

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61K 49/04 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610026434.4

[45] 授权公告日 2008年7月9日

[11] 授权公告号 CN 100400105C

[22] 申请日 2006.5.11

[21] 申请号 200610026434.4

[73] 专利权人 上海交通大学

地址 200240 上海市闵行区东川路 800 号

[72] 发明人 魏晓慧 许建荣 徐宇虹

[56] 参考文献

CN1419939A 2003.5.28

EP1138331A2 2001.10.4

CN1096701A 1994.12.28

CN1160357A 1997.9.24

CN1336237A 2002.2.20

审查员 豆波建

[74] 专利代理机构 上海交达专利事务所  
代理人 王锡麟 王桂忠

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

水性基质的消化道 CT 阴性造影剂及其制备方法

[57] 摘要

一种水性基质的消化道 CT 阴性造影剂及其制备方法，用于生物医药领域。造影剂的组分及重量百分比为：水凝胶基质 0.01 - 1%，低密度物质的微纳米粒子 5 - 50%，稳定剂 0.1 - 5%，其余为去离子水。其制备方法为：在天然或人工合成的亲水性聚合物的水凝胶基质中，加入稳定剂，添加或制备低密度物质的微纳米颗粒，均匀分散，获得 CT 密度值为 -30HU 至 -500HU 的水性基质的消化道 CT 阴性造影剂。该造影剂灌注后可使肠腔的 CT 密度值降低至 -30HU 以上，可清晰显示肠壁且肠腔 CT 图像明暗均匀，并能够进行仿真内镜等三维图像处理，而且安全、无毒、稳定、无致泻作用，对提高 CT 对肠壁和肠腔内病变诊断的灵敏度和特异度，具有重要意义。

1、一种水性基质的消化道 CT 阴性造影剂，其特征在于，是一种低密度物质的微纳米粒子混悬于水凝胶基质中形成的混悬制剂，所包含的组分及重量百分比为：水凝胶基质 0.01-1%，低密度物质的微纳米粒子 5-50%，稳定剂 0.1-5%，其余为去离子水，所述的低密度物质的微纳米粒子，为低密度气体微泡或/和低密度固体颗粒；所述的低密度物质的微纳米粒子，为低密度气体微泡或/和低密度固体颗粒，其中低密度固体颗粒，是指在 25℃、1 个大气压时密度小于水的、CT 值为 -50HU 至 -1000HU 的水不溶性聚合物颗粒；所述的稳定剂，是指：包含选自蛋白、葡萄糖酸己内酯、离子和非离子型表面活性剂中的一种或几种。

2、根据权利要求 1 所述的水性基质的消化道 CT 阴性造影剂，其特征是，所述的混悬制剂，其 CT 密度值在 -30HU 至 -500HU 之间。

3、根据权利要求 1 所述的水性基质的消化道 CT 阴性造影剂，其特征是，所述的混悬制剂，以天然或人工合成的亲水性聚合物分散或溶胀在水中形成的粘稠状溶液或半固体物质为基质。

4、根据权利要求 1 所述的水性基质的消化道 CT 阴性造影剂，其特征是，所述的形成水凝胶基质的亲水性聚合物，选自纤维素、琼脂、明胶、阿拉伯胶、西黄蓍胶、壳聚糖、聚丙烯酸钠及这些聚合物的混合物，其中，亲水性聚合物的浓度为 0.01-1%。

5、根据权利要求 1 所述的水性基质的消化道 CT 阴性造影剂，其特征是，所述的低密度气体微泡，是指在 25℃、1 个大气压时的微小气泡，所含气体包括空气、二氧化碳、氮气、氧气、氟代烷烃，氯氟代烷烃、硫氟代烷烃、包含氦气、氖气、氩气、氙气在内的惰性气体以及它们的组合，25℃、1 个大气压时微小气泡在水凝胶基质中的体积浓度为 5-50%。

6、根据权利要求 1 所述的水性基质的消化道 CT 阴性造影剂，其中所述的低密度固体颗粒选自聚乙烯、聚丙烯、乙烯-丙烯嵌段共聚物、乙烯-丙烯无规共聚物及这些聚合物的物理混合物，粒径在 0.05-1000 $\mu\text{m}$  之间，其在造影剂中的浓度为 5-50%。

