(19) **Bundesrepublik Deutschland**
**Deutsches Patent- und Markenamt**

(10) **DE 695 31 732 T2** 2004.07.15

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 752 890 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 31 732.6**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB95/00742**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 913 274.7**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/026754**
(86) PCT-Anmeldetag: **31.03.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **12.10.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.01.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **10.09.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.07.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 49/00**
**A61K 47/48, C08G 65/32, A61P 43/00**

(30) Unionspriorität:
**221714** **31.03.1994** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**DE, ES, FR, GB, IE, IT**

(73) Patentinhaber:
**Amersham Health AS, Oslo, NO**

(74) Vertreter:
**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR Patentanwälte, 81679 München**

(72) Erfinder:
**BUTTERFIELD, Dennis Earl, Rochester, US; FUJII, Dennis Kiyoshi, Downington, US; LADD, David Lee, Wayne, US; SNOW, Robert Allan, West Chester, US; TAN, Julia Shieh, Rochester, US; TONER, John Luke, Downington, US**

(54) Bezeichnung: **SEGMENTIERTE CHELATFORMENDE POLYMERE ALS BILDFORMENDES AGENS UND ARZNEIMITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft segmentierte chelatformende Polymere, welche als Abbildungsmittel und als cytotoxische Mittel nützlich sind, und Zusammensetzungen und Anwendungsverfahren hiervon.

[0002] Die Magnetresonanz ist eine häufig angewendete Technik zur Erzeugung von räumlichen Abbildungen vielzelliger Organismen oder Körper zur klinischen Diagnose. Eine Übersicht über diese Technik und deren klinischen Anwendungen wird durch D. P. Swanson et al. in Pharmaceuticals in Medical Imaging, 1990, Macmillan Publishing Company, Seiten 645–681, bereitgestellt.

[0003] Magnetresonanz-Abbildungen werden instrumentell abgeleitet als Zusammensetzung aus den Effekten einer Reihe von Parametern, welche mit Hilfe eines Computers analysiert und kombiniert werden. Meßparameterkontrollen wie Radiofrequenz (Rf), Pulsation und Zeitmessung können verwendet werden, um die Signale von beliebigen bilderzeugenden Parametern zu verstärken oder abzuschwächen, um auf diese Weise die Bildqualität zu verbessern und eine bessere anatomische und funktionale Information bereitzustellen. In vielen Fällen ist gezeigt worden, daß die Magnetresonanz-Abbildung insofern ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel ist, als normales und erkranktes Gewebe auf Grund der unterschiedlichen Antworten hiervon auf Parameterwerte in der Abbildung unterschieden werden können.

[0004] Bei der Magnetresonanz-Abbildung des Körpers eines Säugers, wie eines Menschen, wird ein in vivo-Bildeines Organs oder eines Gewebes dadurch erhalten, daß mindestens der Teil des Körpers, welcher abgebildet werden soll, in ein starkes äußeres Magnetfeld gebracht wird, mit Radiofrequenzenergie in Schwingung versetzt wird und der Effekt der Impulse auf die magnetischen Eigenschaften der Protonen, welche in dem Organ oder Gewebe enthalten sind bzw. dieses umgeben, beobachtet wird. Dies ist bei der Abbildung des Kreislaufgefäßsystems des Körpers (d. h. der Blutansammlung) besonders nützlich. Eine Reihe von magnetischen Parametern kann gemessen werden. Insbesondere sind die Protonenrelaxationszeiten $T_1$ und $T_2$ von größter Wichtigkeit. $T_1$, auch als die Spin-Gitter- oder longitudinale Relaxationszeit bezeichnet, und $T_2$, auch als die Spin-Spinoder transversale Relaxationszeit bezeichnet, sind Funktionen der chemischen und physikalischen Umgebung des Organ- oder Gewebewassers und werden durch gut etablierte Rf-Pulsationstechniken gemessen. Diese Information wird als Funktion der räumlichen Lage analysiert und mit Hilfe eines Computers in ein Bild umgewandelt.

[0005] Häufig weist das erzeuge MR-Bild keinen geeigneten Kontrast auf, z. B. zwischen dem normalen und dem erkrankten Gewebe, was die diagnostische Wirksamkeit verringert. Jedoch kann der Kontrast in dem erzeugten Bild verstärkt werden, indem in das abzubildende Gebiet ein Mittel (ein "Kontrastmittel") eingebracht wird, welches die Spin-Reäquilibierungseigenschaften von Kernen (den "bildgebenden Kernen", welche im allgemeinen Protonen und insbesondere Wasserprotonen sind) beeinflussen, die für die Resonanzsignale verantwortlich sind, aus denen die Bilder erzeugt werden. Der auf diese Weise erhaltene verstärkte Kontrast ermöglicht, daß bestimmte Organe oder Gewebe, die sichtbar gemacht werden sollen, durch die Erhöhung oder Verringerung des Signalpegels des bestimmten Organs oder Gewebes im Verhältnis zu seiner Umgebung deutlicher sind. Anders ausgedrückt kann ein Kontrastmittel, falls durch einen bestimmten Teil eines Organs oder einen bestimmten Gewebetyp, z. B. ein erkranktes Gewebe, bevorzugt aufgenommen, eine Kontraständerung oder -verstärkung in den erhaltenen Bildern dieses Gewebes vorsehen.

[0006] Da Magnetresonanz-Abbildungen durch Variationen von $T_1$ und $T_2$ stark beeinflußt werden, ist es wünschenswert, ein Kontrastmittel zu besitzen, welches- einen oder beide dieser Parameter beeinflußt. Die Mehrzahl der Materialien, welche nun als Kontrastmittel für die MR-Abbildung vorgeschlagen werden, erzielt eine Kontrastwirkung, da sie paramagnetische Materialien, welche im allgemeinen dadurch wirksam sind, daß sie $T_1$ und $T_2$ verringern, oder superparamagnetische Materialien, welche im allgemeinen dadurch wirksam sind, daß sie $T_2$ verringern, enthalten. In geringen Konzentrationen beeinflussen paramagnetische Materialien $T_1$ stärker als $T_2$. Die Verwendung solcher Materialien als MR-Kontrastmittel ist häufig befürwortet worden, und eine große Auswahl an geeigneten Materialien ist in der Literatur vorgeschlagen worden.

[0007] So haben zum Beispiel Lauterbur und andere die Verwendung von Mangansalzen und anderen paramagnetischen anorganischen Salzen und Komplexen vorgeschlagen (vgl. Lauterbur et al. in "Frontiers of Biological Energetics", Band 1, Seiten 752–759, Academic Press (1978); Lauterbur in Phil. Trans. R. Soc. Lond. B289(1980), 483–487; und Doyle et al. in J. Comput. Assist Tomogr. 5(2)(1981), 295–296). Runge et al. haben die Verwendung eines bestimmten Gadoliniumoxalats vorgeschlagen (vgl. zum Beispiel US-A-4615879 und Radiology 147(3)(1983); 789–791). Die Schering AG hat die Verwendung von paramagnetischen Metallchelaten, zum Beispiel von Aminopolycarbonsäuren wie Nitrilotriessigsäure (NTA), N,N,N',N'-Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), N-Hydroxyethyl-N,N',N'-ethylendiamintriessigsäure (HEDTA), N,N,N',N'',N''-Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) und 1,4,7,10-Tetraazacyclododecantetraessigsäure (DOTA) vorgeschlagen (vgl. zum Beispiel EP-A-71564, EP-A-130934, DE-A-3401052 und US-A-4639365). Nycomed Imaging AS und Nycomed Salutar Inc. haben die Verwendung von paramagnetischen Metallchelaten von Iminodiessigsäuren und anderen Aminopolycarbonsäuren wie DTPA-BMA und DPDP vorgeschlagen (vgl. EP-A-165728, WO-A-86/02841, EP-A-299795, EP-A-290047 und WO-A-90/08138). Neben paramagnetischen Metallen sind

auch paramagnetische, stabile, freie Radikale zur Verwendung als Kontrastmittel für die Positiv-MR-Abbildung vorgeschlagen worden (vgl. zum Beispiel EP-A-133674).

[0008] Andere paramagnetische MR-Kontrastmittel sind zum Beispiel in EP-A-136812, EP-A-185899, EP-A-186947, EP-A-292689, EP-A-230893, EP-A-232751, EP-A-255471, WO-A-85/05554, WO-A-86/01112, WO-A-87/01594, WO-A-87/02893, US-A-4639365, US-A-4687659, US-A-4687658; AJR 141(1983), 1209–1215; Sem. Nucl. Med. 13(1983), 364: Radiology 147(1983), 781; J. Nucl. Med. 25(1984), 506; und WO89/00557 vorgeschlagen oder zusammengefaßt worden.

[0009] Superparamagnetische MR-Kontrastmittel wurden durch Schröder und Salford in WO-A-85/02772, durch Nycomed AS in WO-A-85/04330, durch Widder in US-A-4675173, durch die Schering AG in DE-A-3443252 und durch Advanced Magnetics Inc. in WO-A-88/00060 vorgeschlagen.

[0010] Ein Hauptnachteil bei der Verwendung von Kontrastmitteln für die Magnetresonanz-Abbildung besteht darin, daß viele paramagnetische Materialien in wirksamen Dosierungen toxische Wirkungen auf biologische Systeme ausüben, was sie zur in vivo-Verwendung ungeeignet macht. Zum Beispiel ist die freie solubilisierte Form von $Gd^{3+}$-Salzen sehr toxisch. Um das Gadoliniumion für die in vivo-Verwendung geeigneter zu machen, haben Forscher das Ion unter Verwendung von Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) chelatiert. Diese Mittel, Gd-DTPA, ist bei der Verstärkung von Magnetresonanz-Abbildungen von menschlichen Gehirn- und Nierentumoren erfolgreich gewesen.

[0011] Trotz ihrer zufriedenstellenden Relaxivität und Sicherheit weist diese Formulierung mehrere Nachteile auf. Zum Beispiel wird das Gd-DTPA aufgrund seines geringen Molekulargewichts sehr schnell aus dem Blutstrom und aus Gewebeläsionen (Tumoren) abtransportiert. Dies begrenzt das Abbildungsfenster und die Anzahl der optimal verstärkten Bilder, welche nach jeder Injektion erhalten werden können, und erhöht die erforderliche Dosis des Mittels und dessen toxischen Wirkungen. Zusätzlich ist biologische Verteilung von Gd-DTPA aufgrund seines geringen Molekulargewichts zum Abbilden von Körpertumoren und von Infektionen suboptimal.

[0012] Mehrere Ansätze sind bei Versuchen zur Kompensation dieser Nachteile ver- wirklicht worden. Zum Beispiel sind $Gd^{3+}$ und $Gd^{3+}$-Chelate chemisch an Proteine wie Albumin, Polylysine und Immunglobuline konjugiert worden. Die Nachteile einer Konjugation, zum Beispiel von DTPA an Proteinträger, schließen eine ungeeignete biologische Verteilung und eine Toxizität ein. Außerdem werden vorhandene Proteine keiner großen synthetischen Veränderung unterworfen. Zusätzlich pflegt die thermale Sterilisierung von Proteinkonjugaten problematisch zu sein, insbesondere im Falle von Albuminkonjugaten.

[0013] Ferner werden Proteine durch den Körper metabolisiert, wobei ein Abbildungsmittel bereitgestellt wird, dessen Molekulargewichtsänderungen unkontrollierbar sind. Dies hat zur Folge, daß sich die Blutansammlungshalbwertszeit-Gewebespezifität des Abbildungsmittels kontinuierlich verändert. Proteine sind immunogene Substanzen, die mehrere bekannte Nachteile hinsichtlich der therapeutischen oder diagnostischen Verwendung aufweisen. Lösungen für diese bekannten Probleme sind auf dem Fachgebiet der Bildgebung offensichtlich allgemein von Bedeutung.

[0014] Es besteht die Notwendigkeit, neue Klassen von Magnetresonanz-Kontrastverstärkungsmitteln bereitzustellen, welche gewebespezifisch sind und welche für lange Zeiträume in der Blutansammlung verbleiben.

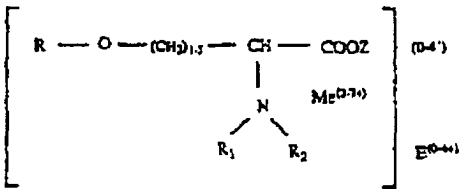
[0015] Die Bedeutung der Arzneistoff-Hinleitung ist in den letzten Jahren erkannt worden, insbesondere für Antikrebs-Arzneistoffe, da die Toxizität dieser Arzneistoffe für normale Zellen oft dosisbegrenzend ist. Die Arzneistoff-Hinleitung unter Verwendung von Antikörpern gegen tumorassoziierte Antigene oder unter Verwendung von anderen Proteinen und Sacchariden ist auf diesem Gebiet ist angewendet worden, um die zufällige Verteilung in gesundem Gewebe zu vermeiden. Antikörper und Teile oder Fragmente hiervon sind wegen ihrer Spezifität am häufigsten verwendet worden. Die gegenwärtigen Ansätze sind jedoch kostspielig und werfen Immunogenitätsprobleme auf. Außerdem sprechen nicht alle Krebserkrankungen auf eine Arzneimitteltherapie an.

[0016] Bestimmte Tumore sind gegen eine Behandlung mittels Bestrahlung besonders empfindlich, wie solche hämatopoetischen Ursprungs, zum. Beispiel Leukämien und Lymphome; andere sind gegen eine solche Behandlung weniger empfindlich, wie Adenokarzinome des Kopfes und des Nackens oder Brust-, Eierstock-, Gebärmutterhals- oder Rektum-Adenokarzinome. Jedoch können bestimmte dieser Krebserkrankungen infolge der Lage des Tumors und der Wirkung einer solchen Bestrahlung auf das umgebende gesunde Gewebe praktisch nicht durch eine Bestrahlung mit einem äußerlichen Strahl behandelt werden. Daher ist es vorteilhaft, eine Strahlungsquelle wie ein radioaktives Isotop an den Tumor abzugeben, während die Schädigung der umgebenden gesunden Gewebe, welche bei einer herkömmlichen Behandlung im Wege des Strahls liegen können, auf ein Minimum begrenzt wird. Es wäre vorteilhaft, die geeignete Strahlungsdosis direkt an den Tumor abzugeben, mit einer wesentlich geringeren Schädigung des umgebenden Gewebes, wodurch das therapeutische Verhältnis (das Verhältnis einer Schädigung für den Tumor, dividiert durch die Schädigung für das empfindlichste gesunde Gewebe) erhöht wird.

