

一种血管栓塞剂及其制备方法与应用

本申请要求于 2022 年 8 月 24 日提交中国专利局、申请号为 202211019192.1、发明名称为“一种血管栓塞剂及其制备方法与应用”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

5 技术领域

本申请涉及血管栓塞剂技术领域，尤其涉及一种血管栓塞剂及其制备方法与应用。

背景技术

10 血管栓塞治疗由于其创伤小、重复性高、见效快等优点，已成为临床上治疗血管性病变和肿瘤性病变的有效手段，尤其是针对出血性病变、血管畸形、动脉瘤和巴塞罗那分期（Barcelona Clinic Liver Cancer）中期的原发性肝癌。根据物理性状，可将当前临床使用的栓塞材料分为固体栓塞材料和液体栓塞材料。固体栓塞材料主要包括弹簧圈、明胶海绵颗粒和聚乙烯醇微球等。液体栓
15 塞材料主要包括氰基丙烯酸丁酯（N-butyl-cyanoacrylate, nBCA）、Onyx（主要成分乙烯-乙醇共聚物和二甲基亚砷）和碘化油等。

 弹簧圈在填塞过程中既易引起血管破裂，又会因血管过度扭曲而无法输送至目标部位。明胶海绵颗粒易降解，导致血管再通。聚乙烯醇微球和明胶海绵颗粒均易发生团聚，从而很难达到微血管。nBCA 遇到血液迅速发生聚合反应，
20 形成栓塞。然而，反应产物弥散性差，易与导管粘附在一起，给患者带来较大的危险。Onyx 无法降解，易导致局部慢性炎症和（或）机体排斥反应。碘化油流动性较强，易导致血管再通、栓塞效果不佳，而且无法有效地装载和缓释药物。此外，大部分栓塞剂与显影剂无法紧密交联，术中或术后容易出现栓塞剂和显影剂分离，无法有效监测栓塞剂的位置，导致栓塞不完全或异位栓塞。

25

发明内容

 本发明的目的在于克服上述现有技术的不足之处而提供一种血管栓塞剂及其制备方法与应用，所述血管栓塞剂在血管内具有稳定的机械性能，出色的生物相容性，良好的弥散性，易输送至微血管以及形状复杂的靶血管，不粘管，

-2-

可有效地装载药物。所述血管栓塞剂与显影剂紧密交联,不会产生影像学伪影。

为实现上述目的,本发明所采取的技术方案为:

一种血管栓塞剂的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 将 1,2-二硫戊环类化合物、多酚类化合物、生物碱溶解于有机溶剂
5 A 中,得到混合溶液 A;

(2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 70 °C 以上的环境中反应 5~12h, 得到混合溶液 B;

(3) 将所述混合溶液 B 冷却至室温, 向其中加入有机溶剂 B 进行稀释, 得到所述血管栓塞剂。

10 1,2-二硫戊环类化合物与多酚类化合物可通过迈克尔加成反应将 1,2-二硫戊环类化合物接枝到多酚类化合物的苯环上, 形成 C-S 键, 1,2-二硫戊环类化合物上的羧基等基团能与多酚类化合物的酚羟基、羧基或者氨基形成氢键; 另外, 生物碱既可以中和体系中多余的氢离子, 降低产物的细胞毒性、避免产物刺激血管壁, 又能通过氢键的作用与 1,2-二硫戊环类化合物和多酚类化合物增
15 强凝胶的交联密度, 提高栓塞效果。将所述血管栓塞剂注射到生理液(如血液等) 以及水溶液中, 可以快速形成凝胶。

优选地, 所述有机溶剂 A、有机溶剂 B 分别为二甲基亚砜 (DMSO)、乙醇中的至少一种, 所述有机溶剂 A 和有机溶剂 B 相同或不同。进一步优选地, 所述有机溶剂 A 和有机溶剂 B 为二甲基亚砜, 与其他有机溶剂相比, 二甲基
20 亚砜对血管的刺激更小。

优选地, 所述步骤 (1) 中, 1,2-二硫戊环类化合物、多酚类化合物、生物碱的质量比为 (0.05~1): (0.0001~1): (0.01~1); 所述有机溶剂 A 与混合溶液 A 的质量比为 (2~4): 10; 所述步骤 (3) 中, 有机溶剂 B 与血管栓塞剂的质量比为 (1~5.8): 10。通过对各成分的配比作上述优选, 可以保证反应能够充
25 分进行, 并且制备的血管栓塞剂具有良好的栓塞效果。

优选地, 所述步骤 (1) 中, 1,2-二硫戊环类化合物、多酚类化合物、生物碱的质量比为 0.6: 0.05: 0.3。在满足上述配比的情况下, 制备的血管栓塞剂可快速固化, 不易粘管, 具有优良的操作性, 并且具有较好的机械性能, 可以对血管形成良好的堵塞作用。

-3-

优选地，所述步骤（2）中，混合溶液 A 在 90 °C 下反应 10 h，在上述条件下制备的反应产物具有稳定的机械性能、较低的粘度和合适的成胶时间等特点，并且反应效率高。

