(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
15 avril 2021 (15.04.2021)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2021/069528 A1

(51) Classification internationale des brevets :
*A61K 49/04* (2006.01) *A61K 49/18* (2006.01)
*A61K 9/16* (2006.01) *A61K 31/00* (2006.01)
*A61L 24/06* (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
*C08F 220/00* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2020/078180

(22) Date de dépôt international :
07 octobre 2020 (07.10.2020)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
19306304.7 07 octobre 2019 (07.10.2019) EP
19306307.0 07 octobre 2019 (07.10.2019) EP

(71) Déposant : **GUERBET** [FR/FR] ; 15, rue des Vanesses, 93420 VILLEPINTE (FR).

(72) Inventeurs : **BEILVERT, Anne** ; 4 Rue des Ruelles, 91300 MASSY (FR). **CORUS, Emeline** ; 15 Rue des Gâtines, 91640 JANVRY (FR). **BEDOUET, Laurent** ; 14 Impasse de Culterie, 72000 LE MANS (FR). **FOUGERE, Olivier** ; 33 Impasse de Vallière, 60128 MORTEFONTAINE (FR).

(74) Mandataire : **REGIMBEAU** ; 20, rue de Chazelles, 75847 PARIS CEDEX 17 (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée:**
— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

(54) **Title:** NON DEGRADABLE RADIO-OPAQUE EMBOLISATION MICROSPHERE

(54) **Titre :** MICROSPHERE D'EMBOLISATION NON DEGRADABLE RADIO-OPAQUE

(57) **Abstract:** The invention relates to a polymer comprising a crosslinked matrix, the matrix being based on at least: a) 20 to 90% hydrophilic monomer; b) 5 to 50% radio-opaque halogenated monomer; c) 1 to 15% non-biodegradable hydrophilic crosslinking agent; and d) 0.1 to 10% transfer agent chosen among the alkyl halides and cycloaliphatic or aliphatic thiols having, in particular, 2 to 24 carbon atoms, and optionally having another functional group chosen among the amino, hydroxy and carboxy groups. The invention further relates to a pharmaceutical composition comprising at least one polymer according to the invention, in association with a pharmaceutically acceptable vehicle, advantageously for a parenteral administration. The invention further relates to a kit comprising a pharmaceutical composition comprising the polymer according to the invention in association with a pharmaceutically acceptable vehicle for a parenteral administration, and an injection means.

(57) **Abrégé :** L'invention porte sur un polymère comprenant une matrice réticulée, ladite matrice étant à base d'au moins : a) 20 à 90 % de monomère hydrophile b) 5 à 50 % de monomère radio-opaque halogéné c) 1 à 15 % de réticulant hydrophile non biodégradable; et d) 0,1 à 10% d'agent de transfert choisi parmi les halogénures d'alkyle et les thiols cycloaliphatiques ou aliphatiques ayant notamment de 2 à 24 atomes de carbone, et ayant éventuellement un autre groupe fonctionnel choisi parmi les groupes amino, hydroxy et carboxy. L'invention porte en outre sur une composition pharmaceutique comprenant au moins un polymère selon l'invention, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable, avantageusement pour une administration par voie parentérale. L'invention porte en outre sur un kit comprenant une composition pharmaceutique comprenant le polymère selon l'invention en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable pour une administration par voie parentérale, et un moyen d'injection.

WO 2021/069528 A1

# MICROSPHERE D'EMBOLISATION NON DEGRADABLE RADIO-OPAQUE

## DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention a pour objet un polymère radio-opaque non-biodégradable, notamment adapté pour être implanté chez un individu et éventuellement pour libérer de manière contrôlée des principes actifs ou macromolécules. Le polymère radio-opaque non biodégradable selon l'invention forme en particulier des microsphères d'embolisation radio-opaque non biodégradables destinées à être injectées chez un individu. La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant le polymère selon l'invention.

## ART ANTERIEUR

L'occlusion vasculaire thérapeutique (c'est-à-dire l'embolisation) est utilisée pour prévenir ou traiter certaines conditions pathologiques *in situ*. Elle peut être réalisée au moyen de cathéters permettant, sous contrôle d'imagerie, de positionner des agents d'occlusion particulaire (c'est-à-dire des emboles ou agents emboliques) dans le système circulatoire. Elle a une variété d'applications médicales telles que le traitement des malformations vasculaires, des processus hémorragiques, ou des tumeurs, y compris, par exemple, les fibromes utérins, les tumeurs primitives ou secondaires du foie. Par exemple, l'occlusion vasculaire peut provoquer une nécrose tumorale et éviter une opération plus invasive. Cette technique d'occlusion peut également être couplée à la fourniture d'un agent anticancéreux dans le cadre de la chimioembolisation. Cela permet d'augmenter la concentration locale de médicament par une injection ciblée, ainsi que son temps de résidence dans la tumeur. Dans le cas de malformations vasculaires, l'occlusion vasculaire permet de normaliser le flux sanguin vers les tissus normaux, d'aider à la chirurgie en limitant le risque d'hémorragie. Dans les processus hémorragiques, l'occlusion vasculaire peut entraîner une diminution du débit, ce qui favorise la cicatrisation de la plaie artérielle. En outre, selon les pathologies traitées, l'embolisation peut être utilisée à des fins temporaires ou à des fins permanentes.

Les agents emboliques commerciaux pour l'occlusion vasculaire comprennent les liquides d'embolisation (colles acryliques, gels), les dispositifs mécaniques et les particules pour l'embolisation. Le choix d'un matériau spécifique dépend de nombreux facteurs, tels que le type de lésion à traiter et le type de cathéter à utiliser et le besoin d'une embolisation temporaire ou permanente.

Les particules pour l'embolisation comprennent principalement des polymères, naturels et synthétiques. Les agents emboliques de type polymères présentent un avantage car ils ont, pour la plupart, une bonne biocompatibilité envers les tissus.

Il peut s'agir de matériaux hydrophobes. Toutefois, ces derniers sont de moins en moins utilisés en embolisation car ils sont difficiles voire impossibles à injecter dans les cathéters et comportent un risque d'obstruction du cathéter qui contraint l'utilisateur à remplacer celui-ci, allonge la durée de la procédure et en augmente les risques.

Par exemple, les particules sèches d'alcool polyvinylique (PVA) sont injectées dans les cathéters après leur mise en suspension dans des liquides injectables tels que le sérum physiologique et les produits de contraste iodés. Elles restent plutôt hydrophobes, même après leur mise en suspension et ont tendance à former des agrégats dans la seringue, l'embase et la lumière du cathéter, qui occluent les cathéters d'injection. Plusieurs artifices techniques (ajout de collagène, d'albumine, de dextran, de particules d'éponge de gélatine, d'alcool...) ont été proposés sans succès pour prévenir ces agrégats et l'obstruction (Derdeyn CP1, Moran CJ, Cross DT, Dietrich HH, Dacey RG Jr. Polyvinyl alcohol particle size and suspension characteristics. AJNR Am J Neuroradiol. 1995 Jun-Jul;16(6):1335-43).

Des matériaux hydrophiles ont donc été considérés pour l'embolisation, comme les microsphères de trisacryl gélatine ou les éponges de gélatine, car ils sont plus faciles à mettre en suspension, injectables et moins souvent cause d'obstruction des cathéters que les matériaux hydrophobes (C P Derdeyn, V B Graves, M S Salamat and A Rappe Collagen-coated acrylic microspheres for embolotherapy: in vivo and in vitro characteristics. American Journal of Neuroradiology April 1997, 18 (4) 647-653).

Afin de vérifier l'emplacement exact des particules emboliques et de détecter le reflux dans les organes non ciblés, les particules emboliques sont rendues radio-opaques, c'est-à-dire visibles sur les images en rayons X. Les particules emboliques radio-opaques peuvent ainsi être localisées afin de détecter si la couverture d'une chimiothérapie est adaptée ou non, afin d'observer si la dispersion des particules emboliques dans une zone cible est homogène ou hétérogène, complète ou incomplète, ou afin de détecter si des particules sont localisées en dehors de la zone cible.

Des particules emboliques de polymères radio-opaques sont décrites dans le brevet US 4,622,367 et dans la publication *Horak et al, Biomaterials, 1987, 8, 142*. Ces particules sont à base de polymères et de copolymères d'acrylates et de méthacrylates et comprennent un dérivé d'acide amino-triiodobenzoïque qui est réparti dans le réseau matriciel. Cependant, la molécule tri-iodée est trop encombrante pour être diffusée aisément dans le réseau et se greffe donc principalement en surface de la particule, limitant le transport

d'eau à l'intérieur de la particule, entrainant ainsi la perte du caractère hydrophile du matériau et par conséquent la perte des propriétés de gonflement dans l'eau. Cet inconvénient limite les applications médicales de tels matériaux, notamment en rendant très difficile voire impossible leur administration par injection.

La publication Jayakrishnan et al., *J. Biomed Mat Res, 1990, 24, 993*, décrit des microsphères de type hydrogels radio-opaques à base de copolymères PHEMA/acide iothalamique et de PHEMA/acide iopanoïque. Cependant, ces microsphères sont très rigides, donc difficilement injectables.

La publication *Horak et al, J. Biomed Mat Res, 1997, 34, 183*, décrit des particules de type hydrogel radio-opaque à base de PHEMA. La présence d'un groupement ionisable au sein de la structure améliore les propriétés de gonflement de la microsphère mais celles-ci restent limitées en raison de la structure poreuse de la microsphère. Elles restent donc difficilement injectables.

La demande de brevet US 2009/0297612 décrit des particules de copolymères radio-opaques sphériques, solides et homogènes, avec des propriétés de gonflement contrôlables et leur utilisation dans l'embolisation. Ces particules sont à base d'au moins un monomère hydrophile et d'au moins un monomère radio-opaque de formule générale $(CH_2=CR)-CO-R_1$. Les exemples de cette demande montrent que les propriétés de gonflement diminuent lorsque la teneur en monomère iodé augmente, rigidifiant ainsi les microsphères. De telles microsphères d'embolisation sont commercialisées sous le nom de « X-Spheres® ». Il est donc difficile d'obtenir des microsphères non rigides et comprenant une quantité suffisante de monomère iodé.

La demande de brevet US 2015/0110722 et la publication *Duran et al., Theranostics 2016, 6, 28*, décrivent des particules radio-opaques à base de PVA réticulé et d'un composé iodé (le triiodobenzyle). Ces particules ont néanmoins une densité élevée (densité 1,21 – 1,36 g/cc) et une structure rigide, un contenu en eau diminué, entrainant une difficulté à les mettre en suspension, une injectabilité très limitée ou imposant l'utilisation de cathéters de diamètre interne nettement supérieur au diamètre des microsphères.

Dans tous ces exemples, il est clairement observé que l'addition d'une entité ou d'un monomère radio-opaque possédant des groupements halogénés diminue considérablement le caractère hydrophile du matériau. En résumé, les microsphères actuelles chargées en iode pour être visibles en RX sont hydrophobes, denses et rigides. En conséquence, (1) elles sont difficiles à maintenir en suspension pendant la durée de l'injection dans le cathéter, et (2) elles bloquent souvent le cathéter, même quand leur diamètre est inférieur au diamètre interne du cathéter (Duran 2016).

Il existe donc un besoin important de préparer des microsphères à base de polymère radio-opaque qui, tout en comprenant des halogènes (environ 5 à 50 % en mole), restent hydrophiles et souples lorsqu'elles sont gonflées d'eau. Il est ainsi souhaité que ces microsphères présentent des propriétés mécaniques, en particulier un taux de gonflement, une élasticité et une compressibilité, adéquates pour une injection via un cathéter ou un microcathéter et puissent retrouver leur forme initiale après injection tout en évitant une embolisation éloignée du site visé.

Il est également souhaité que ces microsphères puissent être maintenues en suspension dans des mélanges produit de contraste - solution tampon pendant la durée de l'injection dans le cathéter. En effet, pour être injectables, les microsphères sont généralement mises en suspension dans un mélange de produit de contraste iodé non ionique et de solution tampon. Pour cela, les radiologues utilisent généralement une solution de produit de contraste et éventuellement de sérum physiologique, de tampon bicarbonate ou de tampon phosphate, avantageusement une solution de 100 % de produit de contraste. Pour garantir leur injectabilité, les microsphères doivent être maintenues en suspension de manière homogène dans cette solution. Si les microsphères sédimentent ou, au contraire, flottent à la surface de la solution, la suspension résultante est non homogène, instable et ne peut donc pas être injectée au patient.

Il est ainsi avantageux de disposer de microsphères ayant une densité adéquate pour permettre leur suspension de manière homogène au sein d'un mélange comprenant du sérum physiologique, du tampon bicarbonate ou du tampon phosphate avec un produit de contraste dans des proportions comprises entre 50/50 et 0/100.

Il faut par ailleurs qu'elles puissent être rendues visibles en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et soient capables de charger des principes actifs.

## RESUME DE L'INVENTION

La présente invention permet ainsi de répondre à ces besoins et de proposer une solution aux différents inconvénients rencontrés dans l'art antérieur.

La présente invention a principalement pour objet un polymère comprenant une matrice réticulée, ladite matrice étant à base d'au moins :

a) 20 % à 90 % de monomère hydrophile choisi parmi la N-vinylpyrrolidone et un monomère de formule (I) suivante :

$(CH_2=CR_1)$-CO-D (I)

dans laquelle :

- D représente O-Z ou NH-Z, Z représentant $(C_1$-$C_6)$alkyle, $-(CR_2R_3)_m$-$CH_3$, $-(CH_2$-$CH_2$-$O)_m$-H, $-(CH_2$-$CH_2$-$O)_m$-$CH_3$, $-C(R_4OH)_m$ ou $-(CH_2)_m$-$NR_5R_6$ avec m représentant un nombre entier de 1 à 30 , de préférence m est égal à 4 ou 5
- $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ et $R_6$ représentent, indépendamment les uns des autres, H ou un $(C_1$-$C_6)$alkyle ;

b) 5 % à 50 % de monomère radio-opaque halogéné de formule générale (II) suivante :

$(CH_2=CR_7)$-CO-Y (II)

dans laquelle

- Y représente O-W, $(O$-$R_8)_p$-W, $(NH$-$R_8)_p$-W ou NH-W, W représentant Ar, L-Ar, et p étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 4 dans laquelle :
- Ar représente un groupement $(C_5$-$C_{36})$aryle ou $(C_5$-$C_{36})$hétéroaryle, ledit groupement étant substitué par un, deux ou trois atome(s) d'iode et/ou de brome, et éventuellement substitué par un à quatre, de préférence deux ou trois, groupements choisis parmi $(C_1$-$C_{10})$alkyle, $-NR_aR_b$, $-NR_cCOR_d$, $-COOR_e$, $-OR_f$, $-OCOR_g$, $-CONR_hR_i$, $-OCONR_jR_k$, $-NR_lCOOR_o$, $-NR_rCONR_sR_t$, $-OCOOR_u$, et $-COR_v$ ;
- L représente $-(CH_2)_n$-, $-(HCCH)_n$-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2$-, $-OSO_2$-, $-NR_9$-, -CO-, -COO-, -OCO-, -OCOO-, $-CONR_{10}$-, $-NR_{11}CO$-, $-OCONR_{12}$-, $-NR_{13}COO$- ou $-NR_{14}CONR_{15}$-, n étant un nombre entier de 1 à 10 ;
- $R_9$ à $R_{15}$ et $R_a$ à $R_v$ représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, un $(C_1$-$C_{10})$alkyle, ledit $(C_1$-$C_{10})$ alkyle étant éventuellement substitué par 1 à 10 groupement(s) OH, ou un groupement $-(CH_2$-$CH_2$-$O)_q$-R', R' étant un atome d'hydrogène ou un $-(C_1$-$C_6)$alkyle et q étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 5 ;
- $R_7$ représente H ou un $(C_1$-$C_6)$alkyle ;
- $R_8$ représente un groupement choisi parmi $(C_1$-$C_{36})$alkylène, $(C_3$-$C_{36})$cycloalkylène, $(C_2$-$C_{36})$alcénylène, $(C_3$-$C_{36})$cycloalcénylène, $(C_2$-$C_{36})$alcynylène, $(C_3$-$C_{36})$cycloalcynylène, $(C_5$-$C_{36})$arylène et $(C_5$-$C_{36})$hétéroarylène,

c) 1 % à 15 % de réticulant hydrophile non biodégradable linéaire ou ramifié et présentant des groupes ($CH_2$=($CR_{16}$))- à chacune de ses extrémités, chaque $R_{16}$ représentant indépendamment H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle ; et

d) 0,1 % à 10 % d'agent de transfert choisi parmi les halogénures d'alkyle et les thiols cycloaliphatiques ou aliphatiques ayant notamment de 2 à 24 atomes de carbone, et ayant éventuellement un autre groupe fonctionnel choisi parmi les groupes amino, hydroxy et carboxy,

les pourcentages des monomères a) à c) étant cités en mole par rapport au nombre de moles total de monomères et les pourcentages du composé d) étant cités en mole par rapport au nombre de moles du monomère hydrophile a).

Les inventeurs ont découvert que l'addition d'un agent de transfert lors de la polymérisation d'un polymère radio-opaque permet d'améliorer les propriétés d'hydrophilie des microsphères formées par ce polymère et permet ainsi leur injection. Lorsque l'agent de transfert n'est pas ajouté au polymère selon l'invention, les microsphères obtenues sont non-injectables, ce qui limite leur domaine d'application thérapeutique. Le polymère selon l'invention permet ainsi d'obtenir des microsphères d'embolisation facilement injectables et répondant à tous les besoins cités ci-dessus.

La présente invention porte en outre sur une composition pharmaceutique comprenant au moins un polymère selon l'invention, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable, avantageusement pour une administration par injection.

La présente invention a également pour objet un kit comprenant une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus et au moins un moyen d'injection pour une administration par voie parentérale de ladite composition.

La présente invention a également pour objet un kit comprenant d'une part une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus et d'autre part un agent de contraste pour l'imagerie par rayon X, par résonance magnétique ou par échographie, et éventuellement au moins un moyen d'injection pour une administration par voie parentérale.

La présente invention a également pour objet un composé de formule générale (V) suivante :

$(CH_2=CR_{28})$-CO-Y' (V)

dans laquelle

- $R_{28}$ représente H ou un $(C_1$-$C_6)$alkyle ;
- Y' représente, $(O$-$R_{29})_t$-W'-Ar', ou NH-W'-Ar', t étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 4 ;
- $R_{29}$ représente un groupement choisi parmi $(C_2$-$C_{36})$alkylène ;
- W' représente une liaison simple, $-CONR_{30}$-, ou $-NR_{31}CO$- ;
- Ar' représente un groupement $(C_5$-$C_{36})$aryle, ledit groupement étant substitué par un, deux ou trois atome(s) d'iode et/ou de brome, et éventuellement substitué par un à quatre, de préférence deux ou trois, groupements choisis parmi $(C_1$-$C_{10})$alkyle, $-NR_{32}R_{33}$, $-NR_{34}COR_{35}$, $-COOR_{36}$, $-OR_{37}$, $-OCOR_{38}$, $-CONR_{39}R_{40}$, $-OCONR_{41}R_{42}$, $-NR_{43}COOR_{44}$, $-NR_{45}CONR_{46}R_{47}$, $-OCOOR_{48}$, et $-COR_{49}$ ;
- $R_{30}$ et $R_{31}$ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un $(C_1$-$C_6)$alkyle ;
- $R_{32}$ à $R_{49}$ représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un $(C_1$-$C_{10})$alkyle, ledit $(C_1$-$C_{10})$ alkyle étant éventuellement substitué par 1 à 10 groupement(s) OH, ou un groupement $-(CH_2$-$CH_2$-$O)_{t'}$-R'', R'' étant un atome d'hydrogène ou un $-(C_1$-$C_6)$alkyle et t' étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 5.

La présente invention a également pour objet l'utilisation du composé de formule générale (V) tel que défini ci-dessus en tant que monomère halogéné radio-opaque.

DEFINITIONS

Par l'expression « matrice à base de », il faut bien entendu comprendre une matrice comportant le mélange et/ou le produit de la réaction entre les constituants de bases utilisés pour la polymérisation en milieu hétérogène de cette matrice, de préférence uniquement le produit de la réaction entre les différents constituants de base utilisés pour cette matrice, certains d'entre eux pouvant être destinés à réagir ou susceptibles de réagir entre eux ou avec leur environnement chimique proche, au moins en partie, lors des différentes phases du procédé de fabrication de la matrice, en particulier au cours d'une étape de

polymérisation. Ainsi, les constituants de base sont les réactifs destinés à réagir ensemble lors de la polymérisation de la matrice. Les constituants de bases sont donc introduits dans un mélange réactionnel comprenant éventuellement en outre un solvant ou un mélange de solvants et/ou d'autres additifs tels que au moins un sel et/ou au moins un amorceur de polymérisation et/ou au moins un stabilisant tel que le PVA. Dans le cadre de la présente invention le mélange réactionnel comprend au moins les monomères a), b), c) et l'agent de transfert d) cités dans la présente description en tant que constituants de base, éventuellement un amorceur de polymérisation comme par exemple le peroxyde de t-butyle, le peroxyde de benzoyle, l'acide azobiscyanovalerique (aussi nommé acide 4,4'-Azobis(4-cyanopentanoique)), l'AIBN (azobisisobutyronitrile), ou 1,1'- Azobis(cyclohexane carbonitrile) ou un ou plusieurs amorceurs thermiques tels que 2-Hydroxy-4'-(2-hydroxyethoxy)-2-methylpropiophenone (106797-53-9); 2-Hydroxy-2-methylpropiophenone (Darocur® 1173, 7473-98-5); 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenone (24650-42-8); 2,2-dimethoxy-2-phenyl acetophenone (Irgacure®, 24650-42-8) ou 2-Methyl-4'-(methylthio)-2-morpholinopropiophenone (Irgacure®, 71868-10-5), et au moins un solvant, de préférence un mélange de solvant comprenant un solvant aqueux et un solvant organique tel qu'un solvant aprotique apolaire, par exemple un mélange eau/toluène.

Ainsi, selon la présente invention, la matrice est au moins à base des monomères a), b), c) et de l'agent de transfert d) cités dans la présente description, ces composés étant donc des constituants de base.

Ainsi, dans la présente description, les expressions semblables à « le [constituant de base X] est en particulier ajouté dans le mélange réactionnel en une quantité de YY % à YYY % » et à « la matrice réticulée est en particulier à base du [constituant de base X] en une quantité de YY % à YYY % » sont interprétée de manière similaire. De même, les expressions semblables à « le mélange réactionnel comprend au moins [le constituant de base X] » et à « la matrice réticulée est à base d'au moins [le constituant de base X] » sont interprétée de manière similaire.

Par « phase organique » du mélange réactionnel, on entend, au sens de la présente invention, la phase comprenant le solvant organique et les composés solubles dans ledit solvant organique, notamment les monomères, l'agent de transfert et l'amorceur de polymérisation.

Par groupement « ($C_X$-$C_Y$)alkyle », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée monovalente saturée, linéaire ou ramifiée, comportant X à Y atomes de carbone, X et Y étant des nombres entiers compris entre 1 et 36, de préférence 1 et 18,

en particulier 1 et 6. A titre d'exemple, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle, pentyle ou encore hexyle.

Par « ($C_X$-$C_Y$)aryle », on entend, au sens de la présente invention, un groupement hydrocarboné aromatique, comportant de préférence de X à Y atomes de carbone, et comprenant un cycle ou plusieurs cycles accolés, X et Y étant des nombres entiers compris entre 5 et 36, de préférence 5 et 18, en particulier 5 et 10. A titre d'exemple, on peut citer les groupes phényle ou naphtyle.

Par « ($C_X$-$C_Y$)hétéroaryle », on entend, au sens de la présente invention, un groupe aromatique comprenant X à Y atomes cycliques dont un ou plusieurs hétéroatomes, avantageusement 1 à 4 et encore plus avantageusement 1 ou 2, tels que par exemple des atomes de soufre, azote ou oxygène, les autres atomes cycliques étant des atomes de carbone. X et Y sont des nombres entiers compris entre 5 et 36, de préférence 5 et 18, en particulier 5 et 10. Des exemples de groupes hétéroaryle sont les groupes furyle, thiényle, pyrrolyle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle ou encore indyle.

Par groupement « ($C_X$-$C_Y$)alkylène », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée divalente, linéaire ou ramifiée, comprenant X à Y atomes de carbone, X et Y étant des nombres entiers compris entre 1 et 36, de préférence 1 et 18, en particulier 1 et 6. A titre d'exemple, on peut citer les groupements methylène, éthylène, propylène, butylène, pentylène ou encore hexylène.

Par groupement « ($C_X$-$C_Y$)cycloalkylène », on entend, au sens de la présente invention, un groupement hydrocarboné saturé divalent cyclique, comportant de X à Y atomes de carbone cycliques, X et Y étant des nombres entiers compris entre 3 et 36, de préférence 3 et 18, en particulier 3 et 6. A titre d'exemple, on peut citer les groupements cyclopropylène, cyclohexylène ou encore cyclopentylène.

Par groupement « ($C_X$-$C_Y$)alcénylène », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée divalente, linéaire ou ramifiée, comprenant X à Y atomes de carbone et au moins une double liaison, X et Y étant des nombres entiers compris entre 2 et 36, de préférence 2 et 18, en particulier 2 et 6. A titre d'exemple, on peut citer les groupements vinylène (éthénylène) ou propénylène.

Par groupement « ($C_X$-$C_Y$)cycloalcénylène », on entend, au sens de la présente invention, un groupement hydrocarboné saturé divalent cyclique, comportant de X à Y atomes de carbone cycliques et au moins une double liaison, X et Y étant des nombres entiers compris entre 3 et 36, de préférence 3 et 18, en particulier 3 et 6.

Par groupement « ($C_X$-$C_Y$)alcynylène », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée divalente, linéaire ou ramifiée, comprenant X à Y atomes de carbone et au moins une triple liaison, X et Y étant des nombres entiers compris entre 2 et 36, de préférence 2 et 18, en particulier 2 et 6.

Par groupement « ($C_X$-$C_Y$)cycloalcynylène », on entend, au sens de la présente invention, un groupement hydrocarboné saturé divalent cyclique, comportant de X à Y atomes de carbone cycliques et au moins une triple liaison, X et Y étant des nombres entiers compris entre 3 et 36, de préférence 3 et 18, en particulier 3 et 6.

Par « ($C_X$-$C_Y$)arylène », on entend, au sens de la présente invention, un groupement hydrocarboné divalent aromatique, comportant de X à Y atomes de carbone, et comprenant un ou plusieurs cycles accolés, X et Y étant des nombres entiers compris entre 5 et 36, de préférence 5 et 18, en particulier 5 et 10. A titre d'exemple, on peut citer le groupement phénylène.

Par « ($C_X$-$C_Y$)hétéroarylène », on entend, au sens de la présente invention, un groupement divalent aromatique, comportant de X à Y atomes cycliques dont un ou plusieurs hétéroatomes, avantageusement 1 à 4 et encore plus avantageusement 1 ou 2, tels que par exemple des atomes de soufre, azote ou oxygène, les autres atomes cycliques étant des atomes de carbone. X et Y sont des nombres entiers compris entre 5 et 36, de préférence 5 et 18, en particulier 5 et 10.

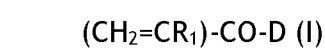
Par « radical divalent », on entend, au sens de la présente invention, un radical ayant une valence de 2, c'est-à-dire ayant deux liaisons chimiques covalentes, covalentes polaires ou ioniques. Ledit radical peut comprendre par exemple des atomes de carbone et/ou d'oxygène.

Par « extrait sec », on entend, au sens de la présente invention, la masse de microsphères sèches contenue dans 1ml de microsphères gonflées d'eau.

## DESCRIPTION DETAILLEE

La présente invention a principalement pour objet un polymère comprenant une matrice réticulée, ladite matrice étant à base d'au moins :

a) 20 % à 90% de monomère hydrophile choisi parmi la N-vinylpyrrolidone, et un monomère de formule (I) suivante :



($CH_2$=$CR_1$)-CO-D (I)

dans laquelle :

- D représente O-Z ou NH-Z, Z représentant ($C_1$-$C_6$)alkyle, -($CR_2R_3$)$_m$-$CH_3$, -($CH_2$-$CH_2$-O)$_m$-H, -($CH_2$-$CH_2$-O)$_m$-$CH_3$, -$C(R_4OH)_m$ ou -($CH_2$)$_m$-$NR_5R_6$ avec m représentant un nombre entier de 1 à 30 ;
- $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ et $R_6$ représentent, indépendamment les uns des autres, H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle ;

b) 5 % à 50 % de monomère radio-opaque halogéné de formule générale (II) suivante :

($CH_2$=$CR_7$)-CO-Y (II)

dans laquelle

- Y représente O-W, (O-$R_8$)$_p$-W, (NH-$R_8$)$_p$-W ou NH-W, W représentant Ar, L-Ar, et p étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 4 dans laquelle :
- Ar représente un groupement ($C_5$-$C_{36}$)aryle ou ($C_5$-$C_{36}$)hétéroaryle, ledit groupement étant substitué par un, deux ou trois atome(s) d'iode et/ou de brome, et éventuellement substitué par un à quatre, de préférence deux ou trois, groupements choisis parmi ($C_1$-$C_{10}$)alkyle, -$NR_aR_b$, -$NR_cCOR_d$, -$COOR_e$, -$OR_f$, -$OCOR_g$, -$CONR_hR_i$, -$OCONR_jR_k$, -$NR_lCOOR_o$-, -$NR_rCONR_sR_t$, -$OCOOR_u$, et -$COR_v$ ;
- L représente -($CH_2$)$_n$-, -(HCCH)$_n$-, -O-, -S-, -SO-, -$SO_2$-, -$OSO_2$-, -$NR_9$-, -CO-, -COO-, -OCO-, -OCOO-, -$CONR_{10}$-, -$NR_{11}$CO-, -$OCONR_{12}$-, -$NR_{13}$COO- ou -$NR_{14}CONR_{15}$-, n étant un nombre entier de 1 à 10 ;
- $R_9$ à $R_{15}$ et $R_a$ à $R_v$ représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène ; un ($C_1$-$C_{10}$)alkyle, ledit ($C_1$-$C_{10}$) alkyle étant éventuellement substitué par 1 à 10 groupement(s) OH ; ou un groupement -($CH_2$-$CH_2$-O)$_q$-R', R' étant un atome d'hydrogène ou un -($C_1$-$C_6$)alkyle et q étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 5 ;
- $R_7$ représente H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle ;
- $R_8$ représente un groupement choisi parmi ($C_1$-$C_{36}$)alkylène, ($C_3$-$C_{36}$)cycloalkylène, ($C_2$-$C_{36}$)alcénylène, ($C_3$-$C_{36}$)cycloalcénylène, ($C_2$-$C_{36}$)alcynylène, ($C_3$-$C_{36}$)cycloalcynylène, ($C_5$-$C_{36}$)arylène et ($C_5$-$C_{36}$)hétéroarylène.

c) 1 % à 15 % de réticulant hydrophile non biodégradable linéaire ou ramifié et présentant des groupes ($CH_2$=($CR_{16}$))- à chacune de ses extrémités, chaque $R_{16}$ représentant indépendamment H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle ; et

d) 0,1 % à 10 % d'agent de transfert choisi parmi les halogénures d'alkyle et les thiols cycloaliphatiques ou aliphatiques ayant notamment de 2 à 24 atomes de carbone, et ayant éventuellement un autre groupe fonctionnel choisi parmi les groupes amino, hydroxy et carboxy,

les pourcentages des monomères a) à c) étant cités en mole par rapport au nombre de moles total de monomères et les pourcentages du composé d) étant cités en mole par rapport au nombre de moles du monomère hydrophile a).

De préférence, le polymère selon l'invention se présente sous la forme d'une particule sphérique. La particule sphérique est de préférence une microsphère.

Par microsphères, on entend au sens de la présente invention, des particules sphériques ayant un diamètre après gonflement allant de 20 à 1200 µm, par exemple de 20 à 100 µm, de 40 à 150 µm, de 100 à 300 µm, de 300 à 500 µm, de 500 à 700 µm, de 700 à 900 µm ou de 900 à 1200 µm, telle que déterminée par microscopie optique. Les microsphères ont avantageusement un diamètre suffisamment petit pour être injectées par des aiguilles, un cathéter ou un microcathéter de diamètre interne variant de quelques centaines de micromètres à plus d'un millimètre.

L'expression « après gonflement » signifie que la taille des microsphères est considérée après les étapes de polymérisation et de stérilisation qui interviennent lors de leur préparation. L'étape de stérilisation implique par exemple un passage des microsphères après l'étape de polymérisation dans un autoclave à haute température, typiquement à une température supérieure à 100°C, de préférence à une température comprise entre 110 °C et 150°C, de préférence 121°C. Lors de cette étape de stérilisation, les microsphères continuent de gonfler de manière contrôlée, c'est-à-dire avec un taux de gonflement maitrisé. Le taux de gonflement est défini comme :

$$taux\ de\ gonflement\ massique\ (Q) = \frac{m_w(g) - m_d(g)}{m_{d\ (g)}}$$

où $m_w$ est le poids en gramme de 1 mL de microsphères sédimentées et $m_d$ est le poids en gramme de 1ml de microsphères sédimentées qui ont été ensuite lyophilisées.

Par « taux de gonflement maitrisé », on entend, au sens de la présente invention, que le taux de gonflement est reproductible en fonction des lots, notamment qu'il diffère de moins de 15% d'un lot à l'autre.

Par « microsphères sédimentées », on entend, au sens de la présente invention, des microsphères qui sont mises en solution dans un récipient puis laissées suffisamment

longtemps sans agitation afin qu'elles tombent au fond du récipient dans lequel elles sont contenues, le surnageant ayant ainsi pu être retiré.

Par « microsphère lyophilisée », on entend, au sens de la présente invention, des microsphères ayant subi une congélation suivie d'une déshydratation par sublimation.

Par « monomère hydrophile », on entend, au sens de la présente invention, un monomère ayant une forte affinité pour l'eau, c'est-à-dire tendant à se dissoudre dans l'eau, à se mélanger avec l'eau, à être mouillé par l'eau, ou capable de gonfler dans l'eau après polymérisation.

Le monomère hydrophile a) de la présente invention est choisi parmi la N-vinylpyrrolidone, et un monomère de formule (I) suivante :

$$(CH_2=CR_1)\text{-}CO\text{-}D \quad (I)$$

dans laquelle :

D représente O-Z ou NH-Z, Z représentant ($C_1$-$C_6$)alkyle, -$(CR_2R_3)_m$-$CH_3$, -$(CH_2$-$CH_2$-$O)_m$-H, -$(CH_2$-$CH_2$-$O)_m$-$CH_3$, -$C(R_4OH)_m$ ou -$(CH_2)_m$-$NR_5R_6$ avec m représentant préférablement un nombre entier compris entre 1 et 10, plus préférablement m est égal à 4 ou 5;

Avantageusement, le monomère hydrophile a) selon l'invention est choisi dans le groupe constitué de N-vinylpyrrolidone, alcool vinylique, 2-hydroxyéthylméthacrylate, acrylate de sec-butyle, acrylate de n-butyle, acrylate de t-butyle, méthacrylate de t-butyle, méthylméthacrylate, N-diméthylaminoéthyl(méthyl)acrylate, N,N-diméthylaminopropyl-(méth)acrylate, t-butylaminoéthyl(méthyl)acrylate, N,N-diéthylaminoacrylate, (méth)acrylate de poly(éthylène oxyde), (méth)acrylate de méthoxy poly(éthylène oxyde), (méth)acrylate de butoxy poly(éthylène oxyde), (méth)acrylate de poly(éthylène glycol), (méth)acrylate de méthoxy poly(éthylène glycol), (méth)acrylate de butoxy poly(éthylène glycol), méthyl éther méthacrylate de poly(éthylène glycol) (m-PEGMA), et leurs mélanges.

Plus avantageusement, le monomère hydrophile a) est le méthyl éther méthacrylate de poly(éthylène glycol) (m-PEGMA).

Dans le cadre de la présente invention, le monomère hydrophile a) est en particulier ajouté dans le mélange réactionnel en une quantité de 20 % à 90%, de préférence 30 % à 80%, de manière préférée de 40 % à 70%, en particulier de 45 % à 65% par Mole, par rapport au nombre de moles total de monomères. Ainsi, dans le cadre de la présente invention, la matrice réticulée en en particulier à base du monomère hydrophile a) en une quantité de 20 % à 90%, de préférence 30 % à 80%, de manière préférée de 40 % à 70%, en particulier de 45 % à 65% par Mole, par rapport au nombre de moles total de monomères.

La radio-opacité se réfère à l'incapacité relative de l'électromagnétisme, en particulier des rayons X, à traverser des matériaux denses, qui sont décrits comme « radio-opaques » apparaissant opaque/blanc dans une image radiographique. Compte tenu de la complexité du contenu dans une image radiographique ou fluoroscopique, les cliniciens sont sensibles à la qualité de l'image en ce qui concerne la luminosité ou la puissance du signal du matériau dans l'image. Les deux facteurs principaux qui contribuent à l'importance de la radio-opacité, sont la densité et le nombre atomique. Les dispositifs médicaux à base de polymère nécessitant une radio-opacité utilisent typiquement un mélange de polymères qui incorpore une petite quantité, en pourcentage en poids, d'un élément radio-opaque comme par exemple un atome lourd tel qu'un halogène, en particulier l'iode. La capacité d'un dispositif à être visualisé par fluoroscopie dépend de la quantité ou de la densité de l'élément radio-opaque mélangé dans le matériau. La quantité de l'élément radio-opaque dans le mélange est généralement limitée à une faible quantité car il peut affecter de manière défavorable les propriétés du matériau du polymère de base.

Dans le cadre de la présente invention, le monomère radio-opaque est avantageusement un monomère de formule générale (II) telle que définie ci-dessus, dans laquelle Y représente NH-W, O-W ou $(O\text{-}R_8)_p\text{-}W$, avantageusement NH-W ou $(O\text{-}R_8)_p\text{-}W$, plus avantageusement $(O\text{-}R_8)_p\text{-}W$, W représentant Ar ou L-Ar, p, $R_8$, L et Ar étant tels que définis ci-dessus. De préférence, $R_8$ est un $(C_1\text{-}C_{36})$alkylène, en particulier un $(C_1\text{-}C_{18})$alkylène, plus particulièrement un $(C_1\text{-}C_6)$alkylène ; L représente -OCO- ; et Ar représente un $(C_5\text{-}C_{36})$aryle, en particulier un $(C_5\text{-}C_{10})$aryle, plus particulièrement un phényle, substitué par un, deux ou trois atome(s) d'iode et/ou de brome, de préférence d'iode, et éventuellement deux ou trois, groupements choisis parmi $-NR_aR_b$, $-NR_cCOR_d$, $-COOR_e$, $-OCOR_g$, $-CONR_hR_i$, $-OCONR_jR_k$, $-NR_lCOOR_o$- et $-NR_rCONR_sR_t$, de préférence $-NR_aR_b$, $-NR_cCOR_d$.

Avantageusement, le monomère radio-opaque est un monomère de formule générale (II) telle que définie ci-dessus, dans laquelle Y représente NH-W ou $(O\text{-}R_8)_p\text{-}W$, plus avantageusement $(O\text{-}R_8)_p\text{-}W$, W représentant Ar ou L-Ar, et p, $R_8$, L et Ar étant tels que définis ci-dessus. De préférence, $R_8$ est un $(C_2\text{-}C_{36})$alkylène, en particulier un $(C_2\text{-}C_{18})$alkylène, plus particulièrement un $(C_2\text{-}C_6)$alkylène ; L représente -OCO-, $-C(O)NR_{10}$-, ou $-NR_{11}C(O)$- ; et Ar représente un $(C_5\text{-}C_{36})$aryle, en particulier un $(C_5\text{-}C_{10})$aryle, plus particulièrement un phényle, substitué par un, deux ou trois atome(s) d'iode et/ou de brome, de préférence d'iode, et éventuellement deux ou trois, groupements choisis parmi $-NR_aR_b$, $-NR_cCOR_d$, $-COOR_e$, $-OCOR_g$, $-CONR_hR_i$, $-OCONR_jR_k$, $-NR_lCOOR_o$- et $-NR_rCONR_sR_t$, de préférence $-NR_aR_b$, $-NR_cCOR_d$ et $-C(O)NR_hR_i$.

Avantageusement, Ar représente un ($C_5$-$C_{10}$)aryle, plus particulièrement un phényle, substitué par trois atomes d'iode et/ou de brome, de préférence d'iode, et éventuellement deux groupements choisis parmi ($C_1$-$C_{10}$)alkyle, -$NR_aR_b$, -$NR_cCOR_d$, -$COOR_e$, -$OCOR_g$, -$CONR_hR_i$, -$OCONR_jR_k$, -$NR_lCOOR_o$- et -$NR_rCONR_sR_t$.

Avantageusement, Ar représente un phényle substitué par trois atomes d'iode et/ou de brome, de préférence d'iode, et éventuellement deux groupements choisis parmi ($C_1$-$C_{10}$)alkyle, -$NR_aR_b$, -$NR_cCOR_d$, -$COOR_e$, -$OCOR_g$, -$CONR_hR_i$, -$OCONR_jR_k$, -$NR_lCOOR_o$- et -$NR_rCONR_sR_t$, avantageusement parmi ($C_1$-$C_{10}$)alkyle, -$NR_aR_b$, -$NR_cCOR_d$, -$COOR_e$, -$CONR_hR_i$, -$NR_lCOOR_o$- et -$NR_rCONR_sR_t$.

Avantageusement, le monomère radio-opaque est un monomère de formule générale (II) telle que définie ci-dessus, dans laquelle Y représente O-$C_6H_4I$, O-$C_6H_3I_2$, O-$C_6H_2I_3$, NH-$C_6H_4I$, NH-$C_6H_3I_2$, NH-$C_6H_2I_3$, O-$CH_2$-$CH_2$-C(O)-$C_6H_4I$, O-$CH_2$-$CH_2$-O-C(O)-$C_6H_3I_2$, O-$CH_2$-$CH_2$-O-C(O)-$C_6H_2I_3$, NH-$CH_2$-$CH_2$-C(O)-$C_6H_4I$, NH-$CH_2$-$CH_2$-O-C(O)-$C_6H_3I_2$, ou NH-$CH_2$-$CH_2$-O-C(O)-$C_6H_2I_3$, en particulier O-$C_6H_2I_3$, NH-$C_6H_2I_3$, O-$CH_2$-$CH_2$-O-C(O)-$C_6H_2I_3$, ou NH-$CH_2$-$CH_2$-O-C(O)-$C_6H_2I_3$.

De manière avantageuse, le monomère halogéné est choisi parmi les composés de formule générale (V) suivante :

$(CH_2=CR_{28})$-CO-Y' (V)

dans laquelle

- $R_{28}$ représente H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle ;
- Y' représente, $(O\text{-}R_{29})_t$-W'-Ar', ou NH-W'-Ar', t étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 4 ;
- $R_{29}$ représente un groupement choisi parmi ($C_2$-$C_{36}$)alkylène ;
- W' représente une liaison simple, -$CONR_{30}$-, ou -$NR_{31}CO$- ;
- Ar' représente un groupement ($C_5$-$C_{36}$)aryle, ledit groupement étant substitué par un, deux ou trois atome(s) d'iode et/ou de brome, et éventuellement substitué par un à quatre, de préférence deux ou trois, groupements choisis parmi ($C_1$-$C_{10}$)alkyle, -$NR_{32}R_{33}$, -$NR_{34}COR_{35}$, -$COOR_{36}$, -$OR_{37}$, -$OCOR_{38}$, -$CONR_{39}R_{40}$, -$OCONR_{41}R_{42}$, -$NR_{43}COOR_{44}$, -$NR_{45}CONR_{46}R_{47}$, -$OCOOR_{48}$, et -$COR_{49}$ ;
- $R_{30}$ et $R_{31}$ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle ;
- $R_{32}$ à $R_{49}$ représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un ($C_1$-$C_{10}$)alkyle, ledit ($C_1$-$C_{10}$) alkyle étant éventuellement substitué par 1 à 10

groupement(s) OH, ou un groupement -$(CH_2-CH_2-O)_{t'}$-R'', R'' étant un atome d'hydrogène ou un -$(C_1-C_6)$alkyle et t' étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 5.

Avantageusement, $R_{28}$ représente un $(C_1-C_6)$alkyle, plus avantageusement un $(C_1-C_3)$alkyle, plus avantageusement un méthyle.

Avantageusement, $R_{29}$ représente un $(C_2-C_{18})$alkylène, plus particulièrement un $(C_2-C_6)$alkylène, plus avantageusement un éthylène.

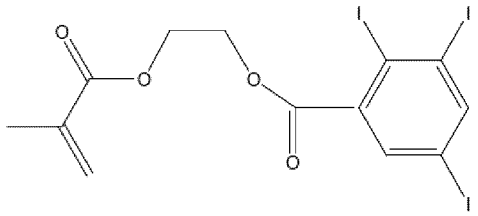
Avantageusement, $R_{30}$ et $R_{31}$ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène. Ainsi, W' représente avantageusement une liaison simple, -C(O)NH-, ou -NHC(O)-.

Avantageusement, Ar' représente un $(C_5-C_{10})$aryle, plus particulièrement un phényle, substitué par un, deux ou trois atome(s) d'iode et/ou de brome, de préférence d'iode, et éventuellement deux ou trois, groupements choisis parmi $(C_1-C_{10})$alkyle, $-NR_{32}R_{33}$, $-NR_{34}C(O)R_{35}$, $-C(O)OR_{36}$, $-OR_{37}$, $-OC(O)R_{38}$, $-C(O)NR_{39}R_{40}$, $-OC(O)NR_{41}R_{42}$, $-NR_{43}C(O)OR_{44}$, $-NR_{45}C(O)NR_{46}R_{47}$, $-OC(O)OR_{48}$, et $-C(O)R_{49}$.

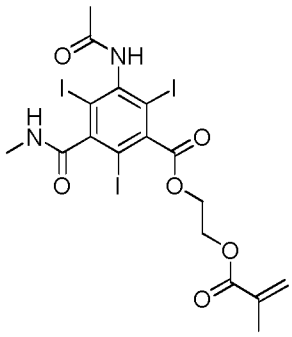
Avantageusement, Ar' représente un $(C_5-C_{10})$aryle, plus particulièrement un phényle, substitué par trois atomes d'iode et/ou de brome, de préférence d'iode, et éventuellement deux groupements choisis parmi $(C_1-C_{10})$alkyle, $-NR_{32}R_{33}$, $-NR_{34}C(O)R_{35}$, $-C(O)OR_{36}$, $-OR_{37}$, $-OC(O)R_{38}$, $-C(O)NR_{39}R_{40}$, $-OC(O)NR_{41}R_{42}$, $-NR_{43}C(O)OR_{44}$, $-NR_{45}C(O)NR_{46}R_{47}$, $-OC(O)OR_{48}$, et $-C(O)R_{49}$.

Avantageusement, Ar' représente un phényle substitué par trois atomes d'iode et/ou de brome, de préférence d'iode, et éventuellement deux groupements choisis parmi $(C_1-C_{10})$alkyle, $-NR_{32}R_{33}$, $-NR_{34}C(O)R_{35}$, $-C(O)OR_{36}$, $-OR_{37}$, $-OC(O)R_{38}$, $-C(O)NR_{39}R_{40}$, $-OC(O)NR_{41}R_{42}$, $-NR_{43}C(O)OR_{44}$, $-NR_{45}C(O)NR_{46}R_{47}$, $-OC(O)OR_{48}$, et $-C(O)R_{49}$, avantageusement parmi $(C_1-C_{10})$alkyle, $-NR_{32}R_{33}$, $-NR_{34}C(O)R_{35}$, $-C(O)OR_{36}$, $-OR_{37}$, $-C(O)NR_{39}R_{40}$, $-NR_{43}C(O)OR_{44}$, $-NR_{45}C(O)NR_{46}R_{47}$, $-OC(O)OR_{48}$, et $-C(O)R_{49}$.

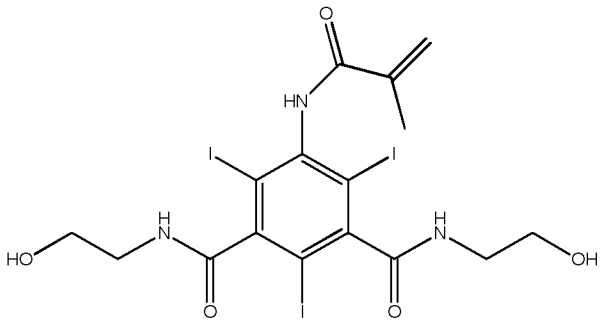
De manière avantageuse, le monomère halogéné est choisi parmi les composés suivants :



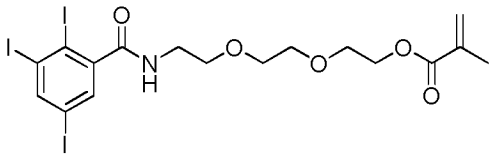
(IIa),



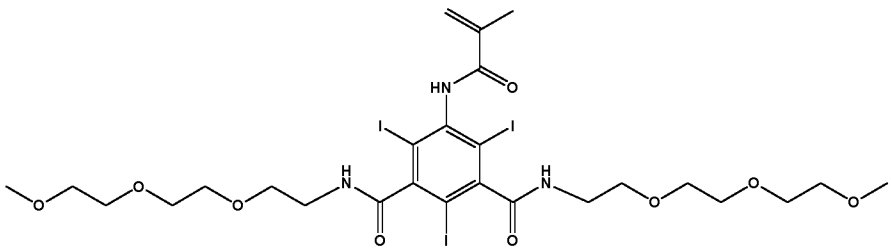
(IIb),



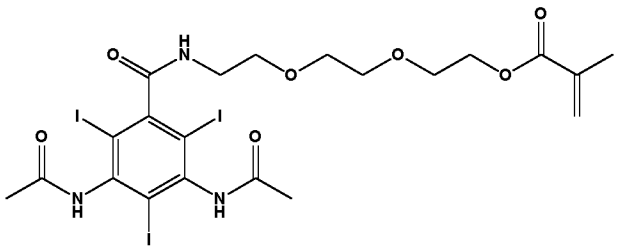
(Va),



(Vb),

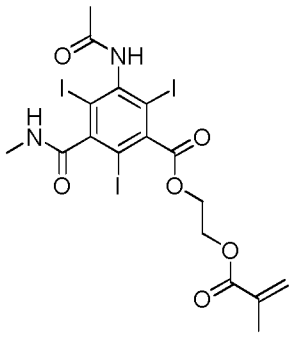


(Vc), et

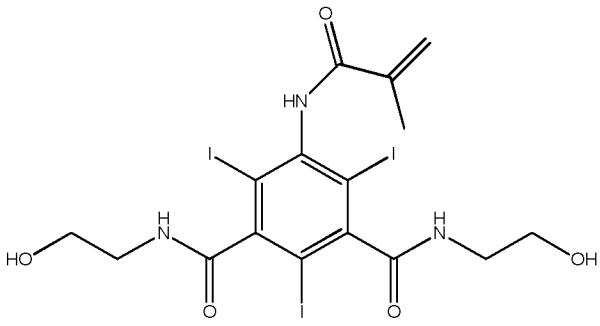


(Vd).

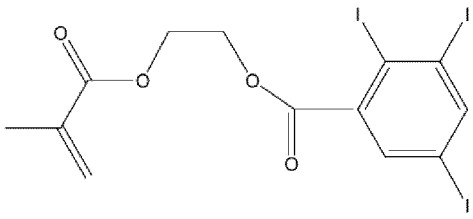
De manière avantageuse, le monomère halogéné est choisi parmi les composés suivants :



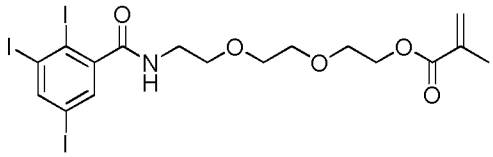
(IIb),



(Va),

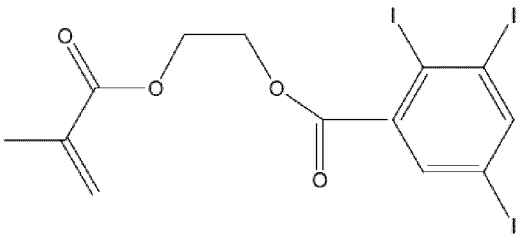


(IIa), et



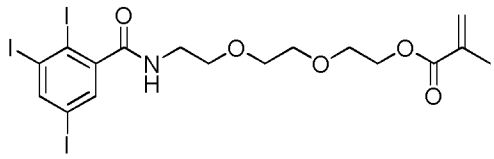
(Vb).

Plus avantageusement, le monomère radio-opaque est le (tri-iodobenzoyl)oxo éthyl méthacrylate (MAOETIB) de formule (IIa) suivante :



(IIa),

ou le 2-(2-(2-(2,3,5-triiodobenzamido)ethoxy)ethyl methacrylate de formule suivante :



(Vb).

Dans le cadre de la présente invention, le monomère radio-opaque est en particulier ajouté dans le mélange réactionnel en une quantité de 5 % à 50%, en particulier en une quantité supérieure à 7 % et inférieure ou égale à 50 %, en particulier en une quantité supérieure à 10 % et inférieure ou égale à 50 %, plus particulièrement en une quantité supérieure à 15 % et inférieure ou égale à 50 %, de préférence en une quantité supérieure à 15 % et inférieure ou égale à 35 %, et en particulier de 20 % à 30 % par Mole, par rapport au nombre de moles total de monomères.

Par « monomère réticulant », on entend, au sens de la présente invention, un monomère au moins bifonctionnel mais aussi multifonctionnel possédant une double liaison à chaque extrémité polymérisable. Le monomère réticulant, en combinaison avec les autres monomères dans le mélange, permet la formation d'un réseau réticulé. La structure et la quantité de monomère(s) réticulant(s) dans le mélange de monomères peuvent être choisies aisément par l'homme du métier pour fournir la densité de réticulation souhaitée. Le réticulant est également avantageux pour la stabilité des microsphères. Le réticulant empêche que les microsphères puissent se dissoudre dans n'importe quel solvant. Le réticulant permet également d'améliorer la compressibilité des microsphères, ce qui est favorable à l'embolisation.

Par « réticulant hydrophile non-biodégradable », on entend, au sens de la présente invention, un réticulant tel que défini ci-dessus, ayant une forte affinité pour l'eau et ne pouvant être dégradé dans les conditions physiologiques du corps d'un mammifère, en particulier du corps humain. En effet, la biodégradation d'une molécule est permise lorsque celle-ci contient suffisamment de sites fonctionnels pouvant être clivés dans les conditions physiologiques, en particulier par les enzymes endogènes du corps d'un mammifère, notamment du corps humain, et/ou à pH physiologique (généralement aux environs de 7,4). Les sites fonctionnels clivables dans les conditions physiologiques sont notamment les liaisons amides, les liaisons ester et les acétals. Une molécule comprenant un nombre insuffisant desdits sites fonctionnels sera donc considérée comme non biodégradable. Dans le contexte de la présente invention, le monomère réticulant contient moins de 20 sites

fonctionnels clivables dans les conditions physiologiques, de préférence, moins de 15 sites, plus préférablement moins de 10 sites, encore plus préférablement moins de 5 sites.

Le réticulant hydrophile non-biodégradable linéaire ou ramifié est en particulier un réticulant non-biodégradable soluble en solvant organique et comprenant les groupements polymérisables diacrylate, méthacrylate, acrylamide, et/ou méthacrylamide.

Avantageusement, le réticulant présente des groupes $(CH_2=(CR_{16}))CO-$ ou $(CH_2=(CR_{16}))CO-O-$ à ses au moins deux extrémités, chaque $R_{16}$ représentant indépendamment H ou un $(C_1-C_6)$alkyle, avantageusement les radicaux $R_{16}$ sont identiques et représentent H ou $(C_1-C_6)$alkyle.

De manière particulière, le réticulant est de formule générale (IIIa) ou (IIIb) suivante :

$$(CH_2=(CR_{16}))CO-NH-A-HN-OC((CR_{16})=CH_2) \quad (IIIa),$$

$$(CH_2=(CR_{16}))CO-O-A-O-OC((CR_{16})=CH_2) \quad (IIIb),$$

dans laquelle

chaque $R_{16}$ représente indépendamment H ou un $(C_1-C_6)$alkyle, avantageusement les radicaux $R_{16}$ sont identiques et représentent H ou $(C_1-C_6)$alkyle ; et

A représente, seul ou avec au moins un des atomes auquel il est lié, un $(C_1-C_6)$alkylène, un polyéthylène glycol (PEG), un polysiloxane, un poly(diméthylsiloxane) (PDMS), un poly-glycérolique ester (PGE) ou un bisphénol A.

Avantageusement, le réticulant est de formule générale (IIa) ou (IIb) suivante :

$$(CH_2=(CR_{16}))CO-NH-A-HN-OC((CR_{16})=CH_2) \quad (IIIa),$$

$$(CH_2=(CR_{16}))CO-O-A-O-OC((CR_{16})=CH_2) \quad (IIIb),$$

dans lesquelles,

chaque $R_{16}$ représente indépendamment H ou un $(C_1-C_6)$alkyle, avantageusement les radicaux $R_{16}$ sont identiques et représentent H ou $(C_1-C_6)$alkyle ; et

A représente préférablement, seul ou avec au moins un des atomes auquel il est lié, un $(C_1-C_6)$alkylène ou un polyéthylène glycol (PEG), de préférence un polyéthylène glycol (PEG).

Dans le cadre des définitions de A ci-dessus, le polyéthylène glycol a une longueur variant de 200 à 10 000 g/mol, de préférence de 200 à 2 000 g/mol, plus préférablement de 500 à 1 000 g/mol.

Comme exemple de monomère réticulant pouvant être utilisé dans le cadre de la présente invention, on peut citer (sans être limitatif) : le 1,4-butanediol diacrylate, le pentaérythritol tétraacrylate, le méthylènebisacrylamide, le glycérol 1,3-diglycérolate diacrylate et le poly(éthylène glycol)diméthacrylate (PEGDMA).

Avantageusement, le monomère réticulant est le poly(éthylène glycol)diméthacrylate (PEGDMA), le motif polyéthylène glycol ayant une longueur variant de 200 à 10 000 g/mol, de préférence de 200 à 2 000 g/mol, plus préférablement de 500 à 1 000 g/mol.

Dans le cadre de la présente invention, le monomère réticulant est en particulier ajouté dans le mélange réactionnel en une quantité de 1 % à 15%, de préférence de 2 % à 10%, en particulier 2 % à 7 %, plus particulièrement 2 % à 5 % par Mole, par rapport au nombre de moles total de monomères.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par « agent de transfert », un composé chimique possédant au moins une liaison chimique faible. Cet agent réagit avec le site radicalaire d'une chaîne polymère en croissance et interrompt la croissance de la chaîne. Dans le processus de transfert de chaîne, le radical est transféré temporairement à l'agent de transfert qui relance la croissance en transférant le radical à un autre polymère ou monomère.

Dans le cadre de la présente invention, l'utilisation d'un agent de transfert pour l'obtention du polymère selon l'invention permet de conserver son hydrophilie malgré l'addition du monomère radio-opaque, et permet ainsi l'injection des microsphères. Ceci permet l'obtention d'un réseau polymérique plus homogène, aux propriétés élastiques améliorées et améliorant ainsi les propriétés de gonflement.

Avantageusement, ledit agent de transfert de chaine est choisi dans le groupe constitué par les thiols monofonctionnels ou polyfonctionnels, et les halogénures d'alkyle.

Parmi les halogénures d'alkyle pouvant servir d'agent de transfert, on retrouve en particulier le bromotrichlorométhane, le tétrachlorométhane et le tétrabromométhane.

De manière particulièrement avantageuse, ledit agent de transfert de chaine est un thiol cycloaliphatique ou aliphatique ayant typiquement de 2 à environ 24 atomes de carbone, de préférence 2 à 12 atomes de carbone, plus préférentiellement 6 atomes de carbone, et ayant éventuellement un groupe fonctionnel supplémentaire choisi parmi les groupes amino, hydroxy et carboxy.

Des exemples d'agents de transfert de chaine particulièrement préférés sont l'acide thioglycolique, le 2-mercaptoéthanol, le dodécanethiol, l'hexanethiol, et leurs mélanges, de préférence l'hexanethiol.

Dans le cadre de la présente invention, l'agent de transfert est en particulier ajouté dans le mélange réactionnel en une quantité de 0,1 % à 10%, de préférence de 0,5 % à 8%, plus avantageusement de 1,5 % à 6 % et en particulier de 1,5 % à 4,5% par Mole, et en particulier de 3% par mole, par rapport au nombre de moles de monomère hydrophile a).

Dans un mode de réalisation particulier selon l'invention, la matrice polymérique réticulée des microsphères est uniquement à base des constituants de base a), b), c) et d) tels que définis ci-dessus, dans les proportions susmentionnées de monomères et d'agent de transfert, aucun autre constituant de base n'étant ajouté au milieu réactionnel. Il est ainsi manifeste que la somme des proportions susmentionnées de monomères a), b) et c) doit être égale à 100 %.

Selon un aspect particulier de l'invention, la matrice du polymère selon l'invention est en outre à base d'au moins un monomère ionisé ou ionisable, de formule (IV) suivante :

$$(CH_2=CR_{17})\text{-}M\text{-}E \quad (IV)$$

dans laquelle :

- $R_{17}$ représente H ou un ($C_1$-$C_6$) alkyle ;
- M représente une liaison simple ou un radical divalent ayant de 1 à 20 atomes de carbone, de préférence une liaison simple ;
- E représente un groupe ionisé ou ionisable, E étant avantageusement choisi dans le groupe constitué de -COOH, -COO-, $-SO_3H$, $-SO_3^-$, $-PO_4H_2$, $-PO_4H^-$, $-PO_4^{2-}$, $-NR_{18}R_{19}$, et $-NR_{20}R_{21}R_{22}^+$,
- $R_{18}$, $R_{19}$, $R_{20}$, $R_{21}$ et $R_{22}$ représentent, indépendamment les uns des autres, H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle.

Par groupement ionisé ou ionisable, on entend, au sens de la présente invention, un groupement chargé ou pouvant se trouver sous forme chargée (sous forme d'ion), c'est-à-dire portant au moins une charge positive ou négative, selon le pH du milieu. Par exemple, le groupement COOH pourra être ionisé sous forme $COO^-$ et le groupement $NH_2$ peut se trouver sous forme ionisée $NH_3^+$.

L'introduction d'un monomère ionisé ou ionisable dans le mélange réactionnel permet d'augmenter l'hydrophilie des microsphères résultantes, augmentant ainsi le taux de gonflement desdites microsphères, facilitant davantage leur injection via les cathéters

et microcathéters. De plus, la présence d'un monomère ionisé ou ionisable permet le chargement de substances actives au sein de la microsphère.

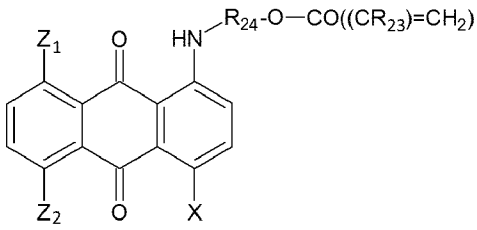
De préférence, le monomère ionisé ou ionisable est un monomère cationique, avantageusement choisi dans le groupe consistant en le (méthacryloyloxy)éthylphosphorylcholine, le (méth)acrylate de 2-(diméthylamino)éthyle, le (méth)acrylate de 2-(diéthylamino)éthyle) et le chlorure de 2-((méth)acryloyloxy)éthyl)-triméthylammonium, avantageusement, le monomère cationique est le (méth)acrylate de diéthylamino)éthyle. Avantageusement, la matrice réticulée selon l'invention est à base d'un monomère cationique mentionné ci-dessus en des quantités comprises entre 1 % et 40% en moles par rapport au nombre de moles total de monomères. De préférence, la matrice réticulée selon l'invention est à base de monomère ionisé ou ionisable en des quantités comprises entre 5 % et 15 %, de préférence 10 % en moles par rapport au nombre de moles total de monomères, lorsque les microsphères résultantes ne sont pas destinées à être chargées avec une substance active. Selon un autre mode de réalisation, lorsque les microsphères sont destinées à être chargées avec une substance active, la matrice réticulée selon l'invention est obtenue en ajoutant au mélange réactionnel entre 20 % et 40 %, de préférence en ajoutant au mélange réactionnel 20 % à 30% en moles de monomère ionisé ou ionisable par rapport au nombre de moles total de monomères.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, le monomère ionisé ou ionisable, est un monomère anionique avantageusement choisi dans le groupe constitué par l'acide acrylique, l'acide méthacrylique, l'acrylate de 2-carboxyéthyle, les 2-oligomères d'acrylate de carboxyéthyle, le (méth)acrylate de 3-sulfopropyle, le sel de potassium et l'hydroxyde de 2-((méthacryloyloxy)éthyl)diméthyl-(3-sulfopropyl)ammonium. Avantageusement, la matrice réticulée selon l'invention est à base d'un monomère anionique mentionné ci-dessus en des quantités comprises entre 1 % et 40% en moles sur la base de la quantité totale de monomères. De préférence, la matrice réticulée selon l'invention est à base de monomère ionisé ou ionisable en des quantités comprises entre 5 % et 15 %, de préférence 10 % en moles sur la base de la quantité totale de monomères, lorsque les microsphères résultantes ne sont pas destinées à être chargées avec une substance active. Selon un autre mode de réalisation, lorsque les microsphères sont destinées à être chargées avec une substance active, la matrice réticulée selon l'invention est à base de monomère ionisé ou ionisable en des quantités comprises entre 20 % et 40 %, de préférence 20 % à 30% de monomère ionisé ou ionisable sur la base de la quantité totale de monomères.

De manière particulièrement avantageuse, le monomère ionisé ou ionisable, est l'acide méthacrylique (MA ou AM). Avantageusement, la matrice réticulée selon l'invention est à base d'acide méthacrylique (MA) en des quantités comprises entre 10 % et 30% en moles sur la base de la quantité totale de monomères.

Dans le cadre de la présente invention, la matrice réticulée selon l'invention est en outre à base d'au moins un monomère coloré permettant d'améliorer sa visibilité à l'œil nu. Cela permet notamment de vérifier avant injection que la suspension de polymères est bien homogène dans la seringue et de contrôler la vitesse d'injection.

Ainsi, selon un mode particulier, la matrice du polymère selon l'invention est en outre à base d'au moins un monomère coloré de formule générale (VI) suivante :

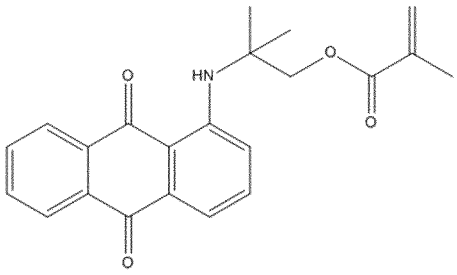



(VI),

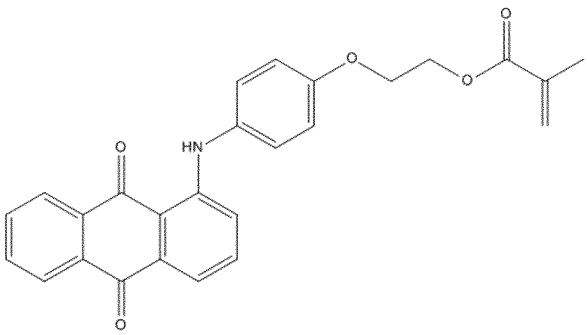
dans laquelle,

- $Z_1$ et $Z_2$ représentent, indépendamment l'un de l'autre, H ou $OR_{25}$, $R_{25}$ représentant H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle, avantageusement $Z_1$ et $Z_2$ représentent H ;
- X représente H ou un halogène tel que Cl, avantageusement H ;
- $R_{23}$ représente H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle, avantageusement un ($C_1$-$C_6$)alkyle, en particulier un méthyle ; et
- $R_{24}$ représente un groupe choisi parmi ($C_1$-$C_6$)alkylène linéaire ou ramifié, ($C_5$-$C_{36}$)arylène, ($C_5$-$C_{36}$)arylène-O-$R_{26}$, ($C_5$-$C_{36}$)hétéroarylène et ($C_5$-$C_{36}$)hétéroarylène-O-$R_{27}$, $R_{26}$ et $R_{27}$ représentant un ($C_1$-$C_6$)alkyle ou un ($C_1$-$C_6$)alkylène, avantageusement $R_{24}$ représente un groupe -$C_6H_4$-O-$(CH_2)_2$- ou -$C(CH_3)_2$-$CH_2$-.

Avantageusement, le monomère coloré est de formule (VIa) ou (VIb) suivante :




(VIa)




(VIb).

Plus avantageusement, le monomère coloré est de formule (VIb) ci-dessus.

Dans le cadre de la présente invention, le monomère coloré est en particulier ajouté dans le mélange réactionnel en une quantité de 0 % à 1%, de préférence de 0 % à 0,5 %, plus particulièrement de 0,02 % à 0,2 %, et encore plus particulièrement de 0,04 % à 0,1% par Mole, par rapport au nombre de moles total de monomères.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée dans le milieu médical pour fournir des images en coupe bidimensionnelles des structures internes du corps d'un patient sans l'exposer à un rayonnement nuisible. La matrice du polymère selon l'invention peut en particulier être à base de particules permettant de rendre visible le polymère en utilisant l'imagerie par résonnance magnétique (IRM).

Ainsi, avantageusement, la matrice du polymère selon l'invention est en outre à base d'au moins un agent visible en imagerie par résonance magnétique (IRM) telles que des nanoparticules d'oxyde de fer, des chélates de gadolinium ou des chélates de magnésium, avantageusement des nanoparticules d'oxyde de fer telles que les USPIOs *(Ultra Small Super Paramagnetic Iron Oxide o*u *Ultra Small Paramagnetic Iron Oxides,* i.e des particules magnétiques à base d'un composé de fer présentant des caractéristiques superparamagnétiques qui les rendent visibles en IRM*)*.

Dans le cadre de la présente invention, les particules visibles en IRM sont avantageusement ajoutées dans le mélange réactionnel en une quantité de 0 % à 10%, de préférence de 0,5 % à 8 %, plus préférentiellement de 0,5 % à 5%, notamment 1 %, en volume de phase organique.

Dans le cadre de la présente invention, lorsque la matrice du polymère ne comprend pas de monomère ionisé ou ionisable en tant que constituant de base, elle est avantageusement à base de :

- 34,5 % à 84%, de préférence 64,9 % à 77,98% de monomère hydrophile a) ;
- Plus de 15 % à 50%, de préférence 20 % à 30 % de monomère radio-opaque b) ;
- 1 % à 15%, de préférence 2 % à 5 % de réticulant hydrophile non-biodégradable c) ;
- 1,5 % à 4,5% d'agent de transfert d), de préférence 3% ;
- 0 % à 0,5 % de monomère coloré, de préférence 0,02 % à 0,1% ; et
- 0 % à 10 % de particules visibles en IRM, de préférence 1 % à 5%,

chacun des monomères cités et la nature de leurs pourcentages associés étant tels que définis ci-dessus dans la présente description. Il est manifeste que la somme des pourcentages susmentionnés de monomères doit être égale à 100 %.

Dans le cadre de la présente invention, lorsque la matrice du polymère ne comprend pas de monomère ionisé ou ionisable en tant que constituant de base, elle est avantageusement à base de :

- 74,5 % à 78% de monomère hydrophile a)
- 20 % de monomère radio-opaque b) ;
- 2 % à 5 % de réticulant hydrophile non-biodégradable c) ;
- 1,5 % à 4,5 % d'agent de transfert d) ;
- 0 % à 0,5 % de monomère coloré ; et
- 0 % à 10 % de particules visibles en IRM,

chacun des monomères cités et la nature de leurs pourcentages associés étant tels que définis ci-dessus dans la présente description. Il est manifeste que la somme des pourcentages susmentionnés de monomères doit être égale à 100 %.

Dans le cadre de la présente invention, lorsque la matrice du polymère comprend au moins un monomère ionisé ou ionisable en tant que constituant de base, elle est avantageusement à base de :

- 34,9 % à 67,98 %, de préférence 34,96 % à 67,96 %, de monomère hydrophile a)
- 20 % à 30 % de monomère radio-opaque b) ;
- 2 % à 5 % de réticulant hydrophile non-biodégradable c) ;
- 1,5 % à 3 % d'agent de transfert d) ;
- 10 % à 30 % de monomère chargé ou ionisable ;
- 0,02 % à 0,1 %, de préférence 0,04 %, de monomère coloré ; et
- 0 % à 10 % de particules visibles en IRM,

chacun des monomères cités et la nature de leurs pourcentages associés étant tels que définis ci-dessus dans la présente description. Il est manifeste que la somme des pourcentages susmentionnés de monomères doit être égale à 100 %.

Le polymère selon l'invention peut être facilement synthétisé par de nombreux procédés bien connus de l'homme de l'art. A titre d'exemple, le polymère selon l'invention peut être obtenu par polymérisation en suspension comme décrit ci-dessous et dans les exemples.

Une suspension directe peut se dérouler comme suit :

(a) malaxer ou agiter un mélange réactionnel comprenant :

(i) au moins un monomère hydrophile a) tel que défini ci-dessus, au moins un monomère radio-opaque b) tel que défini ci-dessus, au moins un réticulant hydrophile non biodégradable c) tel que défini ci-dessus, et au moins un agent de transfert d) tel que défini ci-dessus ;

(ii) un amorceur de polymérisation présent en des quantités allant de 0,1 à environ 2 parties en poids pour 100 parties en poids des monomères ;

(iii) un tensioactif en une quantité non supérieure à environ 5 parties en poids pour 100 parties en poids de phase aqueuse, de préférence non supérieure à environ 3 parties en poids et le plus préférablement dans la plage de 0,2 à 1,5 parties en poids ; et

(iv) de l'eau pour former une suspension huile dans l'eau ;

et

(b) polymériser les constituants de base.

Dans un tel procédé de suspension directe, le tensioactif peut être choisi dans le groupe constitué de l'hydroxyethyl cellulose, du polyvinylalcool (PVA), de la polyvinylpyrrolidone, de l'oxyde de polyéthylène, le polyéthylène glycol et du Polysorbate 20 (Tween® 20) ; de préférence il s'agit du PVA.

Les microsphères ainsi obtenues sont alors lavées et calibrées selon des techniques bien connues de l'homme de l'art.

Une suspension inverse peut se dérouler comme suit :

(a) malaxer ou agiter un mélange réactionnel comprenant :

(i) au moins un monomère hydrophile a) tel que défini ci-dessus, au moins un monomère radio-opaque b) tel que défini ci-dessus, au moins un réticulant hydrophile non biodégradable c) tel que défini ci-dessus, et au moins un agent de transfert d) tel que défini ci-dessus ;

(ii) un amorceur de polymérisation présent en des quantités allant de 0,1 à environ 2 parties en poids pour 100 parties en poids des monomères ;

(iii) un tensioactif en une quantité non supérieure à environ 10 parties en poids pour 100 parties en poids de la phase huileuse, de préférence non supérieure à environ 8 parties en poids pour 100 parties en poids de la phase huileuse et le plus

préférablement dans la plage de 3 à 7 parties en poids pour 100 parties en poids de la phase huileuse ; et

(iv) l'huile pour former une suspension d'eau dans l'huile ;

et

(b) polymériser les constituants de base.

Dans les procédés cités ci-dessus, l'amorceur de polymérisation peut-être notamment le peroxyde de t-butyle, le peroxyde de benzoyle, l'acide azobiscyanovalerique (aussi nommé acide 4,4'-Azobis(4-cyanopentanoique)), l'AIBN (azobisisobutyronitrile), ou 1,1' Azobis (cyclohexane carbonitrile) ou un ou plusieurs amorceurs thermiques tels que 2-Hydroxy-4'-(2-hydroxyethoxy)-2-methylpropiophenone (106797-53-9); 2-Hydroxy-2-methylpropiophenone (Darocur® 1173, 7473-98-5); 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenone (24650-42-8); 2,2-dimethoxy-2-phenyl acetophenone (Irgacure®, 24650-42-8) ou 2-Methyl-4'-(methylthio)-2-morpholinopropiophenone (Irgacure®, 71868-10-5).

Dans un tel procédé de suspension inverse, le tensioactif peut être choisi dans le groupe constitué des esters de sorbitane tels que le monolaurate de sorbitane (Span® 20), le monopalmitate de sorbitane (Span® 40), le monooléate de sorbitane (Span® 80), et le trioléate de sorbitane (Span® 85), de l'hydroxyéthyl cellulose, du mélange de glycéryl stéarate et de PEG stéarate (Arlacel®) et d'acétate de cellulose.

L'huile utilisée dans le procédé décrit ci-dessus peut être choisie parmi l'huile de paraffine, l'huile de silicone et les solvants organiques tels que l'hexane, le cyclohexane, l'acétate d'éthyle ou l'acétate de butyle.

Lorsque le polymère selon l'invention est obtenu à partir de la polymérisation d'au moins un monomère ionisé ou ionisable, un médicament, une substance active, un agent de diagnostic ou des macromolécules, peut/peuvent également être chargé(es) sur le polymère, c'est-à-dire adsorbé(es) sur le polymère par interactions non-covalentes, éventuellement en présence d'excipient(s) pharmaceutiquement acceptable(s) bien connu(s) de l'homme du métier. Cette façon particulière de piéger les médicaments ou les substances actives s'appelle l'encapsulation physique. Aucune exigence particulière n'est imposée sur le médicament ou la substance active à charger.

Le chargement peut se faire par de nombreux procédés bien connus de l'homme de l'art tels que l'adsorption passive (gonflement du polymère dans une solution de médicament) ou par interaction ionique. Ces méthodes sont par exemple décrites dans la demande

internationale WO 2012/120138, notamment de la page 22, ligne 20 à la page 26, ligne 7. L'efficacité de l'encapsulation dépend principalement de la compatibilité entre les deux structures et / ou des interactions favorables.

Dans le cadre de la présente invention, le polymère peut être chargé d'un médicament, d'une substance active ou d'un agent de diagnostic et permettre ainsi leur relargage sur un site visé, ledit site visé étant à l'intérieur d'un corps d'un mammifère, en particulier à l'intérieur d'un corps humain. Le suivi du polymère chargé par rayon X ou par IRM permet d'assurer que le relargage du médicament/substance active/agent de diagnostic est effectué sur le site spécifique souhaité. Le polymère selon l'invention peut donc être chargé d'un médicament ou d'une substance active ou d'un agent de diagnostic, ayant avantageusement une masse molaire inférieure à 5000 Da, typiquement inférieure à 1000 Da, le médicament ou la substance active étant avantageusement choisi dans le groupe constitué d'agents anti-inflammatoires, d'anesthésiques locaux, d'analgésiques, d'antibiotiques, d'agents anticancéreux, de stéroïdes, d'antiseptiques et d'un mélange de ceux-ci.

De préférence, le polymère selon l'invention peut être chargé d'agent anticancéreux.

L'agent anticancéreux est préférentiellement choisi parmi les anthracyclines telle que la doxorubicine, l'epirubicine ou l'idarubicine, les complexes de platine, les composés apparentés aux anthracyclines tels que la mitoxantrone et la nemorubicine, les antibiotiques tels que la mitomycine C (Ametycine®), la bléomycine et l'actinomycine D, les autres composés anti-néoplasiques tels que l'irinotecan, le 5-Fluoro-Uracile (Adrucil®), le sorafénib (Nevaxar®), le sunitinib (Sutent®), le regorafénib, le brivanib, l'orantinib, le linsitinib, l'erlotinib, le cabozantinib, le foretinib, le tivantinib, la fotémustine, la tauromustine (TCNU), la carmustine, la cytosine C, le cyclophosphonamide, la cytosine arabinoside (ou cytarabine), le paclitaxel, le docétaxel, le methotrexate, l'everolimus (Afinitor®), le PEG-arginine deiminase, la combinaison tegafur/gimeracil/oteracil (Teysuno®), le muparfostat, le pérétinoine, la gemcitabine, le bévacizumab (Avastin®), le ramucirumab, la floxuridine, les immunostimulants tels que le GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) et ses formes recombinantes : molgramostim ou sargramostim (Leukine®), l'OK-432 (Picibanil®), l'interleukine-2, l'interleukine-4 et le Tumor necrosing Factor-alpha (TNFalpha), les anticorps, les radio-éléments, les complexes de ces radioéléments avec des chélates, les séquences d'acide nucléique et un mélange d'un ou plusieurs de ces composés (préférentiellement un mélange d'une ou plusieurs anthracyclines).

Préférentiellement, l'agent anticancéreux est choisi parmi les anthracyclines, les immuno-stimulants, les complexes de platine, les anti-néoplasiques et leurs mélanges.

Encore plus préférentiellement, l'agent anticancéreux est choisi parmi les anthracyclines, les anticorps, les anti-néoplasiques et leurs mélanges.

Les anticorps sont par exemple choisis parmi les anti-PD-1, les anti-PD-L1, les anti-CTLA-4, les anti-CEA (CarcinoEmbryonic Antigen) ou un mélange de ceux-ci.

Les anti-PD-1 sont par exemple le nivolumab ou le pembrolizumab.

Les anti-PD-L1 sont par exemple l'avelumab, le durvalumab ou l'atezolizumab.

Les anti-CTLA-4 sont par exemple l'ipilimumab ou le tremelimumab.

Encore plus avantageusement, l'anticancéreux est choisi dans le groupe constitué de paclitaxel, doxorubicine, epirubicine, idarubicine, irinotécan, GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), tumor necrosing Factor-alpha (TNFalpha), les anticorps, et leurs mélanges.

Préférentiellement, l'anesthésique local est choisi parmi la lidocaïne, la bupivacaïne et leurs mélanges.

L'anti-inflammatoire peut être choisi parmi l'ibuprofène, l'acide niflumique, la dexaméthasone, le naproxène et leurs mélanges.

Dans le cadre de la présente invention, le polymère peut être chargé, notamment par adsorption extemporanée, de macromolécules choisies dans le groupe constitué d'enzymes, d'anticorps, de cytokines, de facteurs de croissance, de facteurs de coagulation, d'hormones, de plasmides, d'oligonucléotides antisens, de siARN, de ribozymes, de DNA enzyme (aussi appelée DNAzyme), d'aptamères, de protéines anti-inflammatoires, des protéines morphogènes osseuses (BMP), des facteurs pro-angiogéniques, des facteurs de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et des TGF-bêta, et des inhibiteurs de l'angiogenèse ou des anti-tyrosine kinases et leurs mélanges.

Les protéines anti-inflammatoires sont par exemple l'infliximab ou le rilonacept et leur mélange.

Les facteurs pro-angiogéniques sont par exemple des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) et leur mélange.

Les inhibiteurs de l'angiogenèse sont par exemple le bevacizumab, le ramucirumab, le nesvacumab, l'olaratumab, le vanucizumab, le rilotumumab, l'emibetuzumab, l'aflibercept, le ficlatuzumab, le pegaptanib et leurs mélanges.

Les anti-tyrosine kinases sont par exemple le lenvatinib, le sorafenib, le sunitinib, le pazopanib, le vandetanib, l'axitinib, le regorafenib, le cabozantinib, le fruquintinib, le nintedanib, l'anlotinib, le motesanib, le cediranib, le sulfatinib, le dovetinib, le linifanib et leurs mélanges.

De manière avantageuse, le polymère peut être chargé de macromolécules choisies parmi les anti-tyrosine kinases, les TGF-bêta, les inhibiteurs de l'angiogenèse et leurs mélanges.

Dans un second aspect, l'invention porte sur une composition pharmaceutique comprenant au moins un polymère selon l'invention, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable, avantageusement pour une administration par injection.

Un exemple de véhicule pharmaceutiquement acceptable comprend, mais sans s'y limiter, de l'eau pour injection, de la solution saline également appelée sérum physiologique, de l'amidon, de l'hydrogel, de la polyvinylpyrrolidone, du polysaccharide, de l'ester d'acide hyaluronique, du plasma, un agent de contraste pour l'imagerie par rayon X, par résonance magnétique ou par échographie, un agent tampon, un conservateur, un agent gélifiant, un agent tensioactif, ou un mélange de ceux-ci. Avantageusement, le véhicule pharmaceutiquement acceptable est du sérum physiologique, de l'eau pour injection, un agent de contraste pour l'imagerie par rayon X, par résonance magnétique ou par échographie ou leur mélange. Plus avantageusement, le véhicule pharmaceutiquement acceptable est un agent de contraste pour l'imagerie par rayon X, par résonance magnétique ou par échographie, du sérum physiologique, ou un mélange de sérum physiologique et d'un agent de contraste pour l'imagerie par rayon X, par résonance magnétique ou par échographie.

Selon la présente invention, l'agent de contraste est préférablement un agent de contraste pour l'imagerie par rayon X. Il s'agit avantageusement d'un ou plusieurs agents de contraste hydrosolubles iodés non ioniques, tel que par exemple l'iobitridol (Xenetix®),

l'iopamidol (Iopamiron®, Isovue®), l'iomeprol (Iomeron®), l'ioversol (Optiray®, Optiject®), l'iohexol (Omnipaque®), l'iopentol (Imagopaque®), l'ioxitol (Oxilan®), l'iopromide (Ultravist®), le metrizamide (Amipaque®), l'iosarcol (Melitrast®), l'iotrolan (Isovist®), l'iodixanol (Visipaque®), l'iosiménol et l'iosimide (Univist®) et un mélange de ceux-ci.

Selon un autre mode de réalisation, l'agent de contraste est un agent de contraste pour l'imagerie par résonnance magnétique (IRM). Il s'agit avantageusement de chélates de gadolinium (Dotarem®).

Selon un autre mode de réalisation, l'agent de contraste est un agent de contraste pour l'imagerie par échographie. Il s'agit avantageusement d'hexafluorure de soufre (Sonovue®).

Dans un mode de réalisation particulier de la présente invention, la composition pharmaceutique comprend le polymère selon l'invention, en association avec du sérum physiologique, ladite composition étant destinée à être mélangée avec au moins un agent de contraste pour l'imagerie par rayon X, par résonance magnétique ou par échographie tel que défini ci-dessus, en particulier pour l'imagerie par rayon X, avant administration par injection, un tel mélange entrainant la mise en suspension des microsphères obtenues à partir du polymère selon l'invention.

Dans un mode de réalisation particulier selon l'invention, la composition pharmaceutique selon l'invention comprend le polymère selon l'invention, en association avec un mélange de sérum physiologique et d'un agent de contraste tel que défini ci-dessus, le sérum physiologique et l'agent de contraste étant présent dans des proportions 50/50 à 0/100, avantageusement de 40/60 à 0/100, de préférence 30/70 à 0/100.

