT扫描图;

[0049] 图10和图11为试验例5中不同实验组对应的溶血结果图和溶血率结果图;

[0050] 图12和图13为试验例6复合颗粒对应的脏器切片结果图和脏器形态结果图;

[0051] 图14和图15为试验例7中不同实验组对应的碱性磷酸酶活性结果图以及染色结果图。

具体实施方式

[0052] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0053] 下面对本申请提供的靶向局部释药复合颗粒及其制备方法与应用进行具体说明。

[0054] 本申请提出一种靶向局部释药复合颗粒,其包括内水相以及包封内水相的油相,上述内水相和油相之间的关系可理解为油包水结构。

[0055] 其中,内水相的成分包括作用药物;油相的成分包括磁性纳米材料和生物医用可降解高分子材料。

[0056] 基于油相成分中具有磁性纳米材料,可配合在目标给药区域对应的体外设置磁性件(如磁铁),在该磁性件的磁力作用下,靶向局部释药复合颗粒能够在体内移动至目标给药区域,生物医用可降解高分子材料逐渐降解,从而使得内水相的作用药物逐步释放出来并作用于目标给药区域,实现局部释药。该方式较全身用药而言,用药时间和方式更易调控,定位更为准确,所需药物量更少,有利于降低产生不良反应的风险,更加经济可行。

[0057] 作为参考地,生物医用可降解高分子材料、磁性纳米材料以及作用药物的质量比可以为100-150:18-20:5-10,如100:18:5、100:18:6、100:18:7、100:18:8、100:18:9、100:18:10、100:19:5、100:19:6、100:19:7、100:19:8、100:19:9、100:19:10、100:20:5、100:20:6、100:20:7、100:20:8、100:20:9、100:20:10、110:18:5、110:18:6、110:18:7、110:18:8、110:18:9、110:18:10、110:19:5、110:19:6、110:19:7、110:19:8、110:19:9、110:19:10、110:20:5、110:20:6、110:20:7、110:20:8、110:20:9、110:20:10、120:18:5、120:18:6、120:

18:7、120:18:8、120:18:9、120:18:10、120:19:5、120:19:6、120:19:7、120:19:8、120:19:9、120:19:10、120:20:5、120:20:6、120:20:7、120:20:8、120:20:9、120:20:10、130:18:5、130:18:6、130:18:7、130:18:8、130:18:9、130:18:10、130:19:5、130:19:6、130:19:7、130:19:8、130:19:9、130:19:10、130:20:5、130:20:6、130:20:7、130:20:8、130:20:9、130:20:10、140:18:5、140:18:6、140:18:7、140:18:8、140:18:9、140:18:10、140:19:5、140:19:6、140:19:7、140:19:8、140:19:9、140:19:10、140:20:5、140:20:6、140:20:7、140:20:8、140:20:9、140:20:10、150:18:5、150:18:6、150:18:7、150:18:8、150:18:9、150:18:10、150:19:5、150:19:6、150:19:7、150:19:8、150:19:9、150:19:10、150:20:5、150:20:6、150:20:7、150:20:8、150:20:9、150:20:10等,也可以为100-150:18-20:5-10范围内的其它任意比值。

[0058] 在一些优选的实施方式中,生物医用可降解高分子材料、磁性纳米材料以及作用药物的质量比为100:19.5:10。在该比例下能够使作用药物的释药效果最佳,确保作用药物能够在生物医用可降解高分子材料降解完之前达到目标给药区域,并以适量的药量在目标给药区域进行局部释药。

[0059] 作为参考地,生物医用可降解高分子材料示例性但非限定性地可包括聚(乳酸-乙醇酸)、聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯)、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇马来酰亚胺、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇琥珀酰亚胺酯、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇羧基、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇氨基和聚(乳酸-乙醇酸)共聚物聚乙二醇中的至少一种。此外,还可使用其它可用于生物医药中的可降解高分子材料,在此不一一列举。

[0060] 磁性纳米材料例如可包括酸改性的四氧化三铁纳米颗粒。

[0061] 在一些实施方式中,酸改性的四氧化三铁纳米颗粒可经以下方式制得:在氮气氛围以及搅拌条件下,将24.00克 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和9.82克 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 溶解于100mL去离子水(80℃)中;随后迅速加入50mL氢氧化铵,溶液颜色立即变黑。30min后加入3.76克油酸,使悬浮液在80℃下反应1.5小时。用去离子水洗涤磁铁矿纳米颗粒直至洗出的水呈中性。将油酸修饰的磁铁矿纳米粒子转移到氯仿中,获得了磁铁矿重量含量为65%的稳定胶体有机铁流体(也即上述酸改性的四氧化三铁纳米颗粒)。

[0062] 需说明的是,在其它实施方式中,也不排除采用其它方法或条件制备酸改性的四氧化三铁纳米颗粒。

[0063] 作用药物示例性但非限定性地可包括甲状旁腺激素、甲状旁腺激素相关蛋白及其衍生药物、特立帕肽、阿巴洛肽及其类似物中的至少一种。此外,也可以为其它药物,在此不做一一列举。

[0064] 进一步地,本申请提供的靶向局部释药复合颗粒还包括包覆于油相的外侧的外水相,一方面可避免上述具有油包水结构的颗粒材料相互聚集粘连,另一方面可以提高复合颗粒在体内的相容性。相应的,靶向局部释药复合颗粒呈水(外水相)包油、油再包水(内水相)的形式。

[0065] 作为参考地,外水相的成分可包括水溶性成膜剂,例如聚乙烯醇。

[0066] 在可选的实施方式中,聚乙烯醇与作用药物的用量比为1:4-6,如1:4、1:4.5、1:5、1:5.5或1:6等。

[0067] 上述聚乙烯醇可以聚乙烯醇水溶液的形式使用,聚乙烯醇在聚乙烯醇水溶液中的浓度可以为0.05-2wt%,如0.05wt%、0.1wt%、0.5wt%、1wt%、1.5wt%或2wt%等,优选为

1wt %。

[0068] 本申请提供的靶向局部释药复合颗粒的平均粒径 $<200\text{nm}$,优选为130-170nm。

[0069] 需说明的是,若靶向局部释药复合颗粒的平均 $>200\text{nm}$,则容易被巨噬细胞吞噬以及容易在肝脏被过滤,无法实现在目标给药区域进行局部给药。

[0070] 相应得,本申请还提供了上述靶向局部释药复合颗粒的制备方法,例如可包括以下步骤:将油相对内水相进行包封。

[0071] 作为参考地,可以按配比将作用药物加入油相体系中,第一次均质乳化。

[0072] 上述油相体系包括生物医用可降解高分子材料、磁性纳米材料和第一溶剂。其中,第一溶剂例如可以包括(为)二氯甲烷,也可为其它可溶解生物医用可降解高分子材料和磁性纳米材料的溶剂。在优选的实施方式中,第一溶剂为二氯甲烷,其能够在有效溶解生物医用可降解高分子材料和磁性纳米材料的同时,避免对蛋白质活性产生不利影响。