5 优选地，所述 1,2-二硫戊环类化合物为硫辛酸、芦笋酸、二硫吡咯酮类抗生素、kottamide E 中的至少一种；所述多酚类化合物为单宁酸、没食子酸、咖啡酸、儿茶酚、多巴胺、聚多巴胺、白藜芦醇、槲皮素、姜黄素、绿原酸、异黄酮、花青素、可可多酚、柠檬黄素、儿茶素、芸香苷中的至少一种；所述生物碱为氨丁三醇、麻黄碱、益母草碱、金鸡纳碱中的至少一种。

10 进一步优选地，所述 1,2-二硫戊环类化合物为硫辛酸，所述多酚类化合物为单宁酸，所述生物碱为氨丁三醇。上述成分具有良好的生物相容性，并且反应效率高，具有较高的经济效益。

15 优选地，所述步骤（3）中，稀释后，加入显影剂，所述显影剂的加入量为血管栓塞剂质量的 10 wt%~80 wt%；所述显影剂为熔点在 35 °C 以下的液态金属或钽粉微颗粒。加入上述显影剂可以得到不透 X 射线的血管栓塞剂，有利于手术中和术后检测血管栓塞剂的位置。

20 进一步优选地，所述显影剂的加入量为血管栓塞剂的 30 wt%，所述显影剂为镓铟合金。所述显影剂能通过静电作用或螯合作用与 1,2-二硫戊环类化合物和多酚类化合物的反应产物牢固且稳定的结合，在使用或者长时间放置过程中不会和栓塞剂发生脱离。因此能在手术过程中和手术后对血管栓塞剂实现精准定位。

此外，本发明还公开了一种由上述方法制备而成的血管栓塞剂，所述血管栓塞剂在制备药物载体中的应用，并且本发明还公开了所述血管栓塞剂在人体各脏器动静脉出血性病变、动脉瘤、动静脉畸形以及装载化疗药物/靶向药物/免疫抑制剂后用于肿瘤的化疗栓塞治疗中的应用。

25 相比于现有技术，本发明的有益效果为：

（1）本发明以 1,2-二硫戊环类化合物、多酚类化合物、生物碱为主要原料制备的血管栓塞剂在注射入生理液（如血液等）或水溶液中后具有适中的固化时间以及粘度，操作性较好，凝胶不易粘管，易于栓塞手术后拔管。

（2）本发明所述血管栓塞剂固化后具有较好的机械强度和栓塞压力，栓

塞效果优异。

(3) 本发明选用的制备原料具有良好的生物相容性, 制备的血管栓塞剂具有优异的弥散性, 可弥散至微血管和形状复杂的靶血管。

5 (4) 本发明将能通过静电作用或整合作用与 1,2-二硫戊环类化合物和酚类化合物的反应产物结合的液态金属或钽粉微颗粒作为显影剂。不仅有利于术中监测栓塞剂的位置, 而且减轻了影像学伪影, 有利于介入术后的疗效监测。

(5) 本发明所述血管栓塞剂可适用于治疗人体各脏器出血性病变、动脉瘤、动静脉畸形, 用于良恶性肿瘤的供血动脉栓塞, 以及有效装载及缓释化疗药物 (如阿霉素、顺铂、卡铂、洛铂、雷替曲塞、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、伊立替康、博来霉素、长春西汀中的至少一种)、靶向药物 (如索拉菲尼 (sorafenib)、仑伐替尼 (lenvatinib)、瑞戈非尼 (regorafenib)、卡博替尼 (cabozantinib)、阿帕替尼、安罗替尼中的至少一种) 以及免疫抑制剂 (如阿替利珠单抗 (atezolizumab), 可瑞达 (keytruda)、纳武利尤单抗 (nivolumab)、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗中的至少一种) 等后用于多种恶性肿瘤的化疗栓塞

10 15 治疗。

附图说明

图 1 为以 1,2-二硫戊环类化合物和多酚类化合物为主要原料制备血管栓塞剂的示意图;

图 2 为以硫辛酸和单宁酸为主要原料制备血管栓塞剂的示意图;

20 图 3 为硫辛酸和聚 (硫辛酸-单宁酸) 的拉曼光谱图;

图 4 为栓塞剂注射压力测试图, 其中, A 为测试示意图, B 为不同栓塞剂在 1.7 F 微导管中的测试结果图, C 为不同导管规格图, D 为 PLA-TA-Tro-Ga 栓塞剂在不同导管中的注射压力测试结果图;

图 5 为体外栓塞压力测试图, 其中, A 为测试示意图, B 为不同栓塞剂的

25 测试结果图;

图 6 为生物相容性测试结果图, 其中, A 为不同实验组溶血照片, B 为溶血率测试结果图, C 为 L929 细胞与不同栓塞剂共同孵育后的活/死细胞染色图, D 为细胞存活率测试图;

图 7 为体外药物释放曲线图, A~C 分别为装载阿霉素、索拉菲尼、阿替

利珠单抗的释放曲线图；

图 8 为体内外 X 光成像图，其中，A 为装有血管栓塞剂的注射器的 X 光成像图，B 为含有血管栓塞剂的兔耳动脉及分支血管的 X 光成像图，C 为含有血管栓塞剂的肾动脉及分支血管的 X 光成像图；