[0017] Zusammenfassend wäre es wünschenswert, ein Material herzustellen, welches die folgenden Nachteile kompensiert: 1) Toxizität, 2) kurze Blutansammlungsverweilzeit, 3) fehlende Spezifität für die Zielgewebe,

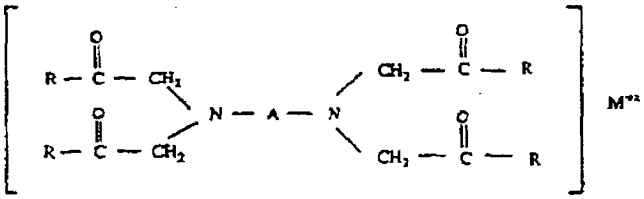
4) Immunogenität und 5) unkontrollierter Metabolismus des Polymeren. Mehrere Versuche sind unternommen worden, um ein solches Polymer bereitzustellen.

[0018] Felder et al. in US-Patent Nr. 4,916,246 offenbaren niedermolekulargewichtige, paramagnetische Chelate, welche für die NMR-Abbildung nützlich sind, entsprechend der Formel:

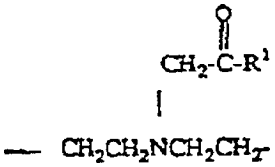


worin Me Fe, Mn, Dy oder Gd ist, Z H oder eine negative Ladung ist, $R_1$ und $R_2$ substituiertes Alkyl sind, und R ein Poly(oxyalkyl) mit 1 bis 50 Sauerstoffatomen und 3 bis 150 Kohlenstoffatomen sein kann.

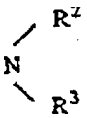
[0019] US-Patent Nr. 5,137,711 beschreibt niedermolekulargewichtige Komplexe von paramagnetischen Ionen mit Derivaten von DTPA oder EDTA, wiedergegeben durch die Formel:



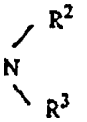
worin A gewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus $-CH_2CH_2$ und



und $M^{Z+}$ ein paramagnetisches Ion eines Elements mit einer Ordnungszahl von 21–29, 42– 44 oder 58–70 und einer Wertigkeit, Z, von +2 oder +3 ist; die $R^1$- und R-Gruppen gleich oder verschieden sein können und gewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -O- und



worin $R^2(CH_2CH\text{-}O)_n\text{-}R^4$ ist, n 1–10 ist, und $R^4$ H, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen (d. h. $C_{1\text{-}8}$) oder Aryl, unsubstituiert oder substituiert mit Hydroxy, ist, und $R^3$ H, $R^2$, $C_{1\text{-}8}$-Alkyl, Hydroxy, $C_{1\text{-}8}$-Alkoxy, $C_{1\text{-}10}$-Cycloalkyl oder eine Arylgruppe ist, welche wahlweise substituiert ist mit Hydroxy, Carboxy, Halogenid, $C_{1\text{-}8}$-Alkoxy oder $C_{1\text{-}8}$-Alkyl, wobei zwei der $R^1$-Gruppen-$O^-$ sind und die restlichen $R^1$-Gruppen die folgende Gruppe sind

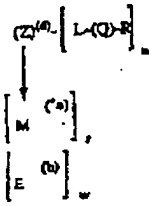


[0020] Die Internationale Patentveröffentlichung Nr. WO 91-18630 offenbart Substanzen zur Behandlung oder Diagnose von Tumoren mit mindestens einer aliphatischen Aminogruppe oder mindestens einer phenolischen Hydroxyl- und/oder Aminogruppe und mindestens, 62002/007.620, einer aliphatischen Aminogruppe, welche alle substituiert sind mit Polyethylenglykolketten, deren Polymerisationsgrad, n, 5 bis 250 beträgt. Die terminale Hydroxylgruppe der Kette ist durch einen $C_{1\text{-}12}$-Alkylester substituiert.

[0021] Herz et al. offenbaren in US-Patent Nr. 3,859,337 niedermolekulargewichtige Ethylendiamintetraessigsäureanhydridderivate, welche als Chelatbildner nützlich sind.

[0022] Es ist nun festgestellt worden, daß bestimmte metallisierbare segmentierte Polymere bei der Assoziation mit Metallionen höhermolekulargewichtige Chelate vorsehen, welche eine überraschende Nützlichkeit als Blutansammlungskontrastmittel zur diagnostischen Abbildung und/oder als cytotoxische Mittel besitzen.

[0023] Somit stellt die vorliegende Erfindung unter einem Gesichtspunkt ein segmentiertes Polymer mit einem Molekulargewicht von mindestens etwa 4.500 bereit, entsprechend der Formel:



(worin:
Z ein Chelatbildnerrest ist;
Q eine zweiwertige Poly(allcylenoxidylen)-Einheit mit einem Kohlenstoffende an R und an L ist;
L eine Amidbindung darstellt;
$E^{(b)}$ ein oder mehrere Gegenionen mit jeweils einer Ladung b ist;
b eine ganze Zahl aus 1, 2 und 3 ist;
n eine ganze Zahl aus 1, 2, 3 und 4 ist;
w Null oder eine ganze Zahl aus 1, 2, 3, 4 und 5 ist;
$M^{(+a)}$ ein Kation mit einer Ladung +a ist;
a eine ganze Zahl aus 1, 2, 3 und 4 ist;
r 0 oder eine ganze Zahl aus 1, 2 und 3 ist, mit der Maßgabe, daß, wenn r 2 oder 3 ist, jedes $M^{(+a)}$ gleich oder verschieden sein kann;
d die Gesamtladung des Chelatbildnerrestes ist und eine ganze Zahl aus 0 bis 10 ist;

$d + \Sigma(b. w) + \Sigma(a. r) = 0$; und

R eine Verkappungseinheit ist, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxyl, $C_{1-4}$-Alkyl, $C_{6-24}$-Aryl, $C_{2-5}$-Alkanoyloxy und $C_{1-4}$-Alkoxy, oder R eine immunreaktive Gruppe ist, gewählt aus Aminosäuren, Peptiden, Polypeptiden, Proteinen, Lipopeptiden und Nucleinsäuren, oder ein cytotoxisches Arzneimittel, gebunden an die Gruppe Q durch eine chemische Bindung oder eine Verbindungsgruppe).

[0024] Die erfindungsgemäßen segmentierten Polymeren haben eine Vielzahl von Verwendungszwecken. Insbesondere können sie als diagnostische Mittel, z. B. Bildkontrastverstärkungsmittel bei diagnostischen bildgebenden Techniken, wie MRI, Röntgenstrahlung und Szintigraphie; als therapeutische Mittel, zum Beispiel bei der Strahlentherapie oder Arzneimittelabgabe; oder als Targetmaterialien, zum Beispiel in cytotoxischen oder bildgebenden Verfahren oder bei der Fluoreszenzabbildung, verwendet werden. Die Chelatbildnerreste können mit Metallspezies metallisiert sein, welche diagnostisch oder therapeutisch nützlich sind, wie paramagnetische oder radioaktive Metallionen. Das Target-Abgabesystem, welches durch die erfindungsgemäßen segmentierten Polymeren vorgesehen wird, ist natürlich auch besonders nützlich zum Abgeben von Metallspezies, welche bei der diagnostischen Abbildung von Organen oder Geweben des Körpers oder als cytotoxische Mittel nützlich sind.

[0025] Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung unter einem weiteren Gesichtspunkt eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein erfindungsgemäßes segmentiertes Polymer zusammen mit mindestens einem physiologisch annehmbaren Träger oder Exzipienten.

[0026] Außerdem sind die erfindungsgemäßen segmentierten Polymeren, obwohl besonders nützlich als Bildverstärkungsmittel, auch bei der Chelationstherapie einer Metallvergiftung, insbesondere einer Schwermetallvergiftung, und beim Nachweis solcher Ionen besonders nützlich und besitzen den zusätzlichen Vorteil, daß sie fähig sind, für außerordentlich lange Zeiträume in dem Gefäßsystem zu verbleiben. Bestimmte segmentierte Polymere besitzen eine Gewebespezifität, z. B. eine Tumor- oder Leberspezifität. Tatsächlich kann das Molekulargewicht der segmentierten Polymeren angepaßt werden, um ein Mittel mit einem (einer) gewünschten Gesamtmolekulargewicht, Größe, Blutansammlungsverweilzeit und Gewebespezifität herzustellen. Ferner können die erfindungsgemäßen segmentierten Polymeren beim Nachweis von Strömen und Leckstellen in Materialien, die Flüssigkeiten enthalten, und in einer Vorrichtungen, welche in Verbindung mit Flüssigkeiten zum Erhitzen, Kühlen, Abschmieren und dergleichen verwendet wird, nützlich sein. [0027] Die erfindungsgemäßen segmentierten Polymeren können durch eine besonders elegante und einfache Reaktion eines Poly(alkylenoxids) mit einem Chelatbildner oder einem Vorläufer hiervon hergestellt werden.

[0027] So stellt die Erfindung unter einem anderen Gesichtspunkt ein Verfahren zur Herstellung eines segmentierten Polymers mit einem Molekulargewicht von mindestens etwa 4.500 bereit, welches mindestens eine Poly(alkylenoxidylen)-Gruppe gebunden über eine Amidbindung an einen Chelatbildnerrest umfaßt, wobei das Verfahren das Umsetzen eines Poly(alkylenoxids) mit einem Chelatbildner oder einem Vorläufer hiervon umfaßt.

[0028] So wie hierin verwendet, verweist "segmentiertes" Polymer auf ein Polymer mit einer Komponente oder einem "Segment", umfassend einen Chelatbildnerrest Z und eine bis vier Regionen oder "Segmente", welche jeweils eine verkappte oder nichtverkappte Poly(alkylenoxidylen)-Einheit umfassen.

[0029] So wie hierin verwendet, verweist der Begriff "Körper" auf ein abgegrenztes Aggregat aus Materie, vorzugsweise die Gesamtmaterialsubstanz eines Organismus, insbesondere eines Tieres, am meisten bevorzugt eines Tieres oder eines Menschen.

[0030] So wie hierin verwendet, verweist "cytotoxisches Mittel" auf irgendein Mittel, welches fähig ist, Zellen abzutöten, einschließlich ein Radionuklid, dessen Emissionen zum Zelltod führen, einschließlich ein Chelat eines Radionuklids, das eine cytotoxische Strahlung emittiert, chemotherapeutische Mittel wie cytotoxische Arzneimittel und cytotoxische Antibiotika, Toxine oder irgendein Mittel, welches den Zelltod initiiert oder herbeiführt. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das cytotoxische Mittel ein Metallion, welches mit dem Chelatbildnerrest assoziiert ist.

[0031] Das erfindungsgemäße segmentierte Polymer kann ein bildgebendes Ion aufweisen, welches damit assoziiert ist. Mit "bildgebendem Ion" ist irgendein Metallion gemeint, welches zum Verstärken des Kontrastes nützlich ist, zum Beispiel während einer Röntgen-, Radioszintigraphie-, Fluoreszenz- oder Magnetresonanz-Abbildung. Das Abbildungsmittel kann geeigneterweise mit dem Chelatbildnerrest ionisch assoziiert sein. Verschiedene Arten von Metallionen können in demselben Polymer verwendet werden, um für unterschiedliche Abbildungsarten gleichzeitig nützlich zu sein (zum Beispiel die Ionen verschiedener Elemente oder verschiedene Isotope des gleichen Elements), oder das gleiche Ion (z. B. Ionen des gleichen Elements oder Isotope der gleichen Elemente) kann durch unterschiedliche Verfahren abgebildet werden.

[0032] So wie hierin verwendet, verweist Ary1 auf ein Monocyclyl- bis Hexacyclylaryl mit 6 bis 24 Carboxyatomen, welches zusätzlich mit einer oder mehreren $C_{1-4}$-Alkoxyund/oder $C_{1-4}$-Alkylgruppen substituiert sein kann. Solche Arylgruppen, wenn in dem erfindungsgemäßen Polymer verwendet, sind zum Fluoreszenznachweis nützlich.

[0033] In der obigen Formel I bedeutet Q eine Poly(allcylenoxidylen)-Einheit mit einem Kohlenstoffende an L und einem Kohlenstoffende an R, welche m Alkylenoxideinheiten enthält. Beispielhafte Poly(alkylenoxidylen).-Einheiten umfassen zum Beispiel Poly(ethylenoxide) und/oder Poly(propylenoxide) und/oder Poly(butylenoxide) und dergleichen. Bevorzugte Poly(alkylenoxidylen)-Einheiten schließen Poly(ethylenoxidylen)-Einheiten (PEO), Poly(propylenoxidylen) (PPO) sowie Zufalls- und Blockcopolymere von PEO und PPO ein. PEO enthaltende Polymere werden besonders bevorzugt, wenn es wünschenswert ist, daß das segmentierte Polymer in Wasser löslich ist. Es wird auch in Betracht gezogen, daß die Poly(alkylenoxidylen)-Einheit Glycerolpoly(allcylenoxid)triether; Polyglycidole; lineare, Block- und Pfropf-Copolymere von Alkylenoxiden mit kompatiblen Co-Monomeren wie Poly(ethylenimin-co-ethylenoxid) oder Poly(oxazolin-co-alkylenoxid); und Pfropf-Blockcopolymere wie Poly(methylvinylether-co-ethylenoxid) umfassen kann.

