

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

A61K 49/00

A61K 49/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95196523.9

[43]公开日 1997年12月10日

[11] 公开号 CN 1167443A

[22]申请日 95.11.20

[30]优先权

[32]94.11.30 [33]US[31]08 / 351,086

[32]95.2.13 [33]US[31]08 / 387,408

[32]95.6.7 [33]US[31]08 / 480,566

[86]国际申请 PCT / EP95 / 04547 95.11.20

[87]国际公布 WO96 / 16678 德 96.6.6

[85]进入国家阶段日期 97.5.30

[71]申请人 舍林股份公司

地址 联邦德国柏林

[72]发明人 F·K·马尔 M·保尔 W·克拉斯

U·斯派克 G·舒曼吉亚姆皮里

A·穆勒 T·巴尔泽 W·R·普里斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 黄泽雄

权利要求书 3 页 说明书 27 页 附图页数 1 页

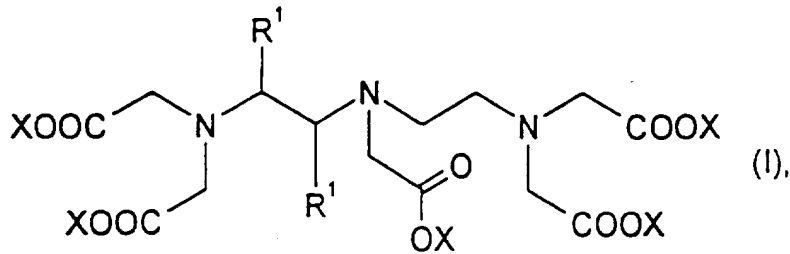
[54]发明名称 金属复合物作为肝胆放射造影剂的应用

[57]摘要

在 4-或 5-位被苄基取代的 DTPA-衍生物的金
属复合物适宜于作为肝和胆道 CT 检查的造影剂。

权利要求书

1. 通式 I 的螯合物的应用



其中,

X 相互独立地为一个氢原子或原子序数为 44 - 51 或 56 - 83 的元素的一个金属离子当量,

R¹ 之一为 式 -CH₂-C₆H₄-(O)_r-R² 的一个残基, 其中芳香环可在邻、间或对位被取代, 而另一 R¹ 残基为氢原子,

R² 为一个烃, 它由 1-6 个碳原子和 0-2 个氧原子组成、一个苯基或者一个苄基、或者氢原子

r 为 数字 0 或 1,

其中羧基也可以为酰胺形式,

它们与为达到电荷平衡必要时所需的生理耐受的正离子一起, 应用于医学诊断, 其特征为: 它们用于肝和胆道的 CT 诊断方法中。

2. 按照权利要求 1 的螯合物的应用, 其特征为: 复合的金属为一个铜系原子。

3. 按照权利要求 1 和 2 的螯合物的应用, 其特征为: 复合的金属为铈、镨、钐、镝、钕、铟或镱。

4. 按照权利要求 1 的螯合物的应用, 其特征为: 复合的金属为铈、铟或铅。

5. 按照权利要求 1 的螯合物的应用, 其特征为: 至少一个生理耐受的阳离子为 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 或有机碱甲基葡胺、葡糖胺、精氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、2-氨基-1, 3, 4-丁三醇和乙醇胺的一个阳离子。
6. 按照权利要求 1 的螯合物的应用, 其特征为: r 为 0。
7. 按照权利要求 1 的螯合物的应用, 其特征为: r 为 1。
8. 按照权利要求 1 的螯合物的应用, 其特征为: R^2 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、苯基或苄基。
9. 按照权利要求 1 的螯合物的应用, 其特征为: R^1 在邻-位或对-位。
10. 按照权利要求 1 的螯合物的应用, 其特征为: 螯合物为
 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的钆(III)复合物,
 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的镓(III)复合物,
 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的镉(III)复合物,
 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的铈(III)复合物,
 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的铈(IV)复合物,
 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的铋(III)复合物,
 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-5-{4-[2-(2-乙氧基乙氧基)-乙氧

基]-苄基)-十一烷二酸的镓复合物,

3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的铅
(II) 复合物或

3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(2-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的镓
(III) 复合物。

11. 按照权利要求1的螯合物的应用,其特征为:螯合物为

3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的钆
(III) 复合物,

3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的镓
(III) 复合物,

3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的镨
(III) 复合物,

3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的铈
(III) 复合物,

3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的铉
(IV) 复合物,

3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的铷
(III) 复合物,或

3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的铅
(II) 复合物。

说明书

金属复合物作为肝胆放射造影剂的应用

本发明涉及肝胆的放射诊断学中、尤其是 CT 诊断学中金属复合物的应用。

早期鉴别病灶性肝脏疾病尤其是肝转移瘤和肝肿瘤是肿瘤学中最重要
的诊断问题之一。对此可应用四种影像学方法：闪烁扫描术、超声波描记
术、计算机断层扫描术 (CT) 和磁共振断层扫描术 (MR)。每一种方法均有
其优缺点、而没有一种方法本身按照现今的标准是最佳的、并且实际上每
一种方法均得益于特殊的、可耐受的、可静脉内注射的造影剂 [Harned, R.
K.、Chezmar, J. L.、Nelson, R. C.: 可切除的隐匿性肝内新生物的影像
学 (Imaging of patients with potentially resectable hepatic
neoplasms)。美国放射学杂志(AJR) 159, 1191-1194 (1992)]。

闪烁扫描术的空间分辨率太小，并且因为其放射药物的特异性不够或太
高(只可用于少数肿瘤类型)而使其应用受限，因此未在概要标题中提及
它。目前超声波描记术对证明实体性病灶性肝内病变同样地不够可靠，因
为这些病灶在其声学特性上常常不能完全与正常肝组织相区别。手术中暴
露肝脏后和利用高频探头时方能证实肝组织中的小病灶。磁共振断层扫描
术(MR)能够显示整个肝脏，同时具有高的空间分辨率，并且视其测量方法，
还能具有高的组织分辨率。已经有具良好耐受性的静脉内注射用造影剂用
于 MR 的临床试验，这些造影剂能提高该影像方法的利用价值。但缺点是，
持续几分钟的高分辨率测量过程中有动作伪影和机器本身费用昂贵，这限
制了它的应用。

计算机断层扫描术(CT)本来是理想的肝脏诊断技术。用现代的仪器可以
在 30 秒钟内以极佳的空间分辨率显示整个肝脏。一个肝脏层面需时约 1 秒

钟，这样呼吸和肠蠕动所致的移动几乎不起作用。CT 的费用明显低廉于 MR。组织密度分辨率低这一缺点当然必须通过造影剂来弥补。目前应用于临床的造影剂有以下几种可能性：