7、一种如权利要求 1 所述的水性基质的消化道 CT 阴性造影剂的制备方法，

其特征在於，在水凝胶基质中，加入稳定剂，添加或制备低密度气体微泡或/和低密度固体颗粒，通过施加外力分散均匀，形成水性基质的消化道 CT 阴性造影剂。

8、根据权利要求 7 所述的水性基质的消化道 CT 阴性造影剂的制备方法，其特征是，制备低密度气体微泡，是通过对水凝胶基质在通气的条件下施加机械力，并均匀分散实现的。

9、根据权利要求 7 所述的水性基质的消化道 CT 阴性造影剂的制备方法，其特征是，制备低密度气体微泡，在低于相转变温度时，通过将氟代烷烃及其氯或硫的取代物以及它们的组合物，分散到水凝胶基质中制备为水包油乳剂；再加热使氟代烷烃及其氯或硫的取代物以及它们的组合物气化而形成微小气泡。

10、根据权利要求 7 所述的水性基质的消化道 CT 阴性造影剂的制备方法，其特征是，低密度固体颗粒是通过粉碎或者超细粉碎，并在粉碎前或粉碎后对粒子表面进行亲水性修饰而制备得到的。

## 水性基质的消化道 CT 阴性造影剂及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种造影剂及其制备方法，具体涉及一种水性基质的消化道 CT 阴性造影剂及其制备方法。用于生物医药技术领域。

### 背景技术

消化道疾病，尤其是结肠癌等消化道恶性肿瘤已经成为威胁人类生命健康的重要疾病。目前临床广泛采用 X 线体层扫描 (CT) 进行消化道疾病的影像学诊断。近年来，随着多层螺旋 CT 的应用，其亚秒级的扫描速度，基本解决了呼吸运动及肠道蠕动产生的伪影问题，因此在肠道病变，尤其是结肠病变的诊断中发挥着越来越重要的作用。目前，临床上一般采用水和空气作为肠道内充盈剂进行灌注，保证腔道充盈，以充分展现各个解剖关系、提高小病灶的检出率，降低假阳性率。同时，利用三维图像重建技术进行仿真内镜图像分析进一步提高对消化道疾病诊断的特异性和灵敏性。但是，针对发生于消化道腔壁的结肠癌等早期病灶，现有的 CT 影像技术却无法进行及时、准确诊断。其重要原因在于，现有的肠道造影剂均属于阳性 (CT 高密度) 和中性 (CT 密度接近于水) 造影剂。阳性造影剂常掩盖小病灶，并且高密度场内造影剂干扰肠壁的强化效果；中性造影剂与肠壁的密度差太小，在充盈欠佳的情况下难以分辨肠壁、病灶和肠腔各个结构，漏诊率很高，而且无法实现 VR 和 VE 重建。所以，发展一种能有效提高肠壁成像质量，并有利于三维仿真内镜图像重建的 CT 阴性 (低密度) 造影剂非常重要。

目前尚没有一种肠道造影剂能同时达到良好充盈肠腔、最佳显示肠壁且兼顾图像三维仿真处理的要求。有研究分别采用植物纤维素、牛奶、脂肪乳、石蜡油和空气等作为阴性造影剂进行研究。前三种制剂的 CT 密度在 10 至 -80HU (Hounsfield Unit) 左右，并不能有效地提高肠壁的分辨率，更无法达到三维仿真图像重建的要求；石蜡油 CT 密度在 -100HU 左右，灌注后可有效提高肠壁的分辨率，可进行图像重建，但却有强烈的致泻作用所以不适合临床应用。

采用CT密度为-1000HU左右的空气灌肠后进行三维仿真对于观察肠腔内的隆起性病变如息肉、肿瘤等病变有较高的敏感性和特异度。但因为气体的界面效应，在CT切片上对肠壁的显示较差，所显示的肠壁往往较正常肠壁明显变薄，不能准确地反映出肠壁内的病理变化。

经对现有技术检索发现，目前，仅有国外报道采用一种车前草籽溶胀后的混悬液 Mucofalk 改善了肠壁的CT显示 (Helical CT of the small bowel with an alternative oral contrast material in patients with Crohn disease, Doerfler OC, Ruppert-Kohlmayr AJ, Reittner P et al, ABDOMINAL IMAGING, 2003, 28 (3): 313, 口服造影剂用于螺旋CT对克隆氏结肠病的诊断, 腹部影像, 2003, 28 (3) ), 但是腔道与肠壁间的密度差仍然不能达到三维仿真成像的要求。

