

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 607**

51 Int. Cl.:

<b>C08F 8/18</b>	(2006.01)
<b>A61L 24/00</b>	(2006.01)
<b>C09D 129/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 49/04</b>	(2006.01)
<b>A61L 31/10</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2011 PCT/EP2011/053536**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011 WO11110589**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2011 E 11707664 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2545085**

54 Título: **Éteres de bencilo yodado de poli(alcohol vinílico) radiopacos, no biodegradables e insolubles en agua, método para la preparación de los mismos, composiciones embolizantes inyectables que los contienen y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**10.03.2010 EP 10156039**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**28.02.2017**

73 Titular/es:

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1 (UCBL) (33.3%)**  
**43 Boulevard du 11 Novembre 1918**  
**69622 Villeurbanne Cedex, FR;**  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE (CNRS) (33.3%) y**  
**ANTIA THERAPEUTICS S.A. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**CHEVALIER, YVES;**  
**AGUSTI, GÉRALDINE;**  
**NYFFENEGGER, CORALIE;**  
**DOELKER, ERIC;**  
**JORDAN, OLIVIER y**  
**ANDERSEN, GERT**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 603 607 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Éteres de bencilo yodado de poli(alcohol vinílico) radiopacos, no biodegradables e insolubles en agua, método para la preparación de los mismos, composiciones embolizantes inyectables que los contienen y uso de los mismos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a polímeros yodados radiopacos, no biodegradables e insolubles en agua y, más en particular, a éteres de bencilo yodado de poli(alcohol vinílico) radiopacos, no biodegradables e insolubles en agua, al uso de los mismos como agentes embolizantes, a un proceso para la producción de los mismos, a composiciones embolizantes inyectables que los contienen y a los usos de las mismas, a composiciones de recubrimiento que los contienen y a micropartículas y nanopartículas preparadas a partir de las mismas.

15 Antecedentes de la invención

La embolización de un vaso sanguíneo es importante para prevenir/controlar hemorragias (por ejemplo, hemorragias de órganos, hemorragias gastrointestinales, hemorragias vasculares, hemorragias asociadas a un aneurisma) o para la ablación de tejido enfermo (por ejemplo, tumores) cortando el suministro sanguíneo al mismo.

20 La embolización endovascular de vasos sanguíneos es conocida porque se efectúa como alternativa a las intervenciones quirúrgicas para una diversidad de fines que incluyen el tratamiento endovascular de tumores, el tratamiento de lesiones tales como aneurismas, malformaciones arteriovenosas, fistula arteriovenosa, hemorragias incontroladas.

25 La embolización endovascular de vasos sanguíneos se realiza mediante técnicas de catéter que permiten la colocación selectiva del catéter en el sitio vascular que se va a embolizar.

Técnicas recientes propuestas para embolizar vasos sanguíneos usando composiciones embolizantes inyectables incluyen materiales poliméricos como agentes embolizantes. El uso de composiciones embolizantes en el tratamiento de aneurismas o malformaciones arteriovenosas (MAV) es ventajoso ya que los materiales poliméricos rellenan el interior de los aneurismas o las MAV y se solidifican con la forma del aneurisma o la MAV y, por tanto, el aneurisma o la MAV quedan completamente excluidos de la circulación sanguínea.

35 También es conocido que las composiciones embolizantes inyectables que contienen materiales poliméricos como agentes embolizantes se pueden usar para tratar tumores mediante punción directa. En tal caso, la composición embolizante se inyecta directamente en el tejido tumoral o en el lecho vascular que rodea al tumor mediante una tecnología de aguja.

40 Materiales poliméricos conocidos empleados en composiciones embolizantes incluyen, por ejemplo, aquellos en los que un polímero preformado *in situ* precipita a partir de una solución portadora en el sitio vascular o en el tumor.

45 En composiciones embolizantes, el polímero preformado se debe seleccionar para que sea capaz de precipitar rápidamente a fin de formar una masa sólida o semisólida cohesiva bien definida, un material que rellena el espacio al contacto con la sangre o cualquier otro medio acuoso corporal en un tejido.

Adicionalmente, estas composiciones deben ser estériles, estables, biocompatibles, y además altamente radiopacas para permitir una formación de imágenes eficaz usando técnicas radiológicas actuales.

50 Esta última propiedad es necesaria a fin de visualizar la composición embolizante durante la inyección, la deposición en el sitio vascular, y el seguimiento clínico.

55 Una serie de documentos divulgan formulaciones líquidas previstas para la embolización de vasos sanguíneos y que contienen un polímero preformado biocompatible, insoluble en agua y soluble en disolventes orgánicos, disuelto en un disolvente orgánico biocompatible miscible con agua, y un agente de contraste sólido, radiopaco biocompatible e insoluble en agua tal como tantalio, óxido de tantalio, wolframio, trióxido de bismuto y sulfato de bario.

60 Estas composiciones embolizantes radiopacas conocidas, que precipitan al contacto con la sangre, son simples mezclas físicas de un polímero preformado disuelto en un disolvente orgánico miscible con agua y un agente de contraste radiopaco convencional.

El documento US-A-5.580.568 divulga composiciones adecuadas para su uso en la embolización de vasos sanguíneos que comprenden un polímero de diacetato de celulosa, un disolvente biocompatible tal como DMSO y un agente de contraste insoluble en agua tal como tantalio, óxido de tantalio y sulfato de bario.

65 El documento US-A-5.851.508 divulga composiciones adecuadas para su uso en la embolización de vasos sanguíneos que comprenden un copolímero de etileno y alcohol vinílico, un disolvente biocompatible tal como

DMSO y un agente de contraste insoluble en agua tal como tantalio, óxido de tantalio y sulfato de bario.

El documento US-A-5.695.480 divulga composiciones para su uso en la embolización de vasos sanguíneos que comprenden un polímero biocompatible seleccionado entre acetatos de celulosa, propionatos de acetato de celulosa, butiratos de acetato de celulosa, copolímeros de etileno y alcohol vinílico, hidrogeles, poliacrilonitrilo, acetato de polivinilo, nitrocelulosa, copolímeros de uretano/carbonato, copolímeros de estireno/ácido maleico y mezclas de los mismos, un disolvente biocompatible tal como DMSO, etanol y acetona, y un agente de contraste tal como tantalio, óxido de tantalio, wolframio y sulfato de bario.

Sin embargo, en estas formulaciones, el agente de contraste radiopaco se suspende en la solución de polímero, de modo que estas composiciones embolizantes son dispersiones heterogéneas.

Por tanto, no se puede asegurar la radiopacidad con estas composiciones ya que no se consigue la incorporación química del agente de contraste en la estructura del polímero y se podría producir la sedimentación del agente de contraste durante la cateterización o una liberación lenta en el tiempo en las áreas circundantes, lo cual sería una desventaja importante para el seguimiento clínico y podría llevar a efectos tóxicos graves.

Una formulación de este tipo bien conocida disponible en el mercado es ONYX®, una mezcla de copolímero etileno-alcohol vinílico (EVOH) disuelto en DMSO, con polvo de tantalio micronizado en la mezcla líquida polímero/DMSO para proporcionar una visualización fluoroscópica.

El ONYX® se administra a través de un microcatéter a la lesión de interés bajo control fluoroscópico.

Al contacto con el fluido corporal (es decir, la sangre), el disolvente (DMSO) se difunde rápidamente causando una precipitación *in situ* del polímero en presencia del agente de contraste radiopaco, formando de este modo un implante polimérico radiopaco.

El ONYX® está disponible en un amplio intervalo de viscosidades líquidas previstas para tener características de liberación y precipitación optimizadas para el tipo de lesión que se va a tratar.

Estas formulaciones, sin embargo, presentan las siguientes desventajas.

Estas formulaciones necesitan una preparación cuidadosa antes de su uso, lo que consume mucho tiempo y puede llevar a errores de aplicación.

Asimismo, puesto que el agente de contraste radiopaco se suspende en la solución de polímero, la radiopacidad homogénea puede no estar asegurada con respecto a la posible sedimentación durante la embolización. El agente de contraste radiopaco limita también la formación de imágenes de seguimiento no invasivo mediante exploración CT debido a aberraciones de endurecimiento del haz. Igualmente, la retención del agente de contraste radiopaco metálico no está asegurada de modo que se puede producir la separación de las fases.

Como consecuencia, el agente de contraste radiopaco no refleja la posición del polímero y la visibilidad del implante puede cambiar durante los estudios de seguimiento mediante formación de imágenes radiológicas. Los agentes de contraste radiopacos metálicos liberados son potencialmente tóxicos.

Para superar las desventajas de las formulaciones que contienen un agente radiopaco en suspensión en la solución de polímero, algunos de los presentes inventores se han centrado en la necesidad de proporcionar un polímero intrínsecamente radiopaco para su uso como agente embolizante en composiciones embolizantes líquidas.

Para este fin, han sintetizado un poli(alcohol vinílico) yodado (I-PVA) mediante injerto de cloruro de yodobenzoilo en el poli(alcohol vinílico) mediante enlaces ésteres y han ensayado tal polímero I-PVA.

Los resultados obtenidos cuando se usa tal I-PVA en composiciones embolizantes líquidas se comunicaron en una serie de publicaciones (véanse O. Jordan et al., *19th European Conference on Biomaterials*, 2005, Sorrento, Italia, "Novel organic vehicles for the embolization of vascular malformations and intracranial aneurysms"; O. Jordan et al., *Transactions of the 7th World Biomaterials Congress*, Sydney, Australia, 706, 2004, "Novel Radiopaque Polymer for Interventional Radiology"; O. Jordan et al., *American Society of Neuroradiology 42nd annual meeting*, Seattle, Junio 5-11, 2004, "Liquid Embolization of Experimental Wide-Necked Aneurysms with Polyvinyl Alcohol Polymer: A New, Nonadhesive, Iodine-Containing Liquid Embolic Agent"; O. Dudeck, O. Jordan et al., *Am. J. Neuroradiol.*, 27:1900-1906, 2006, "Organic solvents as vehicles for precipitating liquid embolics"; O. Dudeck, O. Jordan et al.; *Am. J. Neuroradiol.*, 27: 1849-55, Octubre 2006, "Embolization of Experimental Wide-Necked Aneurysm with Iodine-Containing Polyvinyl Alcohol Solubilized in a Low-Angiotoxicity Solvent"; O. Dudeck, O. Jordan et al., *J. Neurosurg.* 104: 290-297, Febrero 2006, "Intrinsically radiopaque iodine-containing polyvinyl alcohol as a liquid embolic agent: evaluation in experimental wide-necked aneurysms") sin identificar el I-PVA usado.

Sin embargo, este I-PVA no tiene estabilidad con respecto a la hidrólisis y, cuando se usa como agente embolizante, sufre una degradación parcial que lleva a productos de degradación potencialmente tóxicos en el cuerpo a lo largo del tiempo.

5 Se describe un alcohol polivinílico yodado basado en ésteres preparado mediante injerto de cloruro de benzoilo yodado en el poli(alcohol vinílico) y usado como agente embolizante en el documento CN101513542.

Además, puesto que la masa embólica se espera que permanezca durante largo tiempo, es necesaria una unión sostenible de los marcadores yodados.

10 Por tanto, los presentes inventores han centrado su investigación en la necesidad de proporcionar un nuevo poli(alcohol vinílico) yodado que tenga una estabilidad mejorada, y han encontrado sorprendentemente un nuevo poli(alcohol vinílico) yodado que no sólo tiene una estabilidad mejorada con respecto a la hidrólisis, sino que, además, se espera que proporcione composiciones embolizantes líquidas que tienen una mayor concentración de agente embolizante y, por tanto, un menor volumen de disolvente orgánico debido a su inesperada baja viscosidad en solución y han conseguido, de este modo, la presente invención.

Sumario de la invención

20 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona un éter de bencilo yodado de poli(alcohol vinílico) radiopaco, no biodegradable e insoluble en agua (yodo-benciléter-PVA) que consiste en un poli(alcohol vinílico) que tiene injertado covalentemente en el mismo grupos bencilo yodados que comprenden 1-4 átomos de yodo por grupo bencilo.

25 De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del yodo-benciléter-PVA de la presente invención, comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un poli(alcohol vinílico) hidrolizado al 75-100 % como PVA de partida con un derivado de bencilo yodado que comprende 1-4 átomos de yodo por grupo bencilo en un disolvente polar aprótico en presencia de una base en condiciones anhidras. De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención proporciona un uso del yodo-benciléter-PVA de la presente invención como agente embolizante en una composición embolizante inyectable.

30 De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición embolizante inyectable que comprende el yodo-benciléter-PVA de la presente invención y un disolvente biocompatible miscible con agua que solubiliza el yodo-benciléter-PVA, en la que la concentración del yodo-benciléter-PVA en la composición se selecciona en el intervalo del 5-65 % p/p de modo que la composición sea capaz de formar una masa cohesiva al contacto con un fluido corporal mediante precipitación del yodo-benciléter-PVA.

35 De acuerdo con un quinto aspecto, la presente invención proporciona una composición embolizante inyectable para su uso en la formación *in situ* de una masa cohesiva en un vaso sanguíneo tal como una malformación arteriovenosa (MAV) o aneurismas vasculares.

De acuerdo con un sexto aspecto, la presente invención proporciona una composición embolizante inyectable para su uso en la formación *in situ* de una masa cohesiva en un tumor.

45 De acuerdo con un séptimo aspecto, la presente invención proporciona una composición embolizante inyectable para su uso en la formación *in situ* de un implante semisólido en un tumor para el tratamiento del tumor mediante hipertermia.

50 De acuerdo con un octavo aspecto, la presente invención proporciona una composición embolizante inyectable para su uso en la formación *in situ* de un implante semisólido para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

55 De acuerdo con un noveno aspecto, la presente invención proporciona una composición de recubrimiento para formar un recubrimiento sobre un dispositivo médico que comprende el yodo-benciléter-PVA de la presente invención y un disolvente que solubiliza el yodo-benciléter-PVA, en la que la concentración del yodo-benciléter-PVA en la composición se selecciona en el intervalo del 5-65 % p/p de modo que la composición sea capaz de formar una recubrimiento radiopaco tras su aplicación sobre el dispositivo médico y evaporación del disolvente.

60 De acuerdo con un décimo aspecto, la presente invención proporciona partículas, seleccionadas entre micropartículas y nanopartículas, formadas por el yodo-benciléter-PVA de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H del 2,3,5-triyodobenciléter de poli(alcohol vinílico) de la presente invención preparado de acuerdo con el Ejemplo 1.

65

La Fig. 2 muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del 4-yodobenciléter de poli(alcohol vinílico) de la presente invención preparado de acuerdo con el Ejemplo 2.

La Fig. 3a es una fotografía que muestra la precipitación en agua del 2,3,5-triyodobenciléter de poli(alcohol vinílico) preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 disuelto a una concentración del 10 % p/p en N-metilpirrolidona (NMP).

La Fig. 3b es una fotografía que muestra la precipitación en agua del 2,3,5-triyodobenciléter de poli(alcohol vinílico) preparado a partir de PVA de 13 kDa de acuerdo con el Ejemplo 1, disuelto a una concentración del 33 % p/p en NMP.

La Fig. 4 es una fotografía que muestra la precipitación en agua del 4-yodobenciléter de poli(alcohol vinílico) preparado a partir de PVA de 13 kDa de acuerdo con el Ejemplo 2, disuelto a una concentración del 33 % p/p en DMSO.

La Fig. 5 representa un gráfico que muestra el cambio de viscosidad [mPa.s] de dos soluciones que contienen un yodo-benciléter-PVA de la presente invención preparado a partir de PVA de 13 kDa con respecto a un cambio de la concentración (% p/p) del yodo-benciléter-PVA en solución.

La Fig. 6 representa un gráfico que ilustra la radiopacidad de dos composiciones embolizantes inyectables de la presente invención, en comparación con la radiopacidad del ONYX® 18 y el ONYX® 34.

La Fig. 7a es una fotografía que muestra la embolización de un modelo de aneurisma con una composición embolizante inyectable de la presente invención que contiene un 33 % p/p de 2,3,5-triyodobenciléter de poli(alcohol vinílico) disuelto en NMP.

La Fig. 7b es una fotografía que muestra la embolización de un modelo de aneurisma con una composición embolizante inyectable de la presente invención que contiene un 33 % p/p de 4-yodobenciléter de poli(alcohol vinílico) disuelto en NMP.

La Fig. 7c. es una fotografía que muestra la embolización de un modelo de aneurisma con la composición de embolización comercial ONYX® 34.

La Fig. 8 muestra el espectro RNM  $^1\text{H}$  de MTIB-PVA de 47 kDa de la presente invención preparado de acuerdo con el Ejemplo 13.

Las Fig. 9a y 9b son una imagen fotográfica (Fig. 9a) y una imagen fluoroscópica de rayos x (Fig. 9b) de tapones que obstruyen el modelo de hidrogel obtenido a partir de una formulación embolizante inyectable de la presente invención a dos concentraciones del 30 % y el 35 % p/p en NMP de 2,3,5-triyodobenciléter-PVA de 47 kDa (DS = 58 %) tal como se notifica en el Ejemplo 14, en el que fluye solución salina de derecha a izquierda.

La Fig. 10 es una fotografía que muestra un tapón obtenido tras la inyección en un modelo de hidrogel de una mezcla de 4-monoyodobenciléter-PVA de 61 kDa (DS = 67 %) y 2,3,5-triyodobenciléter-PVA de 61 kDa (DS = 58 %) al 50:50 % p/p a una concentración total del 33 % p/p en NMP tal como se notifica en el Ejemplo 14, en el que fluye solución salina de derecha a izquierda.

La Fig. 11a es una fotografía que muestra una formulación embolizante inyectable viscosa de la presente invención que contiene 4-monoyodobenciléter-PVA de 47 kDa (DS = 56 %) a una concentración del 33 % p/p en NMP cargada con nanopartículas de hierro superparamagnéticas a una concentración del 20 % p/v, tal como se notifica en el Ejemplo 16.

La Fig. 11b es una fotografía que muestra un implante semisólido liso e hipertérmico formado tras la inyección de la formulación embolizante inyectable viscosa de la presente invención mostrada en la Fig. 11a en un modelo de hidrogel, tal como se notifica en el Ejemplo 16.

La Fig. 12 representa un gráfico que ilustra el aumento de temperatura obtenido con el implante hipertérmico mostrado en la Fig. 11b bajo exposición a un campo magnético alterno.

La Fig. 13 representa un gráfico que ilustra la liberación de doxorrubicina a partir de un tapón radiopaco ( $n = 3$ , las barras de error indican el error típico de la media (ETM)) en medio salino, formado a partir de una formulación embolizante inyectable de la presente invención, tal como se notifica en el Ejemplo 17.

La Fig. 14 representa un catéter recubierto con una composición de recubrimiento de la presente invención tal como se notifica en el Ejemplo 18.

La Fig. 15 representa un gráfico que ilustra la evolución de la absorbancia de los productos de degradación de las nanopartículas para el 4-mono-yodobenciléter-PVA de 47 kDa y el 4-mono-yodobenzoato-PVA de 47 kDa tal como se notifica en el Ejemplo 20.1.

5 La Fig. 16 representa un gráfico que ilustra la evolución de la absorbancia de los productos de degradación de las nanopartículas para el 2,3,5-triyodobenciléter-PVA de 13 kDa y el 2,3,5-triyodobenzoato-PVA de 13 kDa tal como se notifica en el Ejemplo 20.2.

Descripción detallada de la invención

10 Cabe señalar que en la presente descripción y reivindicaciones, el éter de bencilo yodado de poli(alcohol vinílico) de la presente invención se denominará "yodo-benciléter-PVA de la presente invención".

15 El yodo-benciléter-PVA de la presente invención es un éter de bencilo yodado de poli(alcohol vinílico) radiopaco, no biodegradable e insoluble en agua que consiste en un poli(alcohol vinílico) que tiene injertados covalentemente en el mismo grupos bencilo yodados que comprenden 1-4 átomos de yodo por grupo bencilo mediante enlaces éter.

El grado de sustitución (DS) del yodo-benciléter-PVA de la presente invención no está limitado en particular.

20 Sin embargo, a fin de proporcionar una radiopacidad apropiada al yodo-benciléter-PVA de la presente invención, el grado de sustitución (DS) es preferentemente de al menos 0,2.

En una realización preferente, el grado de sustitución es de al menos 0,4 y, más preferentemente, de al menos 0,5.

25 El grado de sustitución (DS) se define como:

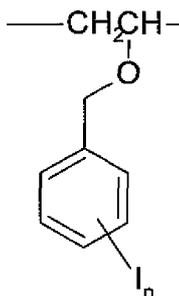
$$DS = x / (x+y)$$

en el que

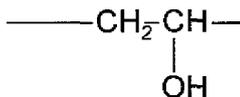
30 x representa el número de unidades de repetición injertadas, y  
 x + y representa el número total de unidades de repetición (unidades de repetición injertadas y unidades de repetición no injertadas),

35 según se calcula a partir de la integración de las líneas de RMN del yodo-benciléter-PVA de la presente invención.

Para clarificar qué significa unidades de repetición injertadas y no injertadas en el yodo-benciléter-PVA de la presente invención, una unidad de repetición injertada se puede representar mediante



40 en la que n representa el número de átomos de yodo en el grupo bencilo, y una unidad de repetición no injertada se puede representar mediante



45 El contenido de yodo (% I) del yodo-benciléter-PVA de la presente invención no está limitado en particular, aunque debe ser preferentemente de al menos un 20 % (p/p) para hacerlo suficientemente radiopaco.

50 En una realización preferente de la presente invención, el yodo-benciléter-PVA tiene un contenido de yodo de al menos un 40 % (p/p).

El yodo-benciléter-PVA de la presente invención puede ser o bien un yodo-benciléter-PVA en el que todos los grupos bencilo yodados injertados son idénticos, o bien puede ser un yodo-benciléter-PVA en el que los grupos

bencilo yodados injertados son dos o más grupos bencilo yodados diferentes que tienen un número diferente de átomos de yodo.

5 Cuando el yodo-benciléter-PVA se injerta con grupos bencilo yodados idénticos, el contenido de yodo (% I) del yodo-benciléter-PVA de la presente invención se puede calcular a partir del grado de sustitución (DS) tal como sigue:

$$\% I = \frac{DS \times M_{(Yodo)} \times n}{[ M_{(no\ injertado)} \times (1 - DS) ] + [ M_{(injetado)} \times DS ]} \times 100$$

10 en el que

$M_{(yodo)}$  representa el peso atómico del átomo de yodo (es decir, ~ 127)

$n$  representa el número de átomos de yodo por grupo bencilo (es decir, de 1 a 4)

$M_{(no\ injertado)}$  representa el peso molecular de una unidad de repetición no injertada (es decir, ~ 44)

15  $M_{(injetado)}$  representa el peso molecular de una unidad de repetición injertada (por ejemplo ~ 260 cuando el grupo bencilo tiene solo un átomo de yodo como sustituyente, ~ 386 cuando el grupo bencilo tiene solo dos átomos de yodo como sustituyentes, ~ 512 cuando el grupo bencilo tiene solo tres átomos de yodo como sustituyentes, y ~ 638 cuando el grupo bencilo tiene solo cuatro átomos de yodo como sustituyentes).

20 Cuando el yodo-benciléter-PVA de la presente invención se injerta con dos o más grupos bencilo yodados diferentes que tienen un número diferente de átomos de yodo, el contenido de yodo (% I) del yodo-benciléter-PVA de la presente invención es la suma de las contribuciones de cada tipo de grupos bencilo yodados injertados.

25 Por tanto, el contenido de yodo (% I) de un yodo-benciléter-PVA injertado con dos o más grupos bencilo yodados diferentes que tienen un número diferente de átomos de yodo se puede calcular determinando el grado de sustitución (DS) para cada tipo de grupos bencilo yodados, y calculando después el contenido de yodo (% I) basándose en dicho DS usando la fórmula anterior para cada tipo de grupos bencilo yodados y, finalmente, sumando los contenidos de yodo (% I) calculados para cada tipo de grupos bencilo yodados.

30 Por ejemplo, para un yodo-benciléter-PVA de la presente invención que tiene tanto grupos monoyodobencilo como grupos triyodobencilo, el contenido de yodo (% I) es la suma del % I para los grupos mono-yodobencilo ( $n = 1$ ) y el % I para los grupos tri-yodobencilo.

El contenido de yodo también se puede determinar o confirmar mediante análisis elemental.

35 De acuerdo con la presente invención, los grupos bencilo yodados injertados en el poli(alcohol vinílico) deben comprender 1-4 átomos de yodo por grupo de bencilo.

40 Cabe señalar que, en la presente invención, el grupo bencilo puede comprender adicionalmente otros sustituyentes tales como grupos amino, amida, éster y/o carbamoilo además del átomo o átomos de yodo, si bien en una realización particularmente preferente de la presente invención, el grupo bencilo comprende sólo uno o varios átomos de yodo como sustituyente o sustituyentes.

45 En una realización preferente de la presente invención en la que todos los grupos bencilo yodados injertados son idénticos, cada grupo bencilo comprende solo un átomo de yodo como sustituyente y, más preferentemente, un átomo de yodo en la posición C4 del grupo bencilo.

En otra realización preferente de la presente invención en la que todos los grupos bencilo yodados injertados son idénticos, cada grupo bencilo comprende solo tres átomos de yodo como sustituyentes y, más preferentemente, tres átomos de yodo en las posiciones C2, C3 y C5 del grupo bencilo.

50 Sin embargo, cada grupo bencilo puede comprender de 1 a 4 átomos de yodo, en cualquier posición del grupo bencilo.

55 En una realización preferente en la que los grupos bencilo yodados injertados son diferentes con un número diferente de átomos de yodo, el yodo-benciléter-PVA de la presente invención tiene injertados en el mismo tanto grupos bencilo yodados que comprenden un átomo de yodo en la posición C4 como grupos bencilo yodados que comprenden tres átomos de yodo en las posiciones C2, C3 y C5.

Sin embargo, el yodo-benciléter-PVA de la presente invención puede tener injertado en el mismo otros tipos y combinaciones de grupos bencilo yodados, con la condición de que dichos grupos bencilo yodados comprendan 1-4 átomos de yodo por grupo bencilo.

5 El peso molecular (M) promedio del yodo-benciléter-PVA de la presente invención no está limitado en particular, y se ha de determinar dependiendo de la aplicación seleccionada.

10 El peso molecular (M) promedio del yodo-benciléter-PVA de la presente invención se puede controlar fácilmente seleccionando apropiadamente el peso molecular (M) del polímero PVA de partida que va ser injertado en el proceso para la preparación del yodo-benciléter-PVA de la presente invención.

15 Cabe señalar que un yodo-benciléter-PVA que tuviera un peso molecular demasiado elevado no sería apropiado para su uso como agente embolizante en una composición de embolización ya que llevaría a una composición de embolización demasiado viscosa para ser inyectada a través de un catéter, y un yodo-benciléter-PVA que tuviera un peso molecular demasiado bajo no sería apropiado para su uso como agente embolizante en una composición embolizante líquida ya que el yodo-benciléter-PVA no precipitaría en forma de masa cohesiva formando un implante embólico sólido o semisólido.

20 Asimismo, cabe señalar que un yodo-benciléter-PVA que tenga un peso molecular elevado y que proporcione, por tanto, una alta viscosidad en solución, no es preferente cuando se usa como agente embolizante en una composición de embolización ya que la composición de embolización debería tener una baja concentración de agentes embolizantes en un elevado volumen de disolvente, lo cual no es ventajoso.

25 El peso molecular (M) promedio del yodo-benciléter-PVA de la presente invención depende del peso molecular del polímero PVA de partida usado para preparar el yodo-benciléter-PVA de la presente invención y del grado de sustitución del yodo-benciléter-PVA de la presente invención.

30 El yodo-benciléter-PVA de la presente invención se puede preparar mediante una reacción de eterificación del PVA con un derivado de bencilo yodado.

35 Más en particular, el yodo-benciléter-PVA de la presente invención se puede preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un poli(alcohol vinílico) hidrolizado al 75-100 % (PVA de partida) con un derivado de bencilo yodado que comprende 1-4 átomos de yodo por grupo bencilo en un disolvente polar aprótico en presencia de una base en condiciones anhidras.

40 El poli(alcohol vinílico) es una cadena polimérica constituida por átomos de carbono con grupos laterales hidroxilo, que puede contener también algunos grupos laterales acetilo.

45 Un poli(alcohol vinílico) hidrolizado al 0 % significa un PVA que contiene un 0 % de grupos laterales hidroxilo y un 100 % de grupos laterales acetilo en la cadena polimérica.

En el proceso de la presente invención, un poli(alcohol vinílico) hidrolizado al 100 % significa un PVA que contiene solo grupos laterales hidroxilo.

50 Cabe señalar que durante la reacción de injerto, los grupos laterales acetilo que pueden estar presente en el PVA de partida se eliminan de modo que el yodo-benciléter-PVA de la presente invención contiene solo grupos laterales hidroxilo y grupos laterales éter de bencilo yodado injertados.

55 En la presente invención, el proceso para la preparación del yodo-benciléter-PVA de la presente invención comprende hacer reaccionar un poli(alcohol vinílico) hidrolizado al 75-100 % como PVA de partida con el derivado de bencilo yodado.

60 El peso molecular (M) promedio del PVA de partida usado en el proceso de la presente invención no está limitado en particular, y se ha de determinar dependiendo del peso molecular (M) promedio esperado para el yodo-benciléter-PVA final, que depende de la aplicación seleccionada.

65 Sin embargo, la realización del proceso de la presente invención con un PVA que tiene un peso molecular demasiado elevado o un peso molecular demasiado bajo no llevan a un yodo-benciléter-PVA apropiado para su uso como agente embolizante en una composición embolizante líquida.

Por tanto, el peso molecular (M) promedio del PVA de partida para preparar un yodo-benciléter-PVA para su uso como agente embolizante en una composición embolizante líquida es preferentemente no inferior a 5000 Daltons y no superior a 200 000 Daltons, más preferentemente en el intervalo de 10 000 a 130 000 Daltons y, aún más preferentemente, en el intervalo de 10 000 a 50 000 Daltons.

Por ejemplo, un PVA comercial que se puede usar como PVA de partida en el proceso de la presente invención puede ser un PVA de calidad farmacéutica obtenido de Sigma-Aldrich® con un peso molecular promedio en peso (Mw) de 13 000 a 23 000 Daltons y un grado de hidrólisis del 87-89 %.

5 Sin embargo, cualquier PVA comercial que tenga cualquier grado de hidrólisis se puede usar para preparar el yodo-benciléter-PVA de la presente invención de acuerdo con el proceso de la presente invención.

10 En el proceso de la presente invención, el derivado de bencilo yodado se selecciona como reactivo que se va a injertar dependiendo del yodo-benciléter-PVA que se va a obtener y puede ser, por ejemplo, un cloruro de bencilo yodado, un bromuro de bencilo yodado o un mesilato de bencilo yodado.

15 En una realización preferente, un yodo-benciléter-PVA que comprende un átomo de yodo en la posición C4 de todos los grupos bencilo se pueden preparar usando un bromuro de 4-yodobencilo comercial (por ejemplo obtenido de Sigma-Aldrich® Co.) como derivado de bencilo yodado.

En otra realización preferente, un yodo-benciléter-PVA que comprende tres átomos de yodo en las posiciones C2, C3 y C5 en todos los grupos bencilo se puede preparar usando bromuro de 2,3,5-triyodobencilo como derivado de bencilo yodado.

20 Derivados de 2,3,5-triyodobencilo se pueden preparar fácilmente tal como se notifica en la parte experimental en los Ejemplos de preparación 1-4.

25 En otra realización de la presente invención, un yodo-benciléter-PVA que comprende tanto grupos bencilo que incluyen un átomo de yodo en la posición C4 como grupos bencilo que incluyen tres átomos de yodo en las posiciones C2, C3 y C5, se pueden preparar usando una mezcla de bromuro de 4-yodobencilo y bromuro de 2,3,5-triyodobencilo como derivados de bencilo yodados.

30 Sin embargo, un yodo-benciléter-PVA de la presente invención que tiene injertado en el mismo diferentes grupos bencilo se puede preparar usando cualquier mezcla de dos o más diferentes derivados de bencilo yodados que comprendan 1-4 átomos de yodo por grupo bencilo.

35 Los derivados de bencilo yodados que se pueden usar en el proceso de la presente invención están disponibles en el mercado o bien pueden ser preparados fácilmente por el experto en la materia, por ejemplo a partir del correspondiente ácido benzoico yodado o el correspondiente alcohol bencilico yodado de acuerdo con métodos convencionales o de acuerdo con métodos basados en los notificados en la parte experimental en los Ejemplos de preparación 1-4.

40 Ejemplos de disolvente polar aprótico para su uso en el proceso de síntesis de la presente invención pueden incluir DMSO (dimetilsulfóxido), NMP (N-metilpirrolidona) y THF (tetrahidrofurano).

Ejemplos de la base para su uso en el proceso de síntesis de la presente invención pueden incluir NaOH, KOH y NaH.

45 En una realización preferente del proceso de la presente invención, el disolvente polar aprótico es NMP y la base es NaOH.

50 Estudios cinéticos han mostrado que el grado de sustitución (DS) depende del tiempo de la reacción de injerto y normalmente alcanza un valor máximo al cabo de aproximadamente 1/2-15 horas de modo que el grado de sustitución (DS) se puede fijar fácilmente controlando el tiempo de la reacción de injerto.

Si es necesario, el yodo-benciléter-PVA de la presente invención obtenido mediante este proceso se puede purificar después mediante técnicas convencionales que incluyen, si bien no se limitan a las mismas, ciclos de precipitación/solubilización/precipitación hasta alcanzar el grado de pureza deseado.

55 El yodo-benciléter-PVA de la presente invención es útil como agente embolizante en una composición embolizante inyectable.

60 La composición embolizante inyectable de la presente invención comprende el yodo-benciléter-PVA de la presente invención y un disolvente biocompatible, miscible con agua que solubiliza el yodo-benciléter-PVA de la presente invención.

65 Debido a que la viscosidad de una solución de polímero es conocida por ser muy sensible al peso molecular del polímero, particularmente a altas concentraciones, es importante seleccionar apropiadamente el peso molecular del yodo-benciléter-PVA contenido en la composición embolizante a fin de que no sea demasiado elevado ni demasiado bajo para esta aplicación.

Por ejemplo, con respecto a su peso molecular, un yodo-benciléter-PVA preferente para su uso como agente embolizante en una composición embolizante se puede obtener usando, como PVA de partida, un PVA que tiene un peso molecular no inferior a 5000 Daltons y no superior a 200 000 Daltons, más preferentemente en el intervalo de 10 000 a 130 000 Daltons y, aún más preferentemente, en el intervalo de 10 000 a 50 000 Daltons.

La concentración de un polímero en solución también influye no solo en la viscosidad de la solución de polímero, sino también en el comportamiento de precipitación del polímero.

La concentración del yodo-benciléter-PVA de la presente invención en la composición embolizante se selecciona en el intervalo del 5-65 % p/p, dependiendo dicha selección de la viscosidad deseada de la composición embolizante, la cual depende a su vez del peso molecular promedio del yodo-benciléter-PVA de la presente invención usado en la composición embolizante.

De acuerdo con la presente invención, dicha selección de la concentración del yodo-benciléter-PVA de la presente invención debe llevar a una composición embolizante que sea inyectable, es decir, que no sea demasiado viscosa para ser inyectada, y que adicionalmente sea capaz de formar una masa sólida o semisólida cohesiva al contacto con un medio acuoso tal como un fluido corporal mediante precipitación del yodo-benciléter-PVA.

Preferentemente, la concentración del yodo-benciléter-PVA disolvente de la presente invención se selecciona para que sea lo más elevada posible a fin de proporcionar una composición embolizante que tenga una cantidad reducida de disolvente.

En una realización particularmente preferente de la presente invención, la concentración del yodo-benciléter-PVA de la presente invención en la composición embolizante se selecciona en el intervalo del 20-50 % p/p.

Asimismo, es preferente que el yodo-benciléter-PVA de la presente invención usado en la composición embolizante inyectable de la presente invención tenga un contenido de yodo (% I) de al menos un 20 % (p/p) y, más preferentemente, de al menos un 40 % (p/p) a fin de proporcionar una radiopacidad mejorada a la composición embolizante y también a la masa embólica formada mediante precipitación del yodo-benciléter-PVA al contacto de la composición embolizante con un fluido corporal.

El disolvente biocompatible miscible con agua usado en la composición embolizante inyectable de la presente invención no está limitado en particular, con la condición de que solubilice el yodo-benciléter-PVA para formar una solución homogénea.

En una realización preferente, el disolvente biocompatible, miscible con agua se selecciona entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, glicofurol, pirrolidona, etanol, propilenglicol, polietilenglicol, Solketal®, glicerol formal, alcohol tetrahidrofurfurílico, dimetil isosorbida, lactato de etilo, hidroxietil-lactamida y N,N-dimetilacetamida y, más preferentemente, entre dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP) y glicofurol.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la composición embolizante inyectable de la presente invención comprende un yodo-benciléter-PVA de la presente invención.

En una realización preferente, el yodo-benciléter-PVA de la presente invención contenido en la composición embolizante inyectable de la presente invención es un yodo-benciléter-PVA, en el que cada grupo bencilo comprende un átomo de yodo en la posición C4 (denominado "4-mono-yodobenciléter-PVA" o "MIB-PVA" más adelante).

En otra realización preferente, el yodo-benciléter-PVA de la presente invención contenido en la composición embolizante inyectable de la presente invención es un yodo-benciléter-PVA, en el que cada grupo bencilo comprende 3 átomos de yodo en las posiciones C2, C3 y C5 (denominado "2,3,5-tri-yodobenciléter-PVA" o "TIB-PVA" más adelante).

De acuerdo con otra realización de la presente invención, la composición inyectable de la presente invención puede comprender dos o más diferentes yodo-benciléter-PVA de la presente invención que tienen un número diferente o una posición diferente de los átomos de yodo, con la condición de que la concentración total de los yodo-benciléter-PVA de la presente invención contenida en la composición embolizante inyectable se selecciona en el intervalo del 5-65 % p/p.

En una realización preferente, la composición embolizante inyectable de la presente invención contiene 4-mono-yodobenciléter-PVA (MIB-PVA) y 2,3,5-tri-yodobenciléter-PVA (TIB-PVA) en proporciones variables.

La viscosidad y las propiedades mecánicas del yodo-benciléter-PVA basadas, por ejemplo, en el 4-mono-yodobenciléter-PVA (MIB-PVA) o el 2,3,5-tri-yodobenciléter-PVA (TIB-PVA) son bastante diferentes.

El 4-mono-yodobenciléter-PVA (MIB-PVA) es un material más blando que el 2,3,5-tri-yodobenciléter-PVA (TIB-PVA), es menos frágil y quebradizo debido a su menor temperatura de transición vítrea (Tg de MIB-PVA: 55 °C, Tg de TIB-PVA: 111 °C).

5 Además, las soluciones de 2,3,5-tri-yodobenciléter-PVA (TIB-PVA) en NMP tienden a precipitar antes en medio acuoso que las de 4-mono-yodobenciléter-PVA (MIB-PVA).

Por tanto, las mezclas de MIB-PVA y TIB-PVA en proporciones variables se pueden usar para ajustar las propiedades mecánicas del implante final precipitado.

10 Por ejemplo, proporciones iguales de MIB-PVA y TIB-PVA disueltas en NMP muestran propiedades de viscosidad de formulación, tiempo de precipitación y mecánicas intermedias entre las del MIB-PVA y las del TIB-PVA.

15 La mezcla de MIB-PVA: TIB-PVA puede generar, por tanto, una familia de composiciones embolizantes, tal como se ilustra en el Ejemplo 14.

También se pueden obtener propiedades de adaptación de implantes usando polímeros PVA basados en dos o más tipos de unidades de repetición yodadas.

20 Por ejemplo, tal como se ilustra en el Ejemplo 13, se puede obtener un polímero de PVA injertado con MIB y TIB mezclando en el vial de reacción cantidades equimolares de derivado de mono-yodobencilo y derivado de tri-yodobencilo. El copolímero resultante MTIB-PVA muestra una relación molar próxima a 50:50 de grupos 4-mono-yodobenciléter y 2,3,5-tri-yodobenciléter injertados, que corresponde a una relación en masa MIB:TIB de 38:62.

25 Tal copolímero MTIB-PVA tiene una temperatura de transición vítrea (Tg = 68 °C) intermedia entre la del MIB-PVA y la del TIB-PVA, y el Ejemplo 15 muestra que la precipitación también da como resultado propiedades intermedias entre el MIB-PVA y el TIB-PVA.

30 Análogamente, basándose en copolímeros, se puede obtener una familia completa de formulaciones, adaptando las propiedades embólicas líquidas mediante el ajuste del peso molecular del copolímero, la concentración y la proporción MIB/TIB.

35 El experto en la materia será capaz de determinar fácilmente si la composición que contiene la concentración seleccionada del yodo-benciléter-PVA de la presente invención y el disolvente biocompatible, miscible con agua seleccionado es apropiada para su uso como composición embolizante llevando a cabo un ensayo de precipitación de la composición en agua.

40 La composición embolizante inyectable de la presente invención es particularmente útil cuando se usa para formar *in situ* una masa cohesiva sólida o semisólida en un vaso sanguíneo o en un tumor a fin de tratar sujetos humanos u otros mamíferos.

45 Cuando la composición embolizante de la presente invención se usa para embolizar vasos sanguíneos, en particular para tratar lesiones tales como aneurismas, malformaciones arteriovenosas, fístula arteriovenosa, y tumores, se introduce en el vaso sanguíneo mediante un catéter un medio de liberación bajo fluoroscopia de modo que, tras la precipitación del yodo-benciléter-PVA, el vaso sanguíneo se emboliza mediante la masa embólica formada por el yodo-benciléter-PVA precipitado.

50 Cuando la composición embolizante de la presente invención se usa en el tratamiento de tumores mediante punción directa, se inyecta directamente en el tejido tumoral mediante una tecnología de aguja de modo que, tras la precipitación del yodo-benciléter-PVA, el tumor se rellena con la masa embólica formada por el yodo-benciléter-PVA precipitado. La cantidad particular de la composición embolizante empleada viene dictada por el volumen total de la vasculatura o tejido que se va a embolizar, la concentración del yodo-benciléter-PVA, la velocidad de precipitación del yodo-benciléter-PVA.

55 La determinación de tales factores cae completamente dentro de la competencia de un experto en la materia.

En una realización de la presente invención, la composición embolizante inyectable de la presente invención comprende fármacos o biofármacos.

60 La composición embolizante inyectable que incluye fármacos o biofármacos es particularmente útil para formar *in situ* una masa sólida o semisólida cargada con estos fármacos o biofármacos y es capaz de administrarlos posteriormente *in situ* mediante liberación de los fármacos o biofármacos.

65 El Ejemplo 17 ilustra la liberación de un agente anticanceroso, el clorhidrato de doxorubicina, a partir de la masa cohesiva precipitada obtenida cuando se usa una composición embolizante inyectable de la presente invención que incluye el agente anticanceroso.

En otra realización de la presente invención, la composición embolizante inyectable comprende nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (SPION).

5 La composición embolizante inyectable que incluye SPION es particularmente útil para formar *in situ* un implante sólido o semisólido cargado con tales SPION en un tumor a fin de tratar el tumor mediante hipertermia.

Las SPION que se usan en la composición embolizante inyectable de la presente invención se pueden recubrir o encapsular adecuadamente, o se pueden inmovilizar sobre perlas de sílice.

10 Las SPION que se pueden incluir en la composición embolizante inyectable de la presente invención pueden ser SPION disponibles en el mercado, por ejemplo SPION inmovilizadas en perlas de sílice tales como MagSilica 50-85 (Evonik, Alemania), o pueden ser, por ejemplo, las SPION divulgadas en el documento WO-A-2006/125452 o por Matthieu Chastellain et al. "Superparamagnetic Silica-Iron Oxide Nanocomposites for Application in Nyperthermia" en *Advanced Engineering Materials*, 6:235-241, 2004.

15 El Ejemplo 16 ilustra la formación *in situ* de un implante hipertérmico usando la composición embolizante inyectable de la presente invención cargada con SPION inmovilizadas en perlas de sílice para una hipertermia local controlada.

20 La Figura 12 representa un gráfico que muestra que, cuando el implante hipertérmico obtenido en el Ejemplo 16 se expone a un campo magnético alterno, la temperatura aumenta, demostrando así que la composición embolizante inyectable de la presente invención cargada con SPION es aplicable para el tratamiento, por ejemplo, de un tumor, mediante hipertermia.

25 En otra realización de la presente invención, la composición embolizante inyectable de la presente invención se puede usar para formar *in situ* un implante semisólido a fin de tratar la incontinencia urinaria mediante un aumento del tejido local.

30 Por ejemplo, en el contexto del tratamiento de la incontinencia urinaria, una afección muy extendida entre las mujeres, el aumento del volumen uretral es reconocido como un tratamiento convencional.

Consiste en inyectar, bajo la mucosa de la vejiga, un biomaterial que crea un bulto en el tejido, aumentando así el cierre de la uretra. Hasta ahora se usa colágeno pero su efecto dura solamente unos pocos meses.

35 Por consiguiente, existe la necesidad de implantes no degradables de larga duración que deban ofrecer una capacidad de formación de imágenes para un seguimiento a largo plazo.

Por tanto, la composición embolizante inyectable de la presente invención proporciona una alternativa eficaz.

40 La presente invención se refiere también a una composición de recubrimiento para formar un recubrimiento sobre un dispositivo médico que comprende el yodo-benciléter-PVA de la presente invención y un disolvente que solubiliza el yodo-benciléter-PVA, en la que la concentración del yodo-benciléter-PVA en la composición se selecciona en el intervalo del 5-65 % de modo que la composición sea capaz de formar un recubrimiento radiopaco tras su aplicación sobre un dispositivo médico y la evaporación del disolvente.

45 La composición de recubrimiento de la presente invención se puede usar para depositar un recubrimiento radiopaco sobre dispositivos médicos para hacerlos visibles en la formación de imágenes de rayos x.

50 La fabricación del recubrimiento se puede obtener mediante deposición de la composición de recubrimiento de la presente invención seguida de secado.

El espesor del recubrimiento dependerá de una serie de factores, entre ellos la viscosidad de la composición de recubrimiento.

55 En la composición de recubrimiento de la presente invención, los disolventes que se pueden usar para solubilizar el yodo-benciléter-PVA comprenden tetrahidrofurano, dimetilformamida, diclorometano, N-metilpirrolidona, dimetil sulfóxido.

60 En el caso de un disolvente muy poco biocompatible tal como el diclorometano, se debe obtener la eliminación completa del disolvente antes del uso, lo cual se puede conseguir mediante secado de disolventes orgánicos con un bajo punto de ebullición.

Por ejemplo, dicha composición de recubrimiento puede ser útil para el recubrimiento de la punta de un catéter, tal como se notifica en el Ejemplo 17 y se ilustra en la Figura 14.

65 La presente invención se refiere adicionalmente a partículas, tal como nanopartículas y micropartículas preparadas con el yodo-benciléter-PVA de la presente invención.

Las nanopartículas o micropartículas se pueden producir para facilitar o mejorar el uso de las técnicas de formación de imágenes de rayos x en el campo médico.

5 Por ejemplo, se pueden usar partículas radiopacas de la presente invención como agente de contraste para marcar un tejido específico o para seguir, mediante inyección, el flujo de un fluido fisiológico.

En una realización preferente, las partículas radiopacas de la presente invención contienen adicionalmente fármacos o productos farmacéuticos.

10 Las partículas radiopacas cargadas con los fármacos o biofármacos se pueden rastrear en el cuerpo tras su administración, por ejemplo mediante inyección intratumoral.

15 Las partículas radiopacas de la presente invención se pueden producir a partir del yodo-benciléter-PVA de la presente invención usando cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica de fabricación de partículas.

Por ejemplo, el Ejemplo 19 proporciona medios para la fabricación de nanopartículas de diferentes tamaños a partir de MIB-PVA de 47 kDa (DS = 49 %) y TIB-PVA de 13 kDa (DS = 53 %) usando la técnica de nanoprecipitación.

20 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención. Sin embargo, no se puede considerar en ningún caso que limiten el alcance de la presente invención.

### Ejemplos

25 Las reacciones se pueden controlar mediante cromatografía de capa fina (TLC) sobre sílice con 1/3 de una mezcla acetato de etilo/hexano como fase móvil y observación bajo luz UV a una longitud de onda de 254 nm.

30 Los espectros de RNM <sup>1</sup>H y RNM <sup>13</sup>C se registraron en un espectrómetro Bruker 300MHz y Bruker 400 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (referencia  $\delta = 7,27$  (CDCl<sub>3</sub>), 2,50 (DMSO-d<sub>6</sub>) para RNM <sup>1</sup>H y  $\delta = 77,1$  (CDCl<sub>3</sub>), 39,5 (DMSO-d<sub>6</sub>) para RNM <sup>13</sup>C.

Los grados de sustitución (DS) se calcularon a partir de la integración de las líneas de RMN del espectro RNM <sup>1</sup>H del yodo-benciléter-PVA.

35 Los contenidos de yodo se calcularon basándose en el grado de sustitución, tal como se explica en la descripción, y se confirmaron mediante análisis elemental.

Las radiopacidades del yodo-benciléter-PVA se evaluaron mediante visualización de rayos X de muestras en polvo y soluciones.

40 Los espectros de transmisión IR se registraron en un espectrómetro Nicolet 460, ESP. Se prepararon microgránulos comprimiendo 1 mg de compuesto y 100 mg de KBr en polvo.

45 Los puntos de fusión se determinaron mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) en un dispositivo Q200, de TA Instruments.

El PVA de 13 kDa es un poli(alcohol vinílico) que tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de 13 000-23 000 Daltons y un grado de hidrólisis del 87-89 % y fue adquirido en Sigma-Aldrich® Co.

50 El PVA de 47 kDa es Mowiol® 6-98, un poli(alcohol vinílico) que tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de 47 000 Daltons, un grado de hidrólisis del 98,0-98,8 %, una viscosidad de 6 mPa.s al 4 % en H<sub>2</sub>O, 20 °C, y fue adquirido en Sigma-Aldrich® Co.

55 El PVA de 61 kDa es Mowiol® 10-98, un poli(alcohol vinílico) que tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de 61 000 Daltons, un grado de hidrólisis del 98,0-98,8 %, una viscosidad de 10 mPa.s al 4 % en H<sub>2</sub>O, 20 °C, y fue adquirido en Sigma-Aldrich® Co.

60 El PVA de 125 kDa es Mowiol® 20-98, un poli(alcohol vinílico) que tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de 12 500 Daltons, un grado de hidrólisis del 98,0-98,8 %, una viscosidad de 20 mPa.s al 4 % en H<sub>2</sub>O, 20 °C, y fue adquirido en Sigma-Aldrich® Co.

El ácido 2,3,5-triyodobenzoico fue adquirido en Changzhou Dahua Imp. And Exp. Corp. Ltd. (China).

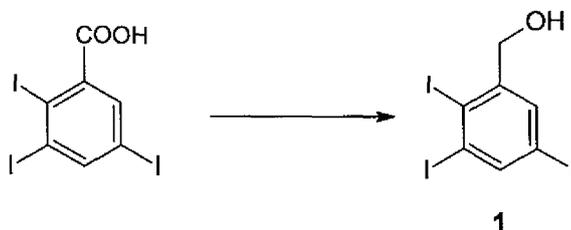
El bromuro de 4-yodobencilo fue adquirido en Sigma-Aldrich® Co.

65 Otros reactivos fueron adquiridos a diferentes proveedores comerciales y se usaron tal como se recibieron, a no ser que se indique lo contrario.

El THF y el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secaron haciéndolos pasar sobre una alúmina básica activada, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

H<sub>2</sub>O significa agua desionizada.

5 Ejemplo de preparación 1 - Síntesis del alcohol 2,3,5-triyodobencílico 1



10 Se añadió una solución (1 M) de BH<sub>3</sub>-tetrahidrofurano (75 ml, 75 mmol) gota a gota a una solución de ácido 2,3,5-triyodobenzoico (5 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) manteniendo la temperatura dentro del reactor por debajo de 2 °C en un flujo de gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 h 15 a 0 °C, y después 1 h a temperatura ambiente (18 °C), y se obtuvo un precipitado blanco. A continuación una solución fría de tetrahidrofurano/H<sub>2</sub>O 13:2 (26 ml) se añadió lentamente a la mezcla bruta (temperatura controlada enfriando el reactor) para la hidrólisis del borano en exceso y la mezcla bruta de neutralizó mediante dilución en una solución fría de NaHCO<sub>3</sub> (~100 ml). Apareció un precipitado blanco después de agitar durante 1 h. El sólido se recuperó mediante filtración y se lavó con H<sub>2</sub>O y etanol absoluto frío. A fin de eliminar las trazas de etanol tras la evaporación, el sólido blanco se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después se evaporó y se secó al vacío. Se obtuvo el alcohol 2,3,5-triyodobencílico en forma de un sólido blanco puro con rendimiento cuantitativo (4,8 g).

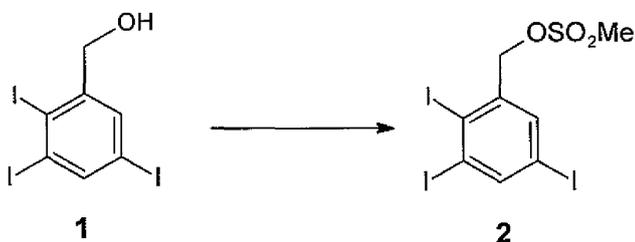
20 Pf: 156-159 °C

IR: 3186, 2904, 1524, 1400, 1368, 1235, 1144, 1047, 997, 859, 719, 675 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,16 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,69 (ls, 1H, OH), 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): 69,83 (CH<sub>2</sub>), 95,77 (Cq), 109,84 (Cq), 112,99 (Cq), 134,56 (CH), 144,13 (Cq), 149,27 (CH)

25 Ejemplo de preparación 2 - Síntesis del mesilato de 2,3,5-triyodobencilo 2



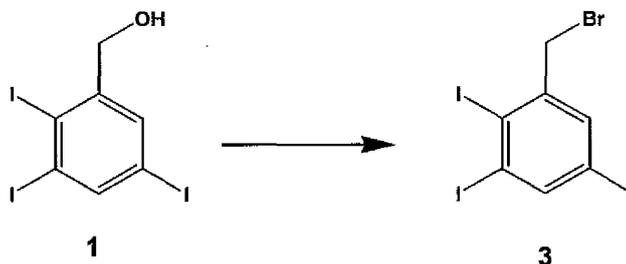
30 Se añadió cloruro de mesilo (0,6 ml, 8 mmol) gota a gota a una suspensión de alcohol 2,3,5-triyodobencílico (1,94 g, 4 mmol) en diclorometano seco (30 ml) que contenía diisopropiletilamina (1,4 ml, 8 mmol) a 0 °C en un flujo de gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 h 15 a 0 °C, y después se añadió H<sub>2</sub>O fría (40 ml). La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (8 ml) y después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El sólido amarillo pálido se lavó también con metanol frío (35 ml). Se obtuvieron 1,894 g de mesilato de 2,3,5-triyodobencilo en forma de un sólido blanco puro con un rendimiento del 84 %.

35 Pf: 130-133 °C

IR: 3026, 1525, 1342, 1330, 1176, 1168, 1008, 975, 862, 836 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,23 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 5,23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,11 (s, 3H, Me)

40 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 38,29 (Me), 76,32 (CH<sub>2</sub>), 94,72 (Cq), 110,98 (Cq), 112,29 (Cq), 136,96 (CH), 140,69 (Cq), 147,48 (CH)

Ejemplo de preparación 3 - Síntesis del bromuro de 2,3,5-triyodobencilo 3

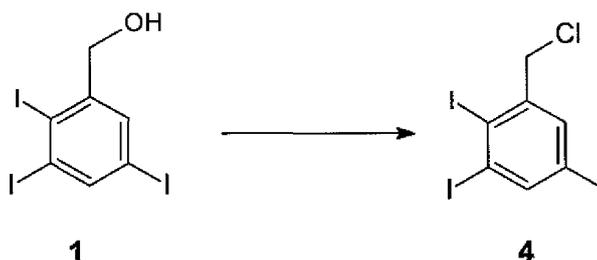
- 5 Se añadió una solución de tribromuro de fósforo (3,8 ml, 40 mmol) gota a gota a una solución del alcohol 2,3,5-triyodobencílico 1 (9,72 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a 0 °C en un flujo de gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 5 minutos a 0 °C, después 20 minutos a temperatura ambiente (18 °C), y seguidamente se añadió H<sub>2</sub>O/DCM frío (60/60 ml). La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. (20 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml), después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El sólido blanco se lavó también con metanol frío (45 ml). Se obtuvieron 9,35 g de bromuro de 2,3,5-triyodobencilo en forma de un sólido blanco puro con un rendimiento del 85 %.

Pf: 120-121 °C

IR: 710, 866, 980, 1157, 1212, 1398, 1515, 3026 cm<sup>-1</sup>

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,95 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 2,1Hz)

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): 42,33 (CH<sub>2</sub>), 95,77 (Cq), 113,95 (Cq), 114,97 (Cq), 137,69 (CH), 144,87 (Cq), 145,92 (CH)

Ejemplo de preparación 4 - Síntesis del cloruro de 2,3,5-triyodobencilo 4

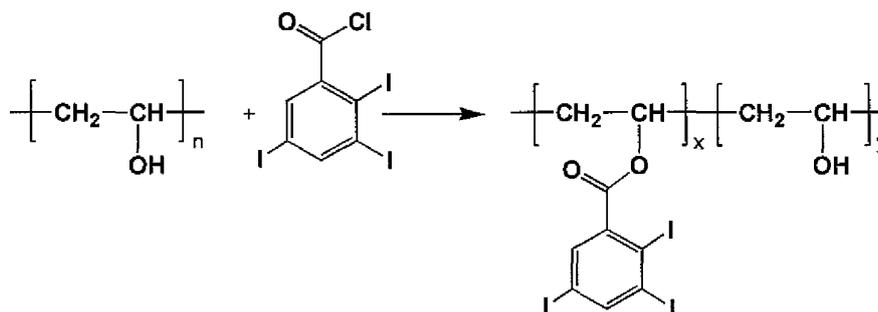
- 20 Se añadió cloruro de mesilo (4,24 ml, 56 mmol) gota a gota a una suspensión del alcohol 2,3,5-triyodobencílico 1 (9,72 g, 20 mmol) en diclorometano seco (140 ml) que contenía diisopropiltilamina (11 ml, 64 mmol) y cloruro de litio (4,24 g, 100 mmol) a 0 °C en un flujo de gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 5 h a temperatura ambiente, y después se añadió H<sub>2</sub>O fría (100 ml). La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. (20 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml), después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El sólido amarillo pálido se lavó también con etanol absoluto frío (25 ml). Se obtuvieron 9,05 g de cloruro de 2,3,5-triyodobencilo en forma de un sólido blanco puro con un rendimiento del 90 %.

30 Pf: 97-98 °C

IR: 680, 731, 859, 867, 1007, 1133, 1267, 1371, 1439, 1520 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,92 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 8,21 (d, 1 H, J = 1,9 Hz)

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): 53,58 (CH<sub>2</sub>), 95,78 (Cq), 113,89 (Cq), 114,65 (Cq), 137,74 (CH), 144,48 (Cq), 146,08 (CH)

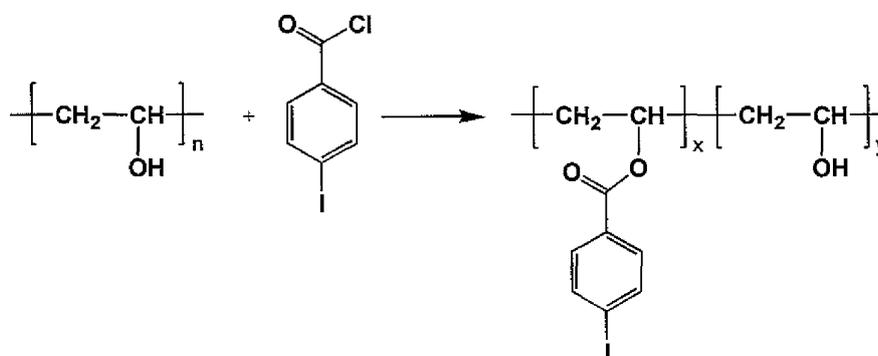
35 Ejemplo de preparación 5:Síntesis de 2,3,5-tri-yodobenzoato-PVA de 13 kDa (TIB/Éster-PVA de 13 kDa)

La reacción de injerto se adaptó a partir del trabajo comunicado en "Elaboration of radiopaque iodinated nanoparticles for in situ control of local drug delivery" D. Mawad, H. Mouaziz, A. Penciu, H. Méhler, B. Fenet, H. Fessi, Y. Chevalier, *Biomaterials* 2009, 30, 5667-5674.

- 5 El PVA de 13 kDa se disolvió en NMP seco en un flujo de gas nitrógeno y se añadió una solución de cloruro de triyodobenzoilo en NMP. Después se añadieron piridina seca y DMAP. Al cabo de 12 horas, se añadió agua fría y precipitó un material pastoso que se filtró y se lavó con metanol. Para la etapa de purificación, el material pastoso bruto se disolvió en NMP (concentración: 22 % en peso) y se añadió etanol frío. Precipitó un material pastoso que se filtró y se analizó mediante el espectro de RMN. El espectro RMN <sup>1</sup>H mostraba el PVA injertado sin reactivo residual, y trazas de disolventes. A fin de eliminar las trazas de disolventes, el PVA injertado se disolvió en THF (concentración: 30 % en peso) y se añadió agua fría. Precipitó un material pastoso que se filtró, se lavó con metanol y se secó al vacío. El PVA injertado se obtuvo como un sólido marrón.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35-1,95 ppm (m, 5,81 au, CH<sub>2</sub> cadena PVA, 2(x+y)), 3,81 ppm (s, 2,09 au, CH<sub>b</sub> cadena PVA, y), 4,21-4,67 ppm (m, 2,69 au, OH), 5,37 (s, 0,78 au, CH<sub>a</sub> cadena PVA, x), 7,71 ppm (s, 1,0 au, H aromático, x), 8,34 ppm (s, 1,0 au, H aromático, x)
- 15 Basándose en el espectro de RMN, se obtuvo el TIB/Éster-PVA de 13 kDa con un DS del 34 %.

#### Ejemplo de preparación 6

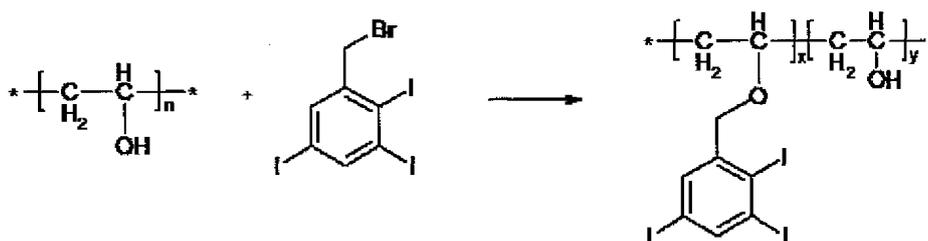
- 20 Síntesis de 4-mono-yodobenzoato-PVA de 47 kDa (MIB/Éster-PVA 47 kDa)



- 25 Las condiciones de reacción fueron las mismas que las usadas para el 2,3,5-tri-yodobenzoato-PVA de 13 kDa en el Ejemplo de preparación 5. El PVA se disolvió en NMP y se añadió una solución de cloruro de 4-mono-yodobenzoilo. Después se añadieron piridina seca y DMAP. Al cabo de 6 horas, se añadió agua fría y precipitó un material pastoso que se filtró y se lavó con metanol. Para la etapa de purificación, el material pastoso bruto se disolvió en NMP (concentración: 14 % en peso) (la mezcla es amarilla, pero opaca y todas las partículas están disueltas) y se añadieron 100 ml de una solución de NaHCO<sub>3</sub>. Precipitó un sólido que se filtró y se lavó con metanol. Esta etapa se repitió hasta que se eliminó el cloruro de mono-yodobenzoilo. Después el sólido se disolvió en NMP (concentración: 19 % en peso) y se añadió agua fría. Precipitó un sólido que se filtró y se lavó con metanol. El sólido se analizó mediante RMN <sup>1</sup>H.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,05-2,4 ppm (m, 5,49 au, CH<sub>2</sub> cadena PVA, 2(x+y)), 3,81 ppm (s, 1,28 au, CH<sub>b</sub> cadena PVA, y), 4,21-4,67 ppm (m, 0,77 au, OH), 5,37 ppm (s, 1,0 au, CH<sub>a</sub> cadena PVA, x), 7,10-7,90 ppm (m, 4,35 au, H aromático, 4x)
- 35 Basándose en el espectro de RMN, se obtuvo el MIB/Éster-PVA 47 kDa con un DS del 40 %.

#### Ejemplo 1

- 40 Injerto del bromuro de 2,3,5-tri-yodobencilo en el PVA para preparar el 2,3,4-tri-yodobenciléter de poli(alcohol vinílico) de la presente invención (TIB-PVA de 13 kDa)



- 45 Se disolvieron 294 mg de PVA de 13 kDa (6 mmol) en 20 ml de NMP seco (concentración de PVA: 0,3 M) en un flujo de gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 130 °C; y después la temperatura se redujo a

50 °C. Se añadieron 4,94 g del bromuro de 2,3,5-triyodobencilo 3 (9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron 480 mg de NaOH molido y seco (12 mmol) en 10 minutos. Al cabo de 5 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 20 ml de agua fría con agitación. Apareció un precipitado sólido que se filtró y se lavó con metanol y diclorometano. Se obtuvieron 3,15 g de sólido bruto y se analizaron mediante RMN <sup>1</sup>H para determinar que el producto bruto contenía un 56 % de bromuro de 2,3,5-triyodobencilo no injertado y un 30 % de PVA injertado. A fin de aislar el PVA injertado, el producto bruto se disolvió en NMP (concentración: 7 % en peso) y se añadió el mismo volumen de metanol frío. Precipitó un material pastoso que se filtró, se lavó con metanol y se analizó mediante RMN <sup>1</sup>H. La pureza del PVA injertado fue del 86 %. El material pastoso se disolvió en NMP (concentración: 17 % en peso) y se añadió el mismo volumen de metanol frío. Precipitó un material pastoso que se filtró, se lavó con metanol y se analizó mediante RMN <sup>1</sup>H. La pureza del PVA injertado fue del 97 %. A fin de obtener una pureza del 100 %, el material pastoso se disolvió en NMP (concentración: 17 % en peso) y se añadió el mismo volumen de agua fría. El precipitado sólido se filtró, se lavó con metanol para obtener el PVA injertado en forma de un sólido beige con una pureza del 100 %, según se analizó mediante RMN con un rendimiento total del 19 %.

A fin de eliminar trazas residuales del NMP contenidas en el PVA injertado, se disolvió el PVA injertado en THF (concentración: 13 % en peso) y se añadió agua fría. El PVA injertado (TIB-PVA de 13 kDa) precipitó y se analizó mediante RMN <sup>1</sup>H.

El espectro de RMN <sup>1</sup>H se representa en la Fig. 1 y muestra trazas de THF en el PVA injertado.

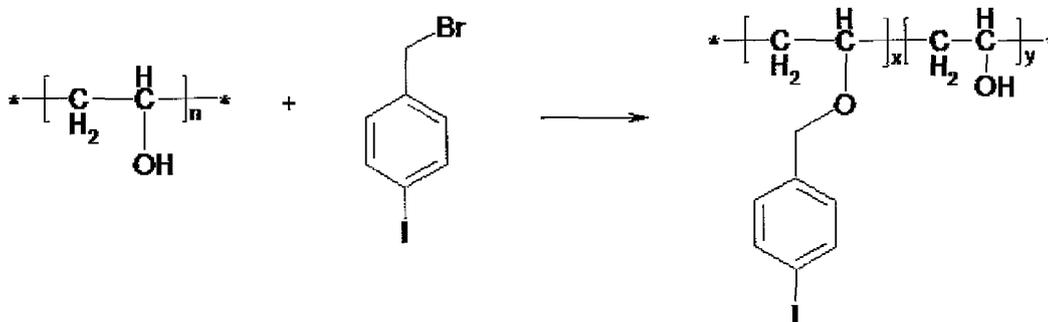
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,51-1,85 (m, 3,8 au, CH<sub>2</sub> cadena PVA (2(x+y)), 3,4-4,05 (m, 1,5 au, CH cadena PVA (x+y)), 4,16-4,52 (m, 2,4 au, CH<sub>2</sub> bencílico y OH residual (2x+y)), 7,50 (s, 1,0 au, H aromático (x)), 8,04 (s, 1,0 au, H aromático (x))

El grado de sustitución (DS) se midió a partir de las áreas bajo los picos del espectro de RMN calculadas mediante la integración de las líneas de RMN. La relación del área de las líneas aromáticas con respecto al área del CH<sub>2</sub> de la cadena de PVA es  $x/2(x+y) = DS/2$ . De acuerdo con esto, DS era 0,54 (es decir, DS = 54 %).

El contenido de yodo esperado calculado a partir del DS fue del 69 % y el contenido de yodo confirmado mediante análisis elemental fue del 64 %.

### Ejemplo 2

Injerto de bromuro de 4-monoyodobencilo en el PVA para preparar el 4-monoyodobencil éter de poli(alcohol vinílico) de la presente invención (MIB-PVA de 13 kDa)



Se disolvieron 589 mg de PVA de 13 kDa (12 mmol) en 40 ml de NMP seco en un flujo de gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 130 °C; y después la temperatura se redujo a 50 °C. Se añadieron 5,3 g del bromuro de 4-yodobencilo (18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron 960 mg de NaOH molido y seco (24 mmol) en 10 minutos. Al cabo de 4 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 40 ml de agua fría con agitación. Apareció un material pastoso que se filtró y se lavó con metanol y diclorometano. Se obtuvieron 3,9 g de un material pastosos bruto y se analizó mediante RMN <sup>1</sup>H para determinar que el material pastoso contenía un 44 % de bromuro de 4-yodobencilo no injertado y un 56 % de PVA injertado. A fin de aislar el PVA injertado, el material pastoso se disolvió en DMF (concentración: 50 % en peso) y se añadieron dos volúmenes de metanol frío. Precipitó un material pastoso que se filtró, se lavó con metanol y se analizó mediante RMN <sup>1</sup>H. La pureza del PVA injertado fue del 80 %. El material pastoso se disolvió en THF (concentración: 50 % en peso) y se añadieron tres volúmenes de metanol frío. Precipitó un material pastoso que se filtró, se lavó con metanol y se analizó mediante RMN <sup>1</sup>H. La pureza del PVA injertado fue del 95 %. El material pastoso se disolvió en THF (concentración: 28 % en peso) y se añadieron dos volúmenes de metanol frío. Apareció un material pastoso que se filtró y se lavó con metanol. La pureza fue del 98 %. A fin de obtener una pureza del 100 %, el PVA injertado se disolvió en THF (concentración: 29 % en peso) y se añadieron tres volúmenes de agua fría. Apareció un material pastoso que se filtró y se lavó con metanol. Después del secado, se obtuvo el PVA injertado (MIB-PVA de 13 kDa) en forma de un sólido naranja con un rendimiento total del 24 %. El espectro de RMN <sup>1</sup>H del MIB-PVA de 13 kDa se representa en la Fig. 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,34-1,90 (m, 3,8 au, CH<sub>2</sub> cadena PVA (2(x+y))), 3,58-3,78 (m, 1,5 au, CH cadena PVA (x+y)), 4,23-4,48 (m, 2,4 au, CH<sub>2</sub> bencílico y OH residual (2x+y)), 7,00 (s, 2,0 au, H aromático (2x)), 7,54 (s, 2,0 au, H aromático (2x)).

5 El grado de sustitución (DS) se midió a partir de las áreas bajo los picos del espectro de RMN calculadas mediante la integración de las líneas de RMN. La relación del área de las líneas aromáticas con respecto al área del CH<sub>2</sub> de la cadena de PVA es  $x/2(x+y) = DS$ . De acuerdo con esto, DS era 0,56 (es decir, DS = 56 %).

10 El contenido de yodo esperado calculado a partir del DS fue del 43 % y el contenido de yodo confirmado mediante análisis elemental fue del 43 %.

### Ejemplo 3

#### Ensayos de precipitación

15 El TIB-PVA de 13 kDa obtenido en el Ejemplo 1 se disolvió en NMP a concentraciones del 10 % p/p y del 33 % p/p, y estas dos composiciones inyectables se precipitaron en agua usando una jeringa con una aguja de 0,8 mm de diámetro. Los resultados obtenidos se muestran en la Fig. 3a y en la Fig. 3b.

20 Tal como se muestra en la Fig. 3a, la composición inyectable que contenía un 10 % p/p de TIB-PVA de 13 kDa disuelto en NMP no precipitó como una masa cohesiva y, por tanto, no es apropiada como composición embolizante inyectable de la presente invención.

25 Sin embargo, tal como se muestra en la Fig. 3b, la composición inyectable que contenía un 33 % p/p de TIB-PVA de 13 kDa disuelto en NMP precipita como una masa cohesiva y, por tanto, es apropiada como composición embolizante inyectable de la presente invención.

30 Adicionalmente, el MIB-PVA de 13 kDa obtenido en el Ejemplo 2 se disolvió en DMSO a una concentración del 33 % p/p y esta composición inyectable se precipitó en agua usando una jeringa de 1 ml con una aguja de 0,9 mm.

Tal como se muestra en la Fig. 4, la composición inyectable que contenía un 33 % p/p de MIB-PVA disuelto en DMSO precipita como una masa cohesiva y, por tanto, es apropiada como composición embolizante inyectable de la presente invención.

35 Experimentos adicionales mostraron que todas las composiciones que contenían TIB-PVA de 13 kDa disuelto en NMP o MIB-PVA de 13 kDa disuelto en DMSO precipitan en forma de una masa cohesiva para concentraciones superiores al 20 % (p/p).

### Ejemplo 4

#### Composición embolizante y viscosidades

40 Puesto que la viscosidad es un parámetro importante para la selección de la concentración del yodo-benciléter-PVA en composiciones inyectables para embolización, se realizaron los siguientes experimentos.

45 El MIB-PVA de 13 kDa obtenido en el Ejemplo 2 se disolvió en DMSO a concentraciones que variaban del 20 al 50 % p/p, y se midieron las viscosidades de las soluciones.

50 El TIB-PVA de 13 kDa obtenido en el Ejemplo 1 se disolvió en NMP a concentraciones que variaban del 20 al 50 % p/p, y se midieron las viscosidades de las soluciones.

Las viscosidades se midieron a una temperatura de 25 °C usando un reómetro de cono y plato (Bohlin CV0120 de Malvern Instruments).

55 La Fig. 5 muestra el aumento de la viscosidad cuando aumenta la concentración del yodo-benciléter-PVA obtenido a partir de PVA de 13 kDa en el disolvente especificado.

60 Por tanto, la Fig. 5 muestra que la viscosidad de las composiciones embolizantes se puede adaptar mediante la concentración del yodo-benciléter-PVA, el tipo de yodo-benciléter-PVA, y la naturaleza del disolvente para obtener la alta viscosidad (aprox. 500 mPa.s) requerida para la embolización de aneurismas, así como la baja viscosidad (aprox. 50 mPa.s) adecuada para la embolización de capilares pequeños.

Como comparación, la composición embolizante comercial ONYX® 34 tiene una viscosidad de 55 mPa.s.

65

Ejemplo 5Radiopacidad de las composiciones embolizantes

5 La solución de MIB-PVA de 13 kDa obtenida en el Ejemplo 2 y la de TIB-PVA de 13 kDa obtenida en el Ejemplo 1 a una concentración del 33 % p/p en NMP se vertieron en Eppendorfs radiotransparentes de 1 ml. La absorción de rayos x se midió en un escáner de tomografía computerizada (escáner CT, Skyscan 1076, Skyscan, Bélgica) usando una ventana de aluminio de 0,5 mm, a 50 kV y 200  $\mu$ A. Se adquirieron tomogramas a 180 grados y se reconstruyeron (Nrecon 1.5.1.4, Skyscan, Bélgica) y se promedió el nivel gris de los píxeles respecto a la imagen embólica total (programa imageJ, NIH). Para la calibración en unidades Hounsfield (HU), se usaron agua (HU = 0) y aire (HU = -1000).

15 Tal como muestra la Fig. 6, la radiopacidad de la composición que contiene un 33 % p/p de TIB-PVA de 13 kDa del Ejemplo 1 en NMP es comparable a la de composiciones embolizantes líquidas comerciales (ONYX® 34 y ONYX® 18) que contienen un 20 % de tantalio radiopaco.

Sin embargo, la composición embolizante que contiene un 33 % p/p de MIB-PVA de 13 kDa del Ejemplo 2 en NMP muestra una radiopacidad menor, tal como se esperaba debido a su menor contenido de yodo.

20 Cabe destacar que, si se dejaba reposar durante algo más de unos minutos, el tantalio de la ONYX® sedimentaba, llevando a un radiopacidad extremadamente no homogénea.

De estos datos, se espera que una composición que contenga un 55 % p/p de 4-monoyodobenciléter de poli(alcohol vinílico) en NMP tenga una radiopacidad comparable a la de las composiciones ONYX®.

Ejemplo 6Embolización de un modelo de aneurisma

30 Se ensayaron dos composiciones embolizantes inyectables de la presente invención y la composición comercial ONYX® 34 para determinar su capacidad para rellenar un modelo de aneurisma. Los presentes inventores usaron como modelo una esfera de 10 mm de diámetro fijada a un tubo de vidrio. El modelo se lavó abundantemente con solución salina usando una bomba rotatoria a una velocidad de flujo de 30 cm/s simulando el flujo sanguíneo. La composición embolizante inyectable se inyectó en el modelo de aneurisma con una aguja de 22G.

35 La Fig. 7a muestra la embolización de un modelo de aneurisma con una composición embolizante inyectable (A) de la presente invención que contiene un 33 % p/p del TIB-PVA de 13 kDa obtenido en el Ejemplo 1 en NMP.

40 La Fig. 7b muestra la embolización de un modelo de aneurisma con una composición embolizante inyectable (B) de la presente invención que contiene un 33 % p/p del MIB-PVA de 13 kDa obtenido en el Ejemplo 2 en NMP.

La Fig. 7c. muestra la embolización de un modelo de aneurisma con una composición embolizante comercial ONYX® 34.

45 Estas Fig. 7a, 7b y 7c ilustran claramente la capacidad de las composiciones embolizantes inyectables intrínsecamente radiopacas (A, B) para rellenar completamente la esfera con una masa compacta, de un modo comparable a la composición embolizante inyectable disponible en el mercado ONYX® 34. (C).

50 Para todas las composiciones embolizantes inyectables A, B y C, se formó una masa cohesiva bajo flujo en 3 minutos.

Ejemplo 7Síntesis de 2,3,5-triyodo-benciléter-PVA a partir de PVA de 13 kDa (TIB-PVA de 13 kDa)

55 Se disolvieron 447 mg de PVA de 13 kDa (9 mmol, 1 eq) en 30 ml de NMP seco (concentración de PVA: 0,3 M) en un flujo de gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 130 °C; y después la temperatura se redujo a 50 °C. Después se añadieron 727 mg de NaOH molido y seco (18 mmol, 2 eq) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación se añadieron 5 g de bromuro de 2,3,5-triyodobencilo (9 mmol, 1 eq). Al cabo de 30 minutos, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 30 ml de agua fría con agitación. Apareció un precipitado sólido que se filtró y se lavó con metanol. Tras las etapas convencionales de purificación, se obtuvieron 800 mg de TIB-PVA de 13 kDa que incluían un 26 % de NMP residual (que representan 208 mg de NMP y 592 mg de TIB-PVA de 13 kDa).

65 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35-1,76 ppm (m, 3,74 au, CH<sub>2</sub> cadena PVA (2(x+y))), 1,9 ppm (c, 4,65 au, CH<sub>2</sub>)<sup>\*</sup>, 2,1 ppm (t, 3,82 au, CH<sub>2</sub>)<sup>\*</sup>, 2,6 ppm (s, 5,63 au, CH<sub>3</sub>)<sup>\*</sup>, 3,6-4,0 ppm (m, 1,79 au, CH cadena PVA (x+y)), 4,1-4,6 ppm (m, 2,71 au, CH<sub>2</sub> bencilico y OH residual (2x+y)), 7,6 ppm (s, 1,04 au, H aromático (x)), 8,06 ppm (s, 1,0 au, H aromático (x))

*\*NMP residual*

El DS calculado a partir de las líneas de RMN de acuerdo con el método del Ejemplo 1 fue del 53 %.

5 Ejemplo 8Síntesis de 2,3,5-triyodo-benciléter-PVA a partir de PVA de 47 kDa (TIB-PVA de 47 kDa)

Se usó el mismo método de síntesis del Ejemplo 7 para injertar el bromuro de 2,3,5-triyodobencilo con el PVA de 47 kDa. Tras las etapas convencionales de purificación, se obtuvo TIB-PVA de 47 kDa que incluía NMP residual.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35-1,76 ppm (m, 3,42 au, CH<sub>2</sub> cadena PVA (2(x+y))), 2,1 ppm (t, 3,07 au, CH<sub>2</sub>)\*, 3,6-4,0 ppm (m, 1,81 au, CH cadena PVA (x+y)), 4,1-4,6 ppm (m, 2,72 au, CH<sub>2</sub> bencilico y OH residual (2x+y)), 7,59 ppm (s, 1,0 au, H aromático (x)), 8,04 ppm (s, 1,0 au, H aromático (x))

*\*NMP residual*

15 El DS calculado a partir de las líneas de RMN de acuerdo con el método del Ejemplo 1 fue del 58 %.

Ejemplo 9Síntesis de 2,3,5-triyodo-benciléter-PVA a partir de PVA de 61 kDa (TIB-PVA de 61 kDa)

20 Se usó el mismo método de síntesis del Ejemplo 7 para injertar el bromuro de 2,3,5-triyodobencilo con el PVA de 61 kDa. Tras las etapas convencionales de purificación, se obtuvo TIB-PVA de 61 kDa que incluía NMP residual.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35-1,76 ppm (m, 4,33 au, CH<sub>2</sub> cadena PVA (2(x+y))), 2,1 ppm (t, 6,36 au, CH<sub>2</sub>)\*, 3,6-4,0 ppm (m, 2,23 au, CH cadena PVA (x+y)), 4,1-4,6 ppm (m, 2,97 au, CH<sub>2</sub> bencilico y OH residual (2x+y)), 7,59 ppm (s, 1,0 au, H aromático (x)), 8,05 ppm (s, 1,0 au, H aromático (x))

25 *\*NMP residual*

El DS calculado a partir de las líneas de RMN de acuerdo con el método del Ejemplo 1 fue del 46 %.

30 Ejemplo 10Síntesis de 4-monoyodo-benciléter-PVA a partir de PVA de 13 kDa (TIB-PVA de 13 kDa)

35 Se disolvieron 825 mg de PVA de 13 kDa en 55 ml de NMP seco en un flujo de nitrógeno a 130 °C. Después la temperatura se redujo a 50 °C y se añadieron 5 g de bromuro de 4-monoyodobencilo. Al cabo de 10 minutos, se añadieron 1,35 g de hidróxido sódico seco. Después de 5 horas de tiempo de reacción, se añadió agua fría y apareció un material pastoso. La pasta pegajosa no se pudo filtrar. El agua se pudo eliminar fácilmente puesto que el material estaba pegado a las paredes del matraz. Una vez que se decantó el agua, el residuo pastoso se lavó con metanol y se secó. Tras las etapas convencionales de purificación, se obtuvo MIB-PVA de 13 kDa que incluía NMP residual.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35-1,76 ppm (m, 2,9 au, CH<sub>2</sub> cadena PVA (2(x+y))), 1,9 ppm (c, 1,02 au, CH<sub>2</sub>)\*, 2,1 ppm (t, 1 au, CH<sub>2</sub>)\*, 2,7 ppm (s, 1,5 au, CH<sub>3</sub>)\*, 3,6-3,79 ppm (m, 1,6 au, CH cadena PVA (x+y)), 4,38-4,48 ppm (m, 2,6 au, CH<sub>2</sub> bencilico y OH residual (2x+y)), 7,03 ppm (s, 2,0 au, H aromático (2x)), 7,55 ppm (s, 2,0 au, H aromático (2x))

*\*NMP residual*

45 El DS calculado a partir de las líneas de RMN de acuerdo con el método del Ejemplo 2 fue del 69 %.

Ejemplo 1150 Síntesis de 4-monoyodo-benciléter-PVA a partir de PVA de 47 kDa (MIB-PVA de 47 kDa)

Se usó el mismo método de síntesis del Ejemplo 10 para injertar el bromuro de 4-monoyodobencilo con el PVA de 47 kDa. Tras las etapas convencionales de purificación, se obtuvo MIB-PVA de 47 kDa que incluía NMP residual.

55 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35-1,76 ppm (m, 4,1 au, CH<sub>2</sub> cadena PVA (2(x+y))), 1,9 ppm (c, 0,9 au, CH<sub>2</sub>)\*, 2,1 ppm (t, 0,9 au, CH<sub>2</sub>)\*, 2,7 ppm (s, 1,3 au, CH<sub>3</sub>)\*, 3,3 ppm (t, 0,98 au, m, 1,79 au, CH<sub>2</sub>)\*, 3,6-3,79 ppm (m, 1,9 au, CH cadena PVA (x+y)), 4,38-4,48 ppm (m, 2,9 au, CH<sub>2</sub> bencilico y OH residual (2x+y)), 7,03 ppm (s, 2,0 au, H aromático (2x)), 7,55 ppm (s, 2,0 au, H aromático (2x))

*\*NMP residual*

60 El DS calculado a partir de las líneas de RMN de acuerdo con el método del Ejemplo 2 fue del 49 %.

Ejemplo 1265 Síntesis de 4-monoyodo-benciléter-PVA a partir de PVA de 61 kDa (MIB-PVA de 61 kDa)

Se usó el mismo método de síntesis del Ejemplo 10 para injertar el bromuro de 4-monoyodobencilo con el PVA de 61 kDa. Tras las etapas convencionales de purificación, se obtuvo MIB-PVA de 61 kDa que incluía NMP residual.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35-1,76 ppm (m, 3,9 au, CH<sub>2</sub> cadena PVA (2(x+y))), 1,9 ppm (c, 2,4 au, CH<sub>2</sub>)\*, 2,1 ppm (t, 2,2 au, CH<sub>2</sub>)\*, 2,7 ppm (s, 3,3 au, CH<sub>3</sub>)\*, 3,6-3,79 ppm (m, 1,4 au, CH cadena PVA (x+y)), 4,38-4,48 ppm (m, 2,7 au, CH<sub>2</sub> bencílico y OH residual (2x+y)), 7,00 ppm (s, 1,9 au, H aromático (2x)), 7,54 ppm (s, 2,0 au, H aromático (2x))

\*NMP residual

El DS calculado a partir de las líneas de RMN de acuerdo con el método del Ejemplo 2 fue del 51 %.

### Ejemplo 13

Injerto de bromuro de 4-monoyodobencilo y bromuro de 2,3,5-triyodobencilo en PVA de 47 kDa para preparar el polímero con unidades injertadas mixtas (4-monoyodobencil-éter) (2,3,5-triyodobenciléter)-PVA de 47 kDa (MTIB-PVA de 47 kDa)

La síntesis se llevó a cabo en un matraz de 3 bocas secado a la llama y en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se colocó poli(alcohol vinílico) (M<sub>w</sub> = 47 000, 80 mmol de unidades monoméricas, 3,52 g) en el matraz de reacción que después se purgó dos veces con N<sub>2</sub>-vacío. Se transfirió NMP anhidro (280 ml) desde una botella cerrada herméticamente al matraz de reacción usando una cánula. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 130 °C a fin de disolver todo el polímero. A continuación, la mezcla se enfrió y se agitó a 50 °C. Se añadió de una vez NaOH (2 eq, 160 mmol, 6,4 g), que se acababa de moler en un polvo fino a partir de gránulos. La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos, dando como resultado un cambio de color de la solución de amarillo a marrón. Una mezcla de bromuro de 4-yodobencilo (0,5 eq, 40 mmol, 11,9 g) y bromuro de 2,3,5-triyodobencilo (0,5 eq, 40 mmol, 22,0 g), obtenida mediante mezclado de los dos sólidos en un vaso de precipitados con una espátula, se añadió de una vez en forma de polvo. Esto dio como resultado un rápido cambio de color volviendo del marrón al amarillo. La mezcla se agitó durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, el polímero se precipitó mediante la adición de la solución gota a gota a un volumen bien agitado de agua desmineralizada (2,8 l), que dio como resultado la aparición de escamas sólidas blancas en la solución. Después la mezcla se filtró sobre un filtro de vidrio P1, el material bruto blanco se lavó con otros 500 ml de agua desmineralizada y posteriormente dos veces con 500 ml de acetona. El producto bruto se secó durante la noche al vacío, y se redisolvió en THF (200 ml). Después el polímero se purificó mediante precipitación usando tolueno como no disolvente. La transferencia de la solución de THF gota a gota a un volumen bien agitado de tolueno (2 l) dio una mezcla blanquecina, que se filtró sobre un filtro de vidrio P4. El material sólido blanco se lavó después con 500 ml de acetona y se secó durante la noche al vacío (~ 1 Pa (10<sup>-2</sup> mbar)) a 100 °C, proporcionando 11,5 g del producto en forma de un material sólido marrón claro. El DS se calculó a partir del espectro de RMN <sup>1</sup>H registrado en DMSO-d<sub>6</sub> que contenía una pequeña cantidad de agua y representado en la Figura 8. Se identificaron las siguientes señales anchas con los desplazamientos químicos de los máximos de las señales:

1.	S <sub>1</sub>	δ 8,0 - 8,1 ppm	CH (TIB-fenilo, posición para)
2.	S <sub>2</sub>	δ 7,5 - 7,6 ppm	CH (TIB-fenilo, posición orto)
3.	S <sub>2</sub>	δ 7,5 - 7,6 ppm	2 x CH (MIB-fenilo, posición meta)
4.	S <sub>3</sub>	δ 6,9 - 7,0 ppm	2 x CH (MIB-fenilo, posición orto)
5.	S <sub>4</sub>	δ 4,3 - 4,4 ppm	CH <sub>2</sub> (TIB-bencilo)
6.	S <sub>4</sub>	δ 4,3 - 4,4 ppm	CH <sub>2</sub> (MIB-bencilo)
7.	S <sub>4</sub>	δ 4,3 - 4,4 ppm	OH (cadena principal PVA)
8.	S <sub>5</sub>	δ 3,7 - 3,8 ppm	CH (cadena principal PVA)
9.	S <sub>6</sub>	δ 3,3 - 3,4 ppm	H <sub>2</sub> O (trazas de agua)
10.	S <sub>7</sub>	δ 2,4 - 2,5 ppm	CHD <sub>2</sub> (DMSO-d <sub>6</sub> )
11.	S <sub>8</sub>	δ 1,4 - 2,6 ppm	CH <sub>2</sub> (cadena principal PVA)

Los grados de sustitución (DS) para el MIB y el TIB por separado (DS<sub>MIB</sub> and DS<sub>TIB</sub>, respectivamente) se calcularon como:

$$DS_{MIB} = S_3/S_8$$

$$DS_{TIB} = 2S_1/S_8$$

El grado total de sustitución es DS = DS<sub>MIB</sub> + DS<sub>TIB</sub>

Los DS calculados de los datos de RMN son DS<sub>MIB</sub> = 0,3 (30 %) y DS<sub>TIB</sub> = 0,3 (30 %). El % I se da mediante

$$\%I = \frac{DS \times M_{\text{yodo}} \times (n_1 \times p + n_2 \times (1 - p))}{M_{\text{no injertado}} \times (1 - DS) + (M_{\text{inertado-1}} \times p + M_{\text{inertado-2}} \times (1 - p)) \times DS} \times 100$$

en el que

- 5         $n_1$ : número de átomos de yodo en un anillo aromático de la unidad de yodobencilo #1  
         $n_2$ : número de átomos de yodo en un anillo aromático de la unidad de yodobencilo #2  
         $M_{\text{inertado-1}}$ : peso molecular de la unidad de yodobencilo #1  
         $M_{\text{inertado-2}}$ : peso molecular de la unidad de yodobencilo #2  
         $p$ : fracción molar de la unidad de yodobencilo #1;  $p = DS_1 / (DS_1 + DS_2)$

10       El DS calculado a partir de las líneas de RMN del MTIB-PVA de 47 kDa fue del 60 %.

       El % I calculado a partir del DS del MTIB-PVA de 47 kDa fue del 62 %.

#### 15       Ejemplo 14

Capacidad de embolización de varios polímeros radiopacos o mezclas de formulaciones de polímeros de acuerdo con la presente invención usando un modelo de hidrogel.

20       Se sintetizaron formulaciones de embolización de la presente invención basadas en soluciones de 4-monoyodobencil-PVA (MIB) y 2,3,5-tri-yodobencil-PVA (TIB) a partir de PVA de diversos pesos moleculares (13 000-23 000, 47 000, 61 000 y 125 000 g/mol abreviado PVA de 13 kDa, PVA de 47 kDa, PVA de 61 kDa y PVA de 125 kDa).

       Las soluciones se prepararon disolviendo cada uno de los polímeros en NMP a una concentración final del 33 % p/p de (a no ser que se indique lo contrario).

25       Adicionalmente, se evaluaron también mezclas de MIB-PVA de 47 kDa y TIB-PVA de 47 kDa en diversas proporciones (MIB-PVA:TIB-PVA de 25:75, 40:60, 50:50, 60:40, 75:25 en % en peso).

30       Los grados de sustitución (DS) del yodo-benciléter-PVA de la presente invención usados en este Ejemplo fueron del 53 % para el MIB-PVA de 47 kDa, del 58 % para el TIB-PVA de 47 kDa, del 67 % para el MIB-PVA de 61 kDa, del 58 % para el TIB-PVA de 61 kDa y del 61 % para el TIB-PVA de 125 kDa.

35       El calentamiento a 90 °C se usó para acelerar la disolución. Las formulaciones embolizantes líquidas se ensayaron en un modelo de hidrogel hecho de poli(alcohol vinílico) (véanse las Figuras 9a y 9b). Un agujero en el hidrogel de 3 mm de diámetro se alimentó con un flujo de solución salina (10 ml/min) usando una bomba para simular el flujo sanguíneo capilar. Se insertó un catéter y un desviador de flujo limitó el aumento de la presión tras la embolización.

40       Tras la inyección de aprox. 0,1 ml de cada se pudieron formar tapones embólicos de polímero de forma cilíndrica, dando como resultado la obstrucción del capilar.

       Las Figuras 9a y 9b muestran los tapones característicos obtenidos con la formulación de la presente invención que contenía TIB-PVA de 47 kDa a concentraciones del 30 % y del 35 % en NMP.

45       La concentración mayor de polímero mostró una ligera capacidad de embolización en esta configuración específica, así como una radiopacidad creciente.

       En el caso del flujo inverso, el cese de la inyección durante un periodo de 1 a 3 minutos permitía por lo general continuar la embolización distalmente.

50       Los catéteres se podían retirar por lo general fácilmente, demostrando el MIB-PVA y el TIB-PVA de la presente invención una baja adhesión a los catéteres.

55       El TIB-PVA de 47 kDa, el TIB-PVA de 61 kDa y el TIB-PVA de 125 kDa podían embolizar el modelo capilar de hidrogel de forma similar, aunque el polímero de bajo peso molecular, que muestra la menor viscosidad de solución, puede ser preferente para la embolización de estructuras vasculares pequeñas. El MIB-PVA de 47 kDa y el MIB-PVA de 61 kDa podían embolizar el capilar de hidrogel de forma similar, aunque mostrando una precipitación más lenta que el TIB-PVA.

60       Mezclas de MIB-PVA y TIB-PVA a diversas proporciones fueron capaces también de obstruir totalmente el capilar tras la precipitación de las mismas.

Se observó una precipitación cada vez más rápida con contenidos crecientes de TIB-PVA, así como un molde precipitado más duro pero más quebradizo.

5 Estos resultados indican que se puede obtener una familia completa de formulaciones usando el MIB-PVA y el TIB-PVA, adaptando sus propiedades mediante el ajuste del peso molecular del polímero, la concentración y la proporción MIB-PVA/TIB-PVA.

#### Ejemplo 15

##### Capacidad de embolización de polímeros injertados con grupos mixtos mono-yodobencilo y tri-yodobencilo

10 Se obtuvo un MTIB-PVA de 47 kDa en el Ejemplo 13 usando una relación equimolar de bromuro de 4-monoyodobencilo y bromuro de 2,3,5-triyodobencilo para la síntesis, que se corresponde con una relación MIB:TIB de 38:62 % en peso. El material de partida PVA de 47 kDa se pudo sustituir hasta un DS = 60 %. Se preparó una formulación embólica líquida disolviendo el MTIB-PVA de 47 kDa en NMP a una concentración final del 33 % p/p. El calentamiento a 90 °C se usó para acelerar la disolución. Las formulaciones líquidas se ensayaron en un modelo de hidrogel hecho de poli(alcohol vinílico tal como se muestra en el Ejemplo 14 anterior. Tras la inyección de aprox. 0,1 ml, la solución de polímero en NMP pudo embolizar la luz del capilar de hidrogel. Se pudieron formar tapones de polímero, provocando la obstrucción y la parada del flujo. El catéter se pudo retirar con facilidad. Estos resultados muestran que se puede obtener una familia completa de formulaciones usando polímeros MTIB-PVA, adaptando sus propiedades mediante el ajuste del peso molecular del polímero, la concentración y la relación molar de bromuro de 4-monoyodobencilo y bromuro de 2,3,5-triyodobencilo.

#### Ejemplo 16

25 Composición embolizante que se forma *in situ* añadida con perlas de sílice que contienen SPION para hipertermia local controlada

30 Una solución de MIB-PVA de 47 kDa con un DS del 56 % se disolvió al 33 % p/p en NMP. Se añadieron a esta solución perlas de sílice cargadas con nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (Degussa MagSilica 50-80) a una concentración del 20 % p/v. El líquido viscoso obtenido se pudo inyectar mediante una aguja 21G, formando una bola de polímero semisólida, marrón y lisa, al cabo de 3 min (véanse las Fig. 11a y 11b). La inyección en un modelo de hidrogel de un vaso recto de 3 mm de diámetro (de forma análoga al Ejemplo 14) demostró la capacidad de esta formulación para detener el flujo de 10 ml/min, simulando la embolización de un vaso natural.

35 La pasta se precipitó en forma de cilindros pequeños, de 6 mm de diámetro. Este implante se insertó en un calorímetro adiabático a temperatura ambiente y se sometió a un campo magnético alterno de 9 mT, 141 kHz (Huttinger TIG-2.5/300) durante cinco minutos. La temperatura registrada mediante sondas ópticas mostró un rápido aumento que se niveló a un incremento de temperatura estable de  $DT = + 16,6$  °C, tal como se muestra en la Fig. 12.

40 El rápido aumento con una pendiente de 16 °C/min corresponde a una disipación de energía de 5,1 W/g de óxido de hierro. Tal aumento de temperatura se espera que lleve *in vivo* a la termoablación de los tejidos circundantes.

#### Ejemplo 17

45 Carga y liberación de un agente anticanceroso a partir de una masa polimérica precipitada radiopaca

50 Se disolvió clorhidrato de doxorubicina en N-metil pirrolidona (NMP, a 25 mg/ml). Se añadió TIB-PVA de 47 kDa con un DS del 58 % al 33 % p/p de concentración final. La solución se inyectó en moldes cilíndricos de alginato para producir tapones de 6 mm de diámetro (aprox. 0,3 g cada uno). Las muestras cargadas con doxorubicina se incubaron en 100 ml de solución salina a 37 °C con agitación. La doxorubicina se cuantificó mediante mediciones de la absorción óptica del sobrenadante a una longitud de onda de 479 nm. La Figura 13 muestra la liberación gradual obtenida del agente anticanceroso a lo largo de 3 días.

#### Ejemplo 18

55 Recubrimiento de dispositivos médicos con solución de polímero radiopaca

60 Se depositó un recubrimiento radiopaco sobre el extremo de un catéter mediante inmersión y evaporación del disolvente. En resumen, se disolvió TIB-PVA de 47 kDa con un DS del 58 % en NMP a 40 °C a una concentración final del 33 % p/p. El extremo de un catéter (Cordis Envoy GC) se sumergió durante 5 s en la solución de polímero radiopaco, se retiró y se secó a temperatura ambiente, manteniendo el catéter en rotación axial para obtener un recubrimiento homogéneo. El extremo recubierto con TIB-PVA de 47 kDa se ilustra en las Figuras 14a y 14b. El catéter y los polímeros radiopacos se unieron entre sí mediante evaporación del disolvente. Se evaluaron otros disolventes, tal como el DMSO, lo que condujo a recubrimientos radiopacos similares.

65

Ejemplo 19Fabricación de nanopartículas a partir de un yodo-benciléter radiopaco de la presente invención mediante nanoprecipitación

5 Se prepararon nanopartículas radiopacas mediante el método de nanoprecipitación tal como sigue: Se disolvieron 100 mg de MIB-PVA de 47 kDa con un DS del 49 % en THF (20 ml) a temperatura ambiente para formar la fase dispersa. La fase dispersa se añadió después mediante una jeringa a la fase dispersante constituida por solución salina tamponada con fosfato (PBS, 40 ml) que contenía un 0,25 % del tensioactivo Pluronic F68 con agitación. La fase acuosa viraba a blanquecina a medida que se añadía la fase orgánica, llevando a una dispersión blanquecina homogénea al final. El THF se evaporó a presión reducida. El diámetro medio de las nanopartículas, tal como se midió usando un instrumento Malvern NanoZS, era de 170 nm, con una distribución monomodal.

15 Se usó el mismo método para producir partículas con TIB-PVA de 13 kDa con un DS del 53 %.

La siguiente Tabla, que muestra el diámetro de las nanopartículas de TIB-PVA de 13 kDa como una función de la concentración del TIB-PVA de 13 kDa en la fase dispersa o la concentración de Pluronic F68 en PBS, demuestra adicionalmente que se puede ajustar el diámetro de las nanopartículas variando la concentración de TIB-PVA en la fase dispersa o la concentración de Pluronic F68 en PBS. Se pudieron obtener partículas más pequeñas, en el intervalo de diámetros de 50-90 nm, usando agua pura en lugar de PBS.

Concentración TIB-PVA - Pluronic® Diámetro de las nanopartículas (nm)

0,1 % - 0,5 %	300
0,5 % - 0,5 %	170
0,25 % - 0,25 %	240
0,25 % - 0,5 %	176
1 % - 0,75 %	113
1 % - 0,1 %	108

Ejemplo 20

25 Degradación comparativa de nanopartículas de yodo-benciléter-PVA (éter) radiopaco frente a nanopartículas de yodo-benciléter-PVA (éster) radiopaco

1. Degradación de nanopartículas basadas en MIB-PVA de 47 kDa

30 La degradación del polímero se controló mediante la absorbancia del producto de degradación esperado, el ácido 4-monoyodobenzoico. Se usaron nanopartículas de polímero por su elevada área específica. Para su comparación con los éteres, se prepararon ésteres de polímeros radiopacos en los Ejemplos de preparación 5 y 6 ("Elaboration of radiopaque iodinated nanoparticles for in situ control of local drug delivery". D. Mawad, H. Mouaziz, A. Penciu, H. Méhier, B. Fenet, H. Fessi, Y. Chevalier; *Biomaterials* 2009, 30, 5667-5674). Por tanto, se produjeron nanopartículas de MIB-PVA de 47 kDa preparadas en el Ejemplo 11 y de MIB/Éster-PVA de 13 kDa preparadas en el Ejemplo de preparación 6 (DS = 49 % y 40 %, respectivamente) mediante nanoprecipitación en PBS tal como se describe en el Ejemplo 19, ambas con un diámetro medio de aprox. 170 nm.

40 A fin de estudiar los productos de degradación liberados, las suspensiones de nanopartículas se incubaron a 37 °C en solución salina tamponada con fosfato (PBS). En momentos de tiempo dados, las nanopartículas se recogieron mediante centrifugación y los sobrenadantes de las suspensiones centrifugadas se analizaron mediante absorbancia UV a una longitud de onda de 250 nm - la absorbancia máxima del ácido 4-monoyodobenzoico. La fig. 15 muestra la evolución en el tiempo de la absorbancia, que refleja la liberación de los productos de degradación. Mientras que no se observó una liberación medible con las nanopartículas basadas en éter después de dos meses, sí se observó rápidamente un claro aumento para las nanopartículas basadas en éster, mostrando una rápida degradación del polímero basado en éster. Estos resultados indicaban que las nanopartículas basadas en éter son estables en PBS incluso después de un mes, mientras que las nanopartículas basadas en éster no lo son.

2. Degradación de nanopartículas basadas en TIB-PVA de 13 kDa

50 Se repitió el ensayo de degradación de las nanopartículas usando los mismos métodos, con el TIB-PVA de 13 kDa obtenido en el Ejemplo 7 y el TIB/Éster-PVA de 13 kDa obtenido en el Ejemplo de preparación 5 (DS = 53 % y 34 %, respectivamente). Se produjeron nanopartículas con un diámetro de aprox. 170 nm en PBS para ambos polímeros. La longitud de onda de absorbancia se fijó a 229 nm, correspondiente a la absorbancia máxima del producto de degradación esperado, el ácido 2,3,5-triyodobenzoico. Tal y como se describe en la Figura 16, la absorbancia del sobrenadante de éster aumentó lentamente hasta 0,16 después de un mes, correspondiente a la liberación del 8 %

de los grupos yodados. No se observó liberación medible con el polímero éter. Estos resultados indican que las nanopartículas basadas en éter son estables en PBS incluso después de un mes, mientras que las nanopartículas basadas en éster no lo son.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un éter de bencilo yodado de poli(alcohol vinílico) radiopaco, no biodegradable e insoluble en agua (yodo-benciléter-PVA) que consiste en un poli(alcohol vinílico) que tiene injertado covalentemente en el mismo grupos bencilo yodados que comprenden 1-4 átomos de yodo por grupo bencilo.
2. El yodo-benciléter-PVA de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el yodo-benciléter-PVA tiene un grado de sustitución (DS) de al menos 0,2.
- 10 3. El yodo-benciléter-PVA de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el yodo-benciléter-PVA tiene un contenido de yodo de al menos un 40 % (p/p).
4. El yodo-benciléter-PVA de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que todos los grupos bencilo yodados injertados son grupos bencilo yodados idénticos.
- 15 5. El yodo-benciléter-PVA de acuerdo con la reivindicación 4, en el que cada grupo bencilo comprende un átomo de yodo en la posición C4.
6. El yodo-benciléter-PVA de acuerdo con la reivindicación 4, en el que cada grupo bencilo comprende 3 átomos de yodo en las posiciones C2, C3 y C5.
- 20 7. El yodo-benciléter-PVA de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los grupos bencilo yodados injertados son dos o más grupos bencilo yodados diferentes que tienen un número diferente de átomos de yodo.
- 25 8. Un proceso para la preparación del yodo-benciléter-PVA de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un poli(alcohol vinílico) hidrolizado al 75-100 % como PVA de partida, con un derivado de bencilo yodado que comprende 1-4 átomos de yodo por grupo bencilo en un disolvente polar aprótico en presencia de una base en condiciones anhidras.
- 30 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el derivado de bencilo yodado es una mezcla de dos o más derivados de bencilo yodados diferentes que tienen un número diferente de átomos de yodo.
- 35 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que el derivado de bencilo yodado se selecciona entre el grupo que consiste en bromuro de 4-yodobencilo y bromuro de 2,3,5-triyodobencilo, o una mezcla de los mismos.
11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el disolvente polar aprótico es N-metilpirrolidona (NMP) y la base es hidróxido sódico.
- 40 12. Uso del yodo-benciléter-PVA de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, como agente embolizante en una composición embolizante inyectable.
- 45 13. Una composición embolizante inyectable que comprende el yodo-benciléter-PVA de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un disolvente biocompatible miscible con agua que solubiliza el yodo-benciléter-PVA, en la que la concentración del yodo-benciléter-PVA de la composición se selecciona en el intervalo del 5-65 % p/p de modo que la composición sea capaz de formar una masa cohesiva al contacto con un fluido corporal mediante precipitación del yodo-benciléter-PVA.
- 50 14. La composición embolizante inyectable de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la concentración de yodo-benciléter-PVA de la composición se selecciona en el intervalo del 20-50 % p/p.
15. La composición embolizante inyectable de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en la que el disolvente se selecciona entre dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP) y glicofulol.
- 55 16. La composición embolizante inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, que comprende dos o más yodo-benciléter-PVA diferentes de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 6.
- 60 17. La composición embolizante inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, que comprende adicionalmente fármacos o biofármacos.
18. La composición embolizante inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, que comprende adicionalmente nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (SPION).
- 65 19. La composición embolizante inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, para su uso en la formación *in situ* de una masa cohesiva en un vaso sanguíneo.

20. La composición embolizante inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, para su uso en la formación *in situ* de una masa cohesiva en un tumor.
- 5 21. La composición embolizante inyectable de acuerdo con la reivindicación 18, para su uso en la formación *in situ* de un implante sólido o semisólido hipertérmico en un tumor para el tratamiento del tumor mediante hipertermia.
22. La composición embolizante inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, para su uso en la formación *in situ* de un implante semisólido para el tratamiento de la incontinencia urinaria.
- 10 23. Una composición de recubrimiento para formar un recubrimiento sobre un dispositivo médico que comprende el yodo-benciléter-PVA de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 y un disolvente que solubiliza el yodo-benciléter-PVA, en la que la concentración del yodo-benciléter-PVA de la composición se selecciona en el intervalo del 5-65 % p/p de modo que la composición sea capaz de formar un recubrimiento radiopaco tras su aplicación sobre un dispositivo médico y la evaporación del disolvente.
- 15 24. Partículas radiopacas seleccionadas ente nanopartículas y micropartículas formadas por el yodo-benciléter-PVA de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 20 25. Partículas radiopacas de acuerdo con la reivindicación 24, que comprenden adicionalmente fármacos o biofármacos.

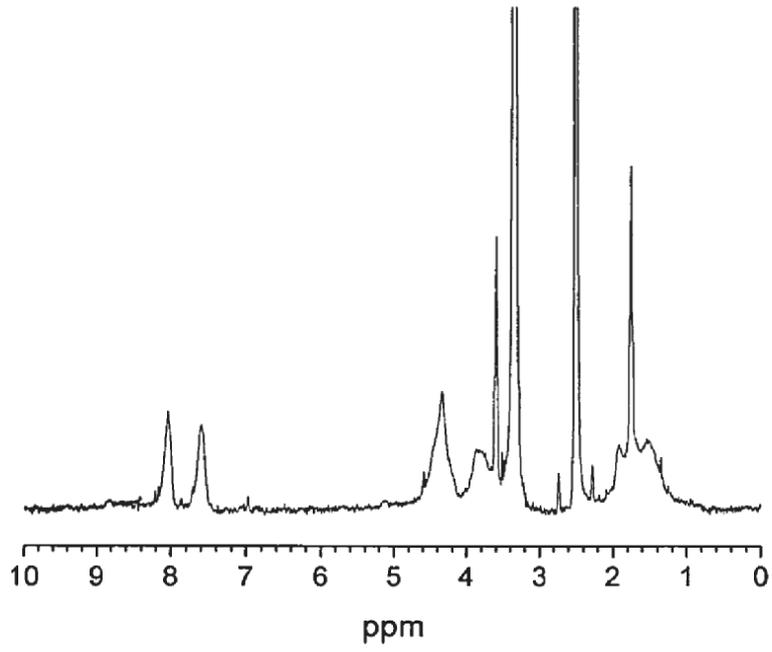


Fig. 1

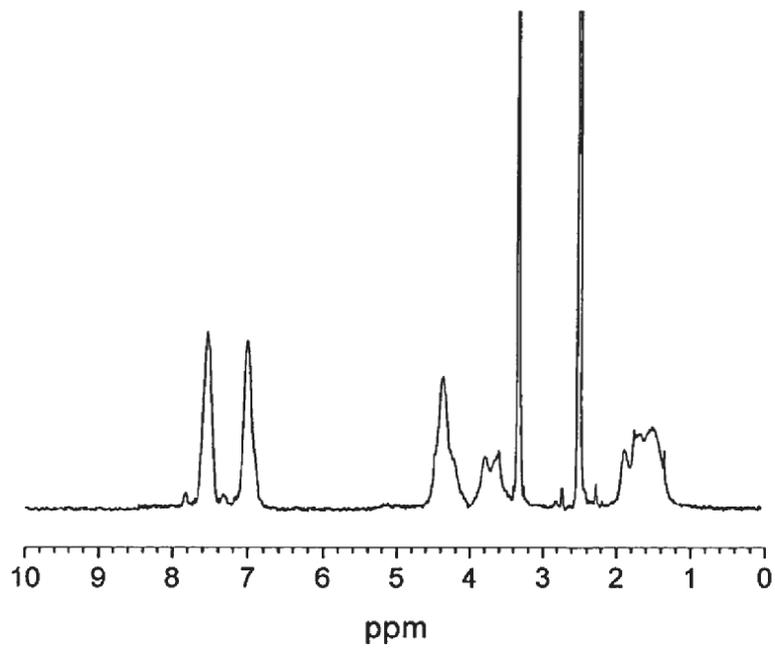


Fig. 2

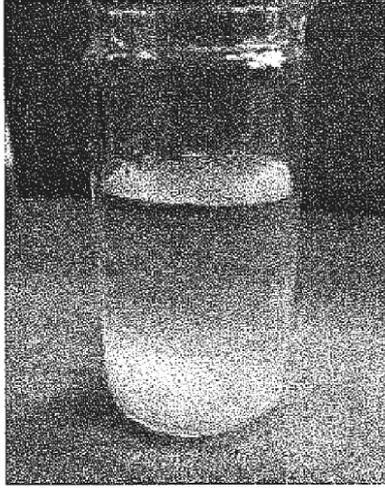


Fig. 3a

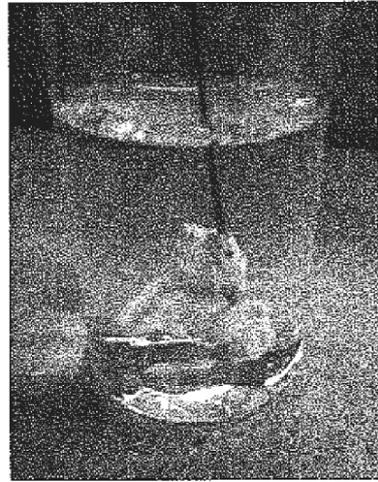


Fig. 3b



Fig. 4

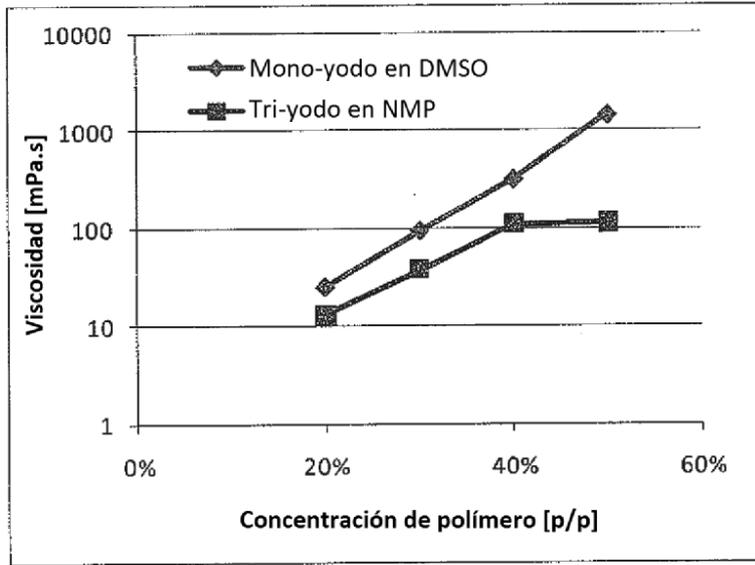


Fig. 5

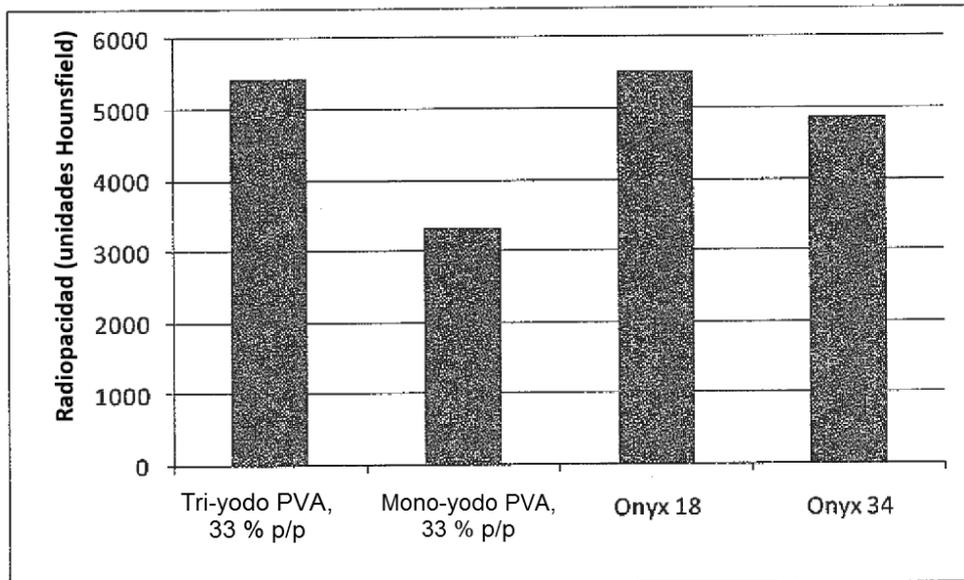


Fig. 6

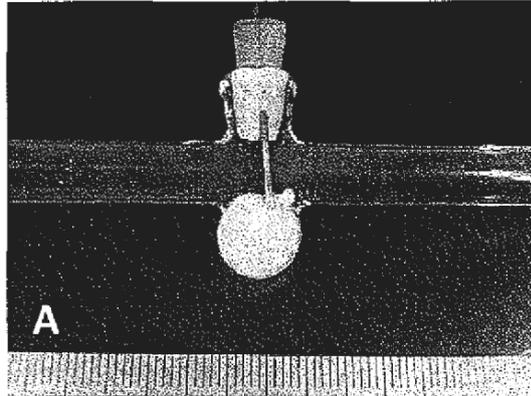
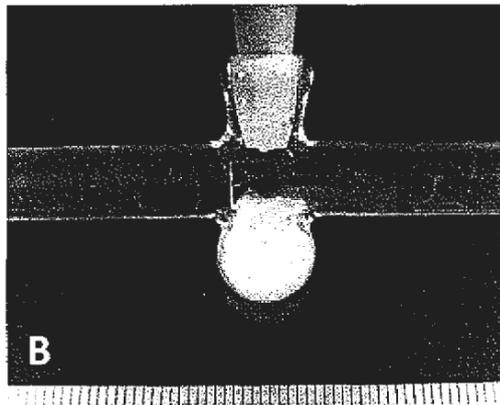


Fig. 7a



Fig, 7b

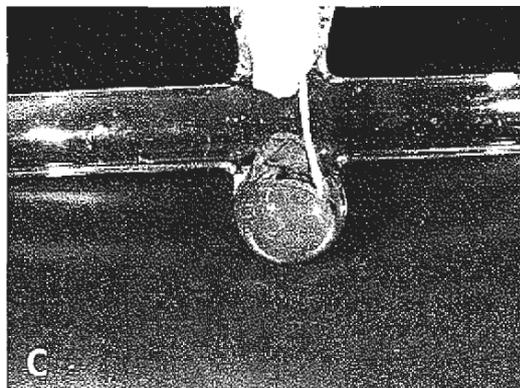


Fig. 7c

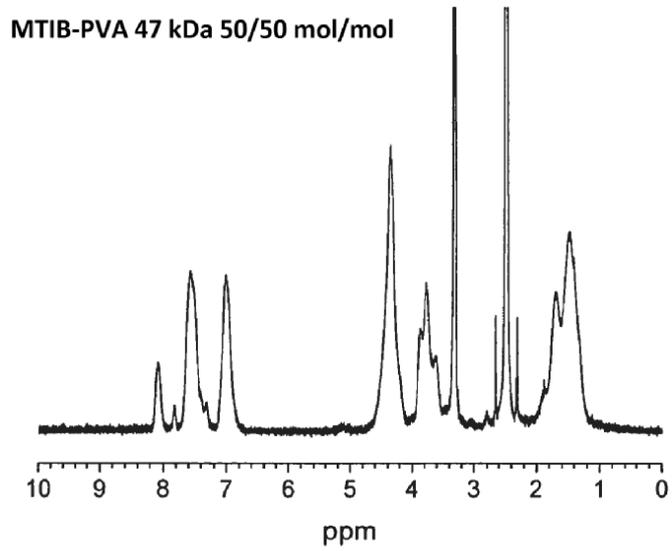


Fig. 8

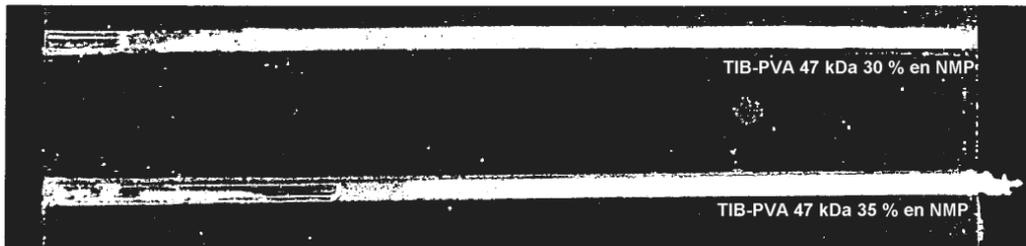


Fig. 9a

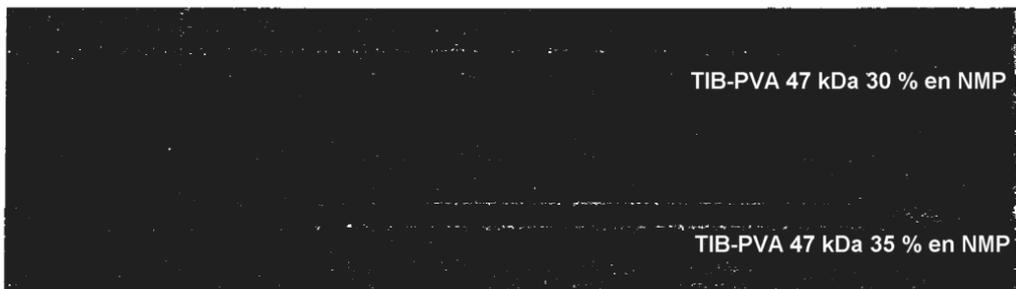


Fig. 9b

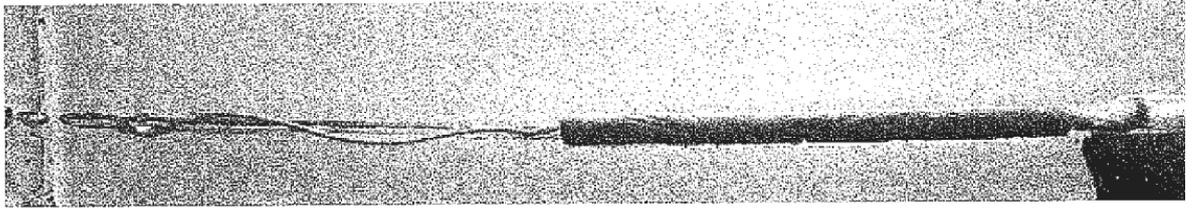


Figura 10



Fig 11a

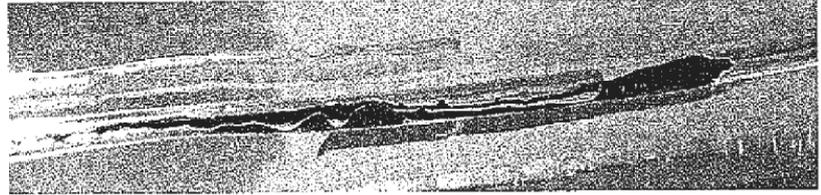


Fig. 11b

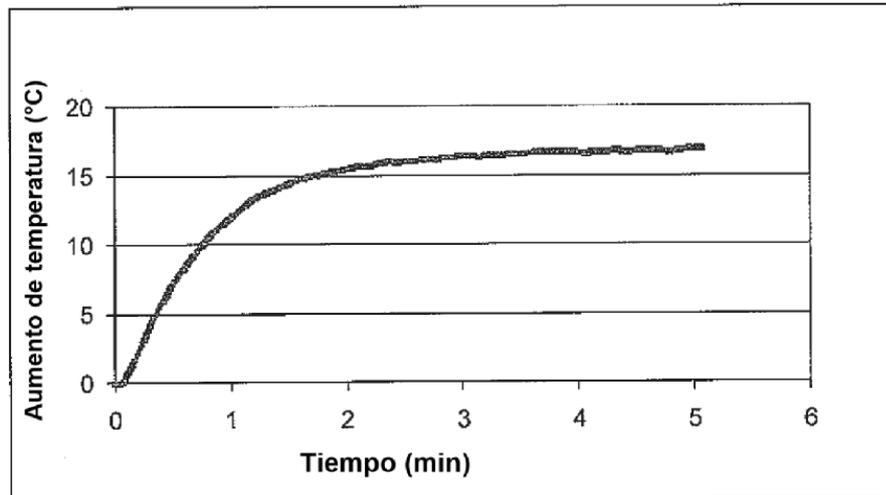


Fig. 12

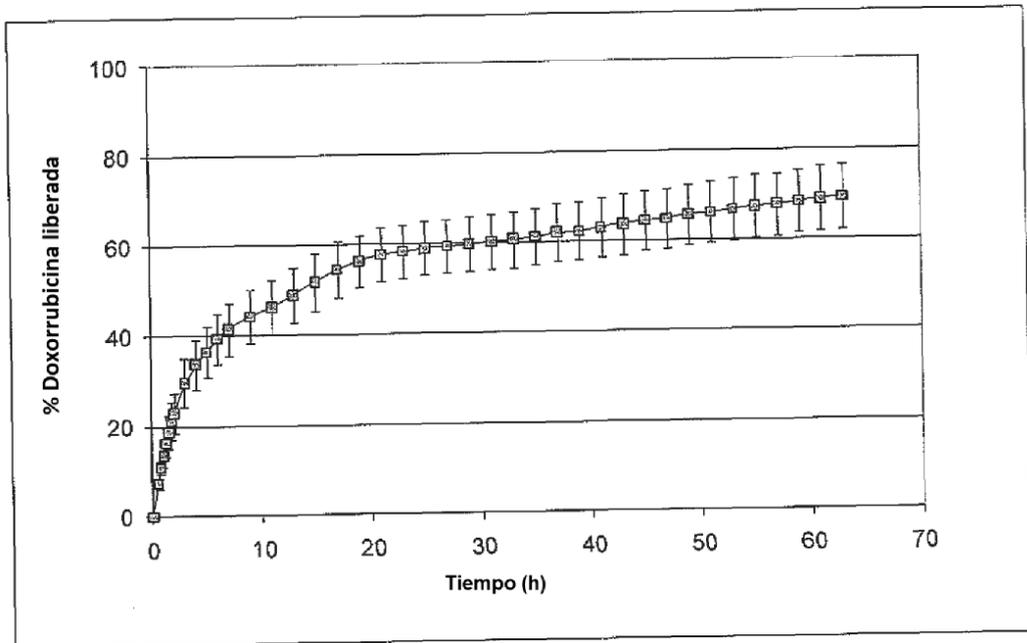


Fig. 13

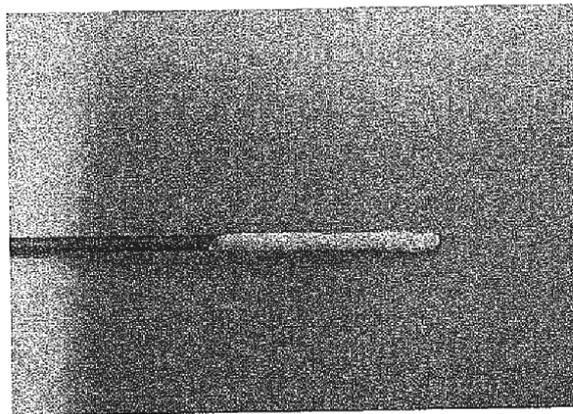


Fig. 14

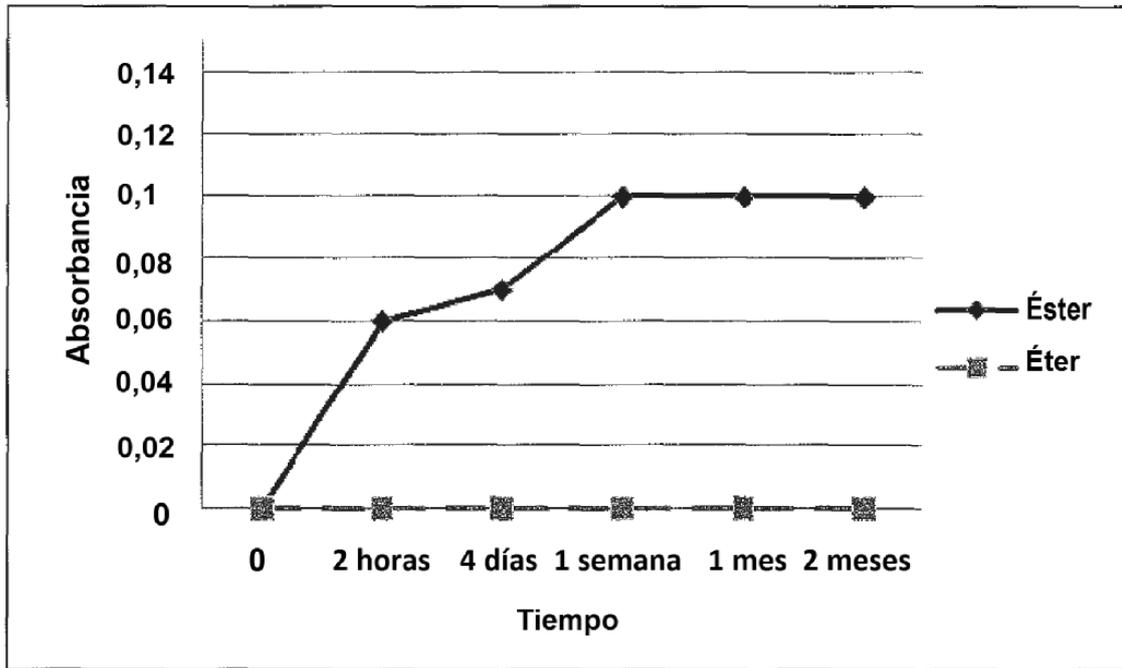


Fig. 15

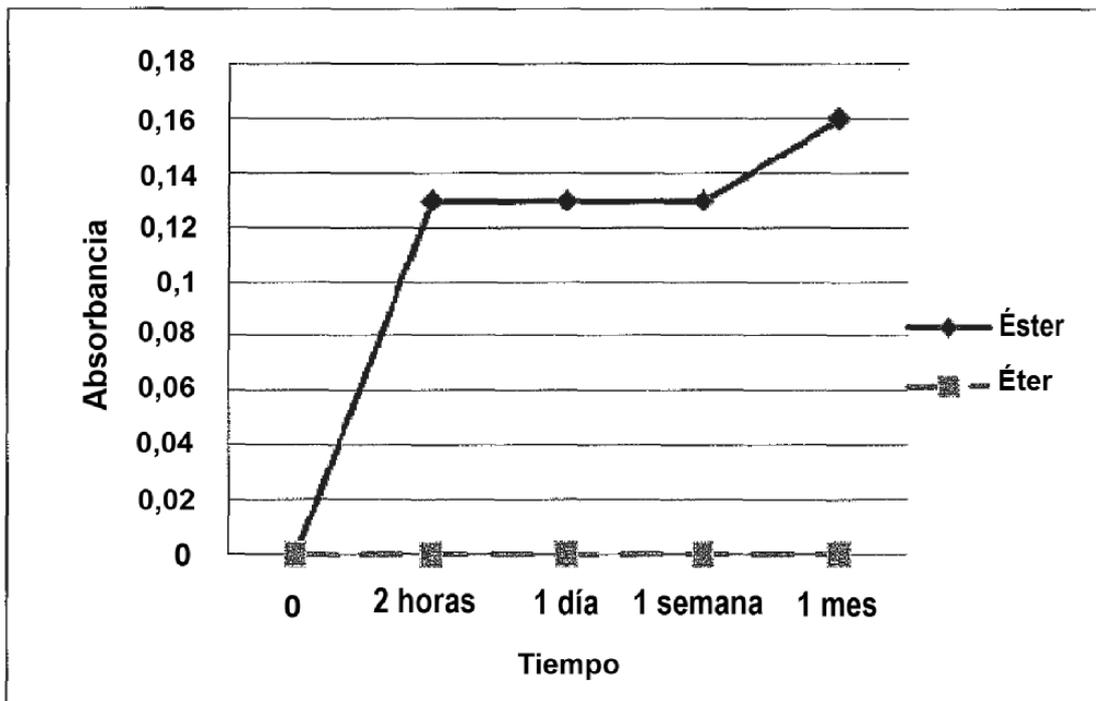


Fig. 16