[0034] Für Magnetresonanz-Abbildungsanwendungen besitzen die erfindungsgemäßen segmentierten Polymeren vorzugsweise ein durchschnittliches Molekulargewicht von größer als etwa 4.500, mehr bevorzugt etwa 4.500 bis etwa 40.000. Diese Polymeren können aus Poly(alkylenoxidylen)-Einheiten abgeleitet werden, welche im Handel in der entsprechenden Alkoholform als ein Diol oder als eine Monoalkyletheralkohol- oder Monoalkylethermonoaminform erhältlich sind, oder sie können alternativ durch Techniken hergestellt werden, welche den Fachleuten gut bekannt sind. Die Anzahl der Alkylenoxid-Untereinheiten in Q hängt ab von 1) n, der Anzahl der L-Q-R-Segmente, welche sich von Z erstrecken; 2) dem "molekularen" Gewicht jeder Alkylenoxid-Untereinheitengruppe; 3) dem gewünschten Molekulargewicht des Polymers; und 4) dem Molekulargewicht von R und Z, sowie von $M^{(a+)}$. Falls n größer als 1 ist, kann jede Poly(allcylenoxidylen)-Einheit gleich oder verschieden sein. Mathematisch ausgedrückt heißt dies: n × [(MW von L & R) + (MW der Alkylenoxid-Untereinheit x m)] + (r × Atomgewicht des (der) chelatierten Metalls (Metalle)) + MW des Chelatbildnerrestes + Molekulargewicht von Z = MW des Polymers. Somit ist m für ein bestimmtes Molekulargewicht des Polymers eine Funktion von n. Eine besonders bevorzugte Klasse von Poly(alkylenoxid)-Einheiten, welche aus Poly(ethylenoxiden) abgeleitet sind, kann wiedergegeben werden durch die Struktur:

$-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2^-$.

[0035] Falls vier PEO-Ketten vorhanden sind (n = 4), dann wird die obere Grenze des am meisten bevorzugten Molekulargewichts von 40.000 mit m = etwa 220 erhalten. Falls ein Molekulargewicht von 5.000 für den gleichen Polymertyp (n = 4) gewünscht wird, dann besitzt m einen Wert von etwa 30.

[0036] Diese Poly(allcylenoxid)-Einheit und deren reaktive Derivate, welche bei der Herstellung des erfindungsgemäßen segmentierten Polymers nützlich sind, sind auf dem Fachgebiet bekannt. Zum Beispiel ist Bis(methylamino)polyethylenglykol und dessen Verwendung als Zwischenverbindung auf dem Fachgebiet bekannt. Zum Beispiel beschreibt Mutter, Tetrahedron Letters 31(1978), 2839–2842, ein Verfahren zur Umwandlung der terminalen Hydroxylgruppen von Poly(ethylenoxid) in reaktive primäre Aminogruppen, sowie die Herstellung einer Reihe von Reagenzien, welche an Poly(ethylenoxid)amine gebunden sind. Harris et al., J. Polymer. Science 22(1984), 341–352, beschreiben verschiedene PAG-Derivate, einschließlich zum Beispiel Aminopoly(ethylenoxid). Andere Poly(alkylenoxid)-Derivate werden durch bekannte Chemien hergestellt; Beispiele hiervon wurden bereits beschrieben.

[0037] Wie gut bekannt ist, ist ein chelatbildendes Molekül eine Verbindung, welche Elektronendonatoratome enthält, die durch eine koordinierte Bindung mit einem Kation kombinieren können, um einen Koordinationskomplex oder ein Chelat zu bilden. Diese Klasse von Verbindungen ist in der Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Bd. 5 339–368, beschrieben. Analog ist der Chelatbildnerrest in dem erfindungsgemäßen segmentierten Polymer typischerweise eine chelatbildende Einheit, welche ein Rest oder ein mehrwertiger Rest anstelle eines Moleküls oder einer Verbindung selbst ist. Das den Chelatbildnerrest einschließende Polymer könnte folglich als ein chelatbildendes Polymer beschrieben werden.

[0038] In der obigen Struktur 1 bedeutet Z einen Chelatbildnerrest. Der Chelatbildnerrest kann aus Einheiten abgeleitet und/oder gewählt sein, welche Elektronendonatoratome enthalten. Diese Einheiten können zum Beispiel gewählt sein aus Polyphosphaten wie Natriumtripolyphosphat und Hexametaphosphorsäure;

linearen, verzweigten oder cyclischen Aminocarbonsäuren, wie Ethylendiamintetraessigsäure, N-(2-Hydroxyethyl)ethylendiamintriessigsäure, Nitriloessigsäure, N,N-Di(2-hydroxyetyhl)glycin, Ethylenbis(hydroxyphenylglycin) und Diethylentriaminpentaessigsäure; und den N-carboxymethylierten makrocyclischen Polyazacycloalkanen, wie DOTA und DO3A, und den phosphonomethylierten Analoga;

1,3-Diketonen wie Acetylaceton, Trifluoracetylaceton und Thienoyltrifluoraceton; und Hydroxycarbonsäuren wie Weinsäure, Mucinsäure, Citronensäure, Gluconsäure und 5-Sulfosalicylsäure;

Polyaminen wie Ethylendiamin, Diethylentriamin, Triethylentetramin und Triaminotriethylamin; Aminoalkoholen wie Triethanolamin und N-(2-Hydroxyethyl)ethylendiamin;

aromatischen heterocyclischen Basen wie 2,2'-Dipyridyl, 2,2'-Diimidazol, Dipicolinamin und 1,10-Phenanthrolin;

Phenolen wie Salicylaldehyd, Disulfopyrocatechol und Chromotropsäure;

Aminophenolen wie 8-Hydroxychinolin und Oxinsulfonsäure;

Oximen wie Dimethylglyoxim und Salicylaldoxim; Peptiden mit einer proximalen chelatbildenden Funktionalität wie Polycystein, Polyhistidin, Polyasparaginsäure, Polyglutaminsäure oder Kombinationen solcher Aminosäuren, wobei jede Polyaminosäure 2 bis etwa 20 Aminosäuren in dem Polymer enthält;

Schiffschen Basen wie Disalicylaldehyd und 1,2-Propylendiimin;

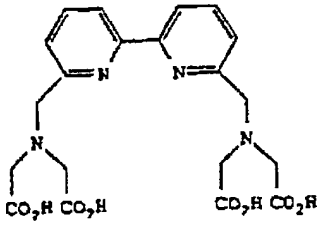
Tetrapyrrolen wie Tetraphenylporphin und Phthalocyanin;

Schwefelverbindungen wie Tolouldithiol, Meso-2,3-dimercaptobernsteinsäure, Dimercaptopropanol, Thioglycolsäure, Kaliumethylxanthat, Natriumdiethyldithiocarbamat, Dithizon, Diethyldithiophosphorsäure und Thioharnstoff;

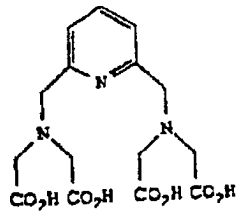
synthetischen makrocyclischen Verbindungen wie Dibenzo-[18]-crown-6, $(CH_3)_6$-[14]-4,11-dien-$N_4$ und (2.2.2)-Cryptat; und

Phosphonsäuren wie Nitrilotrimethylenphosphonsäure, Ethylendiamintetra(methylenphosphonsäure) und Hydroxyethylidendiphosphonsäure; oder Kombinationen aus zwei oder mehreren der vorstehenden Mittel.

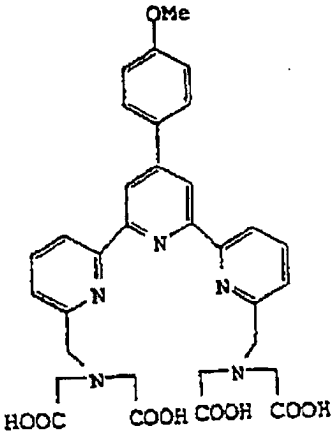
[0039] Bevorzugte Chelatbildnerreste enthalten eine oder mehrere Carbonsäure- oder Carboxylatgruppen und schließen Elemente ein, wiedergegeben durch: Ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraessigsäure (EDTA); N,N,N',N",N"-Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA); 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N,N',N",N"'-tetraessigsäure (DOTA); 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N,N',N"-triessigsäure (D03A); 1-Oxa-4,7,10-triazacyclododecan- N,N',N"-triessigsäure (OTTA); Trans-(1,2)-cyclohexanodiethylentriaminpentaessigsäure (CDTPA);



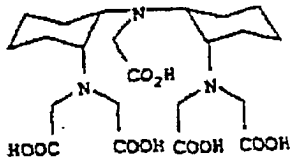

(B4A);



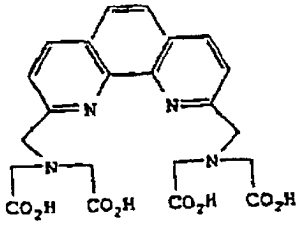
(P4A);



(TMT);



(DCDTPA)



(PheMT).

[0040] Solche Chelatbildnerverbindungen, einschließlich deren Herstellung und chemische Manipulation sind auf dem Fachgebiet gut bekannt. Zum Beispiel sind die Säure- und Anhydridformen von EDTA und DTPA im Handel erhältlich. Verfahren zur Herstellung von B4A, P4A und TMT sind in US-Patent 4,859,777 beschrieben. Andere geeignete chelatbildende Gruppen sind auf dem Fachgebiet bekannt und sind zum Beispiel in PCT/LTS91/08253 beschrieben.

[0041] Falls Z ein Chelatbildnerrest ist, der aus mehreren chelatbildenden Gruppen oder Untereinheiten gebildet wird, kann jede der Untereinheiten durch eine Verbindungsgruppe miteinander verknüpft sein. So kann mehr als eine chelatbildende Einheit verwendet werden, um den Chelatbildnerrest zu bilden. Falls mehr als eine chelatbildende Einheit in dem Chelatbildnerrest vorhanden ist, können diese gleich oder verschieden sein. Die chelatbildenden Einheiten können mittels bekannter Chemien und Materialien miteinander verknüpft sein.

So kann der Chelatbildnerrest eine Einheit oder ein "Kern" aus chelatbildenden Einheiten sein. Zum Beispiel kann ein Kern aus DTPA-Resten hergestellt werden, indem ein DTPA-Dianhydrid mit einem Diamin wie Ethylendiamin umgesetzt wird, um einen "Kern" aus DTPA-Chelatoren zu bilden. Die Anhydride reagieren mit dem Amin unter Bildung von Amidbindungen. Zwei DTPA-Einheiten, verknüpft durch ein Ethylendiamin, und drei DTPA-Einheiten, verknüpft durch zwei Ethylendiamine, sind Beispiele für bevorzugte "Kerne", die mehrere DTPA-Reste enthalten; andere werden in Betracht gezogen. Andere Chelatbildnerreste, welche durch mehrere chelatbildende Einheiten gebildet werden, sind auf dem Fachgebiet gut bekannt und werden durch bekannte Chemien hergestellt.

[0042] Das erfindungsgemäße segmentierte Polymer kann an den Enden mit Gruppen verkappt sein, wiedergegeben durch R in Formel I, welche an die Enden der Poly(alkylenoxid)-Alkylengruppen durch eine chemische Bindung oder eine Verbindungsgruppe gebunden sind. Diese können unabhängig aus Wasserstoff, Hydroxy, $C_{1-4}$-Alkyl, Aryl, wie oben definiert, Carboxy, $C_{2-3}$-Alkanoyloxyl und $C_{1-4}$-Alkoxy gewählt sein. In bevorzugten Ausführungsformen kann das Polymer durch Reagenzien verkappt sein, welche Acylderivate erzeugen; zum Beispiel durch Monoanhydride, z. B. Essigsäureanhydrid oder Bernsteinsäureanhydrid sowie Iodoessigsäureanhydrid, das eine Iodomethylcarbonyloxy-Zwischenverbindung bildet, welche weiterhin mit einem R-Vorläufer, wie ein Protein oder ein cytotoxisches Mittel, umgesetzt werden kann.

[0043] R in Formel I kann auch ein cytotoxisches Arzneimittel sein; zum Beispiel ein cytotoxisches Arzneimittel, welches bei der Behandlung von Krebs nützlich ist. Das cytotoxische Arzneimittel wird ausgewählt unter Bezugnahme auf Faktoren, wie zum Beispiel der Art des Krebstumors und der Wirksamkeit eines bestimmten Chemotherapiemittels zur Behandlung des beteiligten Krebstumors. Das Chemotherapiemittel kann aus alkylierenden Mitteln, Antimetaboliten, als cytotoxische Arzneimittel nützlichen Naturprodukten, Hormonen und Antagonisten sowie anderen Arten von cytotoxischen Verbindungen gewählt sein.

[0044] Beispiele für alkylierende Mittel schließen die Stickstoffmustarde (d. h. die 2-Chlorethylamine), wie zum Beispiel Chlormethin, Chlorambucil, Melphalan, Uramustin, Mannomustin, Extramustinphosphat, Mechlorthaminoxid, Cyclophosphamid, Ifosamid und Trifosfamid; alkylierende Mittel mit einer substituierten Aziridingruppe, wie zum Beispiel Tretamin, Thiotepa, Triaziquon und Mitomycin; alkylierende Mittel des Alkylsulfonat-Typs, wie zum Beispiel Busulfan, Hepsulfam und Piposulfan; alkylierende N-Alkyl-N-nitrosoharnstoffderivate, wie zum Beispiel Carmustin, Lomustin, Semustin oder Streptozotocin; alkylierende Mittel des Mitobronitol-, Decarbazin- und Procarbazin-Typs; und Platinkomplexe, wie zum Beispiel Cisplatin und Carboplatin; und andere ein.

[0045] Beispiele für Antimetabolite schließen Folsäurederivate, wie zum Beispiel Methotrexat, Aminopterin und 3'-Dichlormethotrexat; Pyrimidinderivate, wie zum Beispiel 5-Fluoruracil, Floxuridin, Tegafur, Cytarabin, Idoxuridin und Flucytosin; Purinderivate, wie zum Beispiel Mercaptopurin, Thioguanin, Azathioprin, Tiamiprin, Vidarabin, Pentostatirrandpuromycin; und andere ein.

