

1166/89

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

58.794/RAZ
69795

K I V O N A T

Eljárás NMR-detektálható xenobiotikus vegyületek koncentrációjának in vivo mérésére

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, PRINCETON, New Jersey

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 04. 22.

Elsőbbsége: 1993. 04. 23. (052,959)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány eljárást biztosít NMR-detektálható xenobiotikus vegyületek koncentrációjának élő egyedek esetében történő mérésére egy vagy több mágneses rezonancia-jel in vivo körülmények között történő meghatározása révén. A találmány előnyös megvalósítási módjai eljárást biztosítanak xenobiotikus vegyületek clearance-értékének élő egyedeknél, in vivo körülmények között végzett meghatározására, és ezáltal nem-invazív eljárást biztosítanak az adott élőlény kiválasztó szervei állapotának meghatározására, továbbá eljárást biztosítanak az adott élőlénynek adagolandó, farmakológiai szempontból aktív vegyület megfelelő adagolásmódjának megállapítására is.

jelölés az in vivo
teszt

11EE/94

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



S.B.G. & K.
Magyar Nemzeti
Patentiroda
Budapest, Könyvtár u. 19.
Telefon: 153-3664

9A 9

58.794/RAZ

Eljárás NMR-detektálható xenobiotikus vegyületek koncentráció-
jának in vivo mérésére

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, PRINCETON, New Jersey,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

TWEEDLE Michael F., PRINCETON,
STRAUSS Harry William, SKILLMAN,
NUNN Adrian N., RINGOES,

New Jersey, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994.04.22.

Elsőbbsége: 1993.04.23. (052,959)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK



A találmány tárgya eljárás NMR-detektálható vegyületek élő egyed esetében történő meghatározására egy vagy több, in vivo körülmények között nyert mágneses rezonancia-jel intenzitásának regisztrálása és ezeknek egy standard jel intenzitásával történő összehasonlítása révén. A találmány előnyös kivitelezési módjai eljárást ismertetnek xenobiotikus vegyületek kiürülési (clearance) értékeinek in vivo körülmények között, élőlények esetében történő meghatározására, és ezáltal nem-invazív eljárást biztosítanak az adott szervezet kiválasztó szervei állapotának meghatározására, valamint az élőlénynek adagolandó, farmakológiai szempontból aktív vegyület megfelelő adagolási módjának megállapítására.

Bizonyos atomok — például a ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{23}Na és a ^{31}P — magjainak perdülete (spin) mágneses jelenséget hoz létre a spin tengelye mentén. Amikor ezeket külső mágneses mezőbe helyezzük, a mágneses mezővel egyező vagy ellentétes beállítás jöhet létre. Mivel a mágneses mezővel egyező beállítás stabilabb állapot, energiának kell abszorbeálódnia ahhoz, hogy a magot a kevésbé stabil, a mezővel ellentétes beállításba gerjessze. Az adott atommag gerjesztéséhez szükséges sugárzási energia frekvenciája arányos a külső mágneses tér erősségével; minél erősebb a mágneses mező, annál magasabb a szükséges sugárzási frekvencia. Amikor az ilyen magok visszatérnek alacsonyabb energiaállapotukba, kibocsátják az elnyelt sugárzást, és egy jel detektálható. Különböző analitikai eljárások hasznosítják ezeket a mágneses rezonancia alapjelenségeket.

A magmágneses rezonancián (nuklear magnetic resonance;

NMR) alapuló spektroszkópia például a kémiai vegyületek szerkezetének vizsgálatára használható. Ezen eljárás során általában a sugárzási frekvenciát állandó szinten tartják, és a mágneses mező erősségét változtatják. Az alkalmazott mágneses mező bizonyos értékénél — amely jellemző az atommag típusára és arra a környezetre, amelyben található — a mag gerjesztéséhez szükséges energia egybeesik a sugárzási energiával, abszorpció történik, és egy jel észlelhető. A mágneses tér erősségének változtatása során nyert jelek száma, helyzete és intenzitása olyan magmágneses rezonanciaspektrumként regisztrálható, amely részletes információt ad a molekula szerkezetéről. Shulman és munkatársai arról számoltak be, hogy az NMR spektroszkópiát bizonyos esetekben mind *in vitro*, mind *in vivo* körülmények között alkalmazták. [Shulman et al.: "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Diagnostic and Investigative Medicine" — Mágneses rezonanciaspektroszkópia az orvosi diagnosztikában és kutatásban — *J. Clin. Invest.*, 74, 1127-1131 (1984)]. Az NMR spektroszkópia azonban — bár igen sok információt képes adni a vizsgált vegyületről —, a mező nagyfokú homogenitását igényli a minta körül, annak érdekében, hogy pontos spektrumokat nyerjünk, és eszközt a mágneses mező változtatására.

Az egyéb NMR-technikák közé tartozik a mágneses rezonancia leképezés (MRI; magnetic resonance imaging), amelyet *in vivo* körülmények között végzett morfológiai vizsgálatok céljára használnak. Ezen eljárás során általában a protonok által kibocsátott jelek intenzitását meghatározó paramétereket mérik a vizsgált egyedben — például a longitudinális (T_1) és a

transzverzális relaxációs időt (T_2). A méréseket mágneses mező grádiens alkalmazásával végzik, azaz olyan mágneses mező segítségével, amelynek erőssége változó a vizsgálati alany körül, és emellett impulzusos sugárzási energiát (pulsed radiation energy) alkalmaznak. A mágneses mező grádiens lehetővé teszi olyan adatok nyerését, amelyek két- vagy háromdimenziós képekké alakíthatók át. Különösen abban az esetben kapunk klinikailag hasznos adatokat — például morfológiai rendellenességek diagnosztizálására alkalmas eredményt —, amikor például a T_1 rövidítése révén kontrasztot fokozó vegyületekkel ("kontrasztanyagok") együtt alkalmazzuk az MRI-t. Az MRI berendezés azonban túlságosan nagy, és nehezen kezelhető ahhoz, hogy alkalmas volna az egyén ily módon történő vizsgálatára; ez az eljárás tehát nem használható a xenobiotikus vegyületek koncentrációjának olyan körülmények között történő meghatározására, mint a kórterem vagy az orvosi szoba.

Choyke és munkatársai [Kidney International, 41 (June 1992)] az NMR T_1 relaxációs idő in vitro meghatározásáról számoltak be, és ezt a paramétert a glomeruláris filtrációs sebesség megállapítására használták fel. Az in vitro vizsgálatokhoz azonban testnedvekből — például vérből és vizeletből — történő mintavétel szükséges. Az ilyen nedvek nyérése és vizsgálata idő- és költségigényessé teszi a beteg vizsgálatát, és különösen előnytelen a minta kezelése és higiéné szempontjából.

A találmány eljárást biztosít NMR-detektálható xenobiotikus vegyületek koncentrációjának in vivo körülmények között



történő nem-spektroszkópiás (non spectroscopic), nem-képképző (non-imaging) meghatározására.

A találmány szerinti eljárás az alábbi lépésekből áll:

(a) az adott xenobiotikus vegyületből származó mágneses rezonancia (NMR) jel intenzitásának egy vagy több, in vivo körülmények között — az élő szervezet valamely pontján — végzett mérési eredményének regisztrálása olyan NMR detektáló rendszer alkalmazásával, amely képes az adott jel intenzitásának mérésére, és amelyet az adott mérési ponton helyezünk el; és

(b) az adott xenobiotikus vegyület koncentrációjának meghatározása oly módon, hogy összehasonlítjuk az (a) lépésben elvégzett egy vagy több mérés jelintenzitását egy standard jel intenzitásával.

A találmány előnyös megvalósítási módjai eljárást biztosítanak xenobiotikus vegyületek clearance-értékének in vivo körülmények között, élőlények esetében történő mérésére — lehetővé téve ily módon a kiválasztó szervek állapotának meghatározását — és eljárást ismertetnek továbbá az adott élőlénynek adandó, farmakológiai szempontból aktív vegyület megfelelő adagolási módjának megállapítására. A clearance-értéket az érintett ponttól távol eső helyen mért jelintenzitás alapján határozhatjuk meg. Ily módon például, amikor valamely kiválasztó szerv működését kívánjuk megállapítani, a mérési hely távol lehet a kiválasztó szerv(ek)től.

A találmány eljárást ismertet továbbá NMR-detektálható xenobiotikus vegyületek clearance-értékének in vivo körülmé-

nyek között történő meghatározására valamely élőlény egy vagy több kiválasztó szerve esetében. Az eljárás az alábbi lépésekből áll:

(a) az adott xenobiotikus vegyületből származó mágneses rezonancia (NMR) jel intenzitásának egy vagy több, in vivo körülmények között — az élő szervezet valamely pontján — végzett mérési eredményének regisztrálása olyan NMR-detektáló rendszer alkalmazásával, amely képes az adott jel intenzitásának mérésére, és amelyet a vizsgált élőlény olyan mérési pontján helyezünk el, amely távol van az érintett, egy vagy több kiválasztó szervtől; és

(b) az adott xenobiotikus vegyület clearance-értékének meghatározása oly módon, hogy összehasonlítjuk az (a) lépésben elvégzett egy vagy több mérés jelintenzitását egy standard jel intenzitásával.

Amennyiben az (a) lépésben több, mint egy mérést regisztrálunk, folyamatos vagy periódikus méréseket végezhetünk (naponta egy, két vagy három alkalommal).

A találmány tehát gyors, nem-invazív eljárást biztosít xenobiotikus vegyületek koncentrációjának élőlények esetében történő meghatározására. Mivel sem bonyolult felszerelésre, sem testnedvekből nyert mintákra nincs szükség, a találmány szerinti eljárás előnyösnek tekinthető a költségek és a higiénés szempontok tekintetében, és könnyen alkalmazható klinikai körülmények között.

Az 1. ábra a proton T_1 adatait mutatja, normál és nefrektomizált patkányok farkában mérve, ProHance[®] injekciót követő-

en. A ProHance[®] egy olyan, paramágneses xenobiotikus vegyület, amely befolyásolja a patkány farkán mérhető ¹H NMR jelet.

A 2. ábra a proton T₁ adatait és az injektált dózis (ID) átlagos %-os értékét mutatja a ProHance[®] és a Techneplex[™] patkánynak történt adása után gyűjtött vérmintákban. A Techneplex[™] olyan radioaktív diagnosztikai szer, amely glomeruláris filtráció révén választódik ki, és a vesefunkció vizsgálatára használható.

A 3. ábra a T₁ relaxációs idő reciprokának várható alakulását mutatja be, az idő függvényében egy vesén keresztül kiválasztott xenobiotikus vegyület bólushz injekciójának beadása esetében.

A 4. ábra a T₁ relaxációs idő reciprokának várható alakulását mutatja be, az idő függvényében egy vesén keresztül kiválasztott xenobiotikus vegyület folyamatos infúzióban történő alkalmazása esetében.

A találmányt a továbbiakban részleteiben ismertetjük.

Az "NMR-detektálható xenobiotikus vegyület" kifejezés a találmány értelmében minden olyan vegyületre vonatkozik, amelyek jelenléte NMR segítségével in vivo körülmények között kimutatható, azaz élőlényeknél történő alkalmazás esetében. A találmány szerinti eljárás során használt, NMR-detektálható xenobiotikus vegyület előnyösen olyan vegyület, amely természetes körülmények között nem fordul elő az élő szervezetben, bár természetes körülmények között előforduló vegyületek is alkalmazhatók, például olyan esetekben, amikor in vivo körülmények között az adagolás előttinél nagyobb mennyiségű vegyü-

letet szeretnénk bevinni a szervezetbe.

Az NMR-detektálható xenobiotikus vegyületek lehetnek már eleve NMR-detektálhatók annak következtében, hogy NMR-detektálható magjuk van — például ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{23}Na és/vagy ^{31}P —, vagy pedig oly módon lehetnek NMR-detektálhatók, hogy megváltoztatják egy másik, NMR-detektálható maggal rendelkező vegyületből eredő jelet. A már eleve NMR-detektálható maggal rendelkező vegyületekre példaként említhetjük azokat, a farmakológiai szempontból aktív vegyületeket, amelyeknek NMR-detektálható magjuk van, mint például az 5-fluor-uracil — egy daganatellenes kemoterápiás szer —; azon vegyületekre, amelyek egy másik vegyület NMR-detektálható magjára kifejtett hatásuk révén detektálhatók, példaként azok a kontrasztanyagok említhetők, amelyek megváltoztatják a víz protonjainak relaxációs idejét (például az élő szervezetben lévő, endogén vízmolekulákban), különös tekintettel az extracelluláris kontrasztanyagokra.

A "nem-spektroszkópiás" kifejezést a találmány értelmében, az NMR-detektálási módszerrel kapcsolatban olyan eljárás esetében alkalmazzuk, amelynek során az adatokat anélkül gyűjtjük össze, hogy egy spektrumot nyernénk, azaz az adatgyűjtés anélkül történik, hogy lényegesen megváltoztatnánk a mágneses térerősségét, illetve a sugárzó energia frekvenciáját az idő függvényében. A "nem-spektroszkópiás" eljárás tehát lényegében egy olyan NMR-detektálási módszert jelent, amelynek során nem nyerünk spektrumot.

A "nem-képpalkotó" kifejezést a találmány értelmében, az



NMR-detektálási módszerrel kapcsolatban olyan eljárás esetében alkalmazzuk, amelynek során az adatokat anélkül gyűjtjük össze, hogy két- vagy háromdimenziós képet nyernénk, azaz az adatgyűjtés anélkül történik, hogy lényegesen megváltoztassuk a mágneses mező erősségét a minta körüli térben. A "nem-képalkotó" eljárás tehát lényegében egy olyan NMR-detektálási módszert jelent, amelynek során nem nyerünk képet. A találmány szerinti eljárás magába foglalhat továbbá egy olyan NMR-detektálási módszert is, amelynek során nem történik áramlásmérés, azaz a véráramlás mérése.

A találmány szerinti nem-spektroszkópiás, nem-képalkotó eljárásnak megfelelően az egy vagy több mérés mindegyike elvégezhető az idő és tér függvényében, lényegében azonos térerősség és a sugárzási energia lényegében azonos frekvenciája mellett. Az (a) lépésben detektált jelzések az analizált atommagok össz mennyiségét képviselik.

A "standard" jelintenzitásának a (b) lépésben történő meghatározása történhet olyan in vivo méréssel, amelyet a xenobiotikus vegyületnek a vizsgálati alánynál történő alkalmazása előtt vagy azt követően végzünk. Amennyiben ez a xenobiotikus vegyület adását követően történik, a mérések az idő függvényében, egymást követően végezhetőek, valamennyi egymást követő mérés az (a) lépéssel összhangban vizsgálandó, a későbbi mérések esetében pedig a (b) lépés szerinti standard az irányadó. Abban az esetben például, ha egymást követően összehasonlítjuk a később végzett méréseket azokkal, amelyeket korábban végeztünk (valamennyi korábbi érték "standard"-ként



szolgál a (b) lépés esetében), megállapítható a vizsgált egyed esetében a xenobiotikus vegyület clearance-értéke. Bár ez a vizsgálati alanyok közötti potenciális variabilitás miatt kevésbé kedvelt, a "standard" lehet egy olyan mérés is, amelyet a xenobiotikus vegyületnek az (a) lépésben végzett mérések alanyaitól eltérő vizsgálati alanyoknál történő alkalmazása előtt vagy azt követően végzünk (például a xenobiotikus vegyület clearance-értékének összehasonlítása egészséges egyének esetében olyan egyéneknél mért, megfelelő értékekkel, akiknél a kiválasztó szervek megbetegedése áll fenn vagy feltételezhető).

A "koncentráció" a találmány értelmében relatív vagy abszolút koncentrációt jelent. Ily módon, a "koncentráció meghatározása" a (b) lépésben a találmány értelmében a xenobiotikus vegyület viszonylagos koncentrációjának meghatározását jelenti, beleértve a vegyület jelenlétének vagy hiányának megállapítását, illetve a vegyület koncentrációja viszonylagos változásának meghatározását az idő függvényében (ahol például a jelintenzitás arányos a vegyület mennyiségével, és a standard jelintenzitása és az (a) lépésben regisztrált jelintenzitás között különbség észlelhető); és a xenobiotikus vegyület abszolút koncentrációjának meghatározását (ahol például a vegyület — in vitro assay segítségével megállapított — abszolút koncentrációjának értékét az — in vivo mérés segítségével meghatározott — jelintenzitás függvényében ábrázoltuk, egyidejűleg a minta in vitro assay céljára történő felhasználásával, és az (a) lépésben végzett mérést össze-



vetettük a kapott függvénnyel). Az ily módon nyert információ tehát lehet kvalitatív (például a koncentráció viszonylagos változása az idő függvényében), illetve kvantitatív jellegű.

A találmány egyik kivitelezési módja eljárást biztosít az NMR-detektálható xenobiotikus vegyület koncentrációjának nem-spektroszkópiás, nem-képalkotó, in vivo körülmények között történő meghatározására. Az eljárás a következő lépésekből áll:

(i) az adott xenobiotikus vegyület alkalmazása előtt a vizsgált élőlény valamely endogén atommagjából — például a ^1H -ből — származó mágneses rezonancia (NMR) jelek intenzitása in vivo körülmények között végzett mérésének regisztrálása, az adott élőlény bizonyos mérési helyén olyan NMR-detektáló rendszer alkalmazásával, amely képes a fenti jel intenzitásának mérésére, és amelyet az adott mérési ponton helyezünk el;

(ii) a vizsgálati alanyak beadjuk az adott xenobiotikus vegyületet, amely képes arra, hogy megváltoztassa az endogén atommagokból származó NMR-jelek intenzitását;

(iii) ezen adagolást követően elvégezzük az említett endogén atommagokból származó NMR jelek intenzitásának in vivo mérését — amely utóbbit az említett xenobiotikus vegyület jelenléte megváltoztatja — az NMR-detektálási rendszerrel mérve; és

(iv) meghatározzuk az említett xenobiotikus vegyület koncentrációját oly módon, hogy összehasonlítjuk az (i) lépésben végzett mérés eredményét az (iii) lépésben végzett mérés eredményével.

A találmány ezen kivitelezési módja esetében a "standard" jelintenzitását az (i) lépésben határozzuk meg, az (iii) és (iv) lépések viszont a találmány szerinti, általánosan használt eljárás (a), illetve (b) lépésének felelnek meg.

A találmány egy másik kiviteli eljárása esetében eljárást biztosít NMR-detektálható xenobiotikus vegyületek koncentrációjának in vivo körülmények között történő, nem-spektroszkópiás, nem-képkötő meghatározására. Az eljárás az alábbi lépésekből áll:

(i) a vizsgálati alanyak beadjuk az adott xenobiotikus vegyületet, amelynek eleve NMR-detektálható atommagja van, és amely képes arra, hogy megváltoztassa a vizsgált élőlény endogén atommagjaiból származó mágneses rezonancia (NMR) jelek intenzitását;

(ii) ezen adagolást követően elvégezzük az említett xenobiotikus vegyület NMR-detektálható atommagjaiból vagy az említett endogén atommagokból származó mágneses rezonancia (NMR) jelek intenzitásának in vivo mérését — az endogén atommagokból származó jelzéseket az adott xenobiotikus vegyület jelenléte megváltoztatja — a vizsgált élőlény testének mérési helyén, az NMR-detektálási rendszerrel mérve, amely képes az említett jel(zés) intenzitásának mérésére, és amelyet az adott mérési ponton helyezünk el.

(iii) ezt követően legalább egyszer megismételjük az (ii) lépést, mielőtt meghatároznánk az adott xenobiotikus vegyület clearance-értékét a vizsgált élőlény szervezetéből történő kiválasztás és/vagy metabolizmus során; és



(iv) az idő függvényében meghatározzuk az adott xenobiotikus vegyület koncentrációját oly módon, hogy az (ii) lépésben nyert mérés eredményét összehasonlítjuk az (iii) lépésben elvégzett mérés(ek) eredményével.

A találmány ezen kiviteli eljárása esetében az (ii) lépésben meghatározzuk a "standard" jelintenzitását, az (iii) és az (iv) lépések pedig megfelelnek a találmány szerinti, általánosan használt eljárás (a), illetve (b) lépésének.

Az "élőlény" kifejezés a találmány értelmében előnyösen emlős állatokra — például macskára, kutyára, lóra, illetve egyéb háziállatokra — és még előnyösebben emberre vonatkozik.

Az "NMR-jel mért intenzitása" az alábbi képletből nyert paraméterek segítségével fejezhető ki:

$$\frac{dp}{dt} = i [H, \rho]$$

ahol

ρ a rendszer spinállapotainak populációja leírására szolgáló sűrűségi mátrix (density matrix);

t az idő;

H a rendszer teljes Hamilton-féle spinje; és

i a -1 négyzetgyöke.

A fenti paraméterekre példák a T_1 relaxációs idő, a T_2 relaxációs idő, a $T_1\rho$, az

n
i I_z (dipoláris nagyságrend; dipolar order), a magok denzitása (nuclei density), a K_n és

az egyéb hasonló NMR-paraméterek. A mérések bármilyen alkal-



mas módszerrel elvégezhető, beleértve a pulzáló, illetve a nem-pulzáló módszereket is.

A xenobiotikus vegyület beadható orálisan, parenterálisan (például intravénásan, intraperitoneálisan, intramuszkulárisan, illetve szubkután eljárással), rektálisan, illetve bármilyen egyéb, előnyös módszerrel, amelynek során ilyenfajta vegyületet juttatunk be a vizsgált élőlény szervezetébe, beleértve az inhalációt (például az aeroszolos gadolinium-tartalmú vegyületek porlasztó-fúvóka segítségével végzett belégzését).

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös kivitelezési módja olyan farmakológiai szempontból aktív vegyületek koncentrációjának meghatározására vonatkozik, amelyet az adott élőlény valamilyen megbetegedésének kezelésére vagy megelőzésére használnak, különös tekintettel az adott hatóanyag előnyös adagolásmódjának megállapítására. Bár az ilyenfajta vegyületek esetében általában ismerjük vagy meg tudjuk határozni az adott fajnál alkalmazandó dózistartományokat, az adott fajon (fajrán) belül is lehetnek eltérések, például a vizsgált élőlény nemének, korának vagy egészségi állapotának következtében. Előnyös lehet tehát egy nem-invazív eljárás elvégzése a clearance-értéknek a kiválasztás és/vagy a metabolizmus alapján, az idő függvényében történő meghatározására az adott vizsgált élőlény esetében, a túladagolás, illetve az aluldozírálás elkerülése érdekében. A találmány ezen kiviteli eljárása esetében a xenobiotikus vegyület lehet bármilyen, farmakológiai szempontból aktív, NMR-detektálható vegyület, például a ^{19}F -tartalmú gyógyszerkészítmények, beleértve a ^{19}F -tartalmú,

az onkológia területén alkalmazott hatóanyagokat, például az 5-fluor-uracilt és a fluor-taxolt, a ^{19}F -tartalmú antibiotikumokat (például az olyan baktériumellenes szereket, mint a fluor-kinolonok), a ^{19}F -tartalmú központi idegrendszerre (CNS) ható szereket, például az antidepresszánsokat — mint a Prozac[®] (fluoxetin-hidroklorid) — és a pszichózis kezelésére használt szereket, például a flufenazint, a ^{19}F -tartalmú gyulladásgátló szereket, például a fluperolon-acetátot és a fluorometalont, a ^{19}F -tartalmú fájdalomcsillapító szereket, például a flupirtint és a ^{19}F -tartalmú vérpótló készítményeket, például a fluozol DA-t vagy a perfluor-oktil-bromidot (PFOB), (ez utóbbit kontrasztanyagként is alkalmazzák a tüdő- és a májfunkció vizsgálata során), továbbá egyéb, ^{19}F -tartalmú gyógyszerkészítményeket, amelyeket például a "The Merck Index" (1989) sorol fel; valamint a ^{13}C -tartalmú vegyületeket, például bármely széntartalmú gyógyszerkészítményt, például olyan, diagnosztikus célra használható vegyületeket, mint a ^{13}C -tartalmú iopamidol. Alkalmazható olyan vegyület is, amely "megjelölt" (tagged), vagyis NMR-detektálható összetevő tartalmazása céljából módosított, farmakológiai szempontból aktív hatóanyag-analóg.

A találmány ezen kivitelezési eljárása esetében egy NMR-detektálható, farmakológiai szempontból aktív xenobiotikus vegyületet adagolunk a vizsgált élőlénynek, és ezen vegyület koncentrációját figyelemmel követjük az idő függvényében a találmány szerinti eljárás során. Az adott vizsgált élőlénynek adagolandó dózis nagysága és időbeli alkalmazása megfelelően



módosítható a vegyület kívánt koncentrációjának a kezelés, illetve megelőzés folyamán történő fenntartása érdekében.

A találmány egy másik kivitelezési eljárása esetében meghatározzuk az élőlénynél az adott xenobiotikus vegyület clearance-értékét (vagyis azt, hogy mérhető-e clearance vagy sem, és előnyösen a vegyület relatív, illetve abszolút mennyiségének csökkenését az idő függvényében), ily módon nyújtva információt az adott élőlény kiválasztó szerveinek — azaz a vese, a máj és a tüdő — funkcionális állapotáról. A találmány ezen kivitelezési eljárása esetében például az a megfigyelés, hogy az adagolt vegyületet a szervezet nem választja ki, vagy az egészséges élőlényre jellemzőnél kisebb mértékben választja ki, segítséget nyújthat a kiválasztó szerv kóros működésének diagnosztizálásában, illetve a betegség progressziójának az adott szervben történő nyomon követése tekintetében. A találmány értelmében alkalmazható xenobiotikus vegyületek azok, amelyeket az illető szerv választ ki, és amelyek előnyösen nem metabolizálódnak jelentős mértékben a vizsgált élőlény szervezetében, illetve egyidejűleg nem választódnak ki az illető szervtől vagy szervektől eltérő egyéb szervekben.

A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös kivitelezési módjának esetében meghatározzuk az élő szervezet glomeruláris filtrációs funkcióját. Ily módon például a vesén keresztül kiválasztódó xenobiotikus vegyület glomeruláris filtrációja felezési idejének a találmány szerinti eljárással történő meghatározása lehetővé teszi ezen szerv épségének megállapítását. A találmány értelmében alkalmazható, optimális



xenobiotikus vegyületnek az tekinthető, amely lényeges mértékben, lehetőleg teljes egészében a veséken keresztül választódik ki a szervezetből, és amely előnyösen nem szekretálódik és nem reabszorbeálódik a vesetubulusokban. Ebben a tekintetben különösen előnyösek a paramágneses kontrasztanyagok, különös tekintettel a gadolínium-kelátokra. Ez utóbbira példaként említhetjük a Gd-dietilén-triamin-pentaecetsavat (Gd-DTPA) (például a Gd-DTPA dinátrium-, illetve dimeglumin-sóit), a Gd-dietilén-triamin-tri-ecetsav-biszmethylamidot (Gd-DTPA-BMA) és a Gd-tetraaza-ciklododekán-tetraecetsavat (Gd-DOTA), előnyösen a gadoteridolt, a Gd-(hidroxi-propil)-tetraaza-ciklododekán-tri-ecetsavat (Gd-HP-DO3A) (ProHance®). Ilyen vegyületeket ismer tet például a 4,885,363 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. A paramágneses vegyület a vizsgálati alany- nak bármilyen előnyös alkalmazási mód szerint — előnyösen intravénásan — beadható. Az alkalmazott kontrasztanyag-meny- nyiségeknek detektálhatóknak kell lenniük, például 0,005 és 1, előnyösen 0,05 és 0,3 mmol-nyi mennyiségűnek 1 kg testtömegre számítva.

A találmány szerinti eljárás során például először a vizsgálati alanynál in vivo körülmények között megmérjük a T_1 relaxációs időt, majd ezt követően valamilyen NMR-detektálható paramágneses vegyületet alkalmazunk. Ezután különböző időpon- tokban — például az adagolást követő minden 5-90. percben — megmérjük in vivo körülmények között a T_1 idő értékét. A vizs- gálati alany a vegyületet a veséken keresztül választja ki a vizsgálat időtartama alatt.

Az adagolás előtt és után mért T_1 relaxációs idők reciproka különbségeinek logaritmusát [azaz a $\log(1/T_1 - 1/T_{10})$ értéket] — ahol T_1 az adagolás utáni relaxációs időt, T_{10} pedig az adagolás előtti relaxációs időt jelenti — az idő függvényében ábrázolhatjuk, és megfelelő módszerekkel [N-E Back et al., J. Pharm. Sci. 72, 765 (1988)] kiszámíthatjuk az eliminációs felezési időt ($T_{1/2}$) a logaritmikus görbe meredeksége alapján. Az ily módon nyert felezési idő-érték(ek) diagnosztikus jelentőségű(ek) a vizsgált egyed glomeruláris filtrációs funkciója, valamint ennek következtében a vesék épsége tekintetében is. A glomeruláris filtrációs sebességet a relaxációs idő értéke alapján számíthatjuk ki, Tweedle módszere szerint ["Relaxation Agents in NMR Imaging" — Relaxációs szerek az NMR-képzéskészítésben — in J-C.G. Bunzli and G.R. Choppin, Lanthanide Probes In Life, Chemical and Earth Sciences, Theory and Practice, 5, 127-179, 1989, Elsevier].

A találmány tehát olyan nem-spektroszkópiás, nem-képzéskészítő eljárást ismertet, amelynek segítségével in vivo körülmények között elvégezhető az adott vizsgálati alany glomeruláris filtrációs funkciójának mérése. Az eljárás az alábbi lépésekből áll:

(i) a vizsgálati alany endogén atommagjaiból származó mágneses rezonancia (NMR) jelek intenzitásának in vivo mérése az illető vizsgált egyed meghatározott pontján, olyan NMR-detektáló rendszer alkalmazásával, amely képes az adott jel intenzitásának mérésére, és amelyet az adott mérési ponton helyezünk el, és a T_{10} értékének kiszámítása, ahol T_{10} az

adott mérésnek megfelelő longitudinális relaxációs idő;

(ii) ezt követően egy olyan, a veséken keresztül kiválasztódó kontrasztanyag beadása a vizsgálati alanynak, amely képes az egyed endogén atommagjaiból származó NMR-jel intenzitásának megváltoztatására;

(iii) ezen szer alkalmazását követően az endogén atommagokból származó — a kontrasztanyag alkalmazása következtében megváltoztatott — NMR-jel intenzitásának egy vagy több, *in vivo* körülmények között végzett mérése, megfelelő NMR-detektáló rendszer alkalmazásával, és minden ily módon végzett mérés esetében a T_1 idő meghatározása, ahol T_1 az egyes méréseknek megfelelő longitudinális relaxációs idő;

(iv) a $T_{1/2}$ felezési idő kiszámítása a T_{10} és a T_1 értékek alapján; és

(v) az adott vizsgálati alany glomeruláris filtrációjának meghatározása a $T_{1/2}$ érték alapján.

A találmány szerinti eljárás értelmében a "mérési hely/pont" kifejezés az élő szervezet bármely olyan részét jelentheti, amely az alkalmazott NMR-készülék mintavizsgáló részével kapcsolatba kerül, és ahonnan az NMR-jelek intenzitásának *in vivo* mérése elvégezhető. A mérési hely lehet távoli pont is, vagyis a vizsgált területtől akár bizonyos távolságra is elhelyezkedhet. Például, a glomeruláris filtrációs funkció mérése esetében valamely végtag is használható mérési helyként. Ebben az esetben a xenobiotikus vegyület veséken keresztül történő kiválasztását az adott vegyületnek a végtagokon áramló vérben mérhető koncentrációjának csökkenése tükrözheti.



Előnyös mérési helyek lehetnek emberek esetében a végtagok — például az egyik kar, még előnyösebben az egyik ujj vagy lábujj, a fülcimpa —, mivel az említett testrészek — különösen az utóbbiak — viszonylag kicsik és így esetükben jól alkalmazhatók az olyan NMR-készülékek, amelyeknek hasonlóan kicsi a mintavizsgáló részük. Ilyen esetekben a minimálisra csökken a teljes szükséges felszerelés mérete, lehetővé téve a találmány szerinti eljárás betegágy mellett történő kivitelezését:

A xenobiotikus vegyületek — például kontrasztanyagok — betegágy mellett történő mérése információt adhat a vizsgálati alany kiválasztó szerveinek állapotáról (például a glomeruláris filtrációról), és alkalmazása klinikai körülmények között igen előnyös. A súlyos beteg egyének állapota például anélkül kísérhető figyelemmel, hogy egy külön vizsgálati helyre kellenek őket vinni, és a viszonylag kis készülék olcsóbb is, és hordozhatósága is jobb.

Az alkalmazott NMR-készülék lehet bármilyen olyan berendezés, amelynek mintavizsgáló része kapcsolatba hozható a vizsgálati alany valamely testrészével, és amely képes az NMR-jel intenzitásának mérésére. Ilyen készülékek lehetnek például a kereskedelemben kapható NMR analizátorok, például az IBM vagy Bruker gyártmányú spin-analizátorok (IBM, Bruker PC Series Spin Analyzers) (például a PC10, PC20 és PC40-es spin-analizátorok). A találmányi leírásunk példáiban használt, PC20-as készülék 20 MHz-en működik, 0,5 Tesla mágneses erőterében, a ^1H detektálásakor. (Az olyan készülékeknél, amilyen a



PC10-es vagy a PC20-as, valamely végtagrész, például egy ujj jelenti a még jól vizsgálható mérethez.)

Az alkalmazható mágneses térerősség $\geq 0,02$ Tesla, előnyösen körülbelül 0,1 és 0,5 Tesla között van, még előnyösebben pedig 0,5 Tesla. Az alkalmazott térerősség homogenitását előnyösen úgy választjuk meg, hogy biztosítható legyen a jel detektálása a háttérérték és a zaj mellett, és pedig előnyösen körülbelül 1 és 10 ppm között. A sugárzási frekvenciát előnyösen úgy választjuk meg, hogy az megfelelő legyen a detektálandó atommagok szempontjából. Az ^1H detektálásához szükséges sugárzási frekvenciák például — 0,1 és 0,5 Tesla közötti térerősség esetén — 4 és 20 MHz között vannak.

A találmányt a továbbiakban példáink segítségével szemléltetjük, amelyek semmiképpen sem jelentik az oltalmi kör korlátozását.

1. példa:

Annak érdekében, hogy bemutassuk a találmány szerinti eljárás alkalmazását a vesék állapotának ellenőrzésére élőlények esetében, patkányoknak adtunk be ProHance[®] elnevezésű készítményt injekció formájában, és — a ProHance[®] és a víz protonjainak kölcsönhatása alapján — a T_1 értékét mértük az idő függvényében. A mérési hely a vizsgált patkányok farka volt, amelyet a (kereskedelmi forgalomban kapható) Brucker/IBM PC 20-as spin-analizátor mintavizsgáló csövébe lógattunk.

A patkány-protonok T_1 -értékeit 0,5 mmol/kg ProHance[®] intravénás injekciójának beadása előtt és azt követően is re-

gisztráltuk. A T_1 méréseket inverziós-visszanyeréses (inversion-recovery) eljárással végeztük [Fukushima et al., Experimental Pulse NMR, a Nuts and Bolts Approach, (Addison-Wesley 1981)], 20 MHz-en, 0,5 Tesla térerősség mellett, 40 °C hőmérsékleten az IBM PC 20 relaxométer segítségével, a patkányfaroknak a végétől számított körülbelül 10 mm-es részét vizsgálva. A proton T_1 értékének a Prohance[®] injekció hatására bekövetkező változását 2 órán keresztül követtük figyelemmel, az injekció beadása után 5 perces időközönként. Az injekció beadása előtt és után mért T_1 relaxációs értékek (a T_1 relaxációs idő reciprokai) különbségeinek logaritmusait — $\log (1/T_1 - 1/T_{10})$ — az idő függvényében ábrázoltuk. Az eliminációs felezési időket ($T_{1/2}$) a logaritmikus görbék meredeksége alapján számoltuk ki. A kapott eredményeket az 1. táblázat szemlélteti. A nefrektomizált patkányok protonjainak T_1 értékeit szintén összegyűjtöttük, és a normál patkányokkal való összehasonlítás céljára használtuk (lásd az 1. ábrát).

Olyan kísérletsorozatot is végeztünk, melynek során egyidejűleg adtunk intravénásan 0,5 mmol/kg ProHance[®]-t, ^{153}Gd -vel jelzett ProHance[®]-t és $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{DTPA})$ -t (TechneplexTM: technécium-dietilén-triamin-pentaecetsav), ez utóbbit a glomeruláris filtrációs sebesség in vitro módszerekkel történő meghatározására, a kísérlet érvényességének bizonyítása (validation) érdekében. Ezen kísérletsorozatban a patkánytól nyert vérmintákat és a farok T_1 adatait azonos időközönként vizsgáltuk ugyanazon patkány esetében, több vizsgálati alanynál ($n = 3$). A vérmintákat in vitro körülmények között analizáltuk a ^{153}Gd -



vel jelzett ProHance[®] és a ^{99m}Tc (DTPA) vérben kimutatható mennyiségének meghatározása céljából, és a ^{153}Gd -vel jelzett ProHance[®] és a ^{99m}Tc (DTPA) vérkoncentrációjának százalékos változásait az idő függvényében ábrázoltuk, a $T_{1/2}$ értékek meghatározása céljából. A $T_{1/2}$ adatokat a $\log(1/T_1 - 1/T_{10})$ értékek idő függvényében felvett görbéjének meredeksége alapján is kiszámítottuk. Az 1. táblázat a patkány $T_{1/2}$ adatok ezen kétféle csoportját szemlélteti, és a 2. ábra is ezek összehasonlítását mutatja be. Az in vitro és az in vivo módszerekkel nyert eredmények $T_{1/2}$ értékeinek magas egyezési szintje — amint azt a 2. ábra mutatja — arra utal, hogy ez utóbbi jól alkalmazható a glomeruláris filtrációs funkció vizsgálatára alkalmas, nem-invazív NMR eljárásként, anélkül, hogy a radionuklidoknál megkívánt gondos és kényelmetlen elővigyázatossági intézkedésekre szükség lenne, illetve anélkül, hogy a vizsgált egyedtől vér- vagy vizeletmintát kellene venni.

1. táblázat

Eliminációs felezési idők patkányok esetében, 0,5 mmol/kg ProHance® intravénás injekcióban történt beadását követően

Patkány minta	A $\log(1/T_1 - 1/T_{10})$ vs. idő görbe meredeksége	Eliminációs felezési idő $T_{1/2}$ (percek)	A meredekségből A ^{153}Gd és a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ből*
Nefrektomizált	$0,0003 \pm 0,0006$	$2,000 \pm 4,000$	-
#1	$0,012 \pm 0,0020$	25 ± 4	-
#2	$0,010 \pm 0,0012$	30 ± 3	-
#3	$0,0083 \pm 0,0005$	36 ± 2	-
#4	$0,015 \pm 0,0016$	20 ± 2	-
#5	$0,0093 \pm 0,0006$	32 ± 2	31
#6	$0,0087 \pm 0,0012$	35 ± 5	31
#7	$0,0093 \pm 0,0006$	32 ± 2	31

* azonos értékek

2. példa:

A találmány szerinti eljárás felhasználható betegek vese-működésének ellenőrzésére, például olyan műtéteket követően,



ahol vesekárosodás vagy veseelégtelenség fordulhat elő. A 3. és a 4. ábra a várható összefüggést mutatja be a T_1 relaxációs idő reciproka és az idő között, egy renálisan (vesén keresztül) kiválasztódó xenobiotikus vegyület — például a ProHance[®] — bólusz injekciójának beadását (3. ábra), illetve folyamatos infúzióban történő alkalmazását (4. ábra) követően. (A T_{10} jelöli a xenobiotikus vegyület alkalmazása előtt mért T_1 értéket).

A 3. ábra azt mutatja, hogy amennyiben a vegyületet bólusz injekcióban alkalmazzuk, a mért $1/T_1$ érték meredeken emelkedik, majd csökkenést mutat az idő függvényében, mindaddig, amíg el nem éri a normál egyénekre jellemző T_{10} értéket. Amikor vesekárosodás történik (például veseelégtelenség esetén), az $1/T_1$ érték lassabban csökken, illetve kiegyenlítődik az idő függvényében.

A 4. ábra azt mutatja, hogy amennyiben a vegyületet folyamatos infúzió formájában alkalmazzuk, a mért $1/T_1$ érték meredeken emelkedik, majd állandó értékűvé válik az egészséges egyénekre jellemző egyensúlyi állapotnak megfelelően, akiknél a kiválasztás sebessége azonos az infúzió sebességével. Vesekárosodás fennállása esetén (például veseelégtelenségben) az $1/T_{10}$ érték továbbra is emelkedik az idő függvényében.



S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. Eljárás NMR-detektálható xenobiotikus vegyületek koncentrációjának in vivo körülmények között történő meghatározására, nem-spektroszkópiás, nem-képképző eljárással, amely az alábbi lépésekből áll:

(a) az adott xenobiotikus vegyületből származó mágneses rezonancia (NMR) jel intenzitásának egy vagy több, in vivo körülmények között — az élő szervezet valamely pontján — végzett mérési eredményének regisztrálása olyan NMR-detektáló rendszer alkalmazásával, amely képes az adott jel intenzitásának mérésére, és amelyet a vizsgált élőlény említett mérési pontján helyezünk el;

és

(b) az adott xenobiotikus vegyület koncentrációjának meghatározása oly módon, hogy összehasonlítjuk az (a) lépésben elvégzett egy vagy több mérés jelintenzitását egy standard jel intenzitásával.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a xenobiotikus vegyületben van egy NMR-detektálható mag, amely lehet ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{23}Na és/vagy ^{31}P .

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az illető xenobiotikus vegyület egy, a vizsgált alanyra nézve endogén vegyületből származó jel megváltoztatása alapján NMR-detektálható, és NMR-detektálható mag van benne.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az endogén NMR-detektálható mag a víz protonja.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amely az alábbi lépésekből áll:

(i) az adott xenobiotikus vegyület alkalmazása előtt a vizsgált élőlény valamely endogén atommagjából származó mágneses rezonancia (NMR) jelek intenzitása in vivo körülmények között végzett mérésének regisztrálása az adott élőlény bizonyos mérési helyén olyan NMR-detektáló rendszer alkalmazásával, amely képes a fenti jel intenzitásának mérésére, és amelyet az adott mérési ponton helyezünk el;

(ii) a vizsgálati alanynak az adott xenobiotikus vegyület beadása, amely képes arra, hogy megváltoztassa az endogén atommagokból származó NMR-jelek intenzitását;

(iii) ezen adagolást követően az említett endogén atommagokból származó NMR jelek intenzitása in vivo mérésének elvégzése az NMR-detektálási rendszerrel mérve; amely utóbbit az említett xenobiotikus vegyület jelenléte megváltoztatja; és

(iv) az említett xenobiotikus vegyület koncentrációjának oly módon történő meghatározása, hogy összehasonlítjuk az (i) lépésben végzett mérés eredményét az (iii) lépésben végzett mérés eredményével.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amely az alábbi lépésekből áll:

(i) a vizsgálati alanynak beadjuk az adott xenobiotikus vegyületet, amelynek eleve NMR-detektálható atommagja van, és amely képes arra, hogy megváltoztassa a vizsgált élőlény endogén atommagjaiból származó mágneses rezonancia (NMR) jelek intenzitását;

(ii) ezen adagolást követően elvégezzük az említett xenobiotikus vegyület NMR-detektálható atommagjaiból vagy az említett endogén atommagokból származó mágneses rezonancia (NMR) jelek intenzitásának in vivo mérését; az endogén atommagokból származó jelzéseket az adott xenobiotikus vegyület jelenléte megváltoztatja a vizsgált élőlény testének mérési helyén, az NMR-detektálási rendszerrel mérve, amely képes az említett jel intenzitásának mérésére, és amelyet az adott mérési ponton helyezünk el.

(iii) ezt követően legalább egyszer megismételjük az (ii) lépést, mielőtt meghatároznánk az adott xenobiotikus vegyület clearance-értékét a vizsgált élőlény szervezetéből történő kiválasztás és/vagy metabolizmus során; és

(iv) az idő függvényében meghatározzuk az adott xenobiotikus vegyület koncentrációját oly módon, hogy az (ii) lépésben nyert mérés eredményét összehasonlítjuk az (iii) lépésben elvégzett mérés(ek) eredményével.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az NMR-jel intenzitását a T_1 relaxációs idővel, a T_2 relaxációs idővel, a $T_{1\rho}$ -val, az

n

πI_z (dipoláris fokozattal), a magok denzitásával,

i

illetve a K_n -értékkel fejezzük ki.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mérési hely a vizsgált személy karja, ujjja, lábujja vagy fülcimpája.



9. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott vegyület egy farmakológiai szempontból aktív vegyület.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (a) lépésben sorozatos méréseket végzünk, és az adott, farmakológiai szempontból aktív vegyület kiválasztásának és/vagy metabolizmusának sebességét a (b) lépésben határozzuk meg, összehasonlítva az idő függvényében mért jelintenzitás-változást.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a farmakológiai szempontból aktív vegyület egy ^{19}F -tartalmú, illetve egy ^{13}C -tartalmú gyógyszerkészítmény.

12. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott xenobiotikus vegyület egy paramágneses kontrasztanyag.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (a) lépésben sorozatos méréseket végzünk, és a vizsgált személy kiválasztó szervének (szerveinek) állapotát a (b) lépésben határozzuk meg, összehasonlítva az idő függvényében mért jelintenzitás-változást.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott kontrasztanyag a Gd-dietilén-triamin-pentaecetsav (Gd-DTPA), a Gd-dietilén-triamin-triécetsav-biszmetilamid (Gd-DTPA-BMA), a Gd-tetraaza-ciklododekán-tetraecetsav (Gd-DOTA), illetve a Gd-(hidroxil-propil)-tetraaza-ciklododekán-triécetsav (Gd-HP-DO3A) (ProHance®).

15. Eljárás élőlények glomeruláris filtrációs funkciója

in vivo körülmények között történő, nem-spektroszkópiás, nem-képkalkotó vizsgálatára, amely az alábbi lépésekből áll:

(i) a vizsgálati alany endogén atommagjaiból származó mágneses rezonancia (NMR) jelek intenzitásának in vivo mérése az adott vizsgált egyed meghatározott pontján, olyan NMR-detektáló rendszer alkalmazásával, amely képes az adott jel intenzitásának mérésére, és amelyet az adott mérési ponton helyezünk el, és a T_{10} értékének kiszámítása, ahol T_{10} az adott mérésnek megfelelő longitudinális relaxációs idő;

(ii) ezt követően egy olyan, a veséken keresztül kiválasztódó kontrasztanyag beadása a vizsgálati alanynak, amely képes az egyed endogén atommagjaiból származó NMR-jel intenzitásának megváltoztatására;

(iii) ezen szer alkalmazását követően az endogén atommagokból származó — a kontrasztanyag alkalmazása következtében megváltoztatott — NMR-jel intenzitásának egy vagy több, in vivo körülmények között végzett mérése, megfelelő NMR-detektáló rendszer alkalmazásával, és minden ily módon végzett mérés esetében a T_1 idő meghatározása, ahol T_1 az egyes méréseknek megfelelő longitudinális relaxációs idő;

(iv) a $T_{1/2}$ felezési idő kiszámítása a T_{10} és a T_1 értékek alapján; és

(v) az adott vizsgálati alany glomeruláris filtrációjának meghatározása a $T_{1/2}$ érték alapján.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vizsgált élőlény az ember.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,

hogy a mérési hely távol fekszik a vizsgált személy veséjétől.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mérési hely a vizsgált személy ujjá, lábujja vagy fülcimpája.

19. Eljárás NMR-detektálható xenobiotikus vegyületek clearance-értékének in vivo körülmények között történő meghatározására, valamely élőlény egy vagy több kiválasztó szerve esetében, amely eljárás az alábbi lépésekből áll:

(a) az adott xenobiotikus vegyületből származó mágneses rezonancia (NMR) jel intenzitásának egy vagy több, in vivo körülmények között — az élő szervezet valamely pontján — végzett mérési eredményének regisztrálása olyan, NMR-detektáló rendszer alkalmazásával, amely képes az adott jel intenzitásának mérésére, és amelyet a vizsgált élőlény olyan mérési pontján helyezünk el, amely távol van az érintett, egy vagy több kiválasztó szervtől;

és

(b) az adott xenobiotikus vegyület clearance-értékének meghatározása oly módon, hogy összehasonlítjuk az (a) lépésben elvégzett egy vagy több mérés jelintenzitását egy standard jel intenzitásával.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett egy vagy több szerv a vizsgált személy egy vagy mindkét veséjét jelenti, és a clearance-érték segítségével állapítjuk meg a vesék funkcionális állapotát.

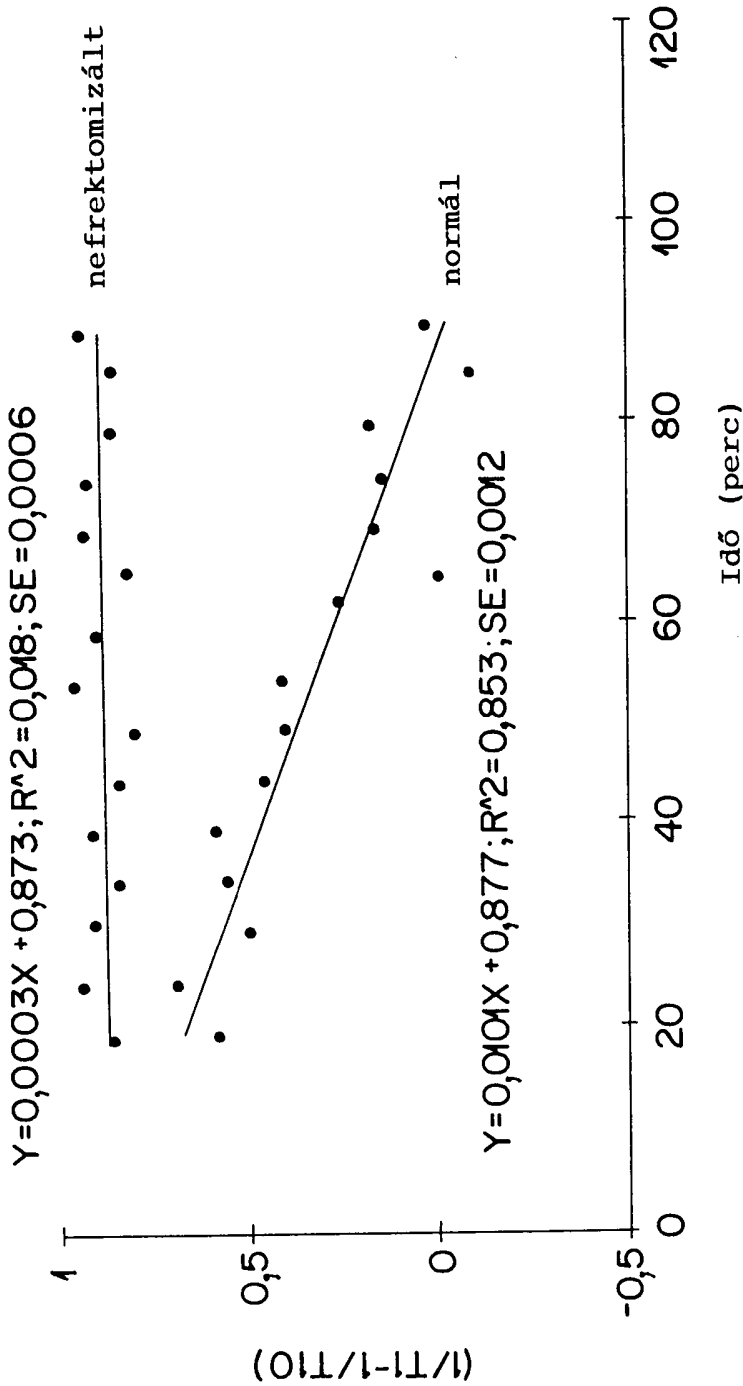
had

A meghatalmazott

Ráthonyi Zoltán
 Szabadalmi ügyvivő
 az S.B.G. Budapesti Nemzetközi
 Szabadalmiroda tagja
 H-1066 Budapest, Dalszínház u. 10.
 Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

9
A

Patkányfarok proton T₁ adatai:
Normál és nefrektomizált patkányok összehasonlítása.

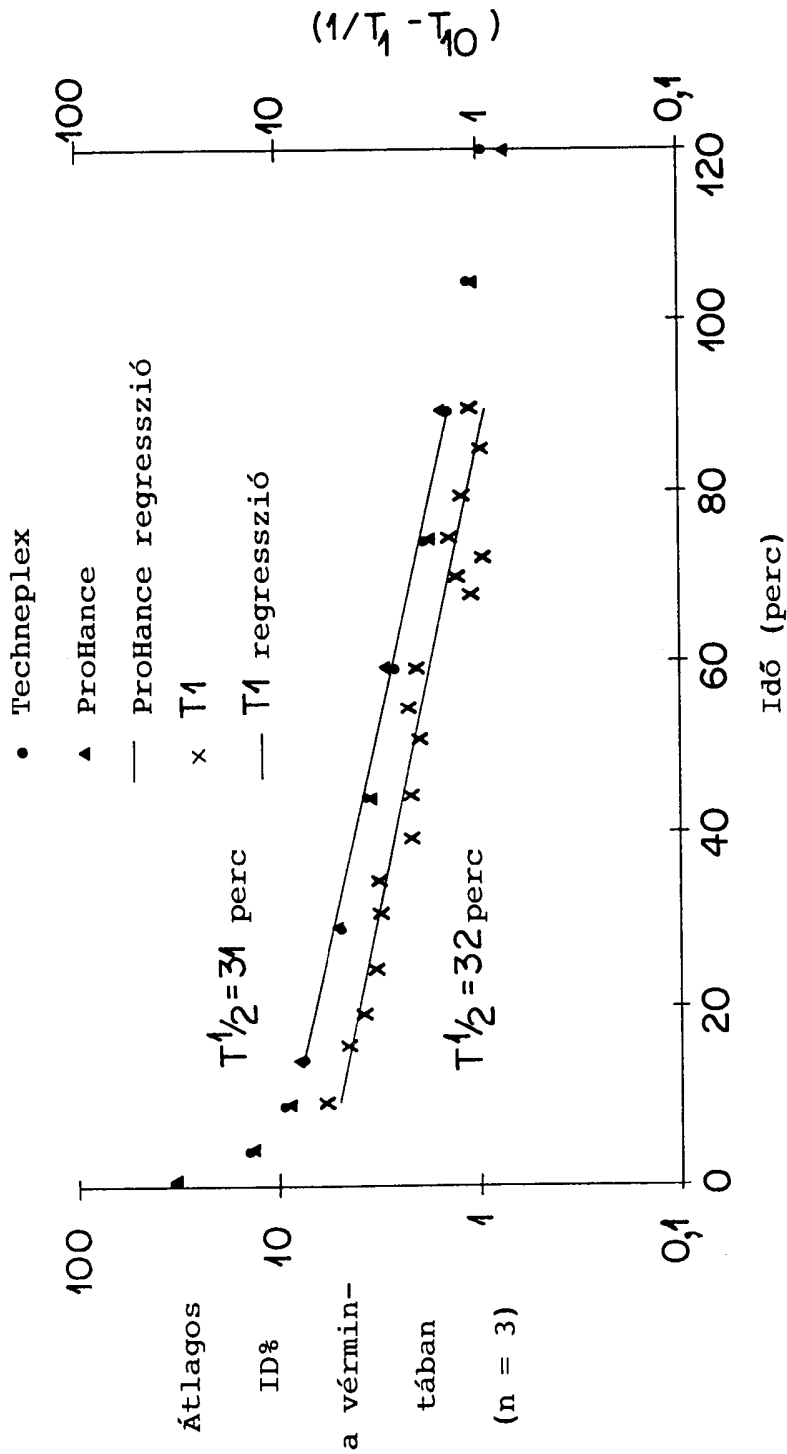


R² = korrelációs koefficiens

SE = standard hiba

1. ÁBRA

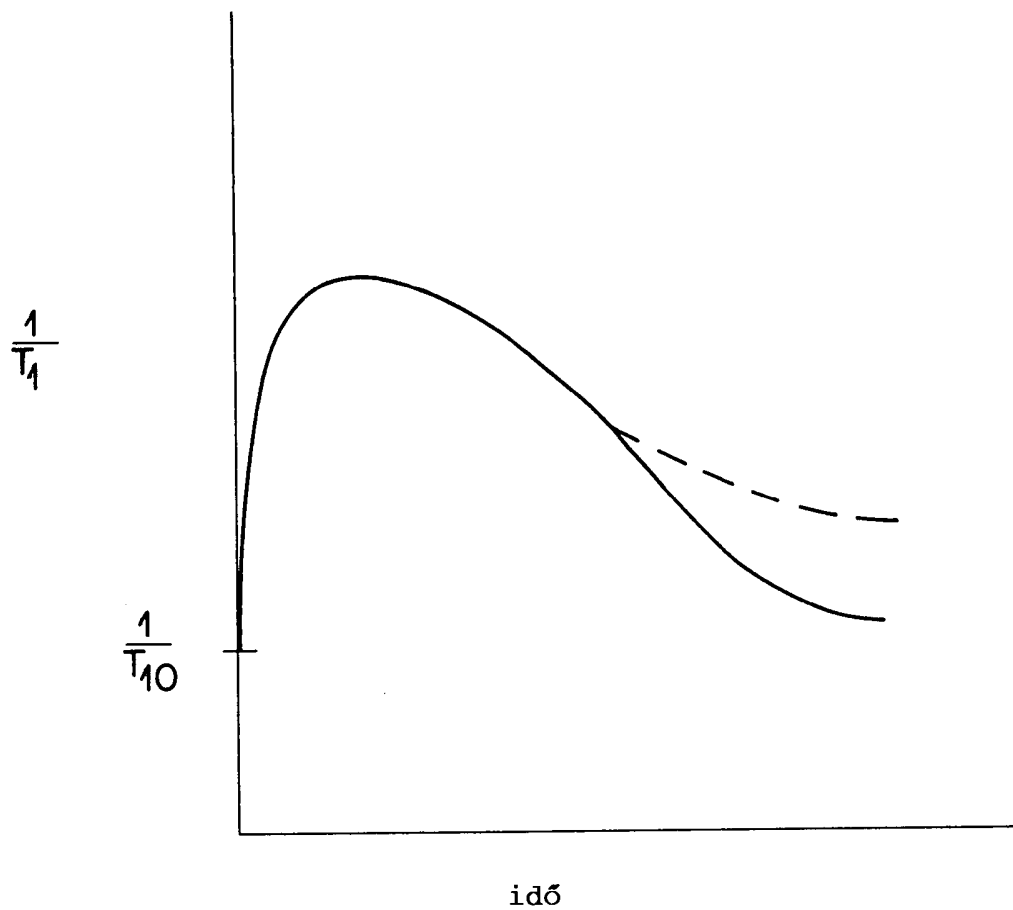
ProHance és Techneplex a patkányvérben és a proton T_1 adatok.



2. ÁBRA

Ráthonyi Zoltán
 Szabóadalmi ügyvivő
 az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
 Szabóadalmi Iroda tagja
 H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
 Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

Bólusz injekció



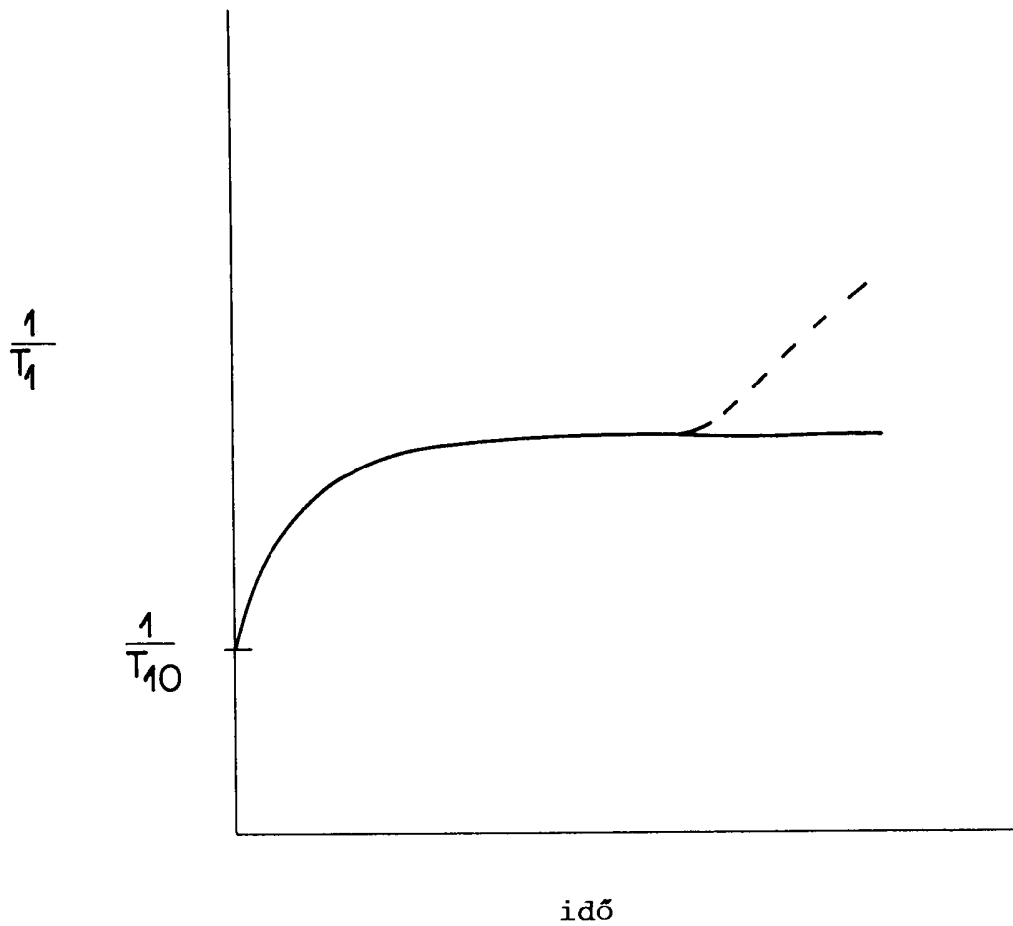
— : normál egyén

----- : vesekárosodás/veseelégtelenség előfordulása

3. ÁBRA

Ráthonyi Zoltán
szabadalmi ügyvéd
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

Folyamatos infúzió



— : normál egyén

----- : vesekárosodás/veseelégtelenség előfordulása

4. ÁBRA