



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112334497 A

(43) 申请公布日 2021.02.05

(21) 申请号 201980040878.9

乔纳森·文斯 科罗施·哈瑞法

(22) 申请日 2019.06.26

戴米安·葛根

(30) 优先权数据

1810777.1 2018.06.29 GB

1810788.8 2018.06.29 GB

(74) 专利代理机构 上海和跃知识产权代理事务
所(普通合伙) 31239

代理人 尹洪波

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.12.17

(51) Int.Cl.

C08F 8/00 (2006.01)

C08F 8/08 (2006.01)

C08F 8/30 (2006.01)

C08F 16/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2019/055382 2019.06.26

A61L 24/04 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/003147 EN 2020.01.02

(71) 申请人 生物相容英国有限公司

地址 英国萨里郡

(72) 发明人 安德鲁·伦纳德·刘易斯

休·布里顿 毅清·唐

权利要求书7页 说明书31页 附图1页

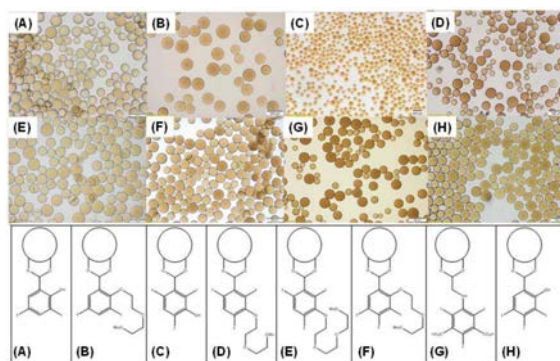
(54) 发明名称

不透射线聚合物

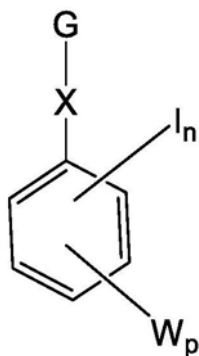
药理学上可接受盐的形式。

(57) 摘要

本发明涉及一种包括化学式I的侧基的亲水性聚合物；其中：W独立地选自-OH、-COOH、-SO₃H、-OP₃H、-O-(C₁₋₄烷基)、-O-(C₁₋₄烷基)OH、-O-(C₁₋₄烷基)R²、-O-(C₂H₅O)_qR¹-(C=O)-O-C₁₋₄烷基和-O-(C=O)C₁₋₄烷基；或基团-BZ；其中-OH、-COOH、-O-PO₃H和SO₃H可采用药理学上可接受盐的形式；其中：B是键、或者直链或支链的烷二基、氧基亚烷基、亚烷基氧杂亚烷基、或亚烷基(低聚氧杂亚烷基)，任选地含有一个或多个氟取代基；并且Z是铵、磷、或硫磷酸酯或磷酸酯两性离子基团；X是键或者具有1至8个碳和任选地1至4个选自O、N和S的杂原子的连接基团；G是经过其将化学式I的基团偶联到所述聚合物的偶联基团，并且选自醚、酯、酰胺、碳酸酯、氨基甲酸酯、1,3-二氧杂环戊烯酮、和1,3-二氧六环；R¹是H或C₁₋₄烷基；R²是-COOH、-SO₃H、或-OP₃H₂；q为1至4的整数；n为1至4的整数；p为1至3的整数；并且n+p为2至5；并且其中-COOH、-OP₃H₂和-SO₃H以及酚-OH可采用



1. 一种包括化学式I的侧基的亲水性聚合物：



化学式 I

其中：

W独立地选自-OH、-COOH、-SO₃H、-OP₃H、-O-(C₁₋₄烷基)、-O-(C₁₋₄烷基)OH、-O-(C₁₋₄烷基)R²、-O-(C₂H₅O)_qR¹-(C=O)-O-C₁₋₄烷基和-O-(C=O)C₁₋₄烷基；或者为基团-BZ；其中-OH、-COOH、-O-PO₃H和SO₃H可采用药学上可接受盐的形式；

其中：

B是键；或者是直链或支链的烷二基、氧基亚烷基、亚烷基氧杂亚烷基、或亚烷基（低聚氧杂亚烷基），任选地含有一个或多个氟取代基；并且

Z是铵、磷、或硫磷酸酯或磷酸酯两性离子基团；

X是键或者具有1至8个碳和任选地1至4个选自O、N和S的杂原子的连接基团；

G是经过其将化学式I的基团偶联到所述聚合物的偶联基团，并且选自醚、酯、酰胺、碳酸酯、氨基甲酸酯、1,3-二氧杂环戊烯酮、和1,3-二氧六环；

R¹是H或C₁₋₄烷基；

R²是-COOH、-SO₃H、或-OP₃H₂；

q为1至4的整数；

n为1至4的整数；

p为1至3的整数；并且

n+p为2至5；并且

其中-COOH、-OP₃H₂和-SO₃H以及酚-OH可采用药学上可接受盐的形式。

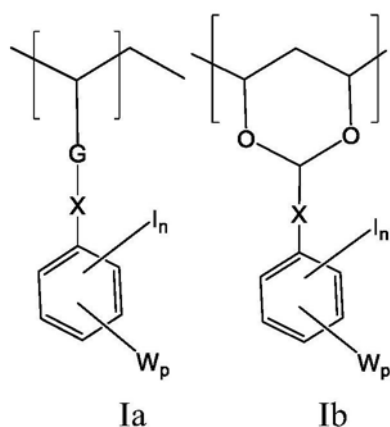
2. 根据权利要求1所述的聚合物，其是多羟基化聚合物，并且G选自醚、酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、1,3-二氧杂环戊烯酮、和1,3-二氧六环。

3. 根据权利要求1所述的聚合物，其是多羧基化聚合物，并且G是选自酯和酰胺。

4. 根据权利要求1或2所述的聚合物，其是聚乙烯醇的聚合物或共聚物，并且其中化学式I的基团是经过聚乙烯醇的羟基而偶联。

5. 根据权利要求1或2所述的聚合物，其是聚乙烯醇的均聚物或共聚物，并且其中所述化学式I的基团是经过所述聚乙烯醇的羟基而偶联。

6. 根据权利要求4或5所述的聚合物，包括化学式Ia或Ib的基团：



其中

G是经过其将化学式Ia的基团偶联到所述聚合物的偶联基团,并且选自醚、酯、碳酸酯或氨基甲酸酯;

7. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,其中n为2或3。

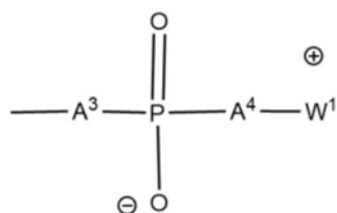
8. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,其中化学式I、Ia或Ib的基团的苯环被3,5-二碘化、3,4,5-三碘化或2,4,6-三碘化。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,其中p为1。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,其中W独立地选自-OH、-COOH、-SO₃H、-OP(=O)(OH)₂、-O-(C₁₋₄烷基)、-O-(C₁₋₄烷基)OH、-O-(C₁₋₄烷基)R²、-O-(C₂H₅O)_qR¹-(C=O)-O-C₁₋₄烷基和-O-(C=O)-C₁₋₄烷基或基团-BZ,其中

B是键、C₁₋₆的支链或非支链的烷二基、或者支链或非支链的C₁₋₆氧基亚烷基;并且

Z是化学式II的基团



II

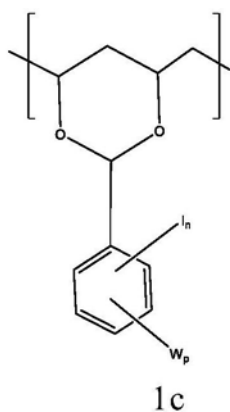
其中A³和A⁴是相同或不同的并且选自-O-、-S-、和-NH-;并且W¹⁺是-W²-N⁺R⁴₃,其中W²是C₁₋₆烷二基,并且R⁴是相同或不同的并且各自是氢或C₁₋₄烷基;并且

其中-OH、-COOH、-OP(=O)(OH)₂和-SO₃H可采用药学上可接受盐的形式。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,其中W是选自-OH、-COOH、-SO₃H、-OP(=O)(OH)₂、-O-(C₁₋₄烷基)R²和-O-(C₂H₅O)_qR¹;其中-OH、-COOH、-OP(=O)(OH)₂和-SO₃H可采用药学上可接受盐的形式。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,其中q为1、2或3,优选地2或3。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,包含聚乙烯醇,其中所述聚乙烯醇包括以下化学式的侧基:

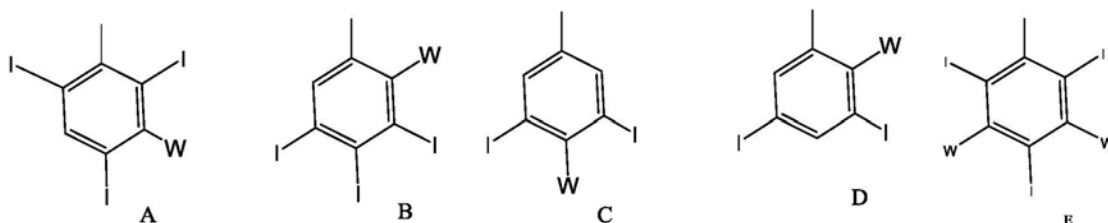


其中

W独立地选自-OH、-COOH、-SO₃H、-O-(C₂H₅O)_qR¹或-O-(C₁₋₄烷基)R²;q为1、2或3;n为1、2或3;R¹是H或(C₁₋₄烷基);并且R²为-COOH或-SO₃H;并且

其中-SO₃H、-COOH和酚-OH可采用药学上可接受盐的形式。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,其中所述化学式I、Ia或Ib或1c的基团的苯环是以下列模式中的一个模式被取代:



15. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,其是交联的聚合物。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,采用包含大于50wt/wt%水的水凝胶的形式。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,具有大于10mg碘每mg干燥聚合物的碘含量。

18. 根据权利要求1至14中任一项所述的聚合物,具有大于10mg碘每cm³充分水合聚合物的碘含量。

19. 根据权利要求1至14中任一项所述的聚合物,其具有大于1000HU的辐射密度。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,其被不同于W的取代基所取代,所述取代基在pH 7.4下带电荷。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的聚合物,其附加地包含药学活性成分。

22. 一种微球,包含根据前述权利要求中任一项所述的化学式I的聚合物。

23. 一种可流动组合物,包含根据权利要求1至21中任一项所述的化学式I的聚合物。

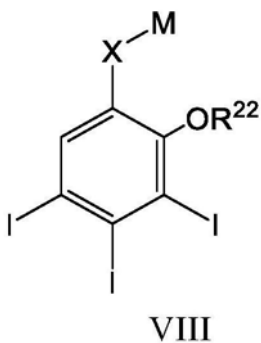
24. 一种组合物,以在水性溶剂或可与水混溶的有机溶剂中的溶液形式包含根据权利要求1至21中任一项所述的化学式I的聚合物。

25. 一种治疗的方法,包括将根据权利要求1至21中任一项所述的化学式I的聚合物输送至需要它的受试者的血管,以形成栓子。

26. 一种用于医学治疗方法的药学活性成分,其中所述治疗包括将所述药学活性成分以栓塞组合物的形式输送至所述患者,所述栓塞组合物包含所述药学活性成分并且在所述

治疗期间从其中洗脱出所述药理学活性成分。

27. 一种化学式VIII的化合物



其中

M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹独立地选自C₁₋₆烷基；

R²²是H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷基-R²、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基；或者是化学式-BZ的基团；

其中B是键；或者是直链或支链的烷二基、亚烷基氧杂亚烷基、或亚烷基（低聚氧杂亚烷基），任选地含有一个或多个氟取代基；并且Z是铵、磷、或硫磷酸酯或磷酸酯两性离子基团；

R¹是H或C₁₋₄烷基；

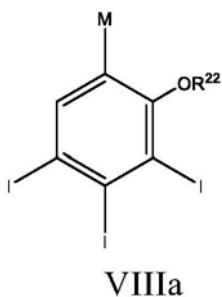
R²是-COOH、-SO₃H、或-OP(=O)(OH)₂；

q为1至4的整数；并且

X是键或者具有1至8个碳及任选地1至4个选自O、N和S的杂原子的连接基团；

其中-COOH、-OP(=O)(OH)₂、-SO₃H和酚-OH可采用药学上可接受盐的形式。

28. 根据权利要求27所述的化合物，符合化学式VIIIa



其中：

M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹独立地选自C₁₋₆烷基，优选甲基；并且

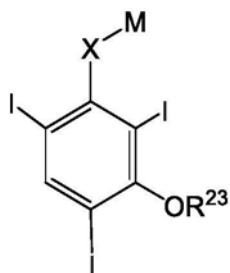
R²²是H、-(C₂H₅O)_qR¹、或C₁₋₄烷基-R²，

其中

R¹是H或C₁₋₄烷基；并且

R²是-COOH或-SO₃H，优选-SO₃H。

29. 一种化学式IX的化合物：



IX

其中

M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹独立地选自C₁₋₆烷基；并且

R²³是C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷基-R²、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基；或者是化学式-BZ的基团；

其中B是键；或者是直链或支链的烷二基、亚烷基氧杂亚烷基、或亚烷基(低聚氧杂亚烷基)，任选地含有一个或多个氟取代基；并且Z是铵、磷、或硫磷酸酯或膦酸酯两性离子基团；

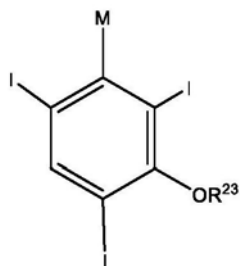
R¹是H或C₁₋₄烷基；

R²是-COOH、-SO₃H、或-OP(=O)(OH)₂；

X是键或者具有1至8个碳及任选地1至4个选自O、N和S的杂原子的连接基团；并且

其中-COOH、-OP(=O)(OH)₂和-SO₃H可采用药学上可接受盐的形式。

30. 根据权利要求29的化合物，其符合化学式IXa



IXa

其中：

M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹独立地选自C₁₋₆烷基；并且

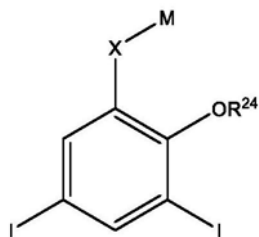
R²³是H、-(C₂H₅O)_qR¹、或-(C₁₋₄烷基)-R²；

其中

R¹是H或C₁₋₄烷基；并且

R²是-COOH或-SO₃H，优选-SO₃H；并且其中-COOH和-SO₃H可采用药学上可接受盐的形式。

31. 一种化学式X的化合物：



X

其中：

M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹独立地选自C₁₋₆烷基；并且

R²⁴是H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷基-R²、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基；或者是化学式-BZ的基团；

其中B是键；或者是直链或支链的烷二基、亚烷基氧杂亚烷基、或亚烷基(低聚氧杂亚烷基)基团，任选地含有一个或多个氟取代基；B优选地是键或者C₁₋₆支链或非支链的烷二基，诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基；并且Z是铵、磷、或硫磷酸酯或膦酸酯两性离子基团；

