



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103536972 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 29

(21) 申请号 201310512226. 5

(22) 申请日 2013. 10. 25

(66) 本国优先权数据

201310282736. 8 2013. 07. 05 CN

(71) 申请人 北京大学

地址 100191 北京市海淀区学院路 38 号

(72) 发明人 范田园 柳盈盈 杜玲然 卢晓静

(74) 专利代理机构 北京华科联合专利事务所

(普通合伙) 11130

代理人 王为 孟旭

(51) Int. Cl.

A61L 31/14(2006. 01)

A61L 31/18(2006. 01)

A61L 31/16(2006. 01)

A61K 49/06(2006. 01)

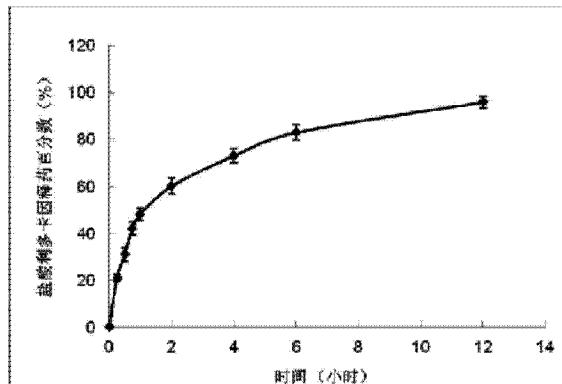
权利要求书3页 说明书7页 附图4页

(54) 发明名称

磁共振成像可检测的液体栓塞组合物及其制
备和应用

(57) 摘要

本发明公开一种磁共振成像可检测的液体栓塞组合物，所述组合物其组分包括：磁共振成像(MRI)的水溶性或非水溶性造影剂、栓塞材料、生理可接受的水溶性有机溶剂、水，根据治疗目的和临床需要可以加入以下组分：不透X射线的水溶性或非水溶性造影剂和/或药物；本发明所述的组合物具有粘度低、可注射、无毒性、成本低和快速固化的特点，主要用于肿瘤、血管畸形和止血的局部栓塞治疗及相关的影像学检查。



1. 一种磁共振成像可检测的液体栓塞组合物,其组分包括:磁共振成像(MRI)的水溶性或非水溶性造影剂、栓塞材料、生理学可接受的水溶性有机溶剂、水,根据治疗目的和临床需要可以加入以下组分:不透X射线的水溶性或非水溶性造影剂和/或药物。

2. 根据权利要求1的组合物,各组分之间的重量配比如下:将磁共振成像(MRI)的水溶性或非水溶性造影剂、栓塞材料、生理上可接受的水溶性有机溶剂、水、不透X射线的水溶性或非水溶性造影剂和药物的总量作为100%,它们之间的质量百分比为:

磁共振成像(MRI)的水溶性或非水溶性造影剂 0.01%~50%

栓塞材料 1%~50%

生理上可接受的水溶性有机溶剂 20%~98%

水 0%~78%

不透X射线的水溶性或非水溶性造影剂 0~78%

药物 0~20%。

3. 根据权利要求1的组合物,各组分之间的重量配比如下:

磁共振成像(MRI)的水溶性或非水溶性造影剂	0.01%~50%
------------------------	-----------

栓塞材料	1%~50%
------	--------

生理上可接受的水溶性有机溶剂	20%~98%
----------------	---------

水	0%~78%
---	--------

不透X射线的水溶性或非水溶性造影剂	0%~78%
-------------------	--------

药物	0%~20%
----	--------

4. 根据权利要求1的组合物,各组分之间的重量配比如下:

磁共振成像(MRI)的水溶性或非水溶性造影剂	0.05%~30%
------------------------	-----------

栓塞材料	1%~40%
------	--------

生理上可接受的水溶性有机溶剂	23%~83%
----------------	---------

水	0%~60%
---	--------

不透X射线的水溶性或非水溶性造影剂	15%~60%
-------------------	---------

药物	0.1%~10%
----	----------

5. 根据权利要求1的组合物,各组分之间的重量配比如下:

磁共振成像 (MRI) 的水溶性或非水溶性造影剂	0.1%~25%
栓塞材料	1%~25%
生理上可接受的水溶性有机溶剂	30%~78%
水	0%~45%
不透 X 射线的水溶性或非水溶性造影剂	20%~40%
药物	0.5%~5%

6. 根据权利要求 1 的组合物，

其中，磁共振成像水溶性造影剂选自：钆造影剂如钆特醇、钆特酸葡甲胺、钆喷酸葡甲胺，锰造影剂如泰乃影中的一种或多种；

其中，磁共振成像非水溶性造影剂选自：四氧化三铁、三氧化二铁中的一种或多种；

其中，栓塞材料选自乙烯 - 乙烯醇共聚物(ethylene vinyl alcohol copolymer, EVAL)、醋酸纤维素聚合物(cellulose acetate polymer, CAP)、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit-E)、聚乙烯乙酸酯(polyvinyl acetate, PVAc) 中的一种或多种；

其中，生理上可接受的水溶性有机溶剂选自：无水乙醇、二甲基亚砜、丙二醇、聚乙二醇、N- 甲基吡咯烷酮、2- 吡咯烷酮中的一种或多种；

其中，不透 X 射线水溶性造影剂选自：泛影酸、胆影酸、碘帕醇、碘海醇、碘普罗胺、碘佛醇、碘美普尔、碘克沙醇中的一种或多种，优选碘帕醇、碘海醇；

其中，不透 X 射线非水溶性造影剂选自：碘油、碘苯酯、钽粉、硫酸钡、三氧化二铋中的一种或多种；

其中，药物选自：血管硬化剂：如平阳霉素、鱼肝油酸钠、乙醇胺油酸酯、水杨酸钠、奎宁乌拉坦、乙醇中的一种或多种；抗肿瘤药物：如阿霉素、柔红霉素、丝裂霉素、甲氨蝶呤、5- 氟尿嘧啶、顺铂、环磷酰胺、长春碱、长春新碱、喜树碱、甲苯磺酸索拉非尼、紫杉醇、多西紫杉醇中的一种或多种；局麻药物：如利多卡因、布比卡因、罗哌卡因、普鲁卡因、氯普鲁卡因、丁卡因、苯佐卡因、达克罗宁中的一种或多种；所述的药物中，血管硬化剂优选平阳霉素；抗肿瘤药物优选：阿霉素、甲苯磺酸索拉非尼、紫杉醇、多西紫杉醇、5- 氟尿嘧啶和顺铂；局麻药物优选利多卡因和普鲁卡因。

7. 权利要求 1 的组合物的制备方法，其中，包括磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物的制备方法如下：

- ①将生理上可接受的水溶性有机溶剂和水混合均匀；
- ②将一定量的栓塞材料加入①中，混合均匀；
- ③将磁共振成像水溶性造影剂加入到②中，混合均匀；

其中，根据需要可以加入不透 X 射线的水溶性或非水溶性造影剂和 / 或药物，加入方法如下：不透 X 射线的水溶性造影剂和水溶性药物可以在①步加入；不透 X 射线的非水溶性造影剂加入③组合物中，混合均匀；非水溶性药物溶解在①步中的水溶性有机溶剂中或加

入③组合物中，混合均匀；

另一种制备方法为：

①将生理上可接受的水溶性有机溶剂、水和磁共振成像水溶性造影剂混合均匀；

②将一定量的栓塞材料加入①中，混合混匀；

其中，根据需要可以加入不透X射线的水溶性或非水溶性造影剂和/或药物，加入方法如下：不透X射线的水溶性造影剂和水溶性药物可以在①步加入；不透X射线的非水溶性造影剂加入②组合物中，混合均匀；非水溶性药物溶解在①步中的水溶性有机溶剂中或加入②组合物中，混合均匀。

8. 权利要求1的组合物的制备方法，其中，包括磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物的制备方法如下：

①将生理上可接受的水溶性有机溶剂和水混合均匀；

②将一定量的栓塞材料加入①中，混合均匀；

③加入磁共振成像非水溶性造影剂，混合均匀；

其中，根据需要可以加入不透X射线的水溶性或非水溶性造影剂和/或药物，加入方法如下：不透X射线的水溶性造影剂和水溶性药物可以在①步加入；不透X射线的非水溶性造影剂加入③组合物中，混合均匀；非水溶性药物溶解在①步中的水溶性有机溶剂中或加入③组合物中，混合均匀。

9. 权利要求1的组合物在制备治疗和诊断肿瘤、血管畸形和止血的药物中的应用。

磁共振成像可检测的液体栓塞组合物及其制备和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医学介入治疗领域应用的一种磁共振成像可检测的液体栓塞组合物，主要用于血管畸形、血管瘤、肝癌、肾癌及肺癌等的栓塞治疗。

背景技术

[0002] 介入治疗是 20 世纪 70 年代发展起来的，将医学影像学和临床治疗学结合起来的一门交叉学科，具有微创、恢复快、疗效好的特点，并为此前不治或难治之症开辟了新的治疗途径。目前已与内科、外科并列成为三大最主要治疗学科。介入栓塞治疗是介入治疗的重要组成部分，由医生借助影像设备的引导，通过精密的导管将栓塞材料注入并阻塞局部血管，在治疗恶性肿瘤、子宫肌瘤、血管瘤、血管畸形和止血等方面日益发挥着重要的作用。

[0003] 目前临幊上常用的液体栓塞材料有 NBCA (α -氰基丙烯酸正丁酯) 及 Onyx (乙稀-乙稀醇共聚物，EVAL) 等。然而，上述栓塞材料都存在一定的缺陷：即不能被现有的临幊检测手段直接检测到。因此，医生难以利用影像设备在栓塞中和栓塞后直接地监测栓塞材料所处的位置。

[0004] 磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI) 是近几十年来发展起来的一种新的医疗诊断手段，是一种安全、快速、准确的临幊诊断方法。适用于多种疾病的诊断，包括用于栓塞治疗的一些疾病如：动静脉畸形、肝癌、子宫肌瘤等的诊断。MRI 具有较高的空间和时间分辨率，优良的正常和病变组织的对比度，与 X 射线检测技术相比没有电离辐射，并且 MRI 技术近年来已经发展到可以采集实时的高分辨率的图像，因此 MRI 是一种很有前景的体内示踪栓塞材料的检测技术。

[0005] MRI 可检测的栓塞剂可以允许医生在栓塞中和栓塞后通过 MRI 来监测栓塞剂的位置。栓塞手术最大的危害来自其并发症，以异位栓塞和返流带来的危害最大。MRI 可检测的栓塞剂则可以克服这一缺陷，医生通过 MRI 实时地直接地监测栓塞剂的位置，从而可以及时采取措施来避免异位栓塞和返流。目前医生在注射栓塞剂后是通过使用含碘的血池造影剂和数字减影血管造影术(Digital Subtraction Angiography, DSA) 来判断栓塞终点。对于栓塞终点的准确判断是栓塞手术成功的关键。栓塞不完全会导致症状的持续或者复发，而注射了过多的栓塞剂则可能引起异位栓塞，导致正常组织的损伤。而目前临幊上通过 DSA 来检测被栓塞血管的血流情况来判断栓塞终点的方法并不是十分准确，会有一定的误差。最近一项临床研究表明，通过 DSA 判断子宫动脉已经被完全栓塞的病人中有 20% 实际上并没有被完全栓塞，术后的 MRI 检查显示这些病人的部分子宫动脉仍然存在血供。使用 MRI 可检测的栓塞剂就可以通过 MRI 来检测在血管内是否有栓塞剂填充，从而克服 DSA 的不足。另外，MRI 可检测的栓塞剂还具有以下优点：①在栓塞后可以通过 MRI 直接检测栓塞剂在体内的分布情况，包括栓塞剂在血管内的分布是否均匀，栓塞剂的分布是否发生变化，可降解栓塞剂是否发生降解等。从而有利于术后评估血管被栓塞的程度，为进一步治疗提供指导；②MRI 可检测的栓塞剂还可以用于实验性研究，可以通过 MRI 检测栓塞剂在体内的三维分布，比较不同剂量、不同材料、不同浓度的栓塞剂的栓塞结果和疗效的关系，从而有利于医

生不断改进栓塞技术,提高栓塞治疗的疗效与安全性;③对于载药的栓塞剂,医生可以利用MRI直接监测和控制栓塞剂的位置和密度,更好地实现载药栓塞剂的靶向给药功能。

发明内容

- [0006] 本发明针对现有技术的缺陷,提供了一种磁共振成像可检测的液体栓塞组合物。
- [0007] 本发明的组合物,其组分包括:
- [0008] 磁共振成像(MRI)的水溶性或非水溶性造影剂
- [0009] 栓塞材料
- [0010] 生理上可接受的水溶性有机溶剂
- [0011] 水
- [0012] 根据治疗目的和临床需要可以加入以下组分:
- [0013] 不透X射线的水溶性或非水溶性造影剂
- [0014] 药物
- [0015] 根据组合物的制备通例,本发明的组合物,各组分之间的重量配比如下:
- [0016] 将磁共振成像(MRI)的水溶性或非水溶性造影剂、栓塞材料、生理上可接受的水溶性有机溶剂、水、不透X射线的水溶性或非水溶性造影剂和药物的总量作为100%,它们之间的质量百分比如下:
- [0017] 磁共振成像(MRI)的水溶性或非水溶性造影剂 0.01%~50%
- [0018] 栓塞材料 1%~50%
- [0019] 生理上可接受的水溶性有机溶剂 20%~98%
- [0020] 水 0%~78%
- [0021] 不透X射线的水溶性或非水溶性造影剂 0~78%
- [0022] 药物 0~20%。
- [0023] 优选的,本发明的组合物,各组分之间的重量配比如下:
- [0024]
- | | |
|--------------------------|-----------|
| 磁共振成像 (MRI) 的水溶性或非水溶性造影剂 | 0.01%~50% |
| 栓塞材料 | 1%~50% |
| 生理上可接受的水溶性有机溶剂 | 20%~98% |
| 水 | 0%~78% |
| 不透 X 射线的水溶性或非水溶性造影剂 | 0%~78% |
| 药物 | 0%~20% |
- [0025] 更优选的,本发明的组合物,各组分之间的重量配比如下:
- [0026]

磁共振成像 (MRI) 的水溶性或非水溶性造影剂	0.05%~30%
栓塞材料	1%~40%
生理上可接受的水溶性有机溶剂	23%~83%
水	0%~60%
不透 X 射线的水溶性或非水溶性造影剂	15%~60%
药物	0.1%~10%

[0027]

[0028] 最优选的,本发明的组合物,各组分之间的重量配比如下:

[0029]

磁共振成像 (MRI) 的水溶性或非水溶性造影剂	0.1%~25%
栓塞材料	1%~25%
生理上可接受的水溶性有机溶剂	30%~78%
水	0%~45%
不透 X 射线的水溶性或非水溶性造影剂	20%~40%
药物	0.5%~5%

[0030] 本发明的组合物,其中,磁共振成像水溶性造影剂选自:钆造影剂如钆特醇、钆特葡甲胺、钆喷酸葡甲胺,锰造影剂如泰乃影中的一种或多种;磁共振成像非水溶性造影剂选自:四氧化三铁、三氧化二铁中的一种或多种。

[0031] 本发明的组合物,其中,栓塞材料需溶解在一定浓度的生理上可接受的水溶性有机溶剂中,溶剂在体内扩散后,材料沉淀析出,从而栓塞血管,材料可选自乙烯-乙烯醇共聚物(ethylene vinyl alcohol copolymer, EVAL)、醋酸纤维素聚合物(cellulose acetate polymer, CAP)、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit-E)、聚乙烯乙酸酯(polyvinyl acetate, PVAc)中的一种或多种。

