



(21)申請案號：108122411

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 26 日

(51)Int. Cl.: C08F261/04 (2006.01)

A61K49/04 (2006.01)

A61L31/04 (2006.01)

A61L31/18 (2006.01)

(30)優先權：2018/06/29 英國

1810784.7

(71)申請人：英商白康帝英國有限公司 (英國) BIOCOMPATIBLES UK LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：李維斯 安德魯 L LEWIS, ANDREW LENNARD (GB)；洛德 潔思敏 LORD, JASMINE (GB)

(74)代理人：劉法正；尹重君

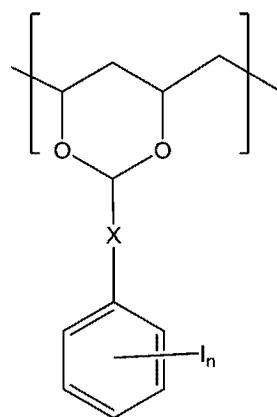
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：8 共 29 頁

(54)名稱

不透射線性聚合物

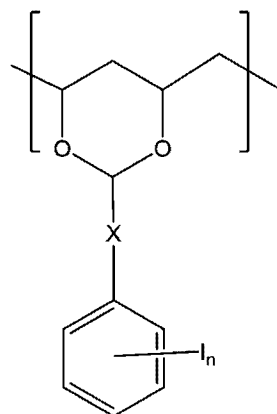
(57)摘要

一種液體組合物，其包含具有式 I 之側基之聚合物：



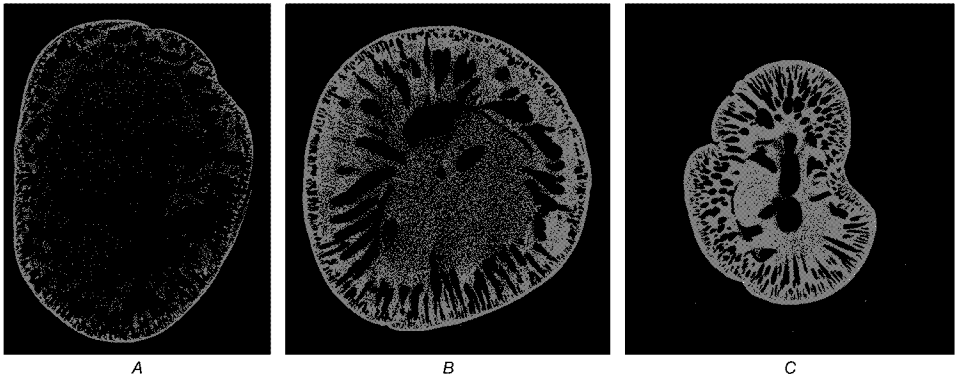
其中 X 為一鍵或為具有 1 至 8 個碳及視情況 1 至 4 個選自 O、N 及 S 之雜原子的鍵聯基團；且 n 為 1 至 4。

A liquid composition comprising a polymer having pendant groups of the formula I:



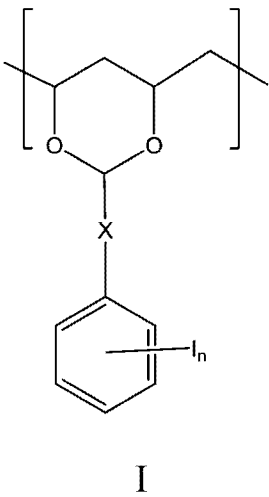
Wherein X is either a bond or is a linking group having 1 to 8 carbons and optionally 1 to 4 heteroatoms selected from O, N and S; and
n is 1 to 4.

指定代表圖：



【圖8】

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】不透射線性聚合物

【英文發明名稱】RADIOPAQUE POLYMERS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於不透射線性聚合物及其用作適用於治療性栓塞領域之液體栓塞的用途。

【先前技術】

【0002】 治療性栓塞係一種微創性程序，其中材料引入血管中以產生阻塞，從而減緩或中止血流。通常，此類材料經由微導管遞送，自諸如腿或腕之邊緣點前往標靶部位。此方法適用於治療諸如胃腸出血、動靜脈畸形、多血管性惡性腫瘤(諸如肝細胞癌)、良性生長(諸如子宮纖維瘤)，且最近用於治療尤其良性前列腺增生(benign prostate hyperplasia，BPH)。

【0003】 生物相容性微球體係適用之栓塞劑，因為其容易遞送至標靶部位且可在界定之尺寸範圍內提供，根據血管尺寸更可預測栓塞。亦已製備液體栓塞調配物，其中組合物呈液體遞送至體內標靶部位，但在活體內血管中形成栓塞，尤其其中聚合物當場膠凝、固化或沈澱，從而形成栓塞。

【0004】 一些此類系統依賴於當場聚合物形成或膠凝，而其他則依賴於在有機溶劑中遞送，有機溶劑在血液中迅速消散，留下栓塞材料。液體栓塞具有如下附加優點：其順應血管壁，且視其沈積特徵而定，通常形成統一栓塞，而非離散球。

【0005】 液體栓塞組合物應為生物相容的，且具有適當、密度、壓縮性、流動性及容易導管遞送。在血管中之流動特性、沈積速度及可預測性以及栓塞之穩固性亦為重要的。

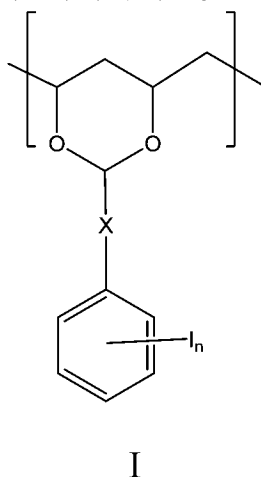
【0006】 已提出具有與聚合物主鏈共價偶合之碘化基團的不透射線性聚合物微球體(例如 WO2015/033092)。亦已提出具有與聚合物主鏈偶合之碘化基團的不透射線性液體栓塞(例如 WO2011/110589)。需要提供改良之碘化聚合物，其不透射線性足以為 X 射線可見，但具有改善之可用性。

【0007】 本發明人已確定此等問題中之一或多個可藉由本文所述之聚合物及組合物來解決。

【發明內容】

【0008】 因此在第一態樣中，本發明提供

【0009】 一種液體組合物，其包含具有式 I 之側基之聚合物：



【0010】 X 為一鍵或為具有 1 至 8 個碳及視情況 1 至 4 個選自 O、N 及 S 之雜原子的鍵聯基團；且

【0011】 n 為 1 至 4；較佳為 2 或 3。

【0012】 具有式 1 之側基之聚合物可為包含重複 1,3 二醇基團之任何聚合物。在此等聚合物中，碘化苯基可藉由與醛、縮醛或半縮醛基團反應而偶合，形成 1,3-二氧雜環戊酮環。較佳地，聚合物為乙烯醇聚合物，諸如聚(乙烯醇)或(乙烯-乙醇)聚合物或共聚物；尤其聚合物為聚乙醇醇(PVA)均聚物或共聚物。

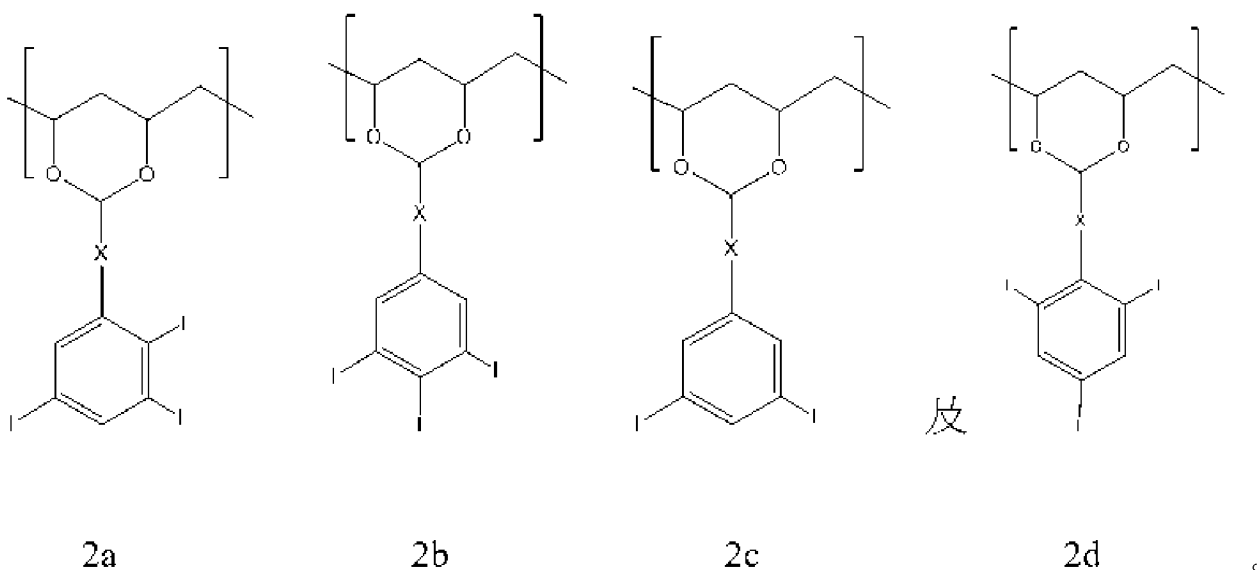
【0013】 聚合物較佳係非交聯的。

【0014】 天然 PVA 聚合物可乙醯化或未乙醯化，通常天然 PVA 中之乙醯化水準介於 50%與 100%之間，較佳 80%至 100%。

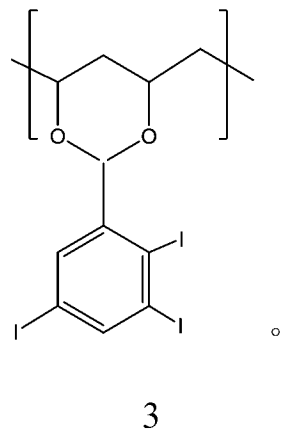
【0015】 適用於本發明中之 PVA 具有在 1 kDa 至 250 kDa 範圍內之重量平均分子量，較佳地，然而，PVA 具有至少 20 kDa 且較佳至少 40 kDa 之重量平均分子量。較佳範圍包括 40 kDa 至 250 kDa 及 40 kDa 至 200 kDa。

【0016】 X 較佳為一鍵或為具有 1 至 4 個碳及視情況 1 個選自 O 及 N 之雜原子的鍵聯基團；且更佳選自一鍵、 (C_{1-4}) 伸烷基、 (C_{1-4}) 氧基伸烷基、胺基 (C_{1-4}) 伸烷基。具體實例包括一鍵、 C_1 、 C_2 或 C_3 伸烷基、氧基甲基或氧基乙基、胺基亞甲基及胺基伸乙基。在存在連接子之情況下其尤其為亞甲基、氧基亞甲基或胺基亞甲基。最佳環直接鍵結於基團 G，使得 X 為一鍵。

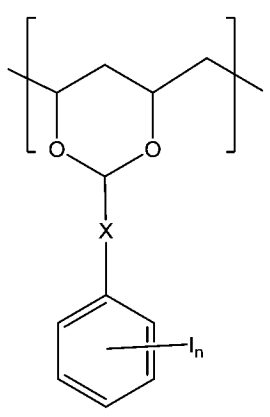
【0017】 式 I 之側基可包含 1 個、2 個、3 個或 4 個與環共價附接之碘。然而，較佳地，側基包含 2 個或 3 個碘。較佳排列包括：



【0018】 最佳側基為式 3 之基團：



【0019】 在第二態樣中，本發明亦提供一種具有式 I 之側基之非交聯聚乙醇均聚物



【0020】 其中 X 為一鍵或為具有 1 至 8 個碳及視情況 1 至 4 個選自 O、N 及 S 之雜原子的鍵聯基團；且

【0021】 n 為 1 至 4。

【0022】 在一個實施例中，聚合物包含 2 種或更多型式之式 1 之側基，每個型式不同於 n 值中之另一型式。可存在例如 2 個、3 個、4 個或更多個此類側基，每者之 n 具有不同值。

【0023】 舉例而言，聚合物可包含具有 3 個碘之側基及具有 1 個碘之側基，或具有 4 個碘之側基及具有 1 個碘之側基，或具有 2 個碘之側基及具有 3 個碘之側基，或具有 1 個碘之側基、具有 2 個碘之側基及具有 3 個碘之側基。每個基團之比例可變化以適合所需性質。以此方式，可微調聚合物之整體疏水性及含碘量放射密度，從而改善物理特性，諸如沈澱物之沈澱、溶解性、密度、穩固性。

【0024】 一個碘化值與另一個碘化值之比例可藉由如下實現：若 n 值為起始物質，則提供具有適當比率之碘化苯基部分之合適比率；或者以適當比例混合側基具有不同 n 值之聚合物。

【0025】 聚合物可為生物可降解的。生物可降解聚合物具有在體內藉由水解而裂解，由此聚合物分解之鍵。為提供生物可降解性，聚合物可在聚合物主鏈中具備在人體中可水解裂解之鍵，諸如酯基。較佳聚合物在 1 小時至 1 年期間內降解成可溶組分。可替代地，聚合物可為生物不可降解的，因此其將呈穩定形式殘存在體內超過 1 年時間。

【0026】 液體栓塞組合物為其中聚合物呈液體遞送至體內所需部位，但在活體內血管中形成栓塞，尤其其中聚合物當場膠凝、固化或沈澱，從而形成栓塞之組合物。此類組合物通常包含如本文所述之聚合物及溶劑，溶劑可為水性溶劑或有機溶劑。較佳地，組合物包含完全溶於溶劑中，形成聚合物於溶劑中之溶液的式 1 之聚合物。

【0027】 不透射線性或放射密度可根據需要，藉由調整聚合物中碘之量而變化。此可藉由變化環上碘的數目或藉由變化側基與聚合物之比例來實現。

【0028】 本發明之聚合物較佳具有至少 0.1 eq.側基，其量測為 1 個側基對聚合物主鏈之 2 個羥基。較佳地，聚合物具有至少 0.4 eq.，最佳至少 0.6 eq.側基，尤其其中側基載有 3 個碘。

【0029】 聚合物中碘之量較佳為按乾重計至少 10%，較佳至少 30%，更佳至少 40%且最佳至少 50% wt/wt 聚合物。可在此等聚合物中獲得高放射密度，其中碘超過 40% wt/wt 乾燥聚合物。

【0030】 較佳地，本發明之聚合物具有至少 1000 HU、較佳至少 2000 HU、更佳至少 3000 HU 且尤其至少 4000 HU 之放射密度。當在 65 kV 下量測時，特別如根據實例 7 量測。

【0031】 意欲在體內標靶部位沈澱之本發明之組合物通常在 20°C 下與生理鹽水接觸而沈澱，且其中在此等條件下聚合物沈澱之組合物提供本發明之另一實施例。此等沈澱物之放射密度及碘含量較佳在本發明之其他實施例中較佳之範圍內。

【0032】 在一個方法中，本文所述之聚合物可呈於有機溶劑中之溶液提供。通常，此類溶劑可與水混溶。與水混溶意謂在 20°C 下 0.5 ml 溶劑完全可溶於 1 公升生理鹽水中。

【0033】 較佳地，此等溶劑為生物相容的。較佳地，溶劑為極性非質子溶劑。較佳溶劑為二甲亞砜(DMSO)、二甲基甲醯胺(DMF)、DMPU (*N,N'*-二甲基伸丙基脲)、DMI (1,3-二甲基-2-咪唑啉酮)、丙三醇、乳酸乙酯、*N*-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)及糖原質(2-(氧戊環-2-基甲氧基)乙醇)。溶劑較佳選自 DMSO 及 NMP。

【0034】 在一個實施例中，有機溶劑可包含至多 50%水，較佳至多 25%且最佳至多 10%。

【0035】 在一個較佳實施例中，水性溶劑包括醫藥學上可接受之緩衝劑。此類緩衝劑之實例包括磷酸鹽、檸檬酸鹽、緩血酸胺及乙酸鹽。

【0036】 較佳地，液體組合物包含 3%至 70% wt/wt，較佳至少 20%聚合物。具有 5%至 40%或 5%至 25%溶解聚合物之組合物具有適用之特性。

【0037】 液體栓塞組合物視情況進一步包含活性劑。在活性劑沈澱時一定比例之活性劑捕集在聚合物內且接著在一段時間內釋放。此方法尤其適用於更高疏水性藥物，因為此等與聚合物一起沈澱，因此捕集更多。

【0038】 活性劑可為化學治療劑、諸如西妥昔單抗(cetuximab)、曲妥珠單抗(trastuzimab)及納武單抗(nivolumab)之抗體、抗體片段、肽、低分子量蛋白質或其組合。

【0039】 例示性化學治療劑包括蒽環類，諸如(但不限於)多柔比星(doxorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)及伊達比星(idarubicin)；喜樹鹼類，諸如(但不限於)伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)及依沙替康(exatecan)；鉑類，諸如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)及米鉑(miriplatin)；絲裂黴素 C (mitomycin C)；抗代謝物，諸如 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)；多酪胺酸激酶抑制劑，諸如(但不限於)索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、博瑞維尼(brivinb)、達薩替你(dasetanib)、博舒替尼(bosutinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)及凡得替尼(vandetinib)、雷帕黴素(rapamycin)或其任何組合。

【0040】 本發明之另一態樣提供醫學治療方法，其包括向有需要之個體之血管遞送如本文所述的包含式 I 之聚合物之液體栓塞組合物，諸如以形成栓塞。

【0041】 聚合物可呈包含在血流中消散以提供栓塞之溶劑，通常如上所述之有機溶劑的組合物形式遞送。

【0042】 在另一實施例中，本發明亦提供如本文所述之醫藥活性成分，其用於醫學治療方法中，其中該治療包括呈栓塞組合物形式將該醫藥活性成分遞送至患者，該栓塞組合物包含如本文所述之活性成分且在該治療期間該活性成分自該栓塞組合物溶離。

【0043】 本文所述之液體栓塞可用於治療多種病狀，包括動靜脈畸形、胃腸出血、動脈瘤填充、治療實體腫瘤，尤其多血管性腫瘤，諸如肝臟、前列腺、腎臟、腦、結腸、骨骼及肺之腫瘤。以及良性增生性病狀，諸如前列腺增生或子宮纖維瘤。該方法亦可尤其用於治療肥胖症及關節疼痛。

【圖式簡單說明】

【0044】 圖 1 示出在 231 nm 下藉由 UV 吸收所量測，DMSO 自一系列本發明之液體栓塞調配物之釋放。

【0045】 圖 2 示出液體栓塞樣品之沈澱填充體積之變化。

【0046】 圖 3 示出低分子量聚合物之固化時間與聚合物濃度之間的關係。

【0047】 圖 4 示出聚合物濃度對填充體積之影響。

【0048】 圖 5 展示分數值為 1-5 之典型微粒形成。

【0049】 圖 6 展示用於觀察在流動條件下之沈澱的設置。箭頭指示初始沈澱方向。

【0050】 圖 7 為展示在測試條件下固化時間與栓塞回流之間的關係的圖。

【0051】 圖 8 展示用 0.10 (A)、0.15 (B) 及 0.20 (C) eq. TIBA 製備之沈澱之液體栓塞聚合物的 microCT 影像。

【實施方式】

【0052】 現將藉助於以下非限制性實例，參考圖式，進一步描述本發明。此等實例僅係出於例示之目的而提供，且熟習此項技術者按照此等實例將想到在申請專利範圍之範疇內之其他實例 所有本文中引用之參考文獻均以引用之方式整體併入本文中。參考文獻與本申請案之間的任何矛盾將以本申請案為準。

實例

實例 1：通用液體栓塞合成條件

【0053】 向在氮氣層下預乾燥之反應器添加 PVA (通常 5-10 g) 及無水溶劑(通常 DMSO 或 NMP，相對於 PVA 質量 40 體積)及催化劑(通常相對於 PVA 質量 2.2 體積)。將攪拌懸浮液加熱至高溫(大約 90°C)以溶解 PVA。當獲得均質溶液時，使混合物冷卻至所需反應溫度(通常 50-80°C)，添加 2,3,5-三碘苯甲醛(TIBA-通常相對於 PVA 二醇官能基 0.1 至 0.6 eq)。接著在 N₂ 層下攪拌反應，且藉由高效液相層析法(HPLC)，針對 TIBA 之消耗，監測反應轉化。在

預定時間(通常當化學基質停止消耗時)，自滴液漏斗逐滴添加反溶劑(通常，丙酮、二氯甲烷(DCM)、乙腈(MeCN)或甲基第三丁基醚(TBME)，大約 40 體積)。藉由經濾膜抽吸來移除上清液，且饋入另外反應溶劑(通常 40 體積)且攪拌，直至固體完全溶解。此溶劑洗滌階段重複多達 3 次。接著固體再溶於反應溶劑中，且藉由緩慢添加水(通常多達 100 體積)而沈澱。自上清液移除所得聚集固體且在水(大約 1l)中在混合器中均質化。將懸浮液過濾且再懸浮在水(通常 100 體積)中，且長達 30 分鐘成漿，且過濾。重複水成漿，直至獲得中性 pH 值，接著濕固體在丙酮(100 體積，攪拌 30 分鐘，重複 2 次)中成漿，過濾且在高真空烘箱中在 30°C 下乾燥長達 24 小時。表 1 展示液體栓塞製劑之碘含量。

表 1.

製劑	MW PVA	條件	Eq TIBA	轉化率	分離產率	% I ₂ (w/w)
1	9-10kDa*	DMSO , 60°C	0.01 eq	100%	水溶性	N/A
2	67kDa**	DMSO , 60°C	0.07 eq	100%	78.8%	27.9%
3	67kDa **	DMSO , 60°C	0.06 eq	ND	82.9%	18.0%
4	67kDa **	DMSO , 60°C	0.03 eq	ND	59.4%	12.0%
5	67kDa **	DMSO , 60°C	0.4 eq	91%	80.7%	55.1%
6	67kDa **	DMSO , 60°C	0.6 eq	76%	79.9	60.1%
7	146-186kDa ***	DMSO , 65°C	0.1 eq	100%	84.7%	30.5%
8	146-186kDa ***	DMSO , 65°C	0.25 eq	99.9%	92.9%	47.2
9	146-186kDa ***	DMSO , 65°C	0.4 eq	99.4%	94.1%	55.8%
10	85-124kDa ***	DMSO , 70°C	0.1 eq	100%	94.7%	28.8%

11	85-124kDa ***	DMSO , 70°C	0.25 eq	100%	93.6%	46.2%
12	85-124kDa ***	DMSO , 70°C	0.4 eq	100%	91.3%	55.4%
13	85-124kDa ***	DMSO , 70°C	0.6 eq	99.9%	89.5%	62.0%

Eq.係指相對於 PVA 主鏈上游離二醇單元之當量。

*= 80%水解

** = 88%水解

*** = 100%水解。

實例 2：碘化 PVA 液體栓塞原型之調配

【0054】 如下製備原型調配物：將根據通用實例 1 製備之碘化 PVA 稱至 10 ml 小瓶，向其中添加所需溶劑(通常 DMSO 或 NMP)，使得整體濃度在 4-20 w/w% 範圍內，總體積小於 10 ml。接著將含有懸浮液之小瓶密封且置於音波器中，且進行音波處理，直至完全溶解(通常大約 4 小時)。表 1 提供示例液體栓塞調配物。

表 2：示例液體栓塞調配物

樣品號	PVA 分子量	TIBA 當量	DMSO 中 PVA 濃度(w/w%)
1	67 kDa	0.25	8
2	67 kDa	0.25	20
3	67 kDa	0.20	20
4	67 kDa	0.40	4
5	67 kDa	0.40	8
6	67 kDa	0.40	12
7	67 kDa	0.40	16
8	67 kDa	0.60	4
9	67 kDa	0.60	8
10	67 kDa	0.60	12
11	67 kDa	0.60	16
12	85 - 124 kDa	0.10	8
13	85 - 124 kDa	0.25	8
14	85 - 124 kDa	0.40	8
15	85 - 124 kDa	0.60	8

16	146 - 186 kDa	0.10	4
17	146 - 186 kDa	0.10	8
18	146 - 186 kDa	0.25	4
19	146 - 186 kDa	0.25	8
20	146 - 186 kDa	0.40	4
21	146 - 186 kDa	0.40	8

實例 3 沈澱物固化

【0055】 溶劑(DMSO)自液體樣品溶離用作固化進展之量度。在連接至 UV 分光光度計之 Sotax USP II 溶解浴中進行測試。溶解浴設定為 37.5°C，且在 50 rpm 下攪拌下每個容器填充 500 mL 磷酸鹽緩衝生理食鹽水(phosphate buffered saline，PBS)。

【0056】 容器內 DMSO 之溶離藉由 UV 在 231 nm 波長下隨著時間(最大 2 小時)量測，指示液體栓塞沈澱物固化之速率。使用 3 mL DMSO 相容性注射器抽出 1 ml 液體栓塞樣品。此經由遞送端口逐滴添加至溶解容器。以兩分鐘時間間隔，將額外樣品添加至剩餘 Sotax USP II 溶解容器。一旦添加所有樣品，使系統運行，歷時總量測運行時間。在量測運行時間結束時，中止系統且保留沈澱物供進一步分析。記錄之固化時間為 90% DMSO 自沈澱物溶離之時刻。自液體栓塞溶離之 DMSO 百分比係基於曲線達到平穩之時刻以消除在沈澱樣品中觀察到之 DMSO 清洗對在 PBS 中之影響的影響(參見圖 1)。

【0057】 表 2a 至 2c 說明液體栓塞製劑之沈澱時間。

表 2a 低分子量製劑之沈澱時間

樣品號	不透射線性基團(TIBA)當量	DMSO 中之聚合物濃度 (%)	固 化 時 間 (>90%) (mm:ss)
1	0.25	8	01:37
2	0.25	20	05:13
3	0.20	20	05:35
4	0.40	4	00:17
5	0.40	8	03:42
6	0.40	12	05:13
7	0.40	16	06:07

樣品號	不透射線性基團(TIBA)當量	DMSO 中之聚合物濃度 (%)	固 化 時 間 (>90%) (mm:ss)
8	0.60	4	00:22
9	0.60	8	03:59
10	0.60	12	05:42
11	0.60	16	05:42

表 2b：中等分子量製劑之沈澱時間

樣品號	不透射線性基團(TIBA)當量	DMSO 中之聚合物濃度 (%)	固化時間(>90%) (mm:ss)
12	0.10	8	00:22
13	0.25	8	06:50
14	0.40	8	09:21
15	0.60	8	05:24

表 2c：高分子量製劑之沈澱時間

樣品號	不透射線性基團(TIBA)當量	DMSO 中之聚合物濃度 (%)	固化時間(>90%) (mm:ss)
16	0.10	4	00:22
17	0.10	8	未進行
18	0.25	4	00:22
19	0.25	8	09:00
20	0.40	4	00:22
21	0.40	8	05:24

【0058】 圖 3 示出低分子量聚合物之固化時間與聚合物濃度之間的關係。

實例 4 沈澱填充體積

【0059】 沈澱填充體積量測在樣品在 PBS 中沈澱之後液體栓塞樣品之體積減小的百分比及由已知之液體體積形成多少固體沈澱物。

【0060】 將 15 ml PBS 添加至乾淨乾燥之中等大小的玻璃培養皿(直徑約 10 cm)且將已知體積之待測試之液體栓塞(理想地 0.5 ml)逐滴沈澱至 PBS 溶液且固化 10 分鐘。一旦樣品固化 10 分鐘，即移除沈澱物且在一張濾紙上進行空氣乾燥。接著藉由 PBS 中置換來量測沈澱物體積。圖 2 示出液體栓塞樣品之體積減小值。

【0061】 表 3 說明沈澱填充體積隨聚合物濃度變化。圖 4 示出聚合物濃度對填充體積之作用。

表 3.

樣品號	不透射線性基團(TIBA)當量	DMSO 中之聚合物濃度 (%)	填充體積之變化 (%)
1	0.25	8	-77
2	0.25	20	-46
3	0.20	20	-33
4	0.40	4	-85
5	0.40	8	-58
6	0.40	12	-84
7	0.40	16	-31
8	0.60	4	-99
9	0.60	8	-57
10	0.60	12	-40
11	0.60	16	-40

實例 5：微粒產生

【0062】 微粒產生係液體栓塞沈澱物之內聚性及穩定性的量度。

【0063】 無針注射器用於將 0.5 mL 液體栓塞製劑逐滴沈澱至 50 mL 杜蘭瓶 (Duran bottle) 中之 30±5 ml PBS 中。注射器位於自 PBS 表面 12 cm 高度處。使液體栓塞固化 10 分鐘。

【0064】 接著將杜蘭瓶蓋上帽，且轉移至 240 rpm 下盤式震盪器 30 分鐘。對該測試之液體栓塞樣品之其他複製，重複以上步驟，且盤式震盪器速度改變至 400 rpm 及 640 rpm。自盤式震盪器移除杜蘭瓶且使樣品沈積。藉由眼睛目測檢查杜蘭瓶，以確定在震盪期間沈澱物之任何大片段是否自主要沈澱物掉下來，且捕獲照相影像。使用塑料吸移管(尖端切斷)，自各杜蘭瓶子轉移溶液等分試樣至皮氏培養皿且在光學顯微術下評定。圖 3 中展示微粒及片段之實例。評定所得影像且基於所產生之微粒之量及觀察到之碎裂，給與 1-5 之分數。分數 1 指示最低程度之微粒產生及碎裂，而 5 指示高度微粒產生。

【0065】 表 4 說明低分子量聚合物之粒子產生分數。

表 4

樣品編號	不透射線性基團(TIBA)當量	DMSO 中之聚合物濃度 (%)	粒子產生分數
2	0.25	20	4
3	0.20	20	1
4	0.40	4	5
5	0.40	8	1
6	0.40	12	2
7	0.40	16	1
9	0.60	8	2
10	0.60	12	1
11	0.60	16	1

實例 6：在流動條件下之沈澱

【0066】 透明可拆卸管附接於流動系統，使用蠕動泵經由可拆卸管泵出 PBS 穿過該流動系統以模擬血流條件。2.4Fr 導管用於遞送液體栓塞製劑至可拆卸管。當液體栓塞離開導管且接觸 PBS 時，其在可拆卸管內沈澱。接著自導管尖端之末端量測任何沈澱之長度。亦記錄流速及速率減小。記錄「最長前進長度」。若發生回流，則亦記錄其長度為「最長回流長度」(cm)。自沈澱測試設備移除導管，且記錄移除容易程度。

【0067】 表 5 記錄液體栓塞製劑之沈澱特性。

表 5

樣品號	不透射線性基團(TIBA)當量	DMSO 中之聚合物濃度 (%)	總注射體積 (ml)	最長回流長度 (cm)	流率減少 (%)	導管抽出
4	0.40	4	1.00	1.0	98	OK
5	0.40	8	0.60	1.5	98	OK
6	0.40	12	0.50	2.0	98	OK
7	0.40	16	0.65	3.0	99	OK
8	0.60	4	1.00	無法實現塞		
9	0.60	8	0.90	1.0	98	OK
10	0.60	12	0.65	8.0	99	Stuck
11	0.60	16	0.60	3.0	99	OK

實例 7：量測射線不透性

【0068】 為獲得材料之不透射線性量測，切割來自實例 6 之沈澱調配物之 1 cm 切片且埋入溫 1%瓊脂糖凝膠(由 Sigma-Aldrich 產品編碼 A9539 製備)中。在 Nunc 冷凍管小瓶(Sigma-Aldrich 產品編碼 V7634，48 mm × 12.5 mm)中製備樣品，且在 RSSL Laboratories (Reading, Berkshire, UK)使用裝有鎢陽極之 Bruker Skyscan 1172 Micro-CT 掃描器，使用 Micro-CT 測試。使用相同儀器組態分析每個樣品，其中鎢陽極在 64 kV 之電壓及 155 μ A 之電流下操作。使用鋁製濾光板 (500 μ m)。

【0069】 表 6 中給出採集參數之概述。

表 6.

軟體：	SkyScan1172 1.5 版(版本 14) NRecon 1.6.9.6 版
CT Analyser 版	1.13.1.1
來源類型：	10Mp Hamamatsu 100/250
相機解析度(像素)：	4000×2096
相機分箱：	1×1
源電壓	65 kV
源電流 μ A	153
影像像素尺寸(μ m)：	3.96
濾光器	Al 0.5 mm
旋轉步長($^{\circ}$)	0.280
輸出格式	8bit BMP
動態範圍	0.000-0.140
平滑化	0
射線束硬化	0
比對後	校正
環假像	16

【0070】 在樣品前採集當天，分別掃描水(MilliQ[®])空白。接著藉由 X 射線微型電腦分析各樣品。接著可使用 NRecon 重建樣品，且針對淨化水參考之感興趣體積(VOI)進行校準。使用兩部分分析法。最初，建立內插感興趣區，使內管直

徑成拱形以包括塞及任何空隙結構，接著將影像分割，以自空隙結構分離聚合物。接著使用在同一天採集之水標準計算放射密度，以 HU 為單位。

【0071】 表 8 展示來自實例 1 表 1 之液體栓塞製劑的放射密度值，其製備為於 DMSO 中之 8 w/w% 溶液且具有變化水準之 TIBA 與 PVA 比率。圖 8 展示用 0.10 (A)、0.15 (B) 及 0.20 (C) eq. TIBA 製備之沈澱之液體栓塞聚合物的 microCT 掃描。

表 8

TIBA Eq.	對象			總計	
	平均灰度 值	平均 HU	對象容量 (%)	平均灰度 值	平均 HU
0.25	66.64	3028.19	33.32	38.07	1301.57
0.4	81.59	3651.16	44.54	51.7	1947.08
0.6	93.19	4312.8	44.94	60.4	2443.26

202000715

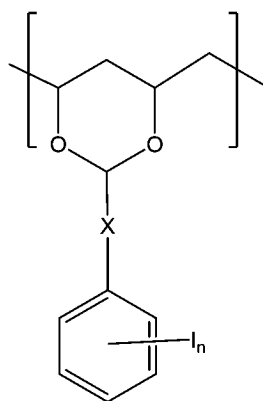
【發明摘要】

【中文發明名稱】不透射線性聚合物

【英文發明名稱】RADIOPAQUE POLYMERS

【中文】

一種液體組合物，其包含具有式 I 之側基之聚合物：

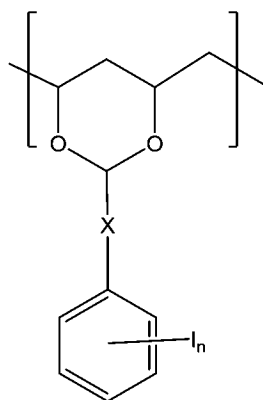


其中 X 為一鍵或為具有 1 至 8 個碳及視情況 1 至 4 個選自 O、N 及 S 之雜原子的鍵聯基團；且

n 為 1 至 4。

【英文】

A liquid composition comprising a polymer having pendant groups of the formula I:



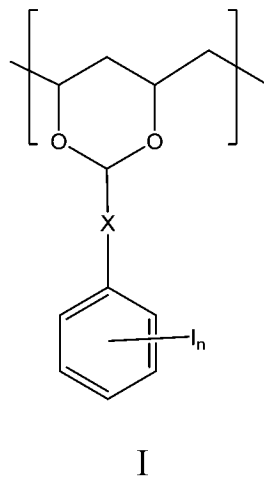
Wherein X is either a bond or is a linking group having 1 to 8 carbons and optionally 1 to 4 heteroatoms selected from O, N and S; and
n is 1 to 4.

【指定代表圖】 圖 8

【代表圖之符號簡單說明】

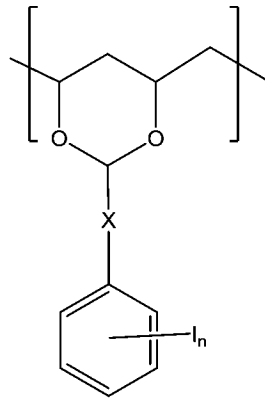
無

【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種液體組合物，其包含具有式 I 之側基之聚合物：



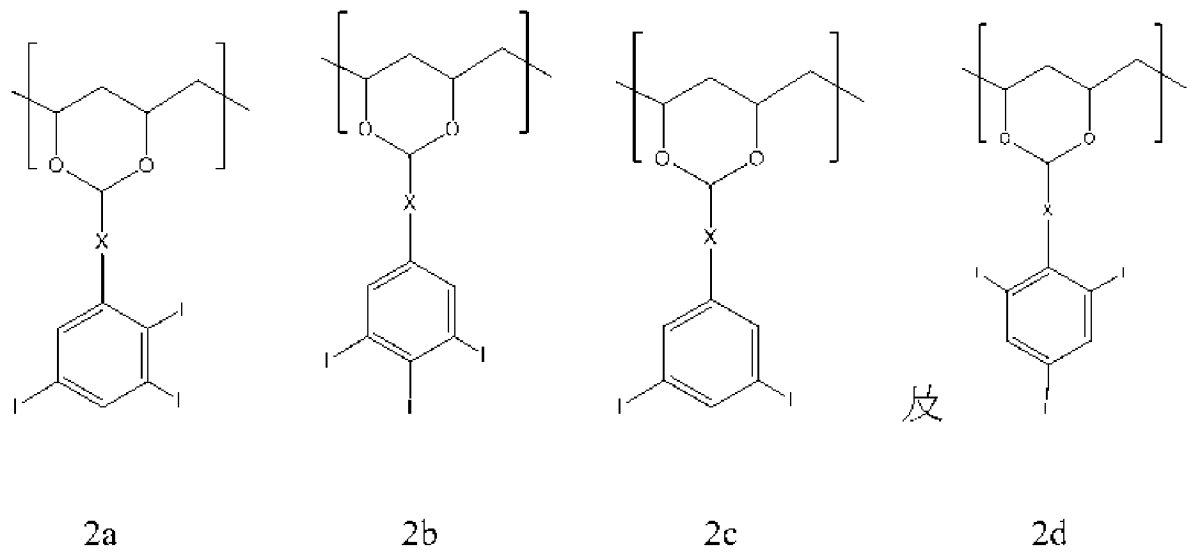
其中 X 為一鍵或為具有 1 至 8 個碳及視情況 1 至 4 個選自 O、N 及 S 之雜原子的鍵聯基團；且

n 為 1 至 4。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之液體組合物，其包含該式 1 之化合物及水可混溶之溶劑。

【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之液體組合物，其中 n 為 1、2 或 3，較佳為 2 或 3。

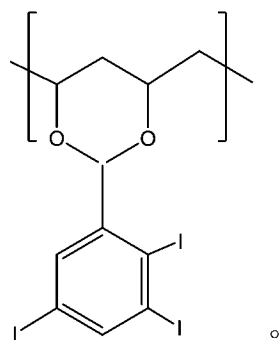
【第 4 項】如前述申請專利範圍中任一項之液體組合物，其中該聚合物包含選自以下之側基：



【第 5 項】如前述申請專利範圍中任一項之液體組合物，其中 X 係選自一鍵、
(C₁₋₄)仲烷基、(C₁₋₄)氧基仲烷基及胺基(C₁₋₄)仲烷基。

【第 6 項】如前述申請專利範圍中任一項之液體組合物，其中 X 為一鍵。

【第 7 項】如前述申請專利範圍中任一項之液體組合物，其中該式 1 之該等側
基具有式 3：



3

【第 8 項】如前述申請專利範圍中任一項之液體組合物，其中該聚合物係選自
乙烯醇及其共聚物。

【第 9 項】如申請專利範圍第 8 項之液體組合物，其中該聚合物為聚乙烯醇均
聚物或共聚物。

【第 10 項】如申請專利範圍第 8 項或第 9 項之液體組合物，其中該天然聚合
物具有 10 kDa 至 250 kDa、較佳 20 kDa 至 250 kDa 之重量平均分子量。

【第 11 項】如前述申請專利範圍中任一項之液體組合物，其中該聚合物係非
交聯的。

【第 12 項】如前述申請專利範圍中任一項之液體組合物，其中該聚合物係生
物可降解的。

【第 13 項】如前述申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之液體組合物，
其中該聚合物係生物不可降解的。

【第 14 項】 如前述申請專利範圍中任一項之液體組合物，其中該聚合物包含 10%或更多之碘(w/w 乾燥聚合物)。

【第 15 項】 如前述申請專利範圍第 2 項至第 14 項中任一項之液體組合物，其包含介於 3%與 70% wt/wt 之間的溶於該溶劑中之聚合物。

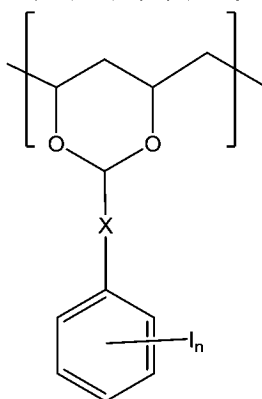
【第 16 項】 如前述申請專利範圍中任一項之液體組合物，其中該聚合物在 20°C 下一與生理鹽水接觸即沈澱。

【第 17 項】 如申請專利範圍第 15 項之液體組合物，其中該聚合物在 20°C 下一與生理鹽水接觸即沈澱，且該沈澱物具有至少 1000 HU 之放射密度。

【第 18 項】 如前述申請專利範圍第 2 項至第 17 項中任一項之液體組合物，其中該溶劑係極性非質子溶劑。

【第 19 項】 如前述申請專利範圍第 2 項至第 17 項中任一項之液體組合物，其中該溶劑係選自二甲基亞砷、二甲基甲醯胺、*N,N'*-二甲基伸丙基脲、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、丙三醇、乳酸乙酯、*N*-甲基-2-吡咯啉酮及 2-(氧戊環-2-基甲氧基)乙醇。

【第 20 項】 一種非交聯聚乙炔醇均聚物，其具有式 I 之側基：



其中 X 為一鍵或為具有 1 至 8 個碳及視情況 1 至 4 個選自 O、N 及 S 之雜原子的鍵聯基團；且

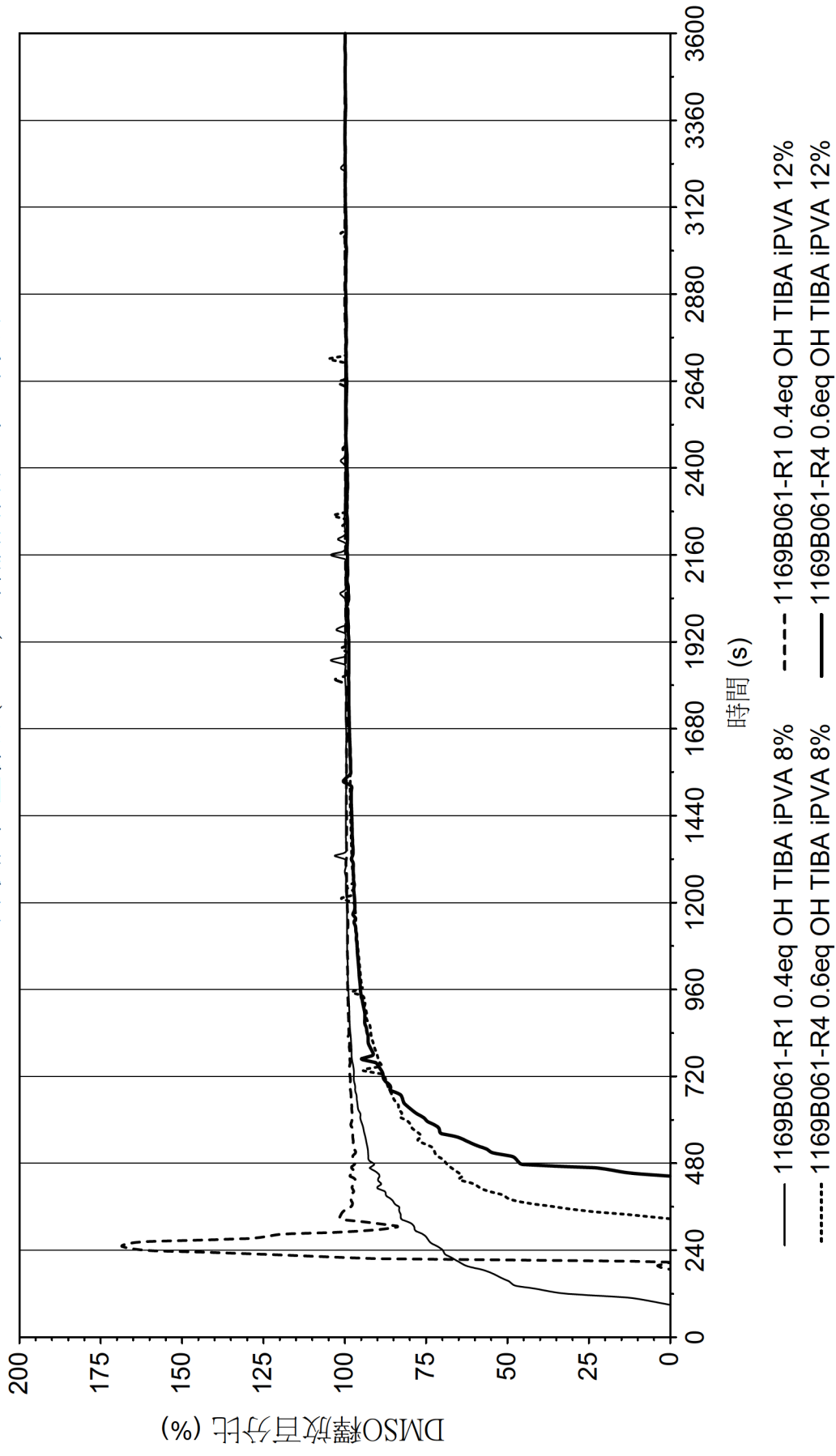
n 為 1 至 4。

【第 21 項】 如申請專利範圍第 20 項之非交聯聚乙醇均聚物，其中該天然聚合物具有 10 kDa 至 250 kDa、較佳 20 kDa 至 250 kDa 之重量平均分子量。

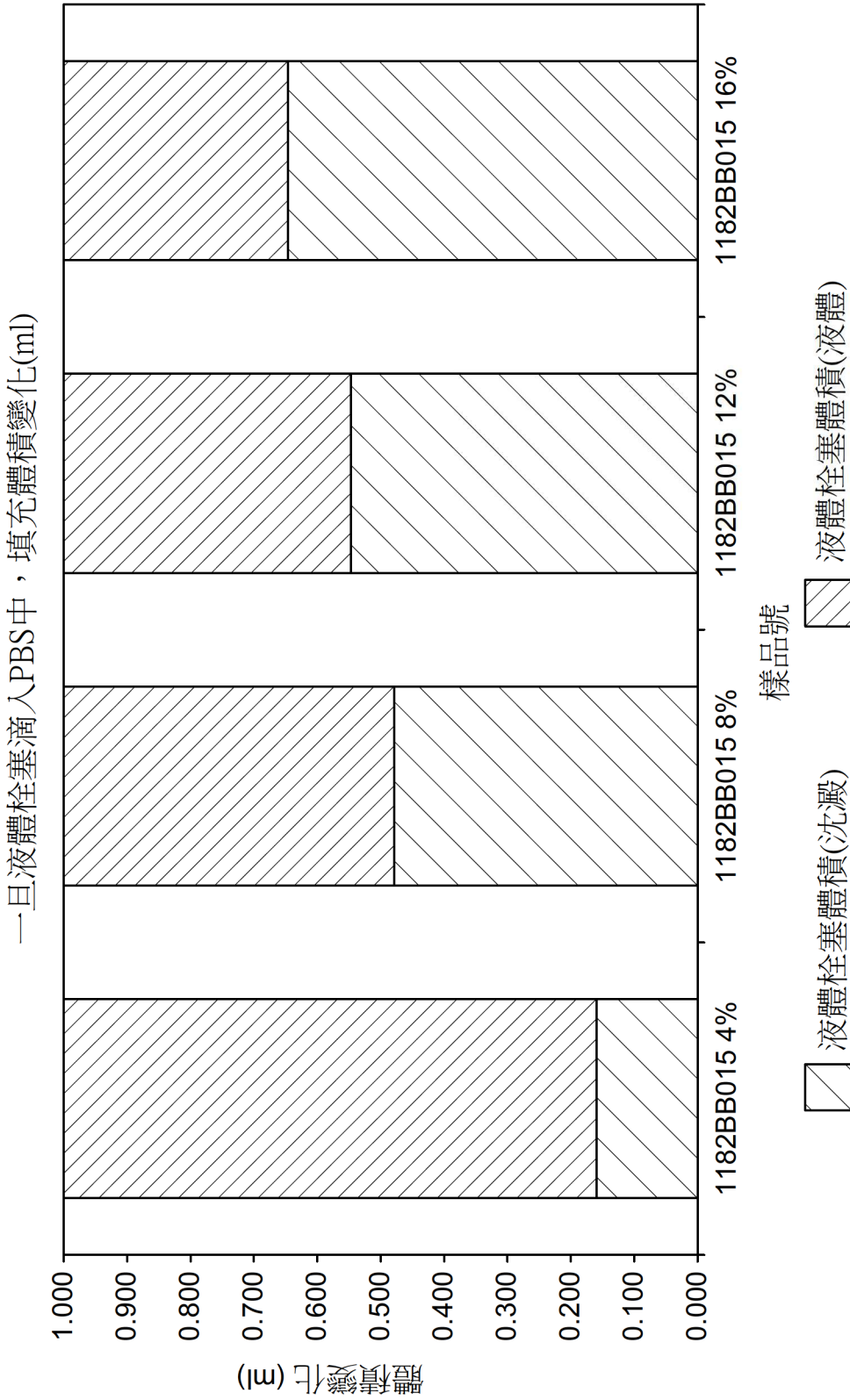
【第 22 項】 如申請專利範圍第 20 項之非交聯聚乙醇均聚物，其具有以乾重計至少 10 w/w%之碘含量。

【發明圖式】

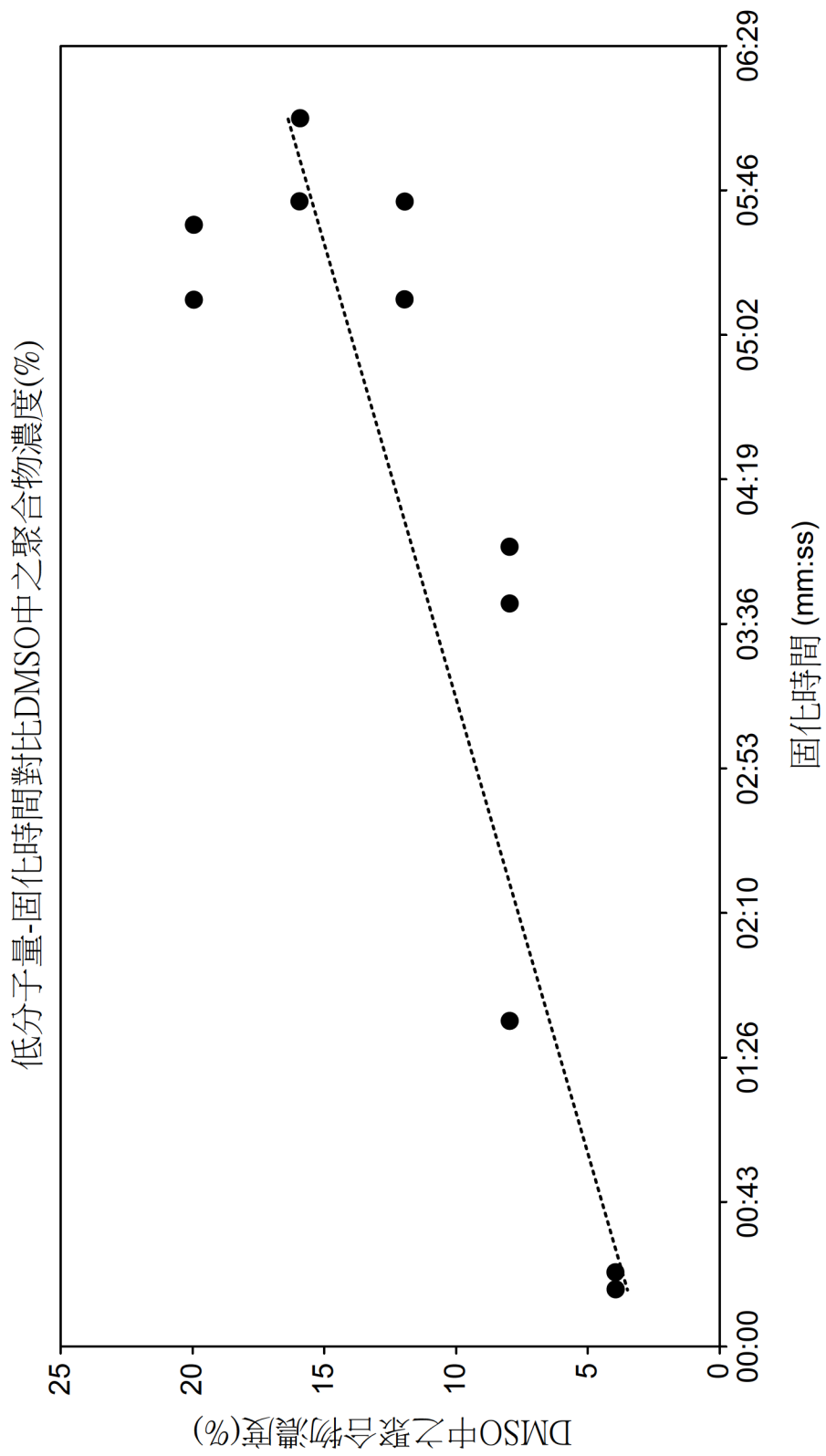
DMSO自液體栓塞樣品(1.0ml)之釋放百分比-手工方法



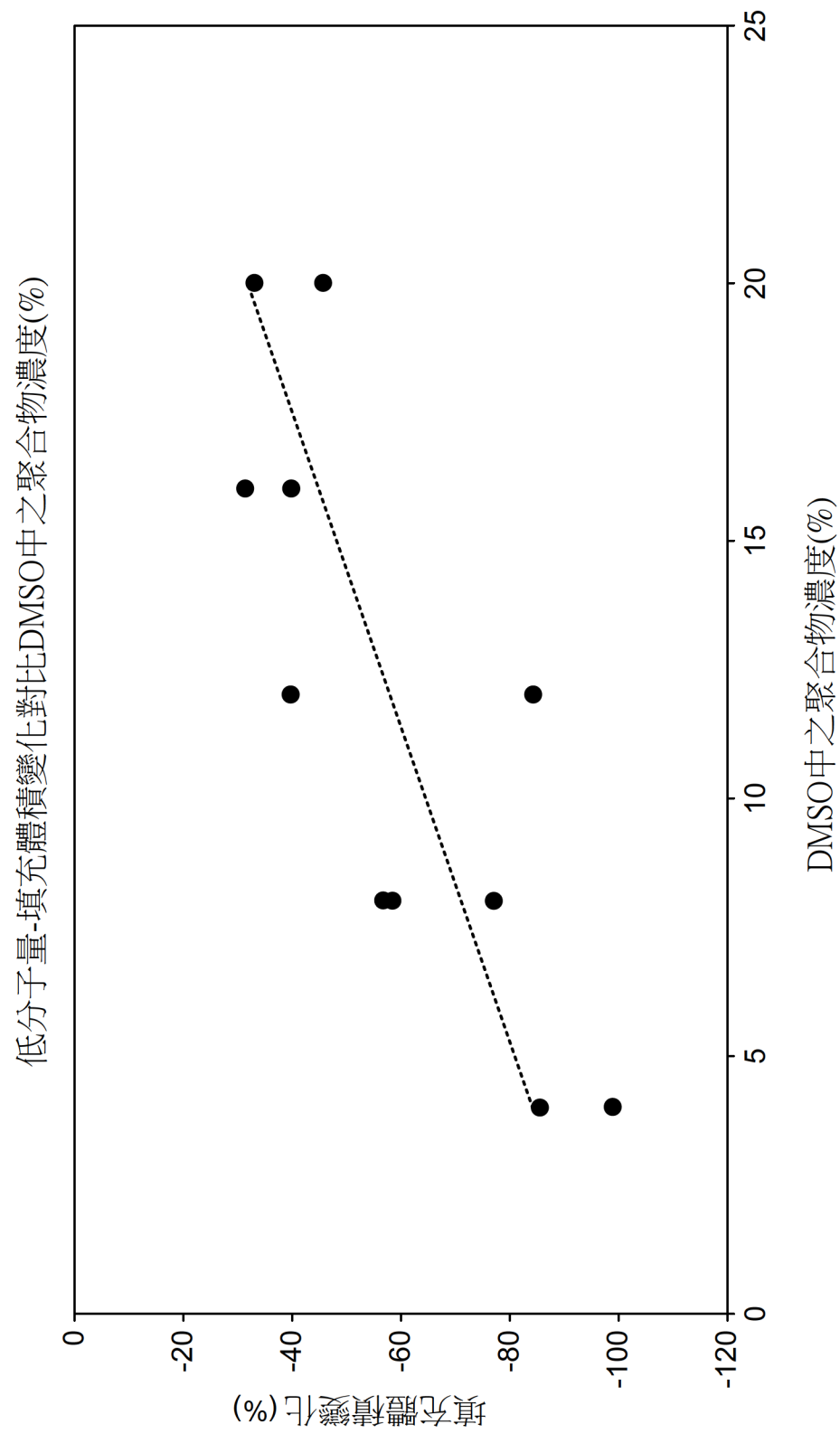
【圖1】



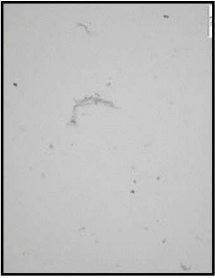
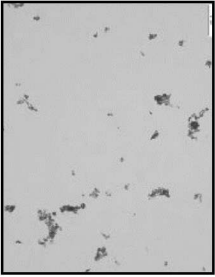
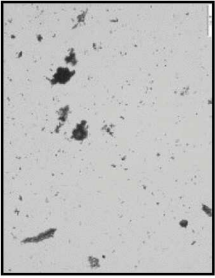
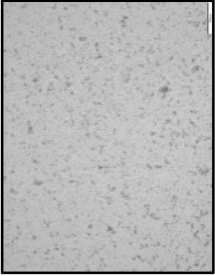
【圖2】



