

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018年3月8日 (08.03.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/040407 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61L 24/06 (2006.01) A61L 24/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/111645
- (22) 国际申请日: 2016年12月23日 (23.12.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610781459.9 2016年8月31日 (31.08.2016) CN
- (71) 申请人: 安疗生命科学(武汉)有限公司 (ANEW-MED LIFE SCIENCE (WUHAN) CO., LTD) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业(九峰创新)基地B4栋1-5层, Hubei (CN)。
- (72) 发明人: 孙海霞(SUN, Haixia); 中国湖北省武汉市洪山区雄楚大道1019号智慧城小区2栋4单元309室, Hubei (CN)。 刘宏(LIU, Hong); 中国湖北省武汉市武昌区武珞路627-12-1-301号,

Hubei (CN)。 李涵(LI, Han); 中国湖北省武汉市洪山区光谷街30号, Hubei (CN)。 曾坚(ZENG, Jian); 中国湖南省平江县城关镇北源村37号, Hunan (CN)。 刘爽(LIU, Shuang); 中国湖北省武汉市武昌区洪山路8号, Hubei (CN)。 卢欣(LU, Xin); 中国河南省罗山县城关镇行政路9附15号, Henan (CN)。 郭俊成(GUO, Juncheng); 中国湖北省武汉市洪山区珞喻路1037号, Hubei (CN)。 袁冰寒(YUAN, Binghan); 中国辽宁省鞍山市铁西区启明街16甲-100, Liaoning (CN)。 李玲(LI, Ling); 中国湖北省咸宁市咸安区温泉茶花路45号, Hubei (CN)。

(74) 代理人: 北京海虹嘉诚知识产权代理有限公司 (HAIHONG JIACHENG INTELLECTUAL PROPERTY & PARTNERS); 中国北京市海淀区海淀南路21号中关村知识产权大厦B座9层, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

(54) Title: EMBOLISM MATERIAL FOR BLOOD VESSEL, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF IN PREPARATION OF DRUGS

(54) 发明名称: 一种血管栓塞材料、其制备方法以及在药物制备中的用途

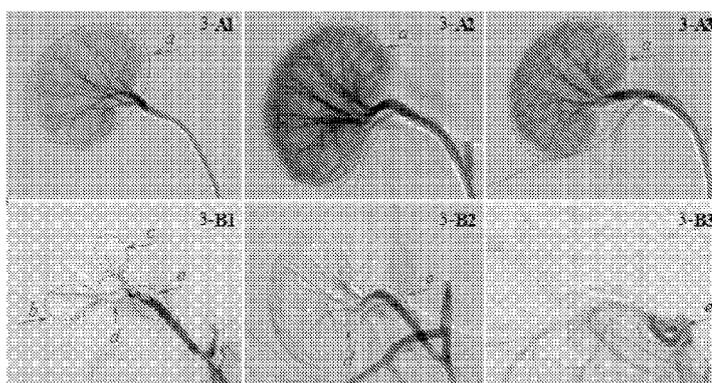


图3

(57) Abstract: Provided are the use of poly(N-isopropyl acrylamide-co-butyl methacrylate) in preparing an embolism material for blood vessels, an embolism material for blood vessels and the use thereof in the preparation of drugs. The embolism material for blood vessels comprises poly(N-isopropyl acrylamide-co-butyl methacrylate) and a dispersion medium consisting of an electrolyte, a contrast agent, a pH regulator and water. The concentrations of the polymer, electrolyte and contrast agent are respectively 5-30 mg/ml, 0.1-30 mg/ml and 100-350 mg/ml based on iodine. The embolism material for blood vessels is suitable for the embolization therapy of tumors in hypervascular and parenchymal visceral organs.

(57) 摘要: 聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)在制备血管栓塞材料中的用途、一种血管栓塞材料及其在制备药物中的用途。血管栓塞材料包括聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)和由电解质、显影剂、pH值调节剂和水组成分散介质, 聚合物、电解质和显影剂以碘计, 浓度分别为5~30mg/ml、0.1~30mg/ml及100~350mg/ml。适用于富血管性实质脏器肿瘤的栓塞治疗。

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种血管栓塞材料、其制备方法及其在药物制备中的用途

技术领域

本发明属于医疗器械介入用血管栓塞材料技术领域，具体为聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）在制备血管栓塞材料中的用途、一种包含聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）和分散介质的血管栓塞材料及其制备方法以及其在药物制备中的用途。

背景技术

介入治疗来自于血管造影诊断和血管造影学的创造性思维和实践，是以影像诊断作为基础，应用医学影像诊断设备如DSA、CT和MRI等作为指导，对疾病做出诊断和治疗的一项技术。它具有创伤小、定位准确、疗效高、并发症少、见效快、可重复性强等特点。除内科治疗、外科治疗外，介入治疗已成为第三大临床治疗手段。

目前临床上应用最广的介入治疗是经导管动脉栓塞术（TCE）和经导管动脉化疗栓塞术（TACE），主要用于晚期肿瘤的治疗。这种方法能准确地将药物注入病变部位，同时对肿瘤的供血动脉进行栓塞，有效阻断其供血，导致肿瘤缺血坏死亡，但对其它部位的组织细胞毒副作用很小，治疗效果明显。

介入栓塞治疗的一个重要因素是血管栓塞剂的选择，栓塞剂直接决定了治疗效果的好坏。对于用于肿瘤治疗的血管栓塞材料，要求有如下的特点：1、具有良好的流动性，容易经导管注射，不粘管、不堵管；2、凝胶化时间合理，容易弥散填充到肿瘤末梢血管中，在肿瘤末梢血管铸型。3、栓塞强度合理，抗血流冲刷，维持长期血管栓塞的效果；4、具有良好的可视性，即X-射线屏蔽能力，引导栓塞剂递送到正确的靶标部位；5、对抗肿瘤药物长效缓控释放。然而就以上标准而言，目前市场上尚无一种栓塞剂能“打天下”，需要开发各种不同的栓塞剂以适应临床需求。

聚N-异丙基丙烯酰胺类温度敏感型聚合物作为一种液体栓塞材料，在溶胶状态具有较低的粘度，同时具有较好的触变性、快的凝胶化速度和良好的生物相容性而成为医疗器械介入用血管栓塞材料的研究热点。

中国发明专利，CN1923303A，公开了一种用于血管栓塞材料的温敏纳米凝胶体系，包括聚N-异丙基酰胺类聚合物纳米凝胶和分散介质，这种血管栓塞体系具有体外流动性好，溶胶-凝胶相变速度快等特性，适用于肿瘤部位的血管栓塞和动静脉畸形等疾病的治疗。但是，这种血管栓塞体系具有以下缺点：1、其流动性虽然优于固体栓塞材料，但其粘度大，流动性相对于目前临床常用的超液化碘油还有一定的差距，临床时推注仍有一定难度；2、溶胶-凝胶相变速率过快，临床使用时，可操作时间短，增加了临床医生的操作难度。