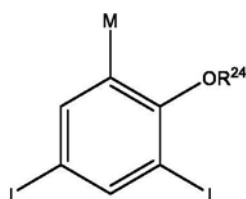
R¹是H或C₁₋₄烷基；

R²是-COOH、-SO₃H、或-OP(=O)(OH)₂；

X是键或者具有1至8个碳及任选地1至4个选自O、N和S的杂原子的连接基团；并且

其中-COOH、-OP(=O)(OH)₂、-SO₃H和酚-OH可采用药学上可接受盐的形式。

32. 根据权利要求31所述的化合物，其是化学式Xa的化合物



Xa

其中：

M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹独立地选自C₁₋₆烷基；并且

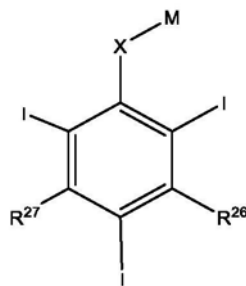
R²⁴是-(C₂H₅O)_qR¹、或C₁₋₄烷基-R²；尤其是-(C₂H₅O)_qR¹

其中

R¹是H或C₁₋₄烷基；并且

R²是-COOH或-SO₃H；并且其中-COOH和-SO₃H可采用药学上可接受盐的形式。

33. 一种化学式XI的化合物：



XI

其中：

M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹独立地选自C₁₋₆烷基，优选甲基，并且

R²⁶和R²⁷是相同或不同的，并且各自独立地选自-OH、-COOH、-SO₃H、-OP(=O)(OH)₂、-O-(C₁₋₄烷基)、-O-(C₁₋₄烷基)OH、-O-(C₁₋₄烷基)R²、-O-(C₂H₅O)_qR¹、-(C=O)-O-C₁₋₄烷基和-O-(C=O)C₁₋₄烷基所组成的组群；或者，可替代地W可以是化学式-BZ的两性离子基团；

其中-SO₃H、-COOH和酚-OH可采用药学上可接受盐的形式；

其中B是键；或者是直链或支链的烷二基、亚烷基氧杂亚烷基、或亚烷基(低聚氧杂亚烷

基), 任选地含有一个或多个氟取代基; B优选地是键或者是C₁₋₆支链或非支链的烷二基诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基; 并且

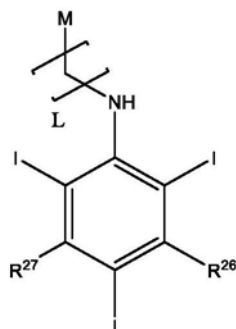
Z是铵、磷、或硫磷酸酯或膦酸酯两性离子基团;

R¹是H或C₁₋₄烷基;

R²是-COOH、-SO₃H、或OP(=O)(OH)₂; 并且

其中-COOH、-OP(=O)(OH)₂、-SO₃H和酚-OH可采用药学上可接受盐的形式。

34. 根据权利要求33所述的化合物, 其是化学式XIa的化合物:



XIa

其中L为1、2或3;

R²⁷是-COOH或-SO₃H; 优选-COOH; 并且

M是-CHO、-C(OH)(OR²⁰)或-C(OR²¹)(OR²⁰); 其中R²⁰和R²¹独立地选自C₁₋₆烷基;

其中-COOH和-SO₃H可采用药学上可接受盐的形式。

不透射线聚合物

技术领域

[0001] 本发明涉及不透射线聚合物及它们的应用,具体地涉及在医疗器械的制造中和在医学治疗方法中的应用。本发明具体地涉及可用于治疗性栓塞术领域的不透射线聚合物。

背景技术

[0002] 治疗性栓塞术是其中将一种材料导入血管中以形成阻塞从而减慢或停止血液流动的微创手术。通常这种材料是经由微导管而输送,将该微导管从外周的点(诸如腿或手腕)引导至靶部位。此方法已用于疾病的治疗,诸如胃肠出血、动静脉畸形、富血管恶性肿瘤(诸如肝细胞癌)、良性生长(诸如子宫平滑肌瘤)并且最近应用于良性前列腺增生(BPH)等。

[0003] 生物相容性微球是有用的栓塞剂,因为它们可以容易地被输送至靶部位,并且可以在规定的尺寸范围内而提供以便根据血管尺寸实现更加可预测的栓塞。液体栓塞剂也已通过使用以液体形式而输送但在原位凝胶化、固化或沉淀的材料而应用于一些领域。一些这种系统依赖于在原位的聚合物形成或凝胶化,然而其他系统则依赖于在有机溶剂中的输送,这些有机溶剂在血液中迅速地耗散从而留下栓塞材料。液体栓塞物所具有的额外优点是它们与血管壁是一致的,并且基于它们的沉积特征通常形成同一的栓子而不是形成非连续的球体。通常,栓塞材料是合成或天然的聚合物,它们被选择用以提供期望的性质,诸如生物相容性、密度、可压缩性、流动性、载药和导管输送的容易性。在液体栓塞剂中,诸如栓子的在血管中的流动特性、沉积速度和可预测性及坚固性的性质也是重要的。

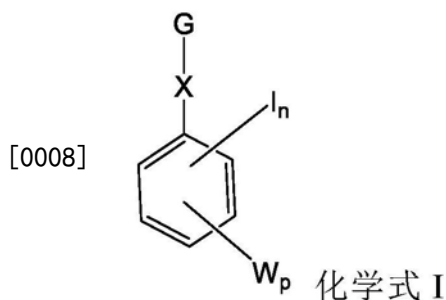
[0004] 已有人提出了具有以共价键偶联到聚合物骨架的碘化基团的不透射线聚合物微球(例如WO 2015/033092)。碘化基团使得这些材料在使用基于X射线技术的情况下可见,但碘的存在会导致次优的处理特性,诸如低载药量、低压缩性和的悬浮时间减少。

[0005] 也已有人描述了具有偶联到聚合物骨架的碘化基团的不透射线液体栓塞剂(例如WO 2011/110589)。然而,就聚合物微球而言,碘的存在改变了聚合物的物理特性,从而导致操作特性降低,诸如不可预测和快速的沉淀、聚合物的“串接”和其他不利的处理特性。因此,理想的是提供改进的碘化聚合物,这些聚合物充分地不透射线因而在X射线中是可见的,但具有改善的可用性。

发明内容

[0006] 本发明者们已确认,这些问题中的一个或多个问题可以通过本文中所描述的聚合物和组合物而得以解决。

[0007] 因此,在第一方面,本发明提供包含化学式I的侧基的亲水性聚合物:



[0009] 其中

[0010] W独立地选自-OH、-COOH、-SO₃H、-OP₃H₂、-O-(C₁₋₄烷基)、-O-(C₁₋₄烷基)OH、-O-(C₁₋₄烷基)R²、-O-(C₂H₅O)_qR¹-(C=O)-O-C₁₋₄烷基和-O-(C=O)C₁₋₄烷基；或者，可替代地W可以是化学式-BZ的两性离子基团；

[0011] 其中-OH、COOH、-OP₃H₂和-SO₃H可采用药学上可接受盐的形式；

[0012] X是键(化学键,单键)或者具有1至8个碳及任选地1至4个选自O、N和S的杂原子的连接基团；

[0013] G是经过其将化学式I的基团偶联到聚合物的偶联基团,并且是选自醚、酯(羧酸酯)、酰胺、碳酸酯、氨基甲酸酯、1,3-二氧杂环戊烯酮、和1,3-二氧六环；

[0014] R¹是H或C₁₋₄烷基；

[0015] R²是-COOH、-SO₃H、或-OP₃H₂；

[0016] q为1至4的整数；

[0017] n为1至4的整数；

[0018] p为1至3的整数；

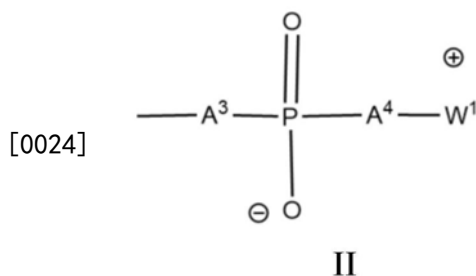
[0019] n+p为2至5；并且

[0020] 其中-COOH、-OP₃H₂和-SO₃H以及酚-OH可采用药学上可接受盐的形式；

[0021] 其中W是化学式-BZ的两性离子基团:B是键(化学键)、或者直链或支链的烷二基、氧基亚烷基、亚烷基氧杂亚烷基、或亚烷基(低聚氧杂亚烷基),任选地含有一个或多个氟取代基；并且Z是两性离子铵、磷、或铈磷酸酯(盐)或膦酸酯(盐)基团。

[0022] 基团Z是两性离子基团并且包括作为阳离子基团的铵、磷或铈基团。优选地该阳离子是铵根。两性离子的阴离子是含磷基团。它通常是基于磷酸二酯、或膦酸酯的基团。通常在Z中,与阳离子相比阴离子更靠近B(非磷酸酯甜菜碱)。然而,在一些两性离子中,与阴离子相比阳离子更靠近基团B(在下文中称为磷酸酯甜菜碱)。

[0023] 优选地在非磷酸酯甜菜碱中,Z是通式II的基团。



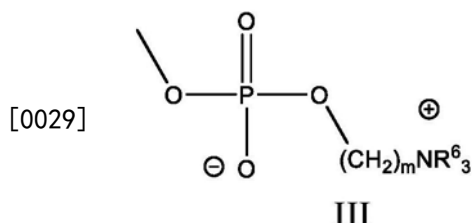
[0025] 其中基团A³和A⁴(它们是相同或不同的)是-O、-S、-NH-或共价键；优选-O-,并且W⁺是包含铵、磷或铈阳离子基的基团及将阴离子基与阳离子基连接的基团(该基团优选地是

C₁₋₁₂烷二基), 优选地其中W¹⁺是以下化学式的基团:

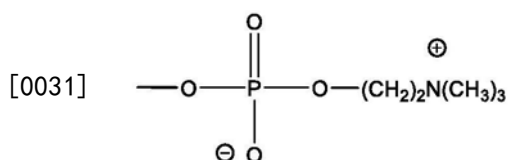
[0026] $-W^2-N^+R^4_3$ 、 $-W^2-P^+R^5_3$ 、 $-W^2-S^+R^5_2$ 、或 $-W^2-Het^+$; 其中:

[0027] W²是具有1个或以上优选2~6个碳原子的烷二基, 任选地含有一个或多个烯属不饱和双键或三键、二取代芳基(亚芳基)、亚烷基亚芳基、亚芳基亚烷基、或亚烷基芳基亚烷基、环烷二基、亚烷基环烷基、环烷基亚烷基或亚烷基环烷基亚烷基, 其中基团W¹任选地含有一个或多个氟取代基和/或一个或多个官能团; 并且任一个基团R⁴是相同或不同的并且各自是氢或1至4个碳原子的烷基(优选甲基)、或芳基(诸如苯基)、或者两个基团R⁴连同它们所偶联的氮原子而形成含有5至7个原子的脂肪族杂环、或者三个基团R⁴连同所偶联的氮原子而形成在各环中含有5至7个原子的稠环结构, 并且任选地一个或多个基团R⁴被亲水官能团所取代, 并且基团R⁵是相同或不同的并且各自是R⁴或基团OR⁴其中R⁴是如上面的定义; 并且Het是含有氮、磷或硫(优选氮)的芳族环, 例如吡啶。

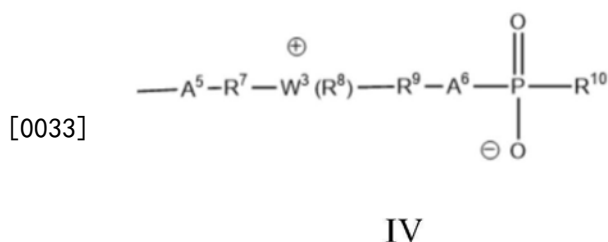
[0028] 其中Z属于其中W⁺是W¹N⁺R⁴₃的通式的化合物可以以在W0 9301221中所描述的方式而制作。磷和铕类似物描述于W0 9520407和W0 9416749。就其中W是-BZ的化合物而言, 其中Z属于其中W¹⁺是W²N⁺R⁴₃的此通式的化合物是优选的。通常化学式II的Z-基团具有优选的通式III



[0030] 其中各基团R⁶是相同或不同的并且各自是氢或C₁₋₄烷基, 并且m为1至4, 其中优选地基团R⁶是相同的, 优选甲基。具体地, 此W基团的优选实例是磷酸胆碱基团:



[0032] 在基于磷酸酯甜菜碱的基团中, Z可具有通式IV:



[0034] 其中

[0035] A⁵是共价键、-O-、-S-或-NH-, 优选-O-;

[0036] R⁷是共价键(连同A⁵)或者烷二基、-C(O)亚烷基-或-C(O)NH亚烷基, 优选烷二基, 并且优选地在烷二基链中含有1至6个碳原子;

[0037] W³是S、PR⁸或NR⁸;

[0038] 该或各基团R⁸是氢或1至4个碳原子的烷基, 或者两个基团R⁸连同它们所附接的杂原子形成5至7个原子的杂环;

[0039] R^9 是1至20优选1至10更优选1至6个碳原子的烷二基；

[0040] A^6 是键、NH、S或O，优选O；并且

[0041] R^{10} 是羟基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{7-18} 芳烷基、 C_{7-18} 烷氧基、 C_{6-18} 芳基或 C_{6-18} 芳氧基。

[0042] 包含通式IV的基团的化合物可通过JP 03031718B中所描述的方法而制作，其中使氨基取代化合物与磷杂环戊烷发生反应。

[0043] 在包含通式IV的基团的化合物中，优选的是

[0044] A^5 是键；

[0045] R^7 是 C_{2-6} 烷二基；

[0046] W^3 是 NR^8 ，其中各 R^8 是 C_{1-4} 烷基；

[0047] R^9 是 C_{2-6} 烷二基；

[0048] A^6 是O；并且

[0049] R^{10} 是 C_{1-4} 烷氧基。

[0050] 在磷酸酯甜菜碱中，诸如具有化学式II和III的基团的磷酸酯甜菜碱，及非磷酸酯甜菜碱，诸如具有化学式IV的基团的非磷酸酯甜菜碱，B优选的是键(单键)、 C_{1-6} 支链或非支链的烷二基，诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基，或者支链或非支链的 C_{1-6} 氧基亚烷基，诸如氧基亚甲基、氧基亚乙基、氧基亚丙基或氧基亚丁基。

[0051] 本发明提供使得多种聚合物不透射线的方法。优选地，该聚合物是亲水性聚合物，因为这种聚合物通常是更加生物相容的。

[0052] 该聚合物通常是选自由下列所组成的组群：丙烯酸酯类、丙烯酰胺类、丙烯酸树脂、缩醛类、烯丙基类树脂、多糖类、甲基丙烯酸酯类、聚酰胺类、聚碳酸酯类、聚酯类、聚醚类、聚酰亚胺类、聚烯烃类、聚磷酸酯类、聚氨酯类、硅酮类、苯乙烯类、和乙烯基类、或者它们的组合和/或共聚物。优选地，该聚合物包含选自下列的单体：乙烯醇类、乙二醇类或丙二醇类、丙烯酸酯类、甲基丙烯酸酯类、丙烯酰胺类或甲基丙烯酰胺类。

[0053] 适合于碘化聚合物的示例性亲水性聚合物包括：聚乙烯醇、丙烯酸酯类和甲基丙烯酸酯类、及它们的盐、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酰胺、聚乙二醇(PEG)、PEG-甲基丙烯酸酯、PEG-甲基甲基丙烯酸酯、三(羟甲基)甲基丙烯酰胺、N,N-亚甲基双丙烯酰胺、壳聚糖、海藻酸盐、明胶、淀粉、或者包含前述中的至少一个的组合或共聚物。这些聚合物可发生交联。

