



(51) МПК
A61K 31/79 (2006.01)
C08F 226/10 (2006.01)
C08L 39/06 (2006.01)
A61L 31/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/79 (2018.05); *C08F 226/10* (2018.05); *C08L 39/06* (2018.05); *A61L 31/00* (2018.05)

(21)(22) Заявка: 2017125271, 14.07.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 14.07.2017

Дата регистрации:
 16.10.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 14.07.2017

(45) Опубликовано: 16.10.2018 Бюл. № 29

Адрес для переписки:

107392, Москва, ул. Просторная, 12, корп. 2, кв.
 160, Кедик Станислав Анатольевич

(72) Автор(ы):

Кедик Станислав Анатольевич (RU),
 Суслов Василий Викторович (RU),
 Шняк Елизавета Александровна (RU),
 Малкова Анастасия Павловна (RU),
 Домнина Юлия Михайловна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Кедик Станислав Анатольевич (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: КАЛИСТРАТОВ В.Г. и др. Противолучевые и другие биологические свойства сополимера 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона / Медицинская радиология. 1993. Т.38. N 10. с.21-25. НИКИФОРОВА А.Н. Безопасность и иммуногенность тривалентной инактивированной гриппозной вакцины с новым адьювантом. Диссертация на соискание ученой степени кандидата (см. прод.)

(54) Полимерный материал медицинского назначения для эмболизации

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и раскрывает материал медицинского и ветеринарного назначения, содержащий интерполимерный полиэлектролитный комплекс катионного полимера - полиалкилкарбоновой (полиакриловой или полиметакриловой) кислоты с анионным сополимером - N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина или 4-винилпиридина или 2-винилпиридина. Эмболы из материала могут быть приготовлены предварительно в форме сферических и несферических частиц, вводимых в кровеносные сосуды в форме суспензии, или непосредственно внутри

кровеносных сосудов (in situ) при совместном введении исходных компонентов. Дополнительно эмболы могут содержать химиотерапевтические и рентгеноконтрастные агенты. Материал характеризуется способностью к деструкции в результате воздействия электролитов и ферментативных систем организма человека и животных. Изобретение может быть использовано в качестве средства для эмболизации кровеносных сосудов с обратимым характером действия. 6 з.п. ф-лы, 2 табл., 4 пр., 1 ил.

(56) (продолжение):

биологических наук. г. Санкт-Петербург. 2015. См. с.6, 37-41. ПАНОВ А.В. и др. Модификация противоопухолевого действия цитостатических препаратов сополимером N-винилпирролидона

и 2-метил-5-винилпиридина. Том 51, N7, 2017. RU 2015993 C1, 15.07.1994. RU 2430932 C1, 10.10.2011.
RU 2430933 C1, 10.10.2011. RU 2471491 C1, 10.01.2013.

RU 2669801 C1

RU 2669801 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/79 (2006.01)
C08F 226/10 (2006.01)
C08L 39/06 (2006.01)
A61L 31/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/79 (2018.05); C08F 226/10 (2018.05); C08L 39/06 (2018.05); A61L 31/00 (2018.05)(21)(22) Application: **2017125271, 14.07.2017**(24) Effective date for property rights:
14.07.2017Registration date:
16.10.2018

Priority:

(22) Date of filing: **14.07.2017**(45) Date of publication: **16.10.2018** Bull. № 29

Mail address:

**107392, Moskva, ul. Prostornaya, 12, korp. 2, kv.
160, Kedik Stanislav Anatolevich**

(72) Inventor(s):

**Kedik Stanislav Anatolevich (RU),
Suslov Vasilij Viktorovich (RU),
Shnyak Elizaveta Aleksandrovna (RU),
Malkova Anastasiya Pavlovna (RU),
Domnina Yuliya Mikhajlovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

Kedik Stanislav Anatolevich (RU)(54) **POLYMERIC MATERIAL OF MEDICAL PURPOSE FOR EMBOLIZATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to the field of medicine and discloses a medical and veterinary use material comprising an interpolymer polyelectrolyte complex of cationic polymer – polyalkylcarbonic acid (polyacrylic or polymethacrylic acid) with an anionic copolymer – N-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine or 4-vinylpyridine or 2-vinylpyridine. Emboli from a material can be previously prepared in the form of spherical and non-spherical particles introduced into blood vessels in the form of a

suspension, or directly inside blood vessels (in situ) by co-administration of the starting components. In addition, emboli may contain chemotherapeutic and radiopaque agents. Material is characterized by the ability to destruction as a result of the action of electrolytes and enzymatic systems of the human body and animals.

EFFECT: invention can be used as a means for embolizing blood vessels with a reversible nature of action.

7 cl, 2 tbl, 4 ex, 1 dwg

Изобретение относится к материалам медицинского и ветеринарного назначения. Более конкретно, оно обеспечивает получение эмбол из катионного полимера - полиалкилкарбоновой кислоты, а именно полиакриловой или полиметакриловой кислот, и анионного сополимера - N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина или 4-винилпиридина или 2-винилпиридина, предоставляет способы их получения и применения в качестве материалов для эмболизации кровеносных сосудов, содержащих химиотерапевтическое средство.

В настоящее время инновации в разработке новых окклюзионных материалов позволяют расширять возможности применения метода эмболизации для лечения различных опухолевых заболеваний.

Из уровня техники известен патент RU 2587326 (опубл. 20.06.2016), в котором раскрыт способ получения биоразлагаемых частиц, где их получают растворением синтетического полимера, полиосновной карбоновой кислоты и катализатора конденсации водорастворимого карбодиимида в апротонном органическом растворителе и проведением реакции химической сшивки в полученных каплях, которые применяют в качестве материала для эмболизации сосудов.

Известен патент RU 61 120 (опубл. 27.02.2007), в котором раскрыто средство для эмболизации сосудов, выполненное в форме цилиндра, отличающееся тем, что цилиндр выполнен из полимерного материала, полученного путем полимеризации раствора, включающего 2-гидрооксиэтилметакрилат (ГЭМА), этилендиметакрилат (ЭГДМА), N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (ТМЭДА), персульфат аммония (ПСА) и дистиллированную воду.

В патенте RU 2445979 (опубл. 27.03.2012) описан способ применения кристаллизующихся полимеров с боковой цепью в качестве материалов для селективного блокирования сосудов или пораженных сосудистых структур.

В патенте RU 2073529 (опубл. 20.02.1997) раскрыт способ приготовления средства для эмболизации кровеносных сосудов, выполненного из полимерного материала, образованного из раствора, содержащего диметилметилвинилполисилоксан, карбонильное железо, платинохлористоводородную кислоту, олигогидридсилоксан и олигодиметилсилоксан. Приготовление материала для эмболизации осуществляют непосредственно перед вводом в русло сосуда, пораженного опухолью, органа больного. Материал представляет собой пространственно сшитые полимерные структуры, внутри которых прочно удерживаются частицы карбонильного железа. Присутствие олигодиметилсилоксана, играющего роль пластификатора, снижает вязкость, которая была у диметилметилвинилполисилоксана, в готовой композиции, при этом сохраняя ее на воздухе в течение 20-25 минут. Затем происходит быстрое увеличение вязкости композиции с образованием в течение 2-х часов эластичного полимера.

В патенте RU 2588222 (опубл. 27.06.2016) раскрыт способ получения биоразрушаемого материала с улучшенной способностью к разрушению в биологической среде на основе оксикарбоновых кислот предназначенного для эмболизации сосудов. Несмотря на то, что целью изобретения являлась разработка биоразрушаемого материала с улучшенной степенью восстановления формы после деформации и улучшенной эластичностью, добиться полного устранения проблем, связанных с отсутствием стабильности физических свойств, не удалось.

В патенте RU 2578467 (опубл. 27.03.2016) раскрыт способ получения биоразлагаемых частиц для медицинского применения, которые состоят из триблок-сополимера типа A1-B-A2, где каждый из A1 и A2 означает биоразлагаемый блок-сополимер, составленный мономерами, содержащими гликолевую кислоту, молочную кислоту и

6-гидроксикапроновую кислоту, и В означает растворимый в воде блок-полимер.

Все эти материалы и средства эмболизации на их основе, представленные в уровне техники, рассматриваются авторами данного изобретения как его ближайшие аналоги. Их главным недостатком является необходимость использования органических растворителей, химических реагентов, в том числе токсичных, и кислот, способных вызывать коррозию медицинского оборудования. Кроме того, используемые в композициях полимеры и сополимеры оксокарбоновых кислот получают с использованием токсичных соединений олова, в связи с чем требуется их тщательная очистка. Такие композиции и полимеры требуют хранения при пониженной температуре, что осложняет их использование. Кроме того, в связи с низкой температурой стеклования полимеры и сополимеры молочной, гликолевой и других оксокислот, а также эмболы и композиции на их основе нельзя подвергать стерилизации при повышенной температуре.

Целью данного изобретения является расширение арсенала материалов для создания средств для эмболизации кровеносных сосудов, которые могут найти применение в медицине и ветеринарии.

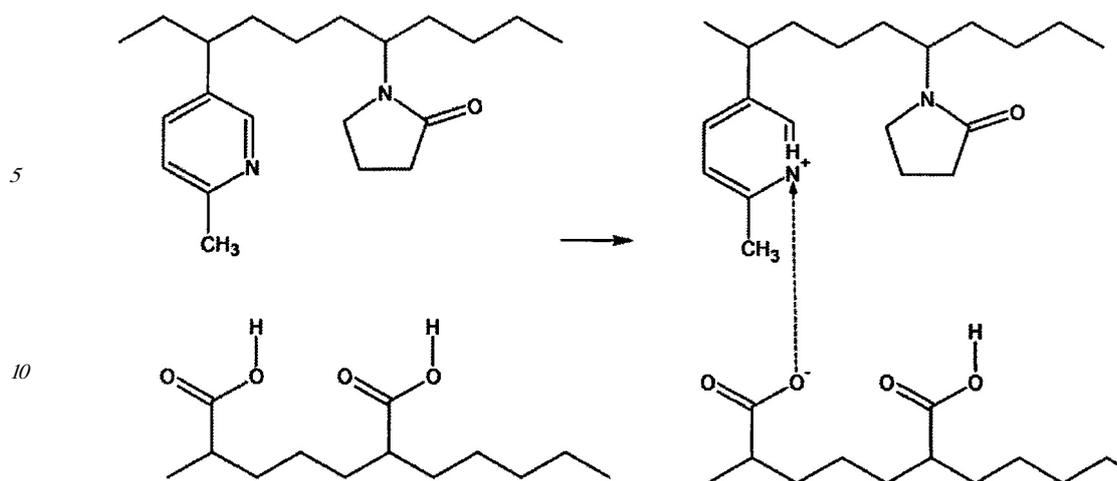
В результате проведенных исследований авторы изобретения установили, что недостатки известного уровня техники могут быть преодолены путем использования интерполимерныхполиэлектролитных комплексов (ИПК) в качестве материала для изготовления основы средств эмболизации кровеносных сосудов. Образование ИПК осуществляется за счет взаимодействия карбоксильных групп полиалкилкарбоновой кислоты с пиридиновыми фрагментами сополимеров N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина или 4-винилпиридина или 2-винилпиридина, в результате чего образуется нерастворимый в водных средах и в большинстве органических растворителей ИПК общей структуры (рис. 1).

ИПК в качестве катионного полимера содержит полиакриловую или полиметакриловую кислоты, а в качестве анионного полимера - сополимер N-винилпирролидона и винилпиридина, где винилпиридин выбран из группы: 2-метил-5-винилпиридина или 4-винилпиридина или 2-винилпиридина.

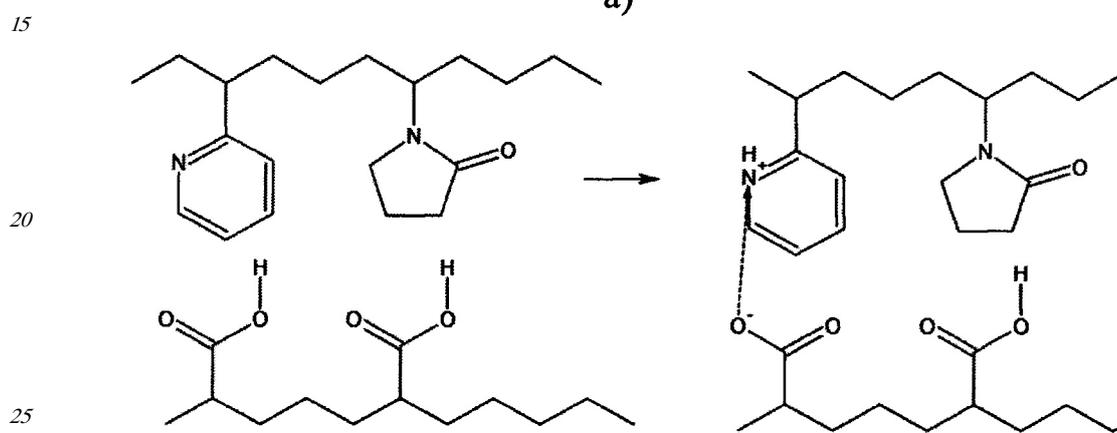
Молекулы катионного и анионного полимеров могут быть введены в ИПК при их различном соотношении, процесс может быть осуществлен в водной среде, органических растворителях и их смесях. Катионный и анионный полимеры могут иметь различные молекулярно-массовые характеристики. Анионный полимер может иметь различное соотношение винилпиридиновых и N-винилпирролидоновых звеньев. Образование и стабилизация ИПК осуществляется за счет образования ионных и водородных связей.

Соотношение катионного и анионного полимеров и их строение влияет на некоторые функциональные свойства материала и эмбол изготовленных из него, включая скорость их разложения.

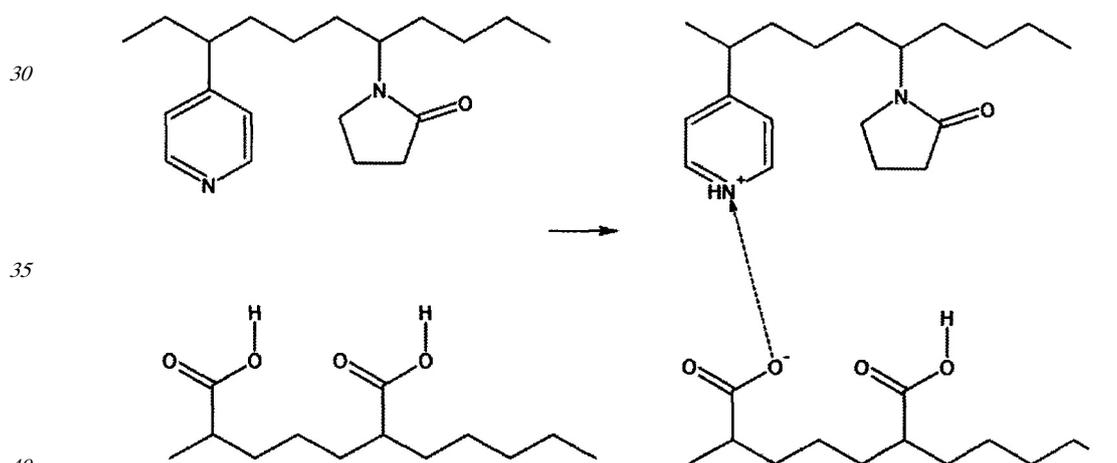
Образование интерполимерных комплексов полиалкилкарбоновой кислоты с сополимерами: а) N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина; б) N-винилпирролидона и 2-винилпиридина в) N-винилпирролидона и 4-винилпиридина:



а)



б)



в)

Для проведения эмболизации кровеносных сосудов из данного материала
изготавливают эмболы, которые затем вводят через иглу в кровеносные сосуды, которые
45 хотят подвергнуть закупориванию.

Получение эмбол сферической и несферической формы осуществляется за счет
формирования оболочки из ИПК на поверхности частиц химиотерапевтического и/или
рентгеноконтрастного агентов или капель раствора их содержащих.

В некоторых случаях для эмболизации сосудов могут быть использованы эмболы из данного материала сформированные в кровеносных сосудах *in situ* в результате совместного или последовательного введения исходных катионного и анионного полимеров, в том числе совместно с химиотерапевтическими и рентгеноконтрастными агентами.

Введение в состав эмбол химиотерапевтических и рентгеноконтрастных агентов позволяет оказывать медикаментозное воздействие на изолированные ткани или позволяют визуализировать области, подвергнутые эмболизации.

ИПК, исходные полимеры и средства эмболизации на его основе изготавливаются и упаковываются в асептических условиях или стерилизуется в упаковке. Стерильная упаковка может иметь различные формы.

Описание не ограничивает объем притязаний по заявленному изобретению, а описывает и поясняет с помощью примеров его осуществление.

Нижеперечисленные примеры предназначены для иллюстрации изобретения, но они не ограничивают его объем.

Пример 1. Приготовление полимерного материала и эмбол из него, формируемых *in situ*.

Отдельно готовят 1,0% раствор катионного полимера и 5,0% раствор анионного полимера, используя количества, обеспечивающие состав материала в соответствии с таблицей 1. Растворы подвергают термической стерилизации паром под давлением 120 кПа при температуре 105°C.

Готовят 1,0% раствор катионного полимера (раствор 1). Для этого катионный полимер помещают в очищенную воду, выдерживают при постоянном перемешивании 3-4 часа. Затем готовят 5,0% раствор анионного полимера (раствор 2). Для этого анионный полимер помещают в очищенную воду и выдерживают в течение 20 минут при температуре 4-10°C и перемешивании до полного растворения полимера. Полученные растворы подвергают термической стерилизации паром под давлением 120 кПа при температуре 105°C.

Затем растворы охлаждают и помещают раствор 1 в шприц 1 и раствор 2 в шприц 2, маркируют и укупоривают. Для получения материала в форме эмбол, приготовленные растворы вводят совместно в кровеносный сосуд, используя трехходовую разветвленную инфузионную систему (рис. 1).

Таблица 1.

Вариант	Анионный полимер				Катионный полимер			Ру/COOH, моль/моль	
	Вид полимера	Ру, моль%	ММ _{св} , кДа	Содержание в ИПК, %	Вид полимера	ММ _{св} , кДа	Содержание в ИПК, %		
1	2М5ВП	35	40	9,09	Полиакриловая кислота	50	90,91	0,01/0,1	
2				16,67			83,33	0,02/0,1	
3				23,07			76,93	0,03/0,1	
4				28,57			71,43	0,04/0,1	
5				33,34			66,66	0,05/0,1	
6				50,00			50,00	0,1/0,1	
7				66,66			33,34	0,1/0,05	
8				71,43			28,57	0,1/0,04	
9				76,93			23,07	0,1/0,03	
10				83,33			16,67	0,1/0,02	
11				90,91			9,09	0,1/0,01	
12				50,00			10	50,00	0,1/0,1
13				33,34			100	66,66	0,05/0,1
14				66,66			100	33,34	0,1/0,05
15				50,00			200	50,00	0,1/0,1
16	2ВП	25	40	66,66	ПАК	50	33,34	0,1/0,05	
17				50,00			50,00	0,1/0,1	
18				4ВП			35	40	50,00

Пример 2. Приготовление полимерного материала и эмбол из него, формируемых *in situ*, содержащих химиотерапевтические и рентгеноконтрастные агенты.

Отдельно готовят 1,0% раствор полиакриловой кислоты (Acrypol 974P) и 5,0% раствор сополимера 2М5 ВП и N-ВП с ММ_{св}=40 кДа и содержанием пиридиновых звеньев 35%. Растворы подвергают термической стерилизации паром под давлением 120 кПа при температуре 105°C.

Готовят 1,0% раствор полиакриловой кислоты (Acrypol 974P) содержащий химиотерапевтический агент (Раствор 1). Для этого при перемешивании растворяют в воде очищенный химиотерапевтический агент (Таб. 1). К полученному раствору добавляют полиакриловую кислоту и выдерживают смесь при постоянном перемешивании 3-4 часа.

Затем готовят 5,0% раствор анионного полимера содержащий рентгеноконтрастный агент (раствор 2). Для этого анионный полимер помещают в очищенную воду и выдерживают в течение 20 минут при температуре 4-10°C и перемешивании до полного растворения полимера. В полученный раствор добавляют рентгеноконтрастное вещество и перемешивают 20 минут.

Полученные растворы подвергают термической стерилизации паром под давлением 120 кПа при температуре 105°C.

Затем растворы охлаждают и помещают Раствор 1 в шприц 1 и Раствор 2 в шприц 2, маркируют и укупоривают.

Таблица 2

Вариант	Анионный полимер	Acrypol	Ru/COOH, моль/моль	Химиотерапевтический агент, мг/мл	Рентгеноконтрастный агент, мг/мл
	Содержание в ИПК, %	Содержание в ИПК, %			
19	9,09	90,91	0,01/0,1	Блеомицина сульфат, 15	Йоталамовая кислота, 10
20	9,09	90,91	0,01/0,1	Винбластина сульфат, 5	Йоталамовая кислота, 10
21	9,09	90,91	0,01/0,1	Винкристина сульфат, 5	Йоталамовая кислота, 10
22	9,09	90,91	0,01/0,1	Доксорубицина гидрохлорид, 30	Йоталамовая кислота, 10
23	9,09	90,91	0,01/0,1	Карбоплатин, 10	Йоталамовая кислота, 10
24	9,09	90,91	0,01/0,1	Фторурацил, 50	Йоталамовая кислота, 10
25	9,09	90,91	0,01/0,1	-	Йоталамовая кислота, 10

Пример 3. Приготовление полимерного материала для эмболизации кровеносных сосудов в форме частиц.

В асептических условиях 50 мл раствора, содержащего 10% катионный полимер и 1% Pluronic F 68, в качестве стабилизатора, прикапывают в течение 5 минут к 100 мл 50% раствора анионного полимера в хлористом метиле при диспергировании высокоскоростным гомогенизатором при 15000 об/мин. Затем полученную эмульсию приливают в 150 мл 1% раствора поливинилового спирта (ММ 40 кДа), при диспергировании и оставляют полученную дисперсию при постоянном перемешивании на 12 часов для полного удаления органического растворителя и отвердевания частиц. Частицы отделяют фильтрованием, промывают водой, лиофильно высушивают, помещают в стерильные стеклянные флаконы, укупоривают и маркируют.

Пример 4. Полимерный материал для эмболизации кровеносных сосудов в форме имплантата *in situ* исследовали *in vivo* на 10 беспородных крысах-самках массой тела 80-150 г. Для проведения эмболизации, предварительно приготовленные растворы катионного и анионного полимеров (Пример 2, вариант 25), вводили в бедренную артерию крыс, с помощью, трехходовой системы. Визуальная оценка тканей в зоне кровоснабжения и регионарной артерии сразу и через 7-9 дней после введения показала отсутствие патологических изменений. Контрастирующий агент показал эффективную эмболизацию сосудистого русла.

(57) Формула изобретения

1. Полимерный материал медицинского назначения для эмболизации, содержащий

интерполимерный полиэлектролитный комплекс катионного полимера - полиалкилкарбоновой кислоты с анионным полимером - сополимер N-винилпирролидона и винилпиридина, характеризующийся тем, что соотношение полимеров находится в диапазоне от 0,01:1 до 1:0,01.

5 2. Полимерный материал медицинского назначения для эмболизации по п. 1, отличающийся тем, что интерполимерный полиэлектролитный комплекс содержит катионный полимер, выбранный из ряда полиакриловая кислота с молекулярной массой от 10-100 кДа и полиметакриловая кислота с молекулярной массой от 50-200 кДа.

10 3. Полимерный материал медицинского назначения для эмболизации по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что интерполимерный полиэлектролитный комплекс содержит в качестве анионного полимера сополимер N-винилпирролидона и винилпиридина с молекулярной массой от 15 до 45 кДа, где винилпиридин выбран из группы 2-метил-5-винилпиридин (25-40 мольн. %) или 4-винилпиридин (25-35 мольн. %) или 2-винилпиридин (25-35 мольн. %).

15 4. Полимерный материал медицинского назначения для эмболизации по пп. 1-3, отличающийся тем, что он дополнительно содержит, по крайней мере, одно химиотерапевтическое средство.

5. Полимерный материал медицинского назначения для эмболизации по пп. 1-4, отличающийся тем, что он является основой средства для эмболизации кровеносных
20 сосудов в форме сферических и несферических частиц.

6. Полимерный материал медицинского назначения для эмболизации по пп. 1-4, отличающийся тем, что он является основой средства для эмболизации кровеносных
сосудов в форме эмбол формируемых *in situ* в результате совместного или
последовательного введения в кровяное русло катионного и анионного полимеров.

25 7. Полимерный материал медицинского назначения для эмболизации по пп. 1-6, отличающийся тем, что он дополнительно содержит рентгеноконтрастное вещество.

30

35

40

45

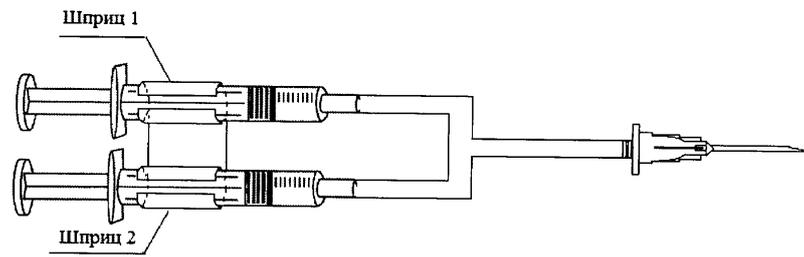


Рис.1 Разветвленная инфузионная система для *in situ* формирования эмбол в кровеносных сосудах.