#### 发明内容

本发明针对背景技术中所述的现有的肠道CT造影剂的不足，以及临床诊断需要，提出了一种水性基质的消化道CT阴性造影剂及其制备方法。该混悬液型阴性造影剂安全、无毒，稳定；不含石蜡油、植物油等油脂以及甘露醇等致泻成分。使用该造影剂，能够有效充盈肠腔，清晰显示肠壁，并同时可进行仿真内镜等三维图像分析，因而可以大大提高CT对早期肠壁和肠腔内病变诊断的灵敏度和特异度，为临床诊断和治疗提供可靠的影像学依据。同时，该造影剂使用方便，病人只需进行一次肠道准备即可进行较完整的影像学系列检查，减轻肠道准备给病人带来的不便，并节省检查费用。

本发明是通过以下技术方案实现的：

本发明所述的水性基质的消化道CT阴性造影剂，是一种低密度物质的微纳米粒子混悬于水凝胶基质中形成的混悬制剂，其包含的组分及重量百分比为：水凝胶基质0.01-1%，低密度物质的微纳米粒子5-50%，稳定剂0.1-5%，其余为去离子水。所述的低密度物质的微纳米粒子，为低密度气体微泡或/和低密度固体颗粒。

本发明造影剂，其CT密度值为-30HU至-500HU之间，充盈肠道后使肠腔CT影像密度明显低于肠壁，且无密度分布不均现象。以天然或人工合成的亲水性聚合物分散或溶胀在水中形成的粘稠状溶液或半固体物质为基质，具有充盈肠道的能力，同时具有良好的流动性。

本发明还提供上述水性基质的消化道 CT 阴性造影剂的制备方法，具体为：首先将天然或人工合成的亲水性聚合物分散或溶胀在水中，形成水凝胶基质。而后，加入稳定剂，添加或制备低密度微纳米颗粒，分散，形成水凝胶基质中的混悬制剂，并通过调节稳定剂以及水凝胶的粘度，调节混悬液的稳定性和流动性，得到均匀，稳定，流动性良好，符合肠道 CT 造影研究要求的阴性造影剂。

本发明采用的低密度物质密度小于水、自身 CT 值在 -50HU 至 -1000HU 之间、易于分散但不溶于水，包括各种气体微泡、符合医用要求的聚乙烯或聚丙烯微粒等或这些物质的配比组成。可以根据应用制剂的需要，调节低密度物质的微纳米粒子在混悬液中的浓度，一般在 5—50% 之间。

低密度气体微泡是指在 25℃，1 个大气压时的微小气泡。所含气体包括空气、二氧化碳、氮气、氧气、氟代烷烃，氯氟代烷烃、硫氟代烷烃、包含氦气、氖气、氩气、氙气在内的惰性气体以及它们的组合。25℃，1 个大气压条件下，微小气泡在水凝胶基质中的体积浓度为 5—50%。

低密度固体颗粒是指在 25℃，1 个大气压时密度小于水的、CT 值为 -50HU 至 -1000HU 的水不溶性聚合物颗粒，包括聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯及其混合聚合物和组合，粒径在 0.05-1000 $\mu\text{m}$  之间，其在水凝胶基质中的浓度为 5—50%。

本发明使用的水凝胶基质，可采用任何本领域认可的亲水性天然和人工聚合物，如纤维素及其衍生物、壳聚糖及其衍生物、琼脂、明胶、阿拉伯胶、西黄耆胶、聚丙烯酸钠及它们组成的混合物。水凝胶的浓度为 0.01-1%；为了提高混悬液的稳定性及低密度物质在混悬液中的均匀性，在混悬液中还需加入一定量的稳定剂。

本发明使用的稳定剂选自包括蛋白、葡萄糖己内酯、各种离子和非离子型表面活性剂、脂质、双亲性高聚物以及它们配比形成的混合物，如十二烷基磺酸钠、山梨醇脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯—聚氧丙烯共聚物等和它们组成的混合物；混悬液稳定剂在混悬液中的总浓度为 0.1—5%。