[0054] 在一个具体实施方案中，该聚合物包括或者是多羟基化聚合物，即包含具有一个或多个侧羟基的重复单元的聚合物。优选的多羟基化聚合物包括包含丙烯酸酯类和甲基丙烯酸酯类的多元醇酯类、聚(羟烷基丙烯酸酯类)和聚(甲基丙烯酸羟烷基酯类)，诸如聚(甲基丙烯酸羟乙基甲酯)；聚(羟烷基丙烯酰胺类)和聚(羟烷基甲基丙烯酰胺类)，诸如三(羟甲基)甲基丙烯酰胺；聚(PEG丙烯酸酯类)和聚(PEG甲基丙烯酸酯类)，包含乙烯醇类的聚合物，诸如聚(乙烯醇)或(乙烯/乙烯醇)共聚物；及多糖类(诸如淀粉类)、壳聚糖类、糖原类、纤维素类(诸如甲基纤维素类)、海藻酸盐类、和多糖胶类(诸如卡拉胶类、瓜尔胶类、黄原胶类、结冷胶类、槐树豆胶类和阿拉伯树胶)。

[0055] 其中该聚合物是多羟基化聚合物，G优选地是选自醚基、酯基(羧酸酯基)、碳酸酯基、氨基甲酸酯基、1,3-二氧杂环戊烯酮基、和1,3-二氧六环基。

[0056] 在另一个实施方案中,该聚合物可以是多羧基化聚合物,即包含具有一个或多个侧羧基的重复单元的聚合物。这些聚合物包括例如:聚丙烯酸类、聚甲基丙烯酸类及它们的共聚物。其中该聚合物是多羧基化聚合物,G优选地是选自酯和酰胺基团。

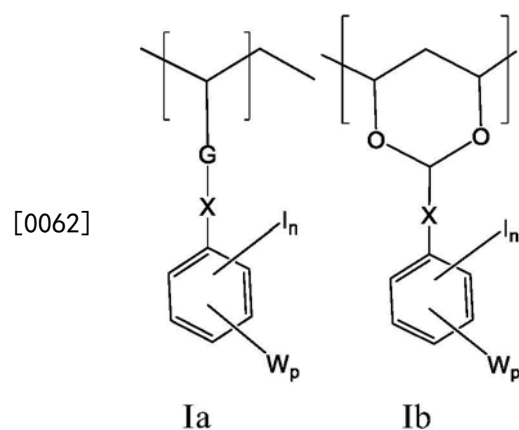
[0057] 尤其优选的是为或包含聚乙烯醇(PVA)的聚合物,诸如PVA的均聚物和共聚物。

[0058] 一种类型的PVA的共聚物是聚乙烯醇大分子单体,每个分子具有多于一个的通过聚乙烯醇与烯属不饱和单体反应所形成的烯属不饱和侧基。该聚乙烯醇大分子单体可例如通过给聚乙烯醇聚合物提供侧乙烯基或丙烯酸基而形成。侧丙烯酸基可例如通过如下方式而提供:使丙烯酸或甲基丙烯酸与聚乙烯醇发生反应以便经过部分的羟基形成酯键。能够偶联到聚乙烯醇的带乙烯基化合物描述于例如US 4,978,713及优选地US 5,508,317和US 5,583,163。因此,优选的大分子单体包含聚乙烯醇的骨架,该聚乙烯醇偶联到(烷基)丙烯酰氨基烷基基团。这种聚合物的一个实例包括聚乙烯醇-N-丙烯酰胺基乙醛(NAAADA)大分子单体,被称作Nelfilcon-B或丙烯酰胺-聚乙烯醇。

[0059] 在一个优选实施方案中,此大分子单体可与任选地带正电荷或负电荷的烯属不饱和单体,诸如2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)发生反应。这种聚合物和制作它们的方法描述于WO 04071495。

[0060] 在该聚合物是多羟基化聚合物的情况下,化学式I的基团优选地经过一个或多个羟基而偶联。在该聚合物是多羧基化聚合物的情况下,化学式I的基团经过羧基而偶联并且G优选地是酯基或酰胺基。

[0061] 在亲水性聚合物PVA是或包括PVA的情况下,该聚合物优选地包含化学式Ia或Ib尤其Ib的侧基,这些侧基是从PVA侧接。



[0063] 其中G是偶联基团,经由该偶联基团所述环经过羟基偶联到聚合物,并且G选自醚键、酯键(羧酸酯键)、碳酸酯键和氨基甲酸酯键,并且具体地是醚键或酯键,醚键是优选的。

[0064] 在一个尤其优选的实施方案中,聚合物是多羟基化聚合物,该多羟基化聚合物是或者包括聚乙烯醇(例如PVA)或其共聚物,并且其中化学式I、Ia或Ib的基团是经过聚乙烯醇的羟基而偶联。

[0065] 在另一个尤其优选的实施方案中,该聚合物是多羟基化聚合物,该多羟基化聚合物包括多糖,并且其中化学式I的基团是经过多糖的环或非环羟基而偶联。

[0066] 这些聚合物可发生交联。交联可以是共价或非共价的。非共价包括通过聚合物链的缠结或者通过结晶区域的存在所形成的物理交联。离子交联可以在聚合物上的带电荷基团与携带相反电荷的多元基团进行交联的情况下发生。在一些情况下,离子交联可以经过

二价或更高价的金属离子(诸如钙、镁或钡)发生。

[0067] 共价交联可以通过任何确立方法而实现,以便将不同链上的官能团共价地连接到一起。如果在聚合阶段期间实现,这可以通过双官能单体的并入而实现。然后,由能够与聚合物上的官能团(诸如羟基或羧基)发生反应的双官能物质进行后聚合。

[0068] 交联剂也可在交联分子内部或者在末端引入可降解区域(参见例如W02001/68720)。

[0069] 优选地该交联聚合物是水凝胶,也就是说,该聚合物是水溶胀性的但却是非水溶性的。它可包含大于50重量%优选地高达98%重量、优选地60至85重量%的水。

[0070] 除了可带电荷的任何W基团之外,在一个优选实施方案中,该聚合物可被在pH7.4下带电荷的基团所取代。这种基团可携带正电荷或负电荷,它们能够与在生理pH值(pH 7.4)下携带相反电荷的化合物可逆地偶联。可使用多种带电基团,包括磺酸根、磷酸根、铵根、磷和羧酸根;羧酸根和磺酸根是优选的。

[0071] W优选地是独立地选自-OH、-COOH、-SO₃H、-OPo₃H₂、-O-(C₁₋₄烷基)、-O-(C₁₋₄烷基)OH、-O-(C₁₋₄烷基)R²、-O-(C₂H₅O)_qR¹-(C=O)-O-C₁₋₄烷基和-O-(C=O)C₁₋₄烷基;

[0072] 并且优选地是选自-OH、-COOH、-SO₃H、-O-(C₂H₅O)_qR¹、-O-(C₁₋₄烷基)R²、(C=O)-O-C₁₋₄烷基、-O-(C=O)C₁₋₄烷基;更优选-OH、-COOH、-SO₃H、-O-(C₂H₅O)_qR¹或-O-(C₂₋₄烷基)R²,尤其是-COOH、-SO₃H、-O-(C₂H₅O)_qR¹或-O-(C₂₋₄烷基)R²;

[0073] 其中-SO₃H、-COOH和酚-OH可采用药学上可接受盐的形式;

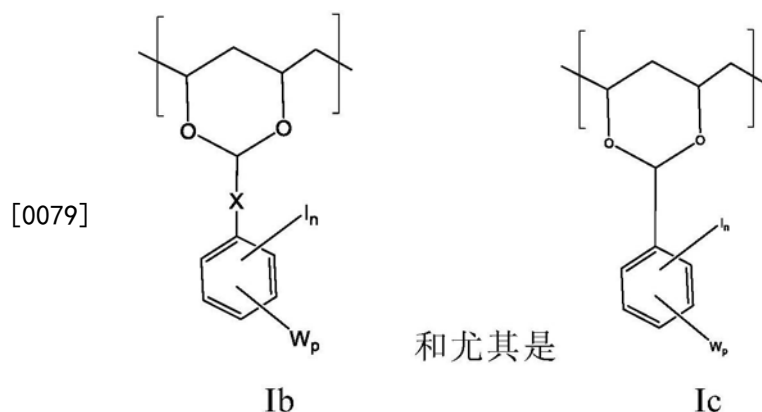
[0074] 在一个替代方法中,W可以是化学式-BZ的基团,如下面进一步描述。

[0075] 在本文中的任何聚合物中,其中W是-O-(C₁₋₄烷基)R²,它优选地是-O-(C₂₋₄烷基)R²更优选地是-O-(C₃烷基)R²或-O-(C₄烷基)R²。

[0076] X优选地是键(化学键)或者是具有1至4个碳和任选地1个选自O和N的杂原子的连接基团;并且更优选地是选自键、(C₁₋₄)亚烷基、(C₁₋₄)氧基亚烷基、氨基(C₁₋₄)亚烷基。具体的实例包括键、C₁、C₂或C₃的亚烷基、氧基甲基或氧基乙基、氨基亚甲基和氨基亚乙基。在连接基团存在的情况下,它具体地是亚甲基、氧基亚甲基或氨基亚甲基。最优选地,所述环直接地键合到基团G,因而X是键(单键)。

[0077] q优选地为1、2或3;n优选地为2或3最优选地为3;R¹优选地是H或甲基;并且R²优选地是-COOH或-SO₃H,但尤其是-SO₃H。

[0078] 因此,在一个尤其优选的实施方案中,该聚合物是选自PVC或包含PVA的聚合物,并且侧基是以下化学式的基团:



[0080] 其中

[0081] W是独立地选自-OH、-COOH、-SO₃H、-O-(C₂H₅O)_qR¹或-O-(C₁₋₄烷基)R²；优选地是-COOH、-SO₃H、-O-(C₂H₅O)_qR¹或-O-(C₁₋₄烷基)R²；q为1、2或3；n为1、2或3并且优选为2或3；R¹是H或(C₁₋₄烷基)，优选甲基；并且R²是-COOH或-SO₃H，但尤其是-SO₃H；并且

[0082] 其中-SO₃H、-COOH和酚-OH可采用药学上可接受盐的形式；

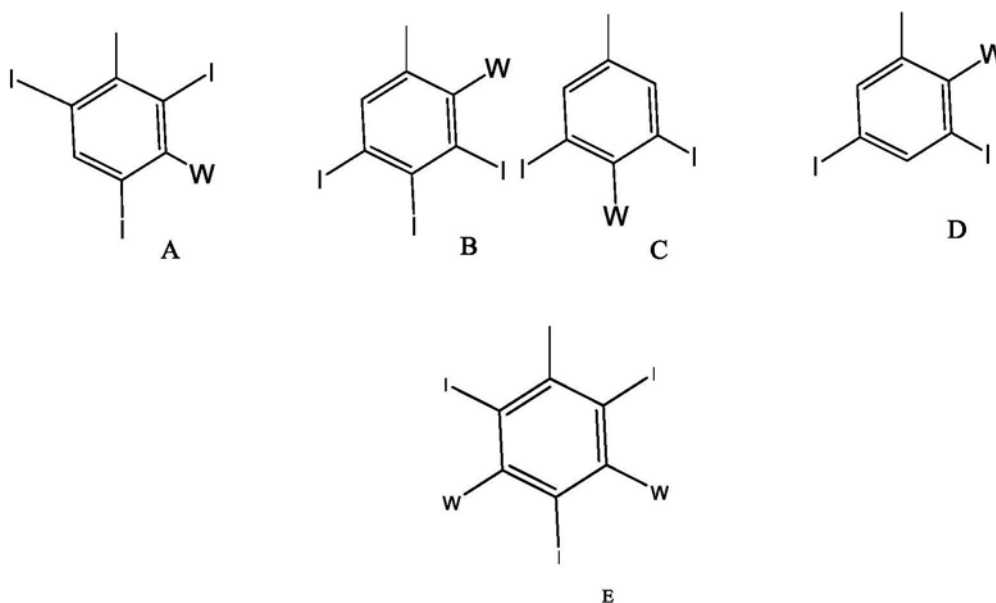
[0083] 在一个实施方案中，其中W是选自-COOH、-SO₃H、-O-(C₂H₅O)_qR¹或-O-(C₁₋₄烷基)R²的聚合物对于微球而言是优选的，特别是-O-(C₂H₅O)_qR¹或-O-(C₁₋₄烷基)R²。

[0084] 在一个实施方案中，所述聚合物包括2或以上种类的化学式I的侧基，各侧基的n值不同于其他侧基。可存在例如2、3、4或以上的这种侧基，各自具有不同的n值。

[0085] 例如，该聚合物可包括具有3个碘的侧基和具有1个碘的侧基、或具有4个碘的侧基和具有1碘的侧基或具有2个碘的侧基和具有3个碘的侧基、或具有1个碘的侧基、具有2个碘的侧基和具有3个碘的侧基。各基团的比例可变化以适应所需的特性。因此，可以对该聚合物的总体疏水性及碘含量/辐射密度进行微调以改善物理性质，诸如液体栓塞剂中沉淀物的沉淀、密度和溶解性和坚固性，微球中所加载药物的密度和压缩性、以及两者中的一般导管操作和输送性。

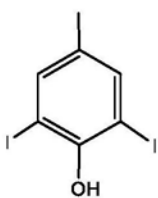
[0086] 一个碘化值与另一个碘化值的比率，可以通过提供合适比率的具有适当比率的n值的碘化苯基作为起始物，或者通过以适当的比例将包括具有不同n值的侧基的聚合物加以混合而实现。调整起始物的比率是优选的，因为这避免了在该聚合物内部不同疏水性区域的分离。

[0087] 优选地该聚合物包括侧基，其中苯环以以下方式中的一种或多种方式被取代：

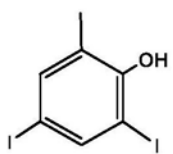


[0088]

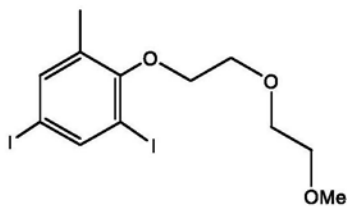
[0089] 优选的环包括：



F

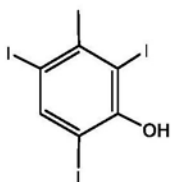


G

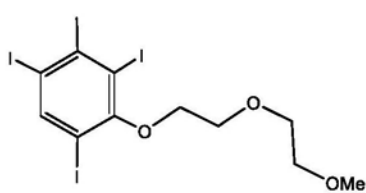


H

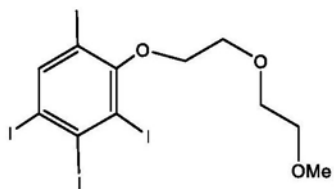
[0090]