中国发明专利，CN1569909A，公开了一种温度敏感型聚合物及其制备方法，以N-异丙基

丙烯酸胺与N-正丙基丙烯酸胺为单体形成共聚物，得到温度敏感型聚合物，将聚合物配制成水溶液，加入适当的显影剂，得到血管栓塞材料。本发明提供的血管栓塞材料体温时迅速沉淀析出，栓塞病变血管，从而达到治疗目的。主要应用于脑动静脉畸形（AVM）类对于肝癌，肾癌等的肿瘤栓塞没有提及。

中国发明专利，CN101690831A，公开了一种温敏凝胶类血管栓塞材料，包括聚（N-异丙基丙烯酸胺）类聚合物纳米凝胶和分散介质，分散介质为水溶性含碘造影剂注射液或其稀释液。本发明提供的温敏凝胶血管栓塞材料，可以通过纳米凝胶中共聚物的种类和用量、交联剂用量等因素以及造影剂的种类和含量调节血管栓塞材料的相转变温度和起栓塞效果所需的最低纳米凝胶含量，得到粘度低、栓塞性好、可显影的温敏凝胶血管栓塞材料。但是，本发明提供的温敏凝胶类血管栓塞材料仍然存在下述问题：1、虽然通过造影剂的种类和含量调节降低了血管栓塞材料的粘度，但是其流动性仍然不能媲美超液化碘油，临床操作是仍然存在推注困难的问题；2、未能解决血管栓塞材料使用时发散的问题，临床使用时存在被血流冲刷而分散的风险。

中国发明专利，CN104130348A公开了一种温度敏感型液体栓塞材料，由聚（N-异丙基丙烯酸胺-co-甲基丙烯酸丁酯）聚合物、显影剂和溶剂组成。选用聚合物浓度为5%的液体栓塞材料对家猪进行肾动脉栓塞实验，对家猪的单侧肾动脉进行了成功栓塞，栓塞过程未发生堵管现象，拔管顺利，表明栓塞材料容易判断栓塞材料起点和终点，容易输入微导管，生物相容性好。但是，本发明提供的液体栓塞材料还存在以下问题：由于本发明提供的血管栓塞材料中聚（N-异丙基丙烯酸胺-co-甲基丙烯酸丁酯）为线性聚合物，当低浓度时，栓塞强度不足，具体表现在体外模拟实验时，玻璃珠难以被栓堵，容易被冲刷；当高浓度时，弥散性也不好，表现在其仅栓塞玻璃珠的上端。因此，本发明的血管栓塞材料，弥散性差，临床时存在容易被血流冲刷而发散风险，因此也没有从根本上解决介入栓塞术中，栓塞材料出微导管后因发散引起的安全问题。

发明内容

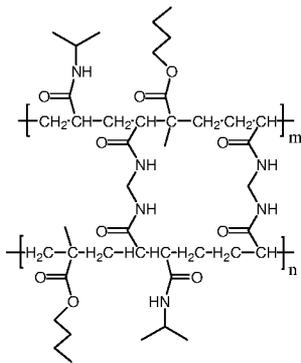
为解决现有技术存在的问题，本发明提供一种血管栓塞材料，组合物在常温下本品黏度极低，为流动性良好的溶胶态，可媲美于超液化碘油的流动性，在体温时转变为固态的凝胶态，其凝胶化动力学可调控，主要用于富血供肿瘤（如肝癌、肾癌等）的血管栓塞治疗。临床操作可控性强，在微导管中不粘管，不堵管，易推注；进入血管后，以弥散填充的方式，实现从末梢血管到主动脉的各级脉管的原位“铸型”栓塞，有效抑制肿瘤血管侧枝循环的建立，提高肿瘤治疗效果。具有合适的凝胶强度，抗血流冲刷，性能优于碘油，可持久栓塞靶血管。具有理想的显影性能，避免了临床使用时需与显影剂临用共混等操作带来的安全风险

以及显影效果清晰度不够等问题。包含化疗药物的血管栓塞材料，化疗药物的缓控释放，实现化疗与血管栓塞的联合治疗，有效的抑制肿瘤的生长。

本发明为实现上述技术目的，采用如下的技术方案：

聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）在制备血管栓塞材料中的用途，其中，聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）是交联聚合物，该交联聚合物的制备方法为：以N-异丙基丙烯酰胺为单体，N,N'-二亚甲基双丙烯酰胺为交联剂，甲基丙烯酸丁酯为共聚单体，采用无皂乳液聚合法，通过热引发自由基聚合得到聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）交联聚合物。

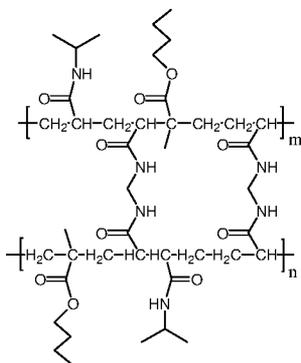
进一步的，聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）在制备血管栓塞材料中的用途，聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）具有下列结构式：



其中，m, n 表示具有一定数量重复单元，没有具体数值范围，聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）为球形，可选的，聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）的特性黏数为 40~100ml/g。

一种血管栓塞材料，含有分散介质和聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯），其中，聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）为交联聚合物。

进一步的，一种血管栓塞材料，聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）具有下列结构式：



其中, m, n 表示具有一定数量重复单元, 没有具体数值范围, 聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)为球形, 可选的, 聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)的特性黏数为 40~100ml/g。

进一步的, 一种血管栓塞材料, 分散介质含有电解质, 显影剂、pH 值调节剂和水。其中, 电解质为选自氯化钠、氢氧化钠、氯化钙、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、依地酸钠钙中的至少一种。显影剂包括含碘多元醇, 含碘多元醇为碘海醇、碘佛醇、碘帕醇或碘比醇中的至少一种。pH 值调节剂包括盐酸。优选的, 血管栓塞材料的 pH 值为 6.5~8.0。

进一步的, 一种血管栓塞材料, 所述分散介质进一步含有不含碘的多元醇, 不含碘的多元醇包括选自氨丁三醇、甘露醇、吐温-80、聚乙二醇 200、聚乙二醇 400 和聚乙二醇 600 的至少一种。

进一步的, 一种血管栓塞材料, 1 毫升血管栓塞材料, 含有 5~30mg 聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯), 0.1~30mg 电解质, 以及 100~350mg 以碘计算的含碘多元醇。进一步优选的, 1 毫升血管栓塞材料, 含有 10~20mg 聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯), 0.1~30mg 电解质, 150~240mg 以碘计算的含碘多元醇。