1. 高剂量(50-100g) 迅速静脉内注射或灌注造影剂。一些病例可在病灶和正常肝组织间出现几分钟的造影增强差别，其原理为灌注量、组织相对血流量和细胞外间隙的差别。只有应用所提及的现代而非常高速的 CT 机，方可将这一造影剂不均一分布的瞬时用于诊断。
2. 给予常用的尿路造影剂至少 120g 后 4 - 6 小时，在极少数病人可观察到吸收造影剂的正常肝实质和大多不吸收造影剂的肝病灶之间有较好的增强对比。这种技术叫作延迟扫描，其可靠性和说服力仍不足，所以不能常规应用。
3. 在动脉性门静脉造影术中，必须将一个导管例如导入肠系膜动脉内，然后将病人送至 CT 机，在灌注约 150ml 造影剂的同时进行扫描。该技术具创伤性、费时并且昂贵，但目前能提供肝转移瘤的存在和定位的最可靠的依据。该依据对决定可否切除转移灶具有决定性的意义。因此尽管动脉性门静脉造影 CT 检查花费高，却仍然在术前常规进行。

以上所述的问题在于：目前所使用的放射造影剂本身为尿路造影剂性产品，并非聚集在肝脏内。但为了获得一定的对比度，可用很大的量的造影剂通过血流短时地灌注肝脏(动态扫描)，或者尝试在很晚的时间点上部分病人的肝实质内仍能发现 1 - 2%的造影剂(“延迟扫描”)。

显然很有必要提高肝脏病灶的诊断，因为当前的方法效率太低、太贵或者对病人负荷太大。因此几十年来有无数的试验欲获取静脉内可注射的肝特异性的放射造影剂。从大量受检的药品中仅提及几个(见表 1 - 2)：胶质二氧化钍(二氧化钍的胶质混悬液)可以形成极佳的肝脏造影对比，但不能被排泄出。 α -放射体钍在注射后的数十年内导致肝脏肿瘤。先灵公司于 1940 年推出 Hepatoselectan 进入市场，它为一种三碘化物油的最细小点滴的乳

剂。因急性副作用而不得不退出市场。其它公司和研究组的代替产品 (EOE-13, AG-60-99 等) 尚在临床试验阶段时便因同样的问题而被放弃。

表 1: 混悬液类

静脉注射用油状混悬液

名称	公司	检验者	状况
AG 60-99	Guerbet	Lamarque	100 病人, 终止
EOE 13	---	Vermess	几百病人, 终止
EOE 14	Abbott	---	仅临床前期
全氟辛基溴化物	Boehringer Ingelheim	Bruneton	临床检验终止
内碘咯 (Intraiodol)	---	Lunderquist	临床检验终止
动脉注射用油状混悬液			
脂碘咯 (Lipiodol)	---	众多使用者	未经许可

表 2: 脂质体

脂质体

名称	公司	检验者	状况
Amidotrizoat 或 Iotrolan	---	Rosenberg	对人类副作用率 高, 未予许可
Iopromid	先灵	Krause	动物试验
Iopamidol	Bracco	Musu	动物试验
Ioxaglat	Guerbet	Corot	动物试验

所有药剂的制备 (混悬液、乳剂、脂质体) 除许多的制药学问题外还另有缺点, 即用于放射诊断的高剂量 (5-20g) 可引起特征性的难以避免的副作用。因此在六十年代和八十年代初付出了很大的努力来寻求在 CT 检查中能足量聚集在肝脏内的水溶性放射造影剂。这样的物质每摩尔至多配备 6 个碘原子, 同时在动物试验性的检验中非常有效并且耐受良好。引人注意的

是在一些不同动物种中的作用有较大不同。至今仍没有一种经过检测的含碘水溶性造影剂能在人体肝脏内达到足够的浓度，以致于它有希望被开发用于 CT 检查。许多失败的试验中有一个典型实例发表在 Muetzel, W.、Wegener O. H.、Souchon, R. 和 Weinmann, H.-J. 的“水溶性造影剂用于肝脏的 CT 检查: 狗试验研究”。In Amiel (编辑): 放射学中的造影剂, Lyon 1981, 斯普林格出版社, 柏林, 海德堡, 纽约 1982, 320-323 页, 表 1。在该文中, 与许多动物种类相比较, 在人类中也未获得足够的肝脏造影增强。

静脉内胆管造影剂如 Introxinat 和 Ioglycamat 可在肝内选择性地聚集。当然这一过程在容量上很有其局限性。当浓度为 $5\mu\text{g}$ 碘/ml 血浆时, 肝内还可达到 5 倍的浓度, 而当浓度为 $50\mu\text{g}$ 碘/ml 时, 肝内的浓度只有 2 倍的浓度, 浓度为 $500\mu\text{g}$ 碘/ml 时, 则肝内的浓度明显低于血浆内的浓度而失去了诊断意义, 因为此时已不能鉴别聚集的组织 and 单纯的灌注。而 CT 能鉴别的是 1mg/ml 以上的碘浓度 (Speck, U.、Muetzel, W.、Herz-Huebner, U.、Siefert, H. M.: Iotroxin 酸的药理学, 一种新的静脉内注射用胆道造影剂 I。动物药物动力学和放射学。药物研究 28, 2143-2149 (1978))。

因此可以确定: 需要的是优选水溶性的和制药学上有良好特性的、稳定的、可耐受的、特异性的和不以太高的剂量起作用的放射造影剂, 尽管至今为止有几十年的努力, 在市面上仍没有任何一种产品, 或者只是处于有前景的临床试验期。这样的药剂难以寻求, 因为不能借助于动物试验性检测预知其吸收、聚集和通过肝脏排泄的种类相关性; 此外动物试验结果用在人类得出许多令人失望的结果后, 已被认为不能再作为判断一种物质或物质类合适或不合适的表征。

用于磁共振断层扫描技术的含金属造影剂也吸收放射线。因此在一些病例中试验过将这些物质用于 CT (Schild, H. H. 等: 钆 DTPA (Magnevist))

作为动脉性 DSA 的造影剂。放射学进展 160, 218-221(1994); Quinn, A. D. 等: Gd-DTPA: 一种可供选择的 CT 造影剂。计算机支持断层扫描技术杂志 (J. Comput. Assist. Tomogr.) 18 期, 634-636 (1994)。可以考虑的是, 目前可使用的金属复合物每分子只结合一个形成造影对比的金属离子, 而含碘的放射造影剂含有 3 或 6 个碘原子。尽管一些金属离子较碘有较高的作用效能 (Zwicker, C., Langer, M., Langer, R., Keske, U.: 用于 CT 的碘化和非碘化造影剂的比较。放射研究 (Invest. Radiol.) 26, 162-164(1991)), 含碘造影剂至今还没有在任何一种有关的说明指示中被金属螯合物所代替。

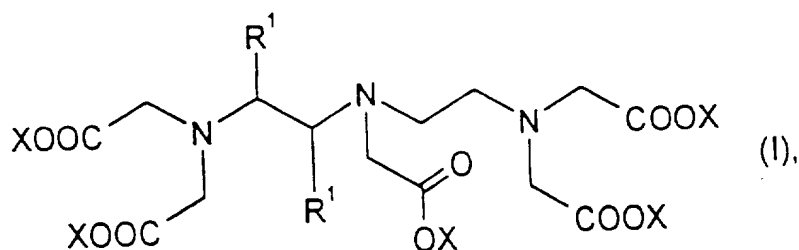
利用金属螯合物作为放射造影剂的一个主要缺点是分子中吸收放射线的元素含量很低(含碘放射造影剂: 3 至 6 个碘原子/分子; MR 造影剂: 1 个金属离子/分子)。形成的造影对比同样微弱, 所以金属复合物几乎仅仅用于放射线的试验性检查。这样低的金属离子浓度在 MR 中便已足够, 因为它们影响水中快速变换的质子, 而在放射线中金属本身必须是显现的。

因此本发明的任务是: 由已知的、适于影像诊断学的、以金属螯合物为基础的制药学物质中选择出一些物质, 以制备用于放射诊断、尤其是 CT 诊断的、适于肝胆的造影剂。

本发明完成了这一任务, 权利要求书中表明了其发明特征。本发明因此涉及权利要求书中所表征的主题。

现已发明: 由一个原子序数为 44 - 51 或 56 - 83 的金属和一个络合剂所构成的金属复合物适于制备造影剂, 以应用于肝脏和胆道的造影增强 CT 检查。

本发明因此涉及通式 I 的化合物 (I),



X 相互独立地为一个氢原子或原子序数为 44 - 51 或 56 - 83 的元素的一个金属离子当量,

R¹ 之一为 式 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{O})_r-\text{R}^2$ 的一个残基, 其中芳香环可在邻、间或对位被取代, 而另一个 R¹ 残基为氢原子,

R² 为 一个烃基, 它由 1-6 个碳原子和 0-2 个氧原子组成, 一个苯基或者一个苄基、或者氢原子

r 为 数字 0 或 1,

其中羧基也可以为酰胺形式,

再加上为达到电荷平衡必要时所需的生理耐受的正离子。

通式 I 的 R¹ 基也可以使用取代的苄基, 例如甲氧基苄基、乙氧基苄基、丙氧基苄基、丁氧基苄基、戊氧基苄基、苄氧基苄基、甲基苄基、乙基苄基、丙基苄基、丁基苄基、戊基苄基和苄基苄基。优选的 R¹ 为乙氧基苄基和丁基苄基。苄基的取代基可以在 2-, 3-或 4-位上, 也即邻位、间位或对位。优选邻位和对位取代基, 尤其优选对位残基。

R¹ 可以在 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-十一烷二酸的 4-或 5-位上, 优选在 4-位上。在其它的位上 R¹ 为氢原子。

优选含有氧(r=1)的残基。尤其优选乙氧基苄基。

作为 R², 化合物中可以含有 C₁-至 C₆-烷基, 例如甲基、乙基、丙基、丁基、

戊基、或己基。C₃-至 C₆-烷基在此可以为直链或支链的，例如异丙基、异丁基、叔丁基、新戊基、或异己基。烷基也可以含有至多 2 个的氧原子（在此不考虑天然过氧化合物），例如乙氧基乙基、((乙氧基-)乙氧基)乙基或甲氧基丙基。

金属离子优选铜系元素的。在实践条件下的观察中（见实施例 8），证明钪、铈和镱较之 MR 常用的元素钆和镱更为合适，铈因价高，从经济的角度出发而不太合适，但理论上同样合适。尤其是镧、铈、铈、钆、钆和铈的螯合物具备更优越的特性。

羧基也可以为酰胺形式出现，例如为烷基-或二烷基酰胺，这里烷基具有 1 - 4 个碳原子，或为酰吗啉基。与羧基官能相对照的是，酰胺官能部位不为阴性负荷。因此当羧基官能转换为酰胺官能时，复合物的电荷也发生改变。一般来说应有尽可能多的羧基官能转换为酰胺官能，才会形成电中性的复合物。

作为生理耐受的正离子例如有：Na⁺、Ca²⁺、Mg²⁺、和 Zn²⁺ 以及以下有机碱的有机正离子：甲基葡胺、葡糖胺、精氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、2-氨基-1,3,4-丁三醇和乙醇胺。

以下化合物尤其适于本发明的应用：

- 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的钆(III)复合物,
- 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的镱(III)复合物,
- 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的铈(III)复合物,
- 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸

- 的铈(III)复合物,
- 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的镧(III)复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的铈(IV)复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的铋(III)复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-5-[4-[2-(2-乙氧基乙氧基)-乙氧基]-苄基]-十一烷二酸的镓复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的铅(II)复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(2-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的镓(III)复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的钆(III)复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的镓(III)复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的镨(III)复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的铈(IV)复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的铋(III)复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的镧(III)复合物,
 - 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三(羧基甲基)-4-(4-丁基-苄基)-十一烷二酸的铅(II)复合物,
- 以及其盐和酰胺。

制备本发明化合物的方法对专业人员来说只是一项常规的操作。少数这些物质及其制备方法此外在 EP 0 405 704 和 US 4,880,008 中已有说明。在本材料的实施例中也说明了制备方法，专业人员可根据其需要进行调整，以获得所需的化合物。

所列举的金属复合物优选以无菌水溶液的形式使用。它们除含有吸收放射线的金属复合物以外，还含有常用的制药学辅助物质，如缓冲剂、碱、酸、稳定剂、有机溶剂、用于适应渗透克分子浓度和粘度的物质、起药理作用的辅料和过量的自由络合剂或其带有松散结合的生理耐受的离子如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 和 Zn^{2+} 的盐/复合物，以促进重金属的排泄。合适的物质及其浓度范围是专业人员所熟知的，并可在文献中查获。

金属复合物的浓度优选 0.1 Mol 至 1.0 Mol，基于造影对比用的金属离子计。根据要求和相关复合物溶解度的不同，可以使浓度更高或更低。达到肝内造影增强的剂量约为 0.1 - 0.5mmol/kg 体重，优选范围为 0.2 - 0.6mmol/kg。

