

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490067** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.06.19

(51) Int. Cl. *A61L 24/04* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.07.25

(54) **КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЭМБОЛИЗАЦИИ**

(31) **21382685.2**

(32) **2021.07.26**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/070825**

(87) **WO 2023/006679 2023.02.02**

(71) Заявитель:
ИБЕРОСПИТЕКС, С.А. (ES)

(72) Изобретатель:

**Лопес Мойя Марио, Рамос Перес
Виктор (ES)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к жидкой полимерной композиции, содержащей: (a) примерно от 2 примерно до 20 массовых процентов полимера; (b) примерно от 5 примерно до 40 массовых процентов рентгеноконтрастной молекулы с молекулярной массой ниже 2000 г/моль и (c) примерно от 40 примерно до 93 массовых процентов нефизиологического растворителя или системы растворителей; где (i) сумма массовых процентов всех компонентов в композиции равна 100, (ii) полимер и рентгеноконтрастная молекула не связаны ковалентно и как тот, так и другая растворены в нефизиологическом растворителе или системе растворителей и (iii) полимер является растворимым в нефизиологическом растворе и нерастворимым в физиологическом растворе при комнатной температуре, и (iv) жидкая полимерная композиция может образовывать при контакте с физиологическими условиями рентгеноконтрастный осадок, который сохраняет по меньшей мере 50% своей рентгеноконтрастности в течение по меньшей мере 30 мин и теряет по меньшей мере 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 6 месяцев.

A1

202490067

202490067

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580325EA/032

КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЭМБОЛИЗАЦИИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на Европейскую заявку на патент № EP21382685.2, поданную 26 июля 2021 года.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в целом относится к композициям для применения при сосудистых заболеваниях, более конкретно к композициям для эмболизации кровеносных сосудов. Композиции содержат полимер, который переходит из жидкого состояния в твердое при воздействии физиологических условий, и рентгеноконтрастное соединение.

Уровень техники

Во многих клинических ситуациях требуется эмболизация кровеносных сосудов для лечения сосудистых аномалий, таких как аневризмы, артериовенозные аномалии или свищи, для контроля кровотечений, таких как кровотечения из органов или желудочно-кишечные кровотечения, или для удаления пораженных тканей, таких как опухоли. Эмболизацию кровеносных сосудов можно выполнить с использованием множества различных материалов, таких как твердые частицы, металлические спирали и полимерные композиции. Среди этих материалов полимерные композиции обладают превосходной универсальностью, поскольку они могут вводиться через устройство доставки в жидком состоянии и переходить в твердое состояние при контакте с тканью или физиологической жидкостью. Полимерные материалы, используемые в полимерных композициях, включают те, которые полимеризуются *in situ* в области доставки, то есть цианоакрилат, и те, которые растворяются в биосовместимом растворителе и переходят в твердое состояние (выпадают в осадок) в области доставки, то есть сополимер этилена и винилового спирта, ацетат целлюлозы или полиакрилаты.

В идеале полимерные композиции для эмболизации должны легко доставляться через катетер и должны вызывать быструю и контролируемую эмболизацию в предполагаемом участке сосуда, создавая заполняющую пространство и связную массу. Полученный твердый материал должен быть достаточно когезивным, чтобы избежать фрагментации, которая может привести к попаданию более мелких твердых материалов в систему кровообращения и в конечном итоге привести к эмболизации нежелательных участков. Кроме того, полимерные композиции должны быть биосовместимыми и рентгеноконтрастными. Рентгеноконтрастность эмболизирующих композиций важна для того, чтобы контролировать введение композиции в данную область сосуда и подтвердить полноту и качество процедуры эмболизации. Следовательно, полимерные препараты содержат контрастные вещества в качестве визуализирующих компонентов, которые могут обеспечить визуализацию *in vivo*, обычно под флуороскопическим контролем.

US 5667767 описывает жидкую эмболизирующую композицию для инъекций, содержащую сополимер этилена и винилового спирта, растворенный в

диметилсульфоксиде или другом пригодном для применения биосовместимом растворителе, и нерастворимое в воде рентгеноконтрастное соединение, выбранное из тантала, оксида тантала или сульфата бария. Однако этими композициями трудно манипулировать. Они требуют длительного предварительного перемешивания для получения однородной суспензии порошка тантала. Несмотря на интенсивное перемешивание, осаждение порошка тантала может ухудшить визуальный контроль при длительных инъекциях. Кроме того, тантал может создавать артефакты и вызывать чрезмерное экранирование во время флуороскопического мониторинга, что является недостатком, особенно в случае необходимости повторных вмешательств для эмболизации (что очень часто случается в клинической практике). Что касается оксида бария, то уже было описано, что это соединение оказывает токсическое действие.

Также были предложены эмболизирующие полимерные композиции, содержащие водорастворимые контрастные вещества. Указанные водорастворимые контрастные вещества часто представляют собой рентгеноконтрастные соединения на основе йода, такие как Iohexol (CAS № 66108-95-0), Iopamidol (CAS № 60166-93-0) и Iopromide (CAS № 73334-07-3). Однако использование водорастворимых контрастных веществ может ограничить возможность контроля процедуры введения эмболизирующего средства в кровеносный сосуд из-за быстрого растворения и удаления из места инъекции. Высокорастворимые в воде контрастные вещества могут также изменять свойства осаждения препарата для эмболизации и/или когезивность полученного окклюдера, вызывая непреднамеренную эмболизацию дистальных кровеносных сосудов. Кроме того, вымывание водорастворимого контрастного вещества из области эмболизации может привести к возникновению местных и системных побочных эффектов у пациентов, проходящих лечение. По этим причинам высокорастворимые в воде контрастные вещества практически не используются для эмболизации кровеносных сосудов.

Чтобы преодолеть указанные выше ограничения, были разработаны контрастные вещества на основе йода с ковалентными полимерными связями, обеспечивающие однородную рентгеноконтрастность с течением времени без необходимости предварительного смешивания. Например, в EP2906254 описываются эмболизирующие композиции для инъекций, которые содержат биосовместимый полимер, содержащий биоразлагаемую связь с рентгеноконтрастным йодсодержащим соединением, и нефизиологический раствор. Жидкая композиция выпадает в осадок при контакте с физиологическими условиями внутри кровеносного сосуда. Однако эти композиции требуют сложного синтеза. И, кроме того, ковалентная конъюгация контрастных веществ на основе йода может оказывать вредное воздействие на поведение преципитации и/или когезивность эмболизирующей композиции.

Существует потребность в создании жидких эмболизирующих композиций, которые не имеют указанных выше недостатков.

Сущность изобретения

Авторы изобретения обнаружили, что эмболизирующие композиции для инъекций,

имеющие желаемые свойства, можно просто приготовить посредством растворения полимера и выбранных рентгеноконтрастных молекул в нефизиологическом растворе.

Таким образом, первый аспект настоящего изобретения относится к жидкой полимерной композиции, содержащей: (a) примерно от 2 примерно до 20 массовых процентов полимера; (b) примерно от 5 примерно до 40 массовых процентов рентгеноконтрастной молекулы с молекулярной массой ниже 2000 г/моль; (c) примерно от 40 примерно до 93 массовых процентов нефизиологического растворителя или системы растворителей; где: (i) сумма массовых процентов всех компонентов в композиции равна 100, (ii) как полимер, так и рентгеноконтрастная молекула растворяются в нефизиологическом растворителе или системе растворителей и (iii) жидкая полимерная композиция может образовывать при контакте с физиологическими условиями рентгеноконтрастный осадок.

Осаждение полимера происходит при инъекции, когда растворитель диффундирует в окружающую водную среду, а вода диффундирует в полимерную матрицу, что приводит к образованию твердого полимерного имплантата *in situ* (или эмбола), в который внедряется рентгеноконтрастное соединение, образуя таким образом когезивный, однородный рентгеноконтрастный осадок. Образовавшийся рентгеноконтрастный осадок захватывает достаточное количество рентгеноконтрастного материала, что позволяет осуществлять соответствующий рентгеноскопический мониторинг/идентификацию процедуры. Затем рентгеноконтрастное соединение постепенно высвобождается из осадка в физиологическую жидкость (например, в кровоток), и, следовательно, осадок постепенно теряет рентгеноконтрастность. В конечном итоге рентгеноконтрастность полностью исчезает, и область эмболизации становится прозрачной для рентгеноскопии. Например, полимерная композиция по настоящему изобретению образует рентгеноконтрастный осадок, который сохраняет свою рентгеноконтрастность в течение удобного диапазона времени, например, рентгеноконтрастный осадок может сохранять, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности в течение, по меньшей мере, 30 минут и терять, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 6 месяцев.

Жидкие полимерные композиции по первому аспекту настоящего изобретения в настоящем изобретении также называются “эмболизирующими композициями” или просто “композициями” по настоящему изобретению.

Полимер является растворимым в нефизиологическом растворителе или системе растворителей и нерастворимым в физиологическом растворе. При контакте с физиологическими условиями, например, при введении в кровеносный сосуд, полимер в композиции осаждается, встраивая рентгеноконтрастное соединение.

Рентгеноконтрастное соединение композиции по настоящему изобретению не связывается ковалентно с полимером, так что эмболизирующие композиции легко и экономично готовить. Кроме того, указанная рентгеноконтрастная молекула, а также полимер растворяются в жидкой эмболизирующей композиции. Следовательно, эти композиции являются простыми в обращении и не требуют смешивания для

гомогенизации рентгеноконтрастной молекулы в композиции. Также отсутствует риск осаждения рентгеноконтрастного соединения до инъекции пациенту или во время нее.

Жидкие полимерные композиции по настоящему изобретению легко доставляются к области сосуда и быстро образуют когезивный и однородный твердый осадок, рентгеноконтрастность которого со временем уменьшается. Важно отметить, что жидкие полимерные композиции по настоящему изобретению позволяют осуществлять адекватный мониторинг образовавшегося эмбола во время процедуры эмболизации и могут биорезорбироваться в клинически значимые сроки, что позволяет проводить лучший мониторинг в тех случаях, когда требуется повторное вмешательство.

Композиции в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения приготавливаются обычными способами, при которых добавляют каждый из компонентов и полученную композицию смешивают вместе до тех пор, пока общая композиция не станет, по существу, однородной.

Таким образом, во втором аспекте, настоящее изобретение относится также к способу получения жидкой полимерной композиции, как определено в первом аспекте настоящего изобретения, способ, включает стадии: (i) получения нефизиологического растворителя или системы растворителей, полимера и рентгеноконтрастного соединения и (ii) перемешивания до достижения однородного растворения.

Третий аспект изобретения относится к средству для инъекций (продукту), содержащему жидкую полимерную композицию, как определено в первом аспекте настоящего изобретения.

Четвертый аспект настоящего изобретения относится к набору для эмболизации, указанный набор содержит контейнер, содержащий жидкую полимерную композицию в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения.

Пятый аспект настоящего изобретения относится к жидкой полимерной композиции, как определено в первом аспекте, для применения при эмболизации кровеносного сосуда. Это также может формулироваться как способ эмболизации кровеносного сосуда посредством инъекции в указанный кровеносный сосуд достаточного количества жидкой полимерной композиции, как определено в первом аспекте.

Шестой аспект настоящего изобретения относится к жидкой полимерной композиции, как определено в первом аспекте, для применения при заполнении сосудистого дефекта. Это также может формулироваться как способ заполнения сосудистой аномалии посредством инъекции достаточного количества жидкой полимерной композиции, как определено в первом аспекте.

Краткое описание чертежей

Фиг.1 показывает примеры рентгеноконтрастных молекул.

Фиг.2 показывает рентгеноконтрастность различных препаратов через 30 мин и 30 дней инкубации в PBS при 37°C.

Фиг.3 показывает потерю рентгеноконтрастности композиций, содержащих рентгеноконтрастные соединения, имплантированных подкожно новозеландскому

кролику, *in vivo*.

Фиг.4. Почки, эмболизированные препаратом LFE09, в нулевой момент времени (справа) и через 14 дней (слева).

Фиг.5. Потеря рентгеноконтрастности рентгеноконтрастных преципитатов в зависимости от LogP рентгеноконтрастных молекул *in vivo*. Мышам (n=3 в каждой группе) вводят 30 мкл препаратов для эмболизации, содержащих а) тантал при концентрации 300 мг/мл, б) LFE01 (LogP 6,8) при концентрации 150 мг экв. йода на мл, с) LFE04 (LogP 3,9) при 150 мг экв. йода на мл или d) иомепрол (LogP -2,8) при дозе 150 мг экв. йода на мл. Мышей подвергают эвтаназии на 1-й день на 15-й и 30-й день после инъекции, и рентгеноконтрастность их рентгеноконтрастных имплантатов оценивают с помощью рентгеноскопии. Потерю рентгеноконтрастности определяют в соответствии со стандартным методом ASTM F640-20 Standard Test Methods for Determining Radiopacity for Medical Use.

Подробное описание изобретения

Прежде чем обсуждать настоящее изобретение более подробно, сначала будут определены следующие термины:

Как используется в настоящем документе существительные в единственном числе являются синонимами “по меньшей мере один” или “один или несколько”. Если не указано иное, существительные в единственном числе, используемые в настоящем документе, также включают множественное число существительного.

Термин "эмболизация" относится к процессу, при котором в кровеносный сосуд вводят материал, который затем заполняет или закупоривает кровеносный сосуд и/или способствует образованию тромба, так что поток крови через сосуд прекращается. Эмболизация кровеносного сосуда важна для предотвращения/контроля кровотечения (например, кровотечения из органов, желудочно-кишечного кровотечения, сосудистого кровотечения, кровотечения, связанного с аневризмой) или для удаления пораженной ткани (например, опухоли и тому подобное) посредством прекращения ее кровоснабжения.

Термин "рентгеноконтрастная молекула", в настоящем документе иногда также называемая “контрастным веществом”, относится к молекуле, которая не пропускает рентгеновские лучи или аналогичное излучение. Рентгеноконтрастность может определяться стандартными методами *in vivo* или *in vitro*. Рентгеноконтрастность *in vivo* обычно определяют с помощью рентгенографии.

Термин "биосовместимый" относится к органическому материалу, который вызывает соответствующую реакцию организма при конкретном применении. Биосовместимые материалы предпочтительно не оказывают неблагоприятного воздействия при контакте с организмом в используемых количествах.

Выражение “физиологические условия” относится к состояниям внутри организма человека (или, как правило, млекопитающего) или совместимым с ними, в частности, в сосудистой системе. Специалист в данной области может легко распознать, какие условия

считаются физиологическими. Например, физиологические условия включают диапазон температур 35-40 градусов Цельсия, атмосферное давление 1, рН 6-8, в частности около 7,5, и концентрацию глюкозы 1-20 мм. Более конкретно, под физиологическими условиями *in vitro* в настоящем документе понимается физиологический фосфатный буферный раствор при рН 7,4 и 37°C. Следовательно, нефизиологические условия - это те условия, которые несовместимы с человеческим организмом. Опять же, специалист может легко распознать условия, которые не являются физиологическими.

Термин "сополимеры этилена и винилового спирта" относится к сополимерам, содержащим остатки как мономеров этилена, так и винилового спирта. Небольшие количества (например, менее 5 молярных процентов) дополнительных мономеров могут включаться в полимерную структуру или прививаться на ней при условии, что такие дополнительные момеры не изменяют эмболизирующие свойства композиции. Такие дополнительные момеры включают, только в качестве примера, малеиновый ангидрид, стирол, пропилен, акриловую кислоту, винилацетат и тому подобное.

Выражение "массовый процент", или "% масс", или "% масс." понимается как массовый процент упомянутого ингредиента по отношению к общему количеству конечной композиции. В настоящем изобретении массовый процент обычно относится к % масс/объем, другими словами, x % масс ингредиента А представляет собой x граммов ингредиента А в 100 мл общей композиции. Сумма % масс. ингредиентов в композиции должна составлять 100.

Термин «функциональная группа» понимается, в целом, на согласно современному уровню техники, то есть как определенная группа атомов или связей внутри молекулы, которая отвечает за характерные химические реакции этой молекулы. Одна и та же функциональная группа будет подвергаться воздействию одинаковых или сходных химических реакций независимо от размера молекулы, частью которой она является.

Используемое в настоящем документе выражение "(C_x-C_y)-алкил" относится к насыщенной разветвленной или линейной углеводородной боковой цепи с количеством атомов углерода от x до y . Например, "(C_x-C_y)-алкил" может представлять собой (C₁-C₄)-алкил, который предпочтительно представляет собой незамещенную группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

Композиции

В настоящем документе описаны жидкие полимерные композиции, содержащие полимер и рентгеноконтрастную молекулу, растворенные в нефизиологическом растворителе или системе растворителей. Эти композиции могут вводиться в физиологическую жидкость через устройство доставки в жидком состоянии и переходить в твердое состояние при контакте с физиологической жидкостью. Композиции являются пригодными при использовании для эмболизации кровеносных сосудов.