含碘多元醇以碘计, 其计算方法如下。以碘海醇为例, 其分子式为 $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$, 其分子量为 821.1, 则以碘计算公式为 $I = \frac{3M_I}{M_0V_0} \times m_0$, 其中 M_I 为碘的分子量 126.9, M_0 为碘海醇分子量 821.1, m_0 为碘海醇的质量 mg; V_0 为溶液的体积 ml)。

进一步的, 一种血管栓塞材料, 1 毫升血管栓塞材料, 含有 5~30mg 聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯), 0.1~30mg 电解质, 100~350mg 以碘计算的含碘多元醇以及 0.1~10mg 不含碘的多元醇, 进一步优选的, 1 毫升血管栓塞材料, 含有 10~20mg 聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯), 0.1~30mg 电解质, 150~240mg 以碘计算的含碘多元醇, 以及 0.1~10mg 不含碘的多元醇。

进一步的, 一种血管栓塞材料, 进一步含有化疗药物, 化疗药物为选自盐酸多柔比星、盐酸表柔比星、丝裂霉素 C 或氟尿嘧啶的至少一种。

一种制备血管栓塞材料的方法, 具体步骤为,

(1) 在 0~30 摄氏度下, 向含有聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)和显影剂的溶液中添加电解质和不含碘的多元醇, 进行混合;

(2) 利用 pH 值调节剂将步骤 (1) 中所得到的溶液的 pH 值调节至 6.5~8.0, 获得血管栓塞材料。

血管栓塞材料在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗癌症, 进一步的, 所述药物用于

通过栓塞化疗术治疗癌症。

本发明采用上述技术方案得到如下的有益效果：

1、本发明的血管栓塞材料，含有合适的特性黏数的聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）交联聚合物，分散介质中的不含碘的多元醇，含碘多元醇显影剂以及电解质的存在，进一步降低了组合物的粘度，因此，血管栓塞材料，室温下的粘度极低，流动性好，可以媲美超液化碘油，使用时不粘管，不堵管，易推注，可操作性好。

2、本发明的血管栓塞材料，分散介质中的电解质可以促进凝胶化，与分散介质中的多元醇配合，使得本发明的血管栓塞材料凝胶化时间合理，为 40~80S，增强了临床时的操作可控性，同时，分散介质的存在给聚合物提供了良好的相转变环境，使得血管栓塞材料从微导管至靶向血管末梢的过程中不发散，并且能够充分填充至血管末梢铸型，适用于各种病灶的栓塞。

3、本发明的血管栓塞材料，分散介质中的电解质可以促进凝胶化，血管栓塞材料具有合适的凝胶强度，耐血流冲刷，逸散率低，能够有效避免误栓，以及因栓塞不完全而导致的血管再复通，同时降低了肿瘤侧枝循环建立的几率，实现肿瘤末梢血管的永久性栓塞的目的，有效的抑制肿瘤的生长。

4、本发明提供的血管栓塞材料通过合适的显影剂的选择，使血管栓塞材料可以在透视下显影，且呈高密度影进入末梢血管，避免了常规栓塞剂术前需与造影剂预混带来的操作误差大、样品混合不均一，准备时间长等缺点带来的安全风险，同时可以有效监测血管栓塞材料的相转变行为，有效的避免误栓及返流的发生。

5、本发明的血管栓塞材料，包含盐酸多柔比星、盐酸表柔比星、丝裂霉素 C 或氟尿嘧啶等水溶性化疗药物，通过介入化疗栓塞术，达到化疗药物缓控释放的目的，实现化疗与血管栓塞的联合治疗，有效的抑制肿瘤的生长。

附图说明

图 1 为实施例 1 的血管栓塞材料、对比例 2 的血管栓塞材料、国产碘油以及超液化碘油的黏度对比图。

图 2 为实验例 1 的体外释放曲线图。

图 3 为实验例 2 的字血管减影造影术（DSA）效果图。

图 4 为实验例 3 的四个复查时间点的 DSA 造影图像。

图 5 为实验例 3 的四个复查时间点的大体组织病理照片。

图 6 为实验例 4 的介入治疗前后的 MR 效果图。

具体实施方式

聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)的制备方法为,以N-异丙基丙烯酰胺为单体, N, N' -二亚甲基双丙烯酰胺为交联剂, 甲基丙烯酸丁酯为共聚单体, 采用无皂乳液聚合方法, 通过热引发自由基聚合得到球形的聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)交联聚合物。(参见华中科技大学硕士学位论文,《肝癌介入治疗用的高浓度聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)纳米凝胶分散体的制备、表征及相关生物学评价》, 廖远霞, 第12页)

实施例 1

步骤一, 在 0~30 摄氏度下, 将 10.0g 特性粘数为 68ml/g 的聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)及显影剂碘海醇粉末 259g 加入 400ml 水中, 搅拌均匀, 得到含有聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)和显影剂的溶液, 然后向上述溶液中加入电解质氯化钙 1.25g 及不含碘多元醇甘露醇 0.3g, 定容至 500ml, 混合均匀。

步骤二, 利用 pH 值调节剂盐酸将步骤一中所得到的溶液的 pH 值调节至 6.5~8.0, 得到聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)质量/体积浓度为 20mg/ml, 氯化钙质量/体积浓度 2.5mg/ml, 甘露醇质量/体积浓度 0.6mg/ml, 碘海醇的质量/体积浓度以碘计为 240mg/ml 的血管栓塞材料。

实施例 2~10 的聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)的质量及特性黏数、显影剂的质量、电解质的质量、不含碘多元醇的质量如表 1 所示, 其余制备过程与实施例 1 相同。

实施例 2~10

表 1 实施例 2~10 的聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)(表中简称聚合物)质量及特性黏数、显影剂的质量、电解质的质量、不含碘多元醇质量表

实施 例	聚合物 质量	聚合物特 性黏数	显影剂质量	电解质质量	不含碘的多元醇 的质量
2	2.5g	40ml/g	碘帕醇 102g	依地酸钠钙 1.25g	甘露醇 0.35g, 氨丁三醇 0.30g
3	7.5g	60ml/g	碘佛醇 159g	氯化钙 1.25g	甘露醇 0.35g 氨丁三醇 0.30g
4	12.5g	80ml/g	碘海醇 259g	磷酸氢二钠 0.75g, 依地酸钠钙 0.50g	0g
5	15.0g	100ml/g	碘帕醇 357g	氢氧化钠 0.75g, 磷酸二氢钠 0.50g	0g
6	5.0g	68ml/g	碘海醇 259g	氯化钠 0.50g	吐温 -80 为

