



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 340**

51 Int. Cl.:

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/7034 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02784074 .3**

96 Fecha de presentación : **10.10.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1435935**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54 Título: **Los medios concentrados de contraste para rayos X pueden actuar como antígenos universales y pueden inhibir o prevenir las reacciones alérgicas.**

30 Prioridad: **12.10.2001 US 329027 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.03.2010

73 Titular/es: **Lasser Family Partnership, L.P.**
4365 Executive Drive, Suite 1100
San Diego California 92121, US

72 Inventor/es: **Lasser, Elliott MD**

74 Agente: **Mir Playa, Mireia**

ES 2 334 340 T3

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

DESCRIPCIÓN

Los medios concentrados de contraste para rayos X pueden actuar como antígenos universales y pueden inhibir o prevenir las reacciones alérgicas.

Solicitudes afines

Esta solicitud de patente reivindica prioridad al amparo de la ley de patentes 35 USC 119(e) para la Solicitud de Patente Estadounidense que tiene el N° de Depósito 60/329.027 y fue presentada el 12 de octubre de 2001.

Ámbito de la invención

La presente invención está en general dirigida al uso de medios de contraste para rayos X para bloquear los complejos antígeno-anticuerpo. La presente invención está más específicamente dirigida al uso de medios de contraste como fármacos para inhibir las reacciones alérgicas, para tratar o prevenir la conjuntivitis alérgica y la rinitis alérgica, y a su uso en inmunoterapia “de urgencia” y “de rutina” y en la anafilaxia no responsiva.

Antecedentes de la invención

Ha venido siendo sabido durante muchos años que los individuales medios de contraste (“CM”) para rayos X tienen un variable potencial para producir reacciones que se asemejan en todos los aspectos a las reacciones anafilácticas que se producen en algunos individuos sometidos a antígenos a los cuales tienen una conocida hipersensibilidad (Shehadi WH, AJR 1975; 124; 145-152, Lasser EC *et al.* Radiology 1997; 203; 605-610, Katayama H *et al.* Radiology 1990; 175; 621-628); véase también Lasser E.C., Int. Arch. Allergy and Immunol., 2000, 123(4), 282-290. Las reacciones a los medios de contrastes para rayos X, sin embargo, se producen en los individuos independientemente de la previa exposición, y nadie ha sido capaz de demostrar de manera fiable la presencia de anticuerpos específicos en estos pacientes o en animales experimentales a los que les fueron inyectados cualesquiera de los medios de contraste, a no ser que estos medios fuesen unidos artificialmente a una proteína antes de la inyección (Carr DH y Walker AC, Br J Radiology 1984; 57; 469-473, Brasch R *et al.*, Invest Radiology 1976; 2; 1-9, Lasser EC *et al.* AJR 1962; 87; 338-360, Dunn CR, Lasser EC *et al.* Invest Radiology 1975; 10; 317-322). Mientras que la previa exposición a medios de contraste no es necesaria para que un paciente desarrolle una reacción, las reacciones se producen más comúnmente en los individuos que tienen un historial de alergia de cualquier clase (Katayama H *et al.*, Radiology 1990; 175; 621-628, Lasser EC *et al.*, Radiology 1987; 203; 605-610). Las de la mayoría de las reacciones alérgicas clínicas (no a medios de contraste) se producen cuando una persona es expuesta a un antígeno que tiene las propiedades moleculares de una proteína o de una molécula menor que demostrablemente *in vitro* se una a una proteína (un “hapteno”). Los medios de contraste para rayos X no tienen ninguno de estos atributos. Algunos medios en desuso manifestaban un grado de unión a algunas proteínas séricas, pero esto nunca era suficiente para permitir que los medios actuaran como haptenos (Lasser EC *et al.* AJR 1962; 87; 338-360). A la luz de estas consideraciones, las reacciones que a veces se producían tras las inyecciones de medios de contraste fueron denominadas “anafilaoides” en lugar de verdaderas “anafilaxias”. Se sabe de la verdadera “anafilaxia” que requiere la liberación de histamina y de otros mediadores que están presentes dentro de células troncales o de células basofílicas. Las primeras pueden encontrarse dentro de los tejidos, mientras que las últimas están presentes en la corriente sanguínea. Mientras que pudo demostrarse que se produce liberación de histamina en reacciones a los medios de contraste para rayos X (Lasser EC, Walters AJ *et al.*, Radiology 1971; 100; 683-686, Siegle RL y Lieberman P Invest Radiology 1976; 11; 98-101), el exacto mecanismo en virtud del cual esto se producía ha venido siendo desconocido hasta hace poco.

Empleando un ensayo altamente sensible para la complejación de anticuerpo-antígeno (inhibición de la hemaglutinación pasiva de las células rojas de la sangre), descubrimos que consideramos la respuesta a este problema. Ovalbúmina y gamma-globulina (Sigma) fueron unidas a células rojas de la sangre de ovejas estabilizadas con glutaraldehído (Inter-Cell Technologies, Hopewell, N.J.). Se usó bencidina bis-diazotizada para unir la ovalbúmina a las células rojas de la sangre. La gamma-globulina se unió directamente. Tanto en el caso de la ovalbúmina como en el caso de la gamma-globulina, se dejaron las células rojas de la sangre sensibilizadas en incubación con cada uno de los medios de contraste (metilglucamina iotalamato [CONRAY; 282 mg de yodo/ml, Mallinckrodt Medical, St Louis MO], ioversol [OPTIRAY 320; 320 mg de yodo/ml, Mallinckrodt], IOXAGLATO [BEXABRIX; 320 mg de yodo/ml, Mallinckrodt] e IOTROLAN [ISOVIST; 300 mg de yodo/ml, Schering Pharmaceutical; Berlín, Alemania]) y los anticuerpos a temperatura ambiente por espacio de 2-3 horas antes de la evaluación del potencial de medios de contraste para competir con la ovalbúmina o la gamma-globulina fijada para sus respectivos anticuerpos y para con ello funcionar como “pseudoantígenos”. Si no se producía competición, había una visible aglutinación que cubría áreas variables de la base del pocillo de microtitulación, en dependencia de la concentración del título de anticuerpos. Cuando se producía competición, había una disminución del diámetro de la aglutinación, en dependencia del título de anticuerpos que podía compararse con un control, al usarse salina en sustitución del CM (CM = medio de contraste). Con completa competición (inhibición), no era visible aglutinación y las células rojas de la sangre formaban un pequeño botón de células en el fondo del pocillo de la placa de microtitulación. La aglutinación visible fue evaluada sobre la base de una escala de 1 a 4 cruces. Fueron también realizados estudios en los que las células rojas de la sangre fueron incubadas con CM antes o después de la unión del antígeno al BDB (BDB = agente de acoplamiento de bencidina bis-diazotizada) o a las células rojas de la sangre para determinar si la competición del CM con el antígeno podría en realidad representar un desplazamiento del CM desde la superficie de las células rojas de la sangre.

Se descubrió que los medios de contraste pueden de hecho actuar como un antígeno y combinarse con anticuerpos (Lasser EC y Lamkin GE Academic Radiology 1998; 5 (supl. 1; S95-S98)). Esto quedó demostrado cuando, a varias concentraciones, los medios de contraste individuales inhibían la aglutinación de ovalbúmina unida a células rojas de la sangre o de gamma-globulina unida a las células rojas de la sangre en presencia de sus respectivos anticuerpos, redundando así en un botón de células, en lugar de en una aglutinación, en el fondo del pocillo de microtitulación. La Tabla I indica los resultados de este experimento:

TABLA I

γ-globulina frente a anti-γ-globulina

**Concentración mínima de CM que presenta una inhibición de 2 + o 3 +
de la IgG anti-γ-globulina 1/500**

	mg/ml
HEXABRIX	8,0
ISOVIST	14,0
OPTIRAY	16,0
Mga LOTALAMATO	28,2
Na LOTALAMATO	28,2

Los resultados que se indican en la Tabla I demuestran que varios medios de contraste compiten exitosamente por la unión a los anticuerpos que están a la espera de los antígenos de las células rojas de la sangre, haciendo con ello que los anticuerpos no estén disponibles para estos antígenos. Adicionales estudios indicaron que esto se producía con la máxima facilidad en las soluciones de CM concentradas y que los de la mayoría de los medios de contraste que están actualmente en uso tienden a agregarse en distintos grados, y esto era particularmente cierto en las soluciones más concentradas.

Se sabe de la ovalbúmina que se fija sobre la parte variable de la molécula de inmunoglobulina (Fab), mientras que se sabe de la gamma-globulina que se une a la parte constante de la inmunoglobulina específica (Fc) (Frick OL en Basic & Clinical Immunology 2ª Edición, Fundenberg, Stites, Caldwell y Wells redactores en jefe; Lange Medical Publications; Capítulo 22; Immediate Hypersensitivity). Posteriormente fue sometido a ensayo el potencial de una molécula de contraste para competir con el polen de ambrosía en un modelo de rata *in vivo* sensibilizada con ambrosía (y para con ello inhibir el desarrollo de conjuntivitis por polen de ambrosía). Los datos disponibles hasta la fecha sugieren que con aplicación local la molécula de contraste utilizada (IODIXANOL; Nycomed, Oslo, Noruega) proporciona un grado de protección compitiendo exitosamente con la aplicación local de antígeno de ambrosía e inhibiendo así el potencial del antígeno para fijarse con su sitio de fijación específica a IgE anti-ambrosía unida a células troncales conjuntivas (véase el Ejemplo V). Así, está demostrado que los medios de contraste tienen el potencial de fijarse a al menos tres anticuerpos divergentes, y además (por deducción) que puede tener lugar fijación sobre las partes constante o variable o a las partes tanto constante como variable de la molécula de inmunoglobulina.

En la literatura hay un informe que sugiere que medios de contraste *in vivo* reducían la fijación de tres distintos antígenos tumorales a sus respectivos anticuerpos y hacían con ello que disminuyesen falsamente las concentraciones de estos antígenos en la sangre sometida a ensayo (Watanabe N *et al.* Nucl. Med. Commun. 1998; 19; 63-70). El mecanismo para esto no fue explorado en el artículo, pero un detenido estudio de la publicación pone de manifiesto que es probable que los distintos medios de contraste estuviesen interfiriendo en la capacidad de los antígenos tumorales para fijarse a sus respectivos anticuerpos.

En vista de toda la información anteriormente expuesta, se cree que los medios de contraste funcionan como antígenos universales totipotenciales y pueden con ello competir con cualquier antígeno por los sitios de fijación en su anticuerpo específico.

Puesto que los medios de contraste, como los antígenos, pueden fijarse a los anticuerpos pero no pueden producir ellos mismos anticuerpos (a diferencia de los antígenos), hemos denominado a los medios de contraste "pseudoantígenos". Se ha señalado anteriormente que los medios de contraste no tienen las características químicas para fijarse a macromoléculas y por consiguiente no tienen atributos para funcionar como clásicos antígenos. Entonces surge la pregunta siguiente: ¿Cómo compiten entonces los medios de contraste con los antígenos? Para tratar acerca de esta cuestión es necesario disponer de información sobre la estructura general de las moléculas de los medios de contraste.

Los medios de contraste para rayos X que están actualmente disponibles son en general mitades de benceno triyodadas completamente sustituidas que existen en forma de monómero o dímero. Estas moléculas de medios de contraste pueden ser iónicas o no iónicas (o en el caso de un dímero, en parte iónicas y en parte no iónicas). Hay en general ligeras variaciones en las cadenas laterales de amida unidas en las posiciones 3 y 5 al anillo y en la naturaleza de los

caciones (para los medios iónicos), y hay ligeras diferencias en la longitud de las cadenas alifáticas que enlazan los dímeros y en la naturaleza del grupo acoplador.

5 Son algunos ejemplos de medios de contraste para rayos X que están disponibles comercialmente los denominados METRIZAMIDA, IOPAMIDOL e IOXEXOL, que son monómeros no iónicos. El IOXAGLATO y el IOTROLAN son dímeros iónicos. A los efectos de esta solicitud de patente, se considerarán solamente los dímeros no iónicos. Los únicos dos dímeros iónicos que se cree que están disponibles comercialmente hasta la fecha son el IODIXANOL y el IOTROLAN. En el sentido en el que se le usa en la presente, el vocablo “mamífero” se refiere a los mamíferos humanos y no humanos. Dentro de ciertas realizaciones de la invención, la dosificación de CM puede ser de 0,1 a 40
10 gramos de CM, en dependencia del sujeto a tratar y del CM. Otras dosificaciones del CM administrado pueden ser de 0,01 - 0,1 gramos, 0,1 - 5 gramos, 5 - 10 gramos, 10 - 15 gramos, 15 - 20 gramos, 20 - 25 gramos, 25 - 30 gramos, 30 - 35 gramos, 35 - 40 gramos, 40 - 45 gramos, 45 - 50 gramos y 50 - 100 gramos.

15 La capacidad de los medios de contraste para fijarse a anticuerpos tiene que depender de algún factor que no sea su composición química, puesto que, como se ha señalado, sus estructuras moleculares no sugieren un potencial de fijación, y en las soluciones diluidas no pudo demostrarse una fijación a las globulinas (Lang JH y Lasser EC Invest Radiology 1967; 2; 396-400). La explicación parece ser el potencial de todos los medios de contraste, en concentraciones relativamente altas, para agregarse, según determinación efectuada tanto mediante análisis físico-químicos como mediante la comparación de las osmolalidades teóricas con las reales (Krause W *et al.* Invest Radiology 1994; 29; 72-80, Schneider P European Radiology 1996; 6; 15-16). En forma agregada, las moléculas de contraste
20 tienen características físicas que simulan a un antígeno multivalente. Al considerar los fenómenos de agregación resulta ser, contraintuitivamente, que los mejores agregadores y los mejores fijadores de anticuerpos son también los medios de contraste que es menos probable que produzcan reacciones adversas al ser inyectados a animales o humanos. En circunstancias normales sería de esperar que la molécula que fuese más probable que promoviese reacciones de
25 anticuerpo-antígeno sería la molécula que fuese más probable que desempeñase un papel en las reacciones adversas.

En un intento de resolver esta paradoja, se hace referencia a un estudio realizado mucho antes en nuestro laboratorio en el que perros a los que les fue inyectado un volumen constante de medio de contraste a lo largo de un intervalo de 2 segundos o de 10 segundos producían consistentemente una más alta concentración de liberación de histamina con
30 el intervalo más largo (Lasser EC *et al.* Radiology 1971; 100; 683-686).

Es sabido que se produce liberación de histamina desde células troncales y basófilos cuando los anticuerpos IgE adyacentes unidos a estas células están conectados por un antígeno de unión. Bajo estas circunstancias, se cree que los receptores que fijan los anticuerpos a las células son activados para inducir metilación de fosfolípidos y un incremento
35 del AMP (AMP = monofosfato de adenosina) cíclico intracelular. Estos eventos bioquímicos van seguidos por un influjo de calcio y por la liberación de histamina (Ishizaka T *et al.* J Immunology 1983; 130; 2357-62). Dados estos hechos, parecía paradójico que la inyección más rápida (2 seg.), que debería haber presentado a los anticuerpos en las células una concentración más alta de medio de contraste y por consiguiente una concentración más alta de “pseudoantígenos” (y por lo tanto una mayor liberación de histamina), redundase en la realidad en una menor liberación de
40 histamina en comparación con la inyección más lenta.

Un adicional análisis de esta paradoja apuntaba al fenómeno del “exceso de antígeno”. Ha venido reconociéndose durante años el exceso de antígeno *in vitro* (Myrvik QN y Weiser RS - Fundamentals of Immunology, Segunda Edición, Lea y Febiger, Filadelfia 1984; 96-102). Cuando un antígeno suficientemente concentrado es añadido a una
45 solución de su anticuerpo específico, habrá sucesivas fases de exceso de anticuerpo, equivalencia entre anticuerpo y antígeno y finalmente exceso de antígeno. En la mayoría de los casos, al nivel de equivalencia entre anticuerpo y antígeno se desarrollará un precipitado. En exceso de antígeno, permanecerán en solución en el supernatante compuestos solubles (complejos antígeno-anticuerpo), con lo cual la precipitación es menor que la máxima. Con un gran exceso de antígeno, puede llegar a ser completa la inhibición de la precipitación. La Figura 3 representa nuestra interpretación
50 del fenómeno del exceso de antígeno (“pseudoantígeno”) en su aplicación a la fijación de CM a las inmunoglobulinas IgE en células troncales.

Breve exposición de la invención

55 La presente invención está dirigida al uso de moléculas de medios de contraste o de medios de contraste modificados (como por ejemplo moléculas de contraste con el yodo eliminado - véase la Figura 8A) como fármacos que pueden ser utilizados para inhibir las reacciones alérgicas. La toxicidad de los medios de contraste que se proponen es muy baja en comparación con casi todos los fármacos del mercado, y los detalles de la toxicidad de estas sustancias son perfectamente conocidos gracias a la extensiva utilización e investigación de las mismas. Los medios de contraste
60 que se proponen están en la forma dimérica y no iónica, y por consiguiente se sabe de los mismos que son los menos tóxicos de los medios de contraste.

Se han sugerido en el cuerpo de esta solicitud algunas posibles aplicaciones de estas moléculas “de rescate”. Las mismas incluirán la exploración de su aplicación en la conjuntivitis alérgica humana y en la rinitis alérgica. Dichas
65 posibles aplicaciones también incluirán la exploración de su uso en el estado asmático, en inmunoterapia “de urgencia” y en inmunoterapia de rutina. También se considerará un posible uso en casos no responsivos de anafilaxia. En todas estas aplicaciones la capacidad de las moléculas de contraste para competir constructivamente con antígenos conocidos por sus respectivos anticuerpos debería reducir el número de veces en las que eventos alérgicos redundan en serias

consecuencias. Todo esto puede llevarse a cabo sin temor de que las propias moléculas de contraste redunden en la producción de anticuerpos.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 muestra las estructuras de algunos medios de contraste que están disponibles comercialmente;
- Las Figuras 2A - 2B muestran la liberación de histamina en respuesta a inyecciones de medios de contraste;
- 10 La Figura 3 ilustra el fenómeno de exceso de antígeno;
- La Figura 4A muestra el aumento de la