Композиции по первому аспекту настоящего изобретения содержат: (a) примерно от 2 примерно до 20 массовых процентов полимера; (b) примерно от 5 примерно до 50 массовых процентов рентгеноконтрастной молекулы; (c) примерно от 40 примерно до 93

массовых процентов нефизиологического растворителя или системы растворителей.

В одном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, композиция по настоящему изобретению содержит: (a) примерно от 2 примерно до 20 массовых процентов полимера; (b) примерно от 5 примерно до 40 массовых процентов молекулы рентгеноконтрастного вещества; (c) примерно от 40 примерно до 93 массовых процентов нефизиологического растворителя или системы растворителей.

В одном варианте первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, композиция по настоящему изобретению содержит: (a) примерно от 2,5 примерно до 8 массовых процентов полимера; (b) примерно от 10 примерно до 40 массовых процентов рентгеноконтрастной молекулы; (c) примерно от 52 примерно до 87,5 массовых процентов нефизиологического растворителя или системы растворителей.

В другом варианте осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит: (a) примерно от 4 примерно до 5,2 массовых процентов полимера; (b) примерно от 20 примерно до 40 массовых процентов рентгеноконтрастной молекулы; (c) примерно от 54,8 примерно до 76 массовых процентов нефизиологического растворителя или системы растворителей.

Сумма массовых процентов всех компонентов в композиции равна 100.

Как упоминалось выше, как полимер, так и рентгеноконтрастное соединение независимо растворяются в нефизиологическом растворителе. Рентгеноконтрастная молекула не содержит ковалентной связи с полимером. При контакте с физиологическими условиями, например, при инъекции в кровеносный сосуд, полимер в композиции выпадает в осадок, захватывая рентгеноконтрастное соединение, образуя таким образом рентгеноконтрастный осадок. Предпочтительно, рентгеноконтрастная молекула однородно распределяется внутри осадка. Контрастное вещество и полимер образуют единый когезивный осадок, который не разделяется на сополимерный компонент и компонент контрастного вещества. Достаточное количество рентгеноконтрастной молекулы остается внутри осадка после затвердевания в течение достаточного времени, чтобы обеспечить соответствующий мониторинг процедуры эмболизации. Впоследствии рентгеноконтрастная молекула постепенно высвобождается из эмболизированной области/образовавшегося осадка, и в результате рентгеноконтрастность постепенно исчезает.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, осадок сохраняет, по меньшей мере, 50% своей концентрации в течение, по меньшей мере, 24 часов, или сохраняет, по меньшей мере, 50% своей концентрации в течение, по меньшей мере, 8 часов, или сохраняет, по меньшей мере, 50% от его концентрации в течение, по крайней мере, 4 часов, или поддерживает, по крайней мере, 50% от его концентрации в течение, по крайней мере, 2 часов, или поддерживает, по

крайней мере, 50% от его концентрации в течение, по крайней мере, 1 часа, или сохраняет по крайней мере 50% своей рентгеноконтрастности в течение не менее 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, осадок теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 6 месяцев, или теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 5 месяцев, или теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 4 месяца, или теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 3 месяца, или теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 3 месяца, или теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 1 месяц, или теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 15 дней.

В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастный осадок сохраняет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности в течение, по меньшей мере, 30 минут и теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 6 месяцев. В конкретных вариантах осуществления рентгеноконтрастный осадок сохраняет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности в течение, по меньшей мере, 30 минут и теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 3 месяца. В других конкретных вариантах осуществления рентгеноконтрастный осадок сохраняет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности в течение, по меньшей мере, 30 минут и теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 1 месяц. В других конкретных вариантах осуществления рентгеноконтрастный осадок сохраняет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности в течение, по меньшей мере, 1 часа и теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 3 месяца. В других конкретных вариантах осуществления рентгеноконтрастный осадок сохраняет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности в течение, по меньшей мере, 1 часа и теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 1 месяц. В других конкретных вариантах осуществления рентгеноконтрастный осадок сохраняет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности в течение, по меньшей мере, 24 часов и теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 15 дней.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула непрерывно высвобождается из образовавшегося осадка в течение до 6 месяцев. В конкретных вариантах осуществления рентгеноконтрастная молекула непрерывно высвобождается из образовавшегося осадка в течение до 3 месяцев. В более конкретных вариантах осуществления рентгеноконтрастная молекула непрерывно высвобождается из образовавшегося осадка в течение до 1 месяца.

Специалист в данной области может определить потерю рентгеноконтрастности

стандартными методами *in vivo* или *in vitro*. Например, рентгеноконтрастность может измеряться посредством инъекции жидкой полимерной эмболизирующей композиции в физиологический раствор и определения рентгеноконтрастности образовавшегося осадка с помощью рентгеноскопии в зависимости от времени. В примере 2 ниже показан примерный протокол оценки потери рентгеноконтрастности эмболизирующей композиции и результаты, наблюдаемые для нескольких жидких полимерных композиций согласно настоящему изобретению. Потерю рентгеноконтрастности можно определить посредством анализа рентгеновских снимков эмбола в различные моменты времени, как описано в стандартном методе ASTM F640-20 Standard Test Methods for Determining Radiopacity for Medical Use. Эмбол, образованный преципитатом, обычно визуализируется *in vivo* с помощью рентгеноскопии (рентгенографии) и/или компьютерной томографии (КТ).

Эмбол, образованный осадком, обычно визуализируется *in vivo* с помощью рентгеноскопии и/или компьютерной томографии (КТ).

Жидкие полимерные композиции по настоящему изобретению вводят через устройство доставки, например, микрокатетер, к месту доставки и/или лечения. Вязкость композиций должна обеспечивать подачу через такое устройство. В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, жидкая полимерная композиция имеет вязкость, равную или меньшую чем 40 сантистоксов при 40°C. В частности, вязкость жидкой полимерной композиции составляет 30 сантистоксов или менее при температуре 40°C. В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, жидкая полимерная композиция имеет вязкость, равную или превышающую 10 сантистоксов при 40°C.

Рентгеноконтрастные молекулы

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что оптимальный мониторинг процедуры эмболизации достигается, когда рентгеноконтрастное соединение в композиции имеет значение LogP от 2,0 до 9,0, в частности, когда рентгеноконтрастное соединение имеет значение LogP от 2 до 7.

Термин LogP относится к коэффициенту распределения молекулы конъюгированного вещества между водной и октанольной фазами. Специалист в данной области знает, как определить LogP, следуя стандартным эмпирическим процедурам (Chemical Reviews, 1971, Volume 71, № 6, 525-616). Однако в настоящее время привычнее определять LogP с помощью программного обеспечения. Соответствующее программное обеспечение для определения LogP имеется в продаже. Например, LogP рентгеноконтрастного соединения по настоящему изобретению может определяться с помощью ChemAxon, version 20.7.0.

Рентгеноконтрастные молекулы, имеющие значения LogP между 2 и 9, в частности от 2 до 7, остаются захваченными в осадке во время процедуры эмболизации, что

обеспечивает превосходный мониторинг при рентгеноскопии без необходимости ковалентного связывания с полимером. Однако такие молекулы медленно высвобождаются из осадка, обеспечивая постепенную потерю концентрации и устраняя проблемы, связанные с обычными контрастными веществами, такими как тантал или йодированное масло.

Более того, рентгеноконтрастные молекулы композиции по настоящему изобретению не оказывают вредного воздействия на осадок, так что композиции, содержащие указанные рентгеноконтрастные молекулы, образуют когезивный осадок без фрагментации.

В одном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула имеет значение LogP от 2,0 до 7,0. В конкретном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула имеет значение LogP от 2,0 до 6,0. В конкретном варианте осуществления первого аспекта изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула имеет значение LogP от 3,0 до 5,5, или от 3,0 до 5,0, или от 3,5 до 5, или от 4 до 5.

Согласно настоящему изобретению LogP рентгеноконтрастного соединения предпочтительно рассматривается в форме, приобретаемой указанным соединением в композиции. В этом смысле следует отметить, что некоторые рентгеноконтрастные молекулы, например, те, которые чувствительны к ионизации, могут подвергаться трансформациям при воздействии физиологических условий, которые приводят к изменению значения LogP . Например, рентгеноконтрастное соединение может протонироваться при воздействии физиологических условий, изменяя таким образом свое значение LogP . Другие рентгеноконтрастные молекулы могут содержать биоразлагаемые связи, например сложные эфиры, сложные полиэфиры, карбонаты или пептиды, которые способны подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в окружающей физиологической среде. Гидролиз указанных связей может привести к снижению значения LogP в осадке до требуемого диапазона.

В одном конкретном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула представляет собой неионизируемую молекулу. В конкретных вариантах осуществления неионизируемое рентгеноконтрастное соединение имеет в композиции значение LogP от 2,0 до 7,0, в частности, от 3,0 до 5,0.

В другом конкретном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула представляет собой

ионизируемую молекулу. В конкретных вариантах осуществления ионизируемое рентгеноконтрастное соединение имеет в композиции значение LogP от 4,0 до 9,0, в частности, от 5,0 до 8,0. В конкретных вариантах осуществления указанная ионизируемая рентгеноконтрастная молекула содержит кислотные или основные группы. Когда рентгеноконтрастное соединение склонно к ионизации, например, потому, что оно содержит кислотные или основные группы, значение LogP рентгеноконтрастного соединения может рассматриваться в форме, приобретаемой указанным соединением в физиологических условиях, то есть в условиях, напоминающих то, что происходит, когда соединение вводится в кровеносный сосуд. В этом смысле ионизируемое рентгеноконтрастное соединение может иметь значение LogP, которое находится в диапазоне от 2,0 до 7,0, в частности от 3,0 до 5,0, при воздействии физиологических условий.

В конкретном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула представляет собой жидкость при атмосферном давлении и комнатной температуре.

В большинстве вариантов осуществления первого аспекта настоящего изобретения рентгеноконтрастная молекула представляет собой ароматическое соединение. В большинстве вариантов осуществления первого аспекта настоящего изобретения рентгеноконтрастная молекула представляет собой йодированное соединение. В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула представляет собой ароматическое йодсодержащее соединение, например, ароматическую органическую молекулу, содержащую йод или бром при концентрации, изменяющейся в пределах от 200 до 900 мг эквивалентов йода или брома на грамм вещества молекулы. В конкретных вариантах осуществления рентгеноконтрастная молекула имеет концентрацию в диапазоне от 300 до 800 мг эквивалентов йода или брома на грамм молекулы, или в диапазоне от 350 до 700 мг эквивалентов йода или брома на грамм молекулы, или в диапазоне от 400 до 600 мг эквивалентов йода на грамм молекулы. Рентгеноконтрастная молекула в композициях по настоящему изобретению обеспечивает концентрацию йода или брома в композиции, которая может составлять примерно от 50 примерно до 500 мг эквивалентов йода или брома/мл композиции, или примерно от 100 примерно до 300 мг эквивалентов йода или брома/мл, или примерно от 100 примерно до 250 мг эквивалентов йода или брома/мл, или примерно от 125 примерно до 200 мг эквивалентов йода или брома/мл, например, 150 мг эквивалентов йода или брома/мл. В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула представляет собой ароматическую органическую молекулу, содержащую, по меньшей мере, два атома йода или брома. В конкретных вариантах осуществления первого аспекта

изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула содержит йод. Ароматические кольца с множеством атомов йода представляют собой хороший вариант при подборе контрастных сред. Ароматические кольца, соответствующие смыслу настоящего изобретения, могут содержать пять или шесть атомов углерода. Неограничивающие примеры ароматических колец представляют собой бензол, пиридон и пиридин. Например, соответствующие ароматические кольца, содержащие йод, могут представлять собой трийодфенол, иофеноксоевую кислоту, трийодбензойную кислоту, 3,5-дийодо-4-пиридон, трийоданилин и их производные, например, сложные эфиры и простые эфиры трийодфенола, иофеноксоевой кислоты, трийодобензойной кислоты, 3,5-дийодо-4-пиридона или трийоданилина. Такие соединения обладают более высокой стабильностью и меньшей токсичностью, чем йодированные алифатические молекулы. Особенно удобные контрастные вещества дают однородный и когезивный осадок вместе с полимером.

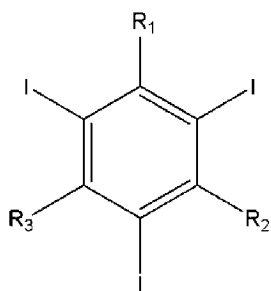
Физическими, химическими и фармакологическими свойствами контрастных веществ можно манипулировать и их можно модифицировать, используя функциональные группы, присутствующие в ароматическом кольце. В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, композиции обычно содержат контрастные вещества, молекулярная структура которых имеет амфифильный характер с четко определенными гидрофильными и олеофильными частями. В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастное соединение выбирают из группы, состоящей из пегилированного производного трийодфенола, пегилированного производного иофеноксоевой кислоты и пегилированного производного трийодбензойной кислоты.

Как упоминалось выше, в некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения контрастные вещества включают, по меньшей мере, одну связь, восприимчивую к расщеплению в физиологических условиях. Такие биоразлагаемые связи/интраструктурные связи могут разрушаться в физиологических условиях, высвобождая часть исходной структуры в виде молекул с различной растворимостью. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула преобразуется в физиологических условиях в молекулу, которая имеет значение LogP , которое является пригодным для применения в смысле настоящего изобретения, как описано выше.

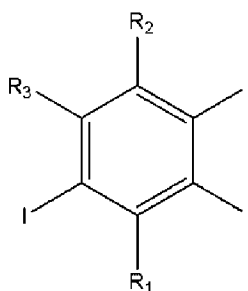
Биоразлагаемые связи, как правило, можно разделить на два типа: чувствительные к гидролизу и чувствительные к ферментативному воздействию. Связи, подверженные гидролизу, обычно могут содержать сложные эфиры, сложные полиэфиры или карбонаты. Специалист в данной области может представить себе осуществимые способы введения

биоразлагаемых связей в молекулу контрастного вещества. Эфирные связи могут водиться, среди прочего, посредством взаимодействия гидроксильных групп с ангидридами или хлорангидридами. Скорость потери рентгеноконтрастности можно контролировать, например, посредством выбора сложного эфира и количества сложных эфиров, введенных в контрастное вещество. Связи, способные подвергаться ферментативному гидролизу в физиологической среде, могут включать пептидные связи, которые могут разрушаться ферментами, такими как, но, не ограничиваясь этим, матриксные металлопротеиназы, коллагеназы, эластазы, катепсин или их сочетания.

В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула представляет собой соединение Формулы I или Формулы II



Формула I



Формула II

где:

R₂ и R₃ независимо выбираются из группы, состоящей из -H, -COOH, -(C₁-C₂₅)алкила, -(C₁-C₂₅)алкил-COOH, -O-(C₁-C₂₅)алкил, -(C₁-C₂₅)алкил-COO-(C₁-C₂₅)алкила, -O-(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃, -NH-CO-(C₁-C₂₅)алкила, -NH₂, -NH-(C₁-C₂₅)алкила, -N-((C₁-C₁₀)алкила)₂ -CF₃, -Cl, -F, -CN, -NO₂ и -CO-NH-(C₁-C₂₅)алкила,

R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из:

- X-(C₁-C₂₀)алкил-COO-R₄
- X-(CH₂-CH₂-O)_b-R₄,
- X-(CH₂-CH₂-O)_b-(CH₂)_c-COO-R₄,
- X-(CH₂-CH₂-O)_b-COO-R₄,
- X-(C₁-C₁₀)алкил-COO-(CH₂-CH₂-O)_b-R₄,
- X-(C₁-C₂₀)алкил-NH₂,
- X-(C₁-C₁₀)алкил-NH-(C₁-C₁₀)алкила,
- X-(C₁-C₁₀)алкил-N-((C₁-C₁₀)алкила)₂
- (CH₂)_c-O-(CH₂-CH₂-O)_b-R₄,

где

X независимо выбирается из группы, состоящей из O, COO и C(O)NH

R₄ выбирается из группы, состоящей из -H, -OH, -(C₁-C₈)алкила, -(C₁-C₈)алкил-OH, (C₁-C₈)ацила, -(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃ и алкильная цепь содержит, по меньшей мере, одну связь, которая может подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в

физиологической среде,

b представляет собой целое число от 0 до 20, и

c представляет собой целое число от 0 до 10.