					1.00g
7	10.0g	68ml/g	碘海醇 259g	磷酸氢二钠 0.05g	甘露醇 2.50g
8	10.0g	68ml/g	碘海醇 259g	氯化钠 1.00g, 氯化钙 1.00g, 磷酸二氢钠 0.5g	聚乙二醇 600 为 0.05g
9	5.0g	68ml/g	碘海醇 259g	氯化钠 3.00g, 氯化钙 1.00g, 依地酸钠钙 1.00g	聚乙二醇 200 为 0.05g
10	7.5g	68ml/g	碘海醇 259g	氯化钠 8.00g 依地酸钠钙 7.00g	氨丁三醇 5.00g

实施例 11

本实施例在实施例 1 的血管栓塞材料中加入盐酸多柔比星，具体方法为取实施例 1 的血管栓塞材料 5ml，用 10ml 注射器抽取 2ml~ml，并注入 50mg 的注射用盐酸多柔比星（海正辉瑞制药有限公司）中，常温下涡悬仪震荡 5 分钟后，静置半小时，抽取下层清液，即得实施例 11 的血管栓塞材料。

对比例 1

不含电解质及不含碘的多元醇的血管栓塞材料的制备，方法如下。

步骤一，在 0~30 摄氏度下，将 10.0g 特性粘数为 68ml/g 的聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）及显影剂碘海醇粉末 259g 加入 500ml 水中，搅拌均匀。

步骤二，利用所述 pH 值调节剂盐酸将步骤一中所得到的溶液的 pH 值调节至 6.5~8.0，得到聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）质量/体积浓度为 20mg/ml，显影剂碘海醇的质量/体积浓度以碘计为 240mg/ml 的血管栓塞材料。

对比例 2

线性聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）血管栓塞材料的制备，方法如下。

步骤一：取 N-异丙基丙烯酰胺 2.263g，十二烷基硫酸钠 0.032g，甲基丙烯酸丁酯 0.168ml，搅拌溶于 160ml 纯化水中，N₂ 保护下，升温至 70℃，加入 9.5mg/ml 的过硫酸钾水溶液 10ml，反应 4.5h，反应液经透析纯化、冷冻干燥，得聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）线性聚合物固体，备用。

步骤二：称取步骤一中备用固体 10.0g，显影剂碘海醇粉末 259g，加入 400ml 水中，混合均匀，得到含有线性聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）和显影剂的溶液，然后向其中加入电解质氯化钙 1.25g，然后加入不含碘多元醇甘露醇 0.3g，定容至 500ml，混合均匀。

步骤三，利用 pH 值调节剂盐酸将步骤二中所得到的溶液的 pH 值调节至 6.5~8.0，得到聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）线性聚合为质量/体积浓度为 20mg/ml，氯化钙质量/体积浓度 2.5mg/ml，甘露醇质量/体积浓度 0.6mg/ml，碘海醇的质量/体积浓度以碘计为 240mg/ml 的血管栓塞材料。

表 2 为实施例 1~10 及对比例 1~2 的血管栓塞材料的性能测试结果。

表 2 实施例 1~10 及对比例 1~2 的血管栓塞材料的性能指标

序号	黏度 (mPa·s)	体外凝 胶化时 间 (S)	模量(凝 胶/溶 胶)	凝胶化温度 (°C)	逸散率	是否发散	游离碘浓 度 (μg/g)
实施 例 1	< 35	50~60	> 100	31.5~35.5	< 10%	否	≤60
实施 例 2	< 35	70~80	> 100	31.5~35.5	< 10%	否	≤60
实施 例 3	< 35	50~60	> 100	31.5~35.5	< 10%	否	≤60
实施 例 4	< 35	50~60	> 100	31.5~35.5	< 10%	否	≤60
实施 例 5	< 35	40~50	> 100	31.5~35.5	< 10%	否	≤60
实施 例 6	< 35	50~65	> 100	31.5~35.5	< 10%	否	≤60
实施 例 7	< 35	50~65	> 100	31.5~35.5	< 10%	否	≤60
实施 例 8	< 35	50~65	> 100	31.5~35.5	< 10%	否	≤60
实施 例 9	< 35	50~65	> 100	31.5~35.5	< 10%	否	≤60
实施 例 10	< 35	50~65	> 100	31.5~35.5	< 10%	否	≤60
对比	16.8	> 180	> 100	—	> 80%	是	≤60

例 1							
对比例 2	56.7	15~20	> 100	34.1	< 10%	否	≤60

由表 2 的测试结果可以证明, 本发明的血管栓塞材料凝胶化时间合理, 其凝胶化动力学可调控, 具有合适的凝胶强度, 抗血流冲刷, 性能优于碘油, 可持久栓塞靶血管, 具有理想的显影性能, 避免了临床使用时需与显影剂临用共混等操作带来的安全风险以及显影效果清晰度不够等问题。

同时, 由对比例 1 的测试结果可以看出, 血管栓塞材料中不含有电解质时, 其体外凝胶化时间太长, 容易发散, 不能够很好的在血管末梢铸型, 逸散率高, 容易误栓。

同时, 由对比例 2 的测试结果可以看出, 当血管栓塞材料的聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)为线性聚合物时, 在相同条件下, 其黏度明显高于实施例 1 的黏度, 其流动性相比较差。而且体外凝胶化时间太短, 临床使用时, 可操作时间短, 增加了临床医生的操作难度, 介入治疗时, 没有足够的时间进入血管末梢并铸型。

图 1 为实施例 1 的血管栓塞材料、对比例 2 的血管栓塞材料、国产碘油以及超液化碘油的剪切变稀性以及黏度的对比图。

表 2 的黏度测试结果及图 1 的黏度曲线可以看出, 本发明实施例 1 的血管栓塞材料组合物及对比例 2 中线性聚合物所配制的血管栓塞材料组合物均有剪切变稀的性能, 但在相同条件下, 本发明的血管栓塞材料黏度明显低于线性聚合物所配制的血管栓塞材料组合物。另外, 本发明的组合物黏度明显低于国产碘油, 且可媲美于超液化碘油。

实验例 1

对实施例 11 的血管栓塞材料的体外释放使用药物洗脱装置进行实验模拟, 此药物洗脱装置能够很好模拟的介入化疗栓塞 (TACE) 体内释放药物分布及释放。

所述药物洗脱装置包括玻璃释放池, 蠕动泵、油浴锅、温度计、锥形瓶、烧杯和连接管。玻璃释放池为订制的直径 2cm、高 2cm 的专用的玻璃池, 上部用玻璃塞封闭, 玻璃释放池两端可分别与连接管连接。将锥形瓶置于油浴锅中, 然后将锥形瓶、蠕动泵、玻璃释放池和烧杯之间通过连接管依次连接。

