

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication : **2 548 902**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **83 11716**

⑤① Int Cl⁴ : A 61 K 49/00, 9/00.

①② **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②② Date de dépôt : 13 juillet 1983.

③⑦ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 3 du 18 janvier 1985.

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : *Société dite : GUERBET SA.* — FR.

⑦② Inventeur(s) : Philippe Trampont, Philippe Madoule,
Bruno Bonnemain et Francis Puisieux.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Lavoix.

⑤④ Gel pour embolisation thérapeutique.

⑤⑦ La présente invention a pour objet un gel pour embolisa-
tion thérapeutique comprenant un agent gélifiant et un solvant
pour cet agent gélifiant, caractérisé en ce qu'il a une viscosité
de 1 à 20 Pa.s mesurée à 37 °C.

FR 2 548 902 - A1

D

1.

La présente invention concerne un gel pour embolisation thérapeutique.

5 L'embolisation thérapeutique est une technique qui consiste à amener dans un vaisseau sanguin une embole oblitérante.

10 Cette technique est utilisée à différentes fins thérapeutiques. Comme principales indications, on peut citer le contrôle des hémorragies, la dévascularisation des tumeurs, la réduction de la douleur dans le processus tumoral malin, le traitement des malformations vasculaires.

15 Différents matériaux d'embolisation ont été proposés. Comme exemples de tels matériaux, on peut citer des microbilles dures (verre, porcelaine, acier, cire, matières plastiques), des éponges de gélatine, des substances fluides polymérisables, des substances dissoutes dans un solvant résorbable, des ballonnets détachables.

20 Certains de ces matériaux soit présentent une toxicité importante, soit sont d'une mise en oeuvre très délicate.

25 Afin de pouvoir suivre l'embolisation par des méthodes radiologiques, on utilise de préférence des matériaux radio-opaques, ou bien on utilise des matériaux non radio-opaques en mélange avec des produits de contraste.

30 C'est ainsi qu'on a proposé en particulier une composition lipophile comprenant un mélange d'une solution de zeine dans de l'huile d'oeillette et de divers produits de contraste. (D. NOVAK, J. WEBER, H. WICKERS, G. ZABEL. New liquid and semiliquid embolizing substances for tumour embolisation. Ann. Radiol., 1981, 24, 5, 428-431.)

Par précipitation de la zeine, on forme une embole qui demeure de façon permanente dans le vaisseau oblitéré.

2.

Par ailleurs, on a proposé d'utiliser des microsphères d'éponge de fer en suspension dans une solution aqueuse de polysaccharide (M. Sako et coll. Invest. Radiol. 1982, 17, 574). Cet article préconise d'utiliser des solutions dont la viscosité est inférieure à 200 centipoises (0,2 Pa.s) car au-delà la résistance à l'écoulement à travers les cathéters augmente trop fortement.

Or, contrairement à ce que l'on pouvait attendre, la Demanderesse a découvert qu'il était possible d'injecter dans les vaisseaux sanguins, par les moyens habituels, des gels ayant des viscosités élevées et d'obtenir ainsi aisément des embolies.

Elle a découvert également que ces gels constituaient des véhicules particulièrement appropriés pour diverses substances et notamment des substances solides, en particulier des produits opacifiants, des médicaments et des microsphères.

La présente invention a ainsi pour objet un gel pour embolisation thérapeutique comprenant un agent gélifiant et un solvant pour cet agent gélifiant, caractérisé en ce qu'il a une viscosité de 1 à 20 Pa.s mesurée à 37°C.

Un grand nombre d'agents gélifiants peuvent être utilisés. Comme exemples, on peut citer notamment:

1. La cellulose et ses dérivés

Cellulose

Méthylcellulose

Carboxyméthylcellulose sodique

Divers éthers de la cellulose:

Ethylcellulose

Méthyléthylcellulose

Hydroxy éthylcellulose

Hydroxypropylméthylcellulose

Hydroxyéthylméthylcellulose

Acétophtalate de cellulose

3.

2. Les gommes et polyosides divers

Amidons

Gomme arabique

Gomme adragante

5

Gomme de sterculia ou gomme karaya

Gomme guar ou guaranates

Pectines

Alginates

Carraghénates : lambda

10

kappa

Gélose ou agar-agar

3. Les protéines

Gélatine

Caséine

15

4. Carbopols et dérivés (polymères de l'acide acrylique)

5. Acide silicique et dérivés

6. Les produits minéraux

Silices diverses

20

Silicates (kaolin, bentonites, silicates de magnésium et d'aluminium)

7. Le stéarate d'aluminium

Les dérivés celluloses, et en particulier la carboxyméthylcellulose sodique, se sont avérés particulièrement intéressants comme agent gélifiant dans la pratique de l'embolisation.