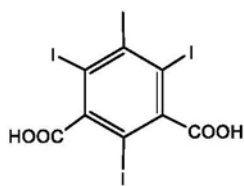
J



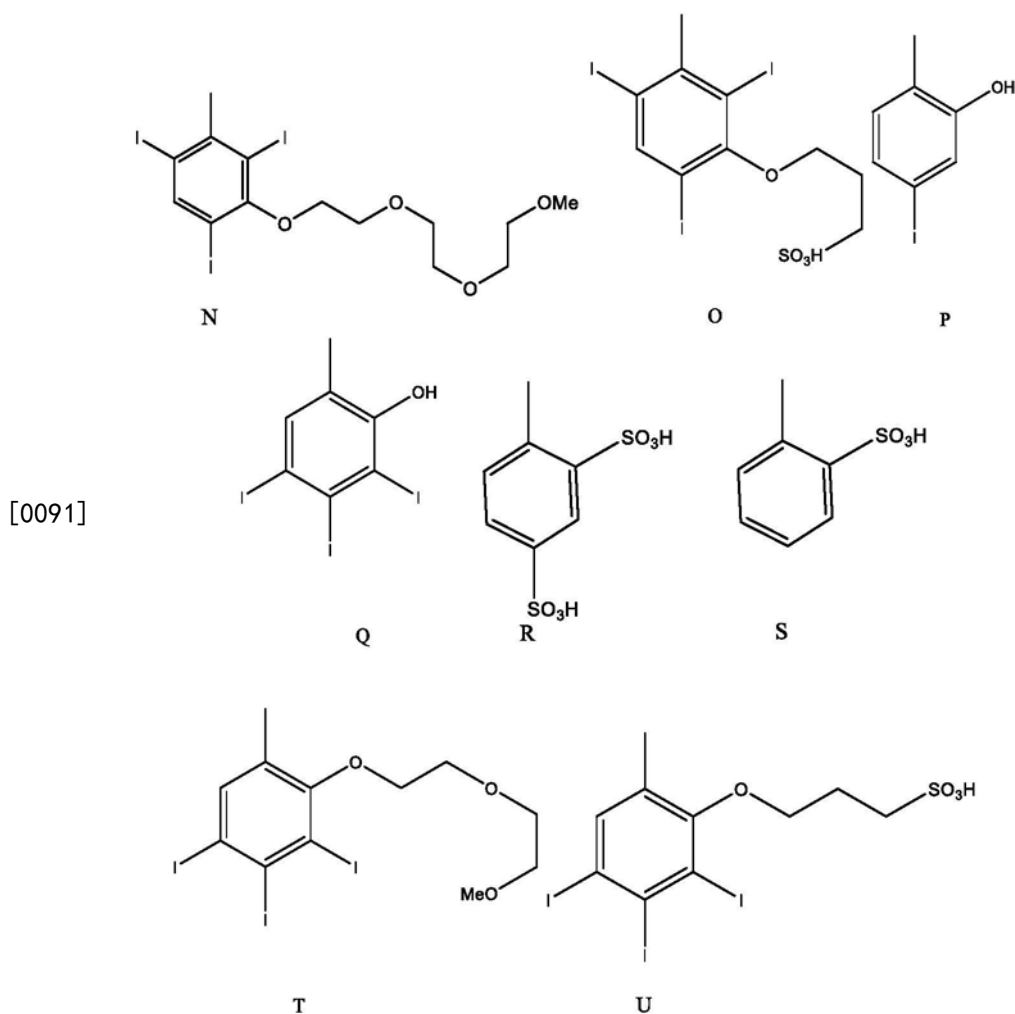
K



L



M



[0092] 其中-COOH、-SO₃H和酚-OH可采用药理学上可接受盐的形式，诸如包括钠或钾的金属盐。

[0093] 环A至环U尤其优选的是化学式Ic的经取代苯基。在这些环中，H、K、L、M、N、O、R、S、T、和U是优选的，尤其对于微球而言。

[0094] 所述聚合物任选地进一步包含活性剂，该活性剂优选地可逆地被保持在所述聚合物中。该活性剂可通过离子相互作用被可逆地偶联在该聚合物内，诸如通过与如本文中所描述的聚合物的带正电荷或负电荷基团的相互作用，可替代地，该活性剂可通过另一种方法诸如沉淀（例如W0 207/085615或W0 2007090897）被保持在聚合物中。

[0095] 该活性剂可以是化学治疗剂、抗体（诸如西妥昔单抗、曲妥珠单抗和纳武单抗）、抗体片段、肽、低分子量蛋白质、或它们的组合。

[0096] 示例性的化学治疗剂包括蒽环类，例如但不限于阿霉素、柔红霉素、表阿霉素和伊达比星；喜树碱类，例如但不限于伊立替康、拓扑替康、和依沙替康；铂类，诸如顺铂、奥沙利铂、卡铂和米铂；丝裂霉素C；抗代谢药，诸如5-氟尿嘧啶；多酪氨酸激酶抑制剂，例如但不限于索拉非尼、舒尼替尼、瑞格非尼、布立尼布、达沙替尼、博舒替尼、埃罗替尼、吉非替尼、伊马替尼和凡德他尼、雷帕霉素、或者它们的任意组合。其中这种化合物是可离子化的，这种化合物通常可采用它们的离子形式而使用。

[0097] 根据需要，可通过调整该聚合物中碘的量而改变不透射线性或辐射密度。这可以

通过改变环上的碘数目或者通过改变侧基与聚合物的比例而实现。

[0098] 本发明的聚合物优选地包含至少 $10\text{mg}/\text{cm}^3$ 、优选 $25\text{mg}/\text{cm}^3$ 、更优选至少 $50\text{mg}/\text{cm}^3$ 和特别优选至少 $100\text{mg}/\text{cm}^3$ 的碘。其中该聚合物是水可溶胀的,此数字是以在生理盐水中充分溶胀(即完全水合)的每ml聚合物中碘的mg数而测量。其中该聚合物是采用微球的形式,完全水合的碘含量被表示为每ml(摇实体积)完全水合珠粒中碘的量(例如,如在量筒中进行定量)。

[0099] 所述聚合物中碘的量可为至少10%、优选至少20%、更优选至少30%和最优选至少35%wt/wt聚合物(以干重计)。这些聚合物中的高辐射密度可以获得,其中碘的量大于干燥聚合物的40%wt/wt。

[0100] 优选地,本发明的聚合物具有至少500HU、优选至少1000HU或1500HU更优选至少2500HU和尤其优选至少4000HU的辐射密度。当在65kV下测量时,则特别地根据实施例12进行测量。

[0101] 所述聚合物可以是可生物降解的。本文中的可生物降解聚合物具有通过在身体内部的水解而断裂使得该聚合物发生分解的连接基。为了提供生物可降解性,聚合物可具有在人体中可以水解方式断裂的连接基,诸如酯基。这种连接可在骨架中或者在交联剂(如果存在)中发生。该聚合物可在1小时至1年的时间段中降解成可溶解的组分。可替代地,该聚合物可以是非生物降解的,使得它将仍然以稳定的形式存在于身体内部达大于1年的时间段。

[0102] 本发明的不透射线聚合物通常可用于植入的医疗器械的制备,并且包含本文中所描述聚合物的这种器械提供本发明的另一个方面。器械包括微球、液体栓塞剂、基准标记物、组织间隔材料、可注射填充剂、密封剂、用于活性成分输送的贮库、伤口敷料、和用于医疗器械的涂层例如用以使得它们在X射线中可见。

[0103] 本发明的一个方面提供采用微球形式的如本文中所描述的不透射线聚合物。聚合物微球通常具有高达 $2000\mu\text{m}$ 的平均最大直径,尽管所采用的实际粒度范围将尤其取决于临床需要。这种颗粒可采用任何亚粒度范围而进行制备,例如通过筛分。典型的粒度范围包括 $100\sim 300$ 、 $300\sim 500$ 、 $500\sim 700$ 和 $700\sim 900\mu\text{m}$,尽管在某些情况下较小的粒度范围会是有利的,这尤其是由于它们的更加远端的栓塞性质。这种较小的粒度范围包括 $70\sim 150$ 或 40 至 $90\mu\text{m}$ 。由于由通过毛细血管床所导致的脱靶栓塞,通常避免小于 $20\mu\text{m}$ 的粒度;因此较低的实际限值为大约 $20\sim 30\mu\text{m}$ 。目前,在 40 至 $700\mu\text{m}$ 范围内的粒度在临床实践中是最常用的。所使用的聚合物可带电荷,如本文中所描述,因此这些微球适合于通过离子相互作用而载药。

[0104] 微球可包含本文中所描述的任何聚合物,然而在优选实施方案中,微球包含亲水性聚合物尤其是多羟基化或多羧基化聚合物,如本文中所描述。在一个尤其优选的实施方案中,该聚合物是交联多羟基化的聚合物,尤其是如本文中所描述的PVA的交联聚合物或共聚物,尤其是与烯属不饱和带电荷单体诸如2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)或其盐(例如钠盐)发生反应的Nelfilcon-B大分子单体,尤其是在WO 2001/68720、WO 0168721和具体地在WO 2004/071495的实施例1中概括地描述。

[0105] 本发明的另一个方面提供包含包括化学式I的侧基的亲水性聚合物的液体组合物。这些组合物适宜用作液体栓塞组合物。优选地这些组合物是以可注射液体组合物的形式而提供。

[0106] 液体栓塞组合物是如下的组合物,其中将聚合物以液体形式输送至在身体内部的期望部位但在体内在血管中形成栓子,尤其是其中聚合物在原位发生凝胶化、固化或沉淀以形成栓子。这种组合物通常包含如本文中所描述的亲水性聚合物和溶剂,该溶剂可以是水性溶剂或有机溶剂。优选地该组合物包含化学式I的聚合物,该聚合物完全地溶解于溶剂以形成聚合物在溶剂中的溶液。

[0107] 意图在身体内部的靶部位发生沉淀的这种组合物通常在20℃下在与生理盐水接触时发生沉淀,及在这些条件下聚合物发生沉淀的组合物提供了本发明的另一个实施方案。这些沉淀物的辐射密度和碘含量优选地是在用于聚合物的对于本发明其他实施方案而言为优选的范围中。

[0108] 应当指出的是,所形成的栓子通常包括孔隙。为优选不透射线性(辐射密度)所提供的附图是用于该聚合物,而不是用于栓子的平均水平。

[0109] 在一个方法中,如本文中所描述的亲水性聚合物可以以溶解于有机溶剂的溶液形式而提供。通常,这种溶剂可与水混溶。水可混溶表示在20℃下0.5ml的溶剂完全地可溶解于1升的生理盐水。

[0110] 优选地,这些溶剂是生物相容的。优选地,这些溶剂是极性非质子溶剂。优选的溶剂是DMSO(二甲基亚砜)、DMF(二甲基甲酰胺)、DMPU(N,N'-二甲基丙基脲)、DMI(1,3-二甲基-2-咪唑啉酮)、甘油、乳酸乙酯、NMP和四氢呋喃聚乙二醇醚(2-(氧杂环戊-2-基甲氧基)乙醇)。在此实施方案中,这些溶剂优选地是选自DMSO和NMP,尤其是DMSO。在一个实施方案中,有机溶剂可包含多达50%、优选地高达25%最优选地多达10%的水。

[0111] 在一个替代方法中,将化学式I的聚合物溶解于水溶液。该水溶液可包含生物相容的有机溶剂,诸如上述的。优选的溶剂是选自DMSO、DMF、DMPU(N,N'-二甲基丙基脲)、DMI(1,3-二甲基-2-咪唑啉酮)、甘油、乳酸乙酯、NMP和四氢呋喃聚乙二醇醚(2-(氧杂环戊-2-基甲氧基)乙醇)。可存在高达50%v/v(如高达45%)优选地高达20%的这种溶剂。这些溶剂优选地是选自DMSO和NMP。然而,优选的是该水溶液中不含有机溶剂。在一个优选实施方案中,水性溶剂包含药学上可接受的缓冲剂。这种缓冲剂的实例包括磷酸盐、柠檬酸盐、氨基丁三醇和乙酸盐。

[0112] 优选地,该液体组合物包含在3和70%wt/wt、优选至少10%或20%的聚合物。包含5至40%或5至25%的溶解聚合物的组合物具有有用的特性,但聚合物在溶剂中的实际比例将取决于所需的性质,诸如密度、沉淀的速度、聚合物向前行程的距离、沉淀物的形态、是否有熔岩样流动特性等。

[0113] 液体栓塞剂中所使用的聚合物优选地是包含乙烯醇类如聚(乙烯醇)或者乙烯-乙醇的聚合物和共聚物的聚合物,如本文中所描述。最优选地,该聚合物是聚乙烯醇均聚物或共聚物,但优选PVA均聚物。

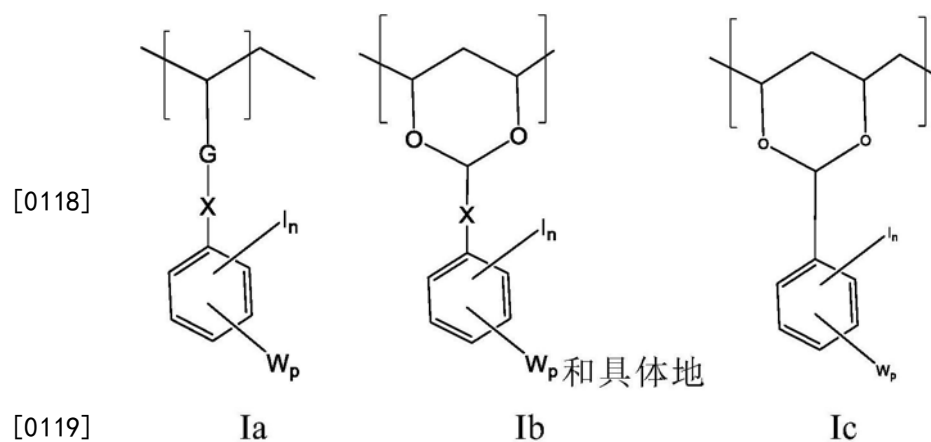
[0114] 本文中所描述的用作液体栓塞剂的亲水性聚合物通常是非交联的。优选地,该亲水性聚合物是非交联PVA均聚物或共聚物,最优选非交联PVA均聚物。

[0115] 就液体组合物而言,天然PVA聚合物可以是乙酰化或非乙酰化的,通常天然PVA中的乙酰化水平是在50%至100%、优选80%至100%之间,但将为80~100%之间,通常为100%,经水解后使用。

[0116] 适用于本发明的天然PVA类具有在1kDa至250kDa范围内的平均重量分子量,然而

优选地该PVA具有至少10或20kDa和优选地至少40kDa的重量平均分子量。优选的范围包括10至250、40至250kDa和40至200kDa。

[0117] 在液体栓塞剂中,亲水性聚合物可包括如上所述的化学式Ia或Ib的侧基并且按如下方式复制以便于参考。



[0119]

[0120] 一般就该聚合物而言或者就微球而言,除了上述的优先权外,当用于液体栓塞剂时:

[0121] W优选地是-OH、-COOH、-SO₃H、-OP₃H₂、-O-(C₁₋₄烷基)R²和-O-(C₂H₅O)_qR¹;其中-OH、-COOH、-OP₃H₂和-SO₃H可采用药理学上可接受盐的形式;W更优选地是-OH、-COOH、-SO₃H或-O-(C₁₋₄烷基)R²。

[0122] 在一个实施方案中,W是选自-OH、-COOH、-SO₃H、-OP₃H₂和-O-(C₁₋₄烷基)R²,优选-OH、-O-(C₁₋₄烷基)R²和-COOH,因为这种聚合物可形成凝胶,尤其在多价阳离子的存在下。对于聚合物而言尤其如此,其中W是-OH。因此这种聚合物可用于例如凝胶液体栓塞剂、活性成分的凝胶贮库、凝胶基准标记物、及微粒状医疗器械的和活性成分的基于凝胶贮库的制备。这些在水性液体栓塞剂的制备中具有特别的重要性,因此本发明的另一个方面提供一种包含化学式I的聚合物的水性组合物。用于用化学式I的聚合物形成凝胶的合适水性阳离子包括例如钙、钡、镁、锶和锌。