В конкретных вариантах осуществления, c представляет собой целое число от 1 до 4, например, 1 или 2.

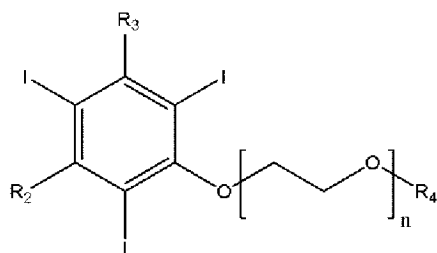
В конкретных вариантах осуществления b представляет собой целое число от 1 до 15, например, от 3 до 12.

В конкретных вариантах осуществления, R_2 и R_3 , независимо выбираются из группы, состоящей из H, $-(C_1-C_4)$ алкила, $-NH-CO-CH_3$, $-COOH$, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_4)$ алкила, $-N-((C_1-C_4)$ алкил) $_2$ $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-NO_2$ и $-CO-NH-(C_1-C_4)$ алкила.

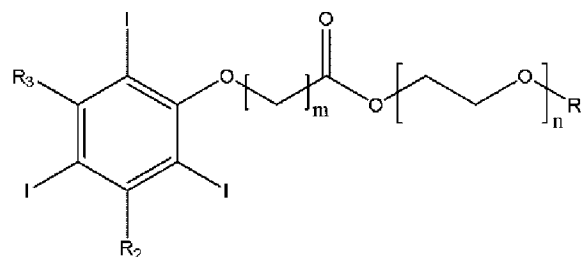
В конкретных вариантах осуществления, R_4 выбирается из группы, состоящей из H, $-OH$, $-(C_1-C_4)$ алкила, $-(C_1-C_4)$ алкил- OH , (C_1-C_4) ацила, $-(CH_2-CH_2-O)_b-CH_3$, $-(C_1-C_4)$ алкил- $COO-(C_1-C_8)$ алкила и $-(C_1-C_4)$ алкил- $C(O)NH-(C_1-C_8)$ алкила. В конкретных вариантах осуществления, R_4 выбирается из группы, состоящей из H, $-OH$, $-(C_1-C_2)$ алкила, $-(C_1-C_2)$ алкил- OH , (C_1-C_2) ацила, $-(CH_2-CH_2-O)_b-CH_3$, $-CH_2-COO-CH_3$, $-CH_2-COO-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-COO-CH_3$, $-CH_2-CH_2-COO-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CONH-CH_3$, $-CH_2-CONH-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CONH-CH_3$ и $-CH_2-CH_2-CONH-CH_2-CH_3$.

В конкретных вариантах осуществления, рентгеноконтрастная молекула представляет собой соединение формулы I.

В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, контрастное вещество выбирают из группы, состоящей из соединения формулы III и соединения формулы IV:



Формула III



Формула IV

где,

n и m независимо представляют собой целое число от 1 до 20

R_2 и R_3 , независимо выбираются из группы, состоящей из H, $-COOH$, $-(C_1-C_{25})$ алкила, $-(C_1-C_{25})$ алкил- $COOH$, $-O-(C_1-C_{25})$ алкила, $-(C_1-C_{25})$ алкил- $COO-(C_1-C_{25})$ алкила, $-O-(CH_2-CH_2-O)_b-CH_3$, $-NH-CO-(C_1-C_{25})$ алкила, $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_{25})$ алкила, $-N-((C_1-C_{10})$ алкил) $_2$ $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-NO_2$ и $-CO-NH-(C_1-C_{25})$ алкила,

R_4 выбирается из группы, состоящей из H, $-OH$, $-(C_1-C_8)$ алкила, $-(C_1-C_8)$ алкил- OH , (C_1-C_8) ацила, $-(CH_2-CH_2-O)_b-CH_3$, где b представляет собой целое число от 0 до 20 и алкильная цепь содержит, по меньшей мере, одну связь, которая может подвергаться

химическому или ферментативному гидролизу в физиологической среде.

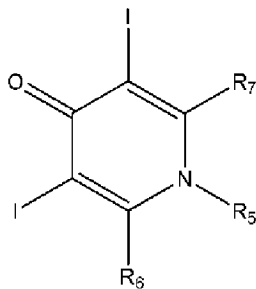
В некоторых вариантах осуществления рентгеноконтрастная молекула содержит концевой гидроксил.

В некоторых вариантах осуществления, для любого из соединений формулы IV или III, n представляет собой целое число от 3 до 12. В некоторых вариантах осуществления m представляет собой целое число от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления, R_2 и R_3 , независимо выбираются из группы, состоящей из H, $-(C_1-C_4)$ алкила, $-NH-CO-CH_3$, $-COOH$, $-COOCH_3$ и $-COOCH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления, R_4 выбирается из группы, состоящей из $-H$, $-OH$, $-(C_1-C_4)$ алкила, $-(C_1-C_4)$ алкил-ОН, (C_1-C_4) ацила, $-(CH_2-CH_2-O)_b-CH_3$ и алкильная цепь содержит, по меньшей мере, одну связь, которая может подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в физиологической среде, например, $-(C_1-C_4)$ алкил- $COO-(C_1-C_8)$ алкил и $-(C_1-C_4)$ алкил- $C(O)NH-(C_1-C_8)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой $-H$, $-CH_3$, $-CH_2-COO-CH_3$, $-CH_2-COO-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-COO-CH_3$, $-CH_2-CH_2-COO-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CONH-CH_3$, $-CH_2-CONH-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CONH-CH_3$ и $-CH_2-CH_2-CONH-CH_2-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления, рентгеноконтрастная молекула представляет собой соединение формулы III, где как R_2 , так и R_3 представляют собой $-H$, n равен 11 и R_4 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления, рентгеноконтрастная молекула представляет собой соединение формулы IV, где как R_2 , так и R_3 представляют собой $-H$, n равен 3, m равен 1 и R_4 представляет собой $-CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, контрастные вещества являются чувствительными к pH. Неограничивающие примеры pH-чувствительных рентгеноконтрастных молекул представляют собой аминоксодержащие йодсодержащие соединения. Аминоксодержащие йодированные соединения могут растворяться в композициях по настоящему изобретению в депротонированной форме, такие соединения могут обладать низкой растворимостью в воде и задерживаться в образовавшемся осадке во время процедуры эмболизации. Как только образуется осадок, величина pH окружающей среды может привести к существенному протонированию аминов, вызывая снижение значения LogP контрастного вещества, что приводит к его удалению из осадка посредством диффузии в окружающую физиологическую среду. В дополнение к некоторым соединениям, которые включены в приведенные выше формулы, другие неограничивающие примеры этого типа рентгеноконтрастных молекул представляют собой производные 3,5-дийодо-4-пиридон-1-уксусной кислоты и трийоданилина. Таким образом, в других конкретных вариантах осуществления рентгеноконтрастная молекула представляет собой производное 3,5-дийодо-4-пиридон-1-уксусной кислоты или трийоданилина, например, амиды или N-ацилированные производные.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше

или ниже, рентгеноконтрастная молекула представляет собой соединение формулы V:



Формула V

где

R₆ и R₇ независимо выбираются из группы, состоящей из -H, -COOH, -(C₁-C₂₅)алкила, -(C₁-C₂₅)алкил-COOH, -O-(C₁-C₂₅)алкила, -(C₁-C₂₅)алкил-COO-(C₁-C₂₅)алкила, -O-(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃, -NH-CO-(C₁-C₂₅)алкила, -NH₂, -NH-(C₁-C₂₅)алкила, -N-((C₁-C₁₀)алкила)₂, -CF₃, -Cl, -F, -CN, -NO₂ и -CO-NH-(C₁-C₂₅)алкила, и R₅ представляет собой -(CH₂)_d-COO-R₈, где d представляет собой целое число от 0 до 10 и R₈ выбирается из группы, состоящей из -H, -OH, -(C₁-C₈)алкила, -(C₁-C₈)алкил-OH, (C₁-C₈)ацила, -(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃, где b представляет собой целое число от 0 до 20 и алкильная цепь содержит, по меньшей мере, одну связь, которая может подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в физиологической среде.

В некоторых вариантах осуществления, d представляет собой целое число от 1 до 5 или от 1 до 4, например 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления, R₆ и R₇ независимо выбираются из группы, состоящей из H, -(C₁-C₄)алкила, -NH-CO-CH₃, -COOH, -COOCH₃ и -COOCH₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления R₈ выбирается из группы, состоящей из -H, -OH, -(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)алкил-OH, (C₁-C₄)ацила, -(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃, -(C₁-C₄)алкил-COO-(C₁-C₈)алкила и -(C₁-C₄)алкил-C(O)NH-(C₁-C₈)алкила. В некоторых вариантах осуществления, рентгеноконтрастная молекула представляет собой соединение формулы V, где как R₆, так и R₇ представляют собой -H, d равен 1 и R₈ представляет собой -CH₂-CH₂-CH₃. В некоторых вариантах осуществления, рентгеноконтрастная молекула представляет собой соединение формулы V, где как R₆, так и R₇ представляют собой -H, d равен 1 и R₈ представляет собой -(CH₂)₅-CH₃.

В определенных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, для любого из соединений формулы I-V R₄ и R₈ могут представлять собой алкильную цепь, содержащую, по меньшей мере, одну связь, которая может подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в окружающей физиологической среде. В конкретных вариантах осуществления, указанную связь, способную к химическому гидролизу в окружающей физиологической среде, выбирают из сложных эфиров, сложных полиэфиров, амидов и карбонатов, например, -(C₁-C₄)алкил-COO-(C₁-C₈)алкила или -(C₁-C₄)алкил-C(O)NH-(C₁-C₈)алкила. Связь может подвергаться ферментативному гидролизу в окружающей физиологической среде, может включать пептидные связи, которые могут разрушаться ферментами, такими как, но, не ограничиваясь этим,

матриксные металлопротеиназы, коллагеназы, эластазы, катепсин или их сочетание.

В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула представляет собой молекулу, выбранную из соединений формул I-V, которая содержит, по меньшей мере, одну пегилированную цепь.

В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула представляет собой молекулу, выбранную из группы, состоящей из LFE03, LFE04, LFE05, LFE06, LFE07, LFE08, LFE09, LFE10, LFE111, LFE12, LFE17, LFE18, LFE19 и LFE20 (как показано на Фигуре 1). В более конкретных вариантах осуществления, рентгеноконтрастная молекула представляет собой молекулу, выбранную из группы, состоящей из LFE05, LFE06, LFE07, LFE09 и LFE10 (как показано на Фигуре 1).

В дополнение к указанному выше, рентгеноконтрастные молекулы, рассматриваемые для настоящего изобретения, обычно имеют молекулярную массу, которая равна или ниже 2500 г/моль. В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, рентгеноконтрастная молекула имеет молекулярную массу, которая равна или ниже 2000 г/моль. В конкретных вариантах осуществления, рентгеноконтрастная молекула имеет молекулярную массу, которая равна или ниже 1900 г/моль, например, 1800 г/моль, 1700 г/моль, 1600 г/моль, 1500 г/моль, 1400 г/моль, 1300 г/моль, 1200 г/моль, 1100 г/моль, 1000 г/моль, 900 г/моль, 800 г/моль, 700 г/моль, 600 г/моль или 500 г/моль.

Настоящая заявка также предлагает рентгеноконтрастные молекулы, как определено выше, а также их применение при эмболизации, например, их применение для придания рентгеноконтрастности эмболизирующим композициям или просто для приготовления эмболизирующих композиций. В конкретных вариантах осуществления заявка предлагает рентгеноконтрастные молекулы, которые представляют собой соединения с формулами I, II, III, IV или V, как определено выше. В более конкретных вариантах осуществления изобретение предлагает рентгеноконтрастную молекулу, которая представляет собой молекулу, выбранную из соединений формул I-V, которая содержит, по меньшей мере, одну пегилированную цепь. В других конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает рентгеноконтрастную молекулу, которая представляет собой молекулу, выбранную из группы, состоящей из LFE03, LFE04, LFE05, LFE06, LFE07, LFE08, LFE09, LFE10, LFE111, LFE12, LFE17, LFE18, LFE19 и LFE20 (как показано на Фигуре 1). В еще более конкретных вариантах осуществления рентгеноконтрастная молекула представляет собой молекулу, выбранную из группы, состоящей из LFE05, LFE06, LFE07, LFE09 и LFE10 (как показано на Фигуре 1).

Полимеры

Полимер в жидкой полимерной композиции по настоящему изобретению представляет собой такой полимер, который является растворимым в нефизиологическом растворе и нерастворимым в физиологическом растворе. Когда полимер является растворимым в растворе, его можно легко ввести через устройство доставки, например, микрокатетер, к месту доставки и/или лечения. Однако после осаждения из раствора введение полимера может стать гораздо сложнее. Например, после осаждения введение полимера с помощью устройства доставки в некоторых случаях может оказаться более сложным. По существу, композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут обеспечивать растворы для обработки полимерами в тех областях, в которые в противном случае их было бы нелегко вводить без растворения перед выпуском из устройства доставки. Полимер в композициях по настоящему изобретению является биосовместимым.

Жидкие полимерные композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения содержат нефизиологический растворитель или систему растворителей (например, растворитель, имеющий нефизиологический pH). Эмболизирующая композиция по настоящему изобретению, таким образом, представляет собой раствор. Полимер является растворимым в растворе, но нерастворимым при физиологических условиях. В некоторых вариантах осуществления полимер может быть растворимым в смешивающемся с водой органическом растворителе, но нерастворимым при физиологических условиях (например, в воде).

Функция полимера, например, жидкого эмболического полимера, может заключаться в осаждении при контакте с кровью или другой физиологической жидкостью. Альтернативно, если триггером растворимости является растворимость в органическом растворителе, смешивающемся с водой, и нерастворимость в физиологических условиях, любая окружающая физиологическая среда может инициировать осаждение.

Осаждение полимера в физиологических условиях может использоваться для закупорки биологической структуры. Контроль растворимости жидкого эмболического полимера может достигаться посредством выбора композиции полимера. В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, полимеры могут представлять собой продукт реакции двух различных полимеризуемых мономеров, трех различных полимеризуемых мономеров, четырех различных полимеризуемых мономеров, пяти или более различных полимеризуемых мономеров.

Полимеризуемые остатки могут представлять собой остатки, которые допускают свободнорадикальную или анионную полимеризацию, включая, но не ограничиваясь этим, этилен, виниловый спирт, винил, пропилен, этиленгликоль, этиленоксид, пропиленоксид, акрилаты, метакрилаты, акриламиды, метакриламиды и их производные. Альтернативно, для полимеризации жидкого эмболического полимера можно использовать другие химические активные соединения, такие как, но не ограничиваясь этим, сложные нуклеофил/N-гидроксисукцинимидные эфиры, нуклеофил/галогенид,

винилсульфон/акрилат или малеимид/акрилат. Предпочтительные полимеризуемые остатки могут представлять собой этилен, виниловый спирт, акрилаты и акриламиды.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, полимер выбирается из группы, состоящей из сополимера этилена и винилового спирта, ацетата целлюлозы, поли(2-гидроксиэтилметакрилата), сополимеров, содержащих ацетат целлюлозы, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или их оба, сополимеров поли(этиленоксид)-со-поли(пропиленоксид), поли(олигоэтиленгликоль)-(мет)акрилатов, сополимеров поли(мет)акрилата, сополимеров поли(мет)акриламида и их сочетаний.

В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, полимер представляет собой сополимер этилена и винилового спирта. Сополимер этилена и винилового спирта представляет собой биосовместимый полимер, в основном состоящий из неупорядоченной смеси (гидрофобного) этилена и (гидрофильного)винилового спирта. Этот полимер растворяется в нефизиологическом растворителе, например, диметилсульфоксиде (DMSO). Когда эта смесь вступает в контакт с водными физиологическими средами, например, с кровью, DMSO быстро диффундирует, вызывая осаждение *in situ* и отверждение полимера.

Используемые в настоящем документе сополимеры этилена и винилового спирта либо имеются в продаже, либо могут быть получены признанными в данной области способами. В конкретных вариантах осуществления первого аспекта изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, композиция сополимера этилена и винилового спирта выбирается таким образом, что раствор, содержащий 6 массовых процентов сополимера этилена и винилового спирта вместе с 20-40 массовыми процентами рентгеноконтрастной молекулы в DMSO, имеет вязкость равную или меньшую 30 сантистоксов при температуре 40°C. В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, сополимер этилена и винилового спирта имеет показатель текучести расплава в диапазоне от 1 до 20. В других конкретных вариантах сополимер этилена и винилового спирта имеет показатель текучести расплава в диапазоне от 1,5 до 15, например, от 2 до 5.

В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, сополимер этилена и винилового спирта содержит примерно от 25 примерно до 60 молярных процентов этилена и примерно от 40 примерно до 75 молярных процентов винилового спирта. В конкретных вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, сополимер этилена и винилового спирта содержит примерно от 30 примерно до 50 молярных процентов этилена и примерно от 50 примерно

до 70 молярных процентов винилового спирта. Эти композиции обеспечивают соответствующие скорости осаждения, пригодные для применения при эмболизации кровеносных сосудов.

Нефизиологический растворитель

Жидкая полимерная композиция в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения содержит нефизиологический растворитель или систему растворителей. Нефизиологический растворитель или система растворителей обладает свойствами, которые не являются физиологическими. Как правило, нефизиологический растворитель или система растворителей представляет собой любой растворитель, кроме воды. В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, нефизиологический растворитель или система растворителей представляет собой органический растворитель, который смешивается с водой.

Согласно первому аспекту настоящего изобретения полимер и рентгеноконтрастная молекула являются растворимыми в нефизиологическом растворителе или системе растворителей. Нефизиологический растворитель или система растворителей в композициях по настоящему изобретению также является биосовместимым при используемых концентрациях.

В одном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, нефизиологичный растворитель представляет собой диметилсульфоксид (DMSO), аналоги/гомологи DMSO, диметилформамид, одноатомные спирты, многоатомные спирты, этоксилированные многоатомные спирты, простые метиловые эфиры этоксилированных многоатомных спиртов, N-метилпирролидон или их сочетания. В других конкретных вариантах нефизиологический растворитель представляет собой DMSO.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, эмболизирующая композиция содержит систему растворителей, содержащую несколько растворителей. Например, нефизиологическая система растворителей может содержать один или несколько органических растворителей, которые смешиваются с водой, и воду. В конкретных вариантах осуществления система растворителей содержит диметилсульфоксид (DMSO), аналоги/гомологи DMSO, диметилформамид, одноатомные спирты, многоатомные спирты, этоксилированные многоатомные спирты, метиловые эфиры этоксилированных многоатомных спиртов, N-метилпирролидон или их сочетания. В конкретных вариантах осуществления система растворителей содержит один из вышеуказанных растворителей или их сочетания и воду.

В конкретных вариантах осуществления, система нефизиологических растворителей представляет собой спирт и воду. В других конкретных вариантах нефизиологический растворитель представляет собой DMSO и воду.

Способ приготовления и продукты

Второй аспект настоящего изобретения относится к способу получения жидкой полимерной композиции, как определено в первом аспекте настоящего изобретения, способ включает стадии:

- (i) использование нефизиологичного растворителя или системы растворителей, полимера и рентгеноконтрастного соединения и
- (ii) перемешивание до достижения однородного растворения.

Все варианты осуществления, определенные выше для растворителя или системы растворителей, полимера и рентгеноконтрастной молекулы, применимы также для этого второго аспекта изобретения.

В некоторых вариантах осуществления второго аспекта настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, можно использовать медленное нагревание и перемешивание для осуществления растворения сополимера в биосовместимом растворителе, например, в течение 12 часов при 50°C.

Конкретный порядок добавления компонентов в растворитель или систему растворителей не является критичным, и перемешивание полученной суспензии осуществляют по мере необходимости для достижения однородности композиции. Предпочтительно смешивание/перемешивание композиции осуществляют в безводной атмосфере при атмосферном давлении. Полученную композицию можно подвергнуть тепловой стерилизации и затем хранить. Полученную композицию можно хранить, например, в герметичных бутылочках или флаконах янтарного цвета до тех пор, пока она не понадобится.

Жидкую полимерную композицию можно извлечь из флакона с помощью иглы и шприца, а шприц можно позже соединить с устройством доставки или катетером. Альтернативно, жидкий эмболический полимерный препарат может быть предварительно упакован в шприц для доставки.

Таким образом, в третьем аспекте, настоящее изобретение предлагает средство для инъекций (продукт), содержащее жидкую полимерную композицию, как определено в первом аспекте настоящего изобретения. Все варианты осуществления, определенные выше для растворителя или системы растворителей, полимера и рентгеноконтрастной молекулы, также применимы к этому третьему аспекту настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления средство для инъекций предварительно упаковывают в шприц для доставки.

В четвертом аспекте настоящее изобретение предлагает также набор для эмболизации, указанный набор содержит контейнер, содержащий жидкую полимерную композицию в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения. Все варианты осуществления, определенные выше для растворителя или системы растворителей, полимера и рентгеноконтрастной молекулы, также применимы к этому четвертому аспекту изобретения. В конкретном варианте осуществления четвертого аспекта

настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, контейнер представляет собой предварительно упакованный шприц для доставки или флакон. В другом конкретном варианте осуществления этого четвертого аспекта набор содержит дополнительные контейнеры. Указанные дополнительные контейнеры могут содержать, например, нефизиологический раствор для промывки (промывочный раствор). Промывочный раствор может быть таким же, как раствор в эмболизирующей композиции. В более конкретных вариантах осуществления этого четвертого аспекта композиция или промывочный раствор дополнительно содержат окрашенное соединение. Окрашенное соединение может добавляться для того, чтобы четко отличать эмболизирующую композицию от промывочного раствора. В других конкретных вариантах осуществления набор содержит инструкции по применению эмболизирующей композиции.

Медицинские показания

Композиции, описанные выше, используются затем в способах эмболизации кровеносных сосудов млекопитающих. Пятый и шестой аспекты настоящего изобретения соответственно рассматривают применение композиции по первому аспекту настоящего изобретения для при эмболизации кровеносного сосуда и для применения при заполнении сосудистой аномалии.

Все варианты осуществления, определенные выше для растворителя или системы растворителей, полимера и рентгеноконтрастной молекулы, также применимы к пятому и шестому аспектам настоящего изобретения.

В одном варианте осуществления пятого и шестого аспектов настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, достаточное количество композиции в соответствии с первым аспектом изобретения вводят в выбранный кровеносный сосуд с помощью обычных средств (например, инъекцией или введением катетера при рентгеноскопии), так что при осаждении полимера происходит эмболизация кровеносного сосуда. Конкретное количество используемой эмболизирующей композиции определяется общим объемом сосудистой сети, подлежащей эмболизации, концентрацией полимера в композиции, скоростью осаждения (образования твердых частиц) сополимера и тому подобное. Такие факторы хорошо известны специалистам в данной области. Скоростью осаждения можно управлять, изменяя общую гидрофобность/гидрофильность полимера, при этом более высокие скорости осаждения достигаются за счет более гидрофобной полимерной композиции. Этого можно достичь, например, посредством увеличения содержания этилена в сополимере этилена и винилового спирта в эмболизирующих композициях (когда полимер представляет собой сополимер этилен - виниловый спирт).

В одном варианте осуществления пятого и шестого аспектов настоящего изобретения, необязательно в сочетании с любым из вариантов осуществления, представленных выше или ниже, эмболизирующая композиция в соответствии с первым аспектом доставляется к выбранной области сосуда через медицинский катетер малого

диаметра. Конкретный используемый катетер не является критичным при условии, что полимерные компоненты катетера совместимы с эмболизирующей композицией (то есть, компоненты катетера не будут легко разлагаться в эмболизирующей композиции). В связи с этим в одном конкретном варианте осуществления в компонентах катетера используется полиэтилен из-за его инертности в присутствии эмболизирующей композиции, описанной в настоящем документе. Другие материалы, совместимые с эмболизирующими композициями, могут легко определяться специалистом в данной области и включают, например, другие полиолефины, фторполимеры (например, Teflon, силикон и тому подобное).

При введении с помощью катетера скорость инъекции частично определяет форму осадка в области сосуда. В частности, низкие скорости инъекции, приблизительно от 0,05 до 0,3 мл/мин, обеспечивают образование осадка в виде сфероидов или гранул, что особенно полезно для эмболизации конкретной области, поскольку осадок образуется главным образом в точке инъекции. Напротив, высокая скорость инъекции, составляющая примерно 0,1-0,5 или более мл/несколько секунд (например, до десяти секунд), обеспечит образование нитевидной массы, выступающей вниз по кровотоку от кончика катетера, что особенно полезно для введения эмболизирующего агента глубоко в сосудистую сеть. Такие процедуры являются пригодными для эмболизации опухолевых образований, органов и артериовенозных аномалий (AVM).

При введении в область сосуда растворитель быстро диффундирует в кровь и образует твердый осадок, который представляет собой полимер с инкапсулированной в нем рентгеноконтрастной молекулой. Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что первоначально при контакте с кровью образуется осадок, изменяющийся от мягкого геля до губчатого твердого вещества, который является открытым и волокнистым по структуре. Затем этот осадок ограничивает кровоток, захватывая эритроциты, тем самым вызывая эмболизацию кровеносного сосуда тромбом. Контрастное вещество, инкапсулированное в осадок, медленно высвобождается или трансформируется в более водорастворимую молекулу посредством гидролиза, ферментативного воздействия или (де)протонирования, и, следовательно, осадок постепенно теряет рентгеноконтрастность. В конечном счете рентгеноконтрастность полностью исчезает, и эмболизированная область становится прозрачной для рентгеноскопии. Постепенная потеря рентгеноконтрастности может быть полезной, поскольку это может обеспечить улучшенную визуализацию при последующих процедурах эмболизации.

Эмболизация кровеносных сосудов, как описано выше, может использоваться, в свою очередь, для предотвращения/контроля кровотечения (например, кровотечения из органов, желудочно-кишечного кровотечения, сосудистого кровотечения, кровотечения, связанного с аневризмой) или для удаления пораженной ткани (например, опухолей и тому подобное). Таким образом, изобретение также рассматривает композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения для применения при частичной или полной остановке кровотечения.

Дополнительно, композиции, определенные выше, обеспечивают подходящий носитель для доставки лекарственного средства к области сосуда. Таким образом, настоящее изобретение также рассматривает композиции по первому аспекту настоящего изобретения для применения при доставке лекарственных средств. В частности, пригодное для применения лекарственное средство, например, химиотерапевтический агент, агенты фактора роста, противовоспалительные агенты, антиспазматические агенты и тому подобное, которые совместимы с эмболизирующей композицией, могут включаться в эту композицию в терапевтических дозах и доставляться непосредственно в область сосуда.

Во всем описании и формуле изобретения слово "содержит" и его варианты слова не предназначены для исключения других технических характеристик, добавок, компонентов или стадий. Кроме того, слово "содержит" охватывает случай "состоящий из". Дополнительные цели, преимущества и признаки изобретения станут очевидны специалистам в данной области при изучении описания или могут изучаться посредством осуществления настоящего изобретения. Следующие далее примеры и чертежи приведены в качестве иллюстрации, и они не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все возможные сочетания конкретных и предпочтительных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

Примеры

Пример 1: Синтез рентгеноконтрастных соединений

Синтез производных диатризойной кислоты: LFE21 и LFE22

Следующий пример иллюстрирует синтез соединения LFE21. Диатризойную кислоту от Sigma Aldrich (LFE23, 1,2 экв.), 1-бромгексан (1 экв.), карбонат калия (1,2 экв.) и йодид калия (1,2 экв.) растворяют в DMF и перемешивают в течение ночи при 90°C. На следующее утро реакционную смесь охлаждают и осаждают в деионизированной воде (10-кратный объем DMF). Осадок фильтруют, промывают деионизированной водой и сушат в вакууме. Продукт дополнительно очищают посредством кристаллизации из метанола и гексана.

LFE22 готовят следуя той же процедуре, что и для LFE23, за исключением того, что этерификацию диатризойной кислоты осуществляют 1-бромпропаном.

Синтез производных иомепрола: LFE14, LFE15 и LFE16

Этот пример иллюстрирует синтез соединения LFE14. Вкратце, иомепрол, полученный от Вгассо (LFE13, 1 экв.), уксусный ангидрид (25 экв.) и безводный бикарбонат натрия (10 экв.) перемешивают в сухом этилацетате при комнатной температуре в течение 48 часов. После завершения реакции смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. К остатку добавляют дихлорметан и воду и фазы разделяют. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сироп кристаллизуют из смеси гексана и этилацетата.

LFE15 и LFE16 готовят следуя той же процедуре, что и для LFE14, за

исключением того, что этерификацию иоменпрола проводят пропионовым и масляным ангидридом соответственно.

Синтез производных 3,5-дйод-4-пиридон-N-уксусной кислоты: LFE03 и LFE04

Этот пример иллюстрирует синтез соединения LFE03. Вкратце, 3,5-дйодо-4-пиридон-N-уксусную кислоту от Manchester Organics (1 часть), 1-пропанол (10 частей) и концентрированную серную кислоту (0,01 части) нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Полученный сложный эфир кристаллизуют при охлаждении. Продукт перекристаллизуют из метанола.

LFE04 готовят по той же процедуре, что и для LFE03, за исключением того, что этерификацию 3,5-дйодо-4-пиридон-N-уксусной кислоты осуществляют с 1-гексанола.

Синтез производных 2,4,6-трийодфенола: LFE01, LFE05, LFE06, LFE07, LFE08, LFE11, LFE12 и LFE24

Этот пример иллюстрирует синтез соединения LFE05. Добавляют 2,4,6-трийодфенол от Sigma Aldrich (0,5 экв.) в сухом ацетонитриле при 40°C, карбонат калия (2 экв.) и йодид калия (1 экв.) и реакцию смесь перемешивают в течение 1 часа. Затем по каплям добавляют 1-(2-бромэтокси)-2-(2-метоксиэтокси)этан (1 экв.), растворенный в ацетонитриле, и содержимое нагревают при 80°C в течение ночи. После удаления основания посредством фильтрования растворитель удаляют в вакууме, а полученный в результате продукт растворяют в этилацетате. Органическую фазу промывают насыщенным NaHCO₃ и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и фильтруют через слой диоксида кремния. Элюированный продукт перекристаллизуют из гексана и этилацетата.

LFE01, LFE06, LFE07, LFE08, LFE11, LFE12 и LFE24 готовят, следуя той же процедуре, что и для LFE05, за исключением того, что этерификацию 2,4,6-трийодфенола осуществляют 1-бромгексаном, 2-[2-(2-хлорэтокси)этокси]этанолом, Br-Peg5-OH, Br-Peg12-OH, Br-Peg4-COOEt, Br-Peg3-OAc и 2-этилгексилбромидом.

Синтез производных 2,3,5-трийодбензойной кислоты: LFE17 и LFE18

Следующий пример иллюстрирует синтез соединения LFE18. 2,3,5-трийодбензойную кислоту от Sigma Aldrich (1 экв.) и триэтиленгликоль (1 экв.) растворяют в дихлорметане. Дициклогексилкарбодиимид (1,1 экв.) растворяют в дихлорметане отдельно. Оба раствора охлаждают до -20°C и смешивают вместе. Добавляют каталитическое количество 4-диметиламинопиридина и реакцию смесь выдерживают при температуре 4°C в течение ночи. На следующее утро реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтруют и органическую фазу несколько раз промывают насыщенным бикарбонатом натрия и, наконец, водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают на ротонном испарителе. Продукт перекристаллизуют из гексана и этилацетата.

LFE17 готовят по той же процедуре, что и для LFE18, за исключением того, что этерификацию 2,3,5-трийодбензойной кислоты осуществляют с

пентаэтиленгликолем.

Синтез производных 2,4,6-трийодфеноксиуксусной кислоты: LFE02, LFE09 и LFE10.

Следующий пример иллюстрирует синтез соединения LFE09. Вкратце, добавляют 2,4,6-трийодфенол от Sigma Aldrich (0,5 экв.) в сухом ацетонитриле при 40°C, карбонат калия (2 экв.) и йодид калия (1 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа. Затем по каплям добавляют этилбромацетат (1 экв.), разведенный в ацетонитриле, и содержимое нагревают при 80°C в течение ночи. После удаления основания посредством фильтрования растворитель удаляют в вакууме и полученный продукт растворяют в этилацетате. Органическую фазу промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают на роторном испарителе. Это дает возможность получить этил 2,4,6-трийодфеноксиацетат, то есть соединение LFE02.

Этил-2,4,6-трийодфеноксиацетат (1 экв.) и гидроксид калия (4 экв.) растворяют в метаноле и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Метанол выпаривают и твердый продукт растворяют в воде. Смесь подкисляют 2 н HCl и полученный осадок фильтруют, промывают водой и сушат с получением 2,4,6-трийодфеноксиуксусной кислоты.