将整个装置放置在避光环境中, 实验时, 先将油浴锅温度调节为 37℃, 蠕动泵流速调节为 10rpm, 然后打开油浴锅, 将 0.01M 的 PBS 的释放液注入锥形瓶中, 并放置在油浴锅内, 并由温度计监控温度以保证释放液的温度为 37℃; 然后将玻璃释放池上的玻璃塞取出, 用移液枪用移液枪吸取 50 μL 实施例 11 的负载多柔比星的血管栓塞材料, 注入玻璃释放池, 并使之铺满释放池底部, 再将玻璃塞盖在玻璃释放池上; 然后打开蠕动泵提供动力, 待液体流入

释放池时，开始计时。定时从烧杯中取样，测定样品荧光强度。按照下述公式计算盐酸多柔比星的累积释放率。

$$\text{累积释放量 } S_n = C_1 \times V_1 + C_2 \times V_2 + \dots + C_n \times V_n$$

$$M_{\text{Dox}} = V_{\text{凝胶}} \times \rho_{\text{Dox}}$$

$$\text{累积释放率 } (\%) = S_n / M_{\text{Dox}} \times 100$$

其中，n 为第 n 个小时， V_n 为第 n 个小时释放的体积， C_n 为第 n 个小时释放液中盐酸多柔比星的浓度。 M_{Dox} 为载盐酸多柔比星的中盐酸多柔比星的含量， $V_{\text{凝胶}}$ 为释放池中加入载盐酸多柔比星的体积。 ρ_{Dox} 为载盐酸多柔比星的中盐酸多柔比星的浓度。

图 2 为实验例 1 的 7 天内的体外释放效果图。结果显示本发明的血管栓塞材料可以与化疗药物混合使用，且具有药物缓慢控制释放的能力。

实验例 2

将实施例 1 的血管栓塞材料对正常家兔进行肾动脉行介入栓塞。

图 3 为实验例 2 的血管栓塞材料对正常家兔进行肾动脉行介入栓塞的数字血管减影造影术 (DSA) 效果图。

其中，图 3-A1 至 3-A3 为家兔肾动脉行介入栓塞术前的血管造影 DSA 图。3-B1 到 3-B3 分别对应介入栓塞术后的复查造影图。其中 3-B1 的血管栓塞材料用量为 0.5ml，3-B2 的血管栓塞材料用量为 1.0ml，3-B3 的血管栓塞材料用量为 2.0ml。图中 a 所示为肾末梢血管，b 和 c 所示为小动脉血管，d 和 e 所示为大动脉血管。

图 3 所示结果表明，可以通过控制血管栓塞材料的用量实现不同水平的肾动脉栓塞，临床时医生可以根据肿瘤部位选择血管栓塞材料的用量，进一步增强了血管栓塞材料临床时的可操作性。

实验例 3

使用实施例 1 的血管栓塞材料对正常家兔右侧后肾动脉进行栓塞实验。

取实验前禁食禁水 12 小时的健康日本大耳白兔 30 只，进行股动脉插管，插管成功后，进行肾动脉插管，后进行肾动脉栓塞术 (RAE)，术毕拔管，然后进行股动脉拔管及术后管理，并于肾动脉栓塞术后一周、一个月、两个月及三个月共四个时间点，每个时间点随机取 5 只栓塞术后兔进行复查造影，并在四个复查造影后，进行病理学观察。

图 4 为实验例 3 四个复查时间点的复查 DSA 造影图像，图 4-A 至图 4-D 分别为 1 周，1 个月，2 个月和 3 个月的复查 DSA 造影图像。

结果显示在 1 周、1 个月、2 个月和 3 个月四个设定复查时间点时复查，均未见右侧肾动脉复通，亦未见侧枝循环形成，表明本发明的血管栓塞材料可以有效且长期的栓塞住靶向血

管。

图 5 为实验例 3 的四个时间点的大体组织病理照片，图 5-A 至 5-D 分别为 1 周，1 个月，2 个月和 3 个月的复查的大体组织病理照片。

结果显示，随着复查时间点的延长，栓塞侧肾脏逐渐缩小，而对侧肾脏不同程度代偿性增大。表明本发明的血管栓塞材料对靶向血管的有效栓塞性。

实验例 4

使用实施例 1 的血管材料组合物、等量的碘油+明胶海绵、等量的生理盐水分别对 VX2 肿瘤兔进行介入治疗，方法为，股动脉插管成功后，进行肝动脉插管，拔管后进行术后管理，并在术后一周进行核磁共振 MRI 检查。

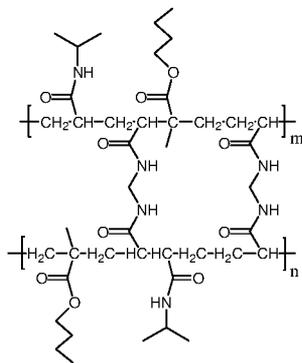
图 6 为介入治疗前后的 MR 图。其中，图 6-A 至 6-C 分别对应实施例 1 的血管栓塞材料，碘油+明胶海绵，以及生理盐水进行介入治疗前后的 MR 图。

结果显示，各治疗组中肝脏肿瘤均呈增大趋势，伴随有中央及周边不规则的区域性坏死，其中，经实施例 1 的血管栓塞材料以及经等量的碘油+敏胶海绵栓塞治疗的肿瘤坏死较为明显，多数表现为肿瘤中央区片状坏死。表明本发明组合物对肝脏肿瘤有很好的栓塞效果。

权利要求书

1、聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)在制备血管栓塞材料中的用途,其特征在于:所述聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)是交联聚合物,该交联聚合物的制备方法为:以N-异丙基丙烯酰胺为单体,N,N'-二亚甲基双丙烯酰胺为交联剂,甲基丙烯酸丁酯为共聚单体,采用无皂乳液聚合法,通过热引发自由基聚合得到聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)交联聚合物。

2、根据权利要求1所述的聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)在制备血管栓塞材料中的用途,其特征在于:所述聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)具有下列结构式:

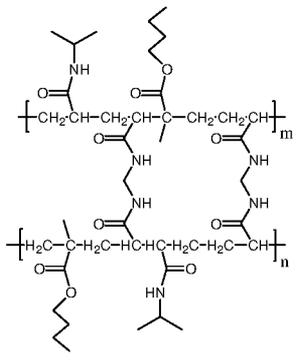


其中, m,n 表示具有数量重复单元;

所述聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)的特性黏数为 40~100ml/g。

3、一种血管栓塞材料,其特征在于,含有:分散介质和聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯),所述聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)为交联聚合物。

4、根据权利要求3所述的血管栓塞材料,其特征在于:所述聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)具有下列结构式:



其中, m,n 表示具有数量重复单元;

所述聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯)的特性黏数为 40~100ml/g。

5、根据权利要求3所述的血管栓塞材料,其特征在于,所述分散介质含有:

电解质，所述电解质为选自氯化钠、氢氧化钠、氯化钙、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、依地酸钠钙中的至少一种；

显影剂，所述显影剂包括含碘多元醇，所述含碘多元醇为碘海醇、碘佛醇、碘帕醇或碘比醇中的至少一种；

pH 值调节剂，所述 pH 值调节剂包括盐酸；

以及水；

所述血管栓塞材料的 pH 值为 6.5~8.0。

6、根据权利要求 5 所述的血管栓塞材料，其特征在于：所述分散介质还含有不含碘的多元醇。

7、根据权利要求 6 所述的血管栓塞材料，其特征在于：所述不含碘的多元醇包括选自氨丁三醇、甘露醇、吐温-80、聚乙二醇 200、聚乙二醇 400 和聚乙二醇 600 的至少一种。

8、根据权利要求 5 所述的血管栓塞材料，其特征在于，1 毫升所述血管栓塞材料含有：

5~30mg 所述聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）；

0.1~30mg 所述电解质；

100~350mg 以碘计算的所述含碘多元醇；

以及可选的，0.1~10mg 所述不含碘的多元醇。

9、根据权利要求 8 所述的血管栓塞材料，其特征在于，1 毫升所述血管栓塞材料含有：

10~20mg 所述聚（N-异丙基丙烯酰胺-co-甲基丙烯酸丁酯）；

0.1~30mg 所述电解质；

150~240mg 以碘计算的所述含碘多元醇；

以及可选的，0.1~10mg 所述不含碘的多元醇。

10、根据权利要求 3~9 任一项所述的血管栓塞材料，其特征在于：还含有化疗药物，所述化疗药物为选自盐酸多柔比星、盐酸表柔比星、丝裂霉素 C 或氟尿嘧啶的至少一种。