[0123] 因此,本发明的一个实施方案提供一种水性组合物,其包含本文中所描述的聚合物,尤其是适于形成具有多价阳离子的凝胶的聚合物。

[0124] 另一个方面提供一种用于在体内形成凝胶的套件,其包括包含化学式I的聚合物和多价阳离子源(如它们的水溶液)的水性组合物。

[0125] 本发明的另一个方面提供医学治疗的方法,其包括将如本文中所描述的化学式I的聚合物传输至需要它的受试者的血管,例如以形成栓子。该聚合物可以是微球或其他微粒形态或者可以是包含如本文中所描述聚合物的液体栓塞剂。

[0126] 在该聚合物是采用液体血栓剂形式的情况下,该聚合物可以以组合物的形式而输送,该组合物包含在血流中耗散以提供栓子的溶剂,通常如上所述的有机溶剂,或者该聚合物是采用在血管内形成凝胶从而形成栓子的组合物的形式。在一个实施方案中,该聚合物可单独地、顺序地或与导致聚合物形成凝胶的多价阳离子一起进行输送。该阳离子可在水溶液中进行输送。可替代地,凝胶化可以依赖于存在于血液中的阳离子。

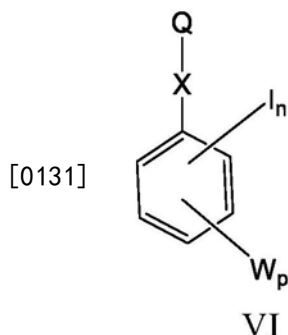
[0127] 在另一个实施方案中,本发明还提供使用于医学治疗方法的如本文中所描述的药

学上活性成分,其中该治疗包括以栓塞组合物的形式将药物活性成分输送至患者,该栓塞组合物包含如本文中所描述并且在治疗期间从其中洗脱出的活性成分。该组合物可例如包括包含药物活性成分的微球,或者可以是包含活性成分的液体栓塞剂。

[0128] 本文中所描述的微球和液体栓塞剂可用于治疗多种疾病,包括动静脉畸形、胃肠出血、动脉瘤的填充、实体肿瘤的治疗,尤其是富血管肿瘤,诸如肝、前列腺、肾、脑、结肠、骨和肺的肿瘤;以及良性增生状态,诸如前列腺增生或子宫肌瘤。该方法也尤其可以用于肥胖症和关节疼痛的治疗。

[0129] 在该组合物包含活性剂(诸如如上所述的学治疗剂、抗体、抗体片段、肽、低分子量蛋白质、或它们的组合)的情况下,该组合物尤其可用于实体肿瘤尤其是富血管实体肿瘤的治疗。例如该组合物可使用于肝的癌症的治疗,诸如肝细胞癌(HCC)或者远处癌症的转移,诸如转移性结直肠癌或神经内分泌肿瘤转移。

[0130] 在该聚合物是多羟基化聚合物的情况下,化学式I的不透射线聚合物(其中G是酯键连接)可通过使多羟基化聚合物与化学式VI的化合物发生反应而制备。



[0132] 其中Q是羧酸基、酰卤基(或称酰基卤)(诸如Cl或Br)或活化羧酸基在Q是羧酸基的情况下,该反应通常是在酸性条件(例如硫酸、三氟乙酸、三氟乙烷硫酸、溶解于乙酸的氢溴酸、乙酸和甲烷磺酸)下在适当的极性溶剂(例如DMSO、DMF、NMP)中进行。

[0133] 在Q是酰卤基的情况下,该反应通常是在弱碱性条件下在适当的极性溶剂(例如DMSO、DMF、NMP)中例如在弱碱(例如吡啶、三甲胺、二甲基吡啶、三甲基吡啶或咪唑)存在下进行。

[0134] 在Q是活化羧酸基的情况下,活化剂诸如碳二亚胺类和碳二咪唑类例如DCC(N,N'-二环己基碳二亚胺)、EDCI(N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺)和HOBt(羟基苯并三唑)可使用于极性非质子溶剂,诸如DMSO、四氢呋喃、乙酸乙酯、丙酮、二甲基甲酰胺和乙腈。该反应通常是在催化量的碱存在下和在无水条件下进行以实现活化。该碱通常具有中等强度(共轭酸的pKa为大约10~13)并且合适的碱包括多种的吡啶类、胺类、含氮杂环类、三乙基胺类、N,N-二异丙基乙胺、DMAP等。

[0135] 经由(羧酸)酯键连接将碘化苯基偶联到聚乙烯醇描述并例示于例如W02011/110589、W0 2014/152488和Mawad等人的(2009年)Biomaterials,30,5667-5674。

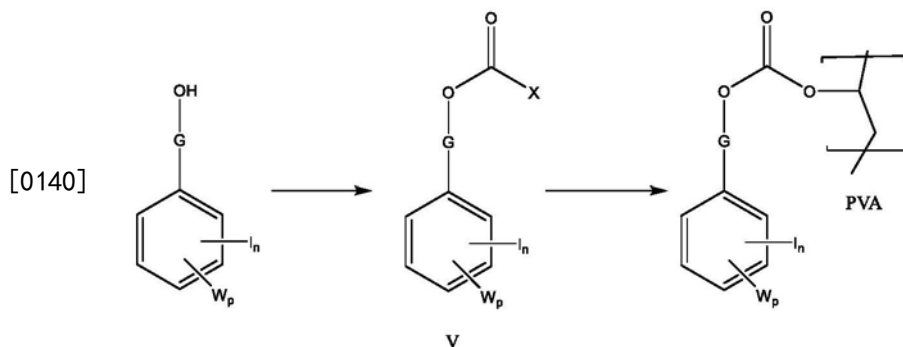
[0136] 就醚键连接的形成而言,多羟基化聚合物可与化学式VI的化合物发生反应,其中Q是选自卤化物(诸如氟化物、氯化物、溴化物、碘化物);甲基磺酸盐、甲基甲苯磺酸盐、三氟甲烷磺酸盐的基团。Q可以是例如溴。

[0137] 经由醚键连接将碘化苯基偶联到聚乙烯醇描述于W0 2011/110589。

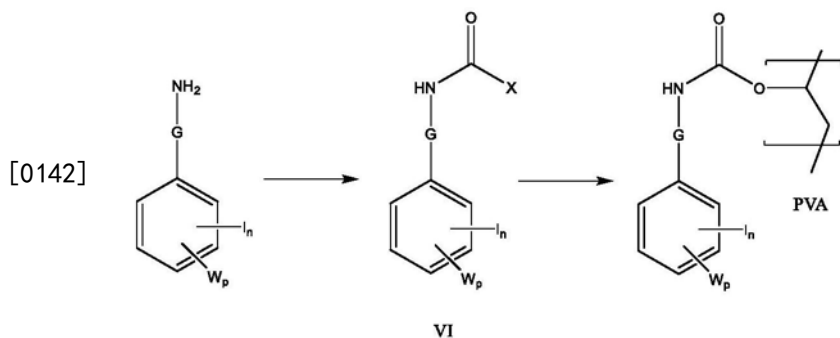
[0138] 在该聚合物是具有1,2-或1,3-二醇基的多羟基化聚合物的情况下,化学式I的不

透射线聚合物(其中G是1,3-二氧杂戊烯酮或1,3-二氧六环)可通过使多羟基化聚合物与化学式VI的化合物发生反应而制备,其中Q是能够与二醇基优选地在酸性条件下形成环状缩醛的所选基团。在这种情况下,Q优选地是选自自由醛基、缩醛基、和半缩醛基所组成的组群。以这种方式将碘化基团偶联到聚乙烯醇描述于W0 2015/033092。

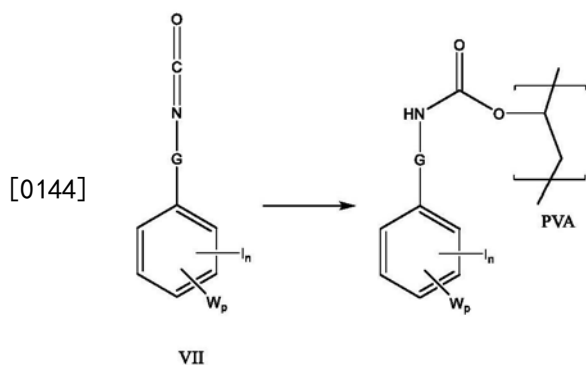
[0139] 其中G是碳酸酯键连接的聚合物可通过多羟基化聚合物与化学式IV的化合物的反应而制备,其中Q是氯甲酸酯基,如化学式V。



[0141] 同时其中G是氨基甲酸酯键的聚合物可通过多羟基化聚合物与化学式IV的化合物的反应而制备,其中Q是氨基甲酰氯基团,如化学式VI

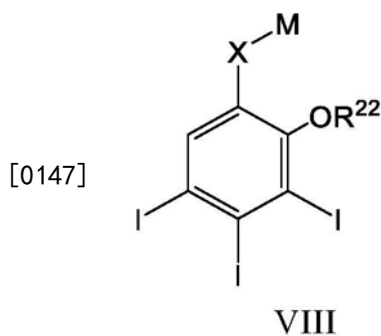


[0143] 或者异氰酸酯基团,如化学式VII:



[0145] 这两个反应都是由弱碱所介导,诸如吡啶、三甲胺、二甲基吡啶、三甲基吡啶或咪唑。

[0146] 本发明的另一个方面提供用于制备化学式I的聚合物的新型起始物。因此,本发明提供化学式VIII的化合物:



[0148] 其中：

[0149] M是CHO、-C(OH)OR²⁰或C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹是独立地选自C₁₋₆烷基，优选地R²⁰和R²¹是甲基；并且

[0150] R²²是H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷基-R²、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基；或者是化学式-BZ的基团；

[0151] 其中B是键(单键)；或者是直链或支链的烷二基、亚烷基氧杂亚烷基、或亚烷基(低聚氧杂亚烷基)基团，任选地含有一个或多个氟取代基；B优选地是键或者C_{1至6}支链或非支链的烷二基，诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基；并且

[0152] Z是如本文中更详细描述铵、磷、或硫磷酸酯(盐)或膦酸酯(盐)两性离子基团；

[0153] R¹是H或C₁₋₄烷基；

[0154] R²是-COOH、-SO₃H、或-OPo₃H₂；优选-COOH或-SO₃H；最优选-SO₃H；并且

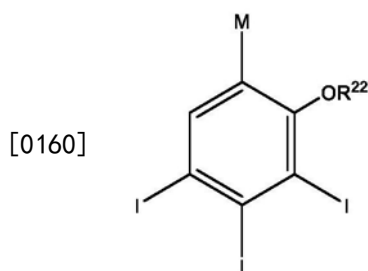
[0155] X是如上所述并且优选键(单键)；并且

[0156] 其中-COOH、-OPo₃H₂、-SO₃H和酚-OH可采用药理学上可接受盐的形式。

[0157] 优选地R²²是H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-R²、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基；或者是基团-BZ；更优选地R²²是H、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基；或者是基团-BZ。

[0158] 然而，在这些基团的每个基团内部，化学式-BZ的基团是较不优选的。

[0159] 本发明尤其提供化学式VIIIa的化合物



[0161] 其中：

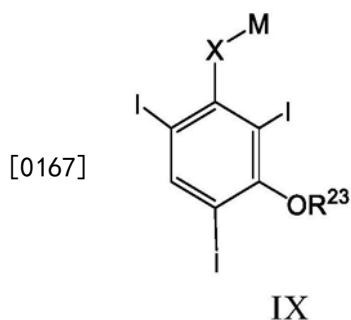
[0162] M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹是独立地选自C₁₋₆烷基，优选地R²⁰和R²¹是甲基；最优选-CHO；并且R²²是H、-(C₂H₅O)_qR¹、或C₁₋₄烷基-R²；优选-(C₂H₅O)_qR¹、或C₁₋₄烷基-R²；最优选C₁₋₄烷基-R²；并且尤其其中R²²是(C₃或C₄)烷基-SO₃H；

[0163] 其中

[0164] R¹是H或C₁₋₄烷基，优选-CH₃；并且

[0165] R²是-COOH或-SO₃H；优选-SO₃H。

[0166] 本发明还提供以下化学式的化合物：



[0168] 其中

[0169] M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹是独立地选自C₁₋₆烷基，优选地R²⁰和R²¹是甲基；

[0170] X是如上所述并且优选地是键；并且

[0171] R²³是C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷基-R²、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基；或者是化学式-BZ的基团；

[0172] 其中B是键或者直链或支链的烷二基、亚烷基氧杂亚烷基、或亚烷基（低聚氧杂亚烷基），任选地含有一个或多个氟取代基；B优选地是键或者C_{1至6}支链或非支链的烷二基诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基；并且

[0173] Z是如本文中更详细描述铵、磷、或硫磷酸酯（盐）或膦酸酯（盐）两性离子基团。

[0174] R¹是H或C₁₋₄烷基；

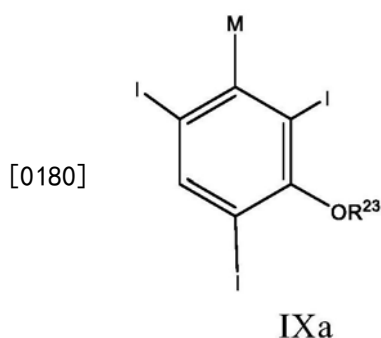
[0175] R²是-COOH、-SO₃H、或-OP(=O)(OH)₂；优选-COOH或-SO₃H；最优选-SO₃H；并且

[0176] 其中-COOH、-OP(=O)(OH)₂、-SO₃H和酚-OH可采用药学上可接受盐的形式。

[0177] 优选地R²³是C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-R²、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基；或者是基团-BZ；更优选地R²³是C₁₋₄烷基-R²、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基。

[0178] 然而，在这些基团的每个基团内部，化学式-BZ的基团是较不优选的。

[0179] 本发明尤其提供化学式IXa的化合物



[0181] 其中：

[0182] M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹是独立地选自C₁₋₆烷基，优选地R²⁰和R²¹是甲基；最优选地是-CHO；并且R²³是-(C₂H₅O)_qR¹、或C₁₋₄烷基-R²；尤其其中R²³是其C₃或C₄烷基-SO₃H；

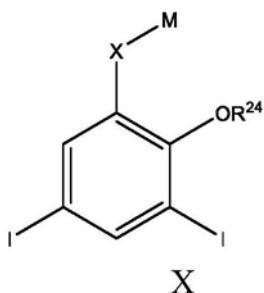
[0183] 其中

[0184] R¹是H或C₁₋₄烷基；并且

[0185] R²是-COOH或-SO₃H；优选-SO₃H。

[0186] 本发明还提供化学式X的化合物：

[0187]



[0188] 其中：

[0189] M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹是独立地选自C₁₋₆烷基；并且[0190] R²⁴是H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷基-R²、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基；或者是化学式-BZ的基团；[0191] 其中B是键或者直链或支链的烷二基、亚烷基氧杂亚烷基、或亚烷基(低聚氧杂亚烷基)基团，任选地含有一个或多个氟取代基；B优选地是键或者C₁₋₆分支或非分支的烷二基，诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基；并且