5 图 9 为兔肾动脉和肾实质栓塞前后对比图，其中，A 为兔肾动脉栓塞前后光学图，B 为兔肾动脉栓塞前后彩色多普勒超声成像图，C 为肾实质栓塞前后二维灰阶超声成像图，D 为肾实质栓塞前后彩色多普勒超声成像图；

 图 10 为兔股动脉栓塞前后对比图，其中，A 为兔股动脉栓塞前光学图，
10 B 为兔股动脉栓塞前彩色多普勒超声成像图，C 为兔股动脉栓塞后光学图，D
 为兔股动脉栓塞后彩色多普勒超声成像图；

 图 11 为实施例 3 的制备示意图；

 图 12 为实施例 4 的制备示意图；

 图 13 为实施例 5 的制备示意图；

 图 14 为实施例 6 的制备示意图；

15 图 15 为实施例 7 的制备示意图；

 图 16 为实施例 8 的制备示意图；

 图 17 为实施例 9 的制备示意图；

 图 18 为实施例 10 的制备示意图；

 图 19 为实施例 11 的制备示意图；

20 图 20 为实施例 12 的制备示意图；

 图 21 为实施例 13 的制备示意图；

 图 22 为实施例 14 的制备示意图；

 图 23 为实施例 15 的制备示意图；

 图 24 为实施例 16 的制备示意图；

25 图 25 为实施例 17 的制备示意图。

具体实施方式

为更好地说明本发明的目的、技术方案和优点，下面将结合附图和具体实

施例对本发明作进一步说明。

实施例 1

本发明所述血管栓塞剂的制备方法的一种实施例，本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下，各成分的质量比如表 1 所示：

- 5
- (1) 将不同质量配比的硫辛酸、单宁酸、氨丁三醇粉末溶解于 DMSO 中，得到混合溶液 A；
- (2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h，得到混合溶液 B；
- (3) 将混合溶液 B 冷却至室温，加入 DMSO 稀释，得到所述血管栓塞剂，记为 PLA-TA-Tro（DMSO）。
- 10
- 将所述 PLA-TA-Tro（DMSO）与模拟生理液混合，形成 PLA-TA-Tro 水凝胶，记为 PLA-TA-Tro（Gel）。

图 1 为以 1,2-二硫戊环类化合物和多酚类化合物为主要原料制备血管栓塞剂的示意图；图 2 为以硫辛酸和单宁酸为主要原料制备血管栓塞剂的示意图，从图中可以看到，硫辛酸和单宁酸通过迈克尔加成反应生成含 C-S 共价键以及氢键的化合物，与生物碱、DMSO 组成本发明所述血管栓塞剂，将所述血管

15

栓塞剂注射入生理液（如血液等）或水中，PLA-TA-Tro（DMSO）能在疏水作用等作用的驱动下形成致密的三维交联网络，形成 PLA-TA-Tro（Gel）。

对不同原料配比下制备的 PLA-TA-Tro（DMSO）的固化时间，PLA-TA-Tro（Gel）的 pH 值、粘度、储能模量进行测试，测试结果如表 1 所示。

20

表 1

项目	硫辛酸 (g)	单宁酸 (g)	氨丁三醇 (g)	DMSO (g)		pH	固化时间 (min)	粘度 (mPa·s)	储能模量 (kPa)
				步骤 (1)	步骤 (3)				
样品 1	1.2	0.05	0	0.5	1.0	3.8	5.0	320	490
样品 2	1.2	0.05	0.2	0.5	1.0	5.0	5.5	310	481
样品 3	1.2	0.05	0.4	0.5	1.0	5.6	6.3	311	479
样品 4	1.2	0.05	0.6	0.5	1.0	6.3	7.0	324	460
样品 5	1.2	0.05	0.8	0.5	1.0	7.1	——	——	——

样品 6	1.2	0.10	0	0.5	1.0	3.6	4.4	335	520
样品 7	1.2	0.10	0.2	0.5	1.0	4.9	4.9	356	516
样品 8	1.2	0.10	0.4	0.5	1.0	5.4	7.1	340	514
样品 9	1.2	0.10	0.6	0.5	1.0	6.2	8.0	320	509
样品 10	1.2	0.10	0.8	0.5	1.0	7.2	—	—	—
样品 11	1.2	0.15	0	0.5	1.0	3.4	3.4	410	520
样品 12	1.2	0.15	0.2	0.5	1.0	4.6	4.3	401	516
样品 13	1.2	0.15	0.4	0.5	1.0	5.2	5.1	399	514
样品 14	1.2	0.15	0.6	0.5	1.0	6.1	6.2	388	509
样品 15	1.2	0.15	0.8	0.5	1.0	7.1	—	—	—
样品 16	1.2	0.20	0	0.5	1.0	3.0	3.3	450	560
样品 17	1.2	0.20	0.2	0.5	1.0	4.5	4.1	446	546
样品 18	1.2	0.20	0.4	0.5	1.0	5.2	4.8	441	544
样品 19	1.2	0.20	0.6	0.5	1.0	5.4	6.6	440	536
样品 20	1.2	0.20	0.8	0.5	1.0	5.5	—	—	—
样品 21	1.2	0.10	0.6	0.5	1.5	6.2	7.9	200	489
样品 22	1.2	0.10	0.6	0.5	2.0	6.3	9.8	100	470
样品 23	1.2	0.10	0.6	0.5	2.5	6.1	10.2	89	355
样品 24	1.2	0.10	0.6	0.5	3.0	6.2	12.5	78	236
样品 25	1.2	0.10	0.6	0.5	3.5	6.3	—	—	—