[0073] 作为可选地,作用药物的加入方式可以为滴加方式,相应的滴加速度可以为30-60滴/min,如30滴/min、35滴/min、40滴/min、45滴/min、50滴/min、55滴/min或60滴/min等,也可以为30-60滴/min范围内的其它任意值。

[0074] 通过采用滴加方式且按上述滴加速度使作用药物与油相体系混合,能够使油相体系对作用药物具有更好的包封效果,同时能够使所得的具有油包水结构的颗粒材料具有较小的粒径以及较高的稳定性,从而有利于提高靶向局部释药复合颗粒的局部释药效果。

[0075] 作为可选地,第一次均质可以于14-16krpm(如14krpm、14.5krpm、15krpm、15.5krpm或16krpm等)的条件下进行冰浴2-5min(如2min、3min、4min或5min等)。

[0076] 进一步地,对第一次均质乳化后的混合物进行外水相的包覆。

[0077] 具体的,将第一次均质乳化后的混合物加入外水相体系中,第二次均质乳化。

[0078] 其中,外水相体系可以为上述浓度(0.05-2wt%)的聚乙烯醇水溶液。

[0079] 同理地,混合物的加入外水相体系的方式也可以为滴加方式,滴加速度也可以为30-60滴/min。

[0080] 作为可选地,第二次均质可以于14-16krpm(如14krpm、14.5krpm、15krpm、15.5krpm或16krpm等)的条件下进行冰浴20-30min(如20min、22min、25min、28min或30min等)。

[0081] 进一步地,除去第二次均质乳化后体系中的有机溶剂,洗涤固相物,干燥即可得到靶向局部释药复合颗粒。

[0082] 示例性地,去除有机溶剂可参照以下方式进行:将第二次均质乳化后的体系与异丙醇水溶液(浓度可以为18-22wt%)或纯水混合,于1400-1600rpm的条件下搅拌至少6h;通过该方式,能够将制备过程中所用的有机类型的溶剂均得以除去。

[0083] 洗涤可采用离心洗涤方式。

[0084] 作为可选地,干燥可采用冻干方式,冻干温度例如可以为 -35°C 至 -40°C 。采用冻干方式较其干燥方式更利于避免对作用药物的活性产生不利影响。

[0085] 此外,本申请还提供了一种上述靶向局部释药复合颗粒的应用,例如可用于作为或用于制备全身局部释药的药物。

[0086] 在一些可选的实施方式中,上述靶向局部释药复合颗粒可用于作为或用于制备牙根尖周区域的局部释药的药物。

[0087] 在另一些可选的实施方式中,上述靶向局部释药复合颗粒可用于作为或用于制备调控牙槽骨生长的药物。

[0088] 以下结合实施例对本发明的特征和性能作进一步的详细描述。

[0089] 实施例1

[0090] 本实施例提供了一种靶向局部释药复合颗粒,其经以下制备方法制得:

[0091] S1:将聚(乳酸-乙醇酸)和酸改性的四氧化三铁纳米颗粒溶于二氯甲烷中;

[0092] 其中,聚(乳酸-乙醇酸)和磁性纳米材料的质量比为100:19.5。

[0093] 酸改性的四氧化三铁纳米颗粒经以下方式制得:在氮气氛围以及搅拌条件下,将24.00克 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和9.82克 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 溶解于100mL去离子水(80℃)中;随后迅速加入50mL氢氧化铵,溶液颜色立即变黑。30min后加入3.76克油酸,使悬浮液在80℃下反应1.5小时。用去离子水洗涤磁铁矿纳米颗粒直至洗出的水呈中性。将油酸修饰的磁铁矿纳米粒子转移到氯仿中,获得磁铁矿重量含量为65%的稳定胶体有机铁流体(即上述酸改性的四氧化三铁纳米颗粒)。

[0094] S2:将阿巴洛肽水溶液按50滴/min的速率滴于S1所得的混合物中,并同时开启均质机,在15krpm的冰浴条件下第一次均质乳化3min。

[0095] 其中,阿巴洛肽与生物医用可降解高分子材料的质量比为10:100。

[0096] S3:将S2所得混合物按50滴/min的速率滴入1wt%的聚乙烯醇水溶液中,同时开启均质机,在15krpm的冰浴条件下第二次均质乳化25min。

[0097] 聚乙烯醇水溶液中的聚乙烯醇与阿巴洛肽的质量比为5:1。

[0098] S4:将S3得到的材料置于20wt%异丙醇水溶液中,以1500rpm的转速磁力搅拌6h,将有机溶剂挥发完。

[0099] S5:取出S4得到的材料,离心洗涤。

[0100] S6:于-40℃的条件下冻干,得到靶向局部释药复合颗粒。

[0101] 实施例2

[0102] 本实施例与实施例1的区别在于:

[0103] S1中,聚(乳酸-乙醇酸)和磁性纳米材料的质量比为125:18。

[0104] S2中,滴加速率为30滴/min,第一次均质乳化是于14krpm的冰浴条件下进行5min。阿巴洛肽与生物医用可降解高分子材料的质量比为5:125。

[0105] S3中,滴加速率为30滴/min,第二次均质乳化是于14krpm的冰浴条件下进行30min。聚乙烯醇水溶液的浓度为0.05wt%,聚乙烯醇水溶液中的聚乙烯醇与阿巴洛肽的质量比为4:1。

[0106] S4中,将S3得到的材料置于18wt%异丙醇水溶液中,以1400rpm的转速磁力搅拌8h,将有机溶剂挥发完。

[0107] 其余过程和条件同实施例1。

[0108] 实施例3

[0109] 本实施例与实施例1的区别在于:

[0110] S1中,聚(乳酸-乙醇酸)和磁性纳米材料的质量比为150:20。

[0111] S2中,滴加速率为60滴/min,第一次均质乳化是于16krpm的冰浴条件下进行2min。阿巴洛肽与生物医用可降解高分子材料的质量比为7.5:150。

[0112] S3中,滴加速率为60滴/min,第二次均质乳化是于16krpm的冰浴条件下进行20min。聚乙烯醇水溶液的浓度为2wt%,聚乙烯醇水溶液中的聚乙烯醇与阿巴洛肽的质量比为6:1。