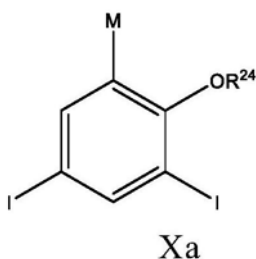
[0192] Z是如本文中更详细描述铵、磷、或硫磷酸酯或磷酸酯两性离子基团。

[0193] R¹是H或C₁₋₄烷基；[0194] R²是-COOH、-SO₃H、或-OP(=O)(OH)₂；并且[0195] 其中-COOH、-OP(=O)(OH)₂、-SO₃H和酚-OH可采用药学上可接受盐的形式。[0196] 优选地R²⁴是H、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基；或者是基团-BZ；更优选地R²³是H、-(C₂H₅O)_qR¹或-(C=O)C₁₋₄烷基；尤其R²⁴是-(C₂H₅O)_qR¹。

[0197] 然而，在这些基团的每个基团内部，化学式-BZ的基团是较不优选的。

[0198] 本发明具体地提供化学式Xa的化合物

[0199]



[0200] 其中：

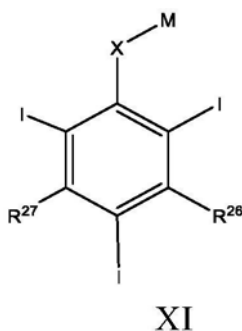
[0201] M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰；其中R²⁰和R²¹是独立地选自C₁₋₆烷基，优选地R²⁰和R²¹是甲基；最优选-CHO；并且R²⁴是-(C₂H₅O)_qR¹、或C₁₋₄烷基-R²；尤其是-(C₂H₅O)_qR¹

[0202] 其中

[0203] R¹是H或C₁₋₄烷基；并且[0204] R²是-COOH或-SO₃H；优选-SO₃H。

[0205] 本发明还提供化学式XI的化合物：

[0206]



[0207] 其中:

[0208] M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰;其中R²⁰和R²¹是独立地选自C₁₋₆烷基;优选甲基;并且

[0209] R²⁶和R²⁷是相同或不同的并且各自独立地选自由-OH、-COOH、-SO₃H、-OP(=O)(OH)₂、-O-(C₁₋₄烷基)、-O-(C₁₋₄烷基)OH、-O-(C₁₋₄烷基)R²、-O-(C₂H₅O)_qR¹-(C=O)-O-C₁₋₄烷基和-O-(C=O)C₁₋₄烷基所组成的组群;或者,可替代地W可以是化学式-BZ的两性离子基团;

[0210] 其中-SO₃H、-COOH和酚-OH可采用药学上可接受盐的形式;

[0211] 其中B是键或者直链或支链的烷二基、亚烷基氧杂亚烷基、或亚烷基(低聚氧杂亚烷基)基团,任选地含有一个或多个氟取代基;B优选地是键或者C₁₋₆支链或非支链的烷二基,诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基;并且

[0212] Z是如本文中更详细描述铵、磷、或硫磷酸盐或磷酸酯两性离子基团。

[0213] R¹是H或C₁₋₄烷基;

[0214] R²是-COOH、-SO₃H、或-OP(=O)(OH)₂;并且

[0215] 其中-COOH、-OP(=O)(OH)₂、-SO₃H和酚-OH可采用药学上可接受盐的形式。

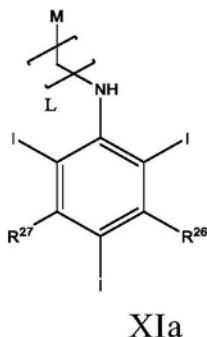
[0216] 优选地R²⁶和R²⁷是相同或不同的并且各自独立地选自由-COOH、-SO₃H、-OP(=O)(OH)₂、-O-(C₁₋₄烷基)R²、-O-(C₂H₅O)_qR¹-(C=O)-O-C₁₋₄烷基所组成的组群;或者,可替代地W可以是化学式-BZ的两性离子基团。

[0217] 更优选地R²⁶和R²⁷是相同或不同的并且各自独立地选自由-COOH和(C=O)-O-C₁₋₄烷基所组成的组群;

[0218] 然而,在这些基团的每个基团内部,化学式-BZ的基团是较不优选的。

[0219] 化学式XI的一个优选实施方案是以下化学式的化合物:

[0220]



[0221] 其中L为1、2或3;尤其为1

[0222] 在这些化合物中R²⁷是-COOH或-SO₃H,尤其是-COOH;并且

[0223] M是-CHO、-C(OH)OR²⁰或-C(OR²¹)OR²⁰;其中R²⁰和R²¹是独立地选自C₁₋₆烷基,优选地

R^{20} 和 R^{21} 是甲基;并且最优选地-CHO或-C(OR²¹)OR²⁰。

[0224] 现在将通过以下非限制性实施例参照附图来进一步描述本发明。这些只是为了说明的目的而提供,并且根据这些实施例本领域技术人员将想到落在权利要求范围内的其他实施例。本文中所引用的所有参考文献的全部内容以参考的方式并入本文中。该参考文献与本申请之间的任何冲突应取决于本申请。

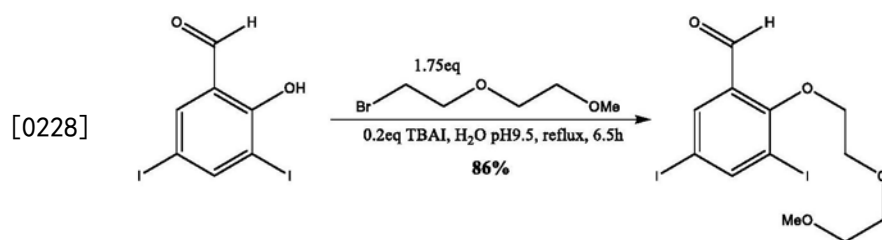
附图说明

[0225] 图1示出了根据下列实施例所制备的本发明的一系列微球。

具体实施方式

[0226] 实施例

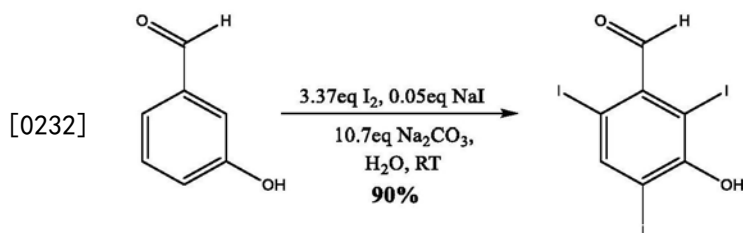
[0227] 实施例1:3,5-二碘-2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯甲醛的合成



[0229] eq:当量;TBAI:四丁基碘化铵;reflux:回流

[0230] 向配备有回流冷凝器和悬浮磁搅拌器的HEL PolyBlock8平行合成125ml反应器中,加入3,5-二碘水杨醛(13.9011g,37.72mmol,1.0eq)和TBAI(2.7481mg,0.802mmol,0.2eq)。向其中加入水,再用1M NaOH将pH值调整至9.5(总水溶液体积为97ml)。将该反应器设定为500rpm进行搅拌直到完全溶解以提供亮黄色溶液,再加入1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(5.00ml,37.17mmol,1.0eq)。将反应器区设定为加热至120℃。通过薄层色谱法(TLC)(30%乙酸乙酯溶解于异己烷)对反应进行监测,2小时后加入另外的溴化物(2.50ml,18.59mmol,0.5eq)。在进一步的0.5小时后,由于溴化物的消耗而将pH值重新调整至9.5。在进一步的2小时后,加入另外的溴化物(1.25ml,9.29mmol,0.25eq),将反应器调低至50℃并搅拌过夜。19小时后,将所形成的悬浮液再加热回流1小时,冷却至室温并转移至在分液漏斗中的乙酸乙酯(400ml)。将有机物用饱和碳酸氢钠清洗两次,用硫酸镁干燥,从甲苯中趁热过滤,从甲苯/异己烷中重结晶,在过滤和高真空干燥后,得到黄色粉末的所需产物(15.2909g,收率86.4%); δ_H (CDCl₃,500.1MHz)/ppm;10.31(1H,s),8.31(1H,d,2.2Hz),8.09(1H,d,2.2Hz),4.26(2H,app.t,4.5Hz),3.89(2H,app.t,4.5Hz),3.67(2H,app.t,4.6Hz),3.55(2H,app.t,4.6Hz),3.38(3H,s); δ_C NMR(CDCl₃,125.8MHz)/ppm;188.71(CH),161.55(q),152.43(CH),137.57(CH),131.75(q),94.07(q),89.19(q),75.56(CH₂),71.90(CH₂),70.79(CH₂),70.06(CH₂),59.13(CH₃)。

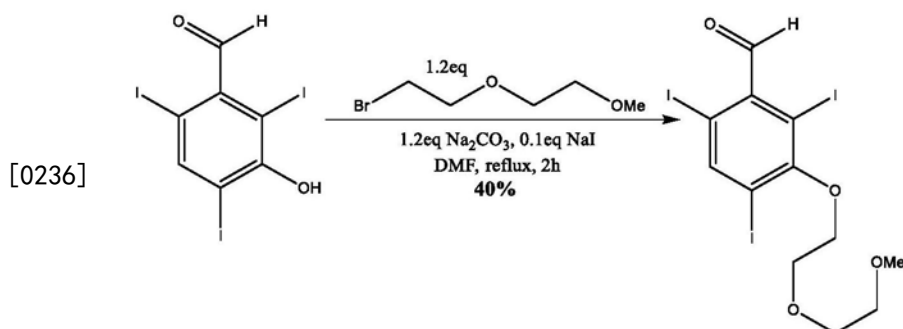
[0231] 实施例2:3-羟基-2,4,6-三碘苯甲醛的合成



[0233] RT: 室温

[0234] 向带大卵形搅拌棒的2L三颈圆底烧瓶中加入3-羟基苯甲醛(10.007g, 81.89mmol)、碘化钠(0.614g, 4.09mmol, 0.05eq)和碳酸钠(93.028g, 877.44mmol, 10.7eq), 用总计750ml的去离子水冲洗。当苯甲醛已溶解而提供亮黄色经搅拌溶液时, 在30分钟内在两份中加入碘球(70.008g, 275.80mmol, 3.37eq), 每次用225ml的水冲洗。接在该反应后的是TLC(60%二氯甲烷溶解于异己烷)并且在3小时中碘几乎完全地溶解, 形成暗黄色/橙色沉淀物。通过布氏过滤而分离固体并用异己烷清洗, 以除去任何残留的碘。将分离的固体再溶解于温水(2L, 45℃)以提供澄清的棕色溶液, 向其中加入100ml的饱和硫代硫酸钠溶液以减少任何剩余的碘。谨慎地用1M HCl使该溶液的pH值从10.2降低至3.26(由于CO₂的放出需注意)。通过过滤将固体分离, 用水(2×500ml)清洗并在高真空干燥箱中在30℃下干燥, 以得到作为黄色固体的所需化合物(37.002g, 收率90.3%, HPLC纯度97.2%); δ_{H} (CDCl₃, 500.1MHz)/ppm; 9.65 (1H, s), 8.35 (1H, s), 6.42 (1H, s); δ_{C} NMR (CDCl₃, 125.8MHz)/ppm; 194.90 (CH), 155.12 (q), 149.77 (CH), 135.69 (q), 88.78 (q), 87.66 (q), 85.70 (q)。

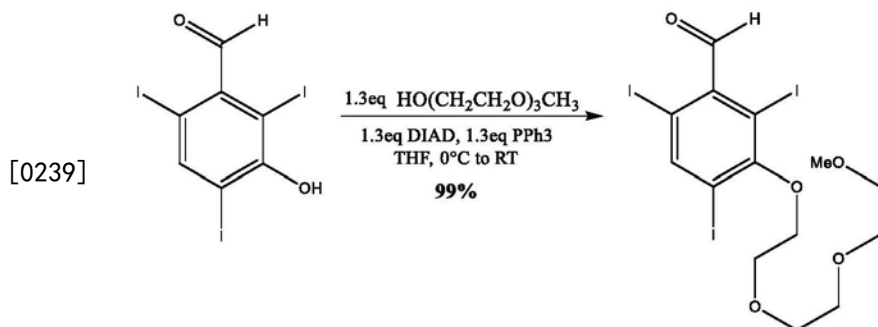
[0235] 实施例3: 2,4,6-三碘-3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯甲醛的合成



[0237] 在氮气气氛中向含有搅拌棒并装备有回流冷凝器的火焰干燥的250ml三颈圆底烧瓶中, 加入3-羟基-2,4,6-三碘苯甲醛(15.627g, 31.3mmol, 1.0eq)、碘化钠(469mg, 3.13mmol, 0.1eq)、无水碳酸钠(3.981g, 37.6mmol, 1.2eq)和无水的二甲基甲酰胺(DMF)(160ml)。搅拌该悬浮液直到醛已完全溶解, 然后用注射器加入1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(6.87g, 37.5mmol, 1.2eq)再将反应物加热回流。2小时后, TLC分析(10%乙酸乙酯溶解于异己烷)表明起始原料被消耗并使反应物冷却至室温, 转移至250ml圆底烧瓶并在高真空下蒸发至干。将所形成的悬浮液用500ml的乙酸乙酯稀释, 用3×100ml的1M NaOH, 2×100ml饱和和盐水清洗, 用活性炭进行脱色再用硫酸镁干燥。将所形成的溶液浓缩至干, 通过硅胶柱色谱法(2~20%乙酸乙酯溶解于异己烷)进行纯化并在高真空下干燥, 得到作为黄色粉末的所需化合物(7.556g, 40.1%); δ_{H} (CDCl₃, 500.1MHz)/ppm; 9.65 (1H, s), 8.44 (1H, s), 4.20 (2H, t, 6.4Hz), 4.01 (2H, t, 6.4Hz), 3.79 (2H, app. t, 5.8Hz), 3.60 (2H, app. t, 5.8Hz), 3.41 (3H, s); δ_{C} NMR (CDCl₃, 125.8MHz)/ppm; 194.97 (CH), 159.10 (q), 150.83 (CH), 138.27 (q),

97.06 (q) , 95.70 (q) , 90.40 (q) , 72.47 (CH₂) , 72.04 (CH₂) , 70.89 (CH₂) , 68.89 (CH₂) , 59.19 (CH₃) 。

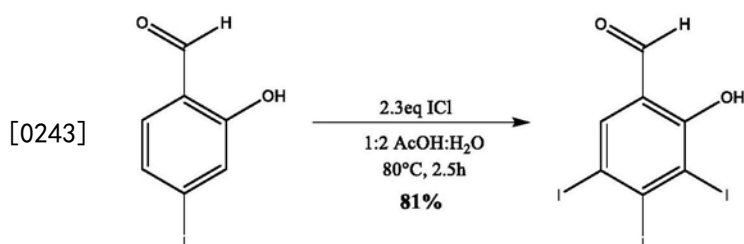
[0238] 实施例4: 2,4,6-三碘-3-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯甲醛的合成



