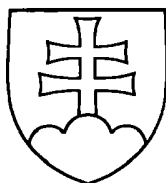


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 27.01.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 196 04 095.7
(32) Dátum priority: 25.01.96
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 02.12.98
(86) Číslo PCT: PCT/DE97/00170, 27.01.97

(21) Číslo dokumentu:

1013-98

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

**A 61K 47/18,
A 61K 47/26**

(71) Prihlasovateľ: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Speck Ulrich, Berlin, DE;
Schuhmann-Giampieri Gabriele, Berlin, DE;
Muschick Peter, Ladeburg, DE;
Krause Werner, Berlin, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Zdokonalené koncentrované injekčné a infúzne roztoky na intravazálne použitie**

(57) Anotácia:
Injekčné a difúzne roztoky obsahujú prísady, ktoré zabraňujú alebo zmierňujú akútne alebo oneskorené reakcie z precitlivivosti, ako prísady sú použité fyziologicky prijateľné deasociujúce elektrolyty v koncentrácii od 2 do 2000 mMól/l.

ZDOKONALENÉ KONCENTROVANÉ INJEKČNÉ A INFÚZNE ROZTOKY NA INTRAVAZÁLNE POUŽITIE

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia prísad ku koncentrovaným injekčným a infúznym roztokom na zmiernenie oneskorených reakcií z precitlivenosti, ako i injekčných a infúzných roztokov, obsahujúcich tieto prísady.

Doterajší stav techniky

Pre niektoré terapeutické a diagnostické lekárske použitia sa intravazálne aplikujú väčšie objemy koncentrovaných a/alebo viskózných roztokov. Príkladom sú predovšetkým infúzie na podávanie väčších množstiev výživných látok, osmoticky alebo koloidne osmoticky účinných látok a kontrastných prostriedkov. Typicky sa u týchto roztokov aplikuje 0,5 až 20 ml/kg telesnej hmotnosti, roztoky obsahujú celkom 10 alebo viac percent hmotnostných účinných a pomocných látok a sú často viskóznejšie ako krv. Čiastočne sa tiež jedná o menej koncentrované, nízko dávkované emulzie, suspenzie alebo prípravky komplexnej štruktúry, ako sú micely alebo liposómy. Roztoky prv vyvolávali rad rozličných vedľajších účinkov, z ktorých boli v popredí akútne reakcie. Takéto účinky sa týkali priamych metabolických alebo toxických efektov podávaných látok, čiastočne sa účinky týkali mimoriadne vysokej a nefyziologickej osmolality roztokov, nefyziologických a škodlivých rozpúšťadiel, stabilizátorov a pufrov. Okrem toho sa vyskytovali akútne alergické alebo alergiám podobné javy. Medzitým bola väčšina týchto nežiaducich účinkov vo svojej podstate poznaná a odstránená lepšími účinnými látkami a prípravkami. Tým sa celkom podstatne znížila početnosť a závažnosť vedľajších účinkov.

Výskumy v posledných rokoch však ukázali, že prv často riedky, v každom prípade však menej nápadný, typ vedľajších účinkov stále viac priťahuje pozornosť a spôsobuje problémy. Pritom ide o alergiám podobné alebo iné menej od cievky závislé, často nevysvetliteľné, ihneď alebo oneskorené (t.j. v hodinách až dňoch) po podaní sa vyskytujúce reakcie z precitlivenosti, ktoré sa prejavujú sčervenaním pokožky, žihľavkou, vyrážkou, opuchmi, zdurením slizníc a inými príznakmi a ktoré

sa môžu – avšak ojedinele – stupňovať až k ťažkým dýchacím ťažkostiam a stavom šoku.

Úlohou vynálezu sú teda prísady k vysoko koncentrovaným a/alebo viskóznym roztokom, ako i k prípravkom, obsahujúcim mikročastice, na intravazálnu aplikáciu, ktoré bránia akútnym alebo oneskoreným reakciám z precitlivosti alebo ktoré znižujú ich početnosť a intenzitu. Ďalej sa popisuje použitie prísad k roztokom účinných látok za účelom zmiernenia akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivosti.

Stavom techniky sú prísady k injekčným a infúznym roztokom. Používajú sa elektrolyty, cukry a cukornaté alkoholy, ako napríklad mannit, kvôli prispôsobeniu osmolality hypotonických roztokov účinných látok osmolalite krvi. Výnimočne sa elektrolyty pridávajú k roztokom účinných látok tiež vtedy, keď sa tým osmolalita zvýši nad osmolalitu krvi (WO 90/11094). Účelom týchto prísad je zlepšenie miestnej znášateľnosti pri styku dotýčnych roztokov účinných látok s cievami a tkanivami, hlavne v srdci. Ďalej sa používajú stabilizátory a pufre. K röntgenovým kontrastným prostriedkom sa pred použitím čiastočne pridáva heparín a iné látky znižujúce zrážateľnosť, aby sa zaistila zvýšená ochrana pred zrážaním pri spätnom toku krvi do katétrov a striekačiek predtým naplnených kontrastným prostriedkom (Jackson, D. M. A. a P. Dawson: Current usage of contrast agents, anticoagulant and antiplatelet drugs in angiography a angioplasty in the U.K., Clinical Radiology 50, 699 – 704 (1995); Miller, D. L.: Heparin in angiography, Current patterns of use, Radiology, 172, 1007 – 1011 (1989, WO 94/14478). Tieto zmesi sa používajú predovšetkým pri podávaní do artérií alebo na röntgenologické zobrazenie ciev, kde ide o lokálne a nesystemické ochranné pôsobenie prostriedkov proti zrážaniu s ohľadom na tvorbu trombov. Prísada lokálnych anestetík k röntgenovým kontrastným prostriedkom na zmiernenie bolesti je prekonaná vývojom nových menej silných hypertonických prípravkov. Používajú sa alebo sa odporúčajú vazodilatátory, prostacyklíny, močovina a iné látky na zlepšenie mikrocirkulácie alebo na zosilnenie pôsobenia kontrastných prostriedkov (DE 4 135 193, DE 4 446 694). Konečne sa k roztokom kontrastných prostriedkov príležitostne pridávajú terapeuticky účinné látky alebo prípravky, aby sa zviditeľnilo ich rozptýlenie v tkanivách alebo ich prúdenie v krvnom riečisku. Na riedenie liekov sa používali infúzne roztoky. Ako prísady k röntgenovým kontrastným prostriedkom sú až doteraz použiteľné Na_2CaEDTA (ako stabilizátor,

avšak len do asi 2 molárnej prísady), citrát sodný a tris(hydroxymetyl)-metylamin („tris,)/HCl (ako pufo, v rozmedzí od 10 až 20 mmól) a anorganické a organické zásady, vrátane bázických aminokyselín (ako protiión pre kyseliny v kontrastných prostriedkoch). Snahy v uplynulých 30 rokoch sa skôr zamerali na zníženie týchto prísad, aby sa odstránili prípadne nežiaduce fyziologické účinky. Pridávali sa fyziologické anorganické ióny na prispôsobenie prostredia elektrolytu a papaverín a prostacyklíny na zlepšenie znázornenia ciev, lokálne anestetiká na zmiernenie bolesti a močovina na zdokonalenie zobrazenia obličiek a močových ciest röntgenovými kontrastnými prostriedkami. Prehľad medzi inými publikovali S. H. Kim, H. K. Lee a M. C. Han: „Incompatibility of water-soluble contrast media a intravascular pharmacologic agents,, an in vitro study, *Investigative Radiology* 27, 45 – 49 (1992). Nízka asociácia molekúl röntgenových kontrastných prostriedkov v podávanom roztoku sa hodnotila ako nedostatok, pretože viedla k nefyziologickému zvýšeniu osmolality.

Úloha, ktorá sa má tu riešiť, nadobudla na význame až v posledných rokoch. Prvé publikácie o systematickom výskume oneskorených reakcií z precitlivenosti po podaní kontrastných prostriedkov pochádzajú z polovice 80 rokov. Početnosť týchto reakcií sa skôr zvýšila so zlepšením akútnej znášateľnosti modernejších prípravkov. Je nápadné, že novšie neiónové röntgenové kontrastné prípravky vyvolávajú tiež nižšie akútne vedľajšie účinky podobné alergiám, ako prv používané silne hypertonické iónové kontrastné prostriedky. Tým je prekvapujúcejší a nepochopiteľnejší nárast početnosti oneskorených reakcií z precitlivenosti, ktorý viedol k stúpajúcemu počtu publikácií a k značnému znepokojeniu užívateľov. Pod oneskorenými vedľajšími účinkami sa chápu také vedľajšie účinky, ktoré sa prejavia až za hodinu alebo za viacero hodín po podaní dotyčného prostriedku. Zatiaľ neexistuje žiadna konečná hypotéza o príčine a mechanizme vzniku oneskorených reakcií. Navyše nie je jasné, či niektoré z akútnych vedľajších účinkov nie sú vyvolávané podobným mechanizmom ako reakcie oneskorené.

Podstata vynálezu

Úlohou vynálezu je preto poskytnúť prísady ku kontrastným prostriedkom, ktoré podstatne zmierňujú akútne alebo oneskorené reakcie z precitlivenosti alebo ich dokonca celkom odstraňujú.

Zmiernenie a odstránenie oneskorených reakcií z precitlivenosti sa dosahuje prísadou fyzikálne alebo farmakologicky pôsobiacich látok k inak celkom nezmeneným infúznym a injekčným roztokom. Vlastné účinné zložky roztokov, napríklad kontrastné látky alebo štruktúry, nie sú zmenené.

Ako vhodné prísady sa ukázali tri skupiny látok:

a) Látky, ktoré znižujú vlastnú asociáciu molekuly účinnej látky alebo účinných zložiek vo vysoko koncentrovaných infúzných roztokoch.

Do tejto triedy látok patria fyziologicky znesiteľné elektrolyty, ako je NaCl, MgCl_2 , octan sodný, meglumínchlorid, Na_2CaEDTA , atď.; vhodné sú tiež aminokyseliny, ako je napríklad glycín, leucín, asparagín a kyselina asparágová, fenylalanín, tryptofán a ich neutrálne fyziologicky znášateľné soli a amidy. Uvedenú funkciu môžu plniť pufre ako je napríklad tris/HCl, citrát sodný alebo neutrálne látky, ako je napríklad močovina. Koncentrácia prísad za účelom deasociácie molekuly účinnej látky sa volí tak, aby sa prejavil zreteľný účinok bez toho, aby však osmolalita roztokov dosiahla fyziologicky veľmi problematické hodnoty (napríklad 3 000 mosm/kg H_2O) a bez toho, aby sa dosiahli toxikologicky škodlivé koncentrácie alebo dávky prísad alebo aby viskozita roztoku samotná vysokou koncentráciou prísad opäť podstatne stúpala.

Takýto deasociujúci účinok sa pozná napríklad merateľným znížením viskozity roztoku cez prísadu jednej alebo viacerých látok (t.j. cez zvýšenie celkovej koncentrácie roztoku).

Obzvlášť vhodné koncentrácie prísad sa pohybujú v oblasti od 1 mmolárne do asi 2 000 mmolárne, výhodná je oblasť od 5 mmolárne do 1 000 mmolárne. Bez povšimnutia zostávajú látky, použiteľné na pufrovanie a stabilizáciu röntgenových kontrastných prostriedkov, v oblasti koncentrácií až do asi 30 mmolárne. Entasociujúce pôsobenie prísad je možné zachytiť buď pomocou merania viskozity

roztokov, pomocou merania osmolality alebo inými známymi fyzikálnymi meracími spôsobmi.

b) Látky, ktoré zvyšujú osmolalitu roztokov účinných látok.

V tomto prípade nejde o prispôsobenie hypotonických roztokov osmolalite krvi, ale o vedomé zvýšenie osmolality infúzných a injekčných roztokov nad izotóniu. Tiež nie je účelom prísad, aby samotné rozvíjali farmakologické pôsobenie, je však ich účelom nimi samotnými zasobiť telo. Tak per se nie sú napríklad mienené koncentrované hypertonické roztoky živných látok za účelom privádzania živín, roztoky elektrolytov za účelom prívodu elektrolytov alebo roztoky mannitu za účelom vyvolania osmotického diurézy. Tieto roztoky sa používajú vo vysoko koncentrovanej forme len preto, aby sa pri podávaní ušetril objem. Znižovanie alebo potlačenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivenosti sa oproti tomu dosahuje prísadou osmoticky aktívnych, fyziologicky prijateľných látok k sebe požadovaným izotonickým infúznym alebo injekčným roztokom s prihliadnutím k určitej, nežiaducej hypertónii. Vhodnými prísadami v tomto zmysle sú fyziologicky prijateľné anorganické alebo organické soli, ako je napríklad NaCl, octan sodný, etanolaminacetát, soli aminokyselín, cukry, ako napríklad glukóza, galaktóza, ribóza, ako i alkoholy, ako napríklad propándiol, glycerol a mannit. Výhodné sú prísady s nízkou molekulovou hmotnosťou, s vysokým objemom rozptýlenia a s rýchlou metabolickou clearanciou. Menej výhodné sú látky, prípadne dávkovanie, ktoré sú silne účinné osmodiureticky. Aby svoju úlohu spĺňali, majú uvedené prísady zvyšovať osmolalitu infúzných alebo injekčných roztokov s najmenej 50 mosm/kg vody nad osmolalitu krvi. Výhodné je zvýšenie osmolality infúzných, prípadne injekčných roztokov v súhrne s najmenej 100 mosm/kg vody, v prípade chloridu sodného s najmenej 160 mosm/kg vody na 400 až 1 500 mosm/kg vody. Rad prísad, navrhovaných na zvýšenie osmolality sa tiež v minulosti pridával do infúzných, prípadne injekčných roztokov. Prísady však pritom prebiehali len k dosiahnutiu izotónie roztokov alebo sa prísady zvolili v koncentráciách, ktoré stačili na dosiahnutie požadovaných farmakologických efektov bez toho, aby sa pritom zbytočne zvyšovala osmolalita roztokov. Práve vývoj kontrastných prostriedkov v uplynulých desaťročiach mal za cieľ zníženie osmolality až k izotónii. Zvýšenie osmolality v oblasti hypertónii pomocou inak neúčinných látok kvôli zlepšeniu znášanlivosti je nové.

c) Látky s účinnosťou na imunologické procesy.

Ako obzvlášť vhodné sa ukázali také látky, ktoré ovplyvňujú systém komplementov a aktiváciu systému zrážania. Rôzne látky a triedy látok, v tomto zmysle účinné, popísal napríklad Asghar, S. S. *Pharmacological Reviews* 36, 223 – 244 (1984). Použitie týchto látok však nemá prebiehať v zmysle systemickej alebo lokálnej profylaxie alebo terapie. Lokálny efekt sa dosiahne počas procesov zmiešavania a riedenia pri a po infúzii alebo injekcii koncentrovaných roztokov účinných látok. Len počas tejto doby a len počas procesu riedenia sú k dispozícii lokálne dostatočné koncentrácie, ktoré zabránia vyvolaniu reakcií z precitlivenosti. Dávky látok brzdiacich systém komplementov, podávané s roztokmi účinných látok sú všeobecne nedostatočné na to, aby sa dosiahli dlhšie trvajúce a/alebo generalizované ochranné alebo terapeutické efekty. Naopak, priame pridanie látok k infúznym alebo injekčným roztokom umožňuje zvoliť tak nízke koncentrácie a podávanie časovo tak obmedziť, že nedôjde k inak u pacientov často nežiaducemu ovplyvneniu imunitnej obrany alebo fyziologických procesov zrážania. Príkladom vhodných prísad sú heparín, kyselina epsilon – aminokaprónová, lyzín, arginín, ornitín, cystein, homocystein, peptidy (napríklad tryptofán – tyrozín, glutatión), polylyzín, kyselina polyinozínová, suramín, chlórpromazín a mezoporfyrín. Z nich sa už niektoré v minulosti používali ako prísady alebo súčasti röntgenových kontrastných prostriedkov. Tak je známe, že je možné k röntgenovým kontrastným prostriedkom na zobrazenie krvných ciest pomocou katétra pridávať heparín, aby sa zabránilo zrážaniu krvi, ktorá sa prípadne vracia do katétrov alebo striekačiek. Použitie je zmysluplné len vtedy, keď nastávajú väčšie prestávky medzi jednotlivými injekciami. Pri intravenóznom podávaní sa o prísade, brániacej zrážaniu, doteraz nediskutovalo, pretože sa spätnému prúdeniu krvi do hadičiek a striekačiek bráni inak. Nutnosť tejto prísady je i v samotnej angiografii sporná. Ako súčasti röntgenových kontrastných prostriedkov sa rovnako používajú a odporúčajú tiež aminokyseliny. Ide pritom o základné aminokyseliny, ktoré našli použitie v jódových röntgenových kontrastných prostriedkoch ako protiión. Ojedinele sa používajú namiesto viac používaných katiónov, ako je Na^+ alebo meglumín $^+$. Pre lyzínovú soľ kyseliny amidotrizoovej bola tiež popísaná lepšia znášateľnosť proti iným soliam. To sa však nevzťahuje na oneskorené reakcie z precitlivenosti.

Koncentrácie dotýčnych prísad v infúzných a injekčných roztokoch sa môžu zvoliť tak nízke, že sa nedostavia systemické efekty, ktoré sú pre ochranné pôsobenie rozhodujúce málo alebo vôbec nie. Príklady sú tieto:

Heparín	0,1 – 50 IE/ml
Kyselina epsilon – aminokaprónová	0,01 – 20 mg/ml
Lyzín HCl	0,1 - 100 mg/ml
Polylyzín	0,01 – 10 mg/ml
Mezoporfyrín	0,01 - 2 mg/ml
Glutatión	0,1 - 50 mg/ml

Obzvlášť zaujímavá je možnosť dosiahnuť rôzne efekty súčasne naraz a tou istou prísadou. Tak tris/HCl pôsobí súčasne deasociačne, zvyšuje osmolalitu a pufruje infúzne roztoky v požadovanej oblasti. Pomocou kyseliny epsilon – aminokaprónovej sa rovnako, ako s ostatnými aminokyselinami, súčasne dosahujú početné prv uvedené žiaduce účinky. Tým sa zabráni, aby sa infúzne alebo injekčné roztoky svojím zložením stali príliš komplexné. Rovnako sú výhodné také prísady, ktoré môžu zabrániť nielen oneskoreným reakciám z precitlivosti, ale v infúzných alebo injekčných roztokoch vykonávajú iné užitočné funkcie; tak sa môže uviesť zníženie viskozity, stabilizácia roztokov, pufovanie a určité žiaduce dodatočné farmakologické efekty. Značná výhoda prísad podľa vynálezu spočíva v tom, že vo väčšine prípadov nie je nutné žiadne ďalšie ošetrovanie pacientov. Prísady, podávané s infúznymi alebo injekčnými roztokmi, pôsobia ihneď a súčasne s injekciou, a to i pri jednorazovej dávke. Ochranné pôsobenie sa dosahuje pri poznateľne nižšej celkovej dávke prísady ako by bolo nutné pri oddelenej profylaxii alebo terapii reakciou z precitlivosti. Početné z prísad, účinných v kombinácii s infúznymi alebo injekčnými roztokmi sú pri oddelenom podávaní ďalekosiahlo inertné, samotné však nevykonávajú žiadne významné pôsobenie koncentrovaných infúzných alebo injekčných roztokov. Vyššie popísané prísady vyvolávajú zníženie aktivácie imunitného systému na rôzne látky a zníženie nežiaducich farmakologických efektov. Dochádza k zníženému prijímaniu vlastnej účinnej látky infúzných alebo injekčných roztokov v imunologicky významných bunkách a tkanivách. Konečne sa čo do

početnosti a rozsahu znižujú vyššie popísané akútne a oneskorené reakcie z precitlivenosti a zlepšuje sa celková znášanlivosť.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady formulácií majú vynález objasniť bez toho, aby ho tým obmedzovali.

Príklad 1

59,803 g lotrolanu a 0,050 g Na_2CaEDTA a 0,040 g NaHCO_3 a 0,876 g NaCl sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 100 ml pri 20 °C. Hotový roztok sa autoklávoval v pevne uzatvorenej infúznej fľaši 20 minút pri 121 °C. Osmolalita roztoku pri 37 °C bola 644 mosm/kg H_2O , hustota 1,319 g/ml a viskozita 6,15 mPas vždy pri 37 °C.

Príklad 2

59,803 g lotrolanu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,040 g NaHCO_3 a 2,250 g glycínu sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 100 ml pri 20 °C. Hotový roztok sa autoklávoval v pevne uzatvorenej infúznej fľaši 20 minút pri 121 °C. Osmolalita roztoku pri 37 °C bola 724 mosm/kg H_2O , hustota 1,327 g/ml a viskozita 6,96 mPas vždy pri 37 °C.

Príklad 3a)

59,803 g lotrolanu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,040 g NaHCO_3 a 1,800 g močoviny sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 100 ml pri 20 °C. Hotový roztok sa sterilizačne prefiltraval a za sterilných podmienok sa naplnil do infúzných fliaš a sterilne sa uzatvoril. Hodnoty pri 37 °C boli na osmolalitu roztoku 608 mosm/kg H_2O , na hustotu 1,319 g/ml a na viskozitu 6,16 mPas.

Príklad 3b)

59,803 g lotrolanu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,040 g NaHCO_3 a 15,600 g močoviny sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 100 ml pri 20 °C. Hotový roztok sa autoklávoval v pevne uzatvorenej infúznej fľaši 20 minút pri 121 °C. Hodnoty pri 37 °C boli na osmolalitu roztoku 3 140 mosm/kg H_2O , na hustotu 1,325 g/ml a na viskozitu 5,35 mPas.

Príklad 4

59,803 g lotrolanu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,121 g tris sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 95 ml pri 20 °C. Hodnota pH sa nastavila na 7,2 pomocou 1n HCl. Doplnilo sa na 100 ml. Hotový roztok sa autoklávoval v pevne uzatvorenej infúznej fľaši 20 minút pri 121 °C. Hodnoty pri 37 °C boli na osmolalitu roztoku 278 mosm/kg H_2O , na hustotu 1,308 g/ml a na viskozitu 5,69 mPas.

Príklad 5

61,13 g lodixonalu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,121 g tris a 5,405 g galaktózy sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 95 ml pri 20 °C. Hodnota pH sa nastavila na 7,2 pomocou 1n HCl. Doplnilo sa na 100 ml. Hotový roztok sa autoklávoval v pevne uzatvorenej infúznej fľaši 20 minút pri 121 °C. Roztok mal osmolalitu 532 mosm/kg H_2O pri 37 °C.

Príklad 6

61,13 g lodixonalu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,121 g tris a 1 000 IE heparínu a 1,32 mg kyseliny epsilon – aminokaprónovej sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 95 ml pri 20 °C. Hodnota pH sa nastavila na 7,2 pomocou 1n HCl, prípadne NaOH. Doplnilo sa na 100 ml. Roztok sa autoklávoval 20 minút pri 121 °C.

Príklad 7

62,344 g Iopromidu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,121 g tris a 200 IE heparínu sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 95 ml pri 20 °C. Hodnota pH sa nastavila na 7,2 pomocou 1n HCl. Doplnilo sa na 100 ml. Hotový roztok sa autoklávoval v pevne uzatvorenej infúznej fľaši 20 minút pri 121 °C. Roztok mal osmolalitu 564 mosm/kg H_2O , hustotu 1,318 g/ml a viskozitu 4,60 mPas pri 37 °C.

Príklad 8

68,346 g lotrolanu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,121 g tris a 2 000 IE heparínu sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 95 ml pri 20 °C. Hodnota pH sa nastavila na 7,2 pomocou 1n HCl. Doplnilo sa na 100 ml. Hotový roztok sa autoklávoval v pevne uzatvorenej infúznej fľaši 20 minút pri 121 °C.

Roztok mal osmolalitu 312 mosm/kg H₂O, hustotu 1,371 g/ml a viskozitu 11,6 mPas vždy pri 37 °C.

Príklad 9

59,803 g lotrolanu a 0,010 g Na₂CaEDTA a 2,193 g lyzínu sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 95 ml pri 20 °C. Hodnota pH sa nastavila na 7,2 pomocou 1n HCl. Doplnilo sa na 100 ml. Hotový roztok sa autoklávoval v pevne uzatvorenej infúznej fľaši 20 minút pri 121 °C. Roztok mal osmolalitu 543 mosm/kg H₂O, hustotu 1,315 g/ml a viskozitu 6,2 mPas vždy pri 37 °C.

Príklad 10

59,803 g lotrolanu a 0,010 g Na₂CaEDTA a 1,46 g lyzínu sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 95 ml pri 20 °C. Hodnota pH sa nastavila na 7,2 pomocou 1n HCl. Doplnilo sa na 100 ml. Hotový roztok sa autoklávoval v pevne uzatvorenej infúznej fľaši 20 minút pri 121 °C. Roztok mal osmolalitu 445 mosm/kg H₂O, hustotu 1,311 g/ml a viskozitu 6,0 mPas vždy pri 37 °C.

Príklad 11

59,803 g lotrolanu a 0,010 g Na₂CaEDTA a 3,07 g glutatiónu sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 95 ml pri 20 °C. Hodnota pH sa nastavila na 7,2 pomocou 1n HCl. Doplnilo sa na 100 ml. Hotový roztok sa autoklávoval v pevne uzatvorenej infúznej fľaši 20 minút pri 121 °C. Roztok mal osmolalitu 455 mosm/kg H₂O, hustotu 1,312 g/ml a viskozitu 6,2 mPas vždy pri 37 °C.

Príklad 12

78,886 g lopromidu a 0,010 g Na₂CaEDTA a 0,292 g lyzínu sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 95 ml pri 20 °C. Hodnota pH sa nastavila na 7,2 pomocou 1n HCl. Doplnilo sa na 100 ml. Hotový roztok sa autoklávoval v pevne uzatvorenej infúznej fľaši 20 minút pri 121 °C. Roztok mal osmolalitu 780 mosm/kg H₂O, hustotu 1,403 g/ml a viskozitu 9,7 mPas vždy pri 37 °C.

Príklad 13

78,886 g lohexolu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,121 g tris a 5,7 mg mezoporfyrínu sa rozpustilo v destilovanej vode tak, aby sa dosiahol konečný objem 95 ml pri 20 °C. Hodnota pH sa nastavila na 7,2 pomocou 1n HCl. Doplnilo sa na 100 ml. Hotový roztok sa sterilizačne filtroval. Roztok mal osmolalitu 670 mosm/kg H_2O , hustotu 1,344 g/ml a viskozitu 5,9 mPas vždy pri 37 °C.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie fyziologicky prijateľných deasociujúcich elektrolytov v koncentrácii od 2 do 2 000 mMól/l , alebo pufov v koncentrácii od 20 do 2000mMól/l ako prísad ku koncentrovaným injekčným alebo infúznym roztokom na zabránenie alebo zmiernenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivenosti s tým, že v prípade monomérnych, alebo dimérnych neiónových kontrastných prostriedkov sa chlorid sodný, používaný ako deasociujúci elektrolyt, použije v koncentrácii vyššej ako 80 mMól/l a v prípade dusík obsahujúcich pufov ako prísady k N-β-hydroxyalkylovaným kontrastným prostriedkom je koncentrácia 50 až 2000mMól/l.

2. Použitie podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým**, že sa použijú soli komplexotvorných látok v koncentrácii vyššej ako 0,5 mg/l, alebo vyššej ako 1,2 mMól/l.

3. Použitie podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým**, že sa použijú anorganické soli s tým, že v prípade roztokov monomérnych, alebo dimérnych neiónových kontrastných prostriedkov sa chlorid sodný použije v koncentrácii vyššej ako 80mMól/l.

4. Použitie látok zvyšujúcich osmolalitu v koncentrácii, ktorá vyvoláva zvýšenie osmolality v súhrne s najmenej 200 mosm/kg vody, v prípade chloridu sodného o najmenej 160 mosm/kg vody na 400 až 1 500 mosm/kg vody, ako prísad ku koncentrovaným injekčným a infúznym roztokom na zabránenie alebo zmiernenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivenosti

5. Použitie aminokyselín, ich solí a amidov ako prísad k roztokom iónových alebo neiónových kontrastných prostriedkov v množstve, ktoré presahuje množstvo kyslých vodíkových atómov, ktoré sú k dispozícii na substitúciu v molekule kontrastného prostriedku, na zabránenie alebo zmiernenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivenosti.

6. Použitie látok, potlačujúcich aktiváciu komplementu, v koncentrácii 0,01 až 100 mg/l, ako prísad ku koncentrovaným alebo častice obsahujúcim injekčným a

infúznym roztokom na zabránenie alebo zmiernenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivenosti.

7. Použitie heparínu alebo iných látok potláčajúcich zrážanie, v koncentrácii 0,1 až 50 IE/ml, ako prísad ku koncentrovaným alebo častice obsahujúcim, injekčným a infúznym roztokom na zabránenie alebo zmiernenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivenosti.

8. Použitie kombinácie najmenej dvoch z nasledujúcich skupín látok

- a) látky zvyšujúce osmolalitu,
- b) aminokyseliny,
- c) látky, brzdiace aktiváciu komplementu,
- d) látky brzdiace zrážanie a/alebo

ako prísad ku koncentrovaným alebo častice obsahujúcim, injekčným a infúznym roztokom na zabránenie alebo zmiernenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivenosti podľa nárokov 1 až 7.

9. Použitie prísad podľa niektorého z nárokov 1 až 8 na roztoky kontrastných prostriedkov.

10. Použitie prísad podľa niektorého z nárokov 1 až 8 na roztoky neiónových dimérnych kontrastných prostriedkov.

11. Použitie NaCl, MgCl₂, octanu sodného, meglumínchloridu, Na₂CaEDTA ako elektrolytov podľa nárokov 1 a 8.

12. Použitie glycínu, leucínu, lyzínu, asparagínu, kyseliny asparágovej, fenylalanínu, tryptofánu a ich solí a amidov ako aminokyselín podľa nárokov 5,6 a 8.

13. Použitie tris a citranu sodného ako pufru podľa nároku 1 a 8.

14. Použitie fyziologicky prijateľných anorganických alebo organických solí, solí aminokyselín, cukrov a alkoholov ako látok, zvyšujúcich osmolalitu podľa nárokov 4 a 8.

15. Použitie NaCl, octanu sodného, etanolamínacetátu, glukózy, galaktózy, ribózy, propándiolu, glycerolu a mannitu ako látok, zvyšujúcich osmolalitu podľa nároku 4 a 8.

16. Použitie heparínu, kyseliny epsilon – aminokaprónovej, lyzínu, arginínu, ornitínu, cysteínu, homocysteínu, peptidov, polypeptidov, tryptofán – tyrozínu, glutatiónu, polylyzínu, kyseliny polyinozínovej, suramínu, chlórpromazínu alebo mezoporfyrínu ako látok brzdiacich aktiváciu komplementu, prípadne ako látok brzdiacich zrážanie podľa nároku 6, 7 a 8.

17. Infúzne a injekčné roztoky, obsahujúce prísady fyziologicky prijateľných neutrálnych amidov v koncentrácii od 1 do 2000 mMol/l , fyziologicky prijateľných deasociujúcich elektrolytov v koncentrácii od 2 do 2 000 mMól/l alebo pufrov v koncentrácii od 20 do 2000 mMol/l na zabránenie, alebo zmiernenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivosti s tým, že v prípade monomérnych, alebo dimérnych neiónových kontrastných prostriedkov sa chlorid sodný, používaný ako deasociujúci elektrolyt, použije v koncentrácii vyššej ako 80 mMol/l a v prípade dusík obsahujúcich pufrov ako prísady k N-β-hydroxyalkylovaným kontrastným prostriedkom je koncentrácia 50 až 2000mMol/l.

18. Infúzne a injekčné roztoky podľa nároku 17, **vyznačujúce sa tým**, že obsahujú soli komplexotvorných látok v koncentrácii vyššej ako 0,5 mg/ml, alebo väčšej ako 1,2 mMol/l.

19. Infúzne a injekčné roztoky podľa nároku 17, **vyznačujúce sa tým**, že obsahujú anorganické soli v koncentrácii 2 až 2 000 mMól/l, s tým, že v prípade roztokov monomérnych, alebo dimérnych neiónových kontrastných prostriedkov sa chlorid sodný použije v koncentrácii vyššej ako 80 mMol/l.

20. Infúzne a injekčné roztoky obsahujúce prísady látok zvyšujúcich osmolalitu v koncentrácii, ktorá vyvoláva zvýšenie osmolality v súhrne o najmenej 200 mosm/kg vody, v prípade chloridu sodného o najmenej 160 mosm/kg vody na 500 až 1500 mosm/kg vody, na zabránenie, alebo zmiernenie akútnych, alebo oneskorených reakcií z precitlivosti.

21. Injekčné a infúzne roztoky, obsahujúce prísady aminokyselín v množstve, ktoré presahuje množstvo kyslých vodíkových atómov, ktoré sú k dispozícii v molekule kontrastného prostriedku, na zabránenie alebo zmiernenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivosti.

22. Injekčné a infúzne roztoky, obsahujúce prísady látok, brzdiacich aktiváciu komplementu v koncentrácii 0,01 až 100 mg/ml, na zabránenie alebo zmiernenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivenosti.

23. Injekčné a infúzne roztoky, obsahujúce heparín alebo iné látky potláčajúce zrážanie, v koncentrácii od 0,1 do 50 IE/ml, na zabránenie alebo zmiernenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivenosti.

24. Injekčné a infúzne roztoky, obsahujúce najmenej dve z nasledujúcich skupín látok:

- a) látky zvyšujúce osmolalitu,
- b) aminokyseliny,
- c) látky, brzdiace aktiváciu komplementu,
- d) látky brzdiace zrážanie

na zabránenie alebo zmiernenie akútnych alebo oneskorených reakcií z precitlivenosti podľa nárokov 17 až 23.

25. Infúzne a injekčné roztoky podľa nárokov 17 až 24, **vyznačujúce sa tým**, že roztoky obsahujú kontrastný prostriedok ako účinnú látku.

26. Infúzne a injekčné roztoky podľa nároku 25, **vyznačujúce sa tým**, že roztoky obsahujú neiónový kontrastný prostriedok ako účinnú látku.

27. Infúzne a injekčné roztoky podľa nároku 25, **vyznačujúce sa tým**, že roztoky obsahujú neiónový dimérny kontrastný prostriedok ako účinnú látku.