Dans un autre mode de réalisation particulier selon l'invention, la composition pharmaceutique selon l'invention comprend le polymère selon l'invention, en association avec uniquement un ou plusieurs agent(s) de contraste tel que défini ci-dessus, en particulier un ou plusieurs agent(s) de contraste pour l'imagerie par rayon X tel que défini ci-dessus.

La composition pharmaceutique doit avoir une viscosité acceptable pour l'injection.

Les domaines d'application du polymère radio-opaque selon l'invention comprennent en particulier l'embolisation et la chimio embolisation.

Le polymère selon l'invention peut, comme cela a été indiqué ci-dessus, être utilisé à diverses fins biomédicales, ce qui signifie qu'il doit être compatible au corps d'un mammifère et en particulier au corps humain. Plus particulièrement, les matériaux biomédicaux appropriés ne possèdent pas de propriétés hémolytiques.

La présente invention concerne en outre l'utilisation spécifique d'un agent de transfert dans la polymérisation d'un polymère radio-opaque pour permettre l'injection dudit polymère radio-opaque, notamment l'injection dans un cathéter ou un microcathéter de diamètre interne variant de quelques centaines de micromètres à plus d'un millimètre. La présente invention concerne également l'utilisation spécifique d'un agent de transfert dans la polymérisation d'un polymère radio-opaque pour améliorer l'hydrophilie et les propriétés de gonflement en eau dudit polymère et favoriser ainsi son injection. Ledit agent de transfert étant notamment tel que défini ci-dessus et dans les teneurs telles que définies ci-dessus, et en particulier choisi parmi les thiols cycloaliphatiques ou aliphatiques ayant notamment de 2 à 24 atomes de carbone, et ayant éventuellement un autre groupe fonctionnel choisi parmi les groupes amino, hydroxy et carboxy.

La présente invention a également pour objet un kit comprenant une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus et au moins un moyen d'injection de ladite composition, pour une administration de ladite composition par voie parentérale. Selon la présente invention, on entend par « moyen d'injection » tout moyen permettant une administration par voie parentérale. Avantageusement, ledit moyen d'injection est une ou plusieurs seringues, pouvant être préremplies, et/ou un ou plusieurs cathéters ou microcathéters.

Avantageusement, la composition pharmaceutique présente dans ledit kit comprend le polymère selon la présente invention en association avec du sérum physiologique, un ou plusieurs agent(s) de contraste tel que défini ci-dessus, en particulier un ou plusieurs agent(s) de contraste pour l'imagerie par rayon X tel que défini ci-dessus, ou leur mélange. Plus avantageusement, ladite composition pharmaceutique comprend le polymère selon la présente invention en association avec un mélange de sérum physiologique et d'un ou plusieurs agent(s) de contraste tel que défini ci-dessus, en particulier un ou plusieurs agent(s) de contraste pour l'imagerie par rayon X tel que défini ci-dessus, dans des proportions comprises entre 50/50 et 0/100, avantageusement comprises entre 40/60 et 0/100, de préférence 30/70 à 0/100.

Avantageusement, le(s) moyen(s) d'injection, présent(s) dans le kit selon l'invention est(sont) adapté(s) pour l'administration par voie parentérale de la composition pharmaceutique selon l'invention. Ainsi, la taille de la(des) seringue(s) ou du(des) (micro)cathéter(s) sera adaptée en fonction de la taille des microsphères obtenues à partir du polymère selon l'invention et du volume à injecter pour l'embolisation, la taille des microsphères étant elle-même choisie en fonction de la taille du vaisseau à emboliser.

L'homme du métier saura choisir la taille des microsphères adaptée et donc le moyen d'injection adapté.

La présente invention a également pour objet un kit comprenant d'une part une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus et d'autre part au moins un agent de contraste pour l'imagerie par rayon X, par résonance magnétique ou par échographie, et éventuellement au moins un moyen d'injection pour une administration par voie parentérale. Le moyen d'injection est tel que défini ci-dessus.

Dans ledit kit, la composition pharmaceutique et l'agent de contraste sont conditionnés séparément et sont destinés à être mélangés juste avant l'administration par injection.

Dans ledit kit, l'au moins un agent de contraste est tel que défini ci-dessus dans la description. En particulier, l'au moins un agent de contraste est un agent de contraste pour l'imagerie par rayon X tel que défini ci-dessus dans la description.

Dans ledit kit, la composition pharmaceutique comprend avantageusement le polymère selon la présente invention en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable pour une administration par injection. Ledit véhicule pharmaceutiquement acceptable peut être par exemple, mais sans s'y limiter, de l'eau pour injection, du sérum physiologique, de l'amidon, de l'hydrogel, de la polyvinylpyrrolidone, du polysaccharide, de l'ester d'acide hyaluronique et/ou du plasma. De préférence, Dans ledit kit, la composition pharmaceutique comprend avantageusement le polymère selon la présente invention en association avec du sérum physiologique ou de l'eau pour injection.

Dans ledit kit, la composition pharmaceutique est avantageusement conditionnée directement dans un moyen d'injection, notamment dans une seringue, adapté pour l'injection de microsphères d'embolisation par voie parentérale.

Dans ledit kit, l'agent de contraste est avantageusement conditionné dans un flacon ou directement dans un moyen d'injection, notamment une seringue, en particulier adapté pour l'injection de microsphères d'embolisation par voie parentérale.

Dans ledit kit, les proportions véhicule pharmaceutiquement acceptable / agent de contraste sont comprises entre 50/50 et 0/100, avantageusement comprises entre 40/60 et 0/100, de préférence 30/70 à 0/100.

La présente invention a également pour objet un composé de formule générale (V) suivante :

$(CH_2=CR_{28})$-CO-Y' (V)

dans laquelle

- $R_{28}$ représente H ou un $(C_1$-$C_6)$alkyle ;
- Y' représente, $(O$-$R_{29})_t$-W'-Ar', ou NH-W'-Ar', t étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 4 ;
- $R_{29}$ représente un groupement choisi parmi $(C_2$-$C_{36})$alkylène ;
- W' représente une liaison simple, $-CONR_{30}$-, ou $-NR_{31}CO$- ;
- Ar' représente un groupement $(C_5$-$C_{36})$aryle, ledit groupement étant substitué par un, deux ou trois atome(s) d'iode et/ou de brome, et éventuellement substitué par un à quatre, de préférence deux ou trois, groupements choisis parmi $(C_1$-$C_{10})$alkyle, $-NR_{32}R_{33}$, $-NR_{34}COR_{35}$, $-COOR_{36}$, $-OR_{37}$, $-OCOR_{38}$, $-CONR_{39}R_{40}$, $-OCONR_{41}R_{42}$, $-NR_{43}COOR_{44}$, $-NR_{45}CONR_{46}R_{47}$, $-OCOOR_{48}$, et $-COR_{49}$ ;
- $R_{30}$ et $R_{31}$ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un $(C_1$-$C_6)$alkyle ;
- $R_{32}$ à $R_{49}$ représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un $(C_1$-$C_{10})$alkyle, ledit $(C_1$-$C_{10})$ alkyle étant éventuellement substitué par 1 à 10 groupement(s) OH, ou un groupement $-(CH_2$-$CH_2$-$O)_{t'}$-R'', R'' étant un atome d'hydrogène ou un $-(C_1$-$C_6)$alkyle et t' étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 5.

Avantageusement, $R_{28}$ représente un $(C_1$-$C_6)$alkyle, plus avantageusement un $(C_1$-$C_3)$alkyle, plus avantageusement un méthyle.

Avantageusement, $R_{29}$ représente un $(C_2$-$C_{18})$alkylène, plus particulièrement un $(C_2$-$C_6)$alkylène, plus avantageusement un éthylène.

Avantageusement, $R_{30}$ et $R_{31}$ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène. Ainsi, W' représente avantageusement une liaison simple, -C(O)NH-, ou -NHC(O)-.

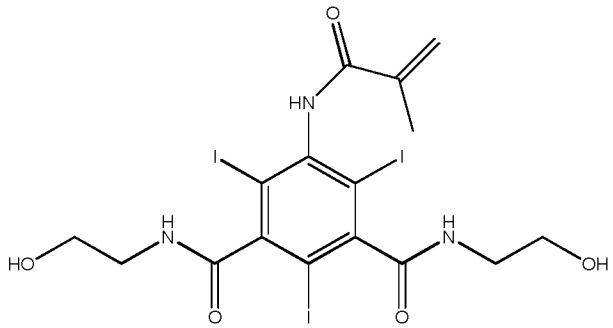
Avantageusement, Ar' représente un $(C_5$-$C_{10})$aryle, plus particulièrement un phényle, substitué par un, deux ou trois atome(s) d'iode et/ou de brome, de préférence d'iode, et éventuellement deux ou trois, groupements choisis parmi $(C_1$-$C_{10})$alkyle, $-NR_{32}R_{33}$, $-NR_{34}C(O)R_{35}$, $-C(O)OR_{36}$, $-OR_{37}$, $-OC(O)R_{38}$, $-C(O)NR_{39}R_{40}$, $-OC(O)NR_{41}R_{42}$, $-NR_{43}C(O)OR_{44}$, $-NR_{45}C(O)NR_{46}R_{47}$, $-OC(O)OR_{48}$, et $-C(O)R_{49}$.

Avantageusement, Ar' représente un $(C_5$-$C_{10})$aryle, plus particulièrement un phényle, substitué par trois atomes d'iode et/ou de brome, de préférence d'iode, et éventuellement deux groupements choisis parmi $(C_1$-$C_{10})$alkyle, $-NR_{32}R_{33}$, $-NR_{34}C(O)R_{35}$, $-C(O)OR_{36}$, $-OR_{37}$, -

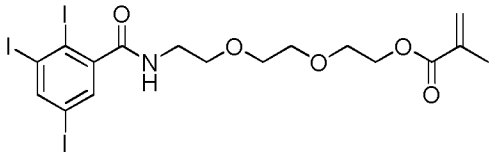
$OC(O)R_{38}$, $-C(O)NR_{39}R_{40}$, $-OC(O)NR_{41}R_{42}$, $-NR_{43}C(O)OR_{44}$, $-NR_{45}C(O)NR_{46}R_{47}$, $-OC(O)OR_{48}$, et $-C(O)R_{49}$.

Avantageusement, Ar' représente un phényle substitué par trois atomes d'iode et/ou de brome, de préférence d'iode, et éventuellement deux groupements choisis parmi ($C_1$-$C_{10}$)alkyle, $-NR_{32}R_{33}$, $-NR_{34}C(O)R_{35}$, $-C(O)OR_{36}$, $-OR_{37}$, $-OC(O)R_{38}$, $-C(O)NR_{39}R_{40}$, $-OC(O)NR_{41}R_{42}$, $-NR_{43}C(O)OR_{44}$, $-NR_{45}C(O)NR_{46}R_{47}$, $-OC(O)OR_{48}$, et $-C(O)R_{49}$, avantageusement parmi ($C_1$-$C_{10}$)alkyle, $-NR_{32}R_{33}$, $-NR_{34}C(O)R_{35}$, $-C(O)OR_{36}$, $-OR_{37}$, $-C(O)NR_{39}R_{40}$, $-NR_{43}C(O)OR_{44}$, $-NR_{45}C(O)NR_{46}R_{47}$, $-OC(O)OR_{48}$, et $-C(O)R_{49}$.

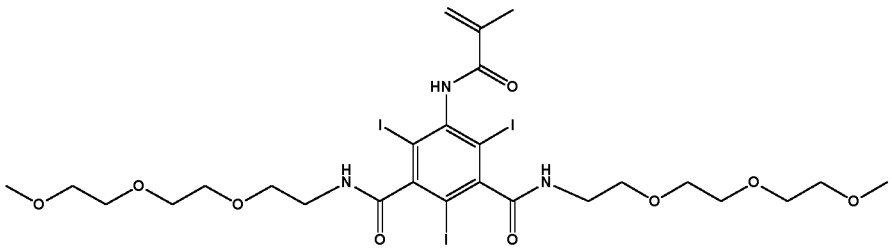
Avantageusement, le composé de formule générale (V) est choisi parmi les composés suivants :



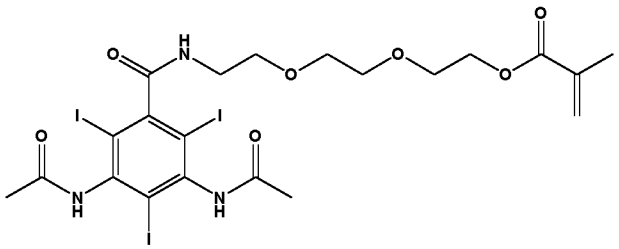
, (Va),



(Vb),



(Vc), et



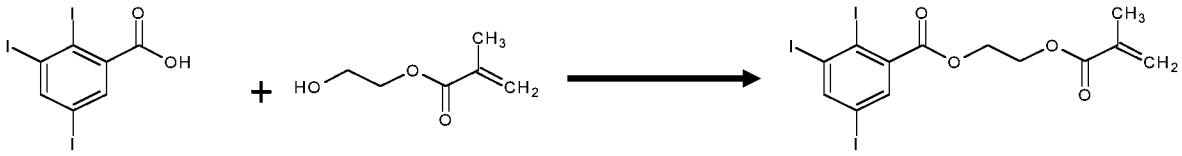
(Vd).

Dans le cadre de la présente invention, le composé de formule générale (V) tel que défini ci-dessus est avantageusement utilisé en tant que monomère halogéné radio-opaque. Ainsi, la présente invention a également pour objet l'utilisation du composé de formule générale (V) tel que défini ci-dessus en tant que monomère halogéné radio-opaque.

Les exemples qui suivent visent à illustrer la présente invention. Dans la suite, le mot « microsphère », qu'il soit au singulier ou au pluriel, sera le plus souvent abrégé par « MS ».

## EXEMPLES

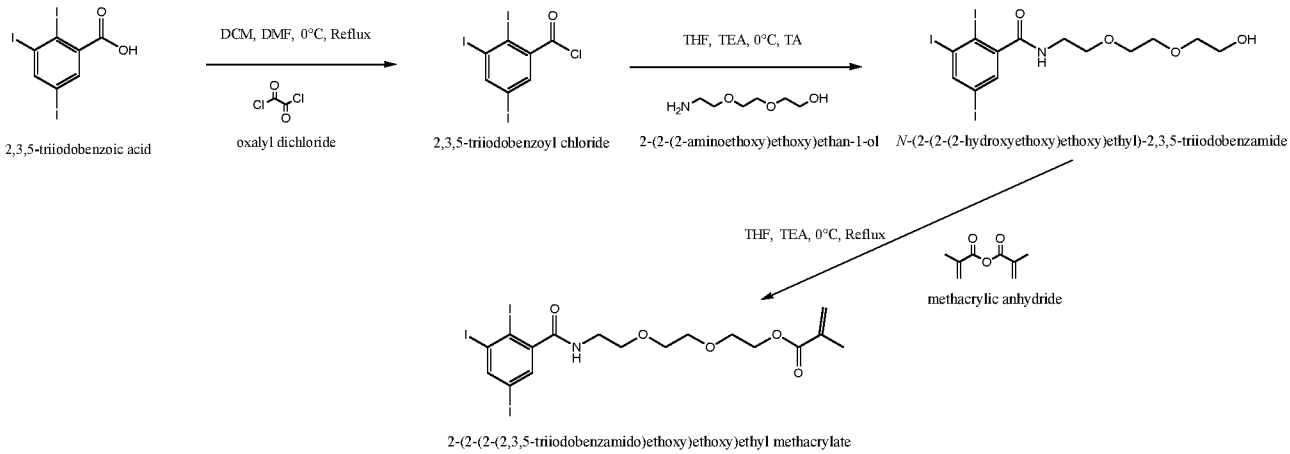
**Exemple 1a : synthèse d'un monomère tri-iodé, le 2-méthacryloyloxyéthyl (2,3,5-triiodobenzoate) (MAOETIB)**



40 g (80 mmol) d'acide 2,3,5-triiodobenzoique sont additionnés par petites portions sur une solution à 0°C d'éther di-éthylique (400 mL) contenant 11.46 g (88 mmol, 1,1 éq.) de 2-hydroxyéthyl méthacrylate, 18.17 g (88 mmol, 1,1 éq.) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide et 1.19 g (8 mmol, 0,1 éq.) de 4-pyrrolidinopyridine. La solution est mise sous agitation pendant une heure à 0°C puis pendant 18 h à 25°C. Le solide formé est filtré sur fritté et lavé avec de l'éther di-éthylique plusieurs fois. La solution d'éther est ensuite lavée avec une solution d'acide chlorhydrique (2N) puis avec une solution saturée de bicarbonate de soude. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif pour donner un solide orangé. Le produit brut est ensuite purifié sur gel de silice en éluant avec une solution d'éther de pétrole/acétate d'éthyle (9/1). Après évaporation du solvant, un solide orangeâtre est obtenu et re-purifié par recristallisation par diffusion lente dans un mélange d'acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole à 4°C pendant une nuit. Après filtration, lavages avec la solution froide et séchage sous vide, 31,1 g de pures paillettes blanches de MAOETIB sont obtenus (rendement = 64%).

$^1$H NMR ($CDCl_3$) 1.97 (s, 3H, $CH_3$), 4.57 and 4.48 (m, 4H, $OCH_2CH_2O$), 5.61 (s, 1H, olefinic), 6.16 (s, 1H, olefinic), 7.33 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

**Exemple 1b : synthèse d'un monomère tri-iodé, le 2-(2-(2-(2,3,5-triiodobenzamido)ethoxy)ethyl methacrylate (formule Vb)**




*Etape 1 :*

20.0 g (40.0 mmol) d'acide 2,3,5-triiodobenzoique sont solubilisés dans du dichlorométhane (60 mL), auxquels sont ajoutés du diméthylformamide (quelques gouttes). Le milieu réactionnel est ensuite placé sous argon et refroidi à une température de 0°C. 17.15 mL (200 mmol) de chlorure d'oxalyle sont ensuite ajoutés goutte à goutte sur une période de 5 à 10 min en maintenant la température du milieu réactionnel proche de 0°C. La solution est mise sous agitation jusqu'au retour à température ambiante puis chauffée à reflux (70°C) pendant 30 h. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous vide. Le solide obtenu est co-évaporé avec du dichlorométhane 3 à 4 fois, de façon à éliminer les traces de chlorure d'oxalyle encore présentes. On obtient un solide marron orangé. A cette étape, le produit n'est pas isolé et est directement engagé dans la suite de la synthèse.

*Etape 2 :*

13.44 g (90 mmol) de 2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethan-1-ol sont dissous dans 235 mL de tétrahydrofurane (THF) anhydre à 60°C. Le milieu est séché sous $MgSO_4$, filtré puis versé dans un tricol. 12.6 mL (90.4 mmol) de triéthylamine (TEA) sont ajoutés au milieu. Le milieu est ensuite placé sous argon puis refroidi à une température de 0°C. 20.74 g (40 mmol) de chloride 2,3,5-triiodobenzoyle sont solubilisés dans 60 mL de THF anhydre et ajoutés goutte à goutte sur une période de 5 minutes dans le milieu réactionnel, en maintenant une température proche de 0°C. La solution est mise sous agitation pendant 4 heures à 0°C puis une nuit à température ambiante (TA). Le milieu réactionnel est ensuite suspendu dans 1.8 L d'eau pendant une heure. Le mélange est versé dans une ampoule à décanter, et on ajoute 235 mL de dichlorométhane (DCM). On lave la phase aqueuse 3 fois avec 115 mL de DCM. Les

phases organiques sont réunies puis séchées sous $MgSO_4$. On évapore sous vide jusqu'à obtention d'une huile marron. On obtient 23.4 g de cette huile. Le rendement de cette étape est de 92.7%.

*Etape 3 :*

23.4 g (37 mmol) de N-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethyl)-2,3,5-triiodobenzamide sont dissous dans 235 mL de THF anhydre. 26 mL (186.5 mmol) de triéthylamine sont ajoutés au milieu. Le milieu réactionnel est refroidi à T=0°C. 27.5 mL (185.5 mmol) d'anhydride méthacrylate sont ajoutés goutte à goutte au milieu, en maintenant une température proche de 0°C. Le milieu est mis sous agitation pendant 3 heures à 0°C, puis à reflux (80°C) pendant une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite suspendu dans 1,5 L d'eau pendant une heure, puis mis à décanter. On ajoute 350 mL de DCM et on lave la phase aqueuse 3 fois avec du DCM (120 mL). Les phases organiques sont réunies puis séchées sous $MgSO_4$. Après évaporation sous vide, on récupère 32.64 g d'une huile marron. Le produit brut est ensuite purifié par puriFlash®, sur colonne de silice (330g, Si40-60), avec un mélange d'élution DCM/acétonitrile (9/1). Après évaporation du solvant, on obtient 11.31 g d'un solide blanc.

Le rendement total est de 40.4 %.

<u>Conditions de la méthode d'analyse HPLC-MS</u> :

Colonne BEH C18 n°516

$T_{four}$ = 30°C

Composition phase mobile : Eau-$HCO_2H$ 0.5 % (v/v) / MeCN

Gradient isocratique 55/45

Débit 0.7 mL/min.

Volume injecté = 1 µL

$\lambda$ = 235 nm

<u>Résultats</u> :

Temps de rétention : 2.2 min

Masse m/z : 699.89

Pureté UV : 82.3 %

$^1$H NMR (Acétone) 1.97 (s, 3H, $CH_3$), 2.93 (t, 2H, $NCH_2$), 3.57 (m, 10H, $CH_2OCH_2CH_2OCH_2$), 4.32 (t, 2H, $CH_2O$), 5.65 (s, 1H, olefinic), 6.15 (s, 1H, olefinic), 7.65 (d, 2H, benzyl et NH), 8.38 (d, 1H, benzyl).

**Exemple 2 : Synthèse par polymérisation en suspension directe de polymères contenant du MAOETIB selon l'invention sous forme de microsphères de taille 700-900 µm en faisant varier la concentration en monomères**

Une solution aqueuse d'alcool polyvinylique hydrolysé et de chlorure de sodium est versée dans un réacteur et chauffée à 50°C. La phase organique contenant le poly(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (m-PEGMA) (monomère hydrophile), le poly(éthylène glycol) diméthacrylate (PEGDMA) (réticulant), l'acide méthacrylique (AM ou MA) (monomère ionisable), le MAOETIB (monomère radio-opaque), l'hexanethiol (l'agent de transfert), le colorant violet (1-(4-((2-méthacryloxyéthyl)oxy)phénylamino)-anthraquinone) et l'AIBN (amorceur) dissous dans le toluène est ensuite introduite dans le réacteur. Une agitation est appliquée avec un agitateur de type hélice à la vitesse appropriée de manière à obtenir des gouttelettes de diamètre souhaité. La température est ensuite augmentée à 80°C et l'agitation est maintenue pendant 8 heures. Le mélange est ensuite filtré et les microsphères sont lavées à l'acétone puis à l'eau avant d'être tamisées puis autoclavées.

Le tableau 1 ci-dessous récapitule les paramètres principaux et la composition de la phase organique.

| | | | VizBeads 700-900 µm<br>Lots 4, 5 et 6 |
|---|---|---|---|
| Paramètres du procédé | O/W (huile/eau) rapport volumique | | 1/6 |
| | Volume total | | 980 mL |
| | Volume Phase organique | | 140 mL |
| | Vitesse d'agitation | | 100 TPM |
| | PVA (30-70 kDa) | | 0.25 % (massique par rapport à la phase aqueuse) |
| | NaCl | | 7 % (massique par rapport à la phase aqueuse) |
| Phase organique | Masse de monomère / masse de la phase organique (%) | | 35% (lot 6), 38% (lot 5) ou 40% (lot 4) en masse de la phase organique |
| | Hexanethiol | | 3 % en mole/ moles de m-PEGMA |
| | AIBN | | 1 % en mole / moles de fonction methacrylate |
| | Phase monomère | m-PEGMA | 64.96 % en mole/ moles total de monomères |
| | | PEGDMA | 5 % en mole/ moles total de monomères |
| | | AM | 10 % en mole/ moles total de monomères |
| | | MAOETIB | 20 % en mole/ moles total de monomères |
| | | Colorant | 0,04 % en mole / moles total de monomères |

**Tableau 1.**

**Exemple 3 : Synthèse par polymérisation en suspension directe de polymères contenant différentes concentrations en MAOETIB selon l'invention sous forme de microsphères**

Une solution aqueuse d'alcool polyvinylique hydrolysé et de chlorure de sodium est versée dans un réacteur et chauffée à 50°C. La phase organique contenant le poly(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (m-PEGMA) (monomère hydrophile), le poly(éthylène glycol) diméthacrylate (PEGDMA) (réticulant), l'acide méthacrylique (MA) (monomère ionisable), le MAOETIB (monomère radio-opaque), l'hexanethiol (l'agent de transfert), le colorant violet (1-(4-((2-méthacryloxyéthyl)oxy)phénylamino)-anthraquinone) et l'AIBN (amorceur) dissous dans le toluène est ensuite introduite dans le réacteur. Une agitation est

appliquée avec un agitateur de type hélice à la vitesse appropriée de manière à obtenir des gouttelettes de diamètre souhaité. La température est ensuite augmentée à 80°C et l'agitation est maintenue pendant 8 heures. Le mélange est ensuite filtré et les microsphères sont lavées à l'acétone puis à l'eau avant d'être tamisées puis autoclavées.

Le tableau 2 ci-dessous récapitule les paramètres principaux et la composition de la phase organique.

| | | | **100-300 µm Lot 13** | **500-700 µm Lots 16 et 19** | **700-900 µm Lot L6** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Paramètres du procédé** | O/W (huile/eau) rapport volumique | | 1/11 | 1/6 | 1/6 |
| | Volume total | | 460 mL | 460 mL | 490 mL |
| | Volume Phase organique | | 38 mL | 66 mL | 70 mL |
| | Vitesse d'agitation | | 180 TPM | 100 TPM | 100 TPM |
| | PVA (massique par rapport à la phase aqueuse) | | 13-23 kDa 0.5 % | 30 - 70 kDa 0.25% | 30-70 kDa 0.25 % |
| | NaCl(massique par rapport à la phase aqueuse) | | 3 % | 7% | 7 % |
| **Phase organique** | Masse monomère / masse de la phase organique (%) | | 56 % | 32% | 35 % |
| | monomères | m-PEGMA en mole/ moles total de monomères | 44,96 % | 64.96% (lot 19) 54.96% (lot 16) | 19.96 % |
| | | PEGDMA en mole/ moles total de monomères | 5 % | 5 % | 5 % |
| | | AM en mole/ moles total de monomères | 30% | 10% | 0 % |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | MAOETIB<br>en mole/ moles total de monomères | 20 % | 20% (lot 19)<br>30% (lot 16) | 75 % |
| | | Colorant<br>en mole / moles total de monomères | 0,04 % | 0.04 % | 0,04 % |
| | Agent de transfert | Hexanethiol<br>en mole/ moles de m-PEGMA | 3 % | 3 % | 3 % |
| | Amorceur | AIBN<br>en mole / moles de fonction methacrylate | 1 % | 1 % | 1 % |

**Tableau 2.**

**Exemple 4 : Synthèse par polymérisation en suspension directe de polymères contenant des USPIO selon l'invention sous forme de microsphères**

Une solution aqueuse d'alcool polyvinylique hydrolysé et de chlorure de sodium est versée dans un réacteur et chauffée à 50°C. La phase organique contenant le poly(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (m-PEGMA) (monomère hydrophile), le poly(éthylène glycol) diméthacrylate (PEGDMA) (réticulant), l'acide méthacrylique (MA) (monomère ionisable), le MAOETIB (monomère radio-opaque), l'hexanethiol (l'agent de transfert), le colorant violet (1-(4-((2-méthacryloxyéthyl)oxy)phénylamino)-anthraquinone), les USPIO et l'AIBN (amorceur) dissous dans le toluène est ensuite introduite dans le réacteur. Une agitation est appliquée avec un agitateur de type hélice à la vitesse appropriée de manière à obtenir des gouttelettes de diamètre souhaité. La température est ensuite augmentée à 80°C et l'agitation est maintenue pendant 8 heures. Le mélange est ensuite filtré et les microsphères sont lavées à l'acétone puis à l'eau avant d'être tamisées puis autoclavées.

Le tableau 3 ci-dessous récapitule les paramètres principaux et la composition de la phase organique.

| | | **100-300 µm Lots 21 à 26** |
|---|---|---|
| **Paramètres du procédé** | O/W (huile/eau) rapport volumique | 1/11 |
| | Volume total | 460mL |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Volume Phase organique | | 38 mL |
| | Vitesse d'agitation | | 180 RPM |
| | PVA (13-23 kDa) (massique par rapport à la phase aqueuse) | | 1 % |
| | NaCl (massique par rapport à la phase aqueuse) | | 3 % |
| Phase organique | Masse monomère / masse de la phase organique (%) | | 56 % |
| | monomères | m-PEGMA<br>en mole/ moles total de monomères | 44.96 % |
| | | PEGDMA<br>en mole/ moles total de monomères | 5 % |
| | | AM<br>en mole/ moles total de monomères | 30% |
| | | MAOETIB<br>en mole/ moles total de monomères | 20% |
| | | Colorant<br>en mole / moles total de monomères | 0,04 % |
| | Particules visibles en IRM | USPIO (10, 20 ou 30 nm)<br>En volume / à la phase organique | 0,1 %<br>ou 0,5 %<br>ou 1% |
| | Agent de transfert | Hexanethiol<br>en mole/ moles de PEGma | 3 % |
| | Amorceur | AIBN<br>en mole / moles de fonction methacrylate | 1 % |

**Tableau 3**

**Exemple 5 : Synthèse par polymérisation en suspension directe de polymères selon l'invention contenant du MAOETIB et ne comprenant pas d'acide méthacrylique (AM), sous forme de microsphères de taille 300 - 500 µm et 700 - 900 µm**

Une solution aqueuse d'alcool polyvinylique hydrolysé et de chlorure de sodium est versée dans un réacteur et chauffée à 50°C. La phase organique contenant le poly(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (m-PEGMA) (monomère hydrophile), le poly(éthylène glycol) diméthacrylate (PEGDMA) (réticulant), le MAOETIB (monomère radio-opaque), l'hexanethiol (l'agent de transfert), le colorant violet (1-(4-((2-méthacryloxyéthyl)oxy)phénylamino)-anthraquinone) et l'AIBN (amorceur) dissous dans le

toluène est ensuite introduite dans le réacteur. Une agitation est appliquée avec un agitateur de type hélice à la vitesse appropriée de manière à obtenir des gouttelettes de diamètre souhaité. La température est ensuite augmentée à 80°C et l'agitation est maintenue pendant 8 heures. Le mélange est ensuite filtré et les microsphères sont lavées à l'acétone puis à l'eau avant d'être tamisées puis autoclavées. Deux fractions sont récupérées, des microsphères de taille 300 - 500 µm et des microsphères de taille 500 - 700 µm.

Le tableau 4 ci-dessous récapitule les paramètres principaux et la composition de la phase organique.

| | | | Microsphères 300-500 µm Lot L1 | Microsphères 500-700 µm Lot L1Bis |
|---|---|---|---|---|
| Paramètres du procédé | O/W (huile/eau) rapport volumique | | 1/6 | 1/6 |
| | Volume total | | 550 mL | 550 mL |
| | Volume Phase organique | | 79 mL | 79 mL |
| | Vitesse d'agitation | | 105 TPM | 105 TPM |
| | PVA (30-70 kDa) | | 0.25 % (massique par rapport à la phase aqueuse) | 0.25 % (massique par rapport à la phase aqueuse) |
| | NaCl | | 7 % (massique par rapport à la phase aqueuse) | 7 % (massique par rapport à la phase aqueuse) |
| Phase organique | Masse de monomère / masse de la phase organique (%) | | 35% en masse de la phase organique | 35% en masse de la phase organique |
| | Hexanethiol | | 3 % en mole/ moles de m-PEGMA | 3 % en mole/ moles de m-PEGMA |
| | AIBN | | 1 % en mole / moles de fonction methacrylate | 1 % en mole / moles de fonction methacrylate |
| | Phase monomère | m-PEGMA | 74.96 % en mole/ moles total de monomères | 74.96 % en mole/ moles total de monomères |
| | | PEGDMA | 5 % en mole/ moles total de monomères | 5 % en mole/ moles total de monomères |
| | | AM | 0 % en mole/ moles total de monomères | 0 % en mole/ moles total de monomères |
| | | MAOETIB | 20 % en mole/ moles total de monomères | 20 % en mole/ moles total de monomères |
| | | Colorant | 0,04 % en mole / moles total de monomères | 0,04 % en mole / moles total de monomères |

**Tableau 4.**

***Caractérisations :***

L'extrait sec (poids sec) est réalisé de la manière suivante : 1 ml de MS sédimentées est placé dans un flacon Eppendorf de 5 ml, congelé à -80°C et lyophilisé par un lyophilisateur (Heto PowerDry® LL 1500, Thermo Scientific) pendant la nuit. La masse des microsphères après lyophilisation est ensuite mesurée. La mesure a été effectuée pour trois

échantillons et la moyenne a été considérée comme la valeur finale de la masse sèche des MS.

Le diamètre moyen est mesuré par analyse d'images de microscopie sur 2000 microsphères (Morphologi 4, Malvern).

Le test d'injectabilité dans des microcathéters est réalisé avec 1 mL de sédiment de microsphères préalablement mis en suspension dans 10 mL de milieu de contraste iodé (70% de Optiray® 300, Guerbet, 30% de sérum physiologique). Une suspension homogène de microsphères dans une seringue de 3 mL est ensuite injectée dans le microcathéter. Les microcathéters, dont le fournisseur est la société Terumo, ont été choisis tel que leur diamètre interne soit juste légèrement supérieur au diamètre moyen des microsphères. La résistance ressentie pendant l'injection des microsphères dans le microcathéter est enregistrée (Tableau 4Bis). Un blocage au cours de l'injection signifierait un échec de l'injection. Après l'injection, les microsphères sont observées au microscope dans le but de vérifier si les microsphères retrouvent leur forme sphérique.

***Résultats :***

| Lots | Taille | Poids sec par mL de sédiment humide (mg/mL) | Diamètre moyen (µm) | Injectabilité |
|---|---|---|---|---|
| **Lot L1** | 300-500 | 185 | 403 ± 39 | Progreat® 2.0 Fr (DI(1) = 490 µm) : pas de blocage, très faible résistance |
| **Lot L1bis** | 500-700 | 149 | 615 ± 46 | Progreat® 2.7 Fr (DI(1) = 650 µm) : pas de blocage, très faible résistance |

**Tableau 4Bis.**

**Exemple 6 : Autres synthèses par polymérisation en suspension directe de polymères selon l'invention sous forme de microsphères**

Une solution aqueuse d'alcool polyvinylique hydrolysé et de chlorure de sodium est versée dans un réacteur et chauffée à 50°C. La phase organique contenant le monomère hydrophile principal, le réticulant, le monomère radio-opaque, éventuellement le monomère ionisable, l'agent de transfert, le colorant violet (1-(4-((2-méthacryloxyéthyl)oxy)phénylamino)-anthraquinone) et l'AIBN (amorceur) dissous dans le toluène est ensuite introduite dans le réacteur. Une agitation est appliquée avec un agitateur de type hélice à la vitesse appropriée de manière à obtenir des gouttelettes de diamètre souhaité. La température est ensuite augmentée à 80°C et l'agitation est

maintenue pendant 8 heures. Le mélange est ensuite filtré et les microsphères sont lavées à l'acétone puis à l'eau avant d'être tamisées puis autoclavées.

Le tableau 5 ci-dessous récapitule les paramètres principaux et la composition de la phase organique.

| | | | Microsphères 700-900 µm Lot L2 | Microsphères 500-700 µm Lot L4 |
|---|---|---|---|---|
| Paramètres du procédé | O/W (huile/eau) rapport volumique | | 1/6 | 1/6 |
| | Volume total | | 490 mL | 490 mL |
| | Volume Phase organique | | 60 mL | 60 mL |
| | Vitesse d'agitation | | 105 TPM | 105 TPM |
| | PVA (30-70 kDa) | | 0.25 % (massique par rapport à la phase aqueuse) | 0.25 % (massique par rapport à la phase aqueuse) |
| | NaCl | | 7 % (massique par rapport à la phase aqueuse) | 7 % (massique par rapport à la phase aqueuse) |
| Phase organique | Masse de monomère / masse de la phase organique (%) | | 35 % en masse de la phase organique | 35 % en masse de la phase organique |
| | Agent de transfert | | Hexanethiol 3 % en mole/ moles de monomère hydrophile | Bromotrichloromethane 3 % en mole/ moles de monomère hydrophile |
| | AIBN | | 1 % en mole / moles de fonction methacrylate | 1 % en mole / moles de fonction methacrylate |
| | Phase monomère | Monomère hydrophile | N-vinylpyrrolidone 64.96 % en mole/ moles total de monomères | PEGMA 64.96 % en mole/ moles total de monomères |
| | | Réticulant | PEG diacrylate (700 Da) 5 % en mole/ moles total de monomères | PEGDMA 5 % en mole/ moles total de monomères |
| | | Monomère ionisable | Acide méthacrylique 10 % en mole/ moles total de monomères | Acide méthacrylique 10 % en mole/ moles total de monomères |
| | | Monomère radiopaque | MAOETIB 20 % en mole/ moles total de monomères | Composé de l'Exemple 1b) (de formule (Vb)) 20 % en mole/ moles total de monomères |
| | | Colorant | 0,04 % en mole / moles total de monomères | 0,04 % en mole / moles total de monomères |

**Tableau 5.**

Les diamètres moyens des microsphères des lots L2 et L4 sont respectivement de 731 +/-53 et 652 +/-39.

**Exemple 7 : Synthèse par polymérisation en suspension directe de polymères contenant différentes concentrations en agent de transfert selon l'invention sous forme de microsphères**

Une solution aqueuse d'alcool polyvinylique hydrolysé et de chlorure de sodium est versée dans un réacteur et chauffée à 50°C. La phase organique contenant le poly(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (m-PEGMA) (monomère hydrophile), le poly(éthylène glycol) diméthacrylate (PEGDMA) (réticulant), l'acide méthacrylique (MA) (monomère ionisable), le MAOETIB (monomère radio-opaque), l'hexanethiol (l'agent de transfert), le colorant violet (1-(4-((2-méthacryloxyéthyl)oxy)phénylamino)-anthraquinone) et l'AIBN (amorceur) dissous dans le toluène est ensuite introduite dans le réacteur. Une agitation est appliquée avec un agitateur de type hélice à la vitesse appropriée de manière à obtenir des gouttelettes de diamètre souhaité. La température est ensuite augmentée à 80°C et l'agitation est maintenue pendant 8 heures. Le mélange est ensuite filtré et les microsphères sont lavées à l'acétone puis à l'eau avant d'être tamisées puis autoclavées.

Le tableau 6 ci-dessous récapitule les paramètres principaux et la composition de la phase organique.

| | | | **700-900 µm Lot L5** |
|---|---|---|---|
| **Paramètres du procédé** | O/W (huile/eau) rapport volumique | | 1/6 |
| | Volume total | | 490 mL |
| | Volume Phase organique | | 70 mL |
| | Vitesse d'agitation | | 105 TPM |
| | PVA (massique par rapport à la phase aqueuse) | | 30 - 70 kDa 0.25% |
| | NaCl(massique par rapport à la phase aqueuse) | | 7% |
| **Phase organique** | Masse monomère / masse de la phase organique (%) | | 35% |
| | monomères | m-PEGMA en mole/ moles total de monomères | 74.96% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | PEGDMA<br>en mole/ moles total de monomères | 5 % |
| | | AM<br>en mole/ moles total de monomères | 10% |
| | | MAOETIB<br>en mole/ moles total de monomères | 20% |
| | | Colorant<br>en mole / moles total de monomères | 0.04 % |
| | Agent de transfert | Hexanethiol<br>en mole/ moles de m-PEGMA | 15 % |
| | Amorceur | AIBN<br>en mole / moles de fonction methacrylate | 1 % |

**Tableau 6.**

***Caractérisations :***

La caractérisation est effectuée de la même manière que dans l'exemple 5 et les résultats sont regroupés dans le tableau 6bis.

Résultats :

| **Lots** | **Agent de transfert** | **Ratio masse monomère / masse de la phase organique (%)** | **MAOETIB (%)** | **AM (%)** | **Poids sec par mL de sédiment humide (mg/mL)** | **Diamètre moyen (µm)** | **Injectabilité dans un microcathéter Progreat® 2.8 (DI(1) = 700 µm)** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Lot 3** | 0 | 35 | 20 | 10 | 231 | 803 | Blocage |
| **Lot 6** | 3% | 35 | 20 | 10 | 135 | 895 | Pas de blocage. Faible résistance |
| **Lot L5** | 15% | 35 | 20 | 10 | Pas de microsphères formées | | |

**Tableau 6bis.**

Par ces résultats est ainsi démontré l'effet de l'ajout d'un agent de transfert sur l'injectabilité des microsphères et l'intérêt de la gamme de concentrations choisies. Une quantité d'agent de transfert nettement au-dessus de cette gamme ne permet pas l'obtention de microsphères.

**Exemple 8 : Synthèse par polymérisation en suspension directe de polymères contenant le composé de l'exemple 1b) (de formule (Vb)) en tant que monomère halogéné radiopaque selon l'invention sous forme de microsphères**

Une solution aqueuse d'alcool polyvinylique hydrolysé et de chlorure de sodium est versée dans un réacteur et chauffée à 50°C. La phase organique contenant le poly(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (m-PEGMA) (monomère hydrophile), le poly(éthylène glycol) diméthacrylate (PEGDMA) (réticulant), l'acide méthacrylique (MA) (monomère ionisable), le composé de l'exemple 1b) (monomère radio-opaque), le bromotrichlorométhane (l'agent de transfert), le colorant violet (1-(4-((2-méthacryloxyéthyl)oxy)phénylamino)-anthraquinone) et l'AIBN (amorceur) dissous dans le toluène est ensuite introduite dans le réacteur. Une agitation est appliquée avec un agitateur de type hélice à la vitesse appropriée de manière à obtenir des gouttelettes de diamètre souhaité. La température est ensuite augmentée à 80°C et l'agitation est maintenue pendant 8 heures. Le mélange est ensuite filtré et les microsphères sont lavées à l'acétone puis à l'eau avant d'être tamisées puis autoclavées.

Le tableau 7 ci-dessous récapitule les paramètres principaux et la composition de la phase organique.

| | | | **500-700 µm Lot L4** |
|---|---|---|---|
| **Paramètres du procédé** | O/W (huile/eau) rapport volumique | | 1/6 |
| | Volume total | | 490 mL |
| | Volume Phase organique | | 70 mL |
| | Vitesse d'agitation | | 105 TPM |
| | PVA (massique par rapport à la phase aqueuse) | | 30 - 70 kDa 0.25% |
| | NaCl(massique par rapport à la phase aqueuse) | | 7% |
| **Phase organique** | Masse monomère / masse de la phase organique (%) | | 35% |
| | monomères | m-PEGMA en mole/ moles total de monomères | 64.96% |
| | | PEGDMA en mole/ moles total de monomères | 5 % |
| | | AM en mole/ moles total de monomères | 10% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | Molécule de l'exemple 1b)<br>en mole/ moles total de monomères | 20% |
| | | Colorant<br>en mole / moles total de monomères | 0.04 % |
| | Agent de transfert | Bromotrichloromethane<br>en mole/ moles de m-PEGMA | 3 % |
| | Amorceur | AIBN<br>en mole / moles de fonction methacrylate | 1 % |

**Tableau 7.**

**Exemple 9 : Effet de l'agent de transfert sur l'injectabilité de microsphères de 700-900 µm comprenant des polymères selon l'invention dans un microcathéter**

Les microsphères sont préparées comme indiqué dans l'exemple 2 pour les lots 4, 5, 6 et L6. Les lots 1, 2 et 3 sont synthétisés de manière équivalente mais sans ajout d'agent de transfert. L'injectabilité dans un microcathéter (Progreat® 2.8 Fr, Terumo, diamètre interne de 700 µm) est faite sur 1 mL de sédiment de microsphères préalablement mis en suspension dans 10 mL de milieu de contraste iodé (70% de Iopamiron® 300, Bracco, 30% de sérum physiologique ou pour le lot L6 : 70% de l'Optiray® 300, Guerbet, 30% de sérum physiologique). Une suspension homogène de microsphères dans une seringue de 3 mL est ensuite injectée dans le microcathéter. Le diamètre moyen des microsphères a été choisi supérieur au diamètre interne du cathéter, de façon à démontrer la souplesse des microsphères. La résistance ressentie pendant l'injection des microsphères dans le microcathéter est enregistrée (Tableau 8). Un blocage au cours de l'injection signifie un échec de l'injection. Après l'injection, les microsphères sont observées au microscope dans le but de vérifier si les microsphères retrouvent leur forme sphérique.

| Lots | Agent de transfert | Ratio (%) masse monomère / masse de la phase organique | % MAOETIB | Poids sec par mL de sédiment humide (mg/mL) | Diamètre moyen (µm) | Injectabilité dans PG2.8 ($DI^{(1)}$ = 700 µm) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Lot1** | Non | 40 | 20 | 231-235 | 770 | Blocage |
| **Lot2** | Non | 38 | 20 | 236 | 781 | Blocage |
| **Lot3** | Non | 35 | 20 | 233 | 831 | Blocage |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Lot4** | Oui | 40 | 20 | 155 | 857 | Pas de blocage. Faible résistance |
| **Lot5** | Oui | 38 | 20 | 158 | 827 | Pas de blocage. Faible résistance |
| **Lot6** | Oui | 35 | 20 | 135 | 895 | Pas de blocage. Faible résistance |
| **Lot L6 (sans AM)** | Oui | 35 | 75 | 831 | 293* | **Non injectable**** |

*(1)DI = diamètre interne du microcathéter*

** En raison de la forte proportion du MAOETIB, le gel des MS est trop hydrophobe pour gonfler et atteindre la taille souhaitée.*

*** Les microsphères sont collantes et s'agrègent, empêchant une bonne injection.*

**Tableau 8. Injectabilité des microsphères 700-900 µm comprenant des polymères selon l'invention dans un microcathéter**

Après l'injection, les microsphères préparées avec l'agent de transfert selon l'invention conservent leur forme sphérique et ne sont pas cassées.

En l'absence d'agent de transfert, les microsphères bloquent le microcathéter.

En présence de l'agent de transfert, les microsphères comprenant des polymères selon l'invention sont facilement injectables, c'est-à-dire qu'elles ne présentent qu'une faible résistance à l'injection et ne bloquent pas le microcathéter.

**Exemple 10 : Visibilité aux rayons X *in vivo* des microsphères selon l'invention**

La visibilité des microsphères selon l'exemple 3 implantées en sous-cutanée chez le lapin est analysée 3 mois après l'implantation. Les animaux (n = 2) sont euthanasiés, le dos est rasé et une aiguille de 26G est placée dans la peau au point d'injection des microsphères pour servir de repère. Une unité mobile fluoroscopique / radiographique (GE Healthcare - OEC 9900 Elite) sert à prendre des clichés du dos des animaux (énergie du faisceau de rayons X de 63kV, intensité de 1,3 mA). La quantification de la radio-opacité en unités Hounsfield (HU) a été réalisée au moyen du logiciel ANALYZE 11.0 (Tableau 9).

| Lots | Diamètre (µm) | Radio-opacité | Nombre d'unités Hounsfield (HU) | Visibilité des microsphères (MS) par comparaison avec la radio-opacité de la côte la plus proche |
|---|---|---|---|---|
| **Embosphere®** | 500-700 | Non | NA | Non visible |
| **Lot 13** | 100-300 | Oui | 1950 | Visibilité égale entre les MS et la côte |
| **Lot 16** | 500-700 | Oui | 2200 | Visibilité égale entre les MS et la côte |
| **Lot 19** | 500-700 | Oui | 1500 | Visibilité inférieure à la radio-opacité de la côte |

**Tableau 9 : Visualisation aux rayons X des microsphères injectées dans la peau de lapin**

Les microsphères radio-opaques implantées dans le derme de la peau de lapin sont visibles aux rayons X (Tableau 9). L'intensité des microsphères est proche de celle observée pour les côtes des animaux. Les microsphères sans iode (Embosphère®) ne sont pas visibles aux rayons X.

**Exemple 11 : Chargement et libération de principes actifs sur les microsphères radio-opaques selon l'invention**

Les essais de chargement et la libération contrôlée de médicaments anti-cancéreux ont été réalisés sur des microsphères radio-opaques de 100-300 µm stérilisées par autoclavage et comprenant ou non un monomère ionisé ou ionisable comme l'acide méthacrylique.

Les microsphères avec acide méthacrylique sont des microsphères du lot 13 dont la composition est donnée dans l'Exemple 3. Les microsphères sans acide méthacrylique ont la même composition que les microsphères des lots L1 et L1Bis décrites dans l'Exemple 5.

**Chargement de doxorubicine** : l'objectif de chargement est de 37,5 mg de doxorubicine par mL de microsphères. Pour cela, 3,8 mL de doxorubicine-HCl (Adriblastine®, Pfizer) en solution dans l'eau à 2,5 mg/mL sont ajoutés à 250 µL de sédiment humide de microsphères. Après mélange par inversion, la suspension est complétée à 6 mM de bicarbonate de sodium (Lavoisier). Le chargement est réalisé à température ambiante et sous agitation pendant une heure. La mesure de la quantité résiduelle de doxorubicine

(absorbance à 490 nm) présente dans les surnageants sert à déterminer la quantité de médicament chargée sur les microsphères.

Pour l'étude de la libération de la doxorubicine des microsphères, les sédiments sont lavés dans 10 mL d'eau, avant l'addition de 50 mL de tampon 50 mM Tris-HCl, 0,9 % NaCl, pH 7.4. L'incubation se déroule à 37°C sous agitation. La libération de la doxorubicine est mesurée à différents temps à 490 nm.

**Chargement d'irinotécan** : l'objectif de chargement est de 50 mg d'irinotécan par mL de microsphères. Les sédiments des microsphères radio-opaques sont incubés pendant 30 minutes dans un excès de bicarbonate de sodium (1,4%, Lavoisier) sans être agitées. Ensuite, le surnageant est éliminé, et 625 µL de solution d'irinotécan à 20 mg/mL (Campto, Pfizer) sont ajoutés. Après 30 minutes, la mesure de la quantité résiduelle d'irinotécan (absorbance à 370 nm) dans le surnageant sert à déterminer la quantité chargée sur les microsphères.

Pour l'étude de la libération de l'irinotécan, les microsphères sont lavées dans 10 mL d'eau, puis 50 mL de PBS (10 mM $Na_2HPO_4$, 1,8 mM $KH_2PO_4$, 138 mM NaCl, 2,7 mM KCl, pH 7,4) équilibré à 37°C sont ajoutés. La libération du médicament dans le temps est mesurée par la lecture de l'absorbance à 370 nm.

**Chargement de sunitinib** : Les sédiments des microsphères radio-opaques sont incubés pendant 1 h à température ambiante dans 10 mL de sunitinib sous forme de malate (LC laboratories) à 1 mg/mL dans l'eau. La concentration finale en bicarbonate de sodium est de 4 mM. Après 1 h d'agitation sur une roue, la mesure de la quantité résiduelle de sunitinib (absorbance à 405 nm) dans le surnageant sert à déterminer la quantité chargée sur les microsphères.

Pour l'étude de la libération du sunitinib, les microsphères sont lavées dans 10 mL d'eau, puis 50 mL de PBS équilibré à 37°C sont ajoutés. La libération du médicament dans le temps est mesurée par la lecture de l'absorbance à 405 nm.

**Chargement de vandétanib** : Les sédiments des microsphères radio-opaques sont incubés pendant 2 h à température ambiante dans 10 mL d'un mélange eau /DMSO (1/1) contenant 5 mg de vandétanib (LC Laboratories). La quantité résiduelle de vandétanib dans les surnageants est mesurée à 254 nm afin de calculer la quantité chargée sur les microsphères.

Pour l'étude de la libération du vandétanib, les microsphères sont lavées dans 10 mL d'eau, puis 50 mL de PBS équilibré à 37°C sont ajoutés. La libération du médicament dans le temps est mesurée par la lecture de l'absorbance à 254 nm.

| | | | | Libération *in vitro* (37°C, 150 rpm) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Médicaments anti-cancéreux** | **Chargement (mg de médicament /mL de sédiment humide)** | **% d'élution à 1 h** | **Temps pour 50 % de libération** | **Temps pour une libération complète** |
| **Sans acide méthacrylique** | Doxorubicine | 29,8 | ND | ND | ND |
| **Avec acide méthacrylique** | Doxorubicine | 36,8 | 26 | 1 jour | 1 semaine |
| | Irinotécan | 46 | 50 | 1 h | 1 jour |
| | Sunitinib | 37 | 12 | 6 jours | > 15 jours |
| | Vandétanib | 11 | 17 | 2 jours | 15 jours |

**Tableau 10. Chargement des anti-cancéreux sur les microsphères radio-opaques et leur libération in vitro**

Le chargement de différents médicaments anti-cancéreux (médicaments cytotoxiques et anti-angiogéniques) est possible sur les microsphères radio-opaques de diamètre 100-300 µm. Le chargement des médicaments sur les microsphères est rapide (moins de 2 h).
L'élution dans le PBS dépend des médicaments chargés. La libération de l'irinotécan est rapide (50 % en 1 h), la libération de la doxorubicine, du sunitinib et du vandétanib est plus lente, elle s'étale sur plusieurs jours.

L'efficacité de chargement est calculée selon l'équation suivante :

$$LC\ (mg\ de\ drug/mL\ de\ MS) = \frac{m_{Drug\ intiale} - C_{Drug_sur} * V_{sur}}{V_{MS}}$$

$$LE\ (en\ \%) = \frac{LC}{m_{drug\ intiale}}$$

*LC : Capacité de chargement*
*LE : Efficacité de chargement*
*MDrug initiale : Quantité de médicament solubilisée*
*CDrug_sur : Concentration du médicament dans le surnageant après chargement*
*Vsur : Volume du surnageant*

*VMS : Volume de microsphères*

L'efficacité de chargement sans acide méthacrylique est de 83,5%, comparée à 99,7 % en présence de 20 % d'acide méthacrylique. Les études réalisées montrent que l'efficacité de chargement est moins importante pour les microsphères sans acide méthacrylique que pour celles comprenant de l'acide méthacrylique.

La capacité des microsphères sans monomère ionisable à charger de la doxorubicine s'explique par l'établissement de *liaisons* hydrophobes ou de van der Waals. En présence de monomère ionisable, outre ces liaisons, la doxorubicine se charge par liaisons électrostatiques. Les cinétiques et les capacités de chargement en sont ainsi améliorées.

**Exemple 12 : Modification du signal en IRM *in vitro* des microsphères selon l'invention chargées en USPIO : mesure du T2**

Les microsphères selon l'exemple 4 ont été mises en suspension dans un gel d'agarose à 2% 50/50 vol/vol. Les inserts de microsphères ont été inclus dans une plaque de gel d'agarose à 2%. La plaque a été imagée à l'aide d'une IRM 1,5 T (Phillips). La séquence utilisée pour cette imagerie est la suivante : Séquence T2 : TR = 2 000 ms, TE de 10 ms à 310 ms pas de 20 ms. Voxel = 0,5*0,5*2 mm, traitement sous Matlab pour obtenir le T2. La taille des voxels est de 0,5*0,5*1 mm. Le FOV (Field of View) est de 150*150 mm.

| Lot 21<br>100-300 µm<br>0.1% USPIOs 30 nm | Lot 22<br>100-300 µm<br>0.5% USPIOs 30 nm | Lot 23<br>100-300 µm<br>1% USPIOs 30 nm |
|---|---|---|
| T2 =130 ms | T2 =111,7 ms | T2 =97,06 ms |

**Tableau 11a** : comparaison de microsphères chargées avec des quantités croissantes d'USPIOs

| Lot 24<br>100-300 µm<br>1% USPIOs 10 nm | Lot 25<br>100-300 µm<br>1% USPIOs 20 nm | Lot 26<br>100-300 µm<br>1% USPIOs 30 nm |
|---|---|---|
| T2 =77,4 ms | T2 =94.94 ms | T2 =97,06 ms |

**Tableau 11b** : comparaison de microsphères chargées en USPIOs de 10, 20 ou 30 nm

**Tableau 11. Mesure en IRM du T2 des microsphères**

La baisse d'intensité du signal est concordante avec l'effet T2 des USPIOs. L'intensité du signal croit avec la quantité d'USPIO des microsphères. Elle croit aussi avec la diminution de taille des USPIOs (de 30 nm à 10 nm).

## REVENDICATIONS

1. Polymère comprenant une matrice réticulée, ladite matrice étant à base d'au moins :

a) 20 % à 90 % de monomère hydrophile choisi parmi la N-vinylpyrrolidone, et un monomère de formule (I) suivante :

$$(CH_2=CR_1)\text{-}CO\text{-}D \quad (I)$$

dans laquelle :

- D représente O-Z ou NH-Z, Z représentant $(C_1\text{-}C_6)$alkyle, $\text{-}(CR_2R_3)_m\text{-}CH_3$, $\text{-}(CH_2\text{-}CH_2\text{-}O)_m\text{-}H$, $\text{-}(CH_2\text{-}CH_2\text{-}O)_m\text{-}CH_3$, $\text{-}C(R_4OH)_m$ ou $\text{-}(CH_2)_m\text{-}NR_5R_6$ avec m représentant un nombre entier de 1 à 30 ;
- $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ et $R_6$ représentent, indépendamment les uns des autres, H ou un $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ;

b) 5 % à 50 % de monomère radio-opaque halogéné de formule générale (II) suivante :

$$(CH_2=CR_7)\text{-}CO\text{-}Y \quad (II)$$

dans laquelle

- Y représente O-W, $(O\text{-}R_8)_p\text{-}W$, $(NH\text{-}R_8)_p\text{-}W$ ou NH-W, W représentant Ar, L-Ar, et p étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 4 dans laquelle :
- Ar représente un groupement $(C_5\text{-}C_{36})$aryle ou $(C_5\text{-}C_{36})$hétéroaryle, ledit groupement étant substitué par un, deux ou trois atome(s) d'iode et/ou de brome, et éventuellement substitué par un à quatre, de préférence deux ou trois, groupements choisis parmi $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, $\text{-}NR_aR_b$, $\text{-}NR_cCOR_d$, $\text{-}COOR_e$, $\text{-}OR_f$, $\text{-}OCOR_g$, $\text{-}CONR_hR_i$, $\text{-}OCONR_jR_k$, $\text{-}NR_lCOOR_o\text{-}$, $\text{-}NR_rCONR_sR_t$, $\text{-}OCOOR_u$, et $\text{-}COR_v$ ;
- L représente $\text{-}(CH_2)_n\text{-}$, $\text{-}(HCCH)_n\text{-}$, -O-, -S-, -SO-, $\text{-}SO_2\text{-}$, $\text{-}OSO_2\text{-}$, $\text{-}NR_9\text{-}$, -CO-, -COO-, -OCO-, -OCOO-, $\text{-}CONR_{10}\text{-}$, $\text{-}NR_{11}CO\text{-}$, $\text{-}OCONR_{12}\text{-}$, $\text{-}NR_{13}COO\text{-}$ ou $\text{-}NR_{14}CONR_{15}\text{-}$, n étant un nombre entier de 1 à 10 ;
- $R_9$ à $R_{15}$ et $R_a$ à $R_v$ représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, un $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, ledit $(C_1\text{-}C_{10})$ alkyle étant éventuellement substitué par 1 à 10 groupement(s) OH, ou un groupement $\text{-}(CH_2\text{-}CH_2\text{-}O)_q\text{-}R'$, R' étant un atome d'hydrogène ou un $\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyle et q étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 5 ;
- $R_7$ représente H ou un $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ;

- $R_8$ représente un groupement choisi parmi ($C_1$-$C_{36}$)alkylène, ($C_3$-$C_{36}$)cycloalkylène, ($C_2$-$C_{36}$)alcénylène, ($C_3$-$C_{36}$)cycloalcénylène, ($C_2$-$C_{36}$)alcynylène, ($C_3$-$C_{36}$)cycloalcynylène, ($C_5$-$C_{36}$)arylène et ($C_5$-$C_{36}$)hétéroarylène,

c) 1 % à 15 % de réticulant hydrophile non biodégradable linéaire ou ramifié et présentant des groupes ($CH_2$=($CR_{16}$))- à chacune de ses extrémités, chaque $R_{16}$ représentant indépendamment H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle ; et

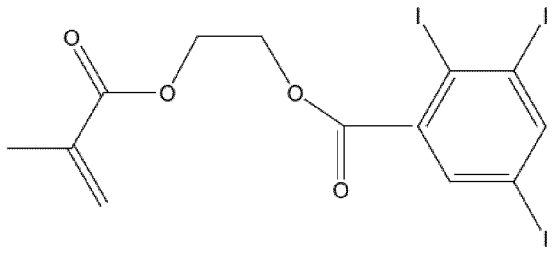
d) 0,1 % à 10% d'agent de transfert choisi parmi les halogénures d'alkyle et les thiols cycloaliphatiques ou aliphatiques ayant notamment de 2 à 24 atomes de carbone, et ayant éventuellement un autre groupe fonctionnel choisi parmi les groupes amino, hydroxy et carboxy,
les pourcentages des monomères a) à c) étant cités en mole par rapport au nombre de moles total de monomères et les pourcentages du composé d) étant cités en mole par rapport au nombre de moles du monomère hydrophile a).

2. Polymère selon la revendication 1, dans lequel ladite matrice est à base de monomère radio-opaque halogéné de formule générale (II) en une quantité supérieure à 7 % et inférieure ou égale à 50 %, avantageusement en une quantité supérieure à 10 % et inférieure ou égale à 50 %, avantageusement en une quantité supérieure à 15 % et inférieure ou égale à 50 %, plus avantageusement en une quantité supérieure à 15 % et inférieure ou égale à 35 %,et en particulier de 20 % à 30 % par Mole, par rapport au nombre de moles total de monomères .

3. Polymère selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le monomère hydrophile a) est choisi dans le groupe constitué de N-vinylpyrrolidone, alcool vinylique, 2-hydroxyéthylméthacrylate, acrylate de sec-butyle, acrylate de n-butyle, acrylate de t-butyle, méthacrylate de t-butyle, méthylméthacrylate, N-diméthylaminoéthyl(méthyl)acrylate, N,N-diméthylaminopropyl-(méth)acrylate, *t*-butylaminoéthyl(méthyl)acrylate, N,N-diéthylaminoacrylate, (méth)acrylate de poly(éthylène oxyde), (méth)acrylate de méthoxy poly(éthylène oxyde), (méth)acrylate de butoxy poly(éthylène oxyde), (méth)acrylate de poly(éthylène glycol), (méth)acrylate de méthoxy poly(éthylène glycol), (méth)acrylate de butoxy poly(éthylène glycol), méthyl éther méthacrylate de poly(éthylène glycol) et leurs mélanges, avantageusement le monomère a) est du méthyl éther méthacrylate de poly(éthylène glycol).

4. Polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le monomère radio-opaque est de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 1, dans laquelle Y représente O-$C_6H_4I$, O-$C_6H_3I_2$, O-$C_6H_2I_3$, NH-$C_6H_4I$, NH-$C_6H_3I_2$, NH-$C_6H_2I_3$, O-$CH_2$-$CH_2$-C(O)-$C_6H_4I$, O-$CH_2$-$CH_2$-O-C(O)-$C_6H_3I_2$, O-$CH_2$-$CH_2$-O-C(O)-$C_6H_2I_3$, NH-$CH_2$-$CH_2$-C(O)-$C_6H_4I$, NH-$CH_2$-$CH_2$-O-C(O)-$C_6H_3I_2$, NH-$CH_2$-$CH_2$-O-C(O)-$C_6H_2I_3$.

5. Polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel le monomère radio-opaque est le (tri-iodobenzoyl)oxo éthyl méthacrylate de formule (IIa) suivante :



(IIa).

6. Polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le réticulant hydrophile non biodégradable linéaire ou ramifié présente des groupes ($CH_2$=($CR_{16}$))CO- ou ($CH_2$=($CR_{16}$))CO-O- à ses au moins deux extrémités, chaque $R_{16}$ représentant indépendamment H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle.

7. Polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lequel l'agent de transfert est choisi parmi l'acide thioglycolique, le 2-mercaptoéthanol, le dodécanethiol, l'hexanethiol et leurs mélanges.

8. Polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel ladite matrice est en outre à base d'au moins un monomère ionisé ou ionisable de la formule (IV) suivante :

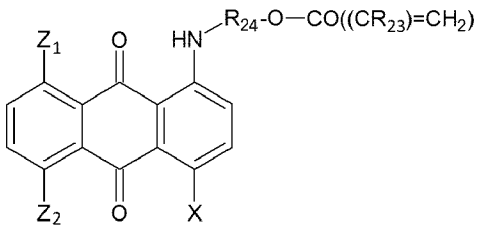
($CH_2$=$CR_{17}$)-M-E (IV)

dans laquelle :

- $R_{17}$ représente H ou un ($C_1$-$C_6$) alkyle ;

- M représente une liaison simple ou un radical divalent ayant de 1 à 20 atomes de carbone ;
- E représente un groupe chargé ou ionisable ayant 100 atomes au plus, E étant avantageusement choisi dans le groupe constitué de -COOH, $-COO^-$, $-SO_3H$, $-SO_3^-$, $-PO_4H_2$, $-PO_4H^-$, $-PO_4^{2-}$, $-NR_{18}R_{19}$, $-NR_{20}R_{21}R_{22}^+$,
- $R_{18}$, $R_{19}$, $R_{20}$, $R_{21}$ et $R_{22}$ représentent indépendamment les uns des autres H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle.

9. Polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel ladite matrice est en outre à base d'au moins un monomère coloré de formule générale (VI) suivante :




(VI),

dans laquelle,

- $Z_1$ et $Z_2$ représentent, indépendamment l'un de l'autre, H ou $OR_{25}$, $R_{25}$ représentant H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle, avantageusement $Z_1$ et $Z_2$ représentent H ;
- X représente H ou Cl, avantageusement H ;
- $R_{23}$ représente H ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle, avantageusement un ($C_1$-$C_6$)alkyle, en particulier un méthyle ; et
- $R_{24}$ représente un groupe choisi parmi ($C_1$-$C_6$)alkylène linéaire ou ramifié, ($C_5$-$C_{36}$)arylène, ($C_5$-$C_{36}$)arylène-O-$R_{26}$, ($C_5$-$C_{36}$)hétéroarylène et ($C_5$-$C_{36}$)hétéroarylène-O-$R_{27}$, $R_{26}$ et $R_{27}$ représentant un ($C_1$-$C_6$)alkyle ou un ($C_1$-$C_6$)alkylène, avantageusement $R_{24}$ représente un groupe $-C_6H_4$-O-$(CH_2)_2$-O ou $-C(CH_3)_2$-$CH_2$-O.

10. Polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel ladite matrice est en outre à base de particules visibles en imagerie par résonance magnétique (IRM) telles que des nanoparticules d'oxyde de fer, des chélates de gadolinium ou des chélates de magnésium, avantageusement des nanoparticules d'oxyde de fer.

11. Polymère selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, chargé d'un médicament ou d'une substance active ou d'un agent de diagnostic, ayant avantageusement

une masse molaire inférieure à 5000 Da, typiquement inférieure à 1000 Da, le médicament ou la substance active étant avantageusement choisi dans le groupe constitué d'agents anti-inflammatoires, d'anesthésiques locaux, d'analgésiques, d'antibiotiques, d'agents anticancéreux, de stéroïde, d'antiseptique et d'un mélange de ceux-ci.

12. Polymère selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, chargé de macromolécules choisies dans le groupe constitué d'enzymes, d'anticorps, de cytokines, de facteurs de croissance, de facteurs de coagulation, d'hormones, de plasmides, d'oligonucléotides antisens, de siARN, de ribozymes, de DNA enzyme, d'aptamères, de protéines anti-inflammatoires, des protéines morphogènes osseuses (BMP), des facteurs pro-angiogéniques, des facteurs de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et des TGF-bêta, et des inhibiteurs de l'angiogenèse ou des anti-tyrosine kinases et leurs mélanges.

13. Composition pharmaceutique comprenant au moins un polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable, avantageusement pour une administration par voie parentérale.

14. Kit comprenant une composition pharmaceutique telle que définie dans la revendication 13, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable pour une administration par voie parentérale, et au moins un moyen d'injection.

15. Kit comprenant d'une part une composition pharmaceutique telle que définie dans la revendication 13 et d'autre part au moins un agent de contraste pour l'imagerie par rayon X, par résonance magnétique ou par échographie, et éventuellement au moins un moyen d'injection pour une administration par voie parentérale, la composition pharmaceutique et l'au moins un agent de contraste étant conditionnés séparément.

16. Composé de formule générale (V) suivante :

$$(CH_2=CR_{28})\text{-}CO\text{-}Y' \quad (V)$$

dans laquelle

- $R_{28}$ représente H ou un $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ;
- Y' représente, $(O\text{-}R_{29})_t\text{-}W'\text{-}Ar'$, ou $NH\text{-}W'\text{-}Ar'$, t étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 4 ;
- $R_{29}$ représente un groupement choisi parmi $(C_2\text{-}C_{36})$alkylène ;

- W' représente une liaison simple, -$CONR_{30}$-, ou -$NR_{31}CO$- ;
- Ar' représente un groupement ($C_5$-$C_{36}$)aryle, ledit groupement étant substitué par un, deux ou trois atome(s) d'iode et/ou de brome, et éventuellement substitué par un à quatre, de préférence deux ou trois, groupements choisis parmi ($C_1$-$C_{10}$)alkyle, -$NR_{32}R_{33}$, -$NR_{34}COR_{35}$, -$COOR_{36}$, -$OR_{37}$, -$OCOR_{38}$, -$CONR_{39}R_{40}$, -$OCONR_{41}R_{42}$, -$NR_{43}COOR_{44}$, -$NR_{45}CONR_{46}R_{47}$, -$OCOOR_{48}$, et -$COR_{49}$ ;
- $R_{30}$ et $R_{31}$ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un ($C_1$-$C_6$)alkyle ;
- $R_{32}$ à $R_{49}$ représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un ($C_1$-$C_{10}$)alkyle, ledit ($C_1$-$C_{10}$) alkyle étant éventuellement substitué par 1 à 10 groupement(s) OH, ou un groupement -$(CH_2$-$CH_2$-$O)_{t'}$-R'', R'' étant un atome d'hydrogène ou un -($C_1$-$C_6$)alkyle et t' étant un nombre entier compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 5.

17. Utilisation du composé de formule générale (V) tel que défini dans la revendication 16 en tant que monomère halogéné radio-opaque.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/EP2020/078180**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

***A61K 49/04***(2006.01)i; ***A61K 9/16***(2006.01)i; ***A61L 24/06***(2006.01)i; ***C08F 220/00***(2006.01)i; ***A61K 49/18***(2006.01)i; ***A61K 31/00***(2006.01)i; ***A61K 38/00***(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P; C08F; A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 9221327 A1 (SEPRACOR INC [US]) 10 December 1992 (1992-12-10) | 16,17 |
| Y | page 2, lines 20-26<br>page 3, line 29 - page 4, line 9<br>examples<br>claims | 1-15 |
| X | US 2009297612 A1 (KOOLE LEVINUS HENDRIK [NL] ET AL) 03 December 2009 (2009-12-03)<br>cited in the application | 16,17 |
| Y | examples<br>claims | 1-15 |

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| **01 December 2020** | **11 December 2020** |
| Name and mailing address of the ISA/EP<br>**European Patent Office**<br>**p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk**<br>**Netherlands**<br>Telephone No. **(+31-70)340-2040**<br>Facsimile No. **(+31-70)340-3016** | Authorized officer<br>**Villard, Anne-Laure**<br>Telephone No. |

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | KETIE SARALIDZE ET AL. "Radio-Opaque and Surface-Functionalized Polymer Microparticles: Potentially Safer Biomaterials for Different Injection Therapies"<br>*BIOMACROMOLECULES*, US, Vol. 7, No. 11, 01 November 2006 (2006-11-01), pages 2991-2996<br>DOI: 10.1021/bm0603903<br>ISSN: 1525-7797, XP055679126 | 16,17 |
| Y | abstract<br>page 2992; compound 1<br>page 2992, "Preparation of microspheres" | 1-15 |
| X | WO 2009014549 A1 (CELONOVA BIOSCIENCES INC [US]; FRITZ ULF [DE] ET AL.) 29 January 2009 (2009-01-29) | 1-8,13-15 |
| Y | paragraphs [0065], [0067], [0070], [0073], [0089] | 1-15 |
| Y | WO 2012120138 A1 (OCCLUGEL [FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR] ET AL.) 13 September 2012 (2012-09-13)<br>cited in the application<br>page 8, line 20 - page 9, line 14<br>page 10, line 23 - page 11, line 23<br>page 16, line 21 - page 18, line 8<br>page 28, line 12 - page 29, line 8<br>page 34, lines 9-15<br>examples 5, 6, 17, 18<br>examples 11-15 | 1-15 |
| Y | WO 2012120139 A1 (OCCLUGEL [FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR] ET AL.) 13 September 2012 (2012-09-13)<br>page 7, line 24 - page 8, line 30<br>page 12, lines 15-18<br>page 14, line 16 - page 15, line 20<br>page 24, line 3 - page 25, line 11<br>example 3 | 1-15 |
| X | WO 9605872 A1 (BIOMAT BV [NL]; KOOLE LEVINUS H [NL]) 29 February 1996 (1996-02-29)<br>examples | 16,17 |
| X | EP 0436316 A1 (SOVAK MILOS [US]) 10 July 1991 (1991-07-10)<br>page 5, line 31 - page 6, line 6<br>examples 15-21 | 16,17 |
| X | US 5191119 A (SOVAK MILOS [US] ET AL) 02 March 1993 (1993-03-02)<br>column 14, lines 22-36 | 16 |
| X | MASAHIKO OKAMURA ET AL. "Synthesis and properties of radiopaque polymer hydrogels II: copolymers of 2,4,6-triiodophenyl- or N-(3-carboxy-2,4,6-triiodophenyl)- acrylamide and p-styrene sulfonate"<br>*JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE*, NL,<br>Vol. 602-603, 01 January 2002 (2002-01-01), pages 17-28<br>DOI: 10.1016/S0022-2860(01)00710-4<br>ISSN: 0022-2860, XP055755455<br>page 19<br>abstract | 16,17 |
| X | US 2016279282 A1 (CRUISE GREGORY M [US] ET AL) 29 September 2016 (2016-09-29)<br>examples 7-9 | 16,17 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/EP2020/078180**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|
| WO 9221327 A1 | 10 December 1992 | AT 151284 T | 15 April 1997 |
| | | AU 661319 B2 | 20 July 1995 |
| | | CA 2110290 A1 | 10 December 1992 |
| | | DE 69218938 T2 | 31 July 1997 |
| | | DK 0588875 T3 | 28 April 1997 |
| | | EP 0588875 A1 | 30 March 1994 |
| | | ES 2099827 T3 | 01 June 1997 |
| | | FR 2676927 A1 | 04 December 1992 |
| | | JP 3509858 B2 | 22 March 2004 |
| | | JP H06508139 A | 14 September 1994 |
| | | US 5635215 A | 03 June 1997 |
| | | US 5648100 A | 15 July 1997 |
| | | WO 9221327 A1 | 10 December 1992 |
| US 2009297612 A1 | 03 December 2009 | AU 2007314726 A1 | 08 May 2008 |
| | | CA 2670022 A1 | 08 May 2008 |
| | | CN 101631577 A | 20 January 2010 |
| | | EP 2125068 A2 | 02 December 2009 |
| | | US 2009297612 A1 | 03 December 2009 |
| | | WO 2008054205 A2 | 08 May 2008 |
| WO 2009014549 A1 | 29 January 2009 | AU 2007356895 A1 | 29 January 2009 |
| | | BR PI0721916 A2 | 05 May 2015 |
| | | CA 2694408 A1 | 29 January 2009 |
| | | CN 101820861 A | 01 September 2010 |
| | | EP 2185132 A1 | 19 May 2010 |
| | | EP 2545906 A1 | 16 January 2013 |
| | | ES 2564151 T3 | 18 March 2016 |
| | | IL 203491 A | 28 June 2018 |
| | | JP 5775912 B2 | 09 September 2015 |
| | | JP 2010534266 A | 04 November 2010 |
| | | JP 2014039836 A | 06 March 2014 |
| | | KR 20100074109 A | 01 July 2010 |
| | | WO 2009014549 A1 | 29 January 2009 |
| WO 2012120138 A1 | 13 September 2012 | AU 2012224524 A1 | 26 September 2013 |
| | | EP 2683750 A1 | 15 January 2014 |
| | | ES 2632769 T3 | 15 September 2017 |
| | | JP 6078480 B2 | 08 February 2017 |
| | | JP 2014511426 A | 15 May 2014 |
| | | US 2013344159 A1 | 26 December 2013 |
| | | WO 2012120138 A1 | 13 September 2012 |
| WO 2012120139 A1 | 13 September 2012 | AU 2012224525 A1 | 26 September 2013 |
| | | EP 2683753 A1 | 15 January 2014 |
| | | ES 2601211 T3 | 14 February 2017 |
| | | JP 6063876 B2 | 18 January 2017 |
| | | JP 2014511427 A | 15 May 2014 |
| | | US 2013344160 A1 | 26 December 2013 |
| | | WO 2012120139 A1 | 13 September 2012 |
| WO 9605872 A1 | 29 February 1996 | AT 186650 T | 15 December 1999 |
| | | DE 69513404 T2 | 06 July 2000 |
| | | DK 0777503 T3 | 20 March 2000 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/EP2020/078180**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|
| | | EP 0777503 A1 | 11 June 1997 |
| | | ES 2138231 T3 | 01 January 2000 |
| | | GR 3032594 T3 | 31 May 2000 |
| | | US 6040408 A | 21 March 2000 |
| | | WO 9605872 A1 | 29 February 1996 |
| EP 0436316 A1 | 10 July 1991 | AU 637435 B2 | 27 May 1993 |
| | | CA 2031739 A1 | 09 June 1991 |
| | | EP 0436316 A1 | 10 July 1991 |
| | | JP H04208232 A | 29 July 1992 |
| US 5191119 A | 02 March 1993 | NONE | |
| US 2016279282 A1 | 29 September 2016 | US 2016279282 A1 | 29 September 2016 |
| | | US 2018147317 A1 | 31 May 2018 |
| | | US 2019076571 A1 | 14 March 2019 |
| | | US 2019343982 A1 | 14 November 2019 |
| | | US 2020121824 A1 | 23 April 2020 |
| | | WO 2016154592 A1 | 29 September 2016 |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2020/078180

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61K49/04 A61K9/16 A61L24/06 C08F220/00 A61K49/18
A61K31/00 A61K38/00
ADD.
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A61K A61P C08F A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|---|---|---|
| X | WO 92/21327 A1 (SEPRACOR INC [US]) 10 décembre 1992 (1992-12-10) | 16,17 |
| Y | page 2, lignes 20-26<br>page 3, ligne 29 - page 4, ligne 9<br>exemples<br>revendications | 1-15 |
| | ----- | |
| X | US 2009/297612 A1 (KOOLE LEVINUS HENDRIK [NL] ET AL) 3 décembre 2009 (2009-12-03)<br>cité dans la demande | 16,17 |
| Y | exemples<br>revendications | 1-15 |
| | ----- | |
| | -/-- | |

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale |
|---|---|
| 1 décembre 2020 | 11/12/2020 |

| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale | Fonctionnaire autorisé |
|---|---|
| Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Villard, Anne-Laure |

1

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|---|---|---|
| X | KETIE SARALIDZE ET AL: "Radio-Opaque and Surface-Functionalized Polymer Microparticles: Potentially Safer Biomaterials for Different Injection Therapies", BIOMACROMOLECULES, vol. 7, no. 11, 1 novembre 2006 (2006-11-01), pages 2991-2996, XP055679126, US ISSN: 1525-7797, DOI: 10.1021/bm0603903 | 16,17 |
| Y | abrégé<br>page 2992; composé 1<br>page 2992, "Preparation of microspheres" | 1-15 |
| | ----- | |
| X | WO 2009/014549 A1 (CELONOVA BIOSCIENCES INC [US]; FRITZ ULF [DE] ET AL.)<br>29 janvier 2009 (2009-01-29) | 1-8, 13-15 |
| Y | alinéas [0065], [0067], [0070], [0073], [0089] | 1-15 |
| | ----- | |
| Y | WO 2012/120138 A1 (OCCLUGEL [FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR] ET AL.)<br>13 septembre 2012 (2012-09-13)<br>cité dans la demande<br>page 8, ligne 20 - page 9, ligne 14<br>page 10, ligne 23 - page 11, ligne 23<br>page 16, ligne 21 - page 18, ligne 8<br>page 28, ligne 12 - page 29, ligne 8<br>page 34, lignes 9-15<br>exemples 5,6,17,18<br>exemples 11-15 | 1-15 |
| | ----- | |
| Y | WO 2012/120139 A1 (OCCLUGEL [FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR] ET AL.)<br>13 septembre 2012 (2012-09-13)<br>page 7, ligne 24 - page 8, ligne 30<br>page 12, lignes 15-18<br>page 14, ligne 16 - page 15, ligne 20<br>page 24, ligne 3 - page 25, ligne 11<br>exemple 3 | 1-15 |
| | ----- | |
| X | WO 96/05872 A1 (BIOMAT BV [NL]; KOOLE LEVINUS H [NL])<br>29 février 1996 (1996-02-29)<br>exemples | 16,17 |
| | ----- | |
| X | EP 0 436 316 A1 (SOVAK MILOS [US])<br>10 juillet 1991 (1991-07-10)<br>page 5, ligne 31 - page 6, ligne 6<br>exemples 15-21 | 16,17 |
| | ----- | |
| X | US 5 191 119 A (SOVAK MILOS [US] ET AL)<br>2 mars 1993 (1993-03-02)<br>colonne 14, lignes 22-36 | 16 |
| | ----- | |
| | -/-- | |

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|---|---|---|
| X | MASAHIKO OKAMURA ET AL: "Synthesis and properties of radiopaque polymer hydrogels II: copolymers of 2,4,6-triiodophenyl- or N-(3-carboxy-2,4,6-triiodophenyl)-acrylamide and p-styrene sulfonate", JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE, vol. 602-603, 1 janvier 2002 (2002-01-01), pages 17-28, XP055755455, NL ISSN: 0022-2860, DOI: 10.1016/S0022-2860(01)00710-4 page 19 abrégé<br>----- | 16,17 |
| X | US 2016/279282 A1 (CRUISE GREGORY M [US] ET AL) 29 septembre 2016 (2016-09-29) exemples 7-9<br>----- | 16,17 |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/EP2020/078180

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|---|---|---|
| WO 9221327 A1 | 10-12-1992 | AT 151284 T | 15-04-1997 |
| | | AU 661319 B2 | 20-07-1995 |
| | | CA 2110290 A1 | 10-12-1992 |
| | | DE 69218938 T2 | 31-07-1997 |
| | | DK 0588875 T3 | 28-04-1997 |
| | | EP 0588875 A1 | 30-03-1994 |
| | | ES 2099827 T3 | 01-06-1997 |
| | | FR 2676927 A1 | 04-12-1992 |
| | | JP 3509858 B2 | 22-03-2004 |
| | | JP H06508139 A | 14-09-1994 |
| | | US 5635215 A | 03-06-1997 |
| | | US 5648100 A | 15-07-1997 |
| | | WO 9221327 A1 | 10-12-1992 |
| US 2009297612 A1 | 03-12-2009 | AU 2007314726 A1 | 08-05-2008 |
| | | CA 2670022 A1 | 08-05-2008 |
| | | CN 101631577 A | 20-01-2010 |
| | | EP 2125068 A2 | 02-12-2009 |
| | | US 2009297612 A1 | 03-12-2009 |
| | | WO 2008054205 A2 | 08-05-2008 |
| WO 2009014549 A1 | 29-01-2009 | AU 2007356895 A1 | 29-01-2009 |
| | | BR PI0721916 A2 | 05-05-2015 |
| | | CA 2694408 A1 | 29-01-2009 |
| | | CN 101820861 A | 01-09-2010 |
| | | EP 2185132 A1 | 19-05-2010 |
| | | EP 2545906 A1 | 16-01-2013 |
| | | ES 2564151 T3 | 18-03-2016 |
| | | IL 203491 A | 28-06-2018 |
| | | JP 5775912 B2 | 09-09-2015 |
| | | JP 2010534266 A | 04-11-2010 |
| | | JP 2014039836 A | 06-03-2014 |
| | | KR 20100074109 A | 01-07-2010 |
| | | WO 2009014549 A1 | 29-01-2009 |
| WO 2012120138 A1 | 13-09-2012 | AU 2012224524 A1 | 26-09-2013 |
| | | EP 2683750 A1 | 15-01-2014 |
| | | ES 2632769 T3 | 15-09-2017 |
| | | JP 6078480 B2 | 08-02-2017 |
| | | JP 2014511426 A | 15-05-2014 |
| | | US 2013344159 A1 | 26-12-2013 |
| | | WO 2012120138 A1 | 13-09-2012 |
| WO 2012120139 A1 | 13-09-2012 | AU 2012224525 A1 | 26-09-2013 |
| | | EP 2683753 A1 | 15-01-2014 |
| | | ES 2601211 T3 | 14-02-2017 |
| | | JP 6063876 B2 | 18-01-2017 |
| | | JP 2014511427 A | 15-05-2014 |
| | | US 2013344160 A1 | 26-12-2013 |
| | | WO 2012120139 A1 | 13-09-2012 |
| WO 9605872 A1 | 29-02-1996 | AT 186650 T | 15-12-1999 |
| | | DE 69513404 T2 | 06-07-2000 |
| | | DK 0777503 T3 | 20-03-2000 |
| | | EP 0777503 A1 | 11-06-1997 |
| | | ES 2138231 T3 | 01-01-2000 |
| | | GR 3032594 T3 | 31-05-2000 |
| | | US 6040408 A | 21-03-2000 |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

**Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets**

**Demande internationale n°**
PCT/EP2020/078180

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|---|---|---|
| | | WO 9605872 A1 | 29-02-1996 |
| EP 0436316 A1 | 10-07-1991 | AU 637435 B2 | 27-05-1993 |
| | | CA 2031739 A1 | 09-06-1991 |
| | | EP 0436316 A1 | 10-07-1991 |
| | | JP H04208232 A | 29-07-1992 |
| US 5191119 A | 02-03-1993 | AUCUN | |
| US 2016279282 A1 | 29-09-2016 | US 2016279282 A1 | 29-09-2016 |
| | | US 2018147317 A1 | 31-05-2018 |
| | | US 2019076571 A1 | 14-03-2019 |
| | | US 2019343982 A1 | 14-11-2019 |
| | | US 2020121824 A1 | 23-04-2020 |
| | | WO 2016154592 A1 | 29-09-2016 |