[0240] DIAD: 偶氮二甲酸二异丙酯; THF: 四氢呋喃; PPh₃: 三苯基膦

[0241] 在氮气覆盖下向含有搅拌器的火焰干燥的100ml三颈圆底烧瓶中加入三苯基膦(1.7216g, 6.502mmol, 1.3eq)和无水四氢呋喃(THF) (35ml)。开始搅拌, 在三苯基膦(PPh₃)的完全溶解后, 在冰浴中使反应器冷却至约0°C。用注射器向该无色溶液中逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD) (1.28ml, 6.502mmol, 1.3eq), 形成持续黄色的溶液。在搅拌5分钟后, 用注射器逐滴加入三乙二醇单甲基醚(1.04ml, 6.502mmol, 1.3eq)。在进一步搅拌5分钟后, 一次性地加入3-羟基-2,4,6-三碘苯甲醛(2.5077g, 5.002mmol, 1.0eq) 导致立即的颜色变化。通过TLC (5% Et₂O溶解于甲苯) 对反应进行监测并搅拌一夜。将该溶液用醚稀释以使三苯基膦氧化物沉淀, 然后浓缩至干。通过柱层析法 (2-10% Et₂O溶解于甲苯) 将所形成的稠油进行纯化, 在浓缩和高真空干燥后, 产生作为黄色粉末的所需产物 (3.2077g, 收率99%, HPLC纯度94.4%) ; δ_{H} (DMSO-D₆, 500.1MHz) /ppm; 9.58 (1H, s) , 8.47 (1H, s) , 4.08 (2H, t, 4.9Hz) , 3.57-3.53 (4H, m) , 3.44 (2H, app. t, 4.8Hz) , 3.24 (3H, s) 。

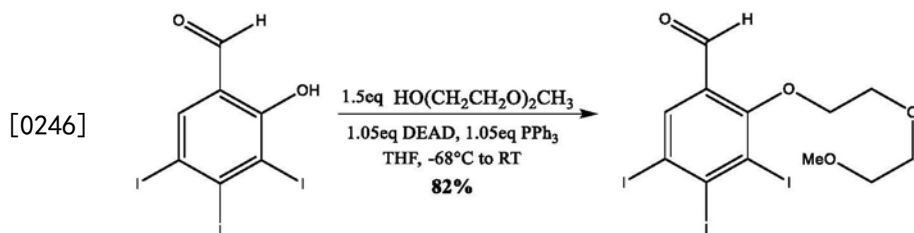
[0242] 实施例5: 3,4,5-三碘水杨醛的合成



[0244] 向含有大卵形搅拌器的三颈2L圆底烧瓶中加入4-碘水杨醛(25.01g, 100.86mmol, 1.0eq) 和乙酸(300ml)。在搅拌5分钟让固体溶解后, 将预热的液体一氯化碘(39.11g, 2.4eq) 用AcOH(100ml) 稀释再转移至在圆底烧瓶上的滴液漏斗。在10分钟内加入此溶液。然后将反应器置于装备有1L滴液漏斗、温度计和冷凝器并设定加热至80°C的大硅油浴中。在加热期间, 将水(700ml) 缓慢地加入到该溶液中从而形成黄色/橙色沉淀。在80°C下保持20分钟后, 关闭加热。在进一步的30分钟后除去加热浴, 让黑色溶液/黄色悬浮液冷却至室温并搅拌65小时; 通过TLC (20% 乙酸乙酯溶解于己烷) 对反应进行分析。通过布氏过滤而分离固体再用水清洗(2×500ml)。为了除去残留的碘晶体, 用异己烷(200ml) 反复地使固体再浆化直到异己烷上清液不再呈紫色。将分离的固体在高真空干燥箱中干燥一夜以提供作为黄色结晶固体的所需产物(40.84g, 收率81%, 通过HPLC分析的纯度93.2%)。可以从丙酮:

水 (9:1) 中将该产物进一步重结晶至较高的纯度; δ_{H} (CDCl₃, 500.1MHz) /ppm; 12.15 (1H, s), 9.67 (1H, s), 8.09 (1H, s); δ_{C} NMR (CDCl₃, 125.8MHz) /ppm; 194.53 (CH), 159.58 (C), 142.24 (CH), 133.39 (C), 120.87 (C), 101.68 (C), 94.02 (C)。

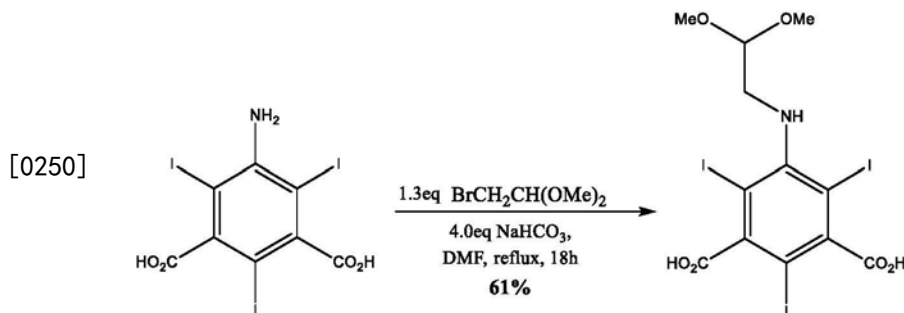
[0245] 实施例6: 3,4,5-三碘-2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯甲醛的合成



[0247] DEAD: 偶氮二甲酸二乙酯

[0248] (5g规模): 向在正压的氮气下向含有小八边形搅拌棒的火焰干燥250ml三颈圆底烧瓶中, 用注射器加入三苯基膦 (2.76g, 10.5mmol, 1.05eq) 和干燥的THF (70ml)。将该圆底烧瓶置于装备有低温温度计的Dewar浴中, 再用乙醇/液氮浴冷却至-68°C。在1min内用注射器逐滴加入偶氮二甲酸二乙酯 (1.65ml, 10.5mmol, 1.05eq) 并搅拌5分钟以产生黄色悬浮液。然后逐滴加入二乙二醇单甲基醚 (1.77ml, 15mmol, 1.5eq) 并搅拌5分钟。向其中一次性地加入固体3,4,5-三碘水杨醛 (5.00g, 10.0mmol, 1.0eq)。使初始的暗橙色/红色悬浮液变淡以提供浅黄色溶液, 将该溶液搅拌2小时, 通过TLC分析 (20%醚溶解于甲苯) 进行监测再用一夜时间升温至室温。TLC表明醛起始物的完全消耗并且具有清晰的反应曲线。将所形成的溶液转移至500ml圆底烧瓶, 用醚 (200ml) 稀释并在冰箱中冷却。将所形成的悬浮液经过短二氧化硅塞进行过滤以除去三苯基膦, 再用另外的醚 (200ml) 进行冲洗。将所形成的溶液浓缩至干, 再通过柱层析进行纯化, 用醚溶解于甲苯的醚 (2~20%) 进行洗脱, 将产物部分浓缩至干并在高真空下干燥, 以提供作为黄色非晶态固体的所需产物 (4.91g, 收率82%, HPLC纯度96%); δ_{H} (CDCl₃, 500.1MHz) /ppm; 10.26 (1H, s), 8.34 (1H, s), 4.22 (2H, t, 4.5Hz), 3.90 (2H, t, 4.5Hz), 3.90 (2H, t, 4.6Hz), 3.55 (2H, t, 4.6Hz), 3.38 (3H, s); δ_{C} NMR (CDCl₃, 125.8MHz) /ppm。

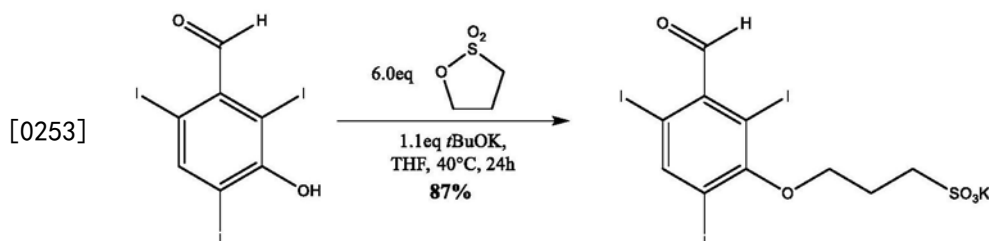
[0249] 实施例7: 5-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)-2,4,6-三碘间苯二甲酸的合成



[0251] 在氮气气氛中向火焰干燥的500ml圆底烧瓶中, 经由插管加入固体5-氨基-2,4,6-三碘间苯二甲酸 (46.95g, 84.03mmol, 1.0eq)、碳酸氢钠 (28.21g, 335.8mmol, 4.0eq) 和DMF (约400ml)。向所形成的棕色溶液中逐滴加入2-溴-1,1-二甲氧基乙烷 (13ml, 110.0mmol, 1.3eq), 再将所形成的溶液加热回流18小时。在冷却至室温后, 通过旋转蒸发法在真空下 (9mBar, 55°C) 除去大部分的DMF, 再将所形成的橙色固体用乙酸乙酯 (1L) 进行萃取。将此悬浮液用饱和氯化锂溶液清洗 (7×400ml) 以除去残留的DMF和盐, 在硫酸镁上干燥, 过滤并蒸

发至干。将所形成的固体从乙酸乙酯中重结晶,用异己烷清洗并过滤。重复此过程总共3次,再将所形成的橙色固体在高真空下干燥,以产生标题化合物(33.04g,61%,HPLC纯度91.7%)。可以利用硅胶柱层析法(MeOH溶解于二氯甲烷,0~15%)将该产物进一步纯化(4.91g,收率82%,HPLC纯度96%); δ_{H} (CDCl_3 ,500.1MHz)/ppm;8.01(1H,s),4.86(2H,brs),4.76(1H,t,5.5Hz),4.37(2H,d,5.5Hz),3.44(6H,s); δ_{C} NMR(CDCl_3 ,125.8MHz)/ppm。

[0252] 实施例8:3-(3-甲酰基-2,4,6-三碘苯氧基)丙烷-1-磺酸盐钾和3-(1-甲酰基-3,4,5-三碘苯氧基)丙烷-1-磺酸钠盐的合成



[0254] 在150mL三颈圆底烧瓶中,通过磁力搅拌器将3-羟基-2,4,6-三碘苯甲醛(10g,20mmol,1.0eq)溶解于无水THF(50mL)。将叔丁醇钾(2.47g,22mmol,1.1eq)与20mL的THF混合,在室温下在氮气气氛中将该悬浮液缓慢地加入烧瓶中,接着将温度升高至40℃让产物完全溶解。然后将磺内酯(15g,120mmol,6.0eq)溶解于15mL的THF,再将该混合物缓慢地加入反应烧瓶中。几乎立即出现沉淀。在40℃下反应3小时后,将反应混合物倒入500mL的乙酸乙酯中以形成固体粗产物。将经过滤固体用100mL的乙酸乙酯清洗,从乙醇中重结晶。在24小时的真空干燥后,分离所需产物(10.7g,收率80%); δ_{H} (D_2O ,500.1MHz)/ppm;2.24-2.34(m,2H),3.12-3.25(t,2H),3.88-4.02(t,2H),8.18-8.25(s,1H),9.42-9.50(s,1H) δ_{C} NMR(CDCl_3 ,125.8MHz)/ppm;元素分析结果:C 18.56,H 2.22,S 5.66,I 52.31,K 6.27。计算结果:C 18.20,H 1.22,S 4.85,I 57.68,K 5.92。

[0255] 类似地由3,4,5-三碘水杨醛合成3-(1-甲酰基-3,4,5-三碘苯氧基)丙烷-1-磺酸钠盐(实施例6)。

[0256] 实施例9:微球的制备

[0257] 根据W0 2004/071495的实施例1(高AMPS法)制备微球。在将产物真空干燥以去残留溶剂的步骤之后终止该过程。然后对珠粒进行筛分,以提供适当的粒度范围。将珠粒放干或者放置于生理盐水中并进行高压蒸汽处理。除非另有说明,在具有在70和170 μm 之间直径的微球上进行偶联,并且于使用前在适当溶剂中溶胀的干燥珠粒上进行反应。

[0258] 实施例10:通用的微球偶联方法

[0259] 在氮气覆盖下向预先干燥的反应器中加入期望的化学基质(通常0.6eq,相对于PVA二醇官能团)、无水溶剂(通常是二甲基亚砜(DMSO)或N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP),30体积,相对于颗粒质量)和催化剂(通常2.2体积,相对于颗粒质量)。随着搅拌,使溶液升温至反应温度(40~80℃)。然后加入珠状微粒,用其他的无水溶剂(通常5体积,相对于颗粒质量)冲洗入反应器中。然后在 N_2 气覆盖下将反应物搅拌,通过高效液相色谱法(HPLC)监测反应转化率以了解化学基质的消耗。在预定的时间(通常当化学品的珠粒吸收已结束),停止搅拌并让珠粒沉降。通过经过过滤膜的抽吸而除去上清液再加注溶剂(通常35体积的0.5%w/w NaCl溶解于DMSO或NMP)并搅拌长达10分钟。重复溶剂清洗总共5次溶剂清洗,再

进一步用0.9%盐水(通常50体积,相对于颗粒质量)进行5次清洗。将所形成的颗粒悬浮液转移至10ml **Schött**小瓶中的PBS并且在121℃下进行30分钟高压蒸汽处理,然后冷却至室温。

[0260] 实施例11:不透射线微球的表征

[0261] 通过除去包覆的盐水并用纸巾吸去剩下的盐水,而测量珠粒的干重。然后将珠粒在50℃下真空干燥过夜以除去水,由此获得珠粒干重和聚合物的固体含量(w/w%)。为了确定每单位体积的碘水平,而测定充分水合珠粒的沉降体积,例如用量筒,然后将珠粒干燥并测定碘含量。根据**Schöniger**烧瓶法通过元素分析测量干燥珠粒中的碘含量。

[0262] 实施例12:各不透射线珠粒和液体栓塞聚合物的X射线分析

[0263] 利用微型CT成像系统对根据上面通用例10所制备的不透射线栓塞珠粒的样品的不透射线性进行评估。在Nunc冻存管小瓶中(Sigma-Aldrich产品代码V7634,48mm×12.5mm)制备样品。将珠粒悬浮于0.5%琼脂糖凝胶(用Sigma-Aldrich产品代码A9539制备)中。所形成的悬浮液通常被称为“珠粒模体”。为了制备这些珠粒模体,首先将琼脂糖(1%)的溶液升温至大约50℃的温度。然后加入已知量的珠粒,再将这两者温和地混合到一起直到该溶液开始固化或凝胶化。当该溶液冷却时,它发生凝胶化并且珠粒仍然保持均匀分散并悬浮于琼脂糖凝胶内。

[0264] 在英国伯克希尔郡雷丁镇的RSSL实验室,使用装备有钨阳极的Bruker Skyscan1172微型CT成像系统扫描器,利用微计算机断层扫描技术(微型CT成像系统),对珠粒模体的不透射线性进行测试。利用具有在64kV电压和155μA电流下运行的钨阳极的相同仪器配置,对各模体进行分析。使用铝制滤光板(500μm)。

[0265] 就液体栓塞样品而言,采用两段式分析法。最初形成覆盖内管直径的内插感兴趣区域以包括插塞和任何孔隙结构,然后将图像分割从孔隙结构中分离出聚合物以便报告聚合物辐射密度。然后,使用在同一天得到的水标准品计算以HU为单位的辐射密度。表1给出了采集参数。

[0266] 表1

[0267]