Le solvant pour l'agent gélifiant est choisi en fonction de l'agent gélifiant. Pour les agents gélifiants hydrophiles on utilise un solvant hydrophile, notamment l'eau ou l'éthanol,

ou des mélanges des deux, de préférence des mélanges eau/éthanol contenant de 20 à 40 % en volume d'éthanol.

Pour les agents gélifiant lipophiles tels que l'acide silicique, on utilise un solvant lipophile.

Les viscosités données ici sont celles mesurées à l'aide d'un viscosimètre à mobile tournant.

Dans un mode de réalisation avantageux de la présente invention, le solvant contient à l'état dissous un produit opacifiant de type ionique ou de type non-ionique ou bien
5 est lui-même constitué en totalité ou en partie par ce produit opacifiant.

Comme exemples de gels pour embolisation contenant ainsi un agent opacifiant, on peut citer les gels hydrophiles
10 comprenant comme solvant une solution aqueuse d'un sel d'un acide polyiodobenzénique tel que l'acide ioxitalamique ou l'acide ioxaglique et ayant une concentration de 20 à 40 g de sel pour 100 ml de gel, ainsi qu'un gel lipophile comprenant comme solvant des esters éthyliques des acides gras
15 iodés de l'huile d'oeillette (Lipiodol ultra fluide) ou du monoiodostéarate d'éthyle (Duroliopaque)

Le solvant peut également contenir d'autres substances dissoutes et notamment des principes actifs, ainsi que divers adjuvants, en particulier des produits épaississants, des
20 liants, des dispersants, des absorbants, des stabilisants.

Comme exemple d'adjuvants, on peut citer les sucres, les polyvidones, les polyéthylèneglycols, les surfactifs (anioniques, cationiques et non -ioniques) ainsi que les sels de potassium.

25 La présente invention a également pour objet un gel pour embolisation thérapeutique du type précédemment décrit; qui comprend en outre une ou plusieurs substances solides.

Ces substances solides peuvent être notamment des particules de produits opacifiants, des particules de principes actifs, des microbilles ou microsphères, des microcapsules, des nanosphères, des nanocapsules, des liposomes ou leurs mélanges.
30

Ces substances peuvent être incorporées dans le gel généralement jusqu'au moins 25% en volume.

35 La taille des particules et substances analogues est seulement limitée par la méthode d'injection. C'est ainsi qu'on peut injecter des gels contenant des microsphères allant jusqu'à 800 microns de diamètre.

Pour les produits opacifiants, la taille moyenne des particules est avantageusement de 30 à 100 microns. Dans ce cas, on a constaté que la présence de telles particules de produits opacifiants facilitait l'injection du gel et diminuait l'incorporation de bulles d'air. On préfère, à cet effet, les produits opacifiants hydrophiles.

Pour les microbilles, la taille moyenne préférée est de 50 à 800 microns.

Il est à noter que les particules solides ainsi que des solutions de médicaments ou de produits de contraste peuvent être ajoutées au gel juste avant l'emploi, ce qui permet une grande liberté pour le praticien.

Les gels selon l'invention peuvent être injectés par des moyens classiques tels qu'une seringue. L'administration peut se faire par les voies intra-artérielle, intra-veineuse, sous-cutanée, intra-musculaire ou par ponction directe.

Les doses à administrer sont fonction du territoire à emboliser.

Les gels selon l'invention ont une durée d'embolisation qui varie avec la nature des agents gélifiants. Cette durée est plus élevée avec les agents gélifiants lipophiles qu'avec les agents gélifiants hydrophile.

Dans le cas où il y a passage dans la circulation générale, il y a dilution immédiate du gel. Donc, le gel perd ses propriétés d'agent embolisant. Il n'y a donc pas de risque d'embolies secondaires à d'autres niveaux que celui recherché. C'est un facteur de sécurité supplémentaire.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

30 EXEMPLE 1 -

On prépare des gels aqueux de carboxyméthylcellulose sodique par dispersion sous agitation mécanique dans l'eau de différentes quantités de carboxyméthylcellulose sodique.

On mesure la viscosité des gels obtenus avec un viscosimètre à mobile tournant vendu par la Société Contraves. Les valeurs de viscosité sont données dans le Tableau I suivant ;

6.

TABLEAU I

Teneur en CMC (g/100ml)	Viscosité (Pa.s) à 37°C
2	2
2,5	4
3	7
4	13
4,5	18

Tous les gels ainsi préparés sont administrables à l'aide d'une seringue et d'un catheter d'un diamètre 5 French.

EXEMPLE 2

5 On prépare un gel en dispersant 2,5 % (Poids/volume) de carboxyméthylcellulose sodique dans un mélange eau-éthanol contenant 40 % en volume d'éthanol.