按照医学上的常用方式给药。优选 1 分钟至 30 分钟的时间内静脉内灌注或注射。

令人惊异的是，尽管第一次用在人类身上时以每分子的射线吸收表示的吸收能力较差，但这种金属螯合物用在人体时还是获得了 CT 上肝内够用的放射线吸收作用，并且没有使用非特异性含碘放射造影剂时那么高的剂量。同时，肝内迅速积累且持续时间长短满足 CT 诊断的要求。给药方式为非损伤性的(例如静脉内)。耐受性在所需的剂量范围内良好(见上)。

总之可以肯定：用在此说明的物质材料首次成功地在人类肝脏获得了造影剂积累，它可以作为当今使用的 CT 技术中有利用价值的诊断信息。该成果较之以下方面更令人惊喜：

- ◆ 为寻求达到这一目的的药剂，曾枉费几十年，
- ◆ 含碘放射造影剂尽管具有所有理论所要求的分子特性和分子中高含形成造影对比的元素，但仍不能满足要求，
- ◆ 按照本发明应用的物质较MR要求高10倍的剂量，而没有丧失生理耐受的迹象，
- ◆ 按照本发明的应用所达到的人肝内的浓度在其它经典含碘放射造影剂已达到，这些造影剂并非因此而用于CT以提高肝内病灶的诊断，
- ◆ 动物试验结果证明，造影剂适用于肝CT的造影积累并且完全可靠。

以下实施例用于说明本发明，但并非欲将发明对象局限于此。

实施例 1

3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三-(羧基甲基)-5-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的二钠盐的镱复合物

a) 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三-(叔丁氧基羧基甲基)-5-(4-乙氧基苄基)-十一烷二酸-二叔丁酯

将 16.7g (21.4 mmol) 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三-(叔丁氧基羧基甲基)-5-(4-羟基苄基)-十一烷二酸-二叔丁酯 (DOS 3710730) 溶于 50ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺中，0°C 时在氩气下与 0.94g (23.5mmol) 氯化钠分散体 (60%在矿物油中) 反应。搅拌沉淀物 15 分钟，然后加入 3.74g (24.0mmol) 碘乙烷，让反应温度升至室温，然后继续搅拌 4 小时。将沉淀物加入甲苯中然后多次用水溶性碳酸氢钠溶液摇振，以使反应完全。分离有机相、用硫酸镁干燥、过滤和蒸发。油状剩余物在硅胶上用乙烷/二乙醚/三乙胺层析、汇合和蒸发含有产物的馏出物。

收率: 16.4g (理论值的 94.8%) 无色油。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 63.92 H 9.11 N 5.20 O 21.78

计算值: C 63.77 H 9.28 N 5.13

b) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-5-(4-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的二钠盐的镱复合物

将 16.1 g (20 mmol) 按照实施例 a) 制备的化合物溶于 50ml 的四氢呋喃, 然后加入 60ml 2N 氢氧化钠溶液, 60°C 下搅拌 2 小时, 用浓缩盐酸调节 pH 1, 用旋转蒸发器高度浓缩, 然后用离子交换层析法(阳离子交换剂(H⁺-形)、洗脱液: 水溶性氨溶液)提纯剩余物。将洗脱液蒸发并在真空下彻底干燥, 由此得出游离的络合剂。

将戊酸加入 250ml 水中与 3.98g (10 mmol) 氧化镱反应。100°C 下搅拌此混悬液 36 小时并过滤。然后用 1N 氢氧化钠溶液调节 pH 为 7.3。最后在 80°C 下添加 1.6g 活性炭后搅拌溶液 1 小时并过滤。冷冻干燥滤液后得无色固体物。

收率: 14.1g (理论值的 94.8%)

分析 (基于无水的物质):

理论值: C 37.16 H 3.80 N 5.65 O 23.67 Lu 23.53 Na 6.18

计算值: C 37.03 H 3.94 N 5.51 Lu 23.38 Na 5.90

实施例 2

3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(2-乙氧基-苄基)-十一烷二酸的二钠盐的镱复合物

a) N-苄基氧基羧基-3-[2-羟基苄基]-丙氨酸-甲酯

将 9.5g (52.4mmol) 邻-酪氨酸 (2-羟基苯基丙氨酸, Heraeus) 混悬于 48ml 甲醇中、在冰浴中冷却, 然后用 7.6ml (105mmol) 亚硫酸氯以点滴方式反应。一小时后在回流下加热该物料并搅拌三小时。接着在室温下搅拌过夜。蒸发干燥, 将剩余物加入至甲醇中、蒸发并重复二遍该过程。加进 50ml 水, 用 1.5mol 碳酸钠溶液调节 pH 为 8.5, 并在监控 pH 下加 22.1ml (63mmol) 氯甲酸苄酯。室温下搅拌四小时, 分离有机相, 用水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸发后用胶硅(二氯甲烷/醋酸乙酯)层析。

收率: 13.5g (理论值的 78.2%) 无色油, 它逐渐结晶。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 65.64 H 5.82 N 4.25 O 24.29

计算值: C 65.57 H 5.68 N 4.30

b) N-苄氧基羰基-3-[2-乙氧基苄基]-丙氨酸-甲酯

将实施例 a) 的邻-苯酚 10.2g (31mmol) 在 40°C 溶于 6ml N,N-二甲基甲酰胺, 与 9.2g (66.5mmol) 碳酸钾和 0.3ml 水反应。接着点滴加进 5.7ml (43.4mmol) 硫酸二乙酯并搅拌 3.5 小时。加 6.6ml 氨并静置物料 1 小时。然后加少许水, 并用叔丁基甲基醚萃取。分离有机相, 用稀释硫酸和水洗涤。用硫酸钠干燥、过滤后蒸发并硅胶层析残渣。

收率: 8.2g (理论值的 74%) 无色油。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 67.21 H 6.49 N 3.92 O 22.38

计算值: C 67.09 H 6.53 N 3.77

c) N-苄氧基羰基-2-[2-乙氧基苄基]-2-氧乙醇

将 7.9g (22mmol) N-苄氧基羰基-3-[2-乙氧基苄基]-丙氨酸-甲酯(实施例 b)溶于 63ml 叔丁基甲基醚并与 1.1g (30.1mmol) 硼氢化钠反应。5°C 下加 15ml 甲醇并在恒温下搅拌 5 小时。接着将 1.5ml 醋酸溶于 5ml 四氢呋喃后加入, 加入 9ml 水, 并在室温下搅拌 10 分钟。分离有机相、用水洗涤并用硫酸钠干燥。吸干干燥剂、蒸发滤液并将残渣用硅胶层析以提纯。

收率: 7.25g (理论值的 100%) 无色油, 迅速完全结晶。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 69.28 H 7.04 N 4.25 O 19.43

计算值: C 69.32 H 7.00 N 4.18

d) N-苄氧基羰基-2-[2-乙氧基苄基]-1,4,7-三氮杂庚烷·二氢盐酸盐

将实施例 c) 的乙醇 7.2g (22mmol) 溶于 18ml 四氢呋喃并在室温下加入 4.9ml (35mmol) 三乙胺。加 2.54ml (32.6mmol) 甲磺酰氯溶于 2ml 四氢呋喃并在 20°C 搅拌 6 小时。接着在 30°C 至 45°C 的室温下滴入 22.2ml (330mmol) 乙二胺。加热至 50°C 并搅拌物料 4 小时。然后蒸发反应混合物, 将残渣加入醋酸乙酯并用水洗涤。将有机相在冰浴中冷却并与浓盐酸反应。吸干所形成的沉淀物, 用冷异丙醇洗涤并在 50°C 下干燥。

收率: 7.5g (理论值的 76.7%) 无色固体物。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 56.76 H 7.03 Cl 15.95 N 9.45 O 10.80

计算值: C 56.62 H 7.11 Cl 15.80 N 9.36

e) 2-[2-乙氧基苄基]-1,4,7-三氮杂庚烷·二盐酸盐

将实施例 d) 的 Z-保护的氨 7.2g (16.2mmol) 混悬于 72ml 甲醇中, 加入 1.08g 活性碳上的钨(10%) 和 0.5ml 水, 并在常压和室温下氢化。氢吸收过

程结束后，过滤催化剂并蒸发滤液。

收率： 4.9g (理论值的 97.5%) 无色固体物。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 50.33 H 8.12 Cl 22.85 N 13.54 O 5.16

计算值: C 50.17 H 8.34 Cl 23.11 N 13.40

f) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(叔丁氧基羰基甲基)-4-(2-乙氧基苄基)-十一烷二酸-二-叔丁酯

将 11.2g (81.5mmol) 碳酸钾溶于 11ml 水中，并在 35°C 下加入 4.8g (15.5mmol) 三胺(实施例 e)。点滴加入 12.5ml (85.3mmol) 溴乙酸-叔丁酯，并在 65°C 下搅拌物料 7 小时。室温下搅拌 18 小时后，将反应混合物与水反应并用醋酸乙酯振摇。有机相通过硫酸钠干燥、蒸发和沉淀物用胶硅(二氯甲烷/甲醇)层析。蒸发含有产物的分馏物后得戊酯，为淡黄色油状物。

收率： 11.9g (理论值的 95%)

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 63.92 H 9.11 N 5.20 O 21.78

计算值: C 64.05 H 9.23 N 5.07

g) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(2-乙氧基苄基)-十一烷二酸

将由实施例 f) 所得戊酯 11.75g (14.5mmol) 溶于 86ml 甲醇中，并与 4.65g (116.3mmol) 氢氧化钠在 7.1ml 水中的溶液反应。65°C 下搅拌 4 小时，接着蒸发去除甲醇，添加水并再次蒸发。用水吸收并用酸性离子交换剂调节 pH 为 1.8。滤出交换液后进一步浓缩水溶性的溶液，并通过制备 HPLC (水/甲

醇/pH2.5) 提纯。蒸发含有产物的分馏液、再次吸收入水中然后冷冻干燥。

收率: 4.9g (理论值的 64%)

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 52.37 H 6.31 N 7.97 O 33.36

计算值: C 52.19 H 6.46 N 7.88

h) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(2-乙氧基-苄基)-十一烷二酸
的二钠盐的镓复合物

将实施例 g) 所得戊酯 3.72g (7.05mmol) 在 60°C 溶于 19ml 水中, 并按等分与 1.85g (3.53mmol) 碳酸镓反应。复合完成后过滤、调节 pH 为 7.0、在 100°C 下用 0.2g 活性炭搅拌 10 分钟、重新过滤并将滤液冻干。

收率: 4.6g (理论值的 88%) 无色冻干品。

分析 (基于无水的物质):

理论值: C 37.26 H 3.81 N 5.67 O 23.74 Yb 23.34 Na 6.20

计算值: C 37.13 H 4.02 N 5.55 Yb 23.18 Na 5.87

实施例 3

a) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苄基)-十一烷二酸
的二甲基葡胺盐的镓复合物

将 2.9g (5.5mmol) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苄基)-十一烷二酸(EP 0405704, 实施例 8b) 混悬于 20ml 水中, 并在 60°C 下与 1.45g (2.75mmol) 碳酸镓复合。反应结束后将沉淀物与甲基葡糖氨中

和。过滤、通过冷冻干燥滤液，得金属复合物。

收率： 5.7g (理论值的 95.3%) 无色冻干品。

分析 (基于无水的物质):

理论值: C 40.85 H 5.93 N 6.44 O 30.88 Yb 15.90

计算值: C 40.67 H 6.08 N 6.17 Yb 15.62

b) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苄基)-十一烷二酸的二-(2-氨基-1,3,4-丁三醇)-盐的镓复合物

如果将该复合酸与 2-氨基-1,3,4-丁三醇中和，则以实施例 a) 相同的方法得标题化合物。

c) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苄基)-十一烷二酸的二钠盐的铈复合物

如果将配体 (EP 0405704, 实施例 8b) 与碳酸铈反应并，用氢氧化钠溶液中中和，则以实施例 a) 相同的方法得标题化合物。

d) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苄基)-十一烷二酸的二钠盐的镓复合物

将 2.1g (4mmol) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苄基)-十一烷二酸 (EP 0405704, 实施例 8b) 混悬于 15ml 水中并在 60°C 下与 1.05g (2mmol) 碳酸镓复合。复合结束后，以 1N 碳酸氢钠溶液中和。过滤复合溶液并冷冻干燥滤液，得标题化合物。

收率: 3.0g (理论值的 100%) 无色冻干品。

分析 (基于无水的物质):

理论值:	C 37.26	H 3.81	N 5.67	O 23.74	Yb 23.34	Na 6.20
计算值:	C 37.14	H 4.11	N 5.50		Yb 23.22	Na 5.94

e) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苄基)-十一烷二酸的二钠盐的镱合物

将 3.0g (5.7mmol) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苄基)-十一烷二酸 (EP 0405704, 实施例 8b) 混悬于 15ml 水中, 并在 95°C 下与 1.07g (2.7mmol) 氧化镱复合。复合结束后, 以 1N 碳酸氢钠溶液中和。过滤该溶液并冷冻干燥滤液, 得标题化合物。

收率: 3.9g (理论值的 92%) 无色冻干品。

分析 (基于无水的物质):

理论值:	C 37.16	H 3.80	N 5.65	O 23.67	Yb 23.53	Na 6.18
计算值:	C 37.02	H 4.01	N 5.53		Yb 23.26	Na 5.87

以相同的方法可以得到相应的铋复合物(由碳酸铋)、铈复合物(由氢氧化铈)、铅复合物(由碳酸铅)、镧复合物(由碳酸镧)、镉复合物(由氧化镉)、铊复合物(由碳酸铊)、铀复合物(由碳酸铀)、钛复合物(由碳酸钛)、镉复合物(由碳酸镉)。

实施例 4

3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(2-丁氧基苄基)-十一烷二酸的二

钠盐的钆合物

a) N-苄氧基羰基-3-[2-丁氧基苄基]-丙氨酸-乙酯

将实施例 2a) 的邻-苯酚 5.0g (15.2mmol) 在 40°C 下溶于 4ml 的 N,N-二甲基甲酰胺, 加入 4.5g (31.1mmol) 碳酸钾和 0.2ml 水。接着点滴加入 2.1g (15.5mmol) 的 n-丁基溴并搅拌 5 小时。添加 3.2ml 氨水并静置物料 1 小时。然后加入少许水并用叔丁基甲基醚萃取。分离有机相、用稀硫酸和水洗涤。用硫酸钠干燥、过滤后蒸发并硅胶层析剩余物。

收率: 4.7g (理论值的 80.2%) 无色油。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 68.55 H 7.06 N 3.63 O 20.75

计算值: C 68.42 H 7.18 N 3.59

b) N-苄氧基羰基-2-[2-丁氧基苄基]-2-氨基乙醇

将 (实施例 a) 的 N-苄氧基羰基-3-[2-丁氧基苄基]-丙氨酸-乙酯 3.9g (11mmol) 溶于 30ml 叔丁基甲基醚, 并加入 0.55g (15mmol) 硼氢化钠。3°C 下添加 8ml 甲醇并在恒温下搅拌 5 小时。接着将 0.8ml 醋酸溶于 3ml 四氢呋喃后加入, 加入 5ml 水并在室温下搅拌 10 分钟。分离有机相、用水洗涤、用硫酸钠干燥。吸取干燥剂、蒸发滤液并硅胶层析以提纯剩余物。

收率: 3.4g (理论值的 86.5%) 无色油。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 70.56 H 7.61 N 3.92 O 17.90

计算值: C 70.43 H 7.60 N 4.07

c) N-苄氧基羰基-2-[2-丁氧基苄基]-1,4,7-三氮杂庚烷·二盐酸盐

将实施例 b) 的醇 3.1g (8.8mmol) 溶于 8ml 四氢呋喃、并在室温下加入 2.0ml (14mmol) 三乙胺。添加溶于 1ml 四氢呋喃的 1.02ml (13mmol) 甲磺酸氯, 并在 20°C 下搅拌 5 小时。接着在 35°C 至 45°C 的温度下滴加 8.9ml (132mmol) 乙二胺。加热至 50°C 并搅拌物料 3 小时。然后蒸发反应混合物、将剩余物加收入醋酸乙酯并用水洗涤。将有机相在冰浴中冷却并与浓盐酸反应。吸取沉淀物、用冷异丙醇洗涤并在 50°C 下干燥。

收率: 3.8g (理论值的 91.4%) 黄色固体物。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 58.47 H 7.47 Cl 15.01 N 8.89 O 10.16

计算值: C 58.28 H 7.24 Cl 14.93 N 8.73

d) 2-[2-丁氧基苄基]-1,4,7-三氮杂庚烷·二盐酸盐

将实施例 c) 的 Z-被保护的胺 3.6g (8.1mmol) 混悬于 35ml 甲醇中, 加入活性碳上的 0.4g 钨(10%) 和 0.3ml 水、并在常压和室温下氢化。氢化结束后滤出催化剂并蒸发滤液。

收率: 2.4g (理论值的 87.6%) 黄色固体物。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 53.25 H 8.64 Cl 20.96 N 12.42 O 4.73

计算值: C 53.08 H 8.72 Cl 21.23 N 12.29

e) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(叔丁氧基羰基甲基)-4-(2-丁氧基苄基)-十一烷二酸-二-叔丁酯

将 5.3g (38.8mmol) 碳酸钾溶于 5ml 水中、并在 35°C 下加入 2.3g (7.4mmol) 三氮-二盐酸盐(实施例 d)。点滴加入 5.9ml (40.6mmol) 溴乙酸-叔丁酯, 在 60°C 下搅拌物料 8 小时。室温下搅拌 15 小时后, 向反应混合物中加水并用醋酸乙酯振摇。有机相用硫酸钠干燥、蒸发、硅胶(醋酸乙酯/丙酮)层析剩余物。蒸发含有产物的分馏物后, 得戊酯为无色油。

收率: 5.3g (理论值的 85.7%)

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 64.64 H 9.28 N 5.03 O 21.05

计算值: C 64.77 H 9.34 N 4.88

f) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(2-丁氧基苄基)-十一烷二酸

将实施例 e) 的戊酯 5.11g (6.3mmol) 溶于 40ml 甲醇, 加入 3.1ml 水中的 2.02g (50.6mmol) 氢氧化钠。在 55°C 下搅拌 3 小时, 接着蒸发掉甲醇、加入水并再次蒸发。用水吸收并用酸性离子交换剂调节 pH 为 1.9。滤出交换剂后, 进一步浓缩水溶液并用制备 HPLC(水/甲醇/pH 2.8) 提纯戊酸。蒸发含有产物的分馏液、再次吸收入水中并冷冻干燥。

收率: 2.9g (理论值的 82.8%) 无色冻干品。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 54.05 H 6.71 N 7.56 O 31.68

计算值: C 53.91 H 6.76 N 7.39

g) 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(2-丁氧基苄基)-十一烷二酸的二钠盐的钆合物

在 85°C 下将 2.48g (4.7mmol) 实施例 f) 的戊酸混悬于 20ml 水中, 并按等分与 0.85g (2.35mmol) 氧化钆反应。复合结束后, 过滤、调节 pH 为 7.2、与 0.2g 活性碳在 90°C 搅拌 10 分钟、重新过滤、冻干滤液。

收率: 3.5g (理论值的 98.8%) 无色冻干品。

分析 (基于无水的物质):

理论值: C 39.84 H 4.28 N 5.58 O 23.35 Gd 20.86 Na 6.10

计算值: C 39.73 H 4.39 N 5.47 Gd 20.71 Na 5.94

实施例 5

3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三-(羧基甲基)-5-{4-[2-(2-乙氧基乙氧基)-乙氧基]-苄基}-十一烷二酸的二钠盐的镱复合物

a) 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三-(叔丁氧基羰基甲基)-5-{4-[2-(2-乙氧基乙氧基)-乙氧基]-苄基}-十一烷二酸-二叔丁酯

将 16.7g (21.4mmol) 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三-(叔丁氧基羰基甲基)-5-(4-羟基苄基)-十一烷二酸-二叔丁酯 (DOS 3710730) 溶于 50ml 无水 N, N-二甲基甲酰胺中, 0°C 时氩气下与 0.94g (23.5mmol) 氢氧化钠分散体 (60% 在植物油中) 反应。搅拌物料 15 分钟, 然后添加 4.73g (24.0mmol) 2-(2-乙氧基乙氧基)-溴乙烷, 使反应温度提高到室温并继续搅拌 4 小时。将物料吸收入甲苯中并多次用碳酸氢钠水溶液振摇, 以进行分离。分离有机相, 用硫酸镁干燥、过滤、蒸发。将油性的剩余物用以己烷/二乙醚/三乙胺作洗脱剂的胶硅层析, 汇合含有产物的分馏液并蒸发。

收率: 17.7g (理论值的 92.4%) 无色油。

分析 (基于不含溶剂的物质):

理论值: C 62.99 H 9.11 N 4.69 O 23.21

计算值: C 63.07 H 9.27 N 4.75

b) 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三-(羧基甲基)-5-{4-[2-(2-乙氧基乙氧基)-乙氧基]-苄基}-十一烷二酸的二钠盐的镱复合物

将 13.4g (15.0mmol) 按照 a) 制备的化合物溶于 35ml 四氢呋喃并加入 45ml 2N 氢氧化钠溶液, 在 60°C 下搅拌 2 小时, 用浓盐酸调节 pH 为 1、用旋转蒸发器高度浓缩、并用离子交换层析法(阳离子交换剂(H⁺-形式)、洗脱液: 氨水溶液) 提纯剩余物。将洗脱液蒸发并在真空下彻底干燥, 由此得出游离的复合剂。

将戊酸吸收入 150ml 水中, 加入 3.94g (7.5 mmol) 碳酸镱。60°C 下搅拌混悬液 3 小时并过滤。然后用 1N 氢氧化钠溶液调节 pH 为 7.3。最后在 80°C 下添加 1.0g 活性炭后搅拌溶液 1 小时并过滤。冷冻干燥滤液后得无色固体物。

收率: 11.4g (理论值的 91.6%)

分析 (基于无水的物质):

理论值: C 39.09 H 4.37 N 5.07 O 25.07 Yb 20.86 Na 5.54

计算值: C 38.84 H 4.45 N 5.02 Yb 20.69 Na 5.30

实施例 6

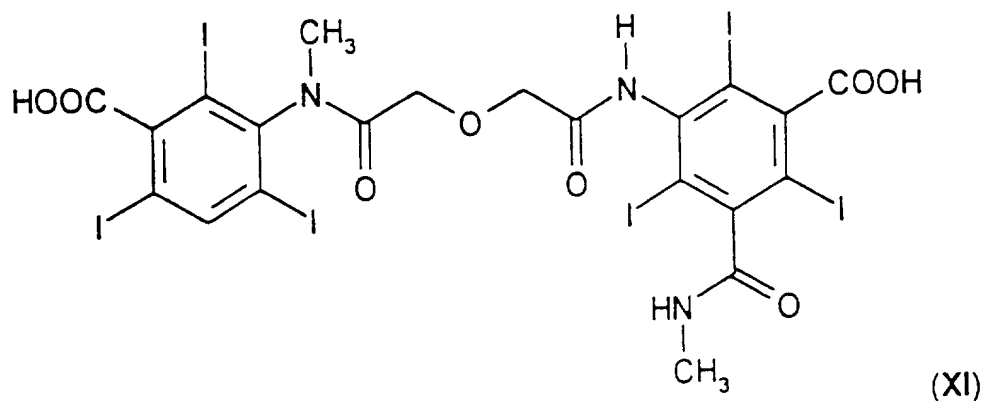
在 5 例肝转移瘤病人以 0.35mmol/kg 的剂量注射 0.25mol 的 3, 6, 9-三氮杂-3, 6, 9-三-(羧基甲基)-4-(4-丁氧基苄基)-十一烷二酸的二钠盐的钆 III-复合物溶液(Gd-EOB-DTPA, 在 EP 0405704 的实施例 8c 中已说明) 后 10 至 60 分钟, 正常肝实质的霍斯费尔得单位(HU) 密度值增高。该剂量约相当

于 16g 复合物/70kg 病人。

表 3

	注射后 10 分钟	注射后 60 分钟
	HU	HU
病例 1	19	26
病例 2	12	25
病例 3	10	17
病例 4	18	32
病例 5	15	32

与按 Muetzel 等 1982 年公开的、特别用于肝脏诊断的六碘化 SH L 433 (式 XI) 相比较。



当剂量为 360mg 碘/kg (约 25g 碘/70kg 病人) 时, 积累量仅为 <10HU (猴、狗、鼠: >40HU)。在人类至多 90% 通过胆汁排泄的 Iotroxinat (六碘化的, 2 个羧基) 当剂量为最大可耐受量约 7g 碘/70kg 病人时, 在肝内的积累只有 15 HU (Huebner, K.H.: 静脉内团注肝造影剂后肝、脾和肾的 CT 密度测量。放射学进展 (Fortschr. Roentgenstr.) 129, 289-297 (1978))。

因此比较而言: 用约 3.5g 复合物形式的钆 (每个分子只含有 1 个钆离子) 比用 SH L 433 (式 XI) 的 25g 碘或 Iotroxinat 的 7g 碘可在人肝内获得高许

多倍的放射线吸收，尽管这二种造影剂均为六碘化的化合物。

实施例 7

制备出以下溶液：

0.1mol 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(4-丁基苄基)-十一烷二酸的钛(II)-复合物·二麦格鲁明盐；

0.005mol 3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(4-丁基苄基)-十一烷二酸的钛(II)-复合物·三麦格鲁明盐，于1升5%甘露糖溶液中，pH 7.0。

将该溶液以0.3mmol/kg体重的剂量30分钟内注入。注药前、注药结束时和注药完成后30分钟用常规方式进行CT扫描。

实施例 8

将3,6,9-三氮杂-3,6,9-三-(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苄基)-十一烷二酸二钠盐与各种吸收放射线的金属离子复合，然后在各种浓度下用水模测量各试剂的密度值，因为该测量相应于人类腹腔内的密度值。测量是用常用的CT机在常规的电压137kV和110mA下进行的。

表 4

CT 值结果 (HU ± SD)

元素	浓度 (mmol/L)	HU ± SD
H ₂ O	-	14 23

Gd	50	218	23
	500	1680	33
Tb	50	228	25
	500	1760	45
Dy	50	226	23
	500	1840	42
Ho	50	221	29
	500	1890	40
Er	50	254	24
	500	1955	57
Yb	50	252	18
	500	1980	42
J	50	110	25
	500	914	27

与碘相比较，稀土金属具有令人惊异的高效应，它也许可以归因于腹部CT中所形成的特殊测量条件。在镧系元素的范围内，铽、镱和钆优于迄今为止常被研究的元素钆和镱。

实施例 9

试验过程

对 15 例明确有肝转移瘤的病人静脉内注入 0.2、0.35 和 0.5mmol/kg 的 Gd-EOB-DTPA (实施例 6) 后 10 分钟、60 分钟和 (N=5) 120 分钟进行肝脏 CT 检查。

将 Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/L) 静脉点滴注入臂静脉内。0.2 和 0.35 mmol/kg 剂量的注射时间为 20 分钟、最高剂量 0.5 mmol/kg 为 30 分钟。

病人经组织学证实有原发肿瘤 (N=9 例有结肠直肠癌、N=2 例有肠癌、N=1 例有胃癌、N=1 例有平滑肌肉瘤、N=1 例有卵巢囊腺癌), 并且转移瘤 (N≤5 例) 在 Gd-EOB-DTPA 研究前一个月以内已经过造影剂增强 CT 证实。病人的排除标准为:

- 年龄小于 18 岁,
- 有注射造影剂后出现严重副作用或过敏性副作用的病史,
- 事先已用过 Gd-EOB-DTPA ,
- 在该研究前 24 小时内用过造影剂,
- 有移植器官,
- 绝经期前妇女,
- 该研究以前或以后 24 小时进行手术或肝穿刺活检,
- 病人的化验数据明显偏差于正常。

在静脉内注射 Gd-EOB-DTPA 前和注射后 10 分钟、60 分钟、(N=5)120 分钟, 用西门子公司-螺旋-CT 机进行 CT 检查。于呼吸停顿时 20 - 30 秒钟内测量整个肝脏。床间距为 8mm/秒、层厚为 8mm。由二位无关的观察者对照造影前、后的图象从质量上(极好、好、中等、略微、无改观) 和数量上(测量 CT 值) 进行评估。

对 Gd-EOB-DTPA 的耐受性通过检查一般情况、记录生命指数和化验分析血尿指数而测得。

结果

静脉注入 Gd-EOB-DTPA 后, 发现正常肝脏 CT 值的增高与剂量有关。图 1 示经组织学证实原发肿瘤的病人在开始注射 0.2 (o)、0.35 (◆) 和

0.5 (A)mmol/kg Gd-EOB-DTPA 后肝内 CT 值的时间曲线。肝转移瘤的 CT 值以符号 ϕ 表示。

肝转移瘤的 CT 值未发生改变。此外还得以显示胆囊和胆管。

肝转移瘤的显示在各组剂量的 Gd-EOB-DTPA 注射后都得以改善，在二个高的剂量组中均为极好。用最高剂量后又增加发现了平均 2 个事先未发现的转移瘤。所发现的最小转移瘤的平均大小也相应地由 20.3mm 减小至 16.6mm。一例已知肝右叶转移瘤的病人注射 Gd-EOB-DTPA 后在肝左叶又发现一个事先未被发现的直径 7mm 的病灶。

Gd-EOB-DTPA 的一般耐受性良好。仅仅观察到 4 个较轻的即中等的副作用。2 例病人诉有注射部位的烧灼感或持续几秒钟或几分钟后消退。其它的副作用有恶心、上腹部压痛。化验值分析无明显异常。3 例病人发现有天冬氨酸氨基转氨酶和丙氨酸氨基转氨酶的轻度升高、但这也许是肝转移瘤所致。

总之，Gd-EOB-DTPA 是一种耐受性良好的有效的肝胆 CT 造影剂。

说明书附图

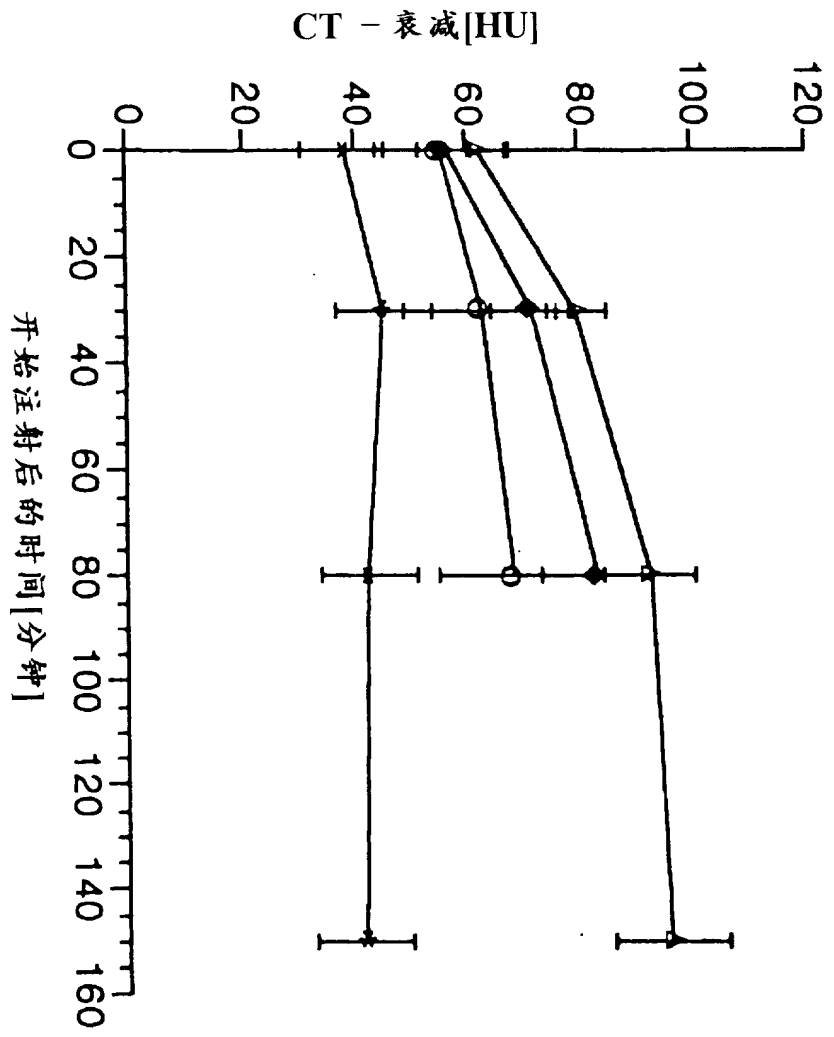


图 1