[0046] Beispiele für Naturprodukte, welche als cytotoxische Mittel nützlich sind, schließen zum Beispiel Vincaalkaloide wie Vinblastin und Vincristin; Epipodophylotoxine, wie zum Beispiel Etoposid und Teniposid; Antibiotika, wie zum Beispiel Adrimycin, Daunomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Mithramycin, Bleomycin und Mitomycin; Enzyme, wie zum Beispiel L-Asparaginase; Modifizierungsmittel biologischer Reaktionen, wie zum Beispiel alpha-Interferon; Camptothecin; Taxol; und Retinoide wie Retinolsäure; und dergleichen ein.

[0047] Beispiele für Hormone und Antagonisten schließen Adrenocorticoide, wie zum Beispiel Prednison; Progestine, wie zum Beispiel Hydroxyprogesteronacetat, Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat; Östrogene, wie zum Beispiel Diethylstilbestrol und Ethinylöstradiol; Antiöstrogene, wie zum Beispiel Tamoxifen; Androgene, wie zum Beispiel Testosteronpropionat und Fluoxymestron; Antiandrogene, wie zum Beispiel Flutamid; und Gonadotropin-Freisetzungshormon-Analoga, wie zum Beispiel Leuprolid, ein.

[0048] Beispiele für verschiedenartige Mittel schließen Anthrazendione, wie zum Beispiel Mitoxantron; substituierte Harnstoffe, wie zum Beispiel Hydroxyharnstoffe; und adrenokortikale Suppressoren, wie zum Beispiel Mitotan und Aminoglutethimid, ein.

[0049] In einigen Ausführungsformen ist R eine immunreaktive Gruppe, welche kovalent an Q über eine Verbindungsgruppen gebunden ist. So wie hierin verwendet, soll der Begriff "immunreaktive Gruppe" eine organische Verbindung einschließen, die kovalent an das Polymer gebunden werden kann und die in einem lebenden Organismus vorkommt oder bei der Diagnose, Behandlung oder genetischen Veränderung eines zellulären Materials oder von lebenden Organismen nützlich ist, und die Fähigkeit besitzt, mit einer anderen Komponente in Wechselwirkung zu treten, welche in biologischen Flüssigkeiten vorkommen kann oder welche mit Zellen assoziiert sein kann, welche behandelt werden sollen, wie Tumorzellen.

[0050] Die immunreaktive Gruppe kann gewählt sein aus natürlich vorkommenden oder synthetisch hergestellten Materialien, gewählt aus Aminosäuren, Peptiden, Polypeptiden, Proteinen, Lipoproteinen und Nucleinsäuren (einschließlich Oligonucleotiden).

[0051] Bevorzugte immunreaktive Gruppen (auf dem Fachgebiet zuweilen als Liganden bezeichnet) sind solche mit einem Rezeptormolekül, welches für den Liganden von Interesse spezifisch ist. So kann eine spezifi-

sche Bindungsreaktion unter Beteiligung eines Liganden, R, und eines Rezeptors, um einen Liganden-Rezeptor-Komplex zu bilden, zum Nachweis und zur Behandlung sowie zum Abbilden einer Zielstelle verwendet werden. Beispiele für solche Liganden-Rezeptor-Komplexe schließen, aber sind nicht begrenzt auf, Antikörper-Antigen-, Avidin-Biotin-, Histon-DNA-, Repressor(Induktor)-, Operon-Promotor- und Zucker-Lectin-Komplexe ein. Weiterhin werden komplementäre Nucleinsäuren, sowohl natürliche als auch Antisense, als spezifische Bindungsmaterialien im Sinne des hierin verwendeten Begriffs in Betracht gezogen. Jede Komponente der oben aufgeführten Paare kann als ein Ligand nützlich sein, falls die andere Komponente in der Zielzelle vorkommt oder daran gebunden ist.

[0052] Nützliche immunreaktive Gruppen schließen ein (1) irgendeine Substanz, welche, wenn einem immunkompetenten Wirt präsentiert, die Produktion eines spezifischen Antikörpers hervorruft, der an diese Substanz binden kann; oder (2) den auf diese Weise hergestellten Antikörper, der an einer Antigen-Antikörper-Reaktion beteiligt ist. So kann die immunreaktive Gruppe ein antigenes Material, ein Antikörper oder ein anti-Antikörper sein. Sowohl monoclonale als auch polyclonale Antikörper sind nützlich. Die Antikörper können ganze Moleküle oder verschiedene Fragmente hiervon sein, solange sie mindestens eine reaktive Stelle für die Reaktion mit den reaktiven Gruppen auf dem Komplexbildner oder mit Verbindungsgruppen, wie hierin beschrieben, enthalten.

[0053] In bestimmten Ausführungsformen kann die immunreaktive Gruppe ein Enzym sein, welches eine reaktive Gruppe zur Bindung an den Komplexbildner besitzt. Repräsentative Enzyme schließen ein, aber sind nicht begrenzt auf, Aspartataminotransaminase, Alaninaminotransaminase, Lactatdehydrogenase, Creatinphosphokinase, gamma-Glutamyltransferase, alkalische saure Phosphatase, Prostatinsäurephosphatase, Gewebeplasminogen-Aktivator, Meerrettichperoxidase und verschiedene Esterasen.

[0054] Gegebenenfalls kann die immunreaktive Gruppe modifiziert oder chemisch verändert werden, um reaktive Gruppen zur Verknüpfung der immunreaktiven Gruppe mit dem Polymer bereitzustellen. Diese Verfahren sind auf dem Fachgebiet gut bekannt. Solche Techniken schließen die auf dem Fachgebiet bekannte Verwendung von Verbindungseinheiten und die chemische Modifikation ein, wie in WO-A-89/02931 und WO-A-89/2932 beschrieben, welche die Modifikation von Oligonucleotiden betreffen, und die Offenbarung von US-Patent 4,719,182. Falls die reaktive Gruppe zur Verknüpfung der immunreaktiven Gruppe mit dem Polymer an ein Protein, einen Antikörper oder dergleichen gebunden ist, wird sie als "proteinreaktive Gruppe" bezeichnet.

[0055] Zwei besonders bevorzugte Anwendungen für die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, wobei R eine immunreaktive Gruppe ist, sind die diagnostische Abbildung von Tumoren und die radiologische Behandlung von Tumoren. Bevorzugte immunreaktive Gruppen schließen daher Antikörper oder immunreaktive Fragmente hiervon gegen tumorassoziierte Antigene ein. Spezifische Beispiele schließen B72.3-Antikörper (beschrieben in US-Patent Nrn. 4,522,918 und 4,612,282), welche kolorektale Tumore erkennen; 9.2.27-Anti-melanom-Antikörper; D612-Antikörper, die kolorektale Tumore erkennen; UJ13A-Antikörper, welche kleinzellige Lungenkarzinome erkennen; NRLU-10-Antikörper, welche kleinzellige Lungenkarzinome und coalorektale Tumore (Pankarzinome) erkennen; 7E11C5-Antikörper, welche Prostatatumore erkennen; CC49-Antikörper, die kolorektale Tumore erkennen; TNT-Antikörper, welche nekrotisches Gewebe erkennen; PR1A3-Antikörper, welche Dickdarmkarzinome erkennen; ING-1-Antikörper, die in der Internationalen Patentveröffentlichung WO-A-90/02569 beschrieben sind; B174-Antikörper, welche Plattenepithelzellkarzinome erkennen; B43-Antikörper, welche mit bestimmten Lymphomen und Leukämien reaktiv sind; und andere, welche von besonderem Interesse sein können, ein.

[0056] Solche Antikörper und andere nützliche immunologische Gruppen, oben beschrieben, sind große, komplexe Proteinmoleküle mit mehreren Stellen für das Anhängen des komplexbildenden segmentierten Polymers. Folglich kann die immunreaktive Gruppe zusätzliche Komplexbildner über jeweils eine der proteinreaktiven Gruppen gebunden haben. Folglich soll der Begriff "immunreaktive Gruppe" immunologische Gruppen mit mindestens einem segmentierten Polymermolekül, welches durch mindestens eine proteinreaktive Gruppe daran gebunden ist, einschließen.

[0057] Weiterhin kann die immunreaktive Gruppe ein Antikörper oder ein Fragment hiervon sein, enthaltend eine Kohlenhydratregion, welcher bzw: welches über die Kohlenhydratregion an das Polymer gebunden sein kann, wie in US-Patent 4,937,183 beschrieben. Nützliche Verfahren zur Bindung eines Antikörpers sind auch beschrieben in US-Patent Nrn. 4,671,958; 4,699,784; 4,741,900; und 4,867,973.

[0058] Außerdem werden immunreaktive Gruppen, welche mit intrazellulären Komponenten in Wechselwirkung treten, ausdrücklich auch in Betracht gezogen; zum Beispiel Actin, Myosin, Histon, DNA, DNAse und dergleichen. Diese Moleküle werden, obwohl bei allen erwogenen Anwendungen nützlich, zum Nachweis von soliden Tumoren und nekrotischen Zellen bevorzugt. Bei dieser Ausführungsform wird die Verwendung eines Histons, gebunden an das erfindungsgemäße Polymer, zum Abbilden von soliden Tumoren ausdrücklich in Betracht gezogen. Histone besitzen eine geringe Immunogenität, binden fest an Nucleinsäuren und besitzen ein unterschiedliches Durchgangsverhalten durch Zell- und Kernmembranen in intakten, lebenden Zellen. Jedoch sind in einem nekrotischen Gewebe die Zell- und Kernmembranen nicht länger funktionsfähig und oft perforiert,

was den Eintritt fremder Materialien, einschließlich Histone, ermöglicht. Diese Diffusion in ein nekrotisches Gewebe kann verwendet werden, um ein erfindungsgemäßes Abbildungs- und/oder cytotoxisches Mittel in der Umgebung von Krebszellen, insbesondere in soliden Tumoren, anzureichern. Eine Nekrose kann natürlicherweise infolge einer begrenzten Blutversorgung auftreten oder kann durch cytotoxische Mittel oder eine Bestrahlung induziert werden. Somit ist dieses Verfahren bei der Abbildung und/oder Behandlung von Tumoren nützlich. Als weiteres Beispiel kann eine DNAase, falls an das erfindungsgemäße Polymer gebunden, als Zielmolekül zum Nachweis und zur Zerstörung von freier DNA verwendet werden.

[0059] Freie DNA reichert sich bei bestimmten Erkrankungen an, z. B. bei systemischem Lupus erythtematodes, wobei sie schließlich ein Nierenversagen verursacht. Folglich kann das Polymer verwendet werden, um eine DNA-Anreicherung in den Nierenglomeruli nachzuweisen und die DNA zu zerstören.

[0060] Die immunreaktive Gruppe kann durch Verfahren, welche auf dem Fachgebiet bekannt sind, zur Derivatisierung von irgendwelchen funktionalen Gruppen, die typischerweise in Proteinen vorkommen, oder anderen immunreaktiven Gruppen an das Polymer gebunden werden. Jedoch wird ausdrücklich in Betracht gezogen, daß die immunreaktive Gruppe ein Nichtprotein-Biomolekül sein kann. Folglich schließt ein Verbindungsgruppenvorläufer, welcher bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Polymers nützlich ist, solche Gruppen ein, welche mit irgendeinem biologischen Molekül, enthaltend eine immunreaktive Gruppe, reagieren können, unabhängig davon, ob das biologischen Molekül ein Protein ist oder nicht, um eine Verbindungsgruppe zwischen dem Polymermittel und der immunreaktiven Gruppe zu bilden.

[0061] Bevorzugte Verbindungsgruppenvorläufer können gewählt sein aus, aber sind nicht begrenzt auf:

(1) Eine Gruppe, welche direkt mit den Amin- oder Sulfhydrylgruppen auf dem Protein oder dem biologischen Molekül reagiert, welches die immunreaktive Gruppe enthält; zum Beispiel aktives Halogen enthaltende Gruppen, einschließlich zum Beispiel Chlormethylphenylgruppen und Chloracetyl [Cl-$CH_2$CO-]-Gruppen; aktivierte 2-Abgangsgruppen; substituierte Ethylsulfonyl- und Ethylcarbonylgruppen, wie 2-Chlorethylsulfonyl und 2-Chlorethylcarbonyl; Vinylsulfonyl; Vinylcarbonyl; Epoxy; Isocyanato; Isothiocyanato; Aldehyd; Aziridin; Succinimidoxycarbonyl; aktivierte Acylgruppen, wie Carbonsäurehalogenide; Anhydridmischungen und dergleichen; und andere Gruppen, welche bekanntermaßen in herkömmlichen photographischen Gelatinehäriungsmitteln nützlich sind.

(2) Eine Gruppe, welche ohne weiteres mit modifizierten Proteinen oder biologischen Molekülen reagieren kann, welche die immunreaktive Gruppe enthalten, d. h. mit Proteinen oder biologischen Molekülen, enthaltend die immunreaktive Gruppe, welche derart modifiziert sind, daß sie reaktive Gruppen enthalten, wie die oben unter (1) erwähnten, zum Beispiel durch Oxidation des Proteins zu einem Aldehyd oder einer Carbonsäure, wobei in diesem Fall die "proteinreaktive Gruppe" aus Amino, Alkylamino, Arylamino, Hydrazino, Alkylhydrazino, Arylhydrazino, Carbazido, Semicarbazido, Thiocarbazido, Thiosemicarbazido, Sulfhydryl, Sulfhydrylalkyl, Sulfhydrylaryl, Hydroxy, Carboxy, Carboxyalkyl und Carboxyaryl gewählt sein kann. Die Alkylanteile der proteinreaktiven Gruppe können 1 bis etwa 18 Kohlenstoffatome enthalten. Die Arylanteile der proteinreaktiven Gruppe können etwa 6 bis etwa 20 Kohlenstoffatome enthalten.