La viscosité du gel est de 4 Pa.s

10 Ce gel est injecté aisément en opérant comme à l'exemple 1.

Ce gel s'avère intéressant en raison du fait que, dans ces conditions, l'éthanol garde ses propriétés de précipitation des protéines sériques.

EXEMPLE 3

15 On prépare un gel comme à l'exemple 1 contenant 2,5 % (poids/volume) de carboxyéthylcellulose sodique dans de l'eau. On disperse dans le gel obtenu des particules d'acide ioxitalamique ayant une taille moyenne d'environ 50 microns. On peut incorporer ainsi
20 jusqu'à 60 g d'acide ioxitalamique dans 100 ml de gel sans détruire la structure du gel. Des teneurs de 30 à 40 g d'acide ioxitalamique ont pour effet de faciliter

l'injection du gel tout en diminuant l'incorporation des bulles. Au-delà de ces teneurs, l'effet sur l'injection n'est plus décelé.

- 5 Le gel est administré au niveau du territoire à emboliser au moyen d'une sonde pour artériographie et d'une seringue ordinaire. L'embolisation est suivie par contrôle radiologique.

EXEMPLE 4 -

- 10 En opérant comme à l'exemple 1 on obtient des gels pour embolisation ayant les caractéristiques indiquées dans le Tableau II. Ces gels sont testés comme décrit aux exemples 1 et 3.

TABLEAU II

Agent gélifiant	% en poids	Solvant	Viscosité Pa.s à 37°C	Facilité d'injection	Possibilité d'incorporation d'un produit opacifiant en poudre -
Méthylcellulose	2	eau	3 Pa.s	++	+++
Hydroxypropylméthyl cellulose	12	eau	16 Pa.s	+	+++
Carraghénate (Lambda)	8	eau	13 Pa.s	+++	+++
Carbopol 934 neutra- lisé avec NaOH	0,5	eau	3 Pa.s	++	+
Acide silicique	10	Lipiodol	2 Pa.s	+++	++

EXEMPLE 5 -

On prépare un gel contenant 10% en poids d'acide silicique dans du Lipiodol ultra fluide (esters éthyliques des acides gras iodés de l'huile d'oeillette).

- 5 On obtient un gel aisément injectable et ayant de bonnes propriétés opacifiantes.

EXEMPLE 6 -

- 10 On prépare un gel contenant 2,5% de carboxyméthylcellulose sodique dans de l'eau. On disperse dans le gel 20% (vol/vol) de microsphères de cire de carnauba, d'acide polylactique ou de sérum-albumine ayant une taille moyenne de 300 microns.

On obtient un gel qui est aisément injectable.

15 EXEMPLE 7 -

- On prépare un gel comme à l'exemple 1 contenant 2,5% en poids de carboxyméthylcellulose sodique. On mélange 100 parties en volume de ce gel avec 30 parties en volume de Télébrix (solution aqueuse de ioxitalamate de sodium et de méglumine à 38% d'iode). On obtient un gel aisément injectable.

EXEMPLE 8 -

- 25 On prépare un gel en dispersant 2% en poids de carboxyméthylcellulose sodique dans une solution de Télébrix diluée de moitié avec de l'eau. On obtient également un gel injectable.

- REVENDEICATIONS -

1 - Gel pour embolisation thérapeutique comprenant un agent gélifiant et un solvant pour cet agent gélifiant, caractérisé en ce qu'il a une viscosité de 1 à 20 Pa.s mesurée à 37°C.

5 2 - Gel selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent gélifiant est un dérivé cellulosique.

3 - Gel selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent gélifiant est la carboxyméthylcellulose sodique.

10 4 - Gel selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi l'eau, l'éthanol et leur mélange.

5 - Gel selon la revendication 4, caractérisé en ce que le solvant est un mélange eau/éthanol contenant 20 à 40% en volume d'éthanol.

15 6 - Gel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le solvant contient un produit opacifiant.

20 7 - Gel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le solvant est un produit opacifiant.

8 - Gel selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend en outre une ou plusieurs substances solides.

25 9 - Gel selon la revendication 8, caractérisé en ce que les substances solides sont choisies parmi des particules de produits opacifiants, des particules de principes actifs, des microsphères, des microcapsules, des nanosphères, des nanocapsules, des liposomes ou leurs mélanges.

30 10 - Gel selon la revendication 8 ou la revendication 9, caractérisé en ce que la ou les substances solides représentent jusqu'à 25% en volume.

11 - Gel selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend des particules

11.

solides de produits opacifiants ayant une taille moyenne de 30 à 100 microns.

12. Gel selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend des micro-
5 billes ayant une taille moyenne de 50 à 800 microns.