[0113] S4:将S3得到的材料置于22wt%异丙醇水溶液中,以1600rpm的转速磁力搅拌6h,将有机溶剂挥发完。

[0114] 其余过程和条件同实施例1。

[0115] 实施例4

[0116] 本实施例与实施例1的区别在于:生物医用可降解高分子材料为聚(乳酸-乙醇酸)。

[0117] 实施例5

[0118] 本实施例与实施例1的区别在于:作用药物为PTHRP。

[0119] 试验例1

[0120] 以实施例1制备得到的靶向局部释药复合颗粒为例,对其进行结构和粒径测试。

[0121] 该靶向局部释药复合颗粒的SEM图如图1所示,由图1可以看出:所得的靶向局部释药复合颗粒粒径较为均一,图示右上方短横线对应的单个颗粒的粒径为165.56nm,说明本实施例制备得到的靶向局部释药复合颗粒符合临床要求。

[0122] 该靶向局部释药复合颗粒的粒径分布统计如图2所示,由图2可以看出:所得的靶向局部释药复合颗粒的PDI(是粒径分散性)较低,证明本申请实施例制备出的靶向局部释药复合颗粒比较均一,峰值为134nm,表明大多数靶向局部释药复合颗粒的粒径在134nm左右。

[0123] 该靶向局部释药复合颗粒的TEM图如图3所示,其中颜色更黑的位置代表了加入的磁性四氧化三铁粒子,由图3可以看出:本申请实施例制备的靶向局部释药复合颗粒中成功包入了四氧化三铁纳米粒子。

[0124] 试验例2

[0125] 以实施例1为例,将所得的靶向局部释药复合颗粒500mg置于玻璃样品瓶中,加入5mL水进行溶解,溶解后的状态如图4中最左侧0min对应的图所示。将矩形磁铁置于抵接该玻璃样品瓶,57min后显示,靶向局部释药复合颗粒完全吸附于磁铁附近(如图4中间57min对应的图所示)。随后,去除矩形磁铁,摇晃瓶身,又恢复至初始样貌(如图4中最右侧对应的图所示)。

[0126] 由此说明,本申请制备得到的靶向局部释药复合颗粒的磁性具有可重复性。

[0127] 试验例3

[0128] 采用尾静脉注射方式向6w龄的体重为200g的雄性大鼠体内注射实施例1制备得到的靶向局部释药复合颗粒溶液(由500mg的靶向局部释药复合颗粒溶于5mL的水而得)作为实验组,再在大鼠右侧下颌角区放置磁铁。每3d注射一次,每次注射0.5mL。四周后观察大鼠牙齿中线情况。该实验设有空白对照组,也即注射未添加作用药物的复合颗粒(仅为油相+外水相)。

[0129] 实验组和空白对照组的结果分别如图5中(a)和(b)所示。

[0130] 由图5可以看出:图5中(a)对应的大鼠的右侧下颌骨膨大,下牙齿中线左偏;而图5中(b)对应的大鼠因未注射靶向局部释药复合颗粒,因此上下牙齿中线齐。证明本申请所提

供的靶向局部释药复合颗粒能够起到局部释药的作用。

[0131] 试验例4

[0132] 将实验大鼠(6w龄的体重为200g的雄性大鼠)平均分为4组(对照组、复合颗粒组、作用药物组和靶向局部释药复合颗粒组),所有实验大鼠均进行异氟烷麻醉(气体麻醉)。

[0133] 其中靶向局部释药复合颗粒组为将靶向局部释药复合颗粒溶液(同试验例3)注射入大鼠的尾静脉;对照组仅注射等量的生理盐水;复合颗粒组注射未添加作用药物的复合颗粒(仅为油相+外水相);作用药物组为注射与靶向局部释药复合颗粒组中作用药物等量的药物溶液。所有组别均在大鼠的右侧下颌骨处绑一个直径为1cm的磁铁,左侧下颌骨处放置一个与磁铁相同尺寸的镍块(无磁性),所有大鼠用伊丽莎白圈防止咬掉磁铁。实验周期为28天,实验过程中所有大鼠自由饮水和进食。实验结束后,用戊巴比妥钠处死大鼠,并收集其下颌骨,对下颌骨长度、牙槽骨厚度以及下额骨高度进行测量,其结果如图6至图8所示。

[0134] 由图6至图8可以看出:在下颌骨长度、牙槽骨厚度以及下额骨高度的测量项目中,靶向局部释药复合颗粒组显著性地优于对照组、复合颗粒组和作用药物组。

[0135] 此外,采用MicroCT对靶向局部释药复合颗粒组和对照组收集的下颌骨进行扫描分析,并进行三维重建与标志测量,其结果如图9所示。

[0136] 由图9可以看出,在靶向局部释药复合颗粒组较对照组的大鼠下颌骨长度明显增加,说明靶向局部释药复合颗粒显著地促进了大鼠的下颌骨生长。

[0137] 试验例5

[0138] 溶血实验分为六个组,生理盐水组(阴性对照)、4个靶向局部释药复合颗粒分散液组(浓度分别为12.5wt%、25wt%、50wt%和100wt%,靶向局部释药复合颗粒由实施例1制得)和阳性对照(超纯水组),各组参照医用纳米材料检测与评价标准中的“纳米粒子溶血活性检测”标准和方法进行溶血实验(生物安全性)。其结果如图10和图11所示。

[0139] 由图10和图11可以看出:各浓度的靶向局部释药复合颗粒都满足国标规定的溶血率要求,具有良好的生物相容性,在体内应用时安全性高。

[0140] 试验例6

[0141] 用6w龄的小鼠,将未添加作用药物的复合颗粒(仅为油相+外水相)的溶液,通过尾静脉注射入小鼠的体内,分别在1周、2周、4周和8周后取样,观察对脏器的影响,脏器切片和脏器形态结果如图12和图13所示。

[0142] 由图12至图13可以看出:脏器切片和脏器形态显示出:复合颗粒的注入并未对脏器造成明显的影响,证明其具有良好的安全性。

[0143] 试验例7

[0144] 实验分为4个组,分为4组(对照组、复合颗粒组、作用药物组和靶向局部释药复合颗粒组),各组采用BCIP/NBT碱性磷酸酯酶显色试剂盒进行促进成骨试验以及采用成骨细胞矿化结节染色试剂盒(茜素红S法)观察干细胞的成骨分化结果。其结果如图14和图15所示。

[0145] 由图14和图15可以看出:靶向局部释药复合颗粒组对应的成骨效果最好。综上所述,本申请提供的靶向局部释药复合颗粒具有良好的生物相容性和磁性,能够在磁场的介导下定向移动,并于理想的区域内释药,通过释放的药物来对牙槽骨的生长进行调控,实用

性强。该局部释药方式,较全身用药相比,一方面用药剂量更小,更难产生不良反应,另一方面用药的时间和方式等更容易调控,具有定位准确、减小药量、扩大用药范围等优点。相应的制备方法操作简单方便。