(3) Eine Gruppe, welche an das Protein oder das biologische Molekül, enthaltend die immunreaktive Gruppe, oder an das modifizierte Protein, wie oben unter (1) und (2) angemerkt, unter Verwendung eines Vernetzungsmittels gebunden werden kann. Bestimmte nützliche Vernetzungsmittel, wie zum Beispiel difunktionale Gelatinehärtungsmittel, Bisepoxide und Bisisocyanate, werden zu einem Teil, d. h. einer Verbindungsgruppe, in dem Protein-segmentiertes Polymer-Komplexbildner-Konjugat während der Vernetzungsreaktion. Andere nützliche Vernetzungsmittel jedoch erleichtern die Vernetzung, zum Beispiel als verbrauchbare Katalysatoren, und sind in dem endgültigen Konjugat nicht vorhanden. Beispiele solcher Vernetzungsmittel sind Carbodiimid- und Carbamoylonium-Vernetzungsmittel, wie in US-Patent 4,421,847 offenbart, und die Dikationether von US-Patent 4,877,724. Bei diesen Vernetzungsmitteln muß einer der Reaktanten eine Carboxylgruppe und der andere eine Amin-, Alkohol- oder Sulfhydrylgruppe besitzen. Das Vernetzungsmittel reagiert zuerst selektiv mit der Carboxylgruppe, spaltet sie dann während der Reaktion der "aktivierten" Carboxylgruppe mit zum Beispiel einem Amin, um eine Amidbindung zwischen dem Protein oder dem cytotoxischen Mittel und dem segmentierten polymeren Chelatbildner zu bilden, wodurch die zwei Einheiten kovalent gebunden werden. Ein Vorteil dieses Ansatzes ist, daß die Vernetzung von ähnlichen Molekülen, z. B. von Proteinen mit Proteinen oder von Komplexbildnern mit Komplexbildnern, im wesentlichen vermieden wird, wenn m 1 ist, während die Reaktion von difunktionalen Vernetzungsmitteln weniger selektiv ist und unerwünscht vernetzte Moleküle erhalten werden können. Besonders bevorzugte proteinreaktive Gruppen schließen Amino und Isothiocyanato ein.

[0062] Obwohl das erfindungsgemäße segmentierte Polymer hierin vorwiegend in Verbindung mit den bevorzugten Anwendungen davon beschrieben wird, d. h. als ein Kontrastmittel zur Verwendung in bildgebenden Zusammensetzungen und Verfahren, ist es auch bei anderen Anwendungen und auf anderen Gebieten nützlich, z. B. als ein therapeutisches Mittel, ein Ionenfänger, ein Ionennachweismittel und dergleichen.

[0063] Das erfindungsgemäße segmentierte Polymer kann eine therapeutische Einheit und/oder eine Einheit,

vorzugsweise ein Metall, zur Verstärkung des Kontrastes während der Abbildung umfassen und folglich zwei Funktionen gleichzeitig dienen. Diese Eigenschaft ist beim Nachweis und bei der Behandlung von Tumoren besonders nützlich.

[0064] Die erfindungsgemäßen segmentierten Polymere umfassen einen Chelatbildnerrest, welcher an mindestens eine Poly(alkylenoxidylen)-Einheit gebunden ist. Höhermolekulargewichtige Polymere, umfassend 100 bis 750 Alkylenoxideinheiten, werden bei der Blutansammlungsabbildung bevorzugt, da sie längere Blutansammlungsverweilzeiten aufweisen.

[0065] Das Polymer kann derart hergestellt werden, daß es bei der Abbildung eines erkrankten Gewebes oder eines Zustandes nützlich ist, d. h. bei der Identifizierung oder Diagnose des erkrankten Bereiches nützlich ist, und auch bei der Behandlung des Bereiches, wahlweise mit der gleichen Dosis, nützlich ist. Dies wird erreicht durch die geeignete Wahl von R, welches cytotoxisch und/oder bei der Abbildung (z. B. der Fluoreszenzabbildung, falls R = Aryl) sein kann nützlich, sowie von M, dem chelatierten Metall, welches ein cytotoxisches Radionuklid und/oder ein Abbildungsmittel sein kann, das bei der Radioszinfigraphie, beim Röntgen oder der Fluoreszenzabbildung nützlich ist. [0066] Unter einem weiteren Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Erzeugung eines verstärkten Bildes des menschlichen oder nicht-menschlichen tierischen Körpers bereit, wobei das Verfahren das Verabreichen an den Körper einer den Kontrast verstärkenden Menge eines kontrastverstärkenden erfindungsgemäßen Polymers und das Erzeugen eines Röntgen-, MR-, Ultraschall- oder Szintigraphiebildes von mindestens einem Teil des Körpers, worin sich das Polymer verteilt, umfaßt.

[0066] Unter einem noch anderen Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung ein Therapieverfahren bereit, durchgeführt am menschlichen oder nicht-menschlichen tierischen Körper, wobei das Verfahren das Verabreichen an den Körper eines therapeutisch wirksamen erfindungsgemäßen Polymers umfaßt.

[0067] Unter einem noch weiteren Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen segmentierten Polymere zur Herstellung von diagnostischen oder therapeutischen Mitteln zur Verwendung in Verfahren der Bilderzeugung oder der Therapie, durchgeführt am menschlichen oder nicht-menschlichen tierischen Körper, bereit.

[0068] Für Magnetresonanz-Abbildungsanwendungen gibt das chelatierte Metallion $M^{(+a)}$ ein paramagnetisches Metallion wieder, wie zum Beispiel ein Ion mit der Ordnungszahl 21 bis 29, 42, 44 und 58 bis 70. Ionen der folgenden Metalle werden bevorzugt: Cr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm und Yb. Besonders bevorzugt werden $Cr^{3+}$, $Cr^{2+}$, $V^{2+}$, $Mn^{3+}$, $Mn^{2+}$, $Fe^{3+}$, $Fe^{2+}$, $Co^{2+}$, $Gd^{3+}$ und $Dy^{3+}$, wobei $Gd^{3+}$ und $Dy^{3+}$ am meisten bevorzugt werden.

[0069] Für Fluoreszenz-Abbildungsanwendungen ist $M^{(+a)}$ ein fluoreszierendes Metallion, vorzugsweise ein Metall mit der Ordnungszahl 57 bis 71, am meisten bevorzugt ein $Eu^{3+}$-Ion.

[0070] $M^{(+a)}$ kann ein radioaktives Metallionenisotop sein. Als solches kann es ein cytotoxisches Mittel und/oder ein Mittel, welches bei der diagnostischen Abbildung, wie bei der Radioszintigraphie, nützlich ist, sein.

[0071] Das radioaktive Metallisotop kann ein Ion eines Isotops eines Metalls sein, zum Beispiel gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sc-, Fe-, Pb-, Ga-, Y-, Bi-, Mn-, Cu-, Cr-, Zn-, Ge-, Mo-, Tc-, Ru-, In-, Sn-, Re-, Sr-, Sm-, Lu-, Dy-, Sb-, W-, Re-, Po-, Ta- und Tl-Ionen. Bevorzugte Isotope radioaktiver Metallionen schließen $^{44}Sc$, $^{64,67}Cu$, $^{111}In$, $^{212}Pb$, $^{68}GA$, $^{90}Y$, $^{212}Sm$, $^{212}Bi$, $^{99m}Tc$ und $^{186,188}Re$ für therapeutische und diagnostische Abbildungsanwendungen ein.

[0072] Ausdrücklich in Betracht gezogen werden segmentierte Polymere, worin r (die Anzahl der Metalle in dem Chelatbildnerrest) größer als 1 ist, und in solchen Fällen kann jedes $M^{(+a)}$ das gleiche oder ein anderes Kation in dem Polymer bedeuten; zum Beispiel wird ein Polymer der Formel $[Mn^{2+}]_2[Gd^{3+}]$ ausdrücklich in Betracht gezogen, sowie $[Gd^{3+}]_2[^{67}Cu^{2+}]_2$ oder irgendwelche andere Kombinationen innerhalb oder zwischen den Kationenklassen, welche in dem Polymer verwendet werden. Solche Polymere sind somit für mehr als eine Abbildungsart oder cytotoxische Therapie nützlich. Es ist selbstverständlich, daß die Summe der positiven Ladungen (Σr. a) die Summe der positiven Nettoladung für alle Kationen ist. So ist (Σr. a) für die oben aufgeführten Beispiele 7 bzw. 10. Zum Beispiel, falls Z, der Chelatbildnerrest, fünf freie Carboxylatgruppen (d = –5) und ein darin chelatiertes $Gd^{3+}$($M^{(+a)}$ = $Gd^{3+}$; a = +3) besitzt, dann muß die Gesamtladung des Gegenions (w × b)+2 betragen; folglich, falls w 1 ist, ist b +2, wie in Calcium oder Magnesium; wenn w 2 ist, ist b +1, wie in einem Proton (unter der Annahme, daß es für die vorliegenden Zwecke in Formel I ionisch ist), Natrium oder Kalium. Falls Z ein d = –3 aufweist und $Gd^{3+}$ chelatiert (a = +3), ist kein Gegenion erforderlich, aber es kann existieren, falls Σ(w × b) = 0.

[0073] Wenn E vorhanden ist, d. h., wenn w nicht Null ist, ist b am meisten bevorzugt 1 oder 2. E ist besonders bevorzugt ein pharmazeutisch annehmbares Kation oder Anion. Der Fachmann hat keine Schwierigkeiten bei der Auswahl der geeigneten Gegenionen. Die positive Gesamtladung in den Kationen Σ(r. a) entspricht der Summe der Gesamtladung in dem Chelatbildnerrest (d) plus der Gesamtladung irgendwelcher vorhandener Gegenionen E(b). Wenn r = 0, dann w = 0. Wenn r = 1, kann w 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 sein. In der am meisten bevorzugten Ausführungsform ist r 1 und ist w 0; a = d + b.

[0074] E in Formel I kann ein oder mehrere Gegenionen bedeuten. Zum Beispiel kann E ein oder mehrere

Anionen bedeuten, wie ein Halogenid; Sulfat; Phosphat; Nitrat; und Acetat und dergleichen. E kann ein oder mehrere Kationen bedeuten, wie $Na^+$, $K^+$, Meglumin und dergleichen. Für in vivo-Anwendungen, insbesondere für diagnostische bildgebende Anwendungen, sind natürlich nicht-toxische, physiologisch tolerierbare Anionen und Kationen wünschenswert.

[0075] Wenn r 0 ist, können die erfindungsgemäßen segmentierten Polymere in der Chelationstherapie verwendet werden, um eine Schwermetallvergiftung zu behandeln. z. B. eine Bleivergiftung und dergleichen. Zur Behandlung einer Schwermetallvergiftung werden die Polymere allein verabreicht, ohne chelatierte Ionen, oder bei einigen Anwendungen einer Metallvergiftungsbehandlung können vor der Verabreichung irgendwelche anderen Metallionen, wie Calcium, durch das Polymer chelatiert werden. Es wird in Betracht gezogen, daß solche Polymere als nicht-chelatierte Materialien, als vollständig chelatierte Materialien oder als Mischungen aus nicht-chelatierten und chelatierten Polymeren verwendet werden können, um eine Vergiftung durch solche Metallionen wie Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Eu, Er, Pb, Co, Ni, Cu, Ga, Sr, Y, Zr, U, Pu, Tc, Ru, In, Hf W, Re, Os, Dy, Gd, Hf, La, Yb, Tc, As und dergleichen zu behandeln.

[0076] In einer Mischung aus chelatierten und nicht-chelatierten erfindungsgemäßen Polymeren, worin in einigen der segmentierten Polymeren der Mischung ein Metall mit dem Chelatbildnerrest assoziiert ist, kann der Metallgehalt in der Mischung von etwa 0,1 bis zu etwa 12%o variieren, bezogen auf das Gesamtgewicht des Polymers in der Mischung. Die Mischung aus segmentierten Polymeren enthält vorzugsweise das Metall in einer Menge von 1 bis 5 Gew.-%, mehr bevorzugt 1 bis 4 Gew.-%. Solche Mischungen können gebildet werden durch das Behandeln des nicht-chelatierten Polymers mit einer ausreichenden Menge an einem Metallion, um 1 bis 15 Gew.-% oder vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-% der Mischung zu chelatieren.

[0077] Das Konzept der Arzneistoff-Hinleitung hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, insbesondere für Antikrebs-Arzneistoffe, da die toxischen Nebenwirkungen von Antikrebs-Arzneistoffen auf normale Zellen ein Haupthindernis bei der Krebschemotherapie infolge der fehlenden Selektivität für Krebszellen sind. Jedoch findet die Erwünschtheit des Hinleitens zu einem bestimmten Gewebetyp auch auf anderen Gebieten Anwendung. Die Arzneistoff-Hinleitung zu dem Zielort kann durch die Konjugation des Arzneistoffes an oder die Einkapselung in ein spezifisches Transportmittel erreicht werden. Immunreaktive Gruppen oder Materialien wie Proteine, Saccharide, Lipide und synthetische Polymere sind für solche Transportmittel verwendet worden. Hiervon sind Antikörper am häufigsten verwendet worden, möglicherweise wegen ihrer Zielspezifität und weitreichenden Anwendbarkeit.

[0078] Auf dem Fachgebiet ist bekannt, daß die Größe und die Ladung des Polymers, sowie mögliche Wechselwirkungen mit Blutkomponenten die biologische Verteilung des Polymers beeinflussen können. So kann die geeignete Polymersynthese eine passive Gewebehinleitung durch das Polymer ergeben.

[0079] Beispielsweise beträgt der hydrodynamische Radius von Albumin etwa 37 A, sein Molekulargewicht beträgt 67 kD und seine Ladung ist bekannt. Es ist bekannt, daß die durchschnittliche Halbwertszeit für die Albuminzirkulation durch ein Gewebe etwa 24 Stunden beträgt, aber diese Halbwertszeit ist in einigen Geweben länger und in anderen Geweben kürzer. Es ist auch bekannt, daß das Lymphgefäßsystem das Albumin wieder in das Kreislaufsystem zurück transportiert. Außerdem ist die Konzentration von Albumin in bestimmten Geweben deutlich erhöht, und in anderen Geweben fehlt das Albumin praktisch völlig. Der Fachmann kann ein Polymer mit etwa der gleichen Größe (oder vorzugsweise dem gleichen hydrodynamischen Radius) und Ladung herstellen und eine ähnliche Halbwertszeit und Konzentration in Geweben erwarten.