备注：样品 5、10、15、20 中由于氨丁三醇浓度过高，其与聚硫辛酸上的羧基形成较强的静电作用，阻止了聚合物之间氢键的形成，导致无法成胶，用“—”表示。样品 25 中 DMSO 浓度过高，聚合物的浓度及相互作用力显著下降，导致其无法通过氢键交联成胶，用“—”表示。

5 由表 1 可知，样品 22 具有最优的综合性能，PLA-TA-Tro（DMSO）具有适中的固化时间，PLA-TA-Tro（Gel）具有合适的粘度，所述血管栓塞剂的可操作性、使用性较好，不易粘管，栓塞后易拔管。

图 3 为硫辛酸单体和样品 22 血管栓塞剂（硫辛酸和聚（硫辛酸-单宁酸））

的拉曼光谱图, 其中, 510 cm^{-1} 对应 S-S 键, 676 cm^{-1} 处对应 C-S 键。该结果表明 1,2-二硫戊环类化合物与多酚类化合物接枝成功。

实施例 2

本发明所述血管栓塞剂的制备方法的一种实施例, 本实施例所述血管栓塞剂的制备方法为: 将实施例 1 中样品 22 所述血管栓塞剂 PLA-TA-Tro (DMSO) 与镓铟锡合金按不同配比混合, 得到血管栓塞剂 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO), 两种成分的配比如表 2 所示。将所述 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO) 注射至模拟生理液 (即 1 L 的去离子水中加入 8.035 g 氯化钠、0.355 g 碳酸氢钠、0.225 g 氯化钾、0.231 g 磷酸氢二钾、0.311 g 六水合氯化镁、39 mL 1 M 盐酸、0.292 g 氯化钙、0.072 g 硫酸钠和 6.118 g 氮丁三醇) 中, 形成 PLA-TA-Tro-Ga 水凝胶, 记为 PLA-TA-Tro-Ga (Gel)。

对不同原料配比下制备的 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO) 的固化时间, PLA-TA-Tro-Ga (Gel) 的粘度、储能模量以及 CT 值进行测试, 测试结果如表 2 所示。

表 2

项目	PLA-TA-Tro (DMSO) (g)	镓铟锡 合金(g)	固化时间 (min)	粘度 (mPa·s)	储能模 量 (kPa)	CT 值 (Hu)
样品 26	10	0	11	50	430	20
样品 27	9	1	10.5	61	445	300
样品 28	8	2	10	68	450	500
样品 29	7	3	9	75	465	1100
样品 30	6	4	18	90	320	1200
样品 31	5	5	23	79	300	1350
样品 32	4	6	26	67	178	1500
样品 33	3	7	31	55	105	1550

样品 34	2	8	40	40	50	1690
样品 35	1	9	——	——	——	2000

备注：样品 35 中液态金属浓度过高，聚合物的浓度及相互作用力显著下降，导致其无法通过氢键交联成胶，用“—”表示。

由表 2 可知，当显影剂的加入量为所述血管栓塞剂 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO) 质量的 30 wt%时，具有最优的综合性能。PLA-TA-Tro-Ga (DMSO) 的固化时间为 9 min，形成的 PLA-TA-Tro-Ga (Gel) 的粘度适中，并且还具

5 极高的储能模量，栓塞效果优异，而且 CT 值可达 1000 Hu，治疗过程中易于追踪。

以下性能测试实验中使用的 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO) 均为样品 32 所述血管栓塞剂 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)。

10 栓塞剂的注射压力测试：将 1 mL 螺口注射器按图 4A 放置在自制的测试仪器上，注射器上端跟上压板接触，下端被夹具垂直固定并连接不同规格的导管。1) 分别将 1 mL PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)、Onyx、碘化油、生理盐水添加到注射器内，下端连接 1.7 F 微导管；然后，使用上压板匀速地(流量:2 mL/min)按压注射器，同时记录上压板压力的变化。结果如图 4B 所示，碘化油、

15 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)、Onyx、生理盐水的注射压力依次降低，说明 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)的注射还是较为容易的。2) 将 1 mL PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)添加到注射器内，下端连接不同规格的导管（图 4C）；然后，使用上压板匀速地（流量：2 mL/min）按压注射器，同时记录上压板压力的变化，结果如图 4D 所示，注射压力随着微导管直径的增加而降低。综上，