2,4,6-трийодфеноксиуксусную кислоту (1 экв.) и простой монометиловый эфир триэтиленгликоля (1 экв.) растворяют в дихлорметане. Дициклогексилкарбодиимид (1,1 экв.) растворяют в дихлорметане отдельно. Оба раствора охлаждают до -20°C и смешивают. Добавляют каталитическое количество 4-диметиламинопиридина и реакционную смесь выдерживают при 4°C в течение ночи. На следующее утро реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтруют, органическую фазу несколько раз промывают насыщенным бикарбонатом натрия и, наконец, водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают на роторном испарителе. Продукт перекристаллизуют из гексана и этилацетата.

LFE10 приготавливают по той же процедуре, что и LFE09, за исключением того, что этерификацию 2,4,6-трийодфеноксиуксусной кислоты осуществляют с триэтиленгликолем.

Синтез 2,3,5-трийодбензильных производных: LFE19 и LFE20.

Следующий пример иллюстрирует синтез соединения LFE20. Вкратце, к охлажденному на льду спиртовому раствору в эфире 2,3,5-трийодбензила от Sigma Aldrich (1,0 экв.), добавляют по каплям PBr₃ (1,5 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и реакцию гасят добавлением небольшими порциями H₂O (15 мл) при 0°C. Водную фазу удаляют, органический слой промывают H₂O, сушат над MgSO₄ и выпаривают в вакууме. Очистку 2,3,5-трийодбензилбромида осуществляют с помощью хроматографии на силикагеле с использованием гексана и этилацетата в качестве растворителя.

К охлажденному на льду раствору простого монометилового эфира триэтиленгликоля (1,0 экв.) в ТГФ медленно добавляют гидрид натрия (60% в дисперсии в минеральном масле (1,04 экв.)). Смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре, после чего по каплям добавляют 2,3,5-трийодбензилбромид (1 экв.), растворенный в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем гасят с помощью H_2O . Продукт четыре раза экстрагируют этилацетатом, объединенные органические фазы сушат над $MgSO_4$ и выпаривают на роторном испарителе. Продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием гексана и этилацетата в качестве элюента.

LFE19 приготавливают по той же методике, что и для LFE20, за исключением того, что этерификацию 2,3,5-трийодбензилбромида осуществляют с помощью простого монометилового эфира пентаэтиленгликоля.

Пример 2: Композиции, содержащие полимер и контрастные вещества. LogP контрастных веществ и вязкость и поведение композиций при осаждении

Рентгеноконтрастные соединения примера 1 растворяют при концентрации 150 мг эквивалентов йода/мл вместе с сополимером этилена и винилового спирта (44% этилена) (Sigma Aldrich 414107), растворенным при 6% в DMSO. Полученные растворы анализируют для оценки поведения при осаждении и потери рентгеноконтрастности. Вязкость полученных растворов определяют с помощью реометра с параллельной конфигурацией пластин (Anton Paar MCR92). Измерения осуществляют на свежеприготовленных растворах с помощью пластины диаметром 100 мм при температуре 40°C. Препараты для эмболизации имеют вязкость в диапазоне от 20 до 35 сантистоксов при 40°C.

LogP синтезированных контрастных веществ рассчитывают с использованием программного обеспечения Marvin Suite (ChemAxon, версия 20.7.0). Метод расчета основывается на публикации Viswanadhan et al (J. Chem. Inf Comput. Sci. 1989, 29, 163-172).

Препараты для эмболизации медленно вводят в физиологический фосфатный буферный раствор (PBS) с использованием шприца и тонкой иглы (27 G). Осадки эмболизирующего материала получают после медленной инъекции (приблизительно 1 минута) 100 мкл препаратов для эмболизации. Наблюдается поведение осадка, и оценивается как когезивное (2), когезивное с потерей некоторого количества материала (1) и как неконтролируемая инъекция или некогезивное (0).

Потерю радиоактивности осадков определяют посредством сравнения радиоактивности свежеприготовленных образцов (время=0) и образцов, инкубированных в течение 30 дней в физиологическом фосфатном буферном растворе (PBS) при 37°C. PBS заменяют ежедневно, когда это возможно. Рентгеноконтрастность определяют с помощью рентгеновского оборудования C-arm (OEC Fluorostar 7900 COMPACT2, General Electric). Потеря рентгеноконтрастности оценивается как рентгеностабильная (оценка=0), когда потеря рентгеноконтрастности ниже 5%, слегка рентгенолабильная, когда потеря

рентгеноконтрастности составляет потерю от 5 до 25% рентгеноконтрастности (оценка=1), умеренно рентгенолабильная, когда потеря рентгеноконтрастности составляет потерю от 26 до 69% рентгеноконтрастности (оценка=2) и высоко рентгенолабильная, когда потеря рентгеноконтрастности составляет от 70 до 100% (оценка=3). Однородность рентгеноконтрастности также оценивается как неоднородная (оценка=0) или однородная (оценка=1).

Таблица 1. LogP, поведение при осаждении/когезии и потеря рентгеноконтрастности различных йодированных соединений.

Соединение	Молекулярная масса (г/моль)	% йода на молекулу (% масс)	Log P	Потеря рентгеноконтрастности (0-3)	Осаждение (0-2)	Однородность рентгеноконтрастности (0-1)	Общая оценка
LFE01	556	68,5	6,8	1	2	0	3
LFE02	558	68,3	4,7	2	1	0	3
LFE03	447	56,8	3,9	3	2	1	6
LFE04	517	49,1	5,1	2	2	1	5
LFE05	618	61,7	4,3	3	2	0	5
LFE06	603	63,2	3,7	2	2	1	5
LFE07	706	54,0	3,9	2	2	1	5
LFE08	1014	37,6	2,8	2	0	1	3
LFE09	676	56,4	3,9	3	2	1	6
LFE10	662	57,6	3,3	3	2	1	6
LFE11	646	59,0	4,4	2	2	0	4
LFE12	646	59,0	4,2	2	2	0	4
LFE13	777	49,0	-1,6	3	0	1	4
LFE14	987	38,6	0,6	3	2	1	6
LFE15	1127	33,8	5,7	1	2	1	4
LFE16	1057	36,0	3,7	2	2	1	5
LFE17	720	52,9	3,8	2	2	1	5
LFE18	632	60,3	4,1	2	2	1	5
LFE19	632	60,3	3,9	1	2	1	4
LFE20	720	52,9	4,3	1	2	0	3
LFE21	698	54,6	5,8	1	2	1	4
LFE22	656	58,1	4,6	1	2	1	4
LFE23	614	62,1	3,2	3	1	1	5
LFE24	584	65,2	7,6	0	1	0	1

Эмболизирующие соединения с более высокими показателями когезивности и потери рентгеноконтрастности являются приоритетными в качестве кандидатов для приготовления эмболизирующих препаратов с программируемой потерей рентгеноконтрастности.

Фигура 2 показывает потерю рентгеноконтрастности в PBS с течением времени (в момент времени 0 и после инкубирования в течение 30 минут и 30 дней при 37°C) для репрезентативных соединений, описанных выше. Анализируют следующие рентгеноконтрастные соединения, имеющие значения LogP в диапазоне от -1,6 до 7,6: LFE24, LFE21, LFE15, LFE03, LFE09, LFE08, LFE23 и LFE13. Процедура является такой, как определено выше. Можно наблюдать, что препараты с высокими значениями LogP, то

есть выше 7,0, являются рентгеностабильными, в то время как препараты с низкими значениями LogP, то есть ниже 2,0 (LogP (LFE13)=-1,6 и LogP (LFE23) при pH 7,4=-0,5) теряют свою рентгеноконтрастность в течение нескольких минут. Однако препараты с соединением с промежуточными значениями LogP, составляющими от 2,8 до 5,8, сохраняют значительную рентгеноконтрастность в течение первых 30 мин, в то же время демонстрируя значительную потерю рентгеноконтрастности после инкубирования в PBS в течение 30 дней при 37°C.

Количественная оценка рентгеноконтрастности представлена в Таблице 2. Соединение LFE24 с LogP=7,6 показывает полную рентгеностабильность через 30 дней в PBS при 37°C. Препараты, приготовленные с использованием рентгеноконтрастных соединений LFE03, LFE08, LFE09, LFE15 и LFE21 со значениями LogP от 2,8 до 5,8, сохраняют более 50% своей рентгеноконтрастности через 30 минут, но демонстрируют значительную потерю рентгеноконтрастности через 30 дней в PBS при 37°C. Потеря рентгеноконтрастности положительно коррелирует со значениями LogP этих соединений, что позволяет предположить, что соединения в этом диапазоне значений LogP могут быть предназначены для целей эмболизации, когда рентгеноконтрастное соединение может нуждаться в биорезорбции менее чем за 6 месяцев. Напротив, составы, приготовленные с использованием высокорастворимых в воде рентгеноконтрастных соединений, таких как LFE13 и LFE23, которые имеют LogP в PBS -1,6 и -0,5 соответственно, показывают потерю рентгеноконтрастности более чем на 50% от их рентгеноконтрастности в нулевой момент времени через 30 минут, что позволяет предположить, что их растворимость в воде и диффузия могут быть слишком быстрыми и не позволят правильно контролировать процесс эмболизации.

Таблица 2. Количественное определение потери рентгеноконтрастности для различных препаратов после 30 мин и 30 дней инкубирования в PBS при 37°C.

	% Рентгеноконтрастности по сравнению со временем ноль							
	LFE24	LFE21	LFE15	LFE03	LFE09	LFE08	LFE23	LFE13
t ноль	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
30 мин	101,3	98,3	94,5	100,9	83,9	54,2	35,6	29,0
30 дней	101,9	91,4	85,5	14,5	64,7	29,3	19,0	11,9

Пример 3: Определение потери рентгеноконтрастности *in vivo*

Эмболизирующие препараты, содержащие различные соединения, описанные в примере 2, оценивают *in vivo* на предмет потери рентгеноконтрастности при 150 мг экв йода/мл. Сначала препараты осаждают в 2% агарозных формах и инкубируют в течение 2 часов при комнатной температуре, чтобы обеспечить образование осадков в виде стержней. Затем полученные стержни осторожно удаляют из форм и инкубируют в течение 1 часа в деионизированной воде при легком встряхивании для удаления диметилсульфоксида. Полученным стержням дают возможность высохнуть в течение ночи в условиях слабого вакуума и их загружают в шприцы для микроципирования

домашних животных. Шприцы для микрочипирования, заполненные стержнеобразными осадками, стерилизуют с помощью этиленоксида, и полученные осадки в конечном итоге имплантируют подкожно новозеландскому кролику (4,5 кг). Рентгеноконтрастность имплантатов определяют с помощью рентгенографии сразу после имплантации и через 4 недели. Через 4 недели имплантаты удаляют, и их рентгеноконтрастность также определяют *ex vivo*.

Результаты, показанные на Фигуре 3, показывают, что рентгеноконтрастность постепенно теряется в течение 4 недель. Для некоторых имплантатов, например, LFE05, LFE07, LFE09 и LFE12, рентгеноконтрастность сохраняется в достаточной степени в первые часы, однако потеря рентгеноконтрастности была полной или почти полной через 4 недели после имплантации. Рентгеноконтрастность этих имплантатов не наблюдается при рентгеноскопическом наблюдении, что позволяет предположить, что эти контрастные вещества полностью биорезорбируются и являются хорошими кандидатами для целей эмболизации. Остальные имплантаты, LFE04, LFE22, LFE21, LFE02 и LFE15, можно четко локализовать при рентгеноскопии через 4 недели после имплантации. Однако наблюдаются разные степени потери рентгеноконтрастности, что позволяет предположить, что разные рентгеноконтрастные молекулы подвергаются биорезорбции с разной скоростью в соответствии с их физико-химическими свойствами. Скорость потери рентгеноконтрастности была совместима с потерей более 50% через 6 месяцев, что позволяет предположить, что эти соединения с LogP от 2,0 до 7,0 также являются хорошими кандидатами для целей эмболизации. Контрольный имплантат, который состоит из стальной проволоки, покрытой сополимером этилена и винилового спирта, не показывает изменений рентгеноконтрастности после 4 недель имплантации.

Потерю рентгеноконтрастности определяют количественно *ex vivo* посредством сравнения рентгеноконтрастности извлеченных имплантатов и контрольных имплантатов, которые не имплантируются *in vivo*. Результаты показывают положительную корреляцию между потерей рентгеноконтрастности и коэффициентом распределения (LogP) рентгеноконтрастных материалов, как показано в Таблице 3.

Таблица 3. Определение потери рентгеноконтрастности имплантатов через 4 недели после имплантации

Соединение	LogP	Потеря рентгеноконтрастности (%)
Контроль	-	3,6
LFE04	5,1	15,3
LFE21	5,8	11,2
LFE22	4,6	23,8
LFE15	5,7	9,3
LFE02	4,7	27,5
LFE05	4,3	97,9

Соединение	LogP	Потеря рентгеноконтрастности (%)
LFE07	3,9	94,8
LFE12	4,2	92,8
LFE09	3,9	87,1

Пример 4: Оценка In vivo препарата для эмболизации с помощью LFE09 в свиной почке

В этом примере свинью массой 35 кг готовят к эмболизации кровеносных сосудов с использованием эмболической композиции LFE09, приготовленной в соответствии с Примером 2. Эмболизацию левой почки продолжают посредством введения в почку микрокатетера. Катетер продвигают в почечную артерию, промывают контрастным веществом для определения местоположения, а затем промывают DMSO, затем 0,6 мл композиции LFE09, описанной выше, а затем еще дополнительным DMSO внутри катетера. Композицию LFE09 быстро вводят в почечную артерию. После доставки композиции блокируется верхний полюс почки. Через 14 дней правую почку эмболизуют с помощью 0,6 мл того же препарата LFE09 и животное подвергают эвтаназии. Рентгеноконтрастность сравнивают в обеих почках, как показано на Фигуре 4. Результаты показывают, что композиции по настоящему изобретению подходят для эмболизации кровеносных сосудов in vivo у млекопитающих и что рентгеноконтрастность постепенно теряется.

Пример 5: Потеря рентгеноконтрастности в зависимости от значения LogP рентгеноконтрастных молекул in vivo

Препараты для эмболизации готовят посредством растворения соответствующей рентгеноконтрастной молекулы при концентрации 150 мг эквивалентов йода/мл вместе с сополимером этилена и винилового спирта (44% этилена) (Sigma Aldrich 414107), растворенным при 6% в DMSO. В этом примере используются LFE01 (LogP 6,8), LFE04 (LogP 3,9) и iomerol (LogP -2,8). В качестве контроля приготавливают препарат для эмболизации, содержащий 300 мг/мл микронизированного тантала вместе с сополимером этилена и винилового спирта (44% этилена) (Sigma Aldrich 414107), растворенным при 6% в DMSO. Однако в этом случае получается суспензия. Полученные препараты вводят подкожно мышам с помощью инсулинового шприца (30 микролитров на мышь, 3 животных на группу рентгеноконтрастного материала). Мышей подвергают эвтаназии в 1-й день (через 5 минут после инъекции препарата для эмболизации), 15-й и 30-й день. Образование и присутствие рентгеноконтрастного осадка контролируется с помощью флуороскопического оборудования ОЕС C-arm (GE). Потеря рентгеноконтрастности, то есть высвобождение рентгеноконтрастного материала из образующихся рентгеноконтрастных осадков оценивают с использованием такого же оборудования в соответствии со стандартным методом ASTM F640-20 Standard Test Methods for Determining Radiopacity for Medical Use. Потерю рентгеноконтрастности выражают как процент оставшейся рентгеноконтрастности по сравнению с 1-м днем, то есть с

рентгеноконтрастностью рентгеноконтрастного осадка, образовавшегося через 5 минут после инъекции. Результаты этого примера можно найти в следующей таблице:

Рентгеноконтрастный материал	Оставшаяся рентгеноконтрастность (%)		
	День 1	День 15	День 30
Тантал	100,0	95,4	110,6
LFE01 (LogP 6,8)	100,0	93,3	84,5
LFE04 (LogP 3,9)	100,0	49,5	3,7
Iomeprol (LogP -2,8)	100,0	-2,0	2,0

Препараты для эмболизации с танталом показывают постоянную рентгеноконтрастность на протяжении всего эксперимента, подтверждая, что тантал не высвобождается из рентгеноконтрастного осадка (Фигура 5a). Препараты для эмболизации с йодсодержащими рентгеноконтрастными молекулами показывают увеличение потери рентгеноконтрастности с уменьшением значений LogP. Препарат для эмболизации с соединением LFE01, которое представляет собой рентгеноконтрастную молекулу с LogP 6,8, показывают когезивный осадок, который высвобождает часть рентгеноконтрастной молекулы через 30 дней (Фигура 5b). Препарат для эмболизации с использованием соединения LFE04, которое представляет собой рентгеноконтрастную молекулу с умеренным значением LogP (LogP 3,9), показывает осадок с однородной рентгеноконтрастностью, а рентгеноконтрастная молекула полностью высвобождается через 30 дней (Фигура 5c). Напротив, препарат для эмболизации с иомепролом, который представляет собой водорастворимое контрастное вещество с низким значением LogP (LogP -2,8), показывает некогезивный осадок с быстро исчезающей рентгеноконтрастностью, который был едва заметен через 5 минут после инъекции из-за быстрого растворения после инъекции (Фигура 5d). Таким образом, соответствующий выбор параметра LogP может сделать когезивный осадок с однородной рентгеноконтрастностью, пригодный для применения в целях эмболизации, с преимуществом полной потери рентгеноконтрастности в течение удобного с медицинской точки зрения периода времени.

Клаузулы

Для полноты различные аспекты настоящего изобретения излагаются в следующих пронумерованных клаузулах.

1. Жидкая полимерная композиция, содержащая:

- (a) примерно от 2 примерно до 20 массовых процентов полимера;
- (b) примерно от 5 примерно до 40 массовых процентов рентгеноконтрастной молекулы с молекулярной массой ниже 2000 г/моль; и
- (c) примерно от 40 примерно до 93 массовых процентов нефизиологического растворителя или системы растворителей;

где:

- (i) сумма массовых процентов всех компонентов в композиции равна 100,
- (ii) как полимер, так и рентгеноконтрастная молекула растворяются в

нефизиологическом растворителе или системе растворителей, и

(iii) жидкая полимерная композиция может образовывать при контакте с физиологическими условиями рентгеноконтрастный осадок, который сохраняет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности в течение, по меньшей мере, 30 минут и теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 6 месяцев, в частности, осадок сохраняет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности в течение, по меньшей мере, 1 часа и теряет не менее 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 3 месяца.

2. Жидкая полимерная композиция по п.1, где жидкая полимерная композиция образует осадок с однородной рентгеноконтрастностью при контакте с физиологическими условиями.

3. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-2, где рентгеноконтрастное соединение представляет собой ароматическую молекулу, которая в композиции имеет значение LogP от 2,0 до 9,0.

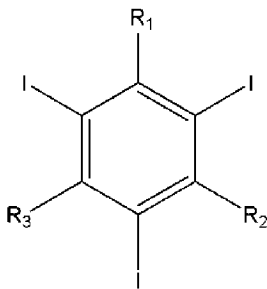
4. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-3, где рентгеноконтрастное соединение представляет собой неионизируемую ароматическую молекулу, которая в композиции имеет значение LogP от 2,0 до 7,0, в частности, от 3,0 до 5,0.

5. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-3, где рентгеноконтрастное соединение представляет собой ионизируемую ароматическую молекулу, которая в композиции имеет значение LogP от 4,0 до 9,0, в частности, от 5,0 до 8,0 и содержит кислотные или основные группы.

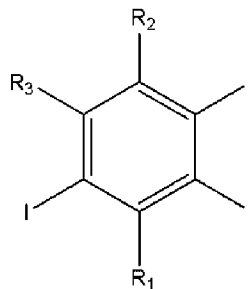
6. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-5, где рентгеноконтрастная молекула представляет собой ароматическую молекулу, содержащую йод или бром при концентрации больше 300 мг эквивалентов йода или брома на грамм молекулы.

7. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-6, где рентгеноконтрастная молекула представляет собой пегилированное производное трийодфенола, иофеноксовой кислоты, трийодбензойной кислоты, 3,5-дийод-4-пиридондиатризойной кислоты, 5-амино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты или трийоданилина.

8. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-7, где рентгеноконтрастная молекула представляет собой соединение Формулы I или Формулы II



Формула I



Формула II

где:

R₂ и R₃, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, -COOH, -(C₁-

C_{25} алкила, $-(C_1-C_{25})$ алкил- $COOH$, $-O-(C_1-C_{25})$ алкил, $-(C_1-C_{25})$ алкил- $COO-(C_1-C_{25})$ алкила, $-O-(CH_2-CH_2-O)_b-CH_3$, $-NH-CO-(C_1-C_{25})$ алкила, $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_{25})$ алкила, $-N-((C_1-C_{10})$ алкил) $_2$ $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-NO_2$ и $-CO-NH-(C_1-C_{25})$ алкила и

R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из:

- $X-(C_1-C_{20})$ алкил- $COO-R_4$
- $X-(CH_2-CH_2-O)_b-R_4$,
- $X-(CH_2-CH_2-O)_b-(CH_2)_c-COO-R_4$,
- $X-(CH_2-CH_2-O)_b-COO-R_4$,
- $X-(C_1-C_{10})$ алкил- $COO-(CH_2-CH_2-O)_b-R_4$,
- $X-(C_1-C_{20})$ алкил- NH_2 ,
- $X-(C_1-C_{10})$ алкил- $NH-(C_1-C_{10})$ алкила
- $X-(C_1-C_{10})$ алкил- $N-((C_1-C_{10})$ алкила) $_2$
- $(CH_2)_c-O-(CH_2-CH_2-O)_b-R_4$,

где

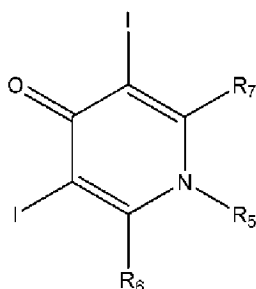
X независимо выбирается из группы, состоящей из O , COO и $C(O)NH-$

R_4 выбирается из группы, состоящей из $-H$, $-OH$, $-(C_1-C_8)$ алкила, $-(C_1-C_8)$ алкил- OH , (C_1-C_8) ацила, $-(CH_2-CH_2-O)_b-CH_3$ и алкильная цепь содержит, по меньшей мере, одну связь, которая может подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в физиологической среде,

b представляет собой целое число от 0 до 20 и

c представляет собой целое число от 0 до 10;

или альтернативно, рентгеноконтрастная молекула представляет собой соединение формулы V:



Формула V

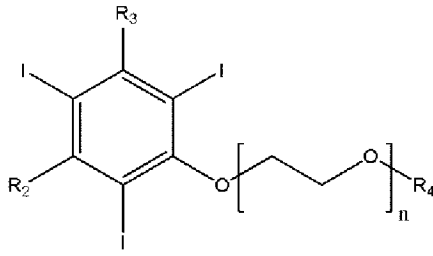
где,

R_6 и R_7 независимо выбираются из группы, состоящей из $-H$, $-COOH$, $-(C_1-C_{25})$ алкила, $-(C_1-C_{25})$ алкил- $COOH$, $-O-(C_1-C_{25})$ алкила, $-(C_1-C_{25})$ алкил- $COO-(C_1-C_{25})$ алкила, $-O-(CH_2-CH_2-O)_b-CH_3$, $-NH-CO-(C_1-C_{25})$ алкила, $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_{25})$ алкила, $-N-((C_1-C_{10})$ алкил) $_2$ $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-NO_2$ и $-CO-NH-(C_1-C_{25})$ алкила и

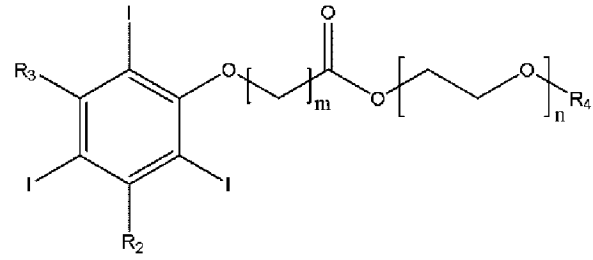
R_5 представляет собой $-(CH_2)_d-COO-R_8$, где d представляет собой целое число от 0 до 10 и R_8 выбирается из группы, состоящей из $-H$, $-OH$, $-(C_1-C_8)$ алкила, $-(C_1-C_8)$ алкил- OH , (C_1-C_8) ацила, $-(CH_2-CH_2-O)_b-CH_3$, где b представляет собой целое число от 0 до 20 и алкильная цепь содержит, по меньшей мере, одну связь, которая может подвергаться

химическому или ферментативному гидролизу в физиологической среде.

9. Жидкая полимерная композиция по п.8, где рентгеноконтрастная молекула выбирается из соединения формулы III и соединения формулы IV:



Формула III



Формула IV

где

n и m независимо представляют собой целое число от 1 до 20

R_2 и R_3 независимо выбираются из группы, состоящей из -H, -COOH, -(C₁-C₂₅)алкила, -(C₁-C₂₅)алкил-COOH, -O-(C₁-C₂₅)алкила, -(C₁-C₂₅)алкил-COO-(C₁-C₂₅)алкила, -O-(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃, -NH-CO-(C₁-C₂₅)алкила, -NH₂, -NH-(C₁-C₂₅)алкила, -N-((C₁-C₁₀)алкил)₂-CF₃, -Cl, -F, -CN, -NO₂ и -CO-NH-(C₁-C₂₅)алкила и

R_4 выбирается из группы, состоящей из -H, -OH, -(C₁-C₈)алкила, -(C₁-C₈)алкил-OH, (C₁-C₈)ацила, -(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃, где b представляет собой целое число от 0 до 20 и алкильная цепь содержит, по меньшей мере, одну связь, которая может подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в физиологической среде.

10. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.8-9, где, по меньшей мере, одна связь, которая может подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в окружающей физиологической среде, выбирается из группы, состоящей из сложного эфира, полиэфира, амида и карбоната.

11. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-10, где полимер выбирается из группы, состоящей из сополимера этилена и винилового спирта, ацетата целлюлозы, поли(2-гидроксиэтилметакрилата), сополимеров ацетата целлюлозы, поли(2-гидроксиэтилметакрилата) или как того, так и другого, сополимеров поли(этиленоксид)-со-поли(пропиленоксид), поли(олигоэтиленгликоль)-(мет)акрилатов, сополимеров поли(мет)акрилата, сополимеров поли(мет)акриламида и их сочетаний, в частности сополимера этилена и винилового спирта.

12. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-11, где нефизиологический растворитель или система растворителей содержит органический растворитель, который смешивается с водой.

13. Жидкая полимерная композиция по п.12, где нефизиологический растворитель или система растворителей содержит диметилсульфоксид, диметилформамид, одноатомные спирты, многоатомные спирты, этоксилированные многоатомные спирты, N-метилпирролидон, простые метиловые эфиры этоксилированных многоатомных спиртов или их сочетания, в частности, нефизиологический растворитель или система растворителей содержит диметилсульфоксид.

14. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-13, где вязкость композиции ниже 50 сантистоксов при 40°C.

15. Средство для инъекций, содержащее жидкую полимерную композицию, по любому из пп.1-14.

16. Рентгеноконтрастное соединение по любому из пп.7-9.

17. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-14 или средство для инъекций по п.15, или рентгеноконтрастное соединение по п.16 для применения при эмболизации кровеносного сосуда.

Список цитирований

Viswanadhan et al. J. Chem. Inf Comput. Sci. 1989, 29, 163-172

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая полимерная композиция, содержащая:

(a) примерно от 2 примерно до 20 массовых процентов полимера;

(b) примерно от 5 примерно до 40 массовых процентов рентгеноконтрастной молекулы с молекулярной массой ниже 2000 г/моль; и

(c) примерно от 40 примерно до 93 массовых процентов нефизиологического растворителя или системы растворителей;

где:

(i) сумма массовых процентов всех компонентов в композиции равна 100,

(ii) полимер и рентгеноконтрастная молекула не связаны ковалентно и как тот, так и другая растворены в нефизиологическом растворителе или системе растворителей,

(iii) полимер является нерастворимым в нефизиологическом растворе и растворимым в физиологическом растворе при комнатной температуре, и

(iv) жидкая полимерная композиция может образовывать при контакте с физиологическими условиями рентгеноконтрастный осадок, который сохраняет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности в течение, по меньшей мере, 30 минут и теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 6 месяцев, в частности, осадок сохраняет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности в течение, по меньшей мере, 1 часа и теряет, по меньшей мере, 50% своей рентгеноконтрастности менее чем за 3 месяца.

2. Жидкая полимерная композиция по п.1, где жидкая полимерная композиция образует осадок с однородной рентгеноконтрастностью при контакте с физиологическими условиями.

3. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-2, где рентгеноконтрастное соединение представляет собой ароматическую молекулу, которая в композиции имеет значение LogP от 2,0 до 9,0.

4. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-3, где рентгеноконтрастное соединение представляет собой неионизируемую ароматическую молекулу, которая в композиции имеет значение LogP от 2,0 до 7,0, в частности, от 3,0 до 5,0.

5. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-3, где рентгеноконтрастное соединение представляет собой ионизируемую ароматическую молекулу, которая в композиции имеет значение LogP от 4,0 до 9,0, в частности, от 5,0 до 8,0 и содержит кислотные или основные группы.

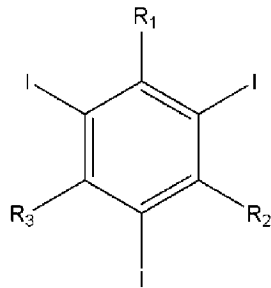
6. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-4, где рентгеноконтрастное соединение является жидким при атмосферном давлении и при комнатной температуре.

7. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-6, где рентгеноконтрастная молекула представляет собой ароматическую молекулу, содержащую йод или бром при концентрации больше 300 мг эквивалентов йода или брома на грамм молекулы.

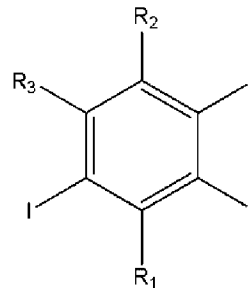
8. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-6, где рентгеноконтрастная молекула представляет собой пегилированное производное трийодфенола, иофеноксоевой

кислоты, трийодбензойной кислоты, 3,5-дийод-4-пиридондиатризойной кислоты, 5-амино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты или трийоданилина.

9. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-8, где рентгеноконтрастная молекула представляет собой соединение Формулы I или Формулы II



Формула I



Формула II

где

R₂ и R₃, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, -COOH, -(C₁-C₂₅)алкила, -(C₁-C₂₅)алкил-COOH, -O-(C₁-C₂₅)алкила, -(C₁-C₂₅)алкил-COO-(C₁-C₂₅)алкила, -O-(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃, -NH-CO-(C₁-C₂₅)алкила, -NH₂, -NH-(C₁-C₂₅)алкила, -N-((C₁-C₁₀)алкил)₂-CF₃, -Cl, -F, -CN, -NO₂ и -CO-NH-(C₁-C₂₅)алкила и

R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из:

- X-(C₁-C₂₀)алкил-COO-R₄
- X-(CH₂-CH₂-O)_b-R₄,
- X-(CH₂-CH₂-O)_b-(CH₂)_c-COO-R₄,
- X-(CH₂-CH₂-O)_b-COO-R₄,
- X-(C₁-C₁₀)алкил-COO-(CH₂-CH₂-O)_b-R₄,
- X-(C₁-C₂₀)алкил-NH₂,
- X-(C₁-C₁₀)алкил-NH-(C₁-C₁₀)алкила
- X-(C₁-C₁₀)алкил-N-((C₁-C₁₀)алкила)₂
- (CH₂)_c-O-(CH₂-CH₂-O)_b-R₄,

где

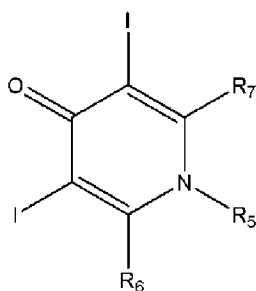
X независимо выбирается из группы, состоящей из O, COO и C(O)NH-

R₄ выбирается из группы, состоящей из -H, -OH, -(C₁-C₈)алкила, -(C₁-C₈)алкил-OH, (C₁-C₈)ацила, -(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃ и алкильная цепь содержит, по меньшей мере, одну связь, которая может подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в физиологической среде,

b представляет собой целое число от 0 до 20 и

c представляет собой целое число от 0 до 10.

или альтернативно, рентгеноконтрастная молекула представляет собой соединение формулы V:

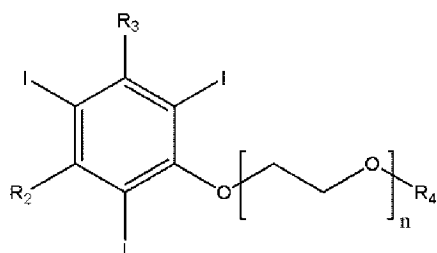


Формула V

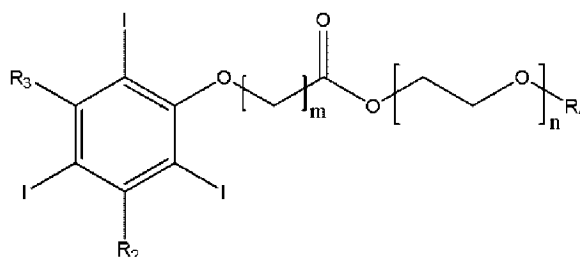
где

R_6 и R_7 независимо выбираются из группы, состоящей из -H, -COOH, -(C₁-C₂₅)алкила, -(C₁-C₂₅)алкил-COOH, -O-(C₁-C₂₅)алкила, -(C₁-C₂₅)алкил-COO-(C₁-C₂₅)алкила, -O-(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃, -NH-CO-(C₁-C₂₅)алкила, -NH₂, -NH-(C₁-C₂₅)алкила, -N-((C₁-C₁₀)алкила)₂ -CF₃, -Cl, -F, -CN, -NO₂ и -CO-NH-(C₁-C₂₅)алкила и R_5 представляет собой -(CH₂)_d-COO-R₈, где d представляет собой целое число от 0 до 10 и R_8 выбирается из группы, состоящей из -H, -OH, -(C₁-C₈)алкила, -(C₁-C₈)алкил-OH, (C₁-C₈)ацила, -(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃, где b представляет собой целое число от 0 до 20 и алкильная цепь содержит, по меньшей мере, одну связь, которая может подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в физиологической среде.

10. Жидкая полимерная композиция по п.8, где рентгеноконтрастная молекула выбирается из соединения формулы III и соединения формулы IV:



Формула III



Формула IV

где

n и m независимо представляют собой целое число от 1 до 20

R_2 и R_3 независимо выбираются из группы, состоящей из -H, -COOH, -(C₁-C₂₅)алкила, -(C₁-C₂₅)алкил-COOH, -O-(C₁-C₂₅)алкила, -(C₁-C₂₅)алкил-COO-(C₁-C₂₅)алкила, -O-(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃, -NH-CO-(C₁-C₂₅)алкила, -NH₂, -NH-(C₁-C₂₅)алкила, -N-((C₁-C₁₀)алкила)₂ -CF₃, -Cl, -F, -CN, -NO₂ и -CO-NH-(C₁-C₂₅)алкила и R_4 выбирается из группы, состоящей из -H, -OH, -(C₁-C₈)алкила, -(C₁-C₈)алкил-OH, (C₁-C₈)ацила, -(CH₂-CH₂-O)_b-CH₃, где b представляет собой целое число от 0 до 20 и алкильная цепь содержит, по меньшей мере, одну связь, которая может подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в физиологической среде.

11. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-10, где рентгеноконтрастная молекула содержит концевой гидроксил.

12. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.9-11, где, по меньшей мере,

одна связь, которая может подвергаться химическому или ферментативному гидролизу в окружающей физиологической среде, выбирается из группы, состоящей из сложного эфира, сложного полиэфира, амида и карбоната.

13. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-12, где полимер выбирается из группы, состоящей из сополимера этилена и винилового спирта, ацетата целлюлозы, поли(2-гидроксиэтилметакрилата), сополимеров ацетата целлюлозы, поли(2-гидроксиэтилметакрилата) или как того, так и другого, сополимеров поли(этиленоксид)-со-поли(пропиленоксид), поли(олигоэтиленгликоль)-(мет)акрилатов, сополимеров поли(мет)акрилата, сополимеров поли(мет)акриламида и их сочетаний, в частности, сополимера этилена и винилового спирта.

14. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-13, где нефизиологический растворитель или система растворителей содержит органический растворитель, который смешивается с водой.

15. Жидкая полимерная композиция по п.14, где нефизиологический растворитель или система растворителей содержит диметилсульфоксид, диметилформамид, одноатомные спирты, многоатомные спирты, этоксилированные многоатомные спирты, N-метилпирролидон, простые метиловые эфиры этоксилированных многоатомных спиртов или их сочетания, в частности, нефизиологический растворитель или система растворителей содержит диметилсульфоксид.

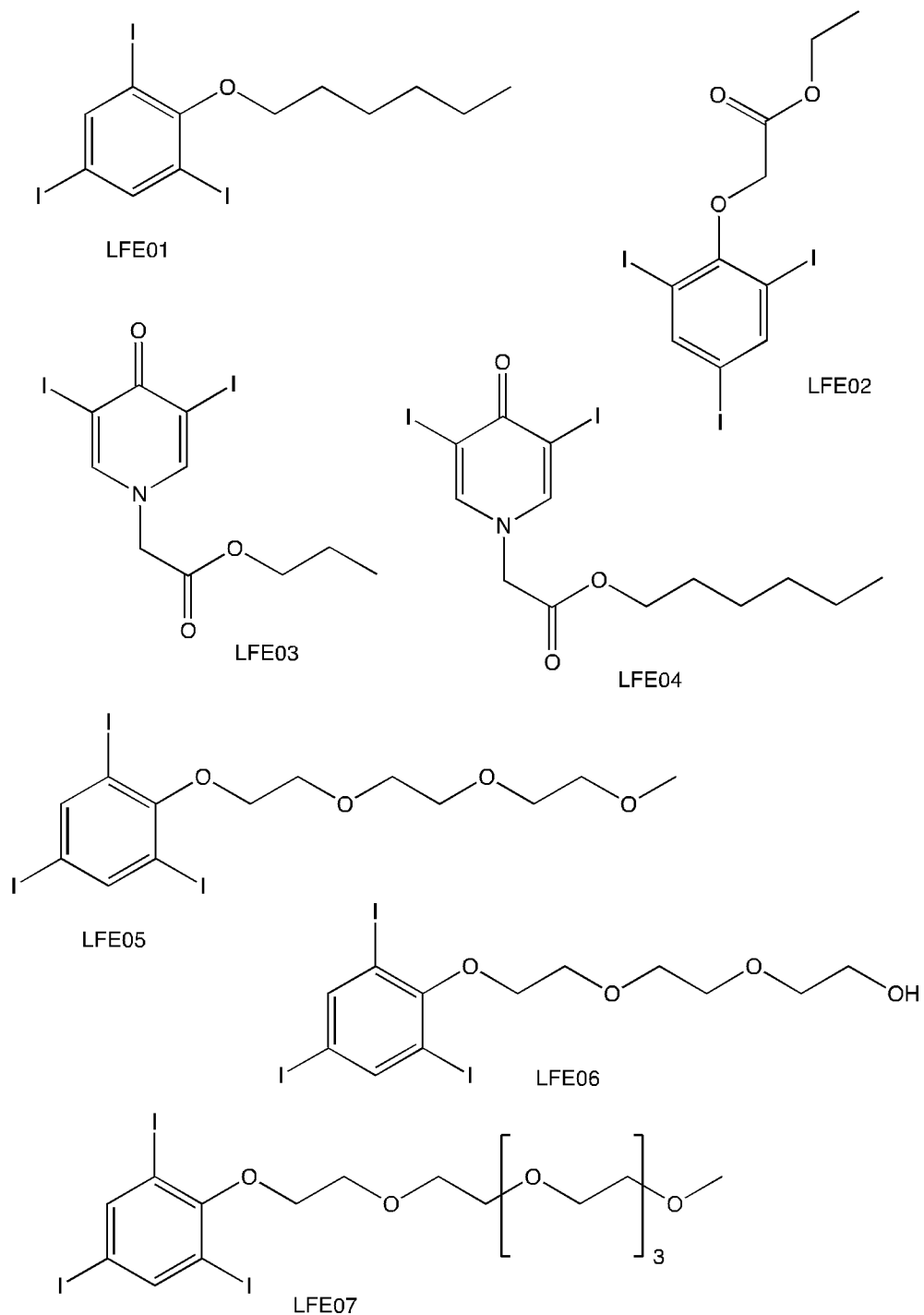
16. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-15, где вязкость композиции ниже 50 сантистоксов при 40°C.

17. Средство для инъекций, содержащее жидкую полимерную композицию по любому из пп.1-16.

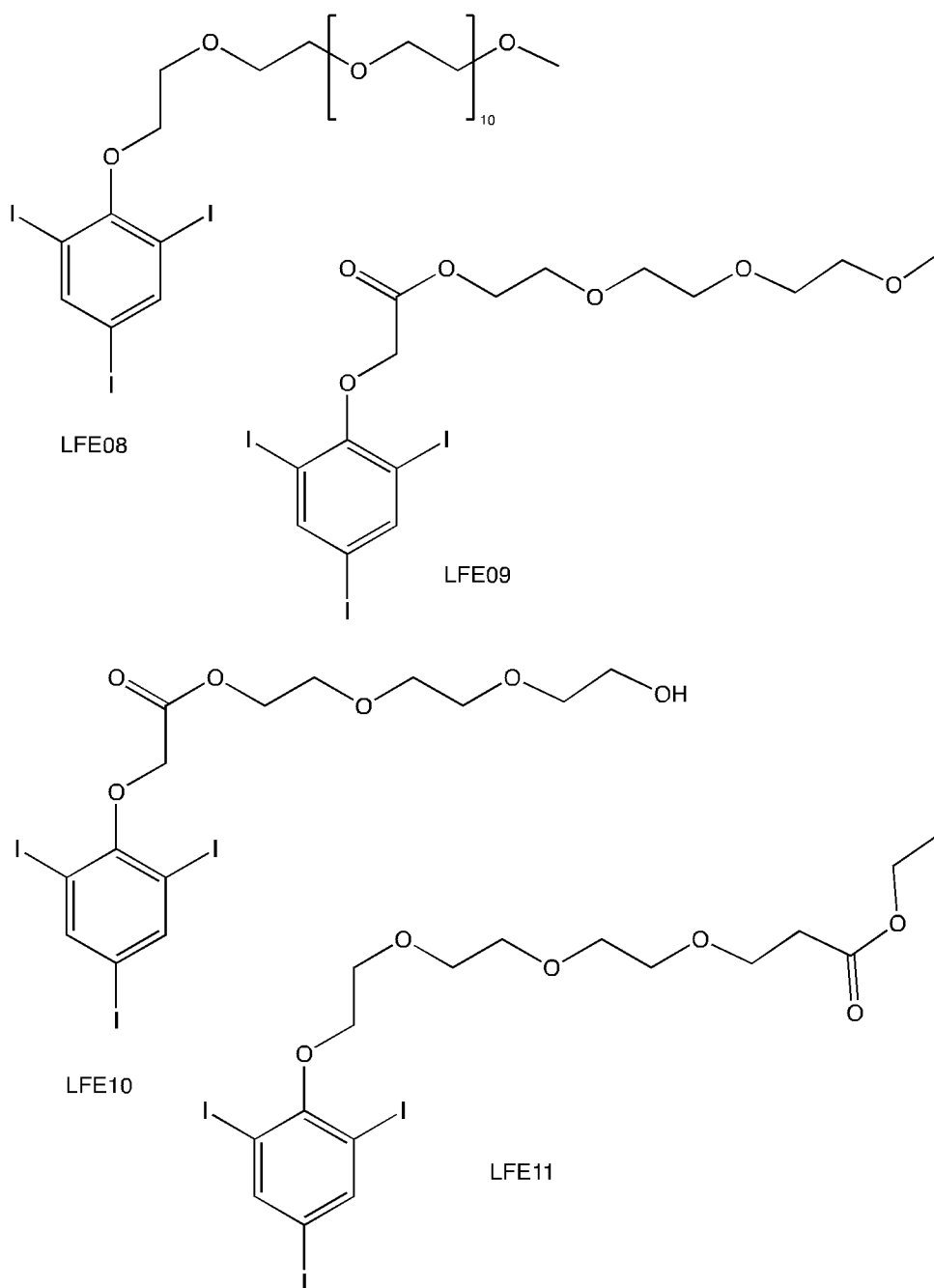
18. Рентгеноконтрастное соединение по любому из пп.8-12.

19. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-16 или средство для инъекций по п.17, или рентгеноконтрастное соединение по п.18 для применения при эмболизации кровеносного сосуда.

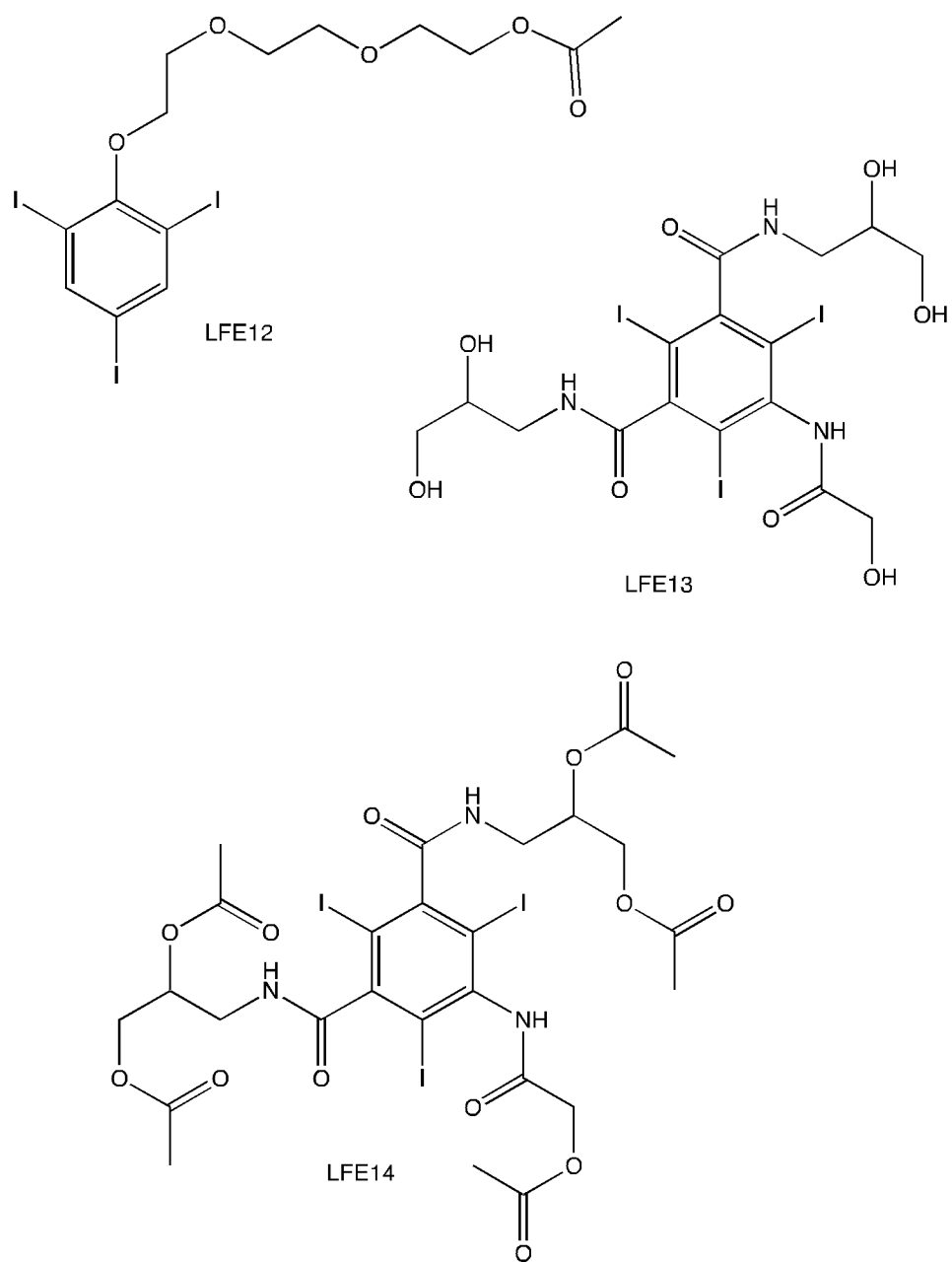
По доверенности



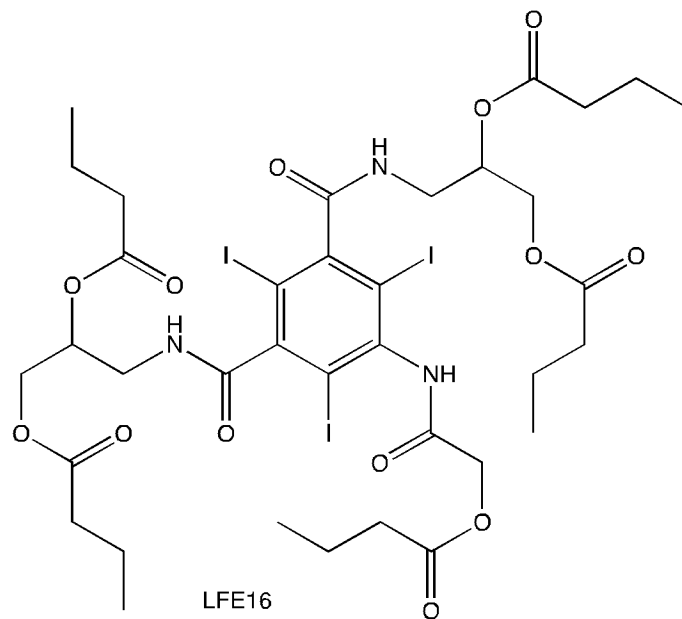
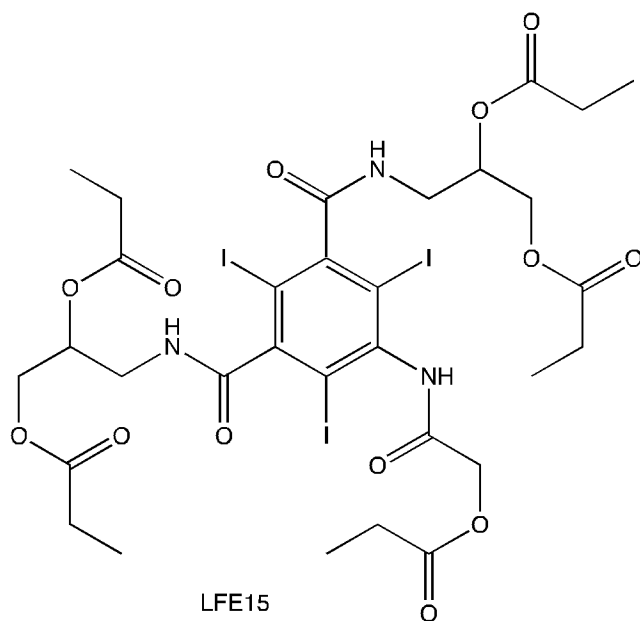
ФИГ. 1



