



(10) 授权公告号 CN 112972754 B

(45) 授权公告日 2022.07.19

(21) 申请号 202110207012.1

A61L 24/00 (2006.01)

(22) 申请日 2021.02.24

A61K 49/12 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 王田

申请公布号 CN 112972754 A

(43) 申请公布日 2021.06.18

(73) 专利权人 苏州微尺度科技有限公司

地址 215000 江苏省苏州市高新区科技城
科灵路78号5号楼101

(72) 发明人 党萌

(74) 专利代理机构 北京超凡宏宇专利代理事务
所(特殊普通合伙) 11463

专利代理师 付兴奇

(51) Int.Cl.

A61L 24/08 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

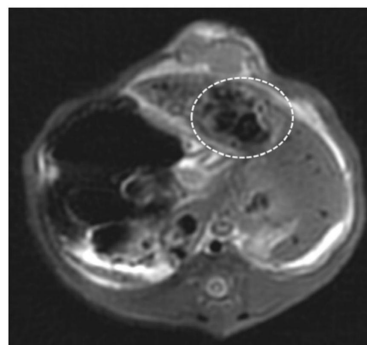
权利要求书1页 说明书8页 附图2页

(54) 发明名称

一种可视化岩藻多糖栓塞微球及其制备方法

(57) 摘要

一种可视化岩藻多糖栓塞微球及其制备方法,属于栓塞微球领域。该栓塞微球采用岩藻多糖作为主要成分,通过对岩藻多糖进行功能化的修饰改性,使其具有磁共振成像的功能。该栓塞剂的成本低廉,能够替代现有国内外昂贵的栓塞微球产品。



1. 一种可医学成像的栓塞剂的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括:

步骤一:制备功能化的岩藻多糖;

将岩藻多糖溶解在碱性水溶液中,配制成岩藻多糖水溶液;然后加入丙烯酸、经过羧基化四氧化三铁纳米颗粒;通过升温、搅拌获得不饱和键修饰的磁性岩藻多糖水溶液,通过有机试剂沉淀后经洗涤、干燥,得到功能化的磁性岩藻多糖;

步骤二:配制分散相和连续相;

将所述功能化的磁性岩藻多糖溶解在水中,得到磁性岩藻多糖水溶液、并向其中均匀地分散2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸,得到分散相;将具有乳化剂的植物油混合,得到连续相;

步骤三:栓塞剂的制备;

通过惰性气体使所述分散相被加压穿过多孔膜的孔隙,而注入处于流动状态的所述连续相中,获得乳化液状态的混合相;向所述混合相中加入引发剂使丙烯酸与2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸聚合;从聚合体系中分离出微球、并分散于水中。

2. 一种可医学成像的栓塞剂的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括:

将岩藻多糖固体溶解在pH为7.8-9.0的碱性水溶液中,再向其中加入羧基修饰的四氧化三铁纳米颗粒、以及丙烯酸;升温并搅拌之后,用乙醇作为沉淀剂,经过反相沉淀、洗涤、真空干燥,得到功能化修饰的磁性岩藻多糖中间体;

于60-80℃温度水中,通过搅拌以溶解所述磁性岩藻多糖中间体,得到岩藻多糖水溶液;在室温搅拌的条件下,将2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸以均匀分散到所述岩藻多糖水溶液中,得到混合液,在所述混合液中岩藻多糖中间体的含量为5wt%至20wt%、2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸的含量为4wt%至15wt%的量;

以所述混合液作为分散相,含有1wt%至5wt%乳化剂的植物油溶液作为连续相;将分散相倒入到分散槽中,在烧杯中加入连续相并以300-800rpm的拌速度搅动连续相溶液,使连续相保持流动性;

通过氮气对所述分散相加压,使其通过不同孔径规格的膜进入到连续相中;然后取出连续相,并向连续相中加入引发剂,在50-75℃、300-800rpm的条件下搅拌6-12h,使2-丙烯酰胺基2-甲基磺酸、与修饰有不饱和双键的磁性岩藻多糖发生聚合反应;然后过滤,去除油相,依次用乙醇、水洗,将获得的微球分散于水中。

一种可视化岩藻多糖栓塞微球及其制备方法

技术领域

[0001] 本申请涉及栓塞微球领域,具体而言,涉及一种可视化岩藻多糖栓塞微球及其制备方法。

背景技术

[0002] 经导管动脉栓塞治疗(Transcatheter Arterial Chemoembolization,简称TACE)已经逐渐成为治疗无法手术切除肿瘤的优选方案。其原理是:医生在影像设备的辅助下通过微导管将栓塞剂注入到病灶部位的血管中,达到封堵病灶血管、以切断病灶部位营养供给,从而使肿瘤萎缩、坏死,最终实现治疗。

[0003] 作为TACE治疗中成败的关键,栓塞剂的选择至关重要。

[0004] 由于目前临床使用的栓塞剂本身不具有成像功能,无法评估栓塞效果,此外,栓塞微球产品的技术门槛高、品类少、可选择性小,使其价格居高不下,大大增加了患者的就医成本。

[0005] 因此,开发一种可替代目前临床使用的栓塞微球产品意义重大。

发明内容

[0006] 本申请提供了一种可视化岩藻多糖栓塞微球及其制备方法,以替代现有的栓塞产品。

[0007] 本申请是这样实现的:

[0008] 在第一方面,本申请的示例提供了一种岩藻多糖在制备栓塞剂中的应用。

[0009] 在本申请的一些示例中,上述的栓塞剂具有可磁共振成像性;可选地,栓塞剂通过岩藻多糖负载造影剂而具有可磁共振成像性;或者,岩藻多糖在栓塞剂中作为药物载体的形式存在;或者水是栓塞剂的不良溶剂,从而允许栓塞剂在水中稳定存在;可选地,栓塞剂是通过岩藻多糖负载聚合物而在水中稳定存在。

[0010] 在本申请的一些示例中,造影剂包括纵向弛豫造影剂或横向弛豫造影剂;可选地,造影剂是四氧化三铁;可选地,四氧化三铁表面修饰有用于与岩藻多糖表面的羟基结合的羧基。和/或,聚合物通过负载于岩藻多糖表面的丙烯酸和2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸聚合反应而成,并通过岩藻多糖表面的磺酸基吸附药物。

[0011] 在第二方面,本申请的示例提供了一种微球,其包括:由表面通过聚合反应形成有聚合物的岩藻多糖构成的颗粒。

[0012] 可选地,聚合物中形成有通过化学键负载于岩藻多糖的造影材料;可选地,聚合物是疏水的,进一步可选地,聚合物是疏水的且具有磺酸基团的残基。

[0013] 在本申请的一些示例中,微球包括以下一项或多项限定:第一限定、颗粒的尺寸为70至1000 μm 之间;和/或,微球中的颗粒的尺寸分布偏差在-5%至5%之间;第二限定、微球中的造影材料包括钆喷酸葡胺或四氧化三铁;可选地,在微球中,作为横向弛豫造影剂的四氧化三铁的含量为5至18wt%;第三限定、聚合物由第一反应物和第二反应物交联而成;可

选地,第一反应物包括丙烯酸,第二反应物包括2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸;第四限定、颗粒对小分子药物的10分钟吸附率可达到92%以上,可选地,小分子药物为阿霉素;第五限定、颗粒具有弹性。

[0014] 在第三方面,本申请的示例提供了一种可注入物,其包括前述的微球。

[0015] 在本申请的一些示例中,可注入物包括:药学上可接受的辅料;或者,可注入物包括:吸附于作为载体的微球的负载物,其中,负载物包括抗肿瘤药,可选地,抗肿瘤药包括阿霉素或表阿霉素;或者,可注入物为栓塞剂,并且以微球分散在水中形成水中的形式存在;或者,可注入物是缓释剂,且包括用于容纳并逐渐释放微球的包壳。

[0016] 在第四方面,本申请的示例提供了一种栓塞剂的制备方法,其包括:提供通过对岩藻多糖进行功能化改性而成的中间体,中间体具有岩藻多糖且修饰有不饱和键和造影剂;使中间体的不饱和键发生聚合反应。

[0017] 在本申请的一些示例中,使中间体的不饱和键发生聚合反应的方法包括:使中间体和聚合反应原料形成乳液、并由引发剂引发而发生交联;可选地,乳液是将中间体和聚合反应原料通过膜乳化法获得。

[0018] 在第五方面,本申请的示例提供了一种栓塞剂的制备方法。该制备方法包括:

[0019] 步骤一:制备功能化的岩藻多糖

[0020] 将岩藻多糖溶解在碱性水溶液中,配制成岩藻多糖水溶液;然后加入丙烯酸、经过羧基化四氧化三铁纳米颗粒;通过升温、搅拌获得不饱和键修饰的磁性岩藻多糖水溶液,通过有机试剂沉淀后经洗涤、干燥,得到功能化的磁性岩藻多糖;

[0021] 步骤二:配制分散相和连续相

[0022] 将功能化的磁性岩藻多糖溶解在水中,得到磁性岩藻多糖水溶液、并向其中均匀地分散2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸,得到分散相;将具有乳化剂的植物油混合,得到连续相;

[0023] 步骤三:栓塞剂的制备

[0024] 通过惰性气体使分散相被加压穿过多孔膜的孔隙,而注入处于流动状态的连续相中,获得乳液状态的混合相;向混合相中加入引发剂使丙烯酸与2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸聚合;从聚合体系中分离出微球、并分散于水中。

[0025] 在第六方面,本申请的示例提供了一种栓塞剂的制备方法。该制备方法包括:

[0026] 将岩藻多糖固体溶解在pH为7.8-9.0的碱性水溶液中,再向其中加入羧基修饰的四氧化三铁纳米颗粒、以及丙烯酸;升温并搅拌之后,用乙醇作为沉淀剂,经过反相沉淀、洗涤、真空干燥,得到功能化修饰的磁性岩藻多糖中间体;

[0027] 于60-80℃温度水中,通过搅拌以溶解磁性岩藻多糖中间体,得到岩藻多糖水溶液;在室温搅拌的条件下,将2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸以均匀分散到岩藻多糖水溶液中,得到混合液,在混合液中岩藻多糖中间体的含量为5wt%至20wt%、2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸的含量为4wt%至15wt%的量;

[0028] 以混合液作为分散相,含有1wt%至5wt%乳化剂的植物油溶液作为连续相;将分散相倒入到分散槽中,在烧杯中加入连续相并以300-800rpm的拌速度搅动连续相溶液,使连续相保持流动性;

[0029] 通过氮气对分散相加压,使其可以通过不同孔径规格的膜进入到连续相中;然后

取出连续相,并向连续相中加入引发剂,在50-75℃、300-800rpm的条件下搅拌6-12h,使2-丙烯酰胺基2-甲基磺酸、与修饰有不饱和双键的磁性岩藻多糖发生聚合反应;然后过滤,去除油相,依次用乙醇、水洗,将获得的微球分散于水中。

[0030] 在以上实现过程中,本申请实施例提供的可视化岩藻多糖栓塞微球可以进行医学成像,且能够高效地载药,且工艺简单易于实施,从而利于规模化生产。

附图说明

[0031] 为了更清楚地说明本申请实施例或现有技术中的技术方案,以下将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍。

[0032] 图1是磁性岩藻多糖栓塞微球在兔子肝脏肿瘤中的T2磁共振成像图;

[0033] 图2示出了分别为尺寸为100 μm (a),300 μm (b),500 μm (c),700 μm (d)的岩藻多糖栓塞微球的光学显微镜图片;

[0034] 图3中的(a)磁性岩藻多糖栓塞微球内部结构的扫描电镜图片,可以看出磁性岩藻多糖栓塞微球具有网状孔结构;(b)高倍的扫描电镜图片显示栓塞微球骨架内掺杂有四氧化三铁纳米颗粒;

[0035] 图4中(a)对磁性岩藻多糖栓塞微球施加压力前的照片,(b)磁性岩藻多糖栓塞微球施加20g压力后的照片,测得微球的可压缩形变达80%,(c)去除压力后岩藻多糖栓塞微球恢复球形形貌的照片。

具体实施方式

[0036] 下面将结合实施例对本申请的实施方案进行详细描述,但是本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本申请,而不应视为限制本申请的范围。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。

[0037] 以下针对本申请实施例的一种可视化岩藻多糖栓塞微球及其制备方法进行具体说明:

[0038] 目前常见的栓塞剂有聚乙烯醇微粒、海藻酸钠微球、EMG栓塞微粒球、明胶海绵微粒、载药微球等等。但是,就本申请发明人所知,目前上市的TACE微球产品都无法成像,难以评估术后的栓塞效果。因此,有必要改进现有的栓塞剂的方案。基于这样的现实需求,本申请中,发明人提出了一种具有成像功能的可视化的栓塞微球产品。

[0039] 并且,有别于上述现有的栓塞剂方案。在本申请中,选择了一种天然的高分子化合物——岩藻多糖(Fucoidan)。

[0040] 岩藻多糖是一种水溶性的硫酸杂多糖,其主要成分是L-岩藻糖和硫酸基,同时还含有半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖和葡萄糖醛酸等。现有技术中,岩藻多糖多用于制作诸如食品、饮料、啤酒、保健品等物质。并且,在这些应用中,岩藻多糖通常是以独立的形态存在于作为组合物(例如乳液)的产品中。例如,将其与其他中药材进行机械混合。本申请中,将岩藻多糖应用于栓塞微球,极大地拓展了其应用领域。

[0041] 本申请中选择岩藻多糖是基于这样的考虑:

[0042] 岩藻多糖具有良好的生物相容性以及其多种生物学功能。同时,由于岩藻多糖的

分子结构中含有大量的硫酸基(硫酸基团具有很强的电负性),因此,岩藻多糖具有非常强的药物吸附活性,从而能够高效、快速吸附带抗肿瘤药物(如阿霉素、表阿霉素)。

[0043] 此外,岩藻多糖本身就具有抗癌功能。其抗癌作用主要体现在三个方面:

[0044] (1) 抑制细胞分裂,诱导癌细胞凋亡。

[0045] (2) 抑制肿瘤血管新生,抑制癌细胞转移。

[0046] (3) 增强机体免疫力,激活免疫系统。

[0047] 因此,基于上述思考的基础上,发明人通过研究制备了一种尺寸均一、并以岩藻多糖为基材且生物相容性好的栓塞微球产品(其可以进入到末梢血管如毛细血管,从而阻断血供,实现物理栓塞)。并且,该栓塞微球产品还具有活性药物负载性能以及可视化的效果。同时,该产品还是一种水分散性良好的物质,从而有助于在水性环境中的使用。

[0048] 由于纯的岩藻多糖易溶于水、尤其是热水。因此,直接使用其将导致其在水中溶解,从而无法起到栓塞的效果。鉴于此,本申请对其进行分子结构改进,从而使得其由水溶性物质改变为非水溶性物质,并因此能够在水中稳定地存在。例如对其表面进行基团修饰,形成憎水性的表面基团结构。在本申请中,通过聚合反应(如交联)形成聚合物骨架,从而使其在水中的稳定存在特性明显提升。

[0049] 进一步地,考虑到,岩藻多糖载药的需要,希望该栓塞微球是可以吸附活性药物的(如小分子药物),并且吸附量更大可能带来更好的益处。但是,如前述所述,对其进行表面结构修饰时可能导致岩藻多糖表面的基团被“封闭”,从而可能引起载药量的下降。

[0050] 因此,结合上述使岩藻多糖在水中稳定存在的手段,本申请示例中在引入上述憎水性的表面基团结构(如聚合物骨架)的同时,还通过该方式引入了可以负载药物的基团,从而使其兼具负载药物和在水中稳定存在的特性。

[0051] 更进一步地,除此之外,还可以根据需要作其他方面的性能改进。例如,在本申请的部分示例中,基于对栓塞球的位置可获知性的需要,在栓塞球中引入造影试剂,从而实现新的栓塞球的可视化改造。其中的可视化是指:通过影像学手段(例如磁共振成像)能够进行定位。本申请中,在栓塞球中引入的是能够通过磁共振成像的影像学手段进行定位的造影剂——例如,四氧化三铁(T2造影剂),或者也可以用其他的造影剂代替(比如T1造影剂钆喷酸葡胺等)。

[0052] 因此,在部分示例中,所获得栓塞微球是一种可视、可载药,并且能够在水中稳定存在的产品。其可视化的示例可以在图1中得到公开。

[0053] 从微观上而言,本申请示例中所获得的栓塞微球的表面具有多孔结构,从而也能够实现对药物的负载(快速负载,且负载率高)。例如在一些示例中,经过验证,该栓塞微球对与阿霉素(化疗药物)的吸附率可以在10分钟内达到92%以上。吸附率 $(v) = (m_1 - m_2) / m_1 * 100\%$ 。其中, m_1 是加入的药物质量, m_2 是10分钟后没有被吸附的药物质量。

[0054] 此外,通过对其工艺的选择,该栓塞微球还具有粒径均一性。例如,通过选择膜乳化法,可以获得粒径分布小(各个微球的粒径一致性高)的栓塞微球。部分示例中,栓塞微球的粒径可以被控制在70微米至1000微米之间,示例性其粒径可以是75 μm ,100 μm ,300 μm ,500 μm 或700 μm 。在一些优化的方案中,其尺寸分布可以达到 $\pm 5\%$ 。

[0055] 不同尺寸的栓塞微球的形貌以及其尺寸的均匀性可以在图2中得以被公开。从图2中可以知道,栓塞微球具有球形的形态。在使用时,其通过导管输送到病灶,这样的形貌能

够允许其在导管的良好流动性,从而不会发生堵塞导管的情况。

[0056] 栓塞微球的微观结构可以从图3中得到展示。由图3所示,其具有网络状的多孔结构,并且该网络骨架表面具有四氧化三铁的纳米颗粒。

[0057] 栓塞微球也具有良好的分散性。这有助于其在水中分散,从而便于输送,并因此更易于达到希望进行栓塞的位置。同时,该栓塞微球还是具有弹性的,因此,其在人体血管或其他通道内的输送更加方便。例如血管在部分位置发生塌陷而使关闭缩小,或者由于血管弯曲导致内壁光滑性下降等。而由于栓塞微球具有弹性,从而可以“从容”地经过这些区域,而进入到病灶位置,进而进行栓塞。例如,由于具有弹性,因此,其能够顺利通过栓塞导管,避免堵塞导管。通过测试计算,测定磁性岩藻多糖栓塞微球的压缩变形比高达80%。压缩情况如图4所示,如图4所示,其在相对较高的压缩比下,在撤去挤压作用力后能够恢复原形。

[0058] 在本申请的一些示例中,分别选择四氧化三铁、丙烯酸以及2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸作为改性试剂,对岩藻多糖进行改性。并且,其中的四氧化三铁和丙烯酸以及2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸均以化学键的方式键合(通过化学键结合)在岩藻多糖,从而区别于简单的物理混合。

[0059] 其中,四氧化三铁(Fe_3O_4 ,其装载量例如可以在5wt%至18wt%)能够赋予栓塞微球的可视化性能。如果装载量太低会影响成像的效果;相应地,如果装载了太高则会影响丙烯酸的修饰量,从而影响后续交联。

[0060] 并且,在本申请中,四氧化三铁是表面修饰有羧基的(可以选择市售产品)。因此,该羧基修饰的四氧化三铁能够通过自身的羧基与岩藻多糖分子结构中的羟基反应,从而结合(键合)于岩藻多糖。

[0061] 其中的丙烯酸可以作为锚点或者接枝结构,从而将2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸“转接”在岩藻多糖结构上。具体而言,丙烯酸分子结构中的羧基与岩藻多糖分子结构中的羟基反应。而2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸分子结构中的不饱和键(双键),可以与丙烯酸分子结构中的不饱和键(双键)通过加成反应而发生聚合,形成聚合物骨架。该聚合物骨架还具有裸露的由2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸引入的磺酸基团,从而也可以起到吸附药物(主要是指带正电性基团的药物)的作用(制作负载药物的栓塞微球时,可以将药物和栓塞微球进行混合,从而通过静电作用吸附而实现药物的负载)。由此可以实现将2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸,通过丙烯酸键合于岩藻多糖。同时由于岩藻多糖还键合了四氧化三铁,因此,在栓塞微球中,四氧化三铁随机地分散于聚合物骨架中。

[0062] 为了便于本领域技术人员实施本申请的方案,以下就其在部分示例中的制备方法进行详述。

[0063] 在该方法中,主要采用膜乳法进行微球的制备,并且在该过程中实现聚合反应。具体而言,示例中该方法主要包括三个步骤,且分贝为:(1)不饱和键修饰的岩藻多糖大分子的制备;(2)膜乳化法分散相、连续相的配制;(3)分散相和连续相反应获得栓塞微球。显然地,前述的步骤中,步骤(1)和步骤(2)两个步骤,可以同时进行,也可以其他的顺序先后进行,并不以前述的顺序实施。换言之,本申请示例中所提出的制备方法为备料步骤、和使用所备之料进行聚合反应从而形成栓塞微球的步骤。

[0064] 其中,不饱和键修饰的岩藻多糖大分子的制备方法如下:

[0065] 将岩藻多糖按照如10至30wt%的量溶解在碱性溶液(避免后续使用的四氧化三铁

被腐蚀)中,获得第一溶液。其中碱性溶液的pH值可以大致控制在7.8至9.0之间。碱性水溶液例如可以是可溶性碳酸盐,磷酸盐水溶液,醋酸盐水溶液。可选地,可溶性盐包括但不限于碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钠,磷酸钠,磷酸氢钠和醋酸钠中的任意一种或多种。

[0066] 然后,向第一溶液中加入丙烯酸,以及羧基修饰的四氧化三铁纳米颗粒。其中,丙烯酸与岩藻多糖的物质质量比例例如为1:3至1:1,四氧化三铁的用量可以是5至18wt%。随后进行加热使温度升高(例如达到55-75℃)。持续搅拌过夜(条件例如是:速度为300-500rpm、时间为8-12小时)即可获得由不饱和键修饰且带磁性的岩藻多糖水溶液。

[0067] 在此之后可以进行纯化,将键合了丙烯酸和四氧化三铁的岩藻多糖分离。例如,以乙醇作为沉淀剂,经过反相沉淀。换言之,所获得由不饱和键修饰且带磁性的岩藻多糖是水溶性的,而其对于乙醇而言是不能醇溶的。同时,水与乙醇能够完全混溶,从而使由不饱和键修饰且带磁性的岩藻多糖从溶液体系中析出而沉淀。然后将沉淀进行洗涤(如水冲洗,将无机盐或其他非水溶性的杂质冲掉;或者,乙醇冲洗,将可能未反应掉的丙烯酸溶解而去掉),再通过真空干燥(例如,旋转蒸发)从而获得功能化修饰的磁性岩藻多糖中间体。

[0068] 膜乳法中的分散相和连续相的配制方法。

[0069] 膜乳法可以有效控制粒径的均一性。其具有更优于机械分散的方法达到理想的分散效果。从原理上而言,膜乳法(膜乳化法)是将分散相(流体,主要是液体)加压,使其透过具有所需或所设计的均等或非均等的细孔径的多孔结构(可以是多孔板、或多孔膜等,例如SPG膜),从而形成细小的液体并分散在连续相中,从而调制成乳化液。

[0070] 首先,分散相的制备方法如下:

[0071] 将前述获得的功能化修饰的磁性岩藻多糖中间体分散在水中,再通过加热(如60至80℃)、搅拌溶解,从而获得岩藻多糖水溶液(其中,功能化修饰的磁性岩藻多糖中间体的含量为5至20wt%)。再将2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸加入到该岩藻多糖水溶液中。然后经过再室温条件下的搅拌而充分混匀,从而得到分散相混合液。其中,2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸的含量为4至15%。

[0072] 其次,连续相的制备方法如下:将乳化剂分散在植物油中形成乳化的油相。其中,乳化剂的含量为1至5wt%。乳化剂的成分可以是阴离子表面活性剂或非离子表面活性剂中的一种或两者。可选地,阴离子表面活性剂包括但不限于:羧酸盐、硫酸盐和磺酸盐。或者在其他的示例中,乳化剂可以选择为硬脂酸钠,十二烷基硫酸钠盐或十二烷基苯磺酸钠。可选地,非离子表面活性剂包括但不限于:吐温20,吐温60,吐温80,F127或P123等。

[0073] 膜乳法制备乳化液的方法如下:

[0074] 将磁性岩藻多糖、2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸的含量为4至15wt%的分散相(两者共计9至35%)倒入到分散槽中;在烧杯中加入连续相,并以300-800rpm的拌速度搅动连续相,使其保持流动性。以一定的氮气(可以是其他惰性或非氧化气氛,如氩气)压力(例如,0.01MPa-0.1MPa)对分散相加压,使其可以通过不同孔径规格的膜进入到连续相中,静置适当时间后取出分散相和连续相的乳化的混合液。

[0075] 聚合反应制备栓塞微球的方法如下:

[0076] 向所制备的乳化的混合液中加入引发剂,然后在搅拌(条件例如是:速度300-800rpm;时间6-12h)的条件下,同步通过加热(如50-75℃)进行聚合反应。其中的引发剂例如可以是氧化-还原类物质,如硫酸铵和亚硫酸氢钠。或者,引发剂也可以采用AIBN/偶氮二

异丁腈。在聚合反应中,主要是丙烯酸和2-丙烯酰胺基-2-甲基磺酸发生共聚,形成共聚物(例如形成了交联网络)。其中,聚合反应是丙烯酸之间的聚合以及丙烯酸和2-丙烯酰胺基-2-甲基磺酸的聚合,其中丙烯酸之间的聚合是形成交联网络的主要形式(丙烯酸修饰的岩藻多糖),丙烯酸和2-丙烯酰胺基-2-甲基磺酸的聚合是为了修饰磺酸基团。

[0077] 聚合反应之后进行分离纯化。例如,将聚合反应体系进行过滤,去除其中的油相。反应体系中的液体物质(包括水、油相)被滤掉,获得固体用乙醇洗涤(如冲洗三次)、水洗(如冲洗一次),从而得到微球。将所得的微球分散在水中,得到在水中稳定存在且尺寸均一的可视化岩藻多糖栓塞微球产品。

[0078] 通过实施本申请示例中的上述可视化岩藻多糖栓塞微球及其制备方法,经过对方法的适当选择和调整,可以获得下述一些效果:

[0079] (1) 目前上市的栓塞微球产品都无法成像,难以评估TACE治疗后的栓塞效果。本申请制备的可视化岩藻多糖产品可以在术后通过磁共振成像评估微球的栓塞效果。

[0080] (2) 本申请选用的岩藻多糖材料生物相容性好,且本身又具有抗肿瘤效果,是非常理想的栓塞微球材料。

[0081] (3) 目前上市的栓塞微球产品品类少,价格昂贵。本申请以岩藻多糖为基材,制备的新型可视化可载药栓塞微球产品,有望替代临床上在用的栓塞微球产品,降低患者的就医成本。

[0082] (4) 本申请制备的岩藻多糖栓塞微球产品尺寸均一(粒径范围可以在100-1000微米范围调控)、分散性好、具有较大的弹性以及快速高效装载药物的特点,从而填补了岩藻多糖栓塞微球的空白。

[0083] (5) 本申请所用的膜乳化法可以对微球的尺寸精准控制,并且操作简单,制备成本低,可以规模化生产。

[0084] 以下结合实施例对本申请作进一步的详细描述。

[0085] 实施例1

[0086] 膜乳化法制备可视化岩藻多糖栓塞微球,包括如下步骤:

[0087] 步骤一:功能化岩藻多糖大分子的制备:

[0088] 将50g岩藻多糖固体溶解于150ml pH=8.0的碳酸钠水溶液中,配置成质量浓度25%的岩藻多糖水溶液;然后向该体系中加入10ml丙烯酸和0.2g羧基修饰的四氧化三铁纳米颗粒,将上述体系温度升高到65℃,400rpm搅拌10h,即可得到不饱和键和四氧化三铁修饰的岩藻多糖;最后用乙醇作为沉淀剂,经过反相沉淀,洗涤,真空干燥得到功能化的磁性岩藻多糖中间体。

[0089] 步骤二:膜乳化法分散相的配制:

[0090] 取10g步骤将步骤一中的不饱和键修饰的岩藻多糖溶解于30ml水中,70℃搅拌,300rpm搅拌均匀,得到质量分数为25%的岩藻多糖水溶液;将1g的2-丙烯酰胺基-2-甲基丙磺酸加入到上述体系,室温搅拌均匀,得到用于膜乳化法的分散相混合液。

[0091] 步骤三:栓塞微球的制备:

[0092] 向50ml植物油中加入1g的F127混合均匀作为连续相;将步骤二中的分散相,倒入到分散槽中,然后以300rpm的搅拌速度搅动连续相溶液,保持连续相的流动性。

[0093] 以0.05MPa的氮气压力对分散相加压,使其通过孔径为100微米的膜进入到连续相

中,30min后取出连续相。

[0094] 向连续相中加入0.5g偶氮二异丁腈,60℃,500rpm搅拌6h,然后过滤,去除油相,乙醇和水洗涤,得到尺寸为150微米的可视化岩藻多糖栓塞微球产品。

[0095] 实施例2

[0096] 膜乳化法制备可视化岩藻多糖栓塞微球,包括如下步骤:

[0097] 步骤一:功能化岩藻多糖大分子的制备:

[0098] 将50g岩藻多糖固体溶解于150ml的pH=8.0的碳酸钠水液中,配置成质量浓度25%的岩藻多糖水溶液;然后向该体系中加入10ml丙烯酸和0.6g羧基修饰的四氧化三铁纳米颗粒。

[0099] 将上述体系温度升高到65℃,400rpm搅拌10h,即可得到不饱和键修饰的岩藻多糖水溶液;最后用乙醇作为沉淀剂,经过反相沉淀,洗涤,真空干燥得到功能化的磁性岩藻多糖中间体。

[0100] 步骤二:膜乳化法分散相的配制

[0101] 取10g步骤将步骤一中的不饱和键修饰的岩藻多糖溶解于30ml水中,70℃搅拌,300rpm搅拌均匀,得到质量分数为25%的岩藻多糖水溶液;将1g的2-丙烯酰胺基2-甲基丙磺酸加入到上述体系,室温搅拌均匀,得到用于膜乳化法的分散相混合液。

[0102] 步骤三:栓塞微球的制备:

[0103] 向50ml植物油中加入1g的F127混合均匀作为连续相;

[0104] 将步骤二中的分散相倒入到分散槽中后以300rpm的搅拌速度搅动连续相溶液,保持连续相的流动性。

[0105] 以0.05MPa的氮气压力对分散相加压,使其通过孔径为250微米的膜进入到连续相中。30min后取出连续相,向连续相中加入引发剂,60℃,500rpm搅拌6h,然后过滤,去除油相,乙醇和水洗涤,得到尺寸为300微米的可视化岩藻多糖栓塞微球产品。

[0106] 以上所述仅为本申请的优选实施例而已,并不用于限制本申请,对于本领域的技术人员来说,本申请可以有各种更改和变化。凡在本申请的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本申请的保护范围之内。

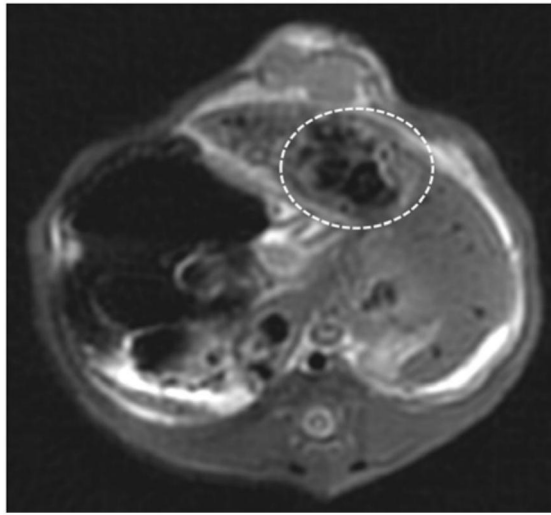


图1

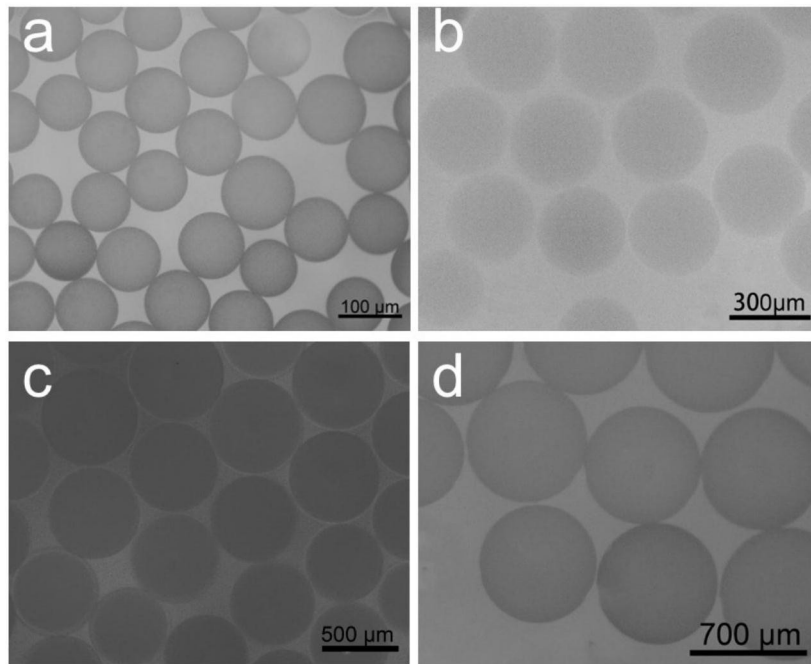


图2

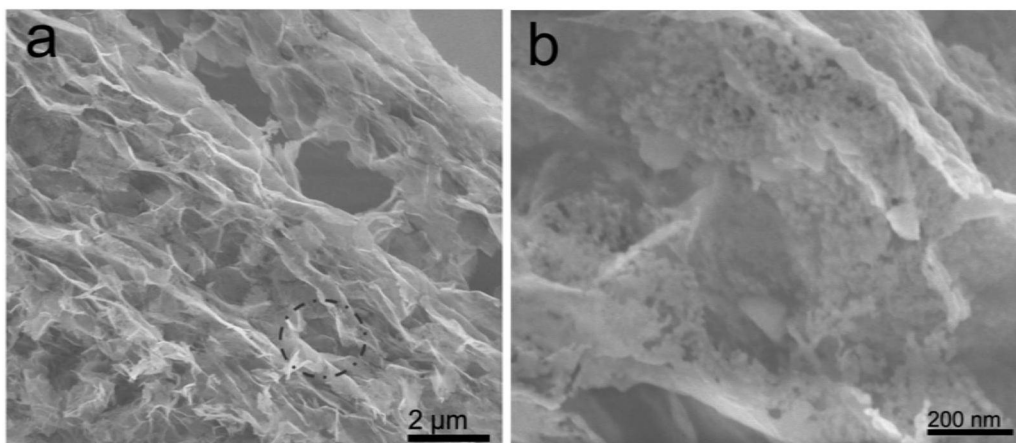


图3

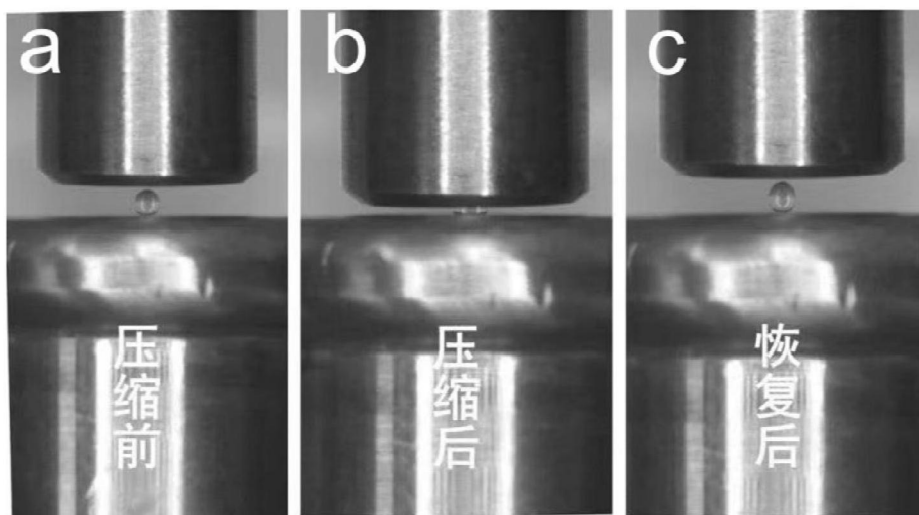


图4