

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 5/055 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480028911.X

[43] 公开日 2006 年 11 月 15 日

[11] 公开号 CN 1863483A

[22] 申请日 2004.9.30

[21] 申请号 200480028911.X

[30] 优先权

[32] 2003.10.3 [33] US [31] 10/679,052

[86] 国际申请 PCT/US2004/032502 2004.9.30

[87] 国际公布 WO2005/032369 英 2005.4.14

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.3

[71] 申请人 E-Z-EM 有限公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 亚奇·B·威廉斯三世

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司
代理人 丁香兰

权利要求书 6 页 说明书 21 页 附图 6 页

[54] 发明名称

用于医疗和诊断程序的对比介质及其使用方法

[57] 摘要

本发明涉及用于医疗或诊断程序或用于治疗用途的具有低浓度的对比剂(活性成分)和/或低亨氏值的对比介质。在一个选择性的实施方式中,所述对比介质包含对比剂,所述对比剂单独存在或与稳定剂或渗透剂进行组合。本发明涉及亨氏值为小于 250 的对比介质。在另外的一个实施方式中,所述对比介质包含对比剂,该对比剂例如为小于 2% w/v 的基于钡的化合物。在另外的一个实施方式中,本发明还涉及用于对个体的解剖学区段进行扩张和成像的制剂和方法。

1. 一种用于对个体的解剖学区段进行成像的对比介质，该对比介质包含对比剂，所述对比介质的亨氏值为约-500~约 250。
- 5 2. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述亨氏值为约 1~约 200。
3. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述亨氏值为约 5~约 45。
4. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述亨氏值为约 15~约 35。
5. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述亨氏值为约 20~约 30。
6. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述对比剂的浓度为小于 2
10 重量%。
7. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述对比剂的浓度为约 0.01%~约 0.8%，所述百分比为重量与体积的百分比。
8. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述对比剂的浓度为约 0.01%~约 0.5%，所述百分比为重量与体积的百分比。
- 15 9. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述对比剂的浓度为约 0.1%~约 0.5%，所述百分比为重量与体积的百分比。
10. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述对比剂的浓度为约 0.01%~约 0.2%，所述百分比为重量与体积的百分比。
11. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述对比剂包含基于钡的化
20 合物。
12. 如权利要求 11 所述的对比介质，其中所述基于钡的化合物是硫酸钡。
13. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述对比剂包含基于碘的化合物。
- 25 14. 如权利要求 1 所述的对比介质，其中所述对比剂包含基于钆的化合物。
15. 如权利要求 1 所述的对比介质，其进一步包含稳定剂。
16. 如权利要求 1 所述的对比介质，其进一步包含渗透剂。
17. 如权利要求 1 所述的对比介质，其进一步包含约 0.005%~约 40%

的稳定剂。

18. 如权利要求 1 所述的对比介质,其进一步包含约 0.05%~约 10% 的黄原胶。

19. 如权利要求 1 所述的对比介质,其进一步包含约 0.005%~约 60% 的渗透剂。

20. 如权利要求 19 所述的对比介质,其中所述渗透剂包含基于糖的化合物。

21. 如权利要求 20 所述的对比介质,其中所述基于糖的化合物包含单糖、二糖或多糖。

22. 如权利要求 21 所述的对比介质,其中所述多糖包含山梨糖醇。

23. 一种用于对个体的解剖学区段进行成像的对比介质,其包含小于 2 重量/体积 %的基于钡的化合物、约 0.05%~约 15%的稳定剂和约 1%~约 25%的渗透剂。

24. 如权利要求 23 所述的对比介质,其中所述稳定剂包含黄原胶, 并且所述渗透剂是山梨糖醇。

25. 如权利要求 23 所述的对比介质,其包含约 0.001%~约 0.5%的基于钡的化合物、约 0.05%~约 1%的黄原胶和约 0.05%~约 5%的山梨糖醇。

26. 如权利要求 23 所述的对比介质,其中所述对比介质被提供在水性悬浮液中。

27. 如权利要求 23 所述的对比介质,其包含约 0.01%~约 30%的稳定剂。

28. 如权利要求 23 所述的对比介质,其中所述对比剂包含基于钡的化合物。

29. 如权利要求 23 所述的对比介质,其包含约 0.05%~约 60%的渗透剂。

30. 如权利要求 23 所述的对比介质,其中所述渗透剂是基于糖的化合物。

31. 如权利要求 30 所述的对比介质,其中所述基于糖的化合物是单

糖、二糖或多糖。

32. 如权利要求 31 所述的对比介质, 其中所述多糖是山梨糖醇。

33. 如权利要求 23 所述的对比介质, 其包含约 0.001%~约 5%的基于钡的化合物、约 0.01%~约 5%的黄原胶和约 1%~约 15%的山梨糖醇。

5 34. 一种进行诊断程序的方法, 该方法包括:

(a) 向个体施用对比介质, 该对比介质包含对比剂, 所述对比介质的亨氏值为约-500~约 250; 和

(b) 在向个体施用所述对比介质的过程中或施用之后, 对所述个体进行医疗或诊断程序。

10 35. 如权利要求 34 所述的方法, 其中所述对比介质的亨氏值为约-500~约 100。

36. 如权利要求 34 所述的方法, 其中所述亨氏值为约 1~约 200。

37. 如权利要求 34 所述的方法, 其中所述亨氏值为约 5~约 45。

38. 如权利要求 34 所述的方法, 其中所述亨氏值为约 15~约 35。

15 39. 如权利要求 34 所述的方法, 其中所述亨氏值为约 20~约 30。

40. 如权利要求 34 所述的方法, 其中所述对比剂的浓度为小于 2 重量%。

41. 如权利要求 34 所述的方法, 其中所述对比剂的浓度为约 0.01%~约 0.8%, 所述百分比为重量与体积的百分比。

20 42. 如权利要求 34 所述的方法, 其中所述对比剂的浓度为约 0.01%~约 0.5%, 所述百分比为重量与体积的百分比。

43. 如权利要求 34 所述的方法, 其中所述对比剂的浓度为约 0.1%~约 0.5%, 所述百分比为重量与体积的百分比。

25 44. 如权利要求 34 所述的方法, 其中所述对比剂的浓度为约 0.01%~约 0.2%, 所述百分比为重量与体积的百分比。

45. 一种对个体的解剖学区段进行成像的方法, 该方法包括以下步骤: (a)施用包含对比剂的对比介质, 该对比介质的亨氏值为约-500~约 250; (b)在向个体施用所述对比介质的过程中或施用之后进行成像程序, 以获得所述个体的解剖学区段的图像; 和(c)生成所述解剖学区段的图像。

46. 如权利要求 45 所述的方法, 其中至少对胃肠道的一部分进行成像。
47. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对小肠进行成像。
48. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对结肠进行成像。
- 5 49. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对胰脏进行成像。
50. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对十二指肠进行成像。
51. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对盲肠进行成像。
52. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对肠进行成像。
53. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对大肠进行成像。
- 10 54. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对空肠进行成像。
55. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对回肠进行成像。
56. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对阑尾进行成像。
57. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对胰脏进行成像。
58. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对十二指肠进行成像。
- 15 59. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对乙状结肠进行成像。
60. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对直肠进行成像。
61. 如权利要求 45 所述的方法, 其中对胃进行成像。
62. 一种在个体中诊断疾病的方法, 该方法包括: (a)向所述个体施用包含对比剂的对比介质, 该对比介质的亨氏值为约-500~约 250; (2)
- 20 进行成像程序以获得个体的解剖学区段的图像; (3)生成所述解剖学区段的图像; 和(4)对所述图像进行评价以诊断疾病的存在。
63. 如权利要求 62 所述的方法, 其中所述疾病选自溃疡、病变和肿瘤。
64. 如权利要求 62 所述的方法, 其中所述疾病是癌症。
- 25 65. 如权利要求 62 所述的方法, 其中所述疾病是炎症性肠病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎或过敏性肠综合征。
66. 如权利要求 62 所述的方法, 其中所述的疾病是胰脏、脾脏、肝脏或胆囊的疾病。
67. 如权利要求 62 所述的方法, 其中所述的疾病是淋巴结疾病。

68. 如权利要求 62 所述的方法, 其中所述的疾病是脉管系统疾病。

69. 一种为医疗或诊断程序而勾勒个体的解剖学区段的管腔的方法, 该方法包括以下步骤: (a)将对比介质提供至个体的解剖学区段的管腔中以有助于勾勒出解剖学区段; 所述对比介质的亨氏值为约-500~约
5 250。

70. 一种为医疗或诊断程序而扩张个体的解剖学区段的方法, 该方法包括以下步骤: (a)将对比介质提供至个体的解剖学区段的管腔中以有助于扩张解剖学区段; 所述对比介质的亨氏值为约-500~约 250。

71. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法, 其中所述的解剖学区段
10 为胃肠道。

72. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法, 其中所述的解剖学区段为小肠。

73. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法, 其中所述的解剖学区段为大肠。

15 74. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法, 其中所述的解剖学区段为结肠。

75. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法, 其中所述的解剖学区段为肠。

20 76. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法, 其中所述对比介质的亨氏值为约-500~约 100。

77. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法, 其中所述亨氏值为约 1~约 200。

78. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法, 其中所述亨氏值为约 5~约 45。

25 79. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法, 其中所述亨氏值为约 15~约 35。

80. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法, 其中所述亨氏值为约 20~约 30。

81. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法, 其中所述对比剂的浓度

为小于 2 重量%。

82. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法，其中所述对比剂的浓度为约 0.01%~约 0.8%，所述百分比为重量与体积的百分比。

83. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法，其中所述对比剂的浓度为约 0.01%~约 0.5%，所述百分比为重量与体积的百分比。

84. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法，其中所述对比剂的浓度为约 0.1%~约 0.5%，所述百分比为重量与体积的百分比。

85. 如权利要求 69~70 任一项所述的方法，其中所述对比剂的浓度为约 0.01%~约 0.2%，所述百分比为重量与体积的百分比。

用于医疗和诊断程序的对比介质及其使用方法

5 与相关申请的相互引用

本申请要求于 2003 年 10 月 3 日提交的序列号为 10/679,052 的美国申请的优先权，在此通过参考的方式引入该申请的全部内容。

技术领域

- 10 本发明涉及具有低浓度对比剂(contrast agent)和/或低亨氏值(Hounsfield value)的制剂，该制剂用于医疗或诊断程序(例如成像或手术)或用于治疗用途。本发明还涉及使用本发明的制剂对解剖学区段进行扩张或成像的方法。在一个选择性的实施方式中，本发明的制剂特别适用于诊断成像程序，所述程序包括但不限于磁共振成像(MR)、计算机断层
- 15 照相术(CT)、超声波(US)、正电子发射断层照相术(PET)和组合方式(例如 CT-PET)，以及适用于其它医疗和治疗用途。

背景技术

- 对比剂可用于诊断成像，这是因为它们使测定位于周围组织环境中的身体的器官或其它结构的定位、大小和特征成为可能。在早先的放射
- 20 照相对比的发展中，研究人员认识到元素的密度作为对比剂的价值。基于钡的化合物尤其是 BaSO_4 ，由于其高原子量和低生产成本而很快变为优选的对比剂。另外，其安全特性加强了这种发展方向。

- 并且，荧光检查成像能够使放射学家们在对比剂通过 GI 道时对它们
- 25 进行监测。这种发展需要在 GI 道各区段使用单独的 BaSO_4 悬浮液。根据所成像的 GI 道部分，开发出了包含硫酸钡的各种对比介质。对于食道，使用浓稠的糊状物来显示食道的运动性并概要地描述胸部的心肌(心脏)和大脉管(大动脉)。这些糊状物的硫酸钡的浓度高(100% w/v(重量/体积))。为了研究胃部，使用硫酸钡浓度为 40% (w/v)~80% (w/v)的介质。在小肠

中，浓度通常稍低于胃部所使用的浓度或与该浓度相同。结肠的单对比研究是通过直肠施用而进行。此处使用浓度为 15% w/v~18% w/v 的硫酸盐来填充和扩张结肠和远端小肠。在二十世纪六七十年代，在 GI 的上部和下部进行了双重对比或空气对比研究。在这些研究中，用于 GI 的上部
5 和下部的硫酸钡浓度分别为 250% w/v 和 100% w/v。

在计算机轴向断层摄影(“CAT”或“CT”)的发展中，放射学家们使用口服的硫酸钡或稀释的碘溶液来区分肠和周围其它组织。由于 CT 的灵敏性，可以使用较低浓度的 BaSO_4 (2.1% w/v)以及稀释的碘溶液。

多检测器螺旋扫描仪的引入提供了改善的质量和图片分辨率。利用
10 螺旋扫描仪，可以使用目前的浓度为 2.1%的硫酸钡来区别 GI 道和周围组织，但不能清楚地区别肠壁和肠管腔。当使用常规的肠标记时，在图像获取相中会丢失邻近的软组织。这是由被称为体积均化(volume averaging)的现象所致。当肠管腔中存在常规使用的不透射线的对比材料时，图像再现中就会丢失肠壁的软组织。

15 当在 CT 和 MR 中将对对比介质浓度较低的本发明制剂例如与盘旋的、螺旋的并且是多检测器螺旋扫描仪(MSMD)一起使用时，可以使器官和其它结构的管腔扩张并清楚可视，例如：

在 CT 中，较新的成像技术可以改善图像的质量并获得所要评价的微小的 HV 差异的图像细节。常规的口服肠标记使成像仪不能利用肠标
20 记和邻近软组织成像的优点。利用常规 CT 所使用的较旧/较高浓度，不能使肠壁可视化。与标记肠管腔的浓对比剂相邻的软组织会导致邻近(软组织)肠壁的成像能力丧失。这非常类似于当光通过空间分散并包括邻近空间时的半影。CT 中高密度的再现在邻近的低密度软组织结构上投射阴影，称为“体积均化”，这一概念可以在包含像素的 CT 图像方面进行类
25 推。每一像素具有基于其所代表的解剖学位置的值，如果该像素是亮的则其较致密并且 HV 高。当你按行排列像素时，就象我们在每个 CT 图像所得到的那样，存在致密像素和较为不致密的像素。当这些邻近的像素的 HV 具有高度差异时，就像我们使用常规 CT 对比剂(250 HV~450 HV)在 GI 道肠壁(45 HV)和管腔中所预计见到的，存在均化效应。肠壁的较

低密度值的像素上升，而较高密度像素的肠管腔对比则稍有下降。净效应是图像中肠壁的损失。

因此，需要具有较低亨氏值和/或较低浓度对比剂的对比介质，以在医疗或诊断程序中对器官或其它结构实现高质量成像或用于治疗用途。

5

发明内容

本发明涉及用于医疗或诊断程序或用于治疗用途的具有低浓度对比剂和/或低亨氏值的对比介质制剂。在一个选择性的实施方式中，所述对比介质包含对比剂，所述对比剂单独存在或与稳定剂或渗透剂进行组合。

10 在一个实施方式中，本发明涉及亨氏值小于 250、优选小于 100 的对比介质。在另外的一个实施方式中，所述对比介质包含例如基于钡的化合物等对比剂。在另外的实施方式中，本发明还涉及用于对个体的解剖学肠区段进行肠标记、肠扩张和成像的制剂和方法。另外，本发明的制剂特别适合与诊断成像程序一起使用，所述程序包括但不限于荧光检查(X-射线)、磁共振成像(MR)、计算机断层照相术(CT)、CT-PET (正电子发射断层照相术)和超声(US)；本发明的制剂还可用于其它医疗和治疗用途。

15

附图说明

- 图 1 显示施用本发明的个体的腹部的 CT 图像。
- 20 图 2 显示施用本发明的个体的腹部的 CT 图像。
- 图 3 显示施用本发明的个体的腹部的 CT 图像。
- 图 4 显示施用本发明的个体的腹部的 MR 图像。
- 图 5 显示 HDPE 容器中本发明介质的 CT 图像。

25 具体实施方式

本发明涉及适用于医疗或诊断程序(例如诊断成像)的对比介质。适用于本文的诊断成像技术包括但不限于 X-射线成像、MR、CT、US、光学成像、SPECT、PET、平板成像、以及使用刚性内窥镜、柔性内窥镜或胶囊内窥镜的检查。CT 和 PET 成像的组合即 CT-PET 也适合与本发明一起

使用。优选地，本文使用的诊断成像技术为 MR、CT、CT-PET 或 US。

本发明的对比制剂可用于身体的任何解剖学结构的诊断成像。在一个实施方式中，本发明特别适用于解剖学区段的诊断成像，所述解剖学区段包括但不限于食道、胃部、GI 道(包括十二指肠、小肠(空肠、回肠、
5 阑尾和盲肠)和大肠(上行肠、肝曲、横结肠、脾曲、下行结肠、乙状结肠和直肠))。另外，本发明特别适合于诸如胰脏、胆囊、脾脏、肝脏、淋巴结、脉管系统以及病态体(例如脓肿)等组织和器官的成像。

A. 制剂

10 更具体地，本发明涉及具有包括正亨氏值或负亨氏值在内的低亨氏值(HV)的对比介质制剂。在一个实施方式中，本发明涉及用于诊断成像的对比介质，该对比介质包含低浓度的对比剂，所述对比剂单独存在或与稳定剂或渗透剂进行组合。

15 1. 对比剂

本发明的对比介质包含下述的任意组合物，其施用至个体后能够影响管腔或组织(例如填充、扩张、标注和/或标记)从而在例如医疗活动中使感兴趣的区域可以与周围组织区别开来。所述医疗活动包括但不限于诊断、手术或治疗程序。

20 本发明的对比介质可以包含一种或多种对比剂，所述对比剂包括但不限于基于钡的化合物(例如硫酸钡)、离子型或非离子型的有机结合的基于碘的化合物或上述化合物的组合。其它试剂可以包括基于钆的化合物(或 MR 成像所使用的任何其它金属元素，包括但不限于 Fe、Dy、Mn)、稳定剂、基于膨润土的化合物或任何其它适当的惰性或不溶性化合物，
25 包括但不限于金属氧化物/硅酸盐/硫酸盐/氢氧化物例如氧化镁乳剂、基于脂肪的化合物、脂质或甘油三酸脂或上述化合物的任意组合。

在本发明中，对比剂的给药可以通过很多不同剂型来施用。对比介质可以采用很多的形式，所述形式包括但不限于液体、悬浮液、糊状物、粉末、浓缩物、用以混和为适当浓度的颗粒化粉末或固体形式。例如对

比介质可以以饮料服用，还可以通过其它方式口服施用或直肠施用。除了口服或直肠途径以外，对比介质可以经皮施用或通过插管法施用。同时，对比介质可以作为悬浮液服用或作为片剂、胶囊或胶囊形片剂吞咽。

在另外选择性的实施方式中，在医疗活动之前或活动过程中对个体施用的对比剂(活性成分)的总量可以为至少约 0.01 g、0.025 g、0.05 g、0.075 g、0.1 g、0.5 g、1 g、5 g、10 g、20 g、30 g、50 g、70 g、100 g、120 g、150 g、180 g、200 g、300 g、350 g、400 g、450 g、500 g、550 g 或 600 g 或更多。优选范围为约 1 g~约 3 g，更优选为约 2 g~约 2.5 g。

对比剂可以提供在以下体积的对比介质中：约 10 ml~约 10 L、或约 100 ml~约 5 L、或约 200 ml、250 ml、300 ml、350 ml、400 ml、450 ml、500 ml、550 ml、600 ml、650 ml、700 ml、750 ml、800 ml、850 ml、900 ml、1 L、1.5 L、2 L、2.5 L、3 L、3.5 L、4 L 或 4.5 L。

对比介质可以以单剂量施用或可以分成多剂量施用。例如，如果对比介质为 2 L，那么患者可以在程序前约 2 小时服用 1 L，在程序前约 1 小时服用剩下的 1 L。另一个方法是让患者每 5 分钟服用 150 ml，直到服用特定程序所需的总量。

2. 对比剂的浓度

在一个选择性的实施方式中，本发明的对比介质可以包含任意适当量的对比剂，只要包含单独对比剂或包含对比剂和其它赋形剂的对比介质的 HV 值小于 250。

在一个选择性的实施方式中，本发明的对比介质可以包含小于 1 重量%的基于钡的化合物。在另外的替代实施方式中，本发明可以包含约 0.001%~约 0.8%的基于钡的化合物，优选为约 0.01%~约 0.5%，更优选为约 0.1%或约 0.5%。可适合于本发明的基于钡的化合物的其它浓度包括 0.02 重量%、0.03 重量%、0.04 重量%、0.06 重量%、0.07 重量%、0.08 重量%、0.09 重量%、0.11 重量%、0.15 重量%、0.2 重量%、0.25 重量%、0.30 重量%、0.35 重量%、0.40 重量%、0.45 重量%、0.50 重量%、0.55 重量%、0.60 重量%、0.65 重量%、0.70 重量%、0.75 重量%、0.80

重量%、0.90 重量%或 0.95 重量%。优选的基于钡的化合物为硫酸钡。

在一个选择性的实施方式中，本发明的对比介质可以包含小于 1 重量%的对比剂。在另一个选择性的实施方式中，本发明可以包含约 0.001%~约 0.8%的基于碘的化合物，优选约 0.01%~约 0.5%，更优选为约 0.1%或约 0.05%，最优选为约 0.1%的基于碘的化合物。可适合于本发明的基于碘的化合物的其它浓度包括 0.02 重量%、0.03 重量%、0.04 重量%、0.06 重量%、0.07 重量%、0.08 重量%、0.09 重量%、0.11 重量%、0.15 重量%、0.20 重量%、0.25 重量%、0.30 重量%、0.35 重量%、0.40 重量%、0.45 重量%、0.50 重量%、0.55 重量%、0.60 重量%、0.65 重量%、0.70 重量%、0.75 重量%、0.80 重量%、0.90 重量%或 0.95 重量%。

在一个选择性的实施方式中，本发明的对比介质可以包含小于 1 重量%的对比剂。在另一个选择性的实施方式中，本发明可以包含约 0.001%~约 0.8%的基于钆的化合物，优选为约 0.01%~约 0.5%，更优选为约 0.1%或约 0.05%，最优选为约 0.1%的基于钆的化合物。可适合于本发明的基于钆的化合物的其它浓度包括 0.02 重量%、0.03 重量%、0.04 重量%、0.06 重量%、0.07 重量%、0.08 重量%、0.09 重量%、0.11 重量%、0.15 重量%、0.20 重量%、0.25 重量%、0.30 重量%、0.35 重量%、0.40 重量%、0.45 重量%、0.50 重量%、0.55 重量%、0.60 重量%、0.65 重量%、0.70 重量%、0.75 重量%、0.80 重量%、0.90 重量%或 0.95 重量%。

3. 对比介质的亨氏值

对比介质的 HV 可以采用本领域公知的程序通过 CT 进行测定。如本文所使用的，亨氏单位 (Hounsfield unit) 或亨氏值 ("HV") 是 CT 扫描中所使用的 X-射线衰减的单位。在刻度尺上赋予各像素一个 HV 值，其中空气 = -1000、水 = 0、密质骨 = 1000。在本发明中，对比介质(包括赋形剂,如果有)的 HV 可以通过将其置于 HDPE 容器中并将该容器置于 CT 扫描仪(例如，西门子 4 通道扫描仪)中来测定以测定所述制剂的 HV。所述容器可以包括在医疗工业中所使用的用于包装 CT 中所用的非放射性

口服对比剂的任意已知的 HDPE。

适合于实施本发明的装置的例子包括但不限于具有多检测器/多层
面性能的盘旋/螺旋 CT 扫描仪。其它装置包括但不限于 GE: CT: 光速
系列(LightSpeed Series)和高速(HiSpeed) MR: Signa Excite 系列 CT/PET:
5 Discovery 系列 Philips: CT: Mx8000 系列 MR: Intera 系列 CT/PET: Gemini
Siemens: CT: Somatom MRT: Magnetom CT/PET: biograph Toshiba:
CT; Aquilion Steion Multi MR: Ultra, Excelart 和平板(其允许同时在大
范围内获得大量的数据)。

在一个选择性的实施方式中, 本发明的对比介质包含 HV 值为约
10 -500~约 250 的对比剂。在另一个实施方式中, HV 值可以为约-100~约
100, 优选为约 15~35, 更优选为约 20~30。在另一个实施方式中, HV
值可以为-500~0 HV, 更优选为小于 0。当用本发明来扩张 GI 道时, HV
值在较低范围内则可以区分 GI 管腔和周围器官。

其它适当的 HV 范围包括约: -500~400、-400~-300、-300~200、
15 -200~100、-100~0、0~5、5~10、10~15、15~20、20~25、25~30、
30~35、35~40、40~45、45~50、55~60、60~65、65~70、75~80、
80~85、85~90、90~95、95~100、100~110、110~120、130~140、
140~150、150~160、160~170、170~180、180~190、190~200、210~
220、220~230、240~250。

20

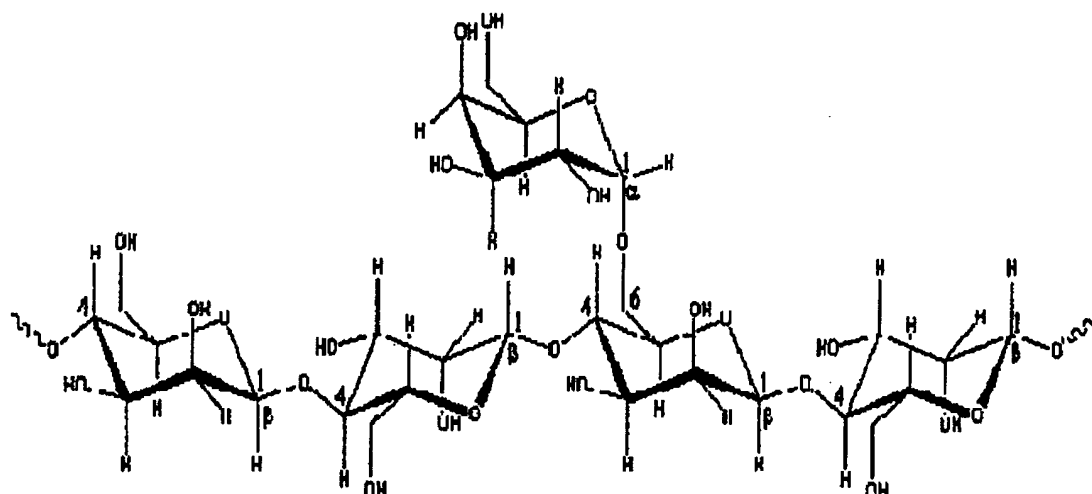
4. 稳定剂

在一个选择性的实施方式中, 本发明的对比介质包含稳定剂。所述
试剂可以包括调节物质粘度的任意化合物(例如悬浮剂), 所述物质包括任
意流体、半流体或固体。本文所用的适当的稳定剂可以包括但不限于纤
25 维素、明胶、天然水胶体、膨润土、刺槐豆胶或可适当调节物质的粘度
以利于成像过程的任意化合物。

适合于本发明制剂的水胶体包括但不限于: (1)天然海藻提取物, 例
如角叉胶、藻酸盐、琼脂、琼脂糖、fucellan 和黄原胶; (2)天然籽胶, 例
如瓜尔胶、刺槐豆胶、刺云实胶、罗望子胶和亚麻籽胶 (psillium gum);

(3)天然植物渗出物，阿拉伯树胶、黄芪胶、刺梧桐树胶和哥地胶；(4)天然水果提取物，例如低甲氧基果胶和高甲氧基果胶；(5)天然的和纯化的粘土，例如膨润土和维格姆(veegum)，以改变粘度和降低信噪比，从而改善 MR 成像的性能。

- 5 在一个选择性的实施方式中，稳定剂是天然籽胶，以及更优选为刺槐豆胶。刺槐豆胶的化学结构为：



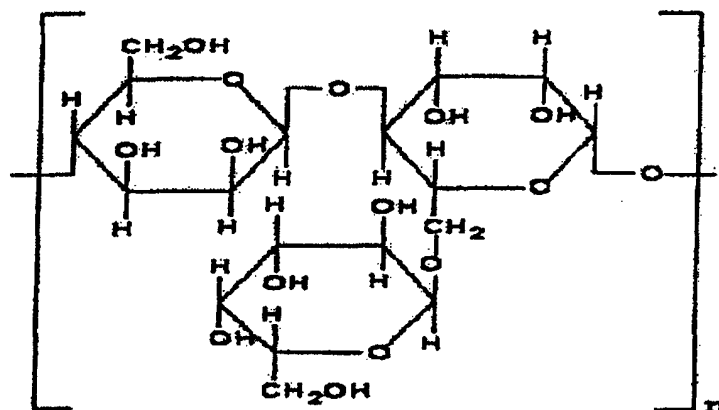
- 在一个实施方式中，本发明涉及在水性溶液中包含约 0.001 重量%～
10 约 70 重量%的稳定剂，或约 0.05 重量%～约 25 重量%的稳定剂，或约
0.1%～约 10%的稳定剂的制剂。在另一个实施方式中，本发明涉及在水
性溶液中包含约 0.01 重量%、0.02 重量%、0.03 重量%、0.04 重量%、0.05
重量%、0.06 重量%、0.07 重量%、0.08 重量%、0.09 重量%、0.1 重量%、
0.2 重量%、0.3 重量%、0.4 重量%、0.5 重量%、0.6 重量%、0.7 重量%、
15 0.8 重量%、0.9 重量%或 1 重量%的稳定剂的制剂。优选地，对比剂为包
含约 0.01 重量%～约 1.0 重量%的制剂。

5. 渗透剂

- 在一个选择性的实施方式中，本发明的对比介质包含渗透剂，适合
20 于本文使用的所述试剂包括有助于流体从机体转移到解剖学区段并至少
基本抑制解剖学区段中的流体被身体重新吸收的任何化合物。已发现当
组合使用时，稳定剂和渗透剂协同作用，形成用于医疗诊断程序(例如诊

断成像)的改善的制剂。据信渗透剂有助于适量流体转移到感兴趣的解剖学区段中，而稳定剂和渗透剂使足量的流体保留在感兴趣的解剖学感兴趣区段中。因此，解剖学区段充分地扩展或扩张以进行诊断成像，从而当对解剖学区段进行成像时，在所得的诊断图像上其得以充分的显示。

- 5 适用于本发明的渗透剂包括但不限于基于糖的化合物。本文使用的基于糖的化合物包括但不限于单糖、二糖和多糖，其包括蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露醇、甘露糖、半乳糖、己醛糖、阿卓糖、塔罗糖、山梨糖醇、木糖醇、乳糖、非离子籽多糖、在每个甘露糖上以一个半乳糖单元进行支化而集聚的直链甘露聚糖、 β -D-man、 α -D-gal、D-glcA、D-gal A、L-gul、
10 β -D-man、 α -D-gal (4:1)、D-葡萄糖醛酸、D-半乳糖醛酸和 L-葡萄糖醛酸。适当的多糖的化学结构如下所示。



- 15 优选地，渗透剂是山梨糖醇。据信山梨糖醇的基本化学结构防止流体的肠内吸收。因此，例如，山梨糖醇的固有渗透特导致解剖学区段(例如 GI 道)的扩张加强。

- 本发明的制剂可以包含约 0.005 重量%~约 70 重量%的渗透剂，或约 0.1 重量%~约 45 重量%的渗透剂，或约 1 重量%、2 重量%、3 重量%、4 重量%、5 重量%、6 重量%、7 重量%、8 重量%、9 重量%或 10
20 重量%的渗透剂。在一个实施方式中，所述制剂包含约 1 重量%~约 4 重量%的渗透剂，优选为多糖，或更优选在水溶液中为约 2%的山梨糖醇。

B. 本发明的对比介质的示例性应用

在一个选择性的实施方式中，本发明的制剂适于制备医疗活动的单独制剂或与所述医疗活动同时应用。另外，本发明的对比介质在医疗活动中提供改善的标记和器官区分。例如，在一个实施方式中，图像具有

5 足够的清晰度使得计算机可以定义出用本发明的对比介质进行了扩张的肠壁、软组织和肠管腔之间的差异。另外，本对比介质具有足够的标记性能使其能够同时对脉管系统进行成像。

在一个实施方式中，当将本发明的对比介质施用于个体时，其能够区别出用低浓度对比剂进行扩张的软组织和肠管腔。本对比介质可以如

10 其前辈在以往的 CT 技术中那样对管腔进行标记，不仅如此，其还能够对例如肠标记、囊状损伤、淋巴结和肠管腔进行区分，或者对具有不同 HV 值的任何其它解剖学区段进行区分。参见表 1。

表 1

组织	标准值(HV)	范围(HV)	流体	标准值(HV)
骨(密质)	>250		血液(凝块)	80±10
骨(疏松)	130±100		血液(静脉全血)	55±5
甲状腺	70±10		血浆	27±2
肝脏	65±5	45~75	渗出物(大于 30 g 蛋白/l)	>18±2
肌肉	45±5	35~50	漏出物(大于 30 g 蛋白/l)	<18±2
脾脏	45±5	35~55	林格氏溶液	12±2
淋巴瘤	45±5	40~60		
胰脏	40±10	25~55		
肾脏	30±10	20~40		
脂肪组织	-90±10	-80~(-110)		

当进行脉管研究时，还认识到本发明的另外的价值。因此，在本发明的一个选择性的实施方式中，本发明涉及使用本文所述的对比介质对个体进行脉管研究的方法。所述方法包含通过将本发明的对比介质施用于个体而扩张该个体的肠的步骤。所述方法还包含通过静脉内(IV)施用本发明来增强脉管系统的步骤。通过使肠扩张并相对于例如其它腹部结构进行鉴定，可以用盘旋/螺旋或多检测器 CT 扫描仪对腹部进行扫描，产生下述的数据集，该数据集将构建所扫描的区域的完整量呈递的数据集。在一个实施方式中，采用本发明的制剂可以对所有器官和脉管独立地或一起作为完整数据集进行观察。采用这些制剂可以在观察静脉增强脉管系统的同时区别管腔与肠壁。

在一个选择性的实施方式中，本发明涉及采用本发明的制剂进行 CTA 的方法。目前在 CT 血管造影(CTA)过程中，常规口服对比剂影响图像的构建。CTA 过程通过将水溶性碘化对比剂注射到脉管系统中来进行。所述对比加强了腹部的脉管结构。该过程提高了动脉和静脉结构的 HV。通过选择对比剂注射的时机以及腹部扫描的时机可以捕获动脉相或静脉相中的 IV 对比。在这些过程中，常规口服对比剂会干扰成像。

常规口服对比剂的 HV 将与 IV 对比进行竞争而产生使脉管结构模糊的图像，并使得所构建的脉管结构图像不完整，或掩盖了肠壁脉管或邻近的脉管结构。当采用最大强度像素(MIP)时这种情况就会发生。目前，专门的软件将从腹部数据集之中移出和重建所有的 MIP 像素。如果使用 IV 对比，腹部的脉管变强，这些结构在图像中变成高密像素。这些像素可以为腹部脉管结构提供完整的 3D 图像。如果还使用常规的口服对比，GI 道管腔的像素强度会与脉管像素竞争。由于管腔中的一些像素有可能强于一些更小的脉管和像素强度较低的脉管，因此这会导致一些脉管结构的丢失。采用本发明则可允许进行 MIP 研究以及其它的显示技术，从而可在同一测试中显示出脉管系统并对肠进行标记。因此，由于具有可见到所有腹部和脉管结构的能力，因而可以有助于对腹部和骨盆的疾病进行全面了解。

在另一个选择性的实施方式中，本发明涉及产生低于未增强肠壁但

高于水的范围的 HV 值。放射学家们过去使用含有水和脂肪的产品来获得负的 HV 值。在一个实施方式中, 通过将本发明的制剂停留在 HV 的正侧而提供不同的手段。采用本发明制剂可以如硫酸钡和碘始终进行的那样对肠的管腔进行标记。但是, 采用本制剂, 标记停留在未增强肠壁

5 的 HV 以下。因此低亨氏值的本发明在需要采用 IV 对比剂对解剖学区段(例如肠壁)进行增强的任何测试过程中会变得有利。当采用 IV 对比剂时, 由于常规肠标记(例如钡或碘)的密度与 IV 对比剂过于类似, 因而在一起使用时(即 IV 对比剂同时口服钡或碘)会掩盖解剖学构造或产生假象, 因此不能使用常规肠标记。

10 在一个选择性的实施方式中, 将本发明的对比介质施用于个体。在一个实施方式中, 本制剂的 HV 值将降到用 IV 对比剂增强的肠壁的范围以下, 使其在以 IV 对比剂增强之前和之后都对 GI 道进行标记。在一个实施方式中, 利用 IV 对比剂对肠壁进行增强, 使其 HV 提高到 60~90 或更高。当本制剂存在于管腔中时, 管腔的强度(22 HV)和经增强的肠壁

15 的强度(90+ HV)之间的差异将是明显的。未增强的肠壁处于 45 HV 的范围, 而采用 IV 对比剂增强的肠壁可以超过 100 HV。同时, 为了同时诊断 GI 道、其它器官和脉管系统, 可以对肠进行标记。这在以前采用正对比介质的情况下还未曾在 GI 道中实现过。因此, 在一个实施方式中, 本发明涉及使用本发明对比介质对肠进行标记的方法, 通过该标记可以将肠

20 和周围结构进行区别, 并可同时获得另外的诊断评价, 该诊断评价是在采用或不采用 IV 对比剂对其它解剖学区段进行增强的情况下进行的。在一个选择性的实施方式中, 可以使用盘旋/螺旋或 MSMD CT 扫描仪实施上述程序。

在另一个选择性的实施方式中, 本对比介质在对比剂(例如钡颗粒)

25 上可以具有经修饰的(modified)电荷, 以将它们吸引到肠壁上, 导致用管腔中的较低浓度的对比剂对管腔进行扩张。将含有较高浓度的活性成分的稍高的涂膜留在粘膜表面, 这可以提高图像的质量。

在一个选择性的实施方式中, 本发明涉及降低 MR 中信噪比的方法。该方法包含在 MR 程序之前或在 MR 过程中将本对比介质施用于个体的

步骤。在一个实施方式中，例如在添加或不添加诸如膨润土等所述添加剂的情况下，本对比介质将形成较黑(即，空的，没有信号或低信号)的图像。管腔和未增强的肠壁之间的这一附加的对比差异使得可以在以 IV 对比进行增强之前或之后来标记 GI 道。肠壁将采用可提高信噪比的 IV 对比来进行增强。在一个实施方式中，该增强使肠壁变得明亮。当采用 MR 并在管腔(例如)中使用添加或未添加膨润土的本发明制剂时，来自管腔(较黑，空的，无信号或低信号)和增强的肠壁(其表现为较亮、白色，信噪比上升)之间的对比差异是明显的。而且，可以为同时诊断 GI 道、其它器官和脉管系统目的而对肠进行标记。

10 在一个实施方式中，本发明的制剂可以在对 GI 道或任何邻近器官例如肝脏、脾脏、胰脏、肾脏、淋巴结等进行成像指导的活检之前施用于个体。肠壁和管腔的清晰可视化的额外作用是可以更精确地了解肠的位置，从而可使活检针更精确地进行定位。从而当对位于腹部或骨盆的组织进行活检时，可以避免刺到肠环，而肠环在其它情况下将不容易可视化。

15 在另一个实施方式中，本发明的制剂可以用来稳定个体的 GI 道，以便获得脉管构造系统或淋巴结或其他解剖学结构的诊断图像。除此之外，在 PET 或 CT-PET 过程中减少 GI 道运动的能力可以使得 CT 和 PET 数据集的共同记录得到改善。因此，在一个实施方式中，本发明涉及例如在手术或诊断程序过程中稳定个体的 GI 道的方法。所述方法包括以下步骤：(1)在诊断或医疗程序之前或程序中对个体施用本对比介质，以稳定个体的 GI 道；和(2)进行诊断或医疗程序。

20 在另一个实施方式中，本发明进一步涉及用于在诊断图像上勾勒 GI 道的解剖学区段的管腔或壁的制剂。该诊断图像为例如解剖学区段的二维或三维或立体或表面呈递的图像。因此，在一个实施方式中，本发明涉及勾勒个体的 GI 道的解剖学区段的管腔或壁的方法。所述方法包括以下步骤：(1)在诊断程序之前或过程中对个体施用本对比介质；(2)进行诊断程序；和(3)生成勾勒出解剖学区段的管腔或壁的图像。

在另一个选择性的实施方式中，相对于用于扩张、勾勒或标记 GI

道的解剖学区段或任何其它解剖学区段的常规对比剂或制剂，本发明的制剂代表着进步。例如，扩张小肠的常规技术是通过插管法施用甲基纤维素水溶液，这是一种不舒适的侵入性程序。然而，本发明制剂可以通过口服施用。因此，本发明制剂是非侵入性的，并且作为非侵入性技术
5 还可以保持诊断成像的完整性。同时，当口服施用时，本发明制剂相对于常规对比剂提高了患者的舒服感和顺应性。

本发明对比介质的低 HV 值使其在 CT、CT 血管造影术、CT-PET、PET、MR、荧光检查和 US 中得到普遍接受。例如，对比剂的通用性用途使得患者可以从一种成像形式转移到另一个成像形式而在程序之间却没有延迟。在一个实施方式中，该对比剂的多形式用途使得在 GI 道中携
10 带有本发明的个体可以由一种成像形式进行成像并可被带到另一种成像形式以进行另外的成像。这里，患者只需准备一次，并且在成像程序之前或该过程中，可以通过将本介质施用于个体而使用不同的成像形式。

在一个实施方式中，本发明涉及对个体的小肠进行成像的方法，该方法包括施用本文所公开的制剂并使用 MR、CT、US、PET 或 CT-PET 以获得小肠的可视图像。适用于本文的其它解剖学区段包括但不限于食道、胃和 GI 道(包括十二指肠、空肠、回肠、阑尾、结肠、大肠、盲肠、上行肠、肝曲、横结肠、脾曲、下行结肠、乙状结肠、直肠、胰脏、胆
15 囊和阑尾)。也可以对另外的邻近的正常和病理结构例如脾脏、肝脏、淋巴结、脉管结构和脓肿等进行成像。
20

在一个选择性的实施方式中，本发明涉及在个体中诊断疾病的方法，该方法包括对患者施用本发明制剂。在一个实施方式中，所述方法进一步包括获得解剖学区段的图像，并使用该图像来对所述疾病进行诊断。在一个选择性的实施方式中，本发明涉及在患者中诊断疾病的方法，该方法包括以下步骤：(1)对个体施用包含本发明的制剂；(2)采用 MR、CT、CT-PET、PET 获得解剖学区段的图像，(3)使用所述图像来诊断或帮助诊断疾病，和选择性地(4)通过使用正 IV 剂来增强肠壁，采用本发明对肠进行填充、标记和扩张，用前述所有施用途径产生双重对比效果，从而获得图像。
25

在另外的替代实施方式中，本发明涉及诊断疾病的方法，所述疾病包括但不限于 GI 道疾病、溃疡、病变 (lesion)、间歇性或固定性狭窄以及 GI 道或胃部肿瘤、炎症性肠病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、过敏性肠综合征和癌症(所述癌症包括但不限于小肠癌、肛门癌、胃癌、结肠癌、肝癌、胰脏癌)、以及脾脏、肝脏、淋巴结和脉管结构的脓肿、溃疡和失调。

在另一个实施方式中，本发明涉及在介入程序中提高图像质量的方法，所述介入程序为在 GI 道内放置脉管支架或管腔内支架的介入程序以及其它常规的肝胆管、胰脏和肾脏的介入程序。在一个实施方式中，所述方法包括以下步骤：(1)对个体施用本对比介质；(2)进行一种或多种需要在 GI 道内放置脉管支架或管腔支架的介入程序；和(3)在所述程序中生成诊断图像。优选地，所述图像是使用 MR、CT 或 CT-PET 数据产生的立体或表面呈递的或这两者的组合的二维或三维图像。

在另一个实施方式中，本发明涉及在介入、手术、放射疗法、脉管或胃肠道支架安置、肠镜检查或腹管腔镜检查之前提高对所扩张的肠的确切位置进行分辨的准确性的方法。

在一个实施方式中，所述方法包括以下步骤：(1)对个体施用本对比介质；(2) 在一个或多个程序之前生成诊断图像以确定所扩张的肠的位置，所述程序包括但不限于介入、手术、放射疗法、脉管或胃肠支架安置、肠镜检查或腹管腔镜；和(3)进行所述程序。

在治疗处理过程中或计划进行所述处理的过程中，可以将本制剂施用于个体以对 GI 道进行标记。在这里，GI 道的溃疡、病变或肿瘤、GI 道的出血、炎症性肠病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎或过敏性肠综合征可以通过利用本文所讨论的一种或多种成像方式进行成像。

在进行 CT 结肠摄影术时，可将本发明用作小肠对比剂标记。其目的是在 CT 结肠摄影过程中通过采用施用能够防止 CO₂ 和室内空气可能倒流入小肠的对比剂填充所述管腔而形成机械抗性。这一技术同时还可以使人们获得高质量的小肠检测，并且在 CT 或 MR 结肠摄影过程中具有相同的曝光。另外，利用该原理可以防止 CO₂ 或室内空气倒流入小肠

中，使结肠的扩张优化。因此，本发明涉及在进行 CT 结肠摄影术时对小肠进行标记，其包括在 CT 结肠摄影术程序之前或在该过程中对个体施用本对比介质的步骤，然后产生感兴趣的解剖学区段的图像。

本发明的对比介质包含浓度低于那些常规介质的对比剂。对比剂中
5 “活性成分”的低浓度提供了多个优点，最为突出的是，其有效地降低了过敏反应或其它不利反应的风险。

实施例

以下所包括的实施例仅为说明目的，而不是为了将本发明范围限定
10 于例如任何的具体步骤或成分的范围。

实施例 1

表 2

成分	A 制剂 % w/v	B 制剂 % w/v	C 制剂 % w/v	D 制剂 % w/v	成分的功能
硫酸钡 USP, EP	0.0000	0.1000	0.0500	0.0500	放射线自显影 对比剂
黄原胶, NF	0.5226	0.1828	0.5226	0.1830	悬浮液稳定剂
山梨糖醇溶液 70%, USP	3.7616	2.8571	2.0000	2.0000	渗透调节剂
粘度	719 cps	128 cps	860 cps	140 cps	
密度	1.0100 g/ml	1.0100 g/ml	1.006 g/ml	1.005 ag/ml	
pH	4.95	4.95	5	5	
山梨酸钾, NF	0.2090				防腐剂
苯甲酸钠, NF	0.0433				
苯甲酸, USP/BP	0.0696				
西甲硅油乳 液, USP	0.5226				消泡剂
柠檬酸, USP	0.0028				pH 调节剂
柠檬酸钠, USP	0.0076				
调味剂&人造 甜味剂	0.4309				调味品
纯化水 USP	适量, 以达到 100% 体积				稀释剂

制剂 A~D 的制备如下：将粉末形式的黄原胶加入水中。在整个制造过程中，该悬浮剂的温度一直保持在 60℃~65℃。其他成分的添加如下：西甲硅油-水预混料；防腐剂：山梨酸钾、苯甲酸钠和苯甲酸；pH 调节剂：柠檬酸钠和柠檬酸；硫酸钡分散体 USP；余下成分按以下顺序添加：70%的山梨糖醇溶液、糖精钠、调味剂；用纯化水补至 100%体积。

各制剂之间的差异包括：(1)制造工艺所使用的装置不同；和(2)成分的浓度不同。例如，制剂 A 和 B 为 7000 ml 的实验室批量。这些批量在玻璃烧杯中制造。该制剂在快速搅拌下制备。手动检测产物的制造温度，并利用 60℃~65℃的水浴保持该温度。

制剂 C 和 D 在汉密尔顿壶(Hamilton kettle)中制造，所述汉密尔顿壶由不锈钢制成，并具有 200 加仑的容量。Quadro Ytron 搅拌器、旁扫(side sweep)搅拌器、辅助搅拌器用于搅动汉密尔顿壶。各搅拌器的搅拌速度是可变的，可以用速度可调驱动装置进行控制。通过控制流入冷却壳的水/蒸汽流而以手动方式将温度控制在 60℃~65℃。制剂 C 和 D 的制造工艺自始至终一直使用 Quadro 涡轮搅拌和旁扫搅拌。辅助搅拌从硫酸钡添加开始并在第二次添加黄原胶粉末之后结束。

制剂 A~D 之间的其他差异是硫酸钡、黄原胶和山梨糖醇的浓度。制剂 A 的制造不采用硫酸钡，而制剂 B 的批量则采用 0.1 w/v% 的硫酸钡。制剂 C 和 D 的制造采用 0.05 w/v % 的硫酸钡。

制剂 A 和 C 的制造采用在目前香蕉奶昔配方 (banana smoothie formula) 中的常规浓度的黄原胶(0.5226 w/v%)，而制剂 B 和 D 的制造则采用在目前香蕉奶昔配方中的常规浓度的 35% 的黄原胶(0.1830 w/v%)。不同浓度的黄原胶可以提供约 720 cps (厘泊)和 130 cps 的高和低粘度的溶液。

制剂 A 的制造中采用 3.7616 w/v% 的山梨糖醇溶液 70%，该浓度与在香蕉奶昔制剂中的浓度相同。制剂 B 的制造采用 2.8571 w/v% 的山梨糖醇溶液 70%。这一浓度代表 2 w/v% 的 100% 的山梨糖醇。制剂 B 的制造采用 2 w/v% 的山梨糖醇溶液 70%。

实施例 2

根据实施例 1 所描述的步骤制备具有下列组成的对比介质。

表 3

	描述	量%
1	纯化水 USP	66.6700
2	黄原胶 NF/EP/BP	0.0914
3	西甲硅油乳液 30% USP	0.0673
4	纯化水 USP	0.0716
5	山梨酸钾 NF	0.2090
6	苯甲酸钠 NF	0.0433
7	苯甲酸 USP/BP	0.0696
8	柠檬酸钠二水合物 USP/EURPH	0.0076
9	柠檬酸酐 (CITRIC ACID ANH) (PWD) USP	0.0028
10	纯化水 USP	0.5556
11	硫酸钡 HN USP	0.1000
12	黄原胶 NF/EP/BP	0.0914
13	西甲硅油乳液 30% \$ USP	0.4553
14	纯化水 USP	0.4840
15	山梨糖醇溶液 70% USP	2.8571
16	糖精钠 USP/EP/BP	0.0109
17	SAV BLEUET W390007F MFR	0.1500
18	纯化水 USP	适量

5 实施例 3

使用西门子(Seimens)4 通道扫描仪测定本对比介质的 HV 值。所评价的制剂为:

1. 0.05% w/v 硫酸钡, 860 cps, 2%山梨糖醇(制剂 C)
2. 0.05% w/v 硫酸钡, 140 cps, 2%山梨糖醇(制剂 D)

3. 没有硫酸钡, 719 cps, 2%山梨糖醇(制剂 B)
4. 0.1% w/v 硫酸钡, 128 cps, 2%山梨糖醇(制剂 A)

将对比介质置于 500 ml 的 HDPE 容器中, 然后放在 CT 扫描仪中进行测量。容器按图 5 所示的方式排列。将数个螺旋层面穿过 HDPE 容器

5 以确定制剂的 HV 值。结果如下:

1. 0.05% w/v 硫酸钡, 860 cps, 2%山梨糖醇(制剂 C)
 1. 平均/SD (标准差) 16.9/7.8 HV
 2. 平均/SD 16.0/7.8 HV
 3. 平均/SD 17.2/6.5 HV
- 10 2. 0.05% w/v 硫酸钡, 140 cps, 2%山梨糖醇(制剂 D)
 1. 平均/SD 12.5/6.8 HV
 2. 平均/SD 14.8/6.8 HV
 3. 平均/SD 14.2/7.9 HV
- 15 3. 没有硫酸钡, 719 cps, 2%山梨糖醇(制剂 B)
 1. 平均/SD 12.3/8.6 HV
 2. 平均/SD 6.9/6.4 HV
 3. 平均/SD 7.2/7.5 HV
4. 0.1% w/v 硫酸钡, 128 cps, 2%山梨糖醇(制剂 A)
 1. 平均/SD 23.5/6.2 HV
 - 20 2. 平均/SD 22.2/7.0 HV
 3. 平均/SD 26.0/7.1 HV
5. 内含钡(E-Z-EM 的香蕉奶昔)的结肠区域的 ROI 平均/SD 313.2/13.8 HV。

25 这一测试证明, 由于 0.1% w/v 硫酸钡浓度与基质和 0.5% BaSO₄ 制剂的 HV 具有明显的差异, 因此该浓度是优选的。对于低粘度的 0.1% 制剂, 该值约为 23.9 HV, 该值与优选目标即 20 HV~30 HV 的范围相吻合。

0.1% w/v BaSO₄ 在多检测器扫描仪中可对管腔/肠壁进行标记, 同时保留了未对肠管腔进行增强时的对比分辨率。当未采用 IV 对比剂而对腹部、骨盆进行研究时, 0.1% w/v BaSO₄ 在对肠进行标记的同时还提供 GI

道本身的改进图像。IV 对比剂以及该对比介质对肠壁间的对比(差异)的增强将进一步得到提高。由于增加的 IV 对比剂的密度,则底面(board)上带有对比剂的肠壁将显示出更增加的 HV 值(+100 HV)。

5 实施例 4

以下将讨论本发明制剂的临床评价。各对比介质的 HV 在实施例 3 中进行描述。各试验显示出令人满意的肠管腔扩张,均匀的分布和良好的患者接受性。

10 MR

将制剂 D 施用于健康的志愿者。所述志愿者在 45 分钟的腹部检测中服用 1.35 升或三(3)瓶(450 ml/剂)的对比介质。该对比剂包含香蕉调味品。所述腹部检测采用 MR 作为诊断成像方式。MR 图像由西门子 (Sonata) 制造的 MR 扫描仪生成。

15 患者没有对所述对比介质的配方、味道、粘度或体积表达过抱怨。患者没有发生副反应的事件。当对腹部进行扫描时,患者处于俯卧体位。通过 MR 扫描获得的图像如图 3 和 4 所示。MR 图像显示出整个腹部和骨盆,其中胃和小肠被对比介质扩张和/或标记。这些图像证实对比介质对 GI 道进行了标记,因而可以对腹部和骨盆中的肠和周围组织进行诊断评
20 价。在图 3 中,腹部的这一图像证明本介质具有标记和扩张肠的能力。此处的标记是黑暗的,而 GI 道的软组织是明亮的。在图 4 中,腹部的这一图像证明相对于肠壁的信号,标记和扩张胃和小肠的优点。此处的标记是明亮的,而肠壁是黑暗的。此外,肠的扩张是均匀而充分的,而且其对比在整个小肠长度上是一致的。

25 另外,观察到检测过程中有数百毫升的对比介质保持在胃中。在图 1 和 2 中,信号强度 (信噪比) 在所使用的所有系列(sequences)中都是令人满意的,并且在整个小肠管腔中都是一致的。

实施例 5

CT

在安排进行腹部 CT 之前将制剂 C 施用于患者。患者在 45 分钟之内服用了两剂(450 毫升/剂, 总体积为 900 ml)。紧接使患者处于俯卧体位对患者的腹部进行扫描。利用西门子制造的 16 层面 CT 扫描仪(Sensation 16)生成 CT 图像。CT 图像(图 1 和 2)显示出胃在对比剂和胃壁之间的填充可被清晰地区分(图 2, 箭头)。在图 1 中, 在胃体和近端小肠发现对比。还显示小肠的填充和扩张(图 1, 箭头)。另外, 图像(图 2)显示对比介质使胃得到令人满意的填充和扩张。由于填充有对比剂的管腔的 HV 值低, 因而可使其明显区别于管腔壁软组织的密度。患者没有发生副反应的事件。

在 CT 检测前, 患者未对对比介质的配方、味道、粘度或体积表达过抱怨。

在说明书全文中, 若本发明被描述为具有、包括或包含具体组分, 或者本发明方法被描述为具有、包括或包含具体的工艺步骤, 其应理解为本发明基本上由所述的组分或加工步骤所组成, 或者由所述的组分或加工步骤所组成。另外, 应该理解, 只要可使发明保持可实施性, 步骤的顺序或进行特定行为的顺序是非实质性因素。而且, 只要可使发明保持可实施性, 两个或两个以上步骤或行为可以同时进行。同时, 只要可使发明保持可实施性, 在所预保护的发明中可以省略一个或多个步骤或要素, 或者本文适当描述的发明可以在缺乏本文实质上没有公开的任何成份或步骤的情况下实施。

另外, 本发明可以在没有脱离其精神或主要特征的情况下以其它的具体方式实施。因此上文中的实施方式应视为说明性的, 而不是对本文所描述的发明进行限定。在此特别通过参考的方式引入本文所提及的各专利和非专利文献的全部内容。

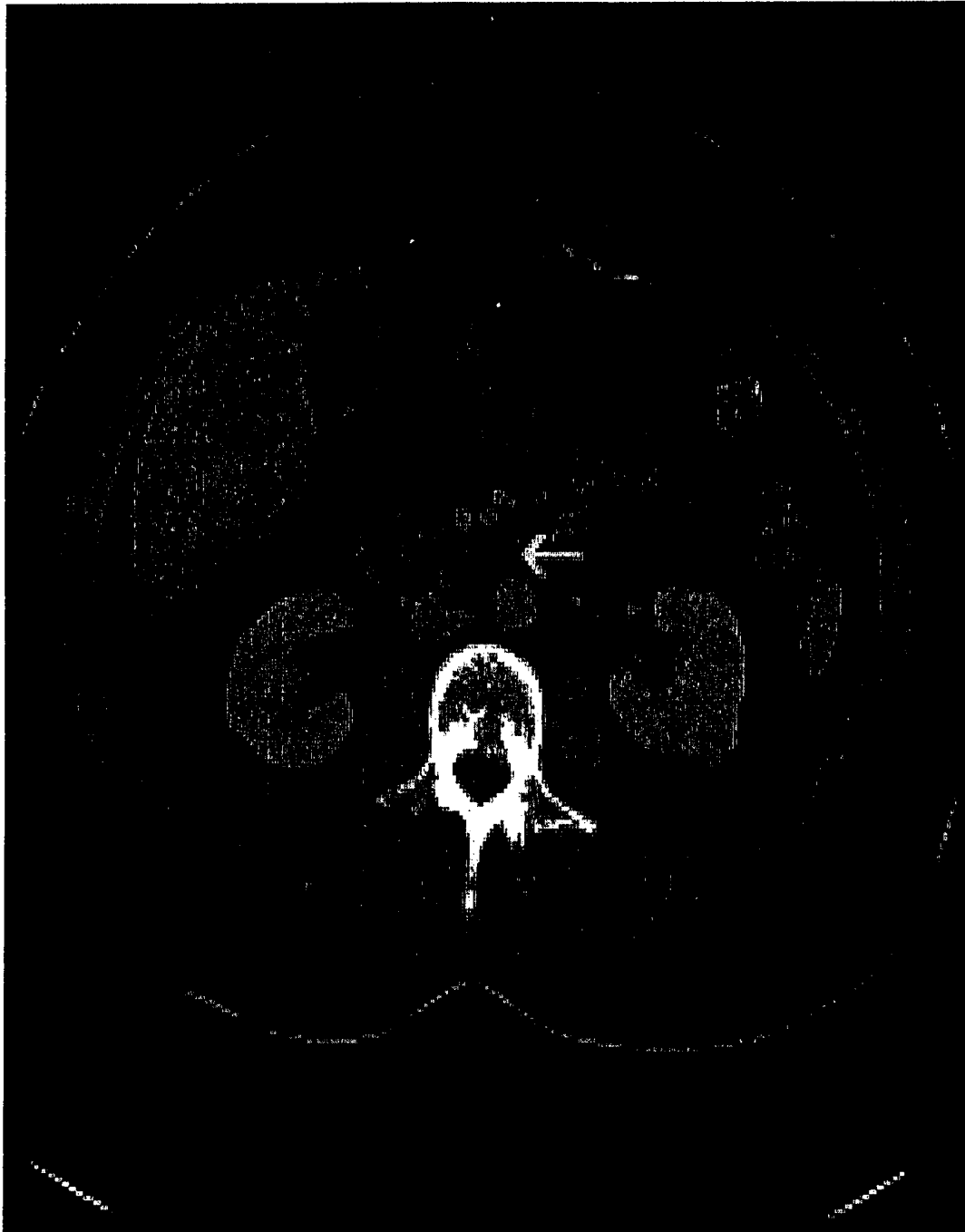


图 1

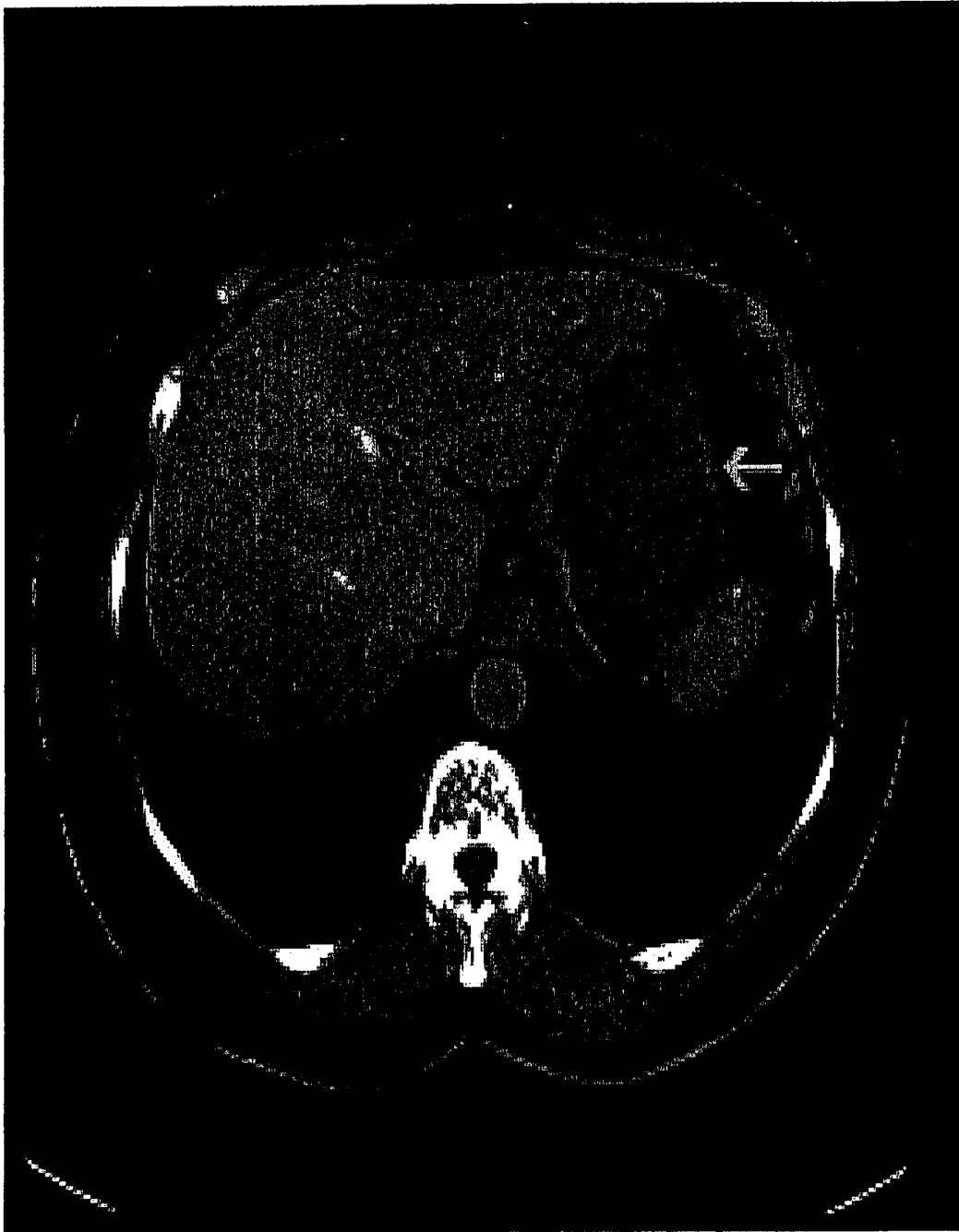


图 2



图 3

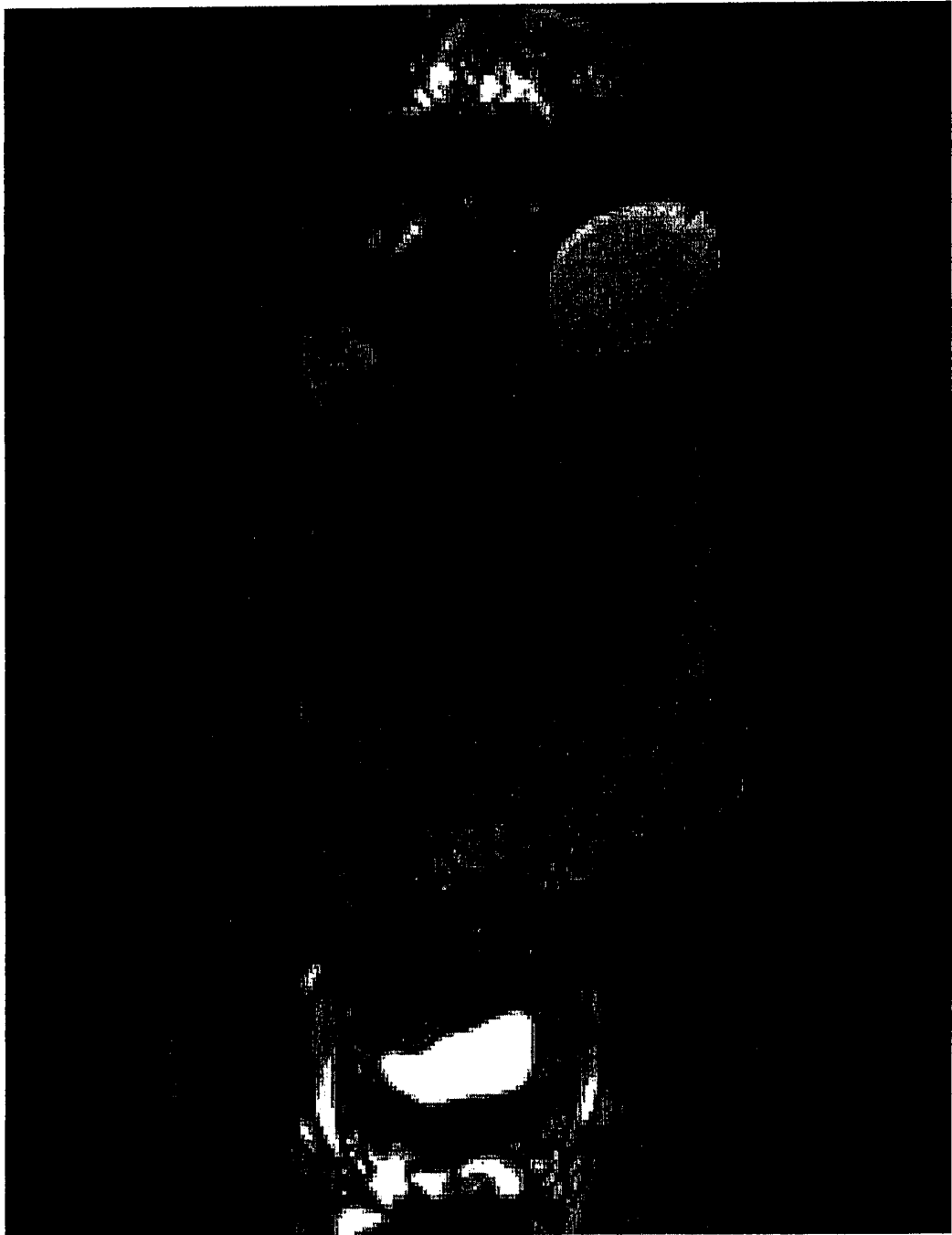


图 4