20 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)容易通过导管被注射，具有优良的使用性能。

体外栓塞实验：将注射泵、注射器、压力计、猪的主动脉（内径：6 mm）、聚二甲基硅氧烷（Polydimethylsiloxane, PDMS）管道（内径：6 mm）按照图 5A 连接，并在整个管道内充满 37 °C的抗凝血液，再将猪的主动脉和 PDMS 管道浸泡在 37 °C的抗凝血液中。随后，分别将 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO) (1

25 mL)、Onyx (1 mL)、弹簧圈（1 枚，6 mm*6 mm）通过 5 F 微导管（内径：1.7 mm）注入猪主动脉内。取出导管后(血管栓塞剂已形成凝胶)，以 80 mL/min

的流量推送抗凝血液直至血管栓塞剂凝胶 PLA-TA-Tro-Ga (Gel) 从血管中排出, 同时利用压力表记录体系压力的变化, 最大值记为栓塞剂的栓塞压力。由图 5B 可知, 相对于弹簧圈和 Onyx, PLA-TA-Tro-Ga (Gel) 具有更大的栓塞压力, 能有利于栓塞具有较大血压的动脉血管。

5 溶血实验: 通过离心 (200×g, 10 min) 收集兔全血红细胞, 用生理盐水稀释至 5%(v/v)。分别将 50 μL PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)、PLA-TA-Tro (DMSO)、DMSO、生理盐水 (阴性对照) 和去离子水 (阳性对照) 加到 1 mL 上述红细胞溶液中, 并在 37°C 孵育 24 h。将红细胞悬液离心 (500×g, 15 min) 后, 将上层清液转移到 96 孔板, 使用酶标仪测试溶液在 540 nm 处的吸光度。溶血率
10 计算如下: 溶血率 (%) = (As-An) / (Ad-An) × 100% (As、An 和 Ad 分别为样品、生理盐水和去离子水组的吸光度)。为保证数据的可靠性, 每组实验重复 3 次。结果如图 6 所示, PLA-TA-Tro-Ga (DMSO) 溶血率小于 5%, 满足生物材料的使用要求。

细胞毒性实验: 将 L929 细胞加入 12 孔板 (25000 个/孔), 并在 37 °C 培
15 育箱孵育 12 h。然后, 分别将 50 mg PLA-TA-Tro-Ga (Gel)、PLA-TA-Tro (Gel)、Ga 加入含有细胞的孔中, 将不添加任何材料的组作为阳性对照。孵育 24 h 后, 用活/死细胞染色法评估细胞活力。为保证数据的可靠性, 每组实验重复 3 次。结果如图 6 所示, 所有组别的细胞存活率均大于 98%, 且细胞呈现正常铺展的梭形。该结果说明, 凝胶无细胞毒性, 具有良好的细胞生物相容性。

20 阿霉素缓释能力: 测定阿霉素溶液的紫外-可见光谱, 将最大吸光度所对应的波长值 (480 nm) 作为其特征波长。配置不同浓度的阿霉素溶液, 并测试它们在 480 nm 波长下的吸光度, 绘制吸光度-浓度标准曲线。将 10 mg 阿霉素溶解于 2 mL PLA-TA-Tro-Ga (DMSO) 中, 于 37°C 条件下孵育 24 h 后, 将上述溶液注射于 20 mL 的磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 中。在设置的时间点取 200 μL
25 上清液, 测试其在 480 nm 波长下的吸光度, 根据吸光度-浓度标准曲线计算出溶液里阿霉素的浓度。将载有阿霉素的碘化油作为对照实验。结果如图 7A 所示, PLA-TA-Tro-Ga(Gel) 可以缓慢地释放阿霉素, 在第 35 天才达到近 100% 的释放, 而碘化油在第 3 天就达到了近 100% 的释放。该结果表明, 本发明所述

血管栓塞剂可以负载阿霉素等化疗药物，并具有良好的缓释效果。

索拉菲尼释放曲线：测定索拉菲尼溶液的紫外-可见光谱，将最大吸光度所对应的波长值（265 nm）作为其特征波长。配置不同浓度的索拉菲尼溶液，并测试它们在 265 nm 波长下的吸光度，绘制吸光度-浓度标准曲线。然后，将
5 200 mg 索拉菲尼溶解于 2 mL PLA-TA-Tro-Ga (DMSO) 中，于 37 °C 条件下孵育 24 h 后，将上述溶液注射于 20 mL 的磷酸缓冲盐溶液（PBS）中，特定时间点取 200 μ L 上清液，测试其 265 nm 吸光度，根据吸光度-浓度标准曲线计算出溶液里索拉菲尼的浓度。将载有索拉菲尼的碘化油作为对照实验。结果如图 7B 所示，PLA-TA-Tro-Ga (Gel) 能缓慢地释放阿霉素，在第 21 天才达到近 100%
10 的释放，而碘化油在第 3 天就达到了近 100% 的释放。上述结果表明，本发明所述血管栓塞剂对索拉菲尼等靶向药物也具有良好的缓释效果。

阿替利珠单抗释放曲线：采用酶联免疫吸附实验（Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA, R&D, DY1086）试剂盒测定单抗的浓度。利用酶标仪检测试剂盒内标准品在 450 nm 处的吸光度，绘制吸光度-浓度标准曲线。
15 分别将 0.1 μ g 程序性细胞死亡蛋白 1（Programmed cell death protein 1, PD-1）依次加入 96 孔板中。取 60 mg 阿替利珠单抗溶解于 2 mL PLA-TA-Tro-Ga (DMSO) 中，于 37°C 条件下孵育 24 h 后，将上述装载阿替利珠单抗的混合溶液注射于 20 mL 的磷酸缓冲盐溶液（PBS）中。在设置的时间点取 200 μ L 上清液并用 PBS 稀释 1000 倍，再将 500 μ L 上述稀释溶液加入装有 PD-1 蛋白的 96
20 孔板中。随后，加入 Peroxidase Affinipure Goat Anti-human IgG 二抗，利用 3,3',5,5'-四甲基联苯胺（3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine, TMB）染色。最后利用酶标仪于 450 nm 处读取吸光度，再根据吸光度-浓度标准曲线计算出溶液里阿替利珠单抗的浓度。将载有阿替利珠单抗的碘化油作为对照实验。结果如图 7C 所示，PLA-TA-Tro-Ga (Gel) 能缓慢地释放阿替利珠单抗，在第 25 天才达到
25 近 100% 的释放，而碘化油在第 3 天就达到了近 100% 的释放。上述结果表明，本发明所述血管栓塞剂可以负载阿替利珠单抗等免疫抑制剂，并且具有良好的药物缓释性能。

体外 X 光成像实验：使用 1 mL 注射器抽取 1 mL PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)

进行 X 光成像, 如图 8A 所示, PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)X 线下呈均匀一致高密度像、无伪影。

体内 X 光成像实验: 利用注射器分别向兔耳动脉和肾动脉分别注入 1 mL 和 1.5 mL PLA-TA-Tro-Ga (DMSO), 在 X 线下可以清楚地看到充满动脉和分支血管的 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO), 且无伪影 (图 8B、8C)。

兔肾动脉栓塞实验: 将实验兔全麻、固定、消毒铺巾后, 沿着正中腹部切开皮肤、肌肉、筋膜, 逐层钝性分离出肾动脉, 并用彩色多普勒超声仪对其进行成像观察。随后, 向肾动脉注入 1.5 mL PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)。1 分钟后, 将针头拔出, 针头未见凝胶粘连, 穿刺点未见出血。说明该液体栓塞剂不粘管。随后, 用彩色多普勒超声仪对栓塞部位进行成像观察。如图 9 所示, 栓塞后, 肾动脉血流信号消失, 肾实质内多发散在高回声。该结果说明 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)凝胶后能成功栓塞实验兔的肾动脉。

兔股动脉栓塞: 实验兔全麻、固定、左侧腹股沟区消毒铺巾后, 切开皮肤及肌肉, 逐层钝性分离出股动脉, 并用彩色多普勒超声仪对其进行成像观察。随后, 向股动脉内注入 1 mL PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)。1 分钟后, 将针头拔出, 针头未见凝胶粘连, 穿刺点未见出血, 说明该液体栓塞剂不粘管。随后, 用彩色多普勒超声仪对栓塞部位进行成像观察。如图 10 所示, 栓塞后, 股动脉血流信号消失。该结果说明 PLA-TA-Tro-Ga (DMSO)凝胶后能成功栓塞实验兔的股动脉。

20 实施例 3

本发明所述血管栓塞剂的一种实施例, 本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下:

(1) 将 1.2 g 硫辛酸、0.8 g 没食子酸和 0.6 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.6 g 的 DMSO 中, 得到混合溶液 A;

25 (2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 条件下反应 10 h, 得到混合溶液 B;

(3) 将所述混合溶液 B 取出, 冷却至室温, 加入 2.5 g DMSO 稀释, 最后, 加入 1.5 g 显影剂镓铟锡合金, 得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞

剂固化时间为 10 min，粘度为 89 mPa.s，储能模量为 470 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 11 所示。

实施例 4

5 本发明所述血管栓塞剂的一种实施例，本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下：

(1) 1.2 g 硫辛酸、0.5 g 咖啡酸和 0.6 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.6 g 的 DMSO 后，得到混合溶液 A；

(2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10h，得到混合溶液 B；

10 (3) 将所述混合溶液 B 取出，冷却至室温，加入 2.5 g DMSO 进行稀释，最后，加入 1.0 g 显影剂镓铟锡合金，得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 9 min，粘度为 92 mPa.s，储能模量为 480 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 12 所示。

实施例 5

15 本发明所述血管栓塞剂的一种实施例，本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下：

(1) 1.2 g 硫辛酸、0.8 g 儿茶酚和 0.6 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.6 g 的 DMSO 后，得到混合溶液 A；

(2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10h，得到混合溶液 B；

20 (3) 将所述混合溶液 B 取出，冷却至室温，加入 1.5 g DMSO 进行稀释，最后，加入 1.2 g 显影剂镓铟锡合金，得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 11 min，粘度为 80 mPa.s，储能模量为 465 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 13 所示。

实施例 6

25 本发明所述血管栓塞剂的一种实施例，本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下：

(1) 1.2 g 硫辛酸、1.0 g 多巴胺和 0.6 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.6 g 的 DMSO

后，得到混合溶液 A；

(2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h，得到混合溶液 B；

(3) 将所述混合溶液 B 取出，冷却至室温，加入 2.5 g DMSO 进行稀释，最后，加入 1.6 g 显影剂镓铟锡合金，得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 9 min，粘度为 82 mPa.s，储能模量为 493 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 14 所示。

实施例 7

本发明所述血管栓塞剂的一种实施例，本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下：

10 (1) 将 1.2 g 硫辛酸、0.2 g 聚多巴胺和 0.6 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.4 g 的 DMSO 后，得到混合溶液 A；

(2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h，得到混合溶液 B；

(3) 将所述混合溶液 B 取出，冷却至室温，加入 1.5 g DMSO 进行稀释，最后，加入 1.2 g 显影剂镓铟锡合金，得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 12 min，粘度为 77 mPa.s，储能模量为 520 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 15 所示。

实施例 8

本发明所述血管栓塞剂的一种实施例，本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下：

20 (1) 将 1.2 g 硫辛酸、0.2 g 白藜芦醇和 0.6 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.4 g 的 DMSO 后，得到混合溶液 A；

(2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h，得到混合溶液 B；

(3) 将所述混合溶液 B 取出，冷却至室温，加入 1.5 g DMSO 进行稀释，最后，加入 1.0 g 显影剂镓铟锡合金，得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 10 min，粘度为 86 mPa.s，储能模量为 489 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 16 所示。

实施例 9

本发明所述血管栓塞剂的一种实施例,本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下:

- (1) 将 1.2 g 硫辛酸、0.6 g 槲皮素和 0.6 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.5 g 的 DMSO 后, 得到混合溶液 A;
- (2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h, 得到混合溶液 B;
- (3) 将所述混合溶液 B 取出, 冷却至室温, 加入 2.0 g DMSO 进行稀释, 最后, 加入 1.2 g 显影剂镓铟锡合金, 得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 11 min, 粘度为 76 mPa.s, 储能模量为 490 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 17 所示。

实施例 10

本发明所述血管栓塞剂的一种实施例,本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下:

- (1) 将 1.4 g 芦笋酸、0.1 g 单宁酸和 0.5 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.4 g 的 DMSO 后, 得到混合溶液 A;
- (2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h, 得到混合溶液 B;
- (3) 将所述混合溶液 B 取出, 冷却至室温, 加入 2.0 g DMSO 进行稀释, 最后, 加入 1.0 g 显影剂镓铟锡合金, 得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 9 min, 粘度为 80 mPa.s, 储能模量为 477 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 18 所示。

实施例 11

本发明所述血管栓塞剂的一种实施例,本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下:

- (1) 将 1.2 g 芦笋酸、1.0 g 没食子酸和 0.5 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.6 g 的 DMSO 后, 得到混合溶液 A;
- (2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h, 得到混合溶液 B;
- (3) 将所述混合溶液 B 取出, 冷却至室温, 加入 2.0 g DMSO 进行稀释,

最后，加入 1.6 g 显影剂镓铟锡合金，得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 8 min，粘度为 80 mPa.s，储能模量为 466 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 19 所示。

实施例 12

5 本发明所述血管栓塞剂的一种实施例，本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下：

(1) 将 1.2 g 芦笋酸、1.0 g 咖啡酸和 0.5 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.5 g 的 DMSO 后，得到混合溶液 A；

(2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h，得到混合溶液 B；

10 (3) 将所述混合溶液 B 取出，冷却至室温，加入 2.5 g DMSO 进行稀释，最后，加入 1.8 g 显影剂镓铟锡合金，得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 9 min，粘度为 77 mPa.s，储能模量为 482 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 20 所示。

实施例 13

15 本发明所述血管栓塞剂的一种实施例，本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下：

(1) 将 1.4 g 芦笋酸、1.0 g 儿茶酚和 0.5 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.6 g 的 DMSO 后，得到混合溶液 A；

(2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h，得到混合溶液 B；

20 (3) 将所述混合溶液 B 取出，冷却至室温，加入 3.0 g DMSO 进行稀释，最后，加入 1.8 g 显影剂镓铟锡合金，得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 10 min，粘度为 86 mPa.s，储能模量为 489 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 21 所示。

实施例 14

25 本发明所述血管栓塞剂的一种实施例，本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下：

-17-

(1) 将 1.4 g 芦笋酸、0.6 g 多巴胺和 0.5 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.5 g 的 DMSO 后，得到混合溶液 A；

(2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h，得到混合溶液 B；

(3) 将所述混合溶液 B 取出，冷却至室温，加入 2.5 g DMSO 进行稀释，
5 最后，加入 1.2 g 显影剂镓铟锡合金，得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 12 min，粘度为 65 mPa.s，储能模量为 412 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 22 所示。

实施例 15

本发明所述血管栓塞剂的一种实施例，本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下：
10

(1) 将 1.4 g 芦笋酸、0.1 g 聚多巴胺和 0.5 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.5 g 的 DMSO 后，得到混合溶液 A；

(2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h，得到混合溶液 B；

(3) 将所述混合溶液 B 取出，冷却至室温，加入 2.0 g DMSO 进行稀释，
15 最后，加入 1.0 g 显影剂镓铟锡合金，得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 9 min，粘度为 78 mPa.s，储能模量为 482 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 23 所示。

实施例 16

本发明所述血管栓塞剂的一种实施例，本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下：
20

(1) 将 1.4 g 芦笋酸、0.5 g 白藜芦醇和 0.5 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.5 g 的 DMSO 后，得到混合溶液 A；

(2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h，得到混合溶液 B；

(3) 将所述混合溶液 B 取出，冷却至室温，加入 2.5 g DMSO 进行稀释，
25 最后，加入 1.2 g 显影剂镓铟锡合金，得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓塞剂固化时间为 12 min，粘度为 65 mPa.s，储能模量为 412 kPa。本实施例所述血管栓塞剂的制备示意图如图 24 所示。

实施例 17

本发明所述血管栓塞剂的一种实施例,本实施例所述血管栓塞剂的制备方法如下:

- (1) 将 1.4 g 芦笋酸、0.3 g 槲皮素和 0.5 g 氨丁三醇粉末溶解于 0.4 g 的
5 DMSO 后, 得到混合溶液 A;
- (2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 90 °C 下反应 10 h, 得到混合溶液 B;
- (3) 将所述混合溶液 B 取出, 冷却至室温, 加入 2.0 g DMSO 进行稀释,
最后, 加入 1.0 g 显影剂镓铟锡合金, 得到所述血管栓塞剂。所得到的血管栓
塞剂固化时间为 10 min, 粘度为 88 mPa.s, 储能模量为 378 kPa。本实施例所
10 述血管栓塞剂的制备示意图如图 25 所示。最后所应当说明的是, 以上实施例
仅用以说明本发明的技术方案而非对本发明保护范围的限制, 尽管参照较佳实
施例对本发明作了详细说明, 本领域的普通技术人员应当理解, 可以对本发明
的技术方案进行修改或者等同替换, 但并不脱离本发明技术方案的实质和范
围。

权 利 要 求

- 1、一种血管栓塞剂的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：
 - (1) 将 1,2-二硫戊环类化合物、多酚类化合物、生物碱溶解于有机溶剂
5 A 中，得到混合溶液 A；
 - (2) 将所述混合溶液 A 密封后置于 70 °C 以上的环境中反应 5~12 h，得到混合溶液 B；
 - (3) 将所述混合溶液 B 冷却至室温，向其中加入有机溶剂 B 进行稀释，得到所述血管栓塞剂。
- 10 2、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述有机溶剂 A、有机溶剂 B 分别为二甲基亚砷、乙醇中的至少一种，所述有机溶剂 A 和有机溶剂 B 相同或不同。
- 15 3、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述步骤 (1) 中，1,2-二硫戊环类化合物、多酚类化合物、生物碱的质量比为 (0.05~1): (0.0001~1): (0.01~1)；所述有机溶剂 A 与混合溶液 A 的质量比为 (2~4): 10；所述步骤 (3) 中，有机溶剂 B 与血管栓塞剂的质量比为 (1~5.8): 10。
- 4、如权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，所述步骤 (1) 中，1,2-二硫戊环类化合物、多酚类化合物、生物碱的质量比为 0.6: 0.05: 0.3。
- 20 5、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述 1,2-二硫戊环类化合物为硫辛酸、芦笋酸、二硫吡咯酮类抗生素、kottamide E 中的至少一种；所述多酚类化合物为单宁酸、没食子酸、咖啡酸、儿茶酚、多巴胺、聚多巴胺、白藜芦醇、槲皮素、姜黄素、绿原酸、异黄酮、花青素、可可多酚、柠檬黄素、儿茶素、芸香苷中的至少一种；所述生物碱为氨丁三醇、麻黄碱、益母草碱、金鸡纳碱中的至少一种。

-20-

6、如权利要求 5 所述的制备方法，其特征在于，所述 1,2-二硫戊环类化合物为硫辛酸，所述多酚类化合物为单宁酸，所述生物碱为氨丁三醇，所述有机溶剂 A 和有机溶剂 B 为二甲基亚砷。

7、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述步骤（3）中，稀释
5 结束后，加入显影剂，所述显影剂的加入量为血管栓塞剂质量的 10 wt%~80 wt%；所述显影剂为熔点在 35 °C 以下的液态金属或钽粉微颗粒。

8、如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，所述显影剂的加入量为血管栓塞剂的 30 wt%，所述显影剂为镓铟合金。

9、一种血管栓塞剂，其特征在于，所述血管栓塞剂由如权利要求 1~8 任
10 一项所述方法制备而成。

10、一种如权利要求 9 所述血管栓塞剂在制备药物载体中的应用。