在水凝胶基质中制备低密度气体微泡混悬液，根据气体微泡产生方法的不同，可以有两种不同的制备方法：方法一是在含有一定浓度的稳定剂的水凝胶基质中，通入气体，如空气，氮气以及惰性气体，高速搅拌直接产生气体微泡，并利用稳定剂对微泡起到进一步地分散和稳定作用。方法二是同样使用含有一定浓度稳定剂的水凝胶基质，在低于相变温度条件下，加入氟代烷烃、氯氟代

烷烃或硫氟代烷烃以及它们的混合物等低沸点液体，制成水包油型乳剂，而后加热气化，形成稳定剂包裹的气体微泡。

在水凝胶基质中制备低密度固体颗粒混悬液，可以通过以下三种方法中的任意一种实现：方法一是取医用聚乙烯或聚丙烯材料微粒预冻后加入气流粉碎机中，进行超细粉碎，得到直径为 0.05-1000 $\mu\text{m}$  的微细粒子，再进一步和稳定剂混匀，分散到水凝胶基质中，制成具有不同 CT 密度值的低密度固体颗粒混悬液；方法二是取医用聚乙烯或聚丙烯材料微粒先与稳定剂混合均匀后预冻，再加入气流粉碎机中，进行超细粉碎，得到直径为 0.05-1000 $\mu\text{m}$  的、表面亲水的微细粒子，再分散到水凝胶基质中，制成低密度固体颗粒混悬液；方法三是将稳定剂溶解于有机溶剂中，均匀喷涂于医用聚乙烯或聚丙烯材料微粒表面，制粒，挥干溶剂，制得固体颗粒制剂，使用前再分散到水凝胶基质中，制成具有不同 CT 密度值的低密度固体颗粒混悬液。

本发明制备所得的水性基质肠道 CT 阴性造影剂，具有良好的均匀性，稳定性和流动性，可有效提高肠壁成像的清晰度和对比度。低密度气体微泡或/和低密度固体颗粒在混悬液中分散均匀，稳定不分层；而且流动性好，符合灌注的要求。以水为对照组，对离体猪小肠或比格犬直肠灌注进行 CT 影像研究表明，所制备的肠道 CT 阴性造影剂可大大降低肠腔内的 CT 密度值至 -30HU 至 -200HU，由于肠壁外环境的 CT 密度值为 -100 至 -150HU 左右，因此，肠壁显示的清晰度，完整度和圆滑程度均大大优于以水为造影剂的对照组。同时，肠道的整体图像均匀，没有因低密度物质微粒发生聚集、分层而产生的信号差异，进一步保证了诊断的可靠性。

本发明制备所得的肠道 CT 阴性造影剂可同时解决目前肠道 CT 影像研究中肠壁二维显示以及三维图像重建的难题，从而大大提高肠壁及肠腔疾病诊断的灵敏度和特异性，尤其对于结肠癌等恶性肿瘤的及早准确诊断具有重要的意义。所制备的阴性造影剂以水凝胶为基质，具有良好的肠腔充盈功能，并可有效避免油，脂肪，甘露醇等导致的严重腹泻作用；所采用的低密度气体微泡或/和低密度固体颗粒具有安全，无刺激性等特点，灌注入肠腔后可有效降低腔内 CT 密度值。该低密度造影剂原料易得，制备方法简便易行，适于大规模制备。根据不同的观察要求，可通过调整基质中加入的低密度物质的用量，方便地调整阴性造影剂的 CT 值，获得良好的肠壁二维对比图像和三维重建图像。

## 具体实施方式

以下结合本发明方法的内容提供具体实施例，对本发明技术作进一步理解。

### 实施例 1

本造影剂的主要成分为经过超细粉碎、平均直径为 200 $\mu\text{m}$  的医用聚乙烯颗粒 20%，稳定剂为普朗尼克 F68 和十二烷基磺酸钠混合物 5%，水凝胶基质为聚丙烯酸钠 0.01%，其余为去离子水。具体制备方法为：将市售的、符合医用要求的聚乙烯颗粒与普朗尼克 F68 按照 100:1 的比例混匀后加入气流粉碎机中，进行超细粉碎，得到表面吸附有普朗尼克 F68 的、平均直径在 200 $\mu\text{m}$  的聚乙烯颗粒。称取 20 克聚乙烯颗粒放入研钵中，加入 5 克稳定剂（其中十二烷基磺酸钠为 1 克，普朗尼克 F68 为 4 克）混合均匀。量取浓度为 0.05% 的预先溶胀好的聚丙烯酸钠（ $M_w$  大于三十万）水凝胶 20 毫升，加入研钵中，充分研磨后加去离子水到 100 克；进一步转移到平底烧杯中，中速磁力搅拌，即可得到均匀的聚乙烯颗粒-聚丙烯酸钠水凝胶混悬液。

造影剂自身 CT 密度值的测定：将所制备的混悬液放入有盖塑料试管中进行 CT 扫描，测定其 CT 密度值。结果表明：对照组中，水的 CT 密度值仍为零；所制备的混悬液阴性造影剂的 CT 密度值为 -30HU，并且各个扫描层面 CT 密度值无明显差异，可在 20 分钟内保持稳定不分层。

离体猪肠灌注后测定肠腔内 CT 密度值：将所制备的混悬液肠道 CT 阴性造影剂灌注到一段离体猪肠中，排除空气，扎口；同样操作，将水灌注到离体猪肠中作为对照组。将两段离体猪肠浸没于模拟体内肠道外脂肪环境的食用油或者石蜡油中，同时屏蔽气体界面效应干扰，进行 CT 扫描，测定肠腔内 CT 密度值。结果表明：对照组肠腔 CT 密度为零左右，肠壁模糊不清；灌入所制备的阴性造影剂组，肠腔 CT 值为 -30HU 左右，肠壁显示明显由于对照组，并且肠腔内图像明暗均匀。

### 实施例 2

本造影剂的主要成分为通过共研磨方法制备的、平均直径为 10 $\mu\text{m}$  的医用聚丙烯颗粒 50%，稳定剂为普朗尼克 F68 和十二烷基磺酸钠混合物 3.5%，水性基质为聚丙烯酸钠水凝胶 0.005% 和甲基纤维素凝胶 0.03%，其余为去离子水。具



体制备方法为：将过 40 目筛的、自身 CT 密度值为-200HU 左右的医用聚丙烯颗粒与普朗尼克 F68 按 100: 1 的质量比混合预冻后，加入到研磨机中，进行气流推动的共研磨，得到粒径为 10 $\mu$ m 的、表面亲水的聚丙烯颗粒。而后，取 50 克聚丙烯颗粒加入研钵中，并加入稳定剂 3.5 克（其中，十二烷基磺酸钠 0.5 克，普朗尼克 3 克），混匀；量取 0.05%的聚丙烯酸钠和 0.3%的甲基纤维素水凝胶各 10 毫升加入研钵中，研磨混匀，而后加去离子水至 100 克。磁力搅拌进一步混匀。采用实施例 1 中所述的自身 CT 密度值以及灌注后肠腔 CT 密度值测定方法，对所制备的聚丙烯颗粒-水凝胶阴性造影剂进行测定。结果表明：所制备的阴性造影剂自身 CT 密度值为-100HU 左右；灌注后肠腔内 CT 密度值降低-100HU 左右。肠壁显示清晰，完整，平滑。肠腔图像均匀，无可见团块。

### 实施例 3

本造影剂的主要成分为平均直径为 1000 $\mu$ m 的医用聚丙烯颗粒 35%，稳定剂普朗尼克 F68 和十二烷基磺酸钠混合物 4.8%，琼脂凝胶 0.005%，甲基纤维素水凝胶 0.02%，其余为去离子水。具体制备方法为：取 100 克自身 CT 密度值为-100HU 左右、经超细粉碎后粒径为 1000 $\mu$ m 的医用聚丙烯颗粒放入包衣锅中；在喷枪中加入适量浓度为 6%的普朗尼克 F68 乙醇溶液，均匀喷涂于聚丙烯颗粒表面。将喷涂后的聚丙烯颗粒取出，60 摄氏度烘干，称重，确定表面普朗尼克 F68 浓度为 2%。取 35 克烘干后的聚丙烯颗粒加入研钵中，并加入稳定剂 4 克（其中十二烷基磺酸钠 0.5 克，普朗尼克 3.5 克，混匀）；量取 0.05%的琼脂和 0.2%的甲基纤维素水凝胶各 10 毫升及适量去离子水，加入研钵中，研磨混匀。而后加入去离子水至 100 克。中速磁力搅拌进一步混匀。采用实施例 1 中所述的自身 CT 密度值以及灌注后肠腔 CT 密度值测定方法，对所制备的预先分散表面活性剂的聚丙烯颗粒-水凝胶阴性造影剂进行测定。结果表明：所制备的阴性造影剂自身 CT 密度值为-85HU 左右；灌注后肠腔内 CT 密度值降低-85HU 左右。肠壁显示清晰，完整，平滑。肠腔图像均匀，无可见团块。

### 实施例 4

本造影剂的主要成分为表面修饰的、平均直径为 50nm 的医用聚乙烯和聚丙烯细粉 5%，稳定剂聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物和卵磷脂混合物 2%，西黄蓍

胶水凝胶 0.5%，其余为去离子水。具体制备方法为：将医用聚乙烯和聚丙烯颗粒与卵磷脂，聚氧乙烯—聚氧丙烯嵌段共聚物按照 50：1：1 的比例混合，加入气流粉碎机中进行超细粉碎。得到 CT 密度值为 -1000HU 的、平均粒径为 50nm 的、表面分散有稳定剂的聚乙烯和聚丙烯混合物细粉。称取混合物细粉 5 克，聚氧乙烯—聚氧丙烯嵌段共聚物 2 克，加入到 0.5% 的西黄蓍胶水凝胶中，制备得到总重为 100 克的聚丙烯—西黄蓍胶混悬液。采用实施例 1 中所述的自身 CT 密度值以及灌注后肠腔 CT 密度值测定方法，对所制备的聚乙烯和聚丙烯混合物阴性造影剂进行测定。结果表明：所制备的阴性造影剂自身 CT 密度值为 -200HU 左右；灌注后肠腔内 CT 密度值降低 -200HU 左右。肠壁显示清晰，完整，平滑。肠腔图像均匀，无可见团块。

#### 实施例 5

本造影剂的主要成分为表面修饰的、平均直径为 500nm 的乙烯—丙烯无规共聚物细粉 10%，稳定剂聚氧乙烯氢化蓖麻油和吐温混合物 3%，阿拉伯胶水凝胶 0.2%，其余为去离子水。具体制备方法为：将乙烯—丙烯无规共聚物颗粒与聚氧乙烯氢化蓖麻油和吐温 60 按照 100：1：1 的比例混合，加入气流粉碎机中进行超细粉碎。得到自身 CT 密度值为 -600HU 的、平均粒径为 100nm 的、表面分散有稳定剂聚氧乙烯氢化蓖麻油和吐温的乙烯—丙烯无规共聚物细粉。称取细粉 10 克，聚氧乙烯氢化蓖麻油 1 克和吐温 2 克，加入到 0.2% 的阿拉伯胶水凝胶中，制备得到总重为 100 克的乙烯—丙烯无规共聚物—阿拉伯胶混悬液。采用实施例 1 中所述的自身 CT 密度值以及灌注后肠腔 CT 密度值测定方法，对所制备的聚丙烯—甲基纤维素水凝胶阴性造影剂进行测定。结果表明：所制备的阴性造影剂自身 CT 密度值为 -100HU 左右；灌注后肠腔内 CT 密度值降低 -100HU 左右。肠壁显示清晰，完整，平滑。肠腔图像均匀，无可见团块。

#### 实施例 6

本造影剂的主要成分为表面修饰的、平均直径为 1 $\mu$ m 的乙烯—丙烯嵌段共聚物细粉 40%，稳定剂聚氧乙烯氢化蓖麻油、吐温和司盘的混合物 5%，羧甲基纤维素钠水凝胶 0.8%，其余为去离子水。具体制备方法为：将乙烯—丙烯嵌段共聚物颗粒与聚氧乙烯氢化蓖麻油、吐温和司盘按照 100：1：2：1 的比例混合，

加入气流粉碎机中进行超细粉碎。得到自身 CT 密度值为-400HU 的、平均粒径为 1 $\mu$ m 的、表面分散有稳定剂的乙烯-丙烯嵌段共聚物细粉。称取细粉 40 克, 聚氧乙烯氢化蓖麻油 1 克, 吐温 2 克, 司盘 2 克加入到 0.8%的羧甲基纤维素钠水凝胶中, 制备得到总重为 100 克的乙烯-丙烯嵌段共聚物混悬液。采用实施例 1 中所述的自身 CT 密度值以及灌注后肠腔 CT 密度值测定方法, 对所制备的聚丙烯-甲基纤维素水凝胶阴性造影剂进行测定。结果表明: 所制备的阴性造影剂自身 CT 密度值为-80HU 左右; 灌注后肠腔内 CT 密度值降低-80HU 左右。肠壁显示清晰, 完整, 平滑。肠腔图像均匀, 无可见团块。

### 实施例 7

本造影剂的主要成分为通过高速搅拌产生的空气微泡 20% (v/v), 稳定剂白蛋白和葡萄糖酸己内酯 0.1%, 甲基纤维素水凝胶 0.4%, 琼脂水凝胶 0.1%, 明胶水凝胶 0.05%, 其余为去离子水。其中, 形成的气体微泡通过与水凝胶基质中的稳定剂结合而保持稳定。具体制备方法为: 称取稳定剂 0.1 克 (其中白蛋白和葡萄糖酸己内酯各 0.05 克), 加入 100 毫升含 0.4%甲基纤维素和 0.1%琼脂和 0.05%明胶的水凝胶中, 混合均匀。采用转速为 10000rpm 的组织匀浆器搅拌 5 分钟, 得到乳白色空气微泡-水凝胶混悬液。采用实施例 1 中所述的自身 CT 密度值以及灌注后肠腔 CT 密度值测定方法, 对所制备气体微泡-水凝胶阴性造影剂进行测定。结果表明: 所制备的阴性造影剂自身 CT 密度值为-200HU 左右; 灌注后肠腔内 CT 密度值降低-200HU 左右。肠腔图像均匀, 无可见团块。

### 实施例 8

本造影剂主要成分是氮气微泡 50% (v/v), 稳定剂白蛋白、十六烷基三甲基溴化铵和聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物的混合物 1.55%, 壳聚糖水凝胶 0.5%, 明胶水凝胶 0.5%, 其余为去离子水。通气条件下高速搅拌形成的氮气微泡通过与水凝胶基质中的稳定剂结合而保持稳定。具体制备方法为: 称取稳定剂 1.55 克 (其中白蛋白 1 克, 十六烷基三甲基溴化铵 0.05 克, 普朗尼克 F68 0.5 克), 加入 100 毫升含 0.5%壳聚糖和 0.5%明胶的水凝胶中, 混合均匀。采用转速为 10000rpm 的组织匀浆器搅拌 5 分钟, 一边搅拌一边通入氮气, 得到乳白色氮气微泡-水凝胶混悬液。采用实施例 1 中所述的自身 CT 密度值以及灌注后肠腔 CT

密度值测定方法，对所制备氮气微泡—水凝胶阴性造影剂进行测定。结果表明：所制备的阴性造影剂自身 CT 密度值为-500HU 左右；灌注后肠腔内 CT 密度值降低-500HU 左右。肠腔图像均匀，无可见团块。

#### 实施例 9

本造影剂主要成分是氮气微泡 5% (v/v)，稳定剂十二烷基磺酸钠和普朗尼克 F68 混合物 1%，甲基纤维素水凝胶 0.4%，琼脂水凝胶 0.3%，其余为去离子水。通氮气条件下高速搅拌形成的氮气微泡通过与水凝胶基质中的稳定剂结合而保持稳定。具体制备方法为：称取稳定剂 1 克（其中十二烷基磺酸钠和普朗尼克 F68 各 0.5 克），加入 100 毫升含 0.4%甲基纤维素和 0.3%琼脂的水凝胶中，混合均匀。采用转速为 10000rpm 的组织匀浆器搅拌 3 分钟，一边搅拌一边通入氮气，得到乳白色氮气微泡—水凝胶混悬液。采用实施例 1 中所述的自身 CT 密度值以及灌注后肠腔 CT 密度值测定方法，对所制备气体微泡—水凝胶阴性造影剂进行测定。结果表明：所制备的阴性造影剂自身 CT 密度值为-50HU 左右；灌注后肠腔内 CT 密度值降低-50HU 左右。肠腔图像均匀，无可见团块。

#### 实施例 10

本造影剂的主要成分为六氟化硫气体微泡 10% (v/v)，稳定剂磷脂、磷脂酸和普朗尼克 F68 混合物 2%，甲基纤维素水凝胶 0.3%，琼脂水凝胶 0.2%，其余为去离子水。通过加热气化形成的六氟化硫微泡通过与水凝胶基质中的稳定剂结合而保持稳定。具体制备方法为：称取稳定剂 2 克（其中普朗尼克 F68 0.8 克，磷脂 1 克，磷脂酸 0.2 克），加入 100 毫升含 0.3%甲基纤维素和 0.2%琼脂的水凝胶中，混合均匀。外加冰浴冷却，滴加六氟化硫液体，并采用转速为 10000rpm 的组织匀浆器搅拌 1 分钟，得到以六氟化硫为油相的水包油乳剂。将乳剂放入 25℃水浴中加热，使六氟化硫气化，形成气体微泡，得到乳白色六氟化硫气体微泡—水凝胶混悬液。采用实施例 1 中所述的自身 CT 密度值以及灌注后肠腔 CT 密度值测定方法，对所制备气体微泡—水凝胶阴性造影剂进行测定。结果表明：所制备的阴性造影剂自身 CT 密度值为-290HU 左右；灌注后肠腔内 CT 密度值降低-290HU 左右。肠腔图像均匀，无可见团块。

### 实施例 11

本造影剂的主要成分为三氯一氟甲烷气体微泡 30% (v/v), 稳定剂磷脂酰乙醇胺、磷脂酸和普朗尼克 F68 混合物 5%, 羧甲基纤维素钠水凝胶 0.1%, 琼脂水凝胶 0.1%, 其余为去离子水。通过加热气化形成的三氯一氟甲烷微泡通过与水凝胶基质中的稳定剂结合而保持稳定。具体制备方法为: 称取稳定剂 5 克 (其中普朗尼克 F68 2.5 克, 磷脂酰乙醇胺 2 克, 磷脂酸 0.5 克), 加入 100 毫升含 0.1%羧甲基纤维素钠和 0.1%琼脂的水凝胶中, 混合均匀。外加冰浴冷却, 滴加三氯一氟甲烷液体, 并采用转速为 10000rpm 的组织匀浆器搅拌 3 分钟, 得到以三氯一氟甲烷为油相的水包油乳剂。将乳剂放入 30℃水浴中加热, 使三氯一氟甲烷气化, 形成气体微泡, 得到乳白色三氯一氟甲烷气体微泡—水凝胶混悬液。采用实施例 1 中所述的自身 CT 密度值以及灌注后肠腔 CT 密度值测定方法, 对所制备气体微泡—水凝胶阴性造影剂进行测定。结果表明: 所制备的阴性造影剂自身 CT 密度值为-400HU 左右; 灌注后肠腔内 CT 密度值降低-400HU 左右。肠腔图像均匀, 无可见团块。

### 实施例 12

本造影剂的主要成分为二氯一氟乙烷和三氯一氟甲烷混合气体的微泡 20% (v/v), 稳定剂磷脂、磷脂酰乙醇胺和普朗尼克 F68 混合物 3%, 聚丙烯酸钠水凝胶 0.05%, 琼脂水凝胶 0.1%, 其余为去离子水。通过加热气化形成的二氯一氟乙烷和三氯一氟甲烷混合气体微泡通过与水凝胶基质中的稳定剂结合而保持稳定。具体制备方法为: 称取稳定剂 3 克 (其中普朗尼克 F68 1.5 克, 磷脂酰乙醇胺 0.5 克, 磷脂 1 克), 加入 100 毫升含 0.05%聚丙烯酸钠和 0.1%琼脂的水凝胶中, 混合均匀。外加冰浴冷却, 加入二氯一氟乙烷和三氯一氟甲烷的混合物, 并采用转速为 10000rpm 的组织匀浆器搅拌 3 分钟, 得到以这两中氯氟代烷烃混合物为油相的水包油乳剂。将乳剂放入 40℃水浴中加热, 使氯氟代烷烃混合物气化, 形成气体微泡, 得到乳白色二氯一氟乙烷和三氯一氟甲烷混合气体微泡—水凝胶混悬液。采用实施例 1 中所述的自身 CT 密度值以及灌注后肠腔 CT 密度值测定方法, 对所制备气体微泡—水凝胶阴性造影剂进行测定。结果表明: 所制备的阴性造影剂自身 CT 密度值为-250HU 左右; 灌注后肠腔内 CT 密度值降低-250HU 左右。肠腔图像均匀, 无可见团块。