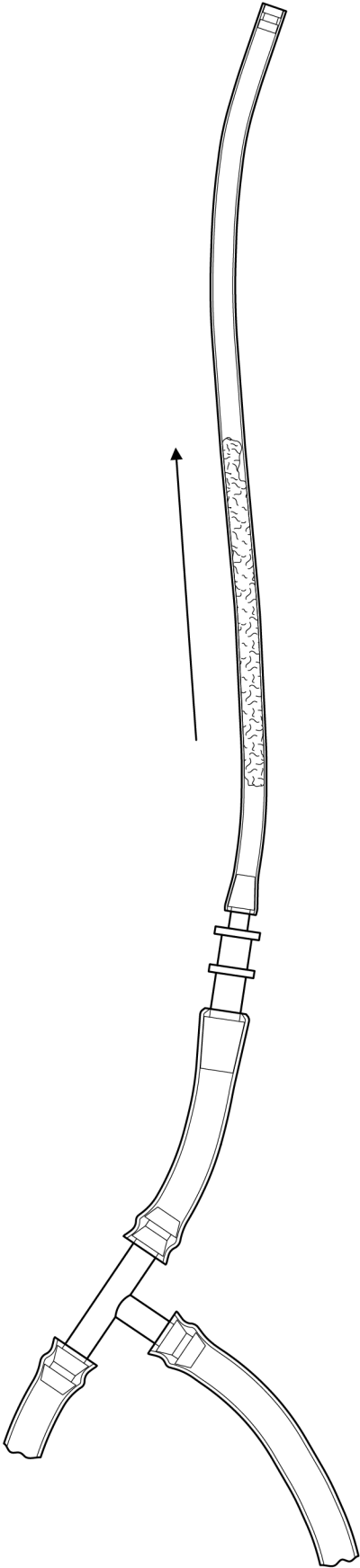
【圖3】



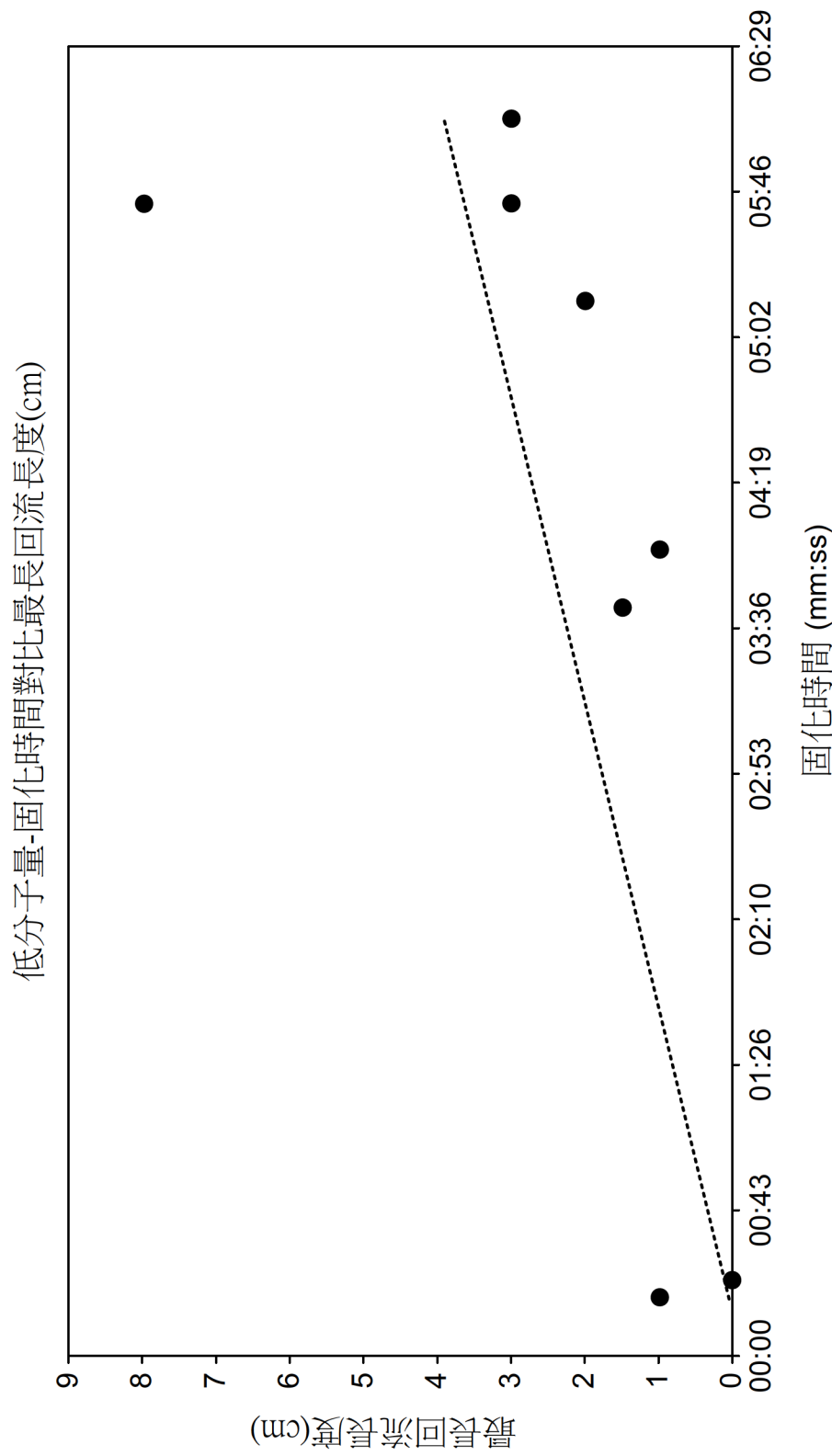
【圖4】

				
1	2	3	4	5

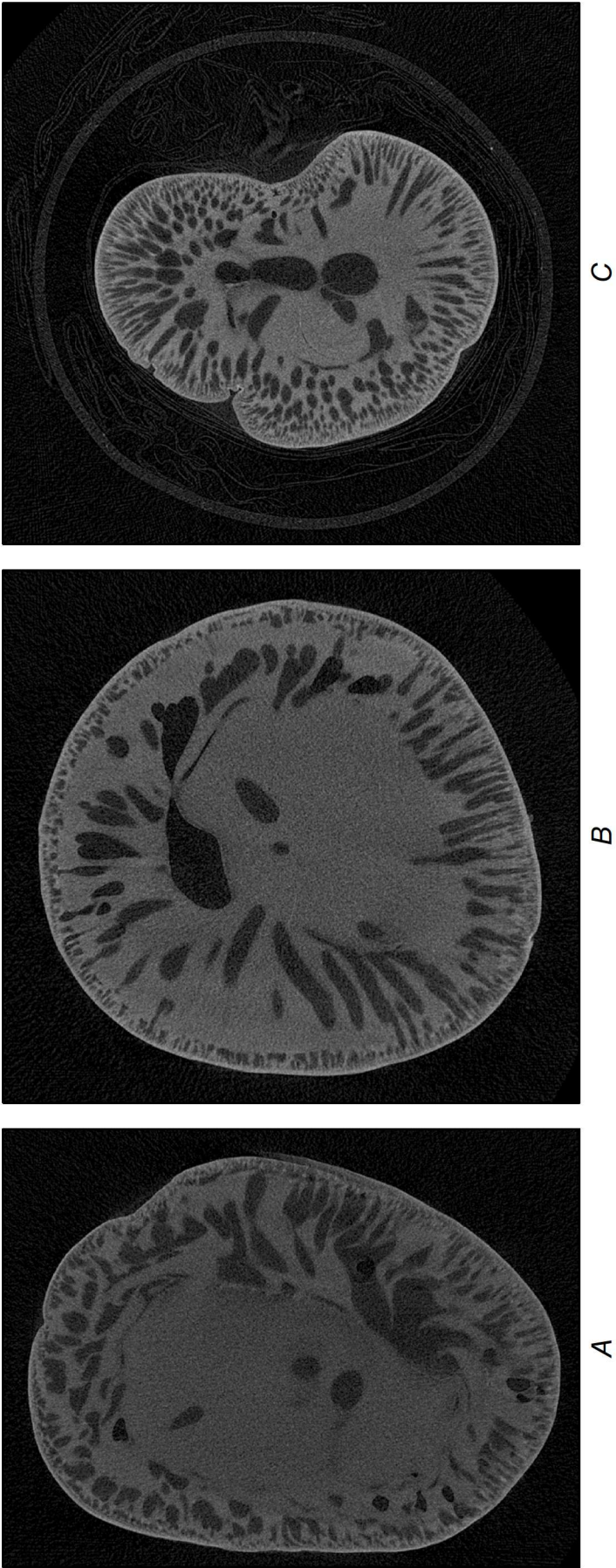
【圖5】



【圖6】



【圖7】



【圖8】