软件:	SkyScan1172 版本 1.5 (构造 14) NRecon 版本 1.6.9.6
CT 分析器版本	1.13.1.1
源型号:	10Mp 滨松 100/250
摄像头分辨率(像素):	4000×2096
像素合并:	1×1
源电压	65 kV
源电流 uA	153
图像像素尺寸(um):	3.96
滤光板	Al 0.5 mm
旋转步进(度)	0.280
输出格式	8 位 BMP
动态范围	0.000~0.140
平滑化	0
射束硬化	0
后对齐	经校正
环状伪影	16

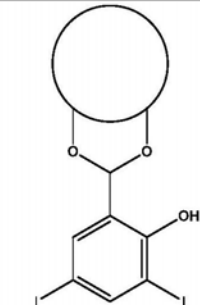
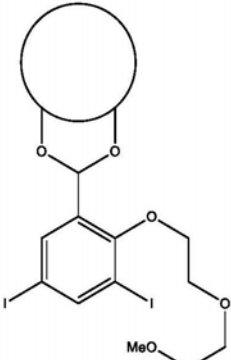
[0268] 将少量的纯化MilliQ®水仔细地倾析入各样品管中。然后通过X射线微计算机断层扫描技术利用单扫描对各样品(包括水参比物和珠粒)进行分析。然后使用NRecon重建样品并且相对于纯化水参比物的感兴趣体积(VOI)进行校准。在校准后对空气和水的感兴趣区域(ROI)进行分析,以对亨斯菲尔德校准进行验证。

[0269] 对所有珠粒,基于线扫描投影以亨斯菲尔德单位来报告辐射密度。在NRecon中用于所有样品的动态范围的值(阈值)为:-0.005、0.13(最小和最大衰减系数)。

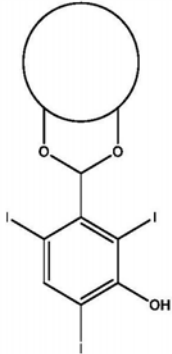
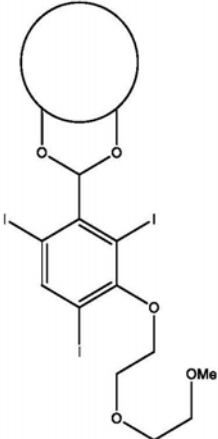
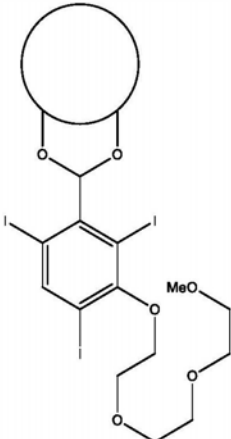
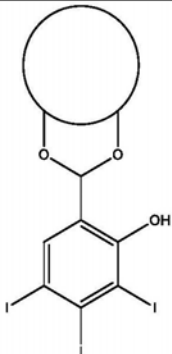
[0270] 表2给出了根据通用例10所制备微球的辐射密度、碘含量和固体含量。辐射密度数据是各单独微球的十线扫描的均值。对各制剂的多个微球进行分析。

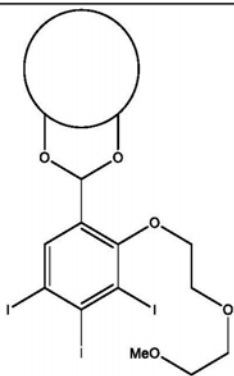
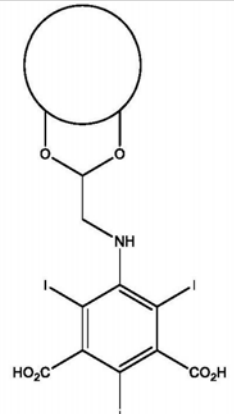
[0271] 表2

[0272]

微球原型	产品	固体含量 (mg/ml)	碘 (%wt/wt 干)	碘 (mg/cm ³ 湿)	辐射密度(HU)	阿霉素 加载时间 (min)
1		268.99	37.4	100.7		10
2		304.8	36.4	111.0	3668	5

[0273]

3		329.9	41.4	136.6		60
4		368.9	40.8	150.3	4643	20
5		151.9	33.37	50.7	956	<10
6		245.6	46.3	113.7	3860	<5

[0274]	7		397.9	43.6	173.4	5389	15
	8		329.1	43.8	144.2	5368	30

[0275] 实施例13:微球原型的药物加载

[0276] 在连续搅拌下,将1mL微球(70~150 μ m)悬浮于1.5mL阿霉素溶液(浓度25mg/mL)中。在预定的时间点,对上清溶液进行取样,相对于已知的参比物利用UV在483nm处测定阿霉素浓度。表2(上面)示出了微球原型的加载大于95%所需时间。在少于10分钟的时间段内,将非不透射线微球(DC珠粒M1(70~150 μ m:Biocompatibles UK Ltd.,英国)加载至大于95%。在30分钟内,将携带经由1,3-二氧六环基偶联到微球的三碘苯基的市售不透射线微球(DC珠粒LUMI Biocompatibles UK Ltd.,英国)加载到大于95%。

[0277] 实施例14:通用的液体栓塞剂合成条件

[0278] 在氮气覆盖下向预先干燥的反应器中加入PVA(通常5~10g)和无水溶剂(通常是DMSO或NMP,40体积相对于PVA质量)和催化剂(例如甲烷磺酸通常2.2体积,相对于聚乙烯醇质量)。将经搅拌的悬浮液加热至高温(约90 $^{\circ}$ C)以使聚乙烯醇溶解。当已获得均匀的溶液时,使该混合物冷却至期望的反应温度(通常50~80 $^{\circ}$ C),加入期望的化学基质(通常0.1至0.6eq,相对于PVA二醇官能团)。然后在N₂覆盖下将反应物搅拌并通过HPLC监测反应转化率以便了解化学基质的消耗。在预定的时间(通常当化学基质消耗已结束)从滴液漏斗中逐滴加入反溶剂(通常是丙酮、二氯甲烷、乙腈或叔丁基甲基醚,约40体积)。通过经过过滤膜的抽吸而除去上清液再加注其他的反应溶剂(通常40体积)并搅拌直到固体已充分地溶解。重复此溶剂清洗阶段多达3次。然后将固体再溶解于反应溶剂中,并通过水的缓慢添加(通常高达100体积)而使其沉淀。从上清液中除去所形成的聚集固体并且在搅拌器中在水中(约1L)使其均质化。将悬浮液过滤并再悬浮于水(通常100体积)中,浆化长达30分钟并过滤。重复该水浆化直到获得中性pH值,然后使湿固体在丙酮(100体积,搅拌30分钟,重复2遍)中浆化,过滤并在高真空干燥箱中在30 $^{\circ}$ C下干燥长达24小时。

[0279] 实施例15:液体血栓原型的制备

[0280] 按以下方式制备样品原型:称量根据通用例12制备的碘化聚乙烯醇并置于10ml小瓶中,向其中加入期望的溶剂(通常是DMSO或NMP)使得总浓度在4~20%w/w的范围内并且总体积小于10ml。如果希望形成离子液体栓塞物,则在此时向其中加入氢氧化钠(4M)。然后将容纳粘稠悬浮液的小瓶加以密封并置于超声波发生器中,进行声波处理直到完全溶解(通常约4小时)。

[0281] 实施例16:3,4,5-三碘水杨醛(TISA)-PVA的制备

[0282] 在氮气覆盖下向干燥的600ml HEL(有限公司)PolyBLOCK®容器中加入DMSO(200ml,67体积)并以500rpm开始搅拌。向其中加注PVA(85~124kDa,100%水解度,3.0051g),用DMSO(10ml)将其冲洗入反应器中并将悬浮液加热至80℃(用内部探针测量)直到所有固体已溶解。然后使该溶液冷却至内部温度为60℃,加注3,4,5-三碘水杨醛(3,4,5-TISA,6.8140g,13.6mmol,0.25eq相对于PVA-1,3-二醇单位)并用DMSO(10ml)冲洗。在完全溶解后,一次性地加入甲烷磺酸(6ml,2体积),将反应物在60℃下搅拌直到HPLC分析表明3,4,5-TISA的消耗已停止。使该溶液冷却至室温,再转移至包含大搅拌棒的2L玻璃烧杯中,从滴液漏斗中向其中加入二氯乙烷(DCM)(250ml)然后加入甲苯(500ml)。将黄色的上清液倾析,在50℃下将所形成的固体缓慢地再溶解于DMSO(150ml)达1.5小时。通过甲苯(500ml)的缓慢加入而使该聚合物沉淀,通过原位过滤而除去着色的上清液。将聚合物再溶解于DMSO(150ml)达一夜,然后通过逐滴加入水(500ml)而使其沉淀。取出所形成的固体,在水中混合以获得均匀的悬浮液。确认该溶液pH的值为pH7,通过在布氏漏斗上过滤而将固体分离,用水(250ml)和丙酮(250ml)清洗,在高真空干燥箱中在30℃下干燥一夜以提供作为黄色/白色固体的所需产物(9.1517g,收率93.2%w/w)。

[0283] 表3示出了根据此通用方案所制备的样品液体栓塞制剂的收率和碘含量(w/w),以及不同分子量的PVA样品和TISA/PVA比率。

[0284] 表3

[0285]

制剂	聚乙烯醇 分子量	TISA 当 量	转化率	收率 (%w/w)	%I ₂ (w/w)
1	85~124 kDa 100% 水解度	0.1 eq	100%	88.8%	28.1%
2	85~124 kDa 100% 水解度	0.25 eq	99.4%	97.3%	44.3%
3	85~124 kDa 100% 水解度	0.4 eq	97%	93.2%	51.9%
4	85~124 Da100%水 解度	0.6 eq	90%	90.2%	55.4%
5	67kDa, 88%水解度	0.6 eq	57%	67.4%	51.8%

[0286] 也可以类似的方式将下列市售的醛类偶联到PVA:

[0287] (a) 苯甲醛2-磺酸钠盐(英国Sigma Aldrich公司)

[0288] (b) 4-甲酰基苯1,3-二磺酸二钠盐(英国Sigma Aldrich公司)

[0289] (c) 4-甲酰基苯甲酸(英国Sigma Aldrich公司)。

[0290] 实施例17:在流动状态下液体栓塞剂的沉淀

[0291] 将透明的可分离管附接到流动系统,经过该流动系统使用蠕动泵将PBS泵送经过可分离管以模拟血液流动状态。利用2.4Fr导管将液体栓塞制剂输送入可分离管中。当液体栓塞剂离开导管并与PBS接触时,它在可分离管内部沉淀。然后从导管顶端的端部测量任何沉淀物的长度。也记录流率和流率降低。记录“最长前进长度”。如果回流已发生,则也将其长度记录为“最长回流长度”(cm)。表4记录了液体栓塞制剂的沉淀特性。

[0292] 表4

[0293]

TISA 当量	碱当 量(每 TISA)	溶剂	wt/wt 聚合 物	最长前进 长度(cm)	最长回 流长度 (cm)	流率降低 (%)
------------	--------------------	----	------------------	----------------	--------------------	-------------

[0294]

1	0.1		NMP	8	3.5	1	99.8
2	0.25		NMP	8	4	0.5	99.7
1	0.1		DMSO	8	4	1	99.8
2	0.25		DMSO	8	5	1	99.8
3	0.4		DMSO	8	2.4	1.9	95.0
			DMSO	12	3.7	1	85.5
			NMP	8	3.5	1	97.2
			NMP	12	6	0	86.5
4	0.6		DMSO	8	4.7	1.2	90.0
			DMSO	12	5.5	2	65.5
			NMP	8	3.5	1.5	96.9
			NMP	12	3.5	1.5	100.0
5	0.6	0.33	NMP	12	2.5 cm	1 cm	100.0
		0.66		12	-	-	-
		0.22		12	2.5 cm	1.5 cm	100.0
		0.11		12	3.5	0.5	98.0

[0295] 实施例18:沉淀液体栓塞样品的X射线分析。

[0296] 为了获得材料的不透射线性测量值,沉淀制剂切成1cm部分并埋入在加丙烯盖管(诸如Nunc管)中的温热(55℃)1%琼脂糖中,根据实施例12利用微型CT成像系统进行扫描。表5示出了实施例13的所制备制剂的不透射线性。

[0297] 表5

[0298]

TISA 当量	初始栓塞 溶剂	浓度	加入的 (NaOH)	聚合物的不 透射线性
0.6	NMP	12% (w/w)	0.11 eq	4414 HU
0.4	NMP	12% (w/w)	0 eq	3815 HU
0.6	NMP	12% (w/w)	0 eq	4809 HU

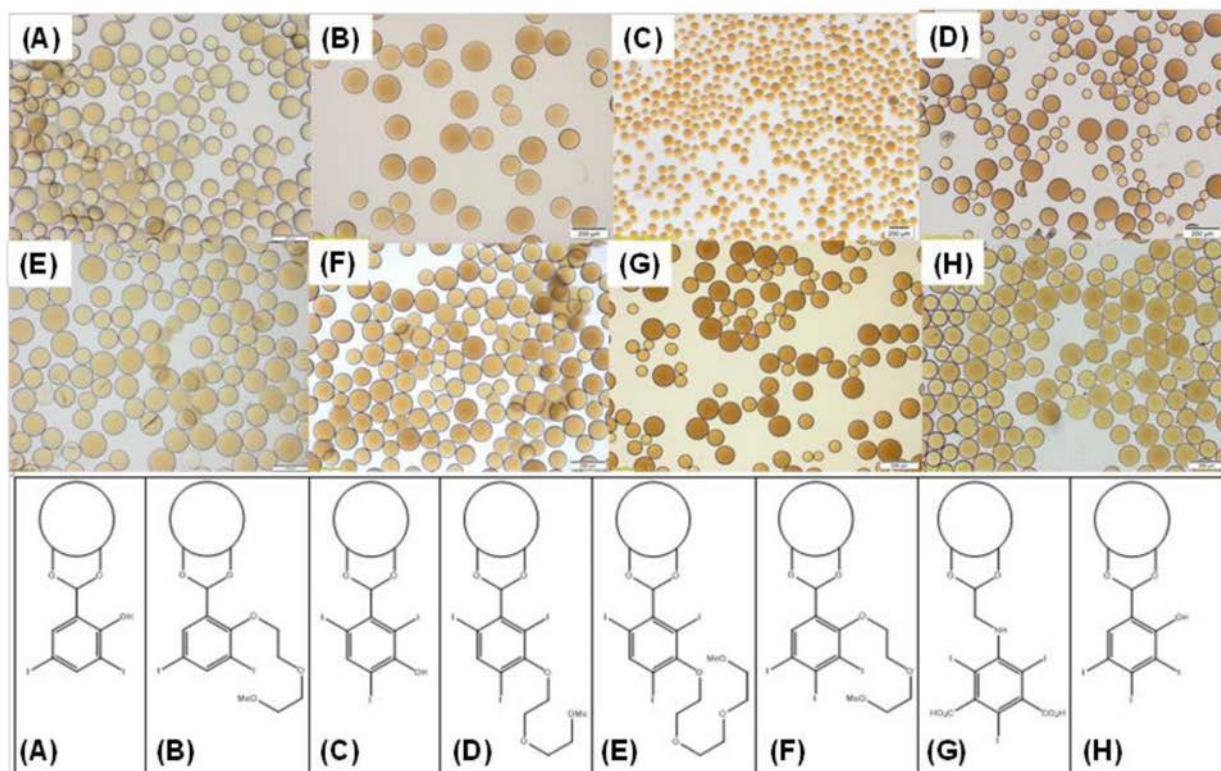


图1