[0146] 以上仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

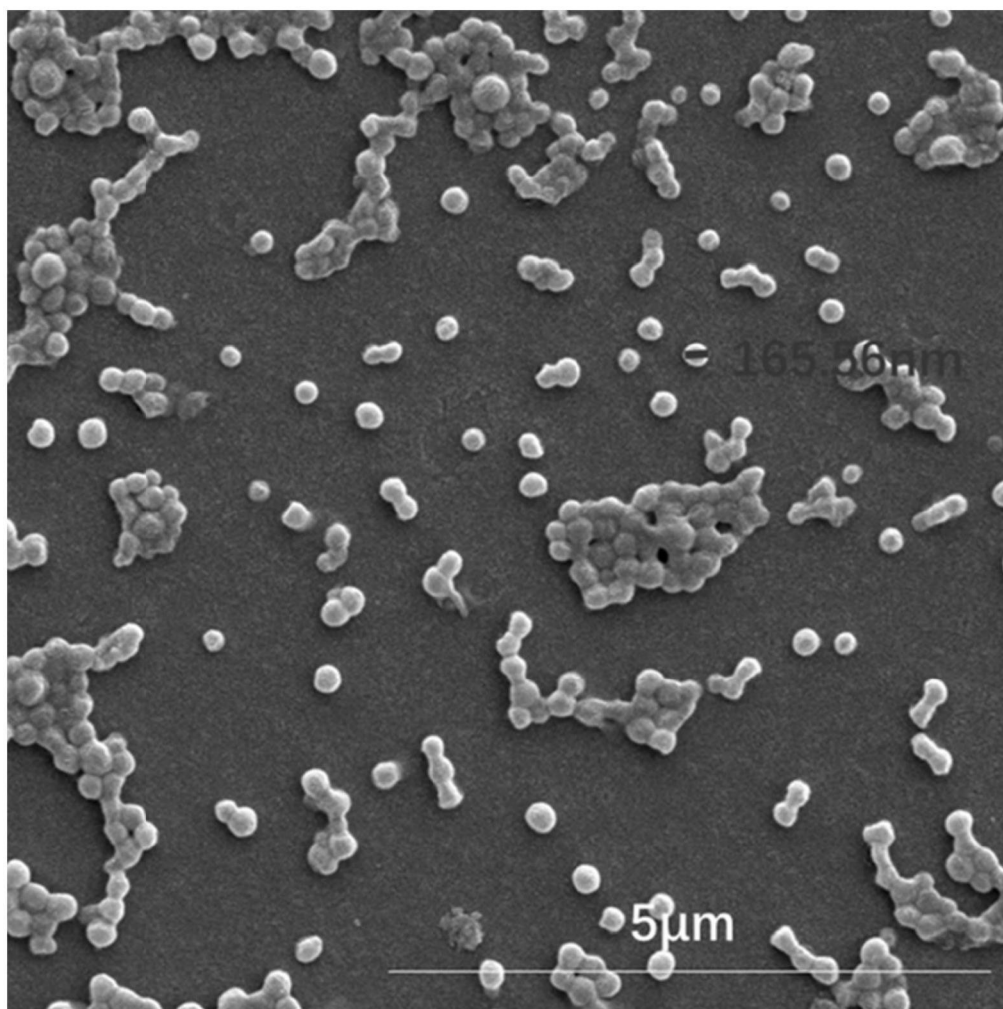


图1

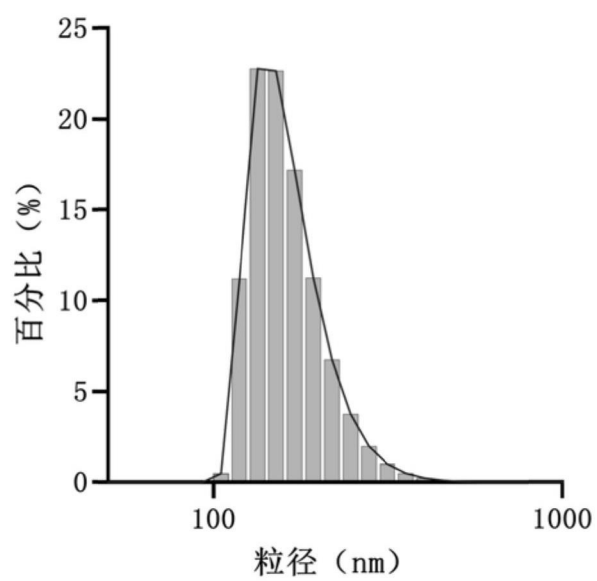


图2

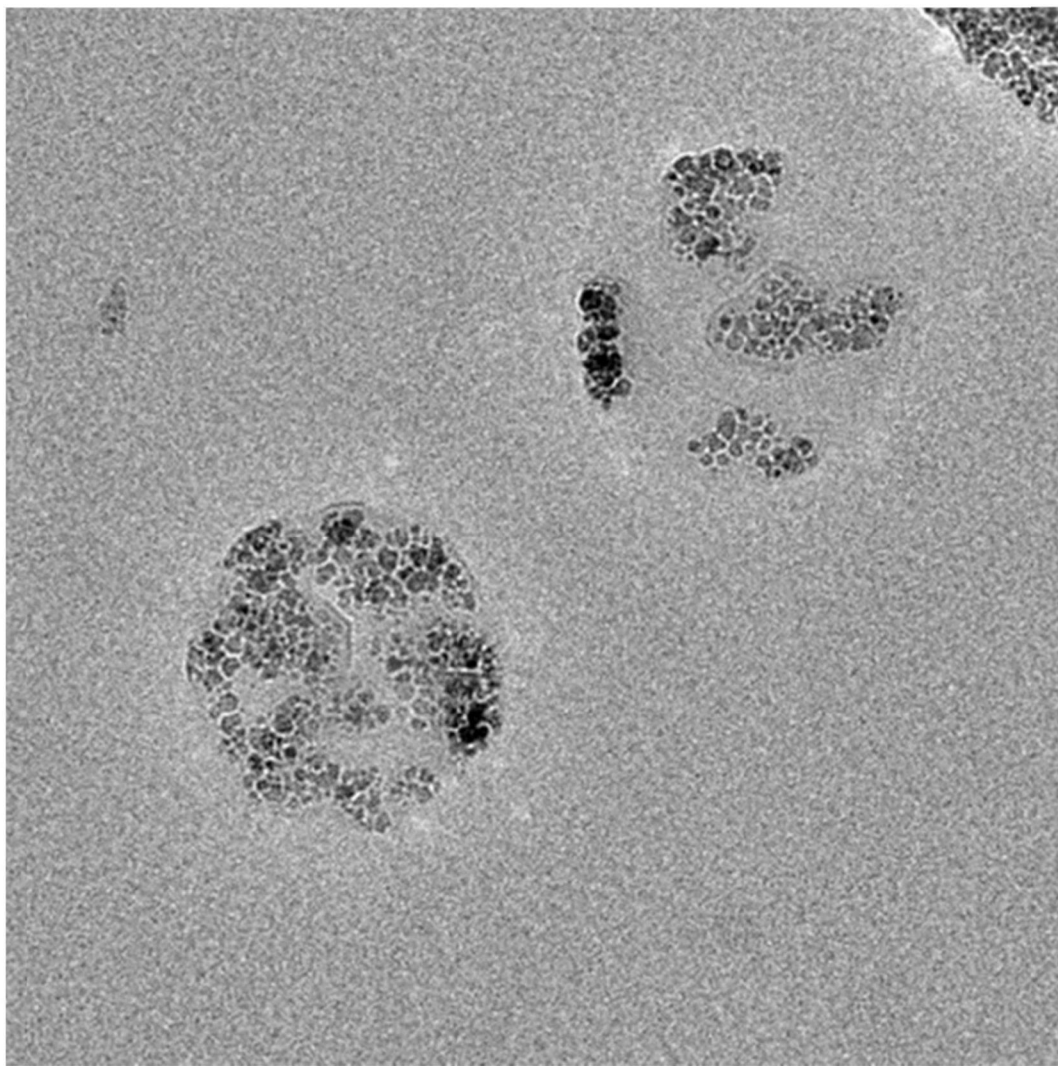


图3

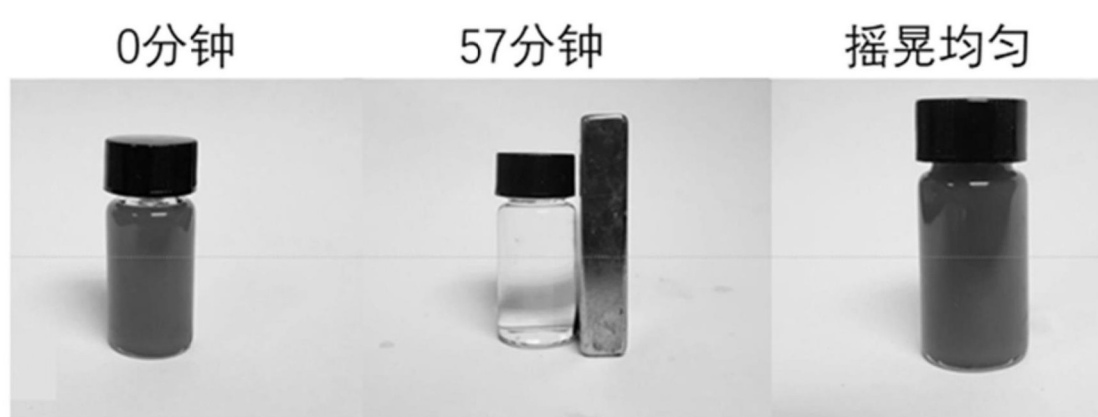


图4

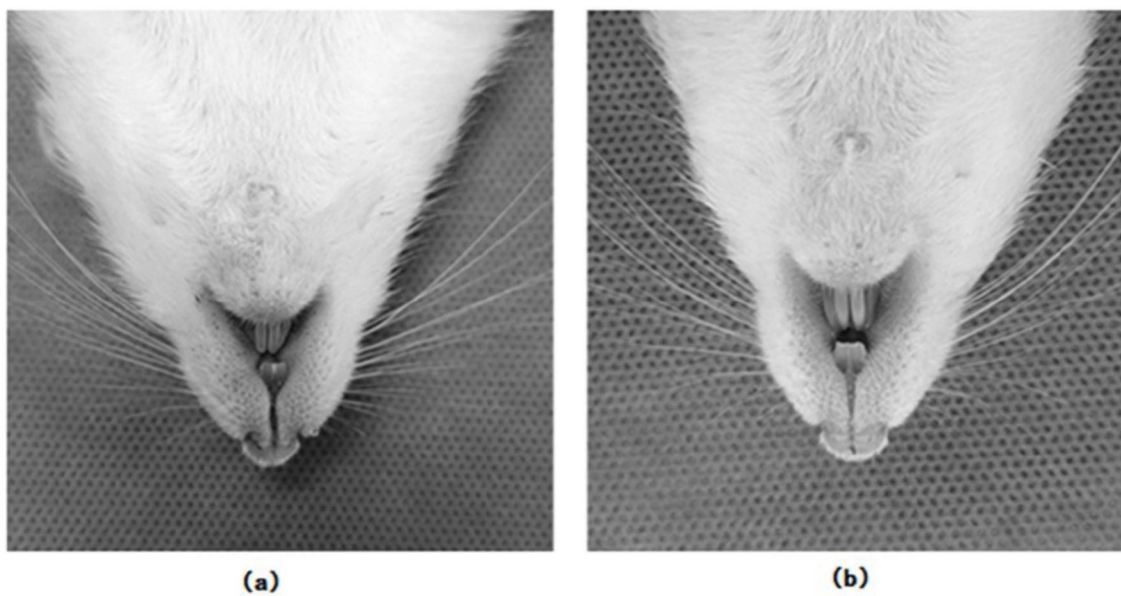


图5