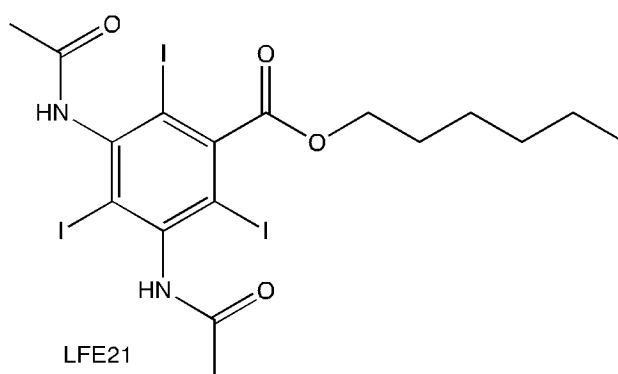
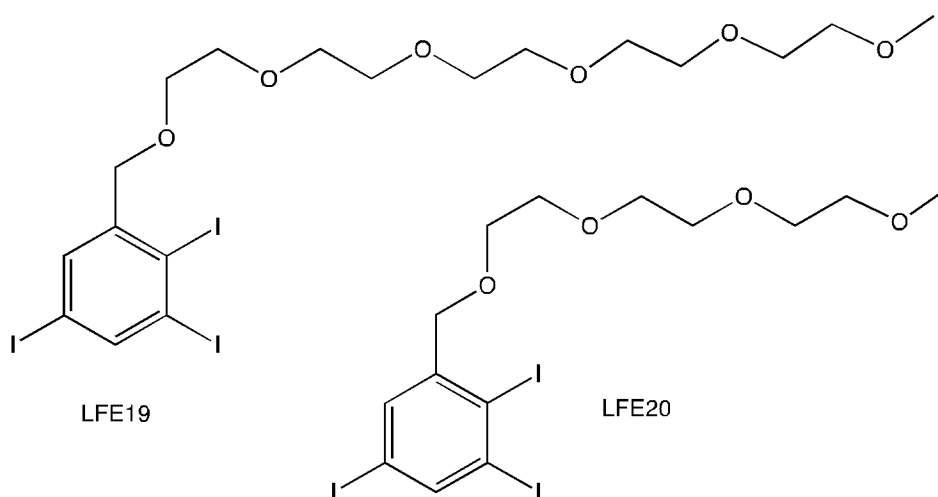
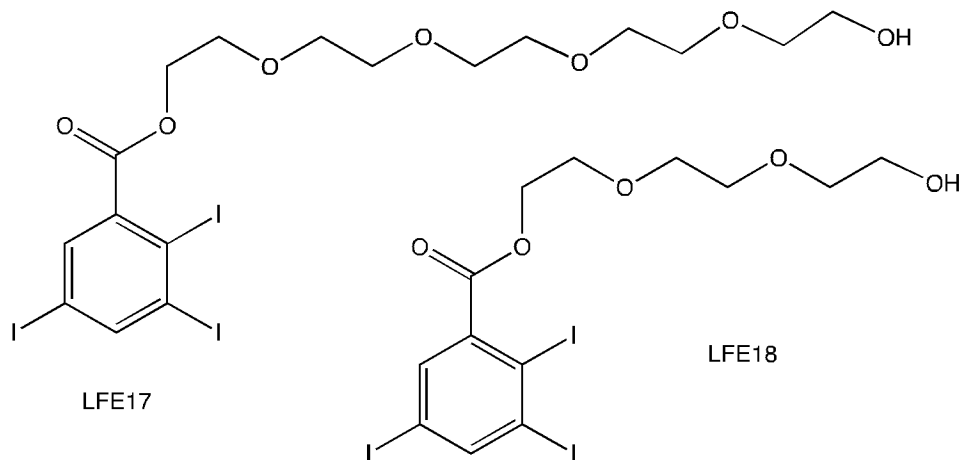
ФИГ. 1 продолжение



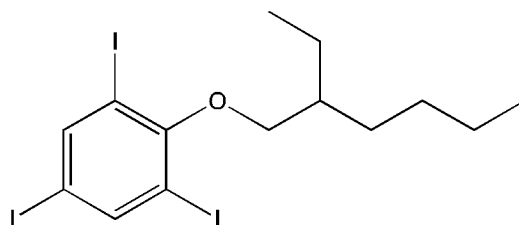
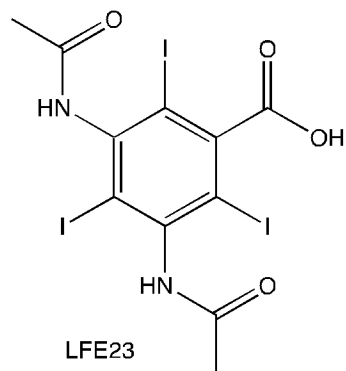
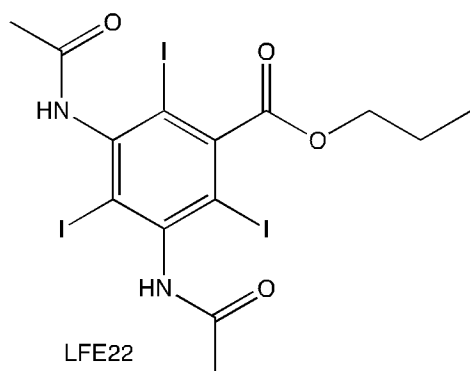
ФИГ. 1 продолжение



ФИГ. 1 продолжение



ФИГ. 1 продолжение



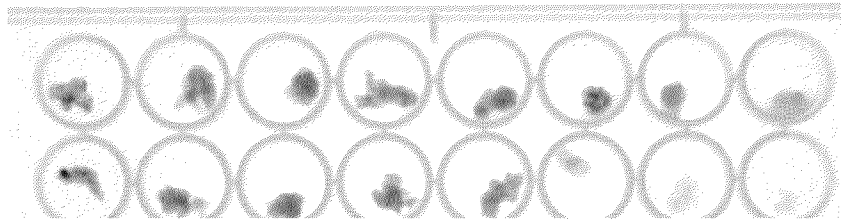
ФИГ. 1 продолжение

LFE24 LFE21 LFE15 LFE03 LFE09 LFE08 LFE23 LFE13

Время ноль

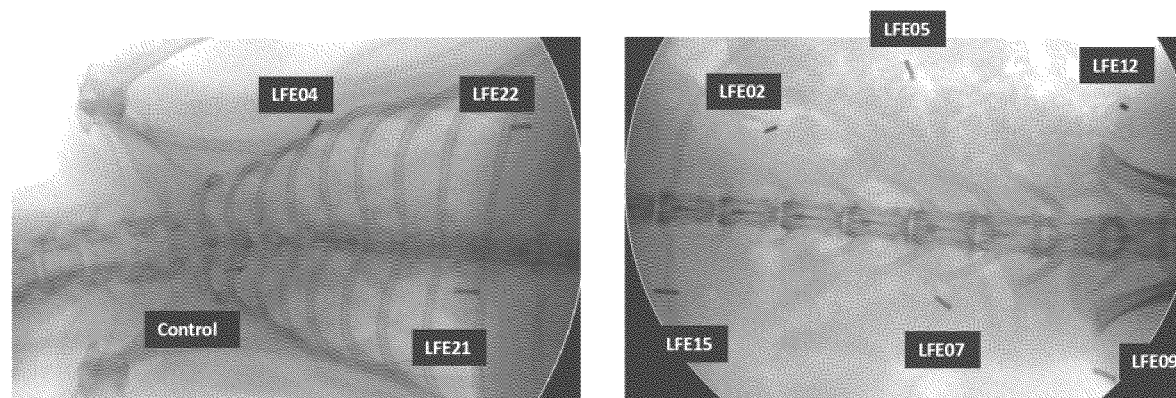
30 минут

30 дней

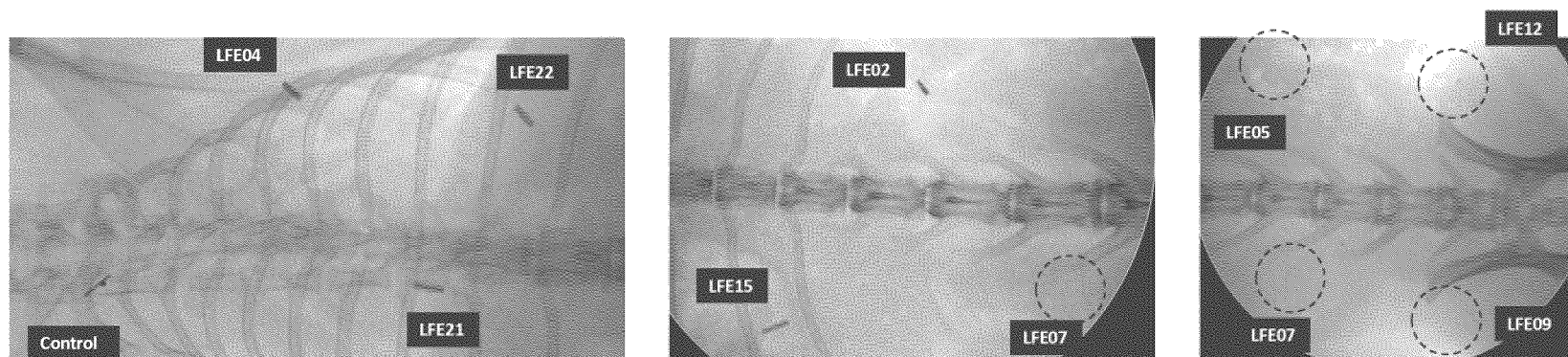


ФИГ. 2

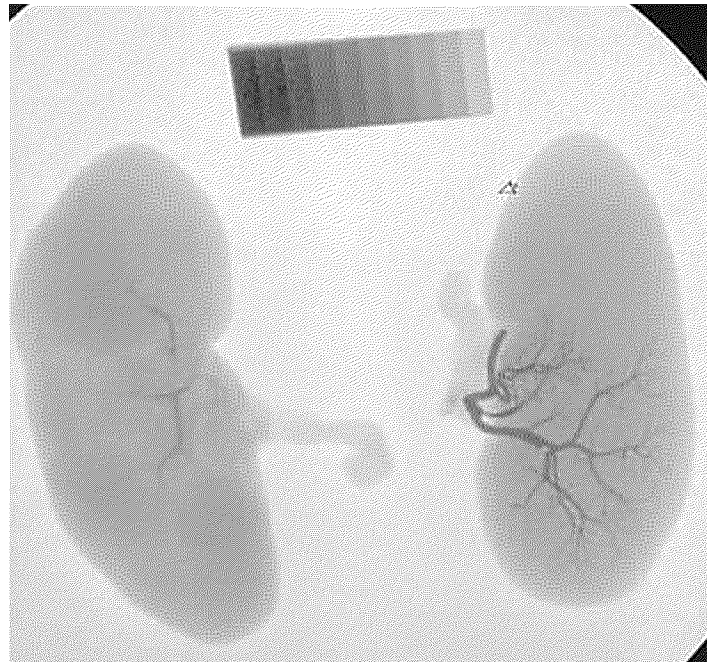
Время 0



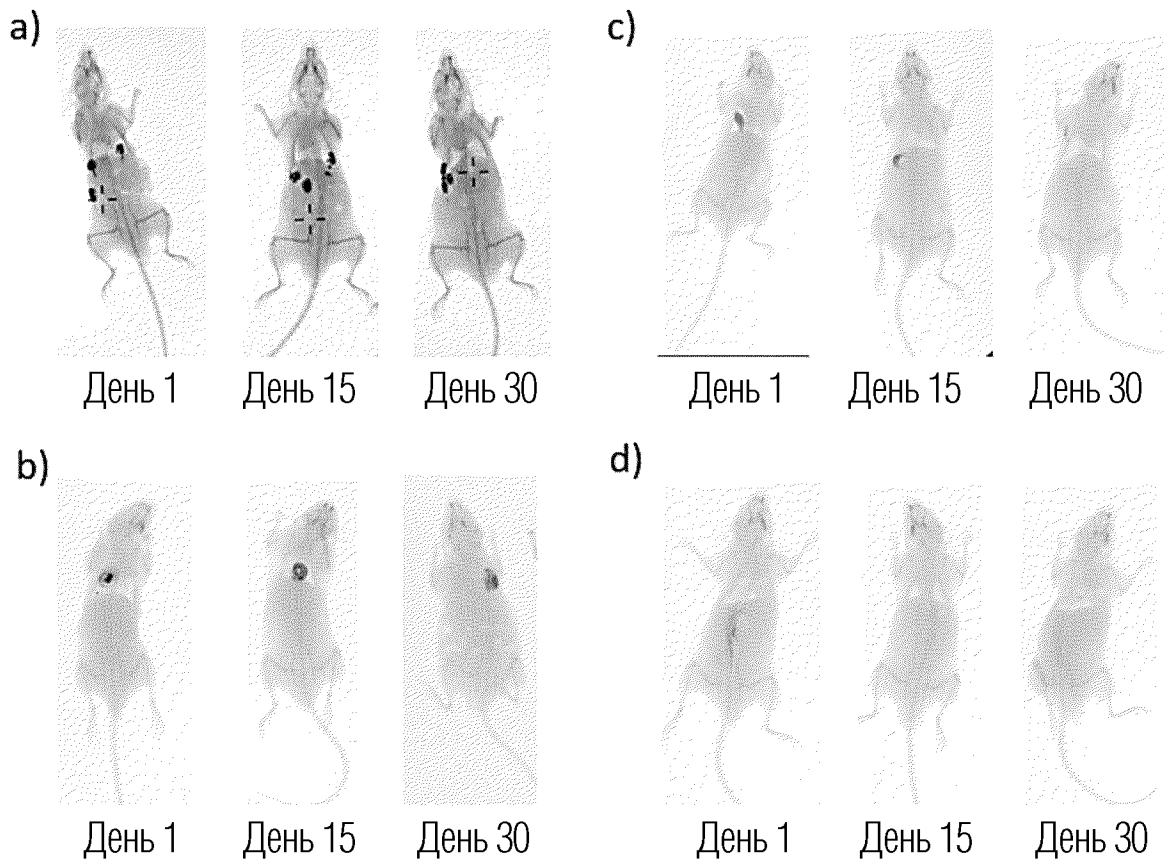
4 недели



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5