11、权利要求 3~10 任一项所述的血管栓塞材料在制备药物中的用途，所述药物用于通过栓塞化疗术治疗癌症。

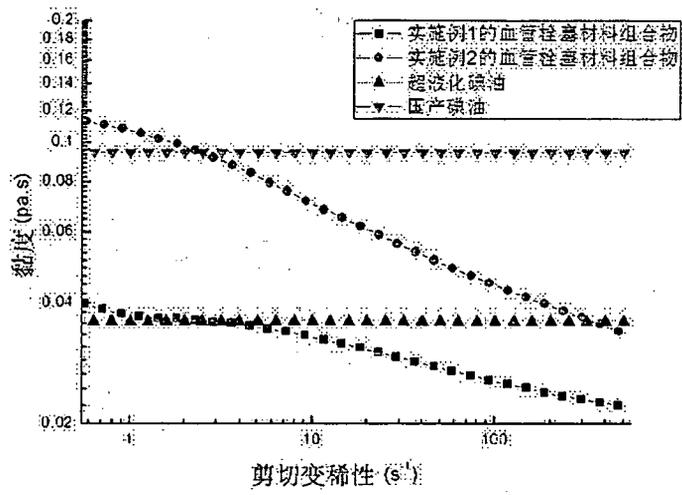


图 1

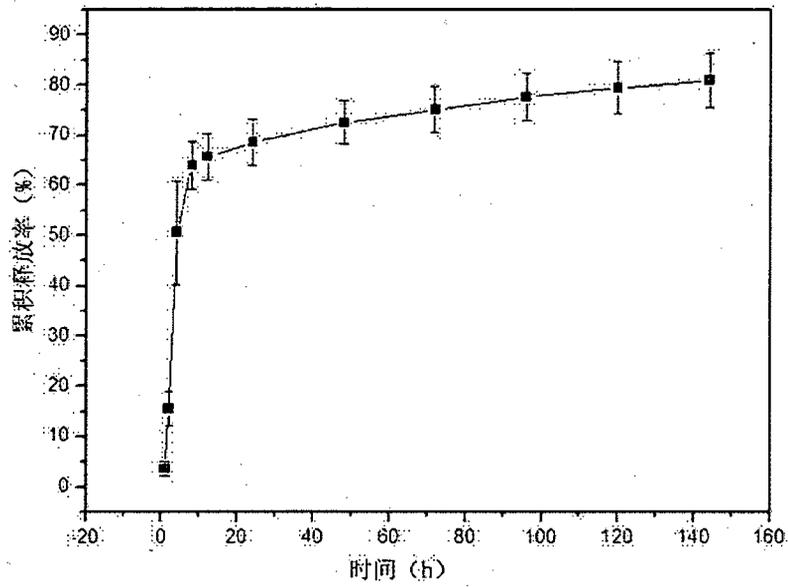


图 2

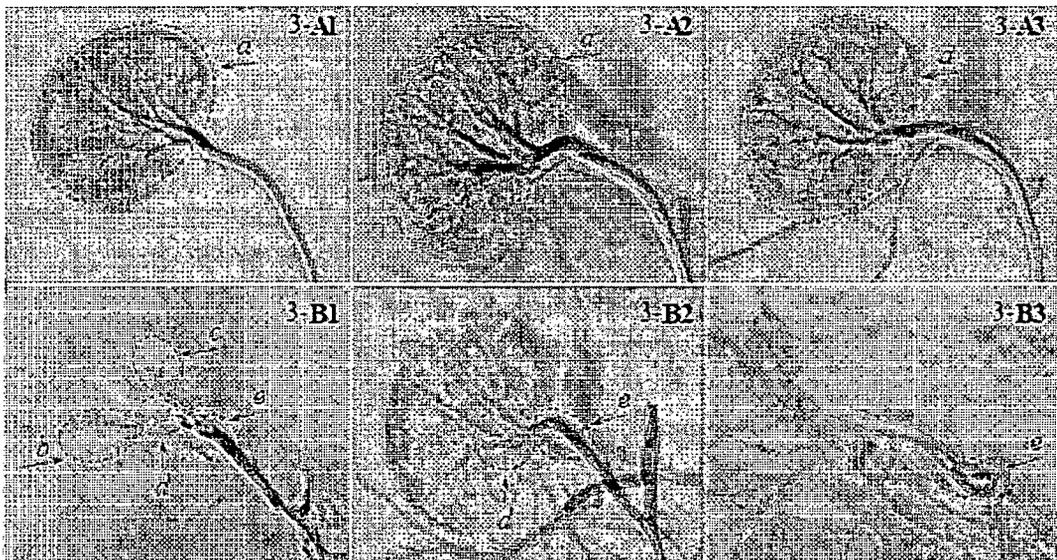


图 3

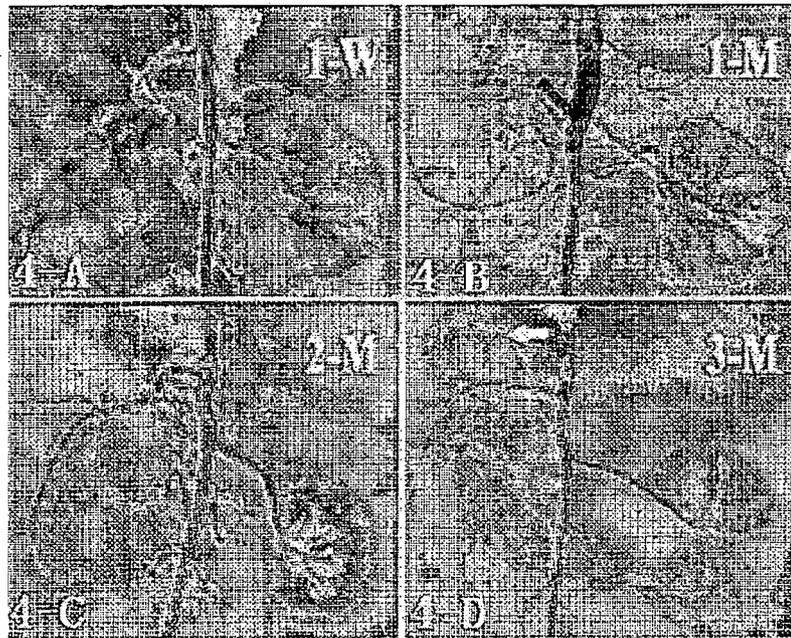


图 4

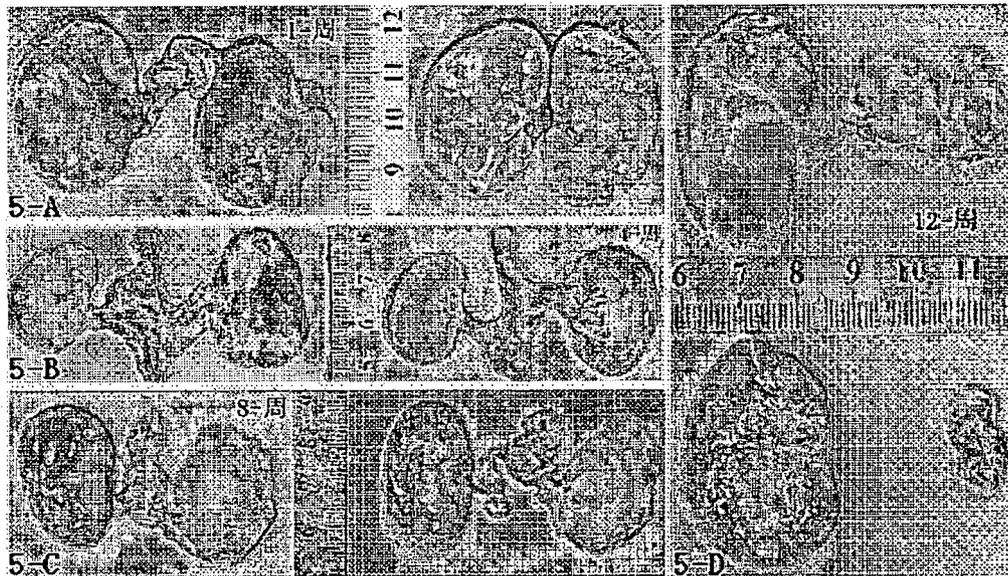
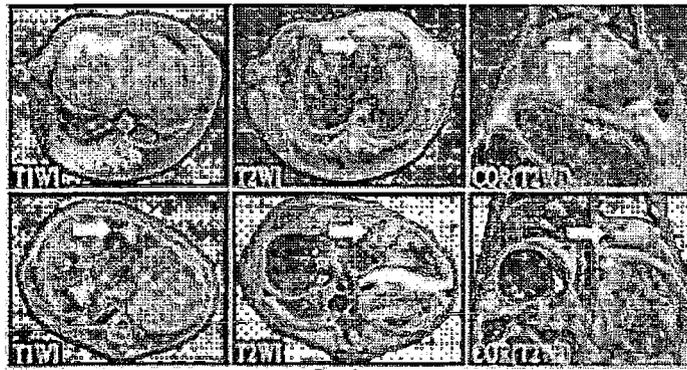
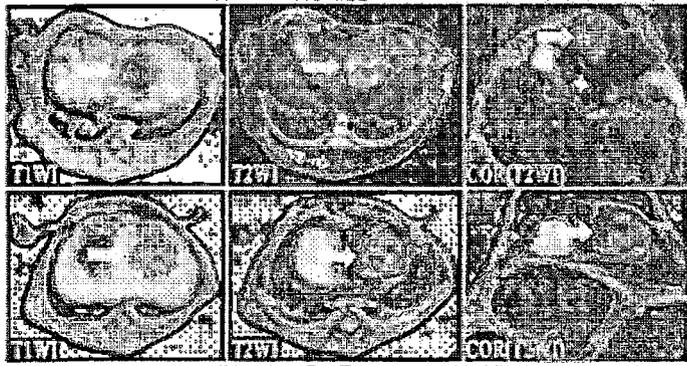


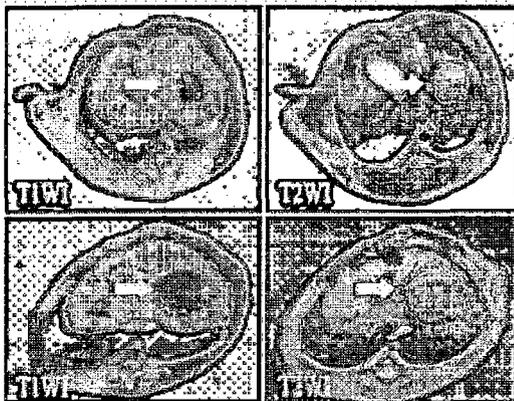
图 5



6-A



6-B



6-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/111645

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 24/06 (2006.01) i; A61L 24/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L 24/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CA, CNKI, WPI, EPODOC: 安疗生命科学, 孙海霞, 刘宏, 李涵, 曾坚, 刘爽, 卢欣, 郭俊成, 袁冰寒, 李玲, 异丙基丙烯酸酰胺, 甲基丙烯酸甲酯, 交联剂, 双丙烯酰胺, 栓塞, 电解质, 氯化钠, 氯化钙, 氢氧化钠磷酸二氢钠, 多元醇, 甘露醇, 吐温, 聚乙二醇, +propylacrylamide, cross w link+, cross-link+, bisacrylamide, +acrylate, butyl w mathacrylate, vascular, thrombosis, tumor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	廖远霞. 肝癌介入治疗用的高浓度聚 (N-异丙基丙烯酰胺-CO-甲基丙烯酸丁酯) 纳米凝胶分散体的制备, 表征及相关生物学评价. 中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑. 15 March 2017 (15.03.2017), no. 3, ISSN: 1674-0246, pp. 12, 18, 36, and 45. (CMFD, Medicine and Public Health), non-official translation (LIAO, Yuanxia. Preparation, Representation and Related Biological Assessment of Highly Concentrated Poly (N-isopropylamide-co-Butyl methacrylate) Nanogel Dispersions for Interventional Therapy for Liver Cancers)	1-4, 10, 11
X	CN 101690831 A (HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 07 April 2010 (07.04.2010), embodiments 3 and 11, description, paragraphs [0019]-[0021]	1-4, 10, 11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&”document member of the same patent family</p>
---	--