[0080] Dem Fachmann ist bekannt, daß eine Entzündung von Geweben die normale Physiologie dieser Gewebe beeinträchtigt und folglich die Halbwertszeit und die Konzentration von Makromolekülen (wie Proteine oder das erfindungsgemäße Polymer) in dem entzündeten Gewebe oder an der entzündeten Gewebestelle beeinflußt. Folglich findet das Polymer Verwendung bei der Abbildung und/oder Behandlung solcher entzündeten Gewebe oder entzündeten Gewebestellen.

[0081] Dem Fachmann ist auch bekannt, daß das Fehlen eines Lymphgefäßsystems in einem Gewebe die Konzentration von Makromolekülen in einem Gewebe beeinflußt und die Halbwertszeit davon erhöht, da kein herkömmlicher Mechanismus (z. B. das Lymphgefäßsystem) für das Abfangen solcher Makromoleküle sorgt. Dies ist der Fall bei wachsenden Tumoren. Man kann das Polymer als ein cytotoxisches Mittel und/oder ein Abbildungsmittel, basierend auf der Größe des Polymers und der Vaskularisierung des umgebenden Gewebes oder des Zielgewebes, an die wachsende Tumoroberfläche abgeben. So hat die Dosierung mit einem Polymer mit dem geeigneten Molekulargewicht eine Anreicherung eines solchen Polymers in der wachsenden Oberfläche des Tumors zur Folge.

[0082] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann in wasserlöslichen oder wasserdispergierbaren Formen hergestellt werden, abhängig von der gewünschten Anwendung, mehr bevorzugt in einer injizierbaren Form zur diagnostischen Abbildung oder als eine Zusammensetzung, welche intravenös verabreicht werden soll. Solche Zusammensetzungen besitzen vorzugsweise ein Molekulargewicht von mindestens 4.500, mehr bevorzugt 4.500 bis 40.000. Die Herstellung von wasserlöslichen Zusammensetzungen mit einem Molekulargewicht von mindestens 4.500 kann mittel herkömmlichen Mitteln durch den Fachmann durchgeführt werden.

[0083] Die tatsächlichen Dosierungsmengen des Wirkstoffbestandteils in den erfindungsgemäßen Zusam-

mensetzungen können variiert werden, um eine Menge des Wirkstoffbestandteils zu erhalten, welche wirksam ist, um eine gewünschte therapeutische oder diagnostische Antwort zu erzielen. Die gewählte Dosierungsmenge hängt daher von dem gewünschten therapeutischen oder diagnostischen Effekt, dem Verabreichungsweg, der gewünschten Behandlungsdauer und von anderen Faktoren ab.

[0084] Die Gesamttagesdosis der erfindungsgemäßen Verbindungen, verabreicht an einen Wirt in einer Einzel- oder Teildosis, kann eine Menge von zum Beispiel etwa 1 Picomol bis zu etwa 10 Millimolen eines cytotoxischen Mittels pro Kilogramm Körpergewicht sein. Dosiseinheitszusammensetzungen können solche Mengen von derartigen ganzzahligen Teilern davon enthalten, wie sie verwendet werden können, um die Tagesdosis auszumachen. Es ist jedoch selbstverständlich, daß die spezifische Dosismenge für einen bestimmten Patienten von einer Vielzahl von Faktoren abhängt, einschließlich dem Körpergewicht, dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Geschlecht, einer Diät, dem Zeitpunkt und dem Weg der Verabreichung, den Absorptions- und Exkretionsraten, der Kombination mit anderen Arzneistoffen und der Schwere der einzelnen zu behandelnden Krankheit.

[0085] Die Dosierungen des in Übereinstimmung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Kontrastmittels variieren entsprechend der genauen Art des verwendeten Kontrastmittels. Vorzugsweise jedoch sollte die Dosierung so niedrig gehalten werden, wie es mit dem Erhalt einer kontrastverstärkten Abbildung vereinbar ist, und sollten die Volumina für eine IV-Tropf- oder Bolusinjektion minimiert werden. Auf diese Weise wird das Toxizitätspotential auf ein Minimum verringert. Für die meisten Magnetresonanz-Kontrastmittel liegt die gegenwärtig geeignete Dosierung im allgemeinen im Bereich von 0,02 bis 3 mmol paramagnetisches Metall/kg Körpergewicht, insbesondere 0,05 bis 1,5 mmol/kg, besonders 0,08 bis 0,5 mmol/kg und stärker bevorzugt 0,1 bis 0,4 mmol/kg. Es wird jedoch angenommen, daß sich die erforderliche Menge des Kontrastmittels verringert, wenn sich die Nachweisempfindlichkeit bei Abbildungsvorrichtungen erhöht. Dem Fachmann auf diesem Gebiet ist die Bestimmung der optimalen Dosierung für ein bestimmtes Magnetresonanz-Kontrastmittel durch relativ routinemäßiges Experimentieren für sowohl in vivo- als auch in vitro-Anwendungen gut bekannt.

[0086] Kontrastmittel können mit herkömmlichen pharmazeutischen oder veterinärmedizinischen Hilfsmitteln, zum Beispiel Stabilisatoren, Antioxidantien, Osmolalität-Einstellmittel, Puffer, pH-Einstellmittel etc., formuliert werden und können in einer Form vorliegen, welche zur direkten Injektion oder Infusion oder nach der Dispersion in oder der Verdünnung mit einem physiologisch annehmbaren Trägermedium, z. B. Wasser zur Injektion, geeignet ist. So können die Kontrastmittel in herkömmlichen Verabreichungsformen wie Pulver, Lösungen, Suspensionen, Dispersionen etc. formuliert werden. Jedoch werden Lösungen, Suspensionen und Dispersionen in physiologisch annehmbaren Trägermedien im allgemeinen bevorzugt.

[0087] Die Kontrastmittel können unter Verwendung von physiologisch annehmbaren Trägern oder Exzipienten in einer auf dem Fachgebiet bekannten Weise zu Verabreichung formuliert werden. Zum Beispiel können die Verbindungen, wahlweise unter Zugabe von physiologisch annehmbaren Exzipienten, in einem wäßrigen Medium suspendiert oder gelöst werden, wobei die erhaltene Lösung oder Suspension anschließend sterilisiert wird. [0089] Parenteral verabreichbare Formen, z. B. intravenöse Lösungen, sollten natürlich steril und frei an physiologisch unannehmbaren Mitteln sein und sollten eine geringe Osmolalität besitzen, um eine Reizung oder andere abträgliche Wirkungen bei der Verabreichung zu minimieren. So sollte das Kontrastmedium vorzugsweise isotonisch oder leicht hypertonisch sein. Geeignete Vehikel schließen wäßrige Vehikel ein, welche üblicherweise zum Verabreichen von parenteralen Lösungen verwendet werden, wie Natriumchlorid-Injektionslösung, Ringer-Injektionslösung, Dextrose-Injektionslösung, Dextrose- und Natriumchlorid-Injektionslösung, lactathaltige Ringer-Injektionslösung und andere Lösungen, wie sie in Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. Auflage, Easton, Mack Publishing Co., S. 1405–1412 und 1461–1487(1975); und in The National Formulary XIV, 14. Auflage, Washington, American Pharmaceutical Association (1975), beschrieben sind. Die Lösungen können Konservierungsmittel, antimikrobielle Mittel, Puffer und Antioxidantien, welche herkömmlicherweise für parenterale Lösungen verwendet werden, Exzipienten und andere Additive enthalten, welche mit den Kontrastmitteln kompatibel sind und welche die Herstellung, Lagerung oder Verwendung der Produkte nicht beeinflussen.

[0088] Die vorliegende Erfindung schließt eines oder mehrere der erfindungsgemäßen segmentierten Polymeren ein, formuliert in Zusammensetzungen zusammen mit einem oder mehreren nicht-toxischen, physiologisch annehmbaren Trägern, Adjuvanzien oder Vehikeln, welche hierin zusammenfassend als Träger bezeichnet werden, zur parenteralen Injektion, zur oralen Verabreichung in fester oder flüssiger Form, zur rektalen oder topischen Verabreichung oder dergleichen.

[0089] Zur parenteralen Injektion geeignete Zusammensetzungen können physiologisch annehmbare, sterile, wäßrige oder nichtwäßrige Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Emulsionen sowie sterile Pulver und gefriergetrocknete Präparate zur Rekonstitution in sterilen, injizierbaren Lösungen oder Dispersionen umfassen. Beispiele geeigneter wäßriger und nichtwäßriger Träger, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel oder Vehikel schließen Wasser, Ethanol, Polyole (Propylenglykol, Poly(ethylenglykol), Glycerol und dergleichen), geeignete Mischungen hiervon, pflanzliche Öle (wie Olivenöl) und injizierbare organische Ester wie Ethyloleat ein. Eine geeignete Fluidität kann zum Beispiel durch die Verwendung einer Beschichtung wie Lecithin, durch die

Beibehaltung der erforderlichen Teilchengröße im Falle von Dispersionen und durch die Verwendung von Tensiden aufrechterhalten werden.

[0090] Diese Zusammensetzungen können auch Adjuvanzien wie Konservierungs-, Benetzungs-, Emulgier-, Kryoschutz- und Dispensiermittel enthalten. Der Schutz vor der Tätigkeit von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und antifungale Mittel, zum Beispiel Parabene, Chlorbutanol, Sorbinsäure und dergleichen, sichergestellt werden. Es kann auch wünschenswert sein, isotonische Mittel, zum Beispiel Zucker, Natriumchlorid und dergleichen, einzuschließen. In einigen Ausführungsformen kann eine anhaltende Absorption der injizierbaren pharmazeutischen Form durch die Verwendung von Mitteln zur Verzögerung der Absorption, zum Beispiel Aluminiummonostearat und Gelatine, erreicht werden.

[0091] Das erfindungsgemäße Verfahren kann typischerweise durch das Umsetzen einer reaktiven Poly(alkylenoxidyl)-Spezies, wie ein Poly(alkylenoxidyl)amin, mit einem Chelatbildner, enthaltend eine reaktive Funktionalität (wie zum Beispiel ein Anhydrid), in einem nichtreaktiven Lösungsmittel, um eine Amidbindung zu bilden, ausgeführt werden. Das Poly(alkylenoxid) kann verkappt oder nichtverkappt sein.

[0092] Die bevorzugten Reaktionsbedingungen, z. B. Temperatur, Druck, Lösungsmittel etc., hängen vorwiegend von den einzelnen ausgewählten Reaktanten ab und können durch einen Fachmann ohne weiteres bestimmt werden.

[0093] Geeignete reaktive Poly(alkylenoxidyl)-Spezies, welche bei der Herstellung und der Verknüpfung mit R-Gruppen, wie oben beschrieben, nützlich sind, schließen terminal funktionalisierte Poly(alkylenoxidyl)amine, Poly(alkylenoxidyl)hydrazine, Poly(alkylenoxidyl)isocyanate, Poly(alkylenoxidyl)aldehyde, Poly(alkylenoxidyl)carbonsäuren, Poly(alkylenoxidyl)vinylsulfonylether, Poly(alkylenoxidyl)phosphate, Poly(alkylenoxidyl)-N-alkylaminophosphoramidate, Poly(alkylenoxidyl)epoxide, Poly(alkylenoxidyl)alkoxide, Poly(alkylenoxidyl)sulfonate, Poly(alkylenoxidyl)halogenide und dergleichen ein. Die oben beschriebenen Poly(alkylenoxidyl)-Spezies sind linear und an beiden Enden funktional oder an einem Ende funktional und an dem anderen Ende endverkappt, zum Beispiel mit einer Ethergruppe oder einer Schutzgruppe, wie eine Acylgruppe oder wie eine Trityloder Dimethoxygruppe oder andere Schutzgruppen, welche typischerweise bei der Peptidsynthese verwendet werden. Diese Schutzgruppen können durch herkömmliche Mittel entfernt werden, um Reaktionen zur Erzeugung eines Amins oder Carboxyls zuzulassen. Diese Spezies werden durch einfache chemische Umwandlungen hergestellt, welche den Fachleuten gut bekannt sind, um Veränderungen in den funktionalen Gruppen in bekannten Verbindungen bei der Herstellung von Polymeren, in diesem Falle der erfindungsgemäßen Polymeren, hervorzurufen. Zum Beispiel können gegebenenfalls eine Acetylierung von hydroxy- oder amino-substituierten Spezies zur Herstellung der entsprechenden Ester bzw. Amide; einfache aromatische und heterocyclische Substitutionen oder Ersetzungen; eine Spaltung von Alkyl- oder Benzylethern zur Herstellung der entsprechenden Alkohole oder Phenole; und eine Hydrolyse von Estern oder Amiden zur Herstellung der entsprechenden Säuren, Alkohole oder Amine; eine Herstellung von Anhydriden, Säurehalogeniden oder Aldehyden; eine einfache aromatische Nitrierung und Reduktion zu einem Amin und Umwandlung zu einem Isothrocyarrat mit Thiophosgen; und dergleichen ausgeführt werden.