[0032] 本发明的组合物,其中,生理上可接受的水溶性有机溶剂选自:无水乙醇、二甲基亚砜、丙二醇、聚乙二醇、N-甲基吡咯烷酮、2-吡咯烷酮中的一种或多种。

[0033] 本发明的组合物,其中,不透 X 射线水溶性造影剂选自:泛影酸、胆影酸、碘帕醇、碘海醇、碘普罗胺、碘佛醇、碘美普尔、碘克沙醇中的一种或多种,优选碘帕醇、碘海醇;不透 X 射线非水溶性造影剂选自:碘油、碘苯酯、钽粉、硫酸钡、三氧化二铋中的一种或多种。

[0034] 本发明的组合物,其中,药物选自:血管硬化剂:如平阳霉素、鱼肝油酸钠、乙醇胺油酸酯、水杨酸钠、奎宁乌拉坦、乙醇中的一种或多种;抗肿瘤药物:如阿霉素、柔红霉素、

丝裂霉素、甲氨喋呤、5-氟尿嘧啶、顺铂、环磷酰胺、长春碱、长春新碱、喜树碱、甲苯磺酸索拉非尼、紫杉醇、多西紫杉醇中的一种或多种；局麻药物：如利多卡因、布比卡因、罗哌卡因、普鲁卡因、氯普鲁卡因、丁卡因、苯佐卡因、达克罗宁中的一种或多种。所述的药物中，血管硬化剂优选平阳霉素；抗肿瘤药物优选：阿霉素、甲苯磺酸索拉非尼、紫杉醇、多西紫杉醇、5-氟尿嘧啶和顺铂；局麻药物优选利多卡因和普鲁卡因。

[0035] 本发明进一步提供磁共振成像可检测的液体栓塞组合物的制备方法。

[0036] 制备遵循以下原则：①以生理上可接受的水溶性有机溶剂溶解栓塞材料，有机溶剂中可以加入不影响栓塞材料溶解的一定量的水、磁共振成像水溶性造影剂、不透X射线的水溶性造影剂、水溶性药物和可溶解在有机溶剂中的药物等，或溶解在有机溶剂的栓塞材料中可以加入不使栓塞材料析出的一定量的水、磁共振成像水溶性造影剂、不透X射线的水溶性造影剂、水溶性药物和可溶解在有机溶剂中的药物等；②再将有机溶剂和水中都不溶解的磁共振成像非水溶性造影剂、不透X射线的非水溶性造影剂和/或药物加入到①中，混合均匀。

[0037] 本发明进一步提供使用本发明的组合物对于疾病的诊断和治疗，其中主要包括：肿瘤、血管畸形和止血等。

[0038] 本发明经过实验研究，发现本发明的技术方案可以使各成分相互融合，达到稳定状态，可长期放置，使用时同时发挥作用，相互协调，相辅相成，为临床应用提供了一种新的治疗途径，取得了良好实验效果。

[0039] 本发明磁共振成像可检测的液体栓塞组合物的有益效果在于：

[0040] (1) 使医生在栓塞术中可通过磁共振成像实时地直接地监测栓塞剂所在位置，可以及时采取措施来避免异位栓塞和返流，从而提高栓塞治疗的疗效和安全性。

[0041] (2) 使医生在注射完栓塞剂后可通过磁共振成像来检测栓塞剂在血管内的填充情况，可以更加准确地判断栓塞终点，从而提高栓塞治疗的疗效和安全性。

[0042] (3) 使医生在栓塞后可以通过磁共振成像来检测栓塞剂在体内的分布情况，包括栓塞剂在血管内的分布是否均匀，栓塞剂的分布是否发生变化，可降解栓塞剂是否发生降解等，有利于术后评估血管被栓塞的程度，为进一步治疗提供指导。

[0043] (4) 使医生可以利用MRI可检测的栓塞剂来进行实验性研究：可以通过MRI检测栓塞剂在体内的三维分布，比较不同剂量、不同材料、不同浓度的栓塞剂的栓塞结果和疗效的关系，有利于医生不断改进栓塞技术，提高栓塞治疗的疗效与安全性；

[0044] (5) 使患者可以通过磁共振成像进行栓塞手术和术后复查，减少X射线带来的电离辐射损伤。

[0045] (6) 在栓塞组合物中加入不透X射线造影剂后，可结合磁共振成像和X射线检查两种检测方法对治疗结果进行综合分析。

[0046] (7) 在栓塞组合物中加入药物后，可以使栓塞治疗与药物治疗起到协同作用，医生可以利用MRI直接监测和控制栓塞剂的位置和密度，更好地实现载药栓塞剂的靶向给药功能，使药物在局部缓释，维持更长的作用时间、更高的局部浓度，并且降低了药物在全身其它部位引起的毒副作用。

[0047] (8) 本发明设计和提供了水溶性和非水溶性磁共振成像造影剂的液体栓塞组合物，医生可根据实际情况和需要进行选择，使用方便。

[0048] (9) 本发明提供了栓塞组合物的制备方法，简便易行，适用于工业化生产。

附图说明

[0049] 图 1-7 分别是对应实施例所述的磁共振成像可检测的液体栓塞组合物的实验结果示意图。

[0050] 图 1 是实施例 7 所述的液体栓塞组合物体外磁共振成像结果；图注：1 为处方 1，2 为处方 2。

[0051] 图 2 是实施例 7 所述的液体栓塞组合物在小鼠皮下注射后的磁共振成像结果；

[0052] 图注：图 2A 为处方 1，图中小鼠体外的白色亮点为维生素 E 胶囊，用于标示注射部位，图 2B 为处方 2。

[0053] 图 3 是实施例 8 所述的液体栓塞组合物体外 X 射线成像结果；图注：1 为生理盐水，2 为液体栓塞组合物，3 为不透 X 射线的栓塞用导丝。

[0054] 图 4 是实施例 8 所述的液体栓塞组合物在小鼠皮下注射后的 X 射线成像结果；图注：箭头所示为注射到小鼠皮下的液体栓塞组合物。

[0055] 图 5 是实施例 9 所述的盐酸平阳霉素的体外释放图。

[0056] 图 6 是实施例 10 所述的紫杉醇的体外释放图。

[0057] 图 7 是实施例 11 所述的盐酸利多卡因的体外释放图。

具体实施方式

[0058] 实施例 1 含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0059] ①将 0.45g 无水乙醇和 0.30g 水涡旋混合均匀；②将 0.05g EVAL 加入到①中，涡旋混合均匀；③将 0.20g 钆喷酸葡甲胺注射液慢慢加入到②中涡旋混合均匀，即得含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0060] 实施例 2 含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0061] ①将 0.30g 二甲基亚砜和 0.30g 钆特酸葡甲胺注射液涡旋混合均匀；②将 0.40g PVA 加入①中，搅拌混匀，即得含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0062] 实施例 3 含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0063] ①称取 0.78g 二甲基亚砜；②将 0.219g CAP 加入到①中，涡旋混合均匀；③将 1mg 右旋糖酐修饰的四氧化三铁加入到②中，超声、涡旋混匀即得含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0064] 实施例 4 含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0065] ①将 0.347g 无水乙醇、0.20g 丙二醇和 0.20g 水涡旋混合均匀；②将 0.25g PVAc 加入到①中，涡旋混合均匀；③将 3mg γ - 三氧化二铁加入到②中，超声、涡旋混匀即得含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0066] 实施例 5 含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0067] 将 0.45g 无水乙醇、0.30g 水、0.05g EVAL 和 0.20g 钆喷酸葡甲胺注射液混合均匀，即得含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0068] 实施例 6 含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0069] 将 0.60g 无水乙醇、0.34g 水、0.06g Eudragit-E 和 0.5mg 聚乙二醇修饰的四氧化

三铁混合均匀,即得含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0070] 实施例 7 含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0071] 处方 1 :①将 0.60g 无水乙醇和 0.34g 水涡旋混合均匀 ;②将 0.06gEudragit-E 加入到①中, 涡旋混合均匀, 得到不含磁共振成像造影剂的液体栓塞组合物。

[0072] 处方 2 :①将 0.598g 无水乙醇和 0.34g 水涡旋混合均匀 ;②将 0.06gEudragit-E 加入到①中, 涡旋混合均匀 ;③将 2mg 聚乙二醇修饰的四氧化三铁加入到②中, 超声、涡旋混匀即得含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0073] 在培养皿中加入 1 厘米高的琼脂溶液, 待其冷却凝固为琼脂胶后将上述处方 1 和 2 分别滴加到琼脂上, 待乙醇挥发后, 再铺上 1 厘米高的琼脂胶。对琼脂胶中的样品进行磁共振检测, 磁共振成像结果见图 1。结果显示 :MRI 可以检测到含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物处方 2, 不能检测到处方 1。

[0074] 将上述液体栓塞组合物处方 1 和 2 分别注射到小鼠皮下, 对小鼠进行磁共振检测, 磁共振成像结果如图 2 所示, 左图、右图分别为处方 1 和 2 的 MRI 图。结果显示 :MRI 可以检测到在小鼠皮下的含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物处方 2, 不能检测到处方 1。

[0075] 实施例 8 含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0076] ①将 0.25g 无水乙醇、0.23g 水和 0.40g 碘帕醇注射液涡旋混合均匀 ;②将 0.118g Eudragit-E 加入到①中, 涡旋混合均匀 ;③将 2mg 聚乙二醇修饰的四氧化三铁加入到②中, 超声、涡旋混匀即得含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0077] 将生理盐水、上述处方及不透 X 射线的栓塞手术用导丝放置在 X 射线下拍照, 考察其体外的 X 射线下显影效果, 成像结果如图 3 所示; 再将上述处方注射到小鼠皮下, 考察其体内的 X 射线下显影效果, 成像结果如图 4 所示。

[0078] 实施例 9 含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0079] ①将 8mg 盐酸平阳霉素溶于 0.19g 水中, 制备药物水溶液 ;②将 0.60g 无水乙醇和 ①混合均匀 ;③将 0.20g PVAc 在搅拌下慢慢加入到②中, 涡旋混合均匀 ;④将 2mg 聚乙二醇修饰的四氧化三铁加入到③中, 超声、涡旋混匀即得含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0080] 上述液体栓塞组合物, 转移至透析袋中, 以 100ml pH7.4 的磷酸缓冲液 (PBS) 为释放介质, 于水平振荡器中, 37°C、100rpm 条件下进行药物释放。释放结果如图 5 所示。盐酸平阳霉素缓慢释放达 24 小时。

[0081] 将 18 只家兔随机分成三组, 第一组以上述液体栓塞组合物栓塞家兔颈动脉, 第二组以平阳霉素溶液灌注家兔颈动脉, 第三组以生理盐水灌注家兔颈动脉。于栓塞或灌注后 2 天、2 周及 4 周时随机抽取每组各 2 只进行组织学检查。结果表明含平阳霉素的液体栓塞组合物栓塞后可使微动脉内膜增生、管腔闭塞, 栓塞效果优于平阳霉素溶液组和生理盐水组。

[0082] 实施例 10 含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0083] ①将 10mg 紫杉醇、0.69g 无水乙醇、0.25g 钇喷酸葡甲胺注射液混合均匀 ;② 0.05g EVAL 慢慢加入到①中, 涡旋混合均匀, 即得含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0084] 将所得的液体栓塞组合物转移至透析袋中, 以 100ml pH7.4 的磷酸缓冲液 (PBS)

为释放介质,于水平振荡器中,37℃、100rpm 条件下进行药物释放。释放结果如图 6 所示。紫杉醇缓慢释放长达一个月。

[0085] 实施例 11 含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0086] ①将 50mg 盐酸利多卡因、0.44g 无水乙醇和 0.208g 水混合均匀;②将 0.01g Eudragit-E 加入到①中,涡旋混合均匀;③将 2mg 聚乙二醇修饰的四氧化三铁和 0.29g 钽粉加入到②中,超声、涡旋混匀即得含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0087] 将所得的液体栓塞组合物转移至透析袋中,以 100ml pH7.4 的磷酸缓冲液(PBS)为释放介质,于水平振荡器中,37℃、100rpm 条件下进行药物释放。释放结果如图 7 所示。盐酸利多卡因从栓塞组合物中释放达 12 小时。

[0088] 实施例 12 含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0089] ①将 0.83g 无水乙醇和 1mg 钽特酸葡甲胺注射液涡旋混合均匀;②将 0.169g Eudragit-E 加入①中,搅拌混匀,即得含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0090] 实施例 13 含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0091] 将 0.1g 盐酸利多卡因、0.24g 无水乙醇、0.60g 水、0.06g EVAL 和 0.5mg 钽喷酸葡甲胺注射液混合均匀,即得含有磁共振成像水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0092] 实施例 14 含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0093] ①将 5mg 多西紫杉醇、0.25g 无水乙醇、0.45g 水和 0.20g 钽粉涡旋混合均匀;②将 0.05g Eudragit-E 加入到①中,涡旋混合均匀;③将 45mg 聚乙二醇修饰的四氧化三铁加入到②中,超声、涡旋混匀即得含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

[0094] 实施例 15 含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物

[0095] ①将 1mg 盐酸平阳霉素、0.25g 无水乙醇和 0.134g 水混合均匀;②将 0.014g Eudragit-E 加入到①中,涡旋混合均匀;③将 1mg 聚乙二醇修饰的四氧化三铁和 0.6g 钽粉加入到②中,超声、涡旋混匀即得含有磁共振成像非水溶性造影剂的液体栓塞组合物。

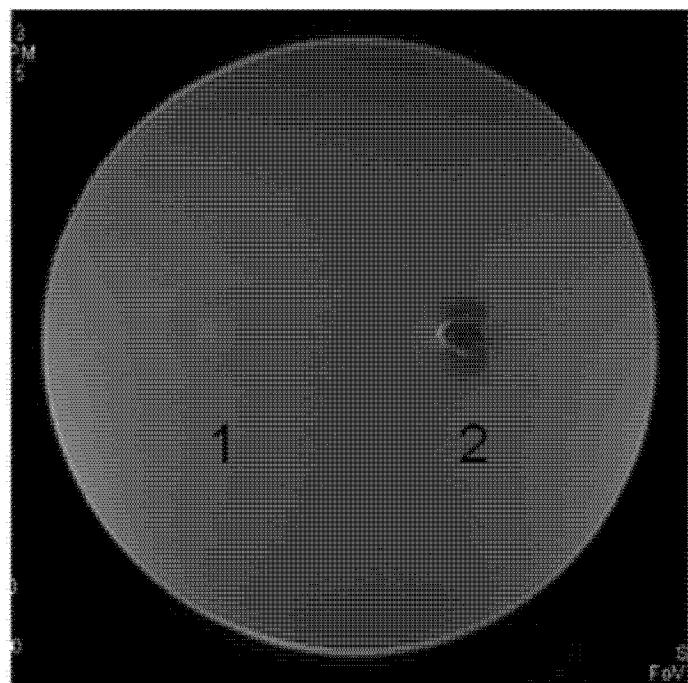


图 1

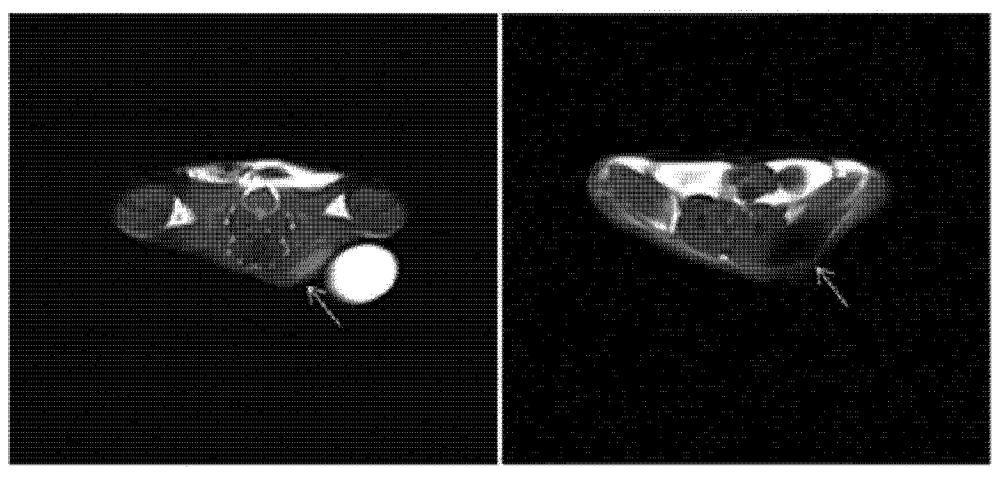


图 2

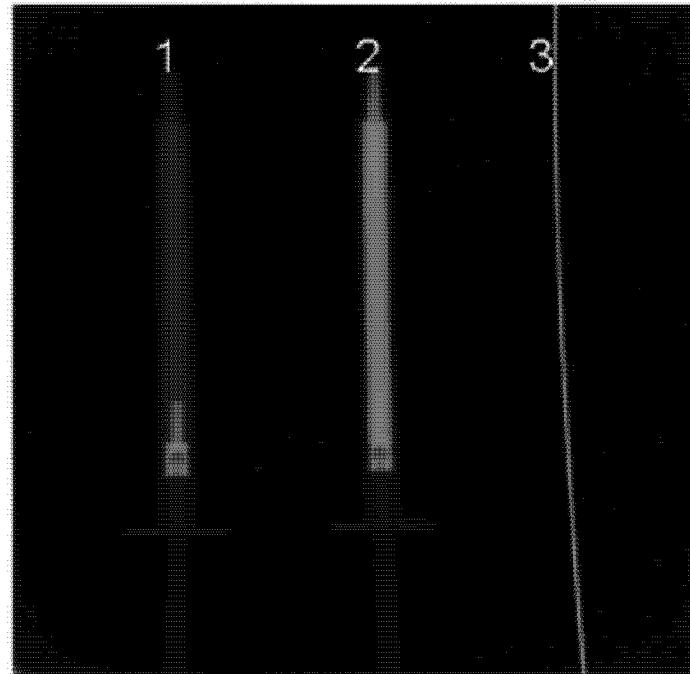


图 3

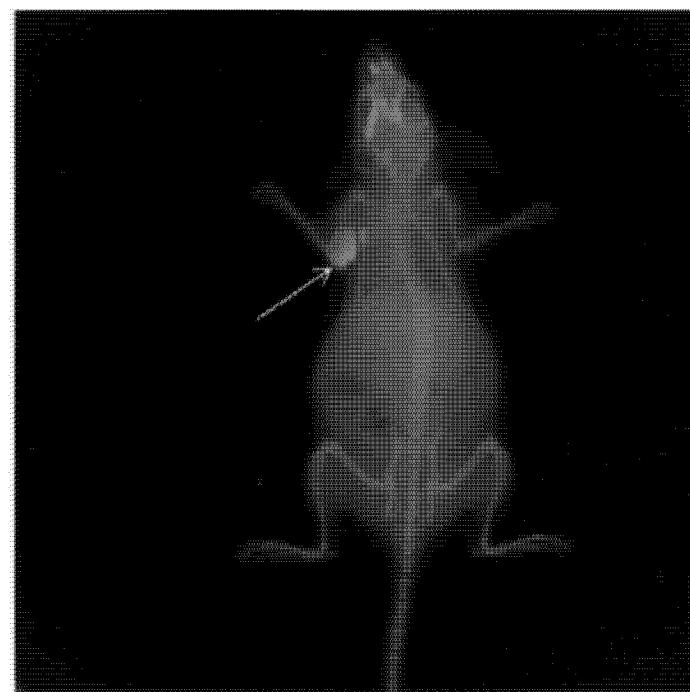


图 4

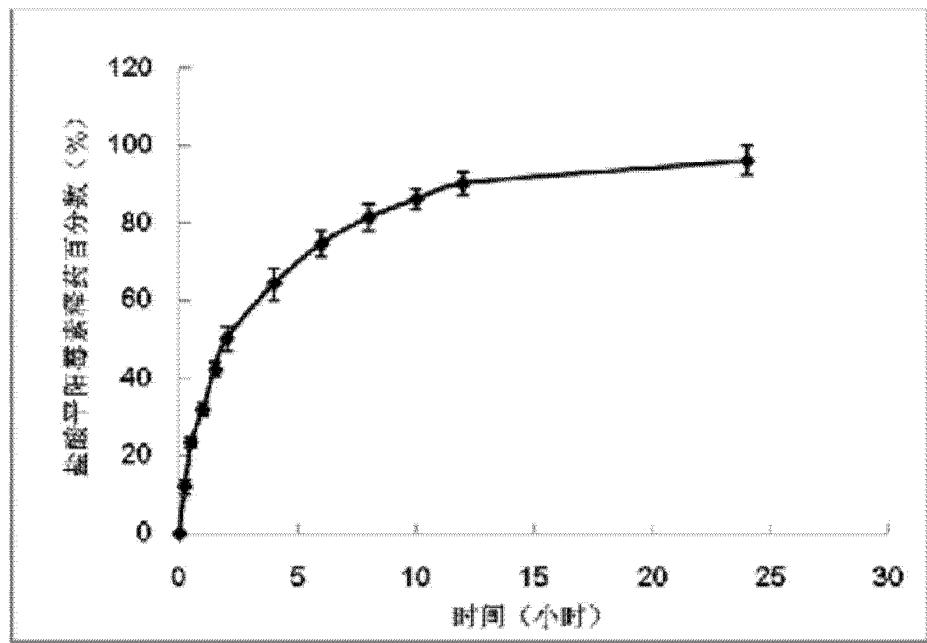


图 5

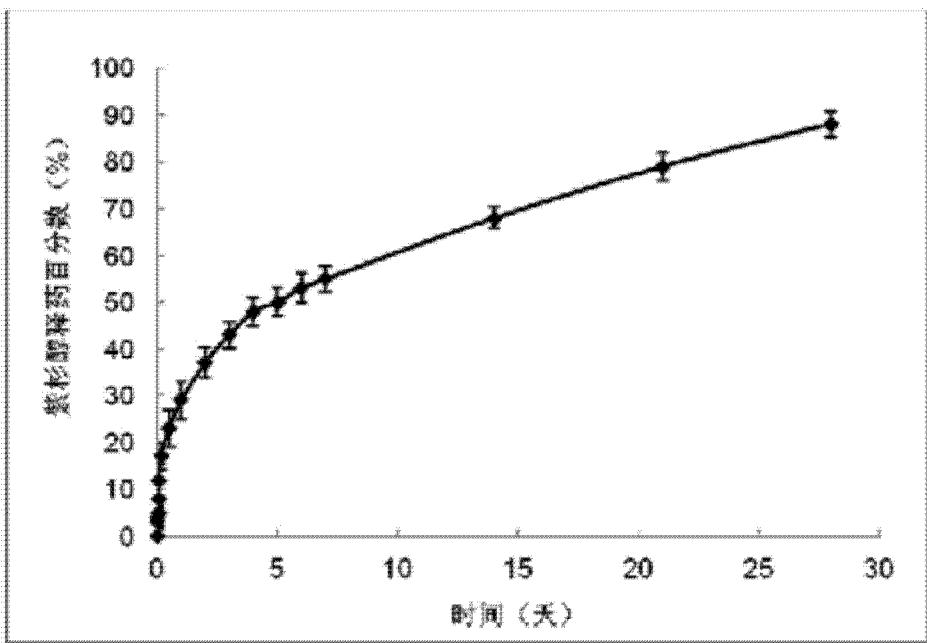


图 6

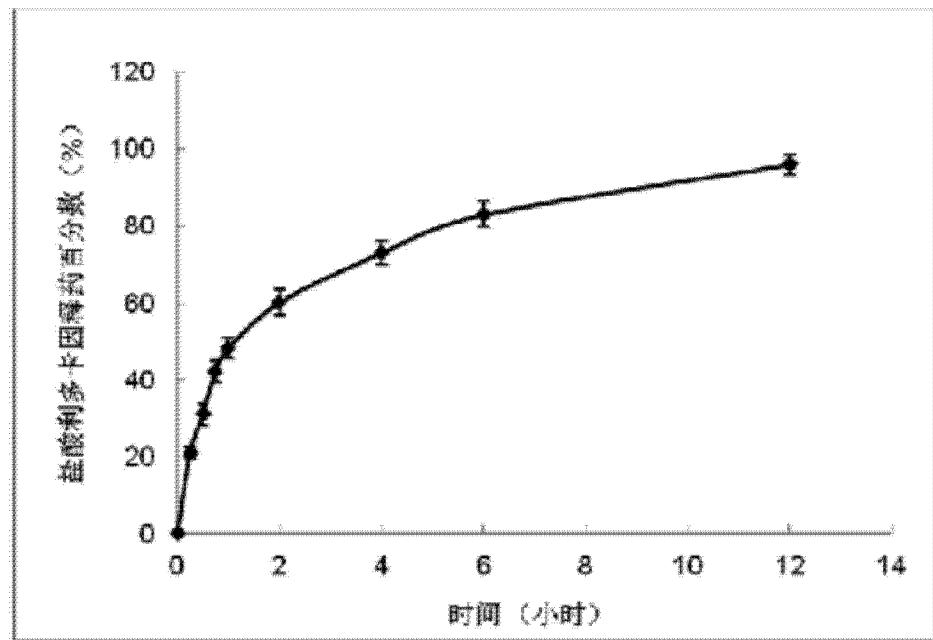


图 7