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">16 May 2017</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;">31 May 2017</p>
<p>Name and mailing address of the ISA</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China</p> <p>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao</p> <p>Haidian District, Beijing 100088, China</p> <p>Facsimile No. (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">XIA, Lanying</p> <p>Telephone No. (86-10) 82245225</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2016/111645

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 101690831 A (HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 07 April 2010 (07.04.2010), embodiments 3 and 11, description, paragraphs [0019]-[0021]	5-11
Y	CN 102125516 A (PEKING UNIVERSITY) 20 July 2011 (20.07.2011), claims 8 and 9	5-11
Y	CN 104645356 A (FUDAN UNIVERSITY) 27 May 2015 (27.05.2015), claims 1 and 13	5-11
A	CN 1923303 A (HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 07 March 2007(07.03.2007) description, page 2, paragraph 4 to page 4, paragraph 4	1-11
A	CN 105693920 A (SHANDONG UNIVERSITY; SHANDONG ACADEMY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES) 22 June 2016 (22.06.2016), description, paragraphs [0011]-[0022]	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/111645

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101690831 A	07 April 2010	None	
CN 102125516 A	20 July 2011	CN 102125516 B	26 March 2014
CN 104645356 A	27 May 2015	None	
CN 1923303 A	07 March 2007	CN 100502957 C	24 June 2009
CN 105693920 A	22 June 2016	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61L 24/06 (2006.01) i; A61L 24/00 (2006.01) i</p> <p>按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号)</p> <p>A61L24/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用))</p> <p>CNPAT, CA, CNKI, WPI, EPODOC: 安疗生命科学, 孙海霞, 刘宏, 李涵, 曾坚, 刘爽, 卢欣, 郭俊成, 袁冰寒, 李玲, 异丙基丙烯酸酯, 甲基丙烯酸甲酯, 交联剂, 双丙烯酸酯, 栓塞, 电解质, 氯化钠, 氯化钙, 氢氧化钠, 磷酸二氢钠, 多元醇, 甘露醇, 吐温, 聚乙二醇, +propylacrylamide, cross w link+, cross-link+, bisacrylamide, +acrylate, butyl w mathacrylate, vascular, thrombosis, tumor</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>廖远霞. "肝癌介入治疗用的高浓度聚 (N-异丙基丙烯酸酯-co-甲基丙烯酸丁酯) 纳米凝胶分散体的制备、表征及相关生物学评价" 《中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑》, 第3期, 2017年 3月 15日 (2017 - 03 - 15), ISSN: 1674-0246, 第12、18、36、45页</td> <td>权利要求1-4、10-11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101690831 A (华中科技大学) 2010年 4月 7日 (2010 - 04 - 07) 实施例3、11, 说明书第0019-0021段</td> <td>权利要求1-4、10-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101690831 A (华中科技大学) 2010年 4月 7日 (2010 - 04 - 07) 实施例3、11、说明书第0019-0021段</td> <td>权利要求5-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102125516 A (北京大学) 2011年 7月 20日 (2011 - 07 - 20) 权利要求8-9</td> <td>权利要求5-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 104645356 A (复旦大学) 2015年 5月 27日 (2015 - 05 - 27) 权利要求1、13</td> <td>权利要求5-11</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	廖远霞. "肝癌介入治疗用的高浓度聚 (N-异丙基丙烯酸酯-co-甲基丙烯酸丁酯) 纳米凝胶分散体的制备、表征及相关生物学评价" 《中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑》, 第3期, 2017年 3月 15日 (2017 - 03 - 15), ISSN: 1674-0246, 第12、18、36、45页	权利要求1-4、10-11	X	CN 101690831 A (华中科技大学) 2010年 4月 7日 (2010 - 04 - 07) 实施例3、11, 说明书第0019-0021段	权利要求1-4、10-11	Y	CN 101690831 A (华中科技大学) 2010年 4月 7日 (2010 - 04 - 07) 实施例3、11、说明书第0019-0021段	权利要求5-11	Y	CN 102125516 A (北京大学) 2011年 7月 20日 (2011 - 07 - 20) 权利要求8-9	权利要求5-11	Y	CN 104645356 A (复旦大学) 2015年 5月 27日 (2015 - 05 - 27) 权利要求1、13	权利要求5-11
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	廖远霞. "肝癌介入治疗用的高浓度聚 (N-异丙基丙烯酸酯-co-甲基丙烯酸丁酯) 纳米凝胶分散体的制备、表征及相关生物学评价" 《中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑》, 第3期, 2017年 3月 15日 (2017 - 03 - 15), ISSN: 1674-0246, 第12、18、36、45页	权利要求1-4、10-11																		
X	CN 101690831 A (华中科技大学) 2010年 4月 7日 (2010 - 04 - 07) 实施例3、11, 说明书第0019-0021段	权利要求1-4、10-11																		
Y	CN 101690831 A (华中科技大学) 2010年 4月 7日 (2010 - 04 - 07) 实施例3、11、说明书第0019-0021段	权利要求5-11																		
Y	CN 102125516 A (北京大学) 2011年 7月 20日 (2011 - 07 - 20) 权利要求8-9	权利要求5-11																		
Y	CN 104645356 A (复旦大学) 2015年 5月 27日 (2015 - 05 - 27) 权利要求1、13	权利要求5-11																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 5月 16日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 5月 31日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10) 62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>夏兰英</p> <p>电话号码 (86-10) 010-82245225</p>																		

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1923303 A (华中科技大学) 2007年 3月 7日 (2007 - 03 - 07) 说明书第2页第4段到第4页第4段	权利要求1-11
A	CN 105693920 A (山东大学 山东省药学科学院) 2016年 6月 22日 (2016 - 06 - 22) 说明书第0011-0022段	权利要求1-11

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/111645

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101690831	A	2010年 4月 7日	无			
CN	102125516	A	2011年 7月 20日	CN	102125516	B	2014年 3月 26日
CN	104645356	A	2015年 5月 27日	无			
CN	1923303	A	2007年 3月 7日	CN	100502957	C	2009年 6月 24日
CN	105693920	A	2016年 6月 22日	无			