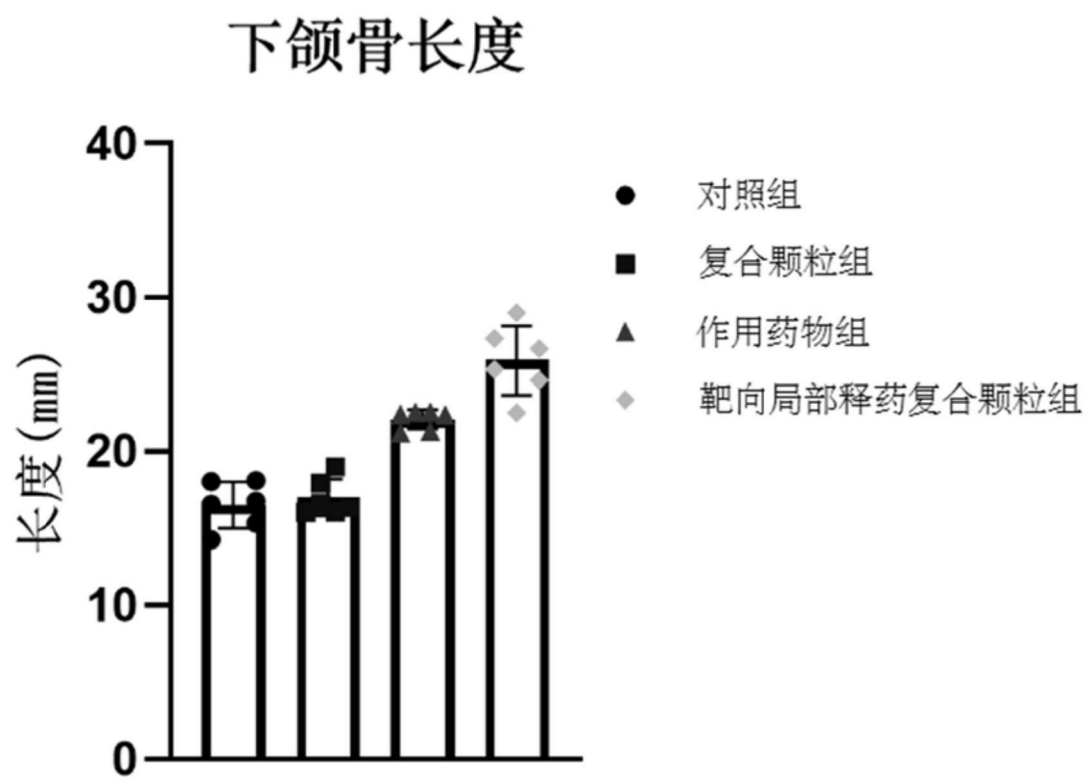


图6

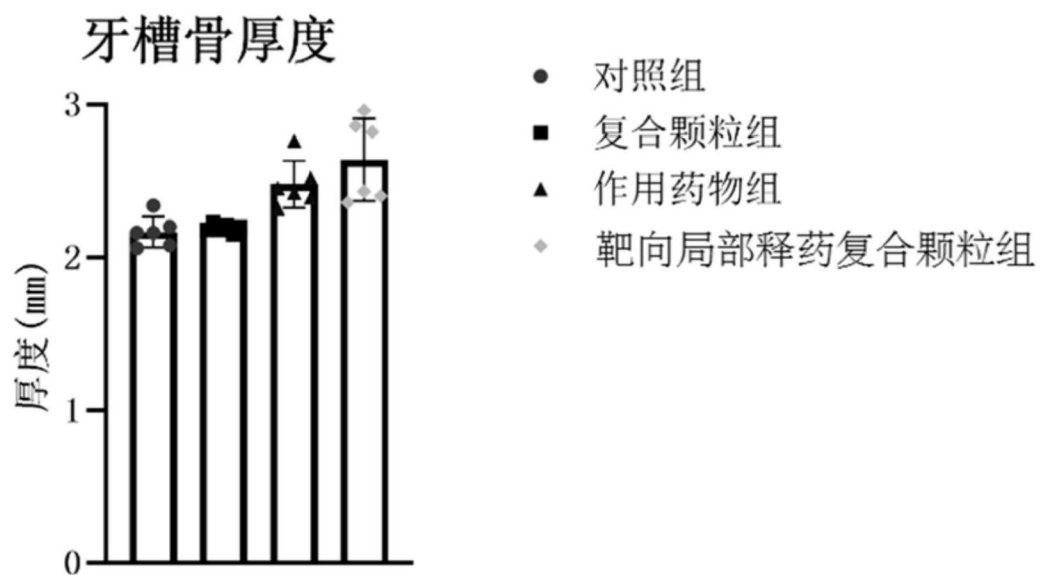


图7

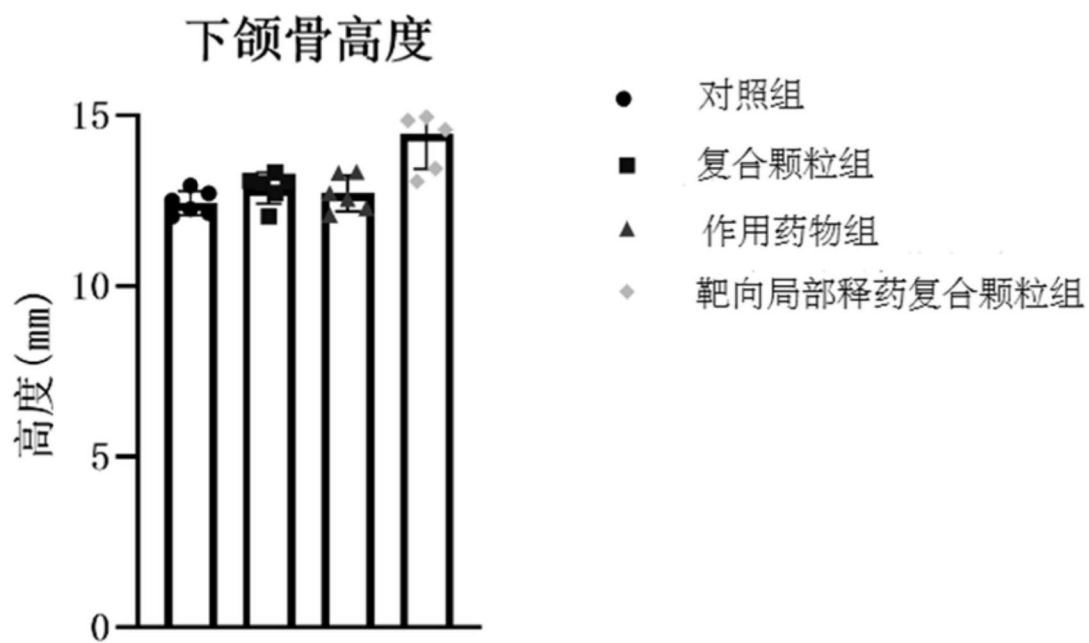


图8

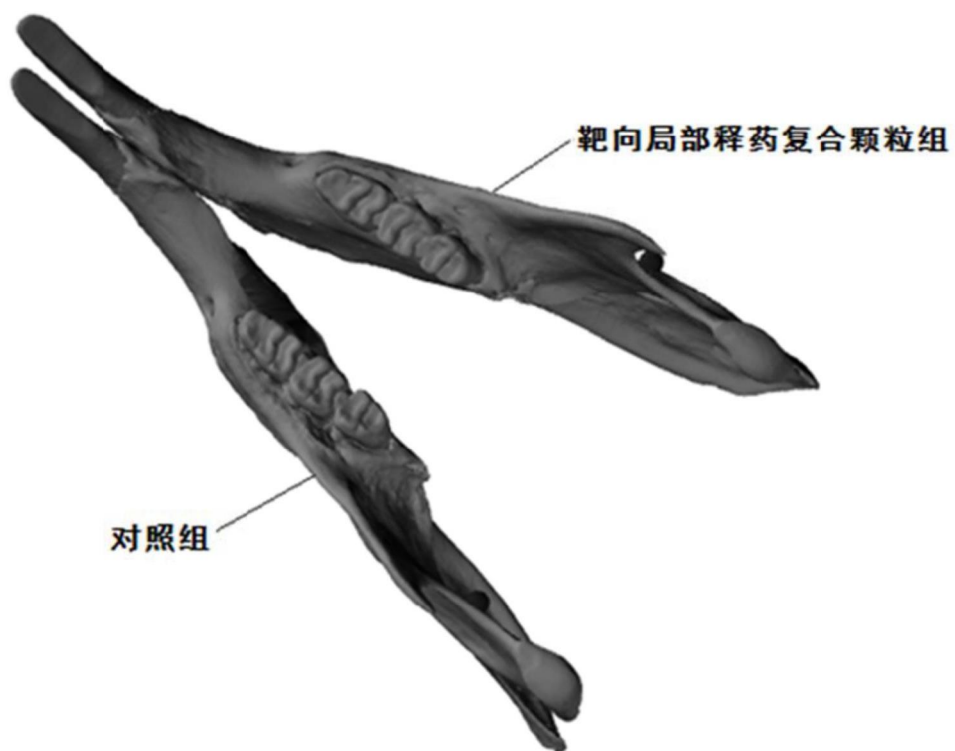