[0094] Solche Umwandlungen sehen auch geeignete Chelatbildner, reaktive funktionale Gruppen oder Chelatbildner (und Vorläufer hiervon) mit einer reaktiven Funktionalität vor, wenn sie auf funktionale Gruppen in Chelatbildnern angewendet werden, einschließlich zum Beispiel Polycarbonsäuren in der Anhydridform, Sulfonylchloride, Alkylsulfate, Vinylsulfone, N-Hydroxysuccinimid und andere reaktive Ester und dergleichen. Sulfonylchloride, Alkylsulfate, Vinylsulfone und dergleichen können mit Diaminen wie Ethylendiamin in einem Überschuß umgesetzt werden, um mehrere Chelatbildnerkerne zu bilden, wie oben beschrieben, oder gegebenenfalls einzelne Chelatbildner, welche zum Beispiel durch Sulfonamidoethylenalkylenaminethylen-, Sulfonatoethylen- bzw. ähnliche Gruppen an Aminogruppen gebunden sind. In ähnlicher Weise werden Aminosäuren wie Glycin oder Carboxy-geschützte Aminosäuren wie Methylester an den Aminstellen der Aminosäuren mit den obigen funktionalen Gruppen umgesetzt, um Chelatbildner bereitzustellen, welche Carbonsäuregruppen enthalten, die in analoger Weise mit dem Chelator verknüpft sind. Diese Carbonsäuregruppen können dann zur Umsetzung mit aminhaltigen Poly(alkylenoxid)-Gruppen aktiviert werden, um Amidbindungen zu bilden. Die aminhaltigen Chelatoren können mit Carbonsäure enthaltenden Poly(alkylenoxid)-Gruppen. oder mit aktiven Estern oder Anhydriden und dergleichen hiervon umgesetzt werden, um Amidgruppen zu bilden. Vorzugsweise weist der Chelator mindestens m reaktive funktionale Gruppen auf, so daß m Poly(alkylenoxidyl)-Amidbindungen gebildet werden können.

[0095] Variationen des Typs der funktionalen Gruppe, zum Beispiel unter Verwendung eines Vinylsulfons und anschließend eines aktivierten Hydroxysuccinimids oder eines Anhydrids plus eines reaktiveren Acyl-N-methylimidazoliumsalzes, ermöglicht die aufeinanderfolgende Substitution der Chelatoreinheit durch Poly(alkylenoxidyl)amine, welche voneinander verschiedene Molekulargewichte besitzen. Alternativ kann ein Chelator, welcher mehrere funktionale Gruppen wie Anhydride enthält, der Reihe nach mit weniger als stöchiometrischen Mengen an verschiedenen aminhaltigen Poly(alkylenoxidyl)-Einheiten behandelt werden, um amidverknüpfte segmentierte Polymere vorzusehen.

[0096] Wie dem Fachmann bekannt ist, wird die Darstellung des gewünschten Produkts durch einige Reakti-

onen erleichtert, indem bestimmte funktionale Gruppe blockiert werden oder inert gemacht werden. Diese Praxis ist auf dem Fachgebiet gut bekannt; vgl. zum Beispiel Theodora Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (1991). Folglich, wenn die Reaktionsbedingungen derart sind, daß sie unerwünschte Reaktionen mit anderen Teilen des Moleküls hervorrufen können, zum Beispiel in Teilen des Chelators, welche zu Liganden werden sollen, ist sich der Fachmann bewußt, daß diese reaktive Regionen des Moleküls geschützt werden müssen, und er wird demgemäß handeln. Der Chelatbildnerrest, enthaltend die reaktive Funktionalität, kann vor der Bildung unerwünschter Produkte geschützt werden, indem der Chelatbildnerrestvorläufer, welcher mit der reaktiven Poly(alkylenoxid)-Einheit in Kontakt gebracht werden kann, um das Polymer zu bilden, geeignet blockiert wird, wobei die Blockierungsgruppe anschließend durch Techniken entfernt werden kann, welche auf dem Fachgebiet bekannt sind. Zum Beispiel, falls Hydroxysubstituenten selektiv in dem endgültigen Polymer vorhanden sein sollen, sollten sie vorzugsweise während der Bildung des segmentierten Polymers, wie der Bildung eines Alkyl- oder Tritylethers aus dem Hydroxyl, durch herkömmliche Blockierungstechniken vorübergehend blockiert werden, um die Bildung unerwünschter Nebenprodukte zu minimieren, und anschließend sollten die Schutzgruppen nach der Bildung des segmentierten Polymers mit zum Beispiel $BBr_3$ bzw. $CF_3COOH$ entfernt werden. Jedoch wird in Betracht gezogen, daß Nebenprodukte, welche eine oder mehrere Bindungen enthalten, die durch unblockierte reaktive Vorläufergruppen in dem Grundgerüst des Polymers gebildet werden, nützlich sind.

[0097] Geeignete amin-funktionalisierte, reaktive Poly(alkylenoxidyl)-Spezies können durch Verfahren hergestellt werden, welche auf dem Fachgebiet bekannt sind. Zum Beispiel kann ein bevorzugtes Poly(alkylenoxidyl)amin durch das Umsetzen einer aktivierten-Form des Poly(alkylenoxids), wie ein Halogenid oder ein Sulfonatester, mit Ammoniak, einem primären Amin, einem Amid oder einem Azid, gefolgt durch eine Reduktion, hergestellt werden. Alternativ kann die Aminogruppe durch andere Verfahren eingeführt werden, welche auf dem Fachgebiet bekannt sind (vgl. Leonard et al., Tetrahedron 40 (1984), 1581–1584; David et al., US-Patent Nr. 4,179,337; Gerhandt et al., Polym. Bull. 18 (1987), 487–493). Geeignete veranschaulichende Amine schließen N-Methylamin, Aminosäuren wie Glycin und dergleichen, Aminomethylpyridin, Aminomethylthiophen, Methoxyethoxyethylamin, Methoxyethylamin und Aminobenzoesäure ein. Poly(alkylenoxidyl)amine sind im Handel erhältlich, auf dem Fachgebiet bekannt oder können durch bekannte Verfahren, einschließlich der hierin beschriebenen, hergestellt werden.

[0098] Die aktivierte Form des Poly(allcylenoxids) wird vorzugsweise mit einem stöchiometrischen Überschuß eines Amins in einem ineeen Lösungsmittel umgesetzt, vorzugsweise bei einer Temperatur (z. B. 100–160°C) und einem Druck (z. B. 1 bis 10 Atmosphären), welche ausreichend sind, um die Umsetzung bis zum Reaktionsendpunkt zu bringen. Geeignete inerte Lösungsmittel schließen Dioxan, DMF, Ethanol oder andere Alkohole und dergleichen ein. Anschließend wird das Poly(allcylenoxidyl)amin vorzugsweise isoliert, z. B. durch Eindampfen oder Ausfällen, und gereinigt, z. B. durch Lösen in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Chloroform oder Trichlorethan, und dann Waschen mit einem Überschuß an wäßrigem NaOH, oder durch irgendwelche anderen geeigneten Isolierungs- und Reinigungstechniken, welche dem Fachmann zur Verfügung stehen.

[0099] Geeignete carboxyl-funktionalisierte, reaktive Poly(alkylenoxidyl)-Spezies können durch Verfahren hergestellt werden, welche auf dem Fachgebiet bekannt sind. Zum Beispiel kann ein bevorzugtes Poly(allcylenoxidyl)carboxyl durch das Umsetzen eines hydroxylhaltigen Poly(allcylenoxids) mit einem cyclischen Anhydrid oder mit Chlor- oder Brom- oder Iodalkylsäuren, wie Chloressigsäure und dergleichen, unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base hergestellt werden. Die terminale Hydroxygruppe kann auch zu einer Carbonsäuregruppe oxidiert werden.

[0100] Alternativ können die vorstehenden aminhaltigen Poly(alkylenoxide) durch eine ähnliche Chemie zu Carbonsäure enthaltenden Poly(alkylenoxiden) weiterverarbeitet werden. Weiterhin sieht die Umsetzung eines Halogenalkylpoly(alkylenoxids) oder eines Poly(alkylenoxidyl)sulfonatesters mit einer Aminosäure, wie oben, ein Carbonsäure enthaltendes Poly(alkylenoxid) vor. Diese Materialien können unter Verwendung der oben dargelegten Techniken gereinigt und isoliert werden. Diese Carbonsäure enthaltenden Poly(alkylenoxide) oder aktivierte Derivate hiervon können mit aminhaltigen Chelatbildnern umgesetzt werden, um bei der Herstellung der erfindungsgemäßen segmentierten Polymere Amidgruppen zu bilden.

[0101] Materialien zur Herstellung der bevorzugten Ausführungsform, wie die inneren Anhydridformen der oben beschriebenen Chelatbildner, sind im Handel erhältlich und/oder können durch auf dem Fachgebiet bekannte Techniken hergestellt werden. Zum Beispiel ist die innere Anhydridform von OTPA im Handel erhältlich. Die inneren Anhydridformen von B4A, P4A und TMT können durch auf dem Fachgebiet bekannte Techniken hergestellt werden. Zum Beispiel können die Anhydride durch das Erhitzen der entsprechenden Säuren in Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin als Katalysator hergestellt werden. Mischanhydride von Chelatoren sind zur Bildung des segmentierten Polymers auch geeignet.

[0102] In einer bevorzugten Ausführungsform kann das reaktive Poly(alkylenoxidyl)amin mit dem inneren Dianhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt werden, um die nichtmetallisierte Zusammensetzung zu bilden. Die Umsetzung kann geeigneterweise bei etwa Raumtemperatur und Atmosphärendruck stattfinden.

Jedoch werden höhere und niedrigere Temperaturen und Drücke in Betracht gezogen. Geeignete Lösungsmittel schließen Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Chloroform, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan und andere aprotische Lösungsmittel ein. Das nichtmetallisierte Polymer wird vorzugsweise isoliert und anschließend gereinigt, z. B. durch Diafiltration oder andere Verfahren, welche dem Fachmann zur Verfügung stehen. Die Umsetzung ohne Lösungsmittel in einem schmelzflüssigen Polyalkylenoxid wird in Betracht gezogen.

[0103] Alternativ kann das segmentierte Polymer in einer Kondensationspolymerisationsreaktion zwischen einem geeigneten Poly(alkylenoxidyl)amin und einer metallisierten Chelatbildnergruppe, enthaltend eine Carbonsäurefunktionalität, die nicht an den Chelatoren beteiligt ist, in einer geeignet aktivierten Form hergestellt werden.

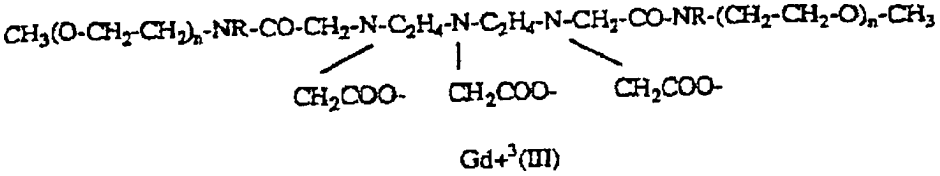
[0104] In der bevorzugten Ausführungsform kann das metallisierte Polymer durch das aufeinanderfolgende oder gleichzeitige Inkontaktbringen des nichtmetallisierten Polymers mit einer oder mehreren Quellen für Metallionen gebildet werden. Dies kann geeigneterweise durch das Zugeben von einer oder mehreren Metallionenlösungen oder einem oder mehreren festen Metallionensalzen oder Metallionenoxiden, vorzugsweise aufeinanderfolgend, zu einer Lösung, vorzugsweise einer wäßrigen Lösung, des Polymers erreicht werden. Im Anschluß daran oder zwischen der aufeinanderfolgenden Zugabe der Metallionen wird das chelatierte Polymer vorzugsweise in Wasser diafiltriert, um das überschüssige ungebundene Metall zu entfernen, oder kann durch andere Verfahren isoliert werden, welche auf dem Fachgebiet bekannt sind.

[0105] Unter einem noch weiteren Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines chelatierten, metalltragenden, segmentierten Polymers bereit, wobei das Verfahren das Metallisieren eines erfindungsgemäßen Polymers, enthaltend einen Chelatbildnerrest, umfaßt, z. B. durch das Vermischen des Polymers in einem Lösungsmittel zusammen mit einer mindestens begrenzt löslichen Verbindung des Metalls, zum Beispiel einem Chlorid, Oxid, Acetat oder Carbonat.

## Beispiele

[0106] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung in einer nichtbegrenzenden Weise.

[0107] Die Beispiele wurden durch die Umsetzung von Ω-Methoxy-α-amino-poly(ethylenoxid)(PEO-$NH_2$) und Ω-Methoxy-α-methylamino-poly(ethylenoxiden)(PEO-$NHCH_3$) mit Molekulargewichten von 2.000 bis 10.000 mit Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA)-Dianhydrid in Chloroform in Gegenwart eines Katalysators, 1,8-Diazabicyclo(5,4,0)-undec-7-en, hergestellt. Die Komplexierung des $Gd^{3+}$-Ions wurde durch das Zugeben eines Überschusses an $GdCl_3$ zu der polymeren Chelatzusammensetzung in wäßriger Lösung durchgeführt. Das Ausmaß der Komplexierung wurde durch potentiometrische Titration der Säuregruppen und durch Neutronenaktivierung oder ICP-AES von Gd(157) bestimmt. Die Beispiele besitzen die Struktur:




Beispiel 1

[0108] 5 g PEO-$NH_2$ (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (5.000) (1 mmol) wurden mit 0,178 g DTPA-Dianhydrid (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) (0,5 mmol) und 5 Tropfen des Katalysators in 200 ml Chloroform vermischt. Die Mischung wurde bei 60°C für drei Tage unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers aus der Reaktionslösung entfernt. Das Reaktionsprodukt wurde dann in Wasser gelöst und mit konzentrierter HCl auf pH 2,5 angesäuert, um irgendwelches nicht umgesetztes DTPA-Dianhydrid in eine Säure umzuwandeln. Die Lösung wurde in einem Dialysebeutel mit einer MW-Abtrennung von 6.000–8.000 erschöpfend dialysiert, gefolgt durch eine Diafiltration unter Verwendung einer Amicon® Ultrafiltrationseinheit mit einem Filter mit einem Rückhaltevermögen von 10 K, um irgendwelches nicht umgesetztes DTPA und PEO-$NH_2$ zu entfernen. Das DTPA-konjugierte Polymer wurde mittels Gefriertrocknen gewonnen, wobei 4,8 g eines Feststoffs erhalten wurden. Eine Probe des festen Polymers (MW ~11.000) wurde verwendet, um die Anzahl der Säuregruppen pro Polymerkette zu bestimmen. Eine pH-Titration wurde mit dem vorkomplexierten Polymer durchgeführt, um die Zusammensetzung des polymeren Chelats zu bestimmen. Für die Anzahl der Säuregruppen pro Polymerkette (MW ~11.000) wurde eine Zahl von 3 bestimmt, was zeigt, daß zwei PEO-Einheiten gebunden wurden.