图9

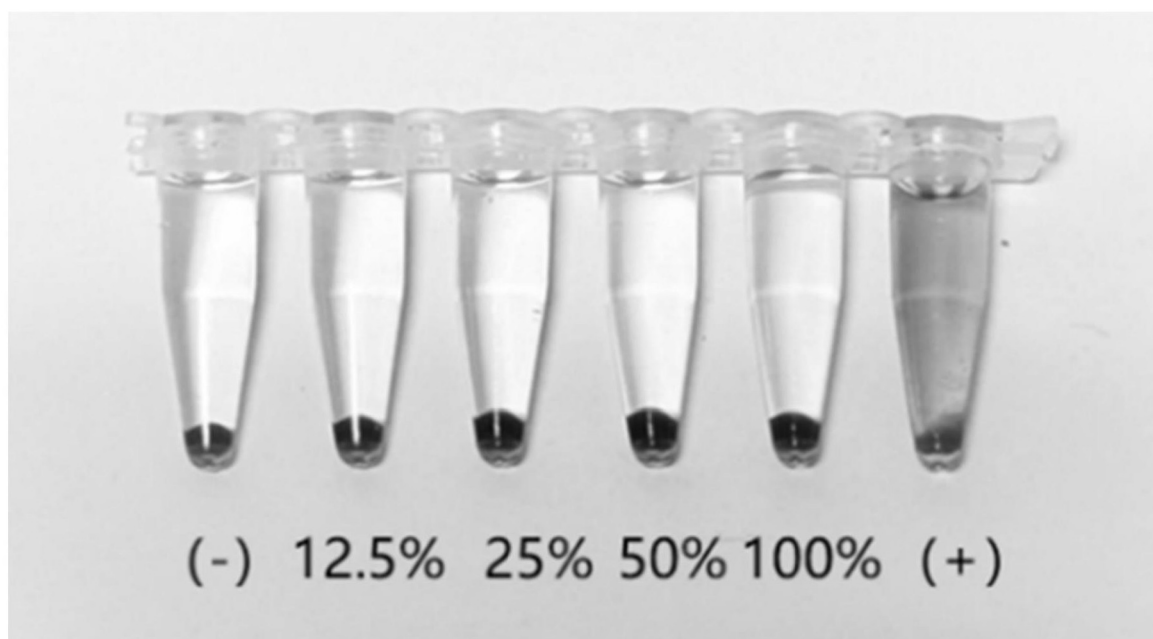


图10

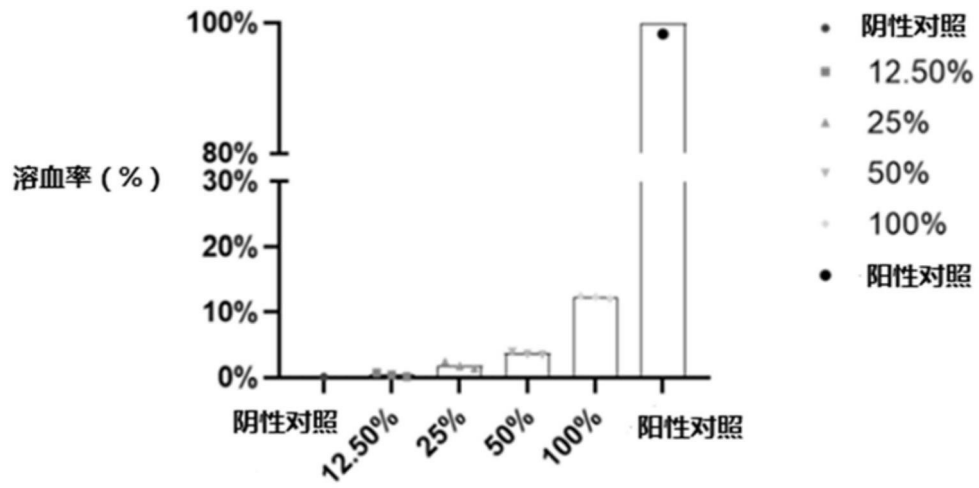


图11

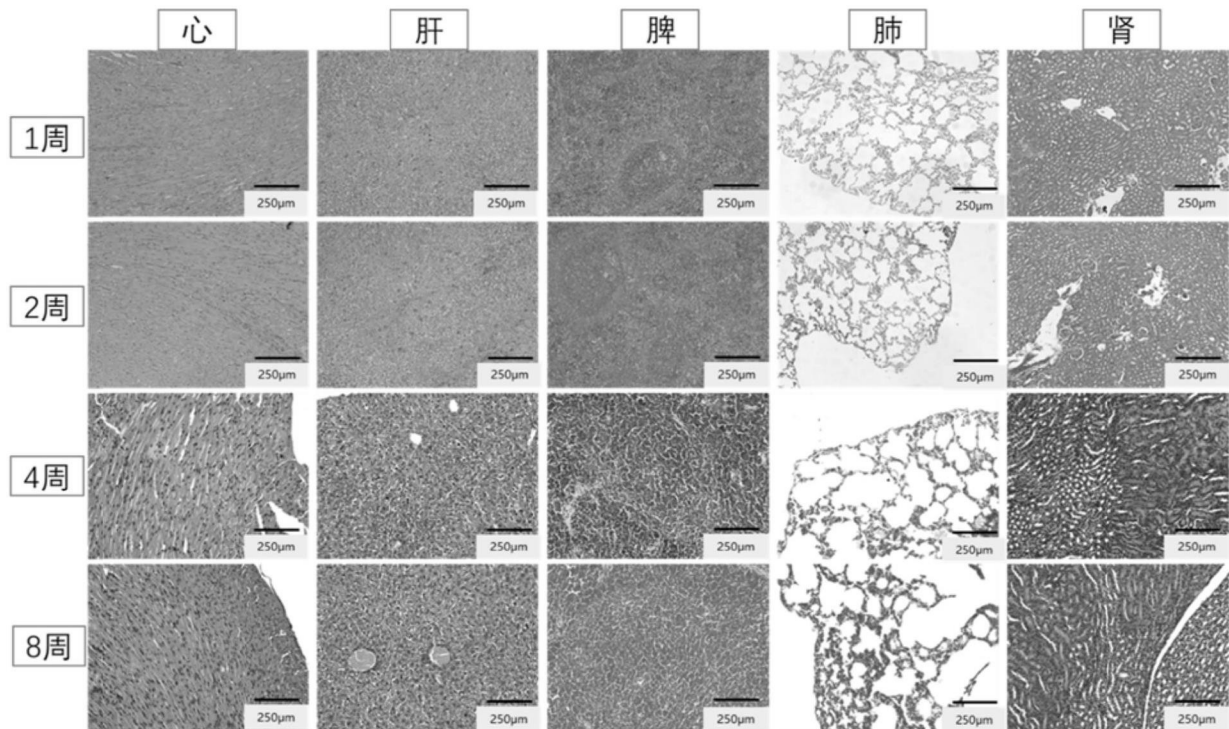


图12

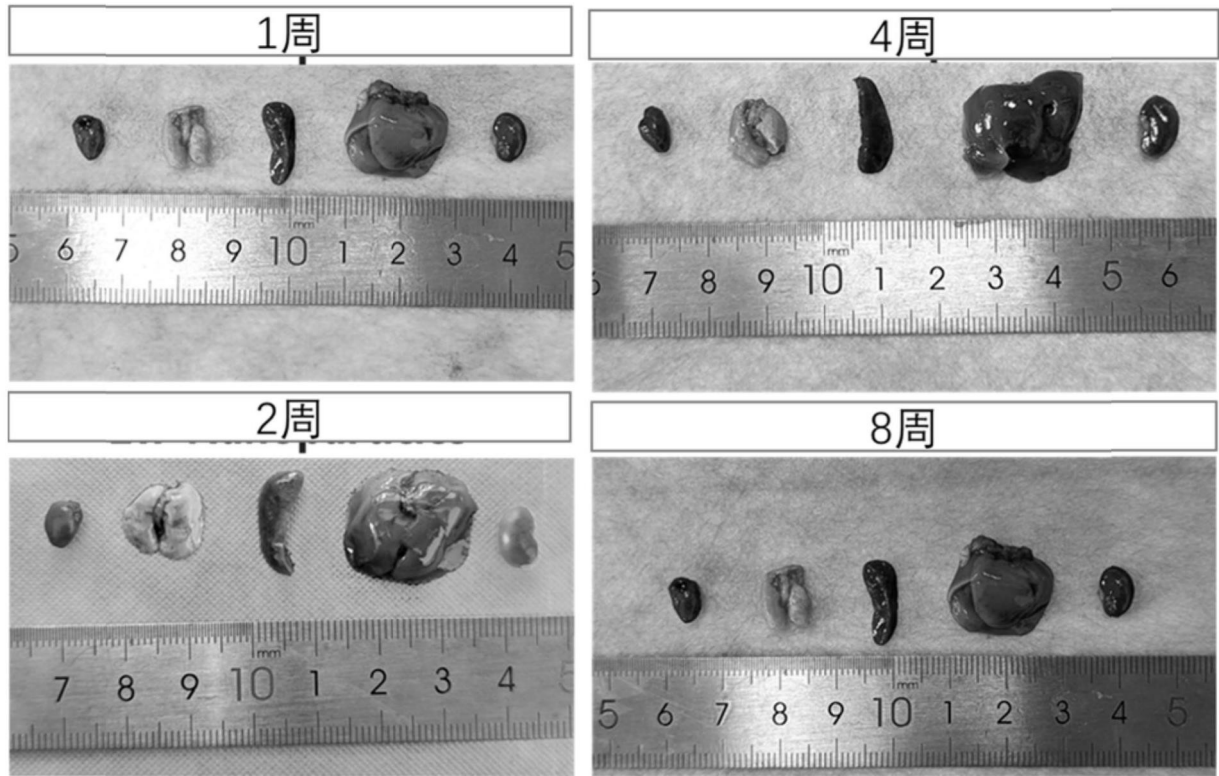


图13

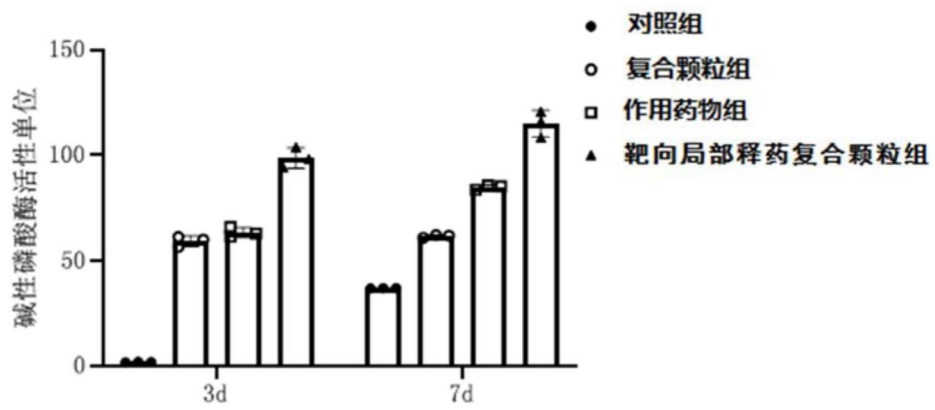


图14

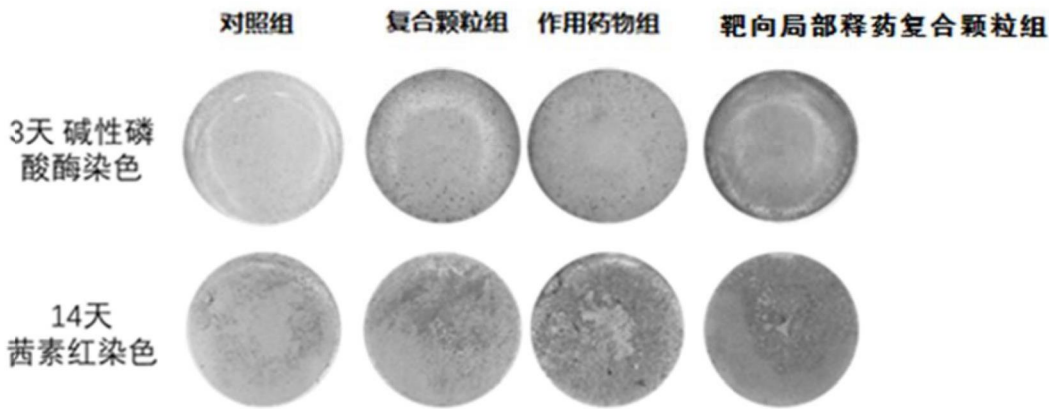


图15