[0109] Eine kleine Menge des Polymers wurden in Wasser gelöst und mit einem dreifachen molaren Überschuß an $GdCl_3$ vermischt. Die Lösung wurde mit NaOH auf pH 5,0 eingestellt und einer Diafiltration unterzogen, um das überschüssige $GdCl_3$ zu entfernen, und der Feststoff wurde mittels Gefriertrocknen gewonnen. Die Menge an Gd in dem endgültigen Komplex wurde durch Neutronenaktivierung bestimmt.

[0110] Die Neutronenaktivierung ergab 0,01236 g Gd/g Polymer, verglichen mit dem berechneten Wert von 0,01427 Gd/g Polymer.

Beispiel 2

(A) 3,93 g (0,01 mol) DTPA (Pentaessigsäureform) wurden in 4,85 ml Pyridin gelöst und 3,57 g Essigsäureanhydrid wurden zugegeben. Die Mischung wurde auf 65°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert und bei 40°C vakuumgetrocknet, wobei 2,11 g (87%) erhalten wurden, die im nächsten Schritt ungereinigt verwendet wurden.
(B) Ω-Methoxy-PEO-tosylat (MW 2.000) wurde in 20 ml Dioxan in einer Reaktionsbombe suspendiert, in einem Eisbad gekühlt, und Methylamin wird über 15 Minuten in die Mischung eingesprudelt. Die Bombe wurde versiegelt und in einem Ölbad für 18 Stunden auf 160°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung filtriert und eingeengt; der zurückbleibende Feststoff wurde in 40 ml Wasser + 2,0 ml 1 N NaOH gelöst. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen und wurde zweimal mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu einem hellbraunen Feststoff eingeengt. Ausbeute 1,54 g.
(C) Das DTPA-Anhydrid aus Beispiel 2A und das Ω-Methoxy-PEO-methylamin aus Beispiel 2B wurden in 60 ml Chloroform vereinigt und mit sechs Tropfen 1,8-Diazabicyclo-(5,4,0)-undec-7-en, DBU, behandelt und in einem Ölbad bei 60°C für drei Tage erhitzt. Das erhaltene Produkt wurde unter vermindertem Druck eingeengt, wobei 1,92 g eines Feststoffs erhalten wurden. Die hergestellte Feststoff wurde in 55 ml Wasser gelöst und in einer 200 ml-Diafiltrationszelle von Amicon mit einer Membran mit einer Abtrennung von MW 5.000 diafiltriert. Etwa 700 ml Diafiltrat wurden gesammelt. Das Retentat wurde durch einen 0,2 µm-Filter filtriert und unter vermindertem Druck bei 1,5 Torr eingeengt und gefriergetrocknet, wobei 1,183 g eines Polymerfeststoffes erhalten wurden.
(D) Das Produkt aus Beispiel 2C wurde in 100 ml Wasser, enthaltend 0,698 g $GdCl_3$. $6H_2O$, gelöst. Die gelbe Lösung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt und dann in eine 200 ml-Diafiltrationszelle von Amicon mit einer Membran mit einer Abtrennung von MW 5.000 eingebracht und mit Wasser diafiltriert. 725 ml Diafiltrat
wurden gesammelt, und das gelbe Retentat wurde durch einen 0,2 µm-Filter filtriert und gefriergetrocknet; Ausbeute 3,48 g; 4,38% Gd gemäß ICP-Analyse.

Beispiel 3

(A) 10 g Methoxy-(PEO-OH) (MW 5.000) in 100 ml Pyridin wurde mit einer Mischung aus 4,0 g Tosylchlorid und 4,1 g 2,6-Di-t-butyl-4-methylpyridin in 10 ml Pyridin kombiniert. Die erhaltene Lösung wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 5 Stunden gerührt, dann in eine Mischung aus 100 ml konzentrierter HCl und Eis gegossen, zweimal mit Chloroform extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu einem weißen Feststoff eingeengt, welcher über Nacht in Ether pulverisiert wurde. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und vakuumgetrocknet, wobei 9,79 g (95%) des gewünschten Produkts erhalten wurden. Das erhaltene Tosylat wurde dann, wie in Beispiel 2B, mit Methylamin aminiert.
(B) 0,293 g DTPA-Anhydrid wurden mit Ω-Methoxy-methylamino-PEO (9,79 g) in 390 ml 1,2-Dichlorethan kombiniert, und zehn Tropfen DBU wurde zugetropft: Die Mischung wurde in einem Ölbad bei 60°C unter Stickstoff für drei Tage erhitzt: Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, unter vermindertem Druck auf 10,42 g eines hellgelben Feststoffs eingeengt, welcher in 180 ml Wasser aufgenommen, filtriert und in eine 200 ml-Diafiltrationszelle von Amicon mit einer Membran mit einer Molekulargewichtsabtrennung von 10.000 eingebracht und mit Wasser bei Raumtemperatur diafiltriert wurde. Die Diafiltration wurde nach dem Sammeln von 1.150 ml Diafiltrat gestoppt, und das Retentat wurde gefriergetrocknet, wobei 5,39 g eines gebrochen weißen, flaumigen Feststoffs mit einem Molekulargewicht von ungefähr 10.000 erhalten wurden.
(C) 2,00 g des Produkts aus Beispiel 3B wurden in 50 ml Wasser gelöst und 0,132 g $GdCl_3$-Hexahydrat wurden zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt, gefolgt durch eine Diafiltration in einer 200 ml-Diafiltrationszelle von Amicon (mit einer Membran mit einer Abtrennung von MW 5.000) gegen Wasser. Nach dem Sammeln von 700 ml Diafiltrat wurde das Retentat filtriert und gefriergetrocknet, wobei 1,81 g des Produkts als ein flaumiger, gebrochen weißer Feststoff mit einem Molekulargewicht von ungefähr 10.000 erhalten wurden; 1,18% Gd gemäß ICP-Analyse.

Beispiel 4

[0111] Methoxy-PEO-OH (Molekulargewicht 10.000) wurde unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel

2B aminiert und dann gemäß dem Verfahren von Beispiel 2C mit DTPA-Anhydrid umgesetzt. Dieses Material (4,12 g) wurden in 100 ml Wasser, enthaltend 0,149 g $GdCl_3$-Hexahydrat, gelöst und bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt, gefolgt durch eine Diafiltration, wobei 4,106 g eines flaumigen, weißen Feststoffs erhalten wurden; 0,763% Gd gemäß ICP-Analyse.

Beispiel 5

(A) Es wird in Betracht gezogen, daß ein Chelatbildnerrest, umfassend zwei DTPA-Reste, durch das Umsetzen der freien Carbonsäure von DTPA-Anhydrid mit Carbonyl-N,N'-dimethyldrimidazoliumditriflat bei reduzierter Temperatur in einer inerten Atmosphäre, gefolgt durch eine Behandlung mit Ethylendiamin, um ein Tetraanhydriddiamid vorzusehen, hergestellt wird.
(B) Das erhaltene Anhydrid aus 5A wird dann gemäß der Verfahren aus den Beispielen 1–3 mit Methoxy-PEG-amin umgesetzt, um ein Polymer der Formel I zu bilden.

Beispiel 6

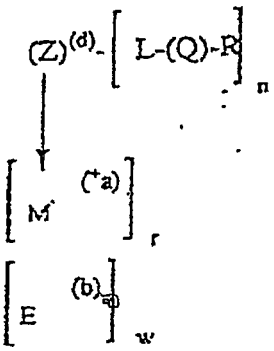
(A) Es wird in Betracht gezogen, daß ein Chelatbildner, umfassend drei DTPA-Reste, durch das Umsetzen von DTPA-Dianhydrid mit Carbonyl-N,N'-dimethyldrimidazoliumditriflat, wie oben, gefolgt durch eine Behandlung mit Diethylentriamin, um ein Hexaanhydridtriamid vorzusehen, hergestellt wird.
(B) Das erhaltene Anhydrid aus 6A wird dann gemäß den Verfahren aus den Beispielen 1–3 mit Methoxy-PEG-amin umgesetzt, um ein Polymer der Formel I zu bilden.

[0112] Jedes der Beispiele 1 bis 4 wurde auf die Blutansammlungsverweilzeit in Nagetieren gegen Magnevist, DTPA/$Gd^{3+}$, ein bekanntes Abbildungsmittel, getestet. Die Verweilzeit in dem nachstehenden Diagramm ist als Blutansammlungshalbwertszeit, T 1/2 (Minuten) für die Hälfte der aus der Blutansammlung zu entfernenden Zusammensetzung angegeben.

| | MW der Zusammensetzung | Blutansammlungs-T 1/2 (Minuten) |
|---|---|---|
| (Magnevist®) | 0,9 K | 12 |
| 2 | 4,5 K | 15,6 |
| 3 | 11 K | 15,3 |
| 4 | 21 K | 82,9 |

**Patentansprüche**

1. Segmentiertes Polymer mit einem Molekulargewicht von mindestens etwa 4500 und der Formel:



(worin:
Z ein Chelatbildungsmittelrest ist;
Q eine zweiwertige Poly(alkylenoxidylen)-Einheit mit einem Kohlenstoffende an R und an L ist;
L eine Amidbindung ist;
$E^{(b)}$ ein oder mehrere Gegenionen mit jeweils einer Ladung bist;
b eine ganze Zahl aus 1, 2 und 3 ist;
n eine ganze Zahl aus 1, 2, 3 und 4 ist;
w Null oder eine ganze Zahl aus 1, 2, 3, 4 und 5 ist;
$M^{(+a)}$ ein Kation mit einer Ladung +a ist;

a eine ganze Zahl aus 1, 2, 3 und 4 ist;
r 0 oder eine ganze Zahl aus 1, 2 und 3 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn r 2 oder 3 ist, jedes $M^{(+a)}$ das gleiche oder verschiedene Kation sein kann;
d die Gesamtladung des Chelatbildungsmittelrestes ist und eine ganze Zahl aus 0 bis 10 ist;

$d + \Sigma(b. w) + \Sigma(a. r) = 0$; und

R eine Verkappungseinheit ist, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxyl, $C_{1-4}$-Alkyl, $C_{6-24}$-Aryl-Kohlenstoffatomen, $C_{2-5}$-Alkanoyloxyl und $C_{1-4}$-Alkoxy, oder R eine immunoreaktive Gruppe ist, gewählt aus Aminosäuren, Peptiden, Polypeptiden, Proteinen, Lipopeptiden und Nukleinsäuren, oder cytotoxisches Arzneimittel, gebunden an Q durch eine chemische Bindung oder eine Verbindungsgruppe).

2. Polymer nach Anspruch 1 mit einem Molekulargewicht zwischen 10.000 und 40.000.

3. Polymer nach Anspruch 1 und/oder 2, worin r 1, 2 oder 3 ist, und jedes Kation ein paramagnetisches Ion ist.

4. Polymer nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei Z eine oder mehrere Einheiten von DTPA umfasst.

5. Polymer nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei Q eine Poly(ethylenoxidylen)-Einheit ist.

6. Polymer nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei mindestens ein Kation $M^{(+a)}$ ein paramagnetisches Metallkation oder ein Metallradionuklidion ist.

7. Polymer nach Anspruch 6, wobei $M^{(+a)}$ aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus $Gd^{3+}$, $Fe^{3+}$, $Mn^{2+}$, $Mn^{3+}$, $Dy^{3+}$ und $Cr^{3+}$.

8. Polymer nach Anspruch 1, wobei Z ein Rest von DTPA ist, $M^{(+a)}$ $Gd^{3+}$ oder $Dy^{3+}$ ist, Q eine Poly(ethylenoxidylen)-Einheit mit MW 2.000–20.000 ist, R eine Hydroxyl- oder Methoxygruppe ist, und n 2 ist.

9. Polymer nach Anspruch 1, wobei R eine immunoreaktive Gruppe ist, r mindestens 1 ist, und $M^{(+a)}$ ein Kation ist, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Radionuklidion, einem fluoreszierenden Metallion und einem paramagnetischen Ion.

10. Polymer nach Anspruch 9, wobei die immunoreaktive Gruppe aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus Histon; DNA, einschließlich Antisense-DNA; RNA, einschließlich Antisense-RNA; Actin oder Myosin; oder einem Antikörper zu DNA, RNA, Histonen, Actin oder Myosin.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein segmentiertes Polymer nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, zusammen mit mindestens einem physiologisch annehmbaren Träger oder Exzipienten.

12. Verfahren zur Herstellung eines segmentierten Polymeren mit einem Molekulargewicht von mindestens etwa 4500, umfassend mindestens eine Poly(alkylenoxidylen)-gruppe, die über eine Amidbindung an einen Chelatbildungsmittelrest gebunden ist, wobei das Verfahren das Umsetzen eines Poly(alkylenoxids) mit einem Chelatbildungsmittel oder Vorläufer hiervon umfasst.

13. Verfahren zur Herstellung eines segmentierten Polymeren nach mindestens. einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei das Verfahren das Umsetzen eines Poly(alkylenoxids) mit einem Chelatbildungsmittel oder Vorläufer hiervon umfasst.

14. Verfahren zur Erzeugung eines verstärkten Bildes des menschlichen oder nicht-menschlichen tierischen Körpers, umfassend das Verabreichen an den Körper einer kontrastverstärkenden Menge eines kontrastverstärkenden Polymeren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, wahlweise zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Exzipienten, und Erzeugen eines Bildes mindestens eines Teils des Körpers, in welchem sich das Polymer verteilt.

15. Verwendung eines Polymeren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines diagnostischen oder therapeutischen Mittels zur Verwendung in einem Verfahren der Bilderzeugung oder The-

rapie, durchgeführt am menschlichen oder nicht-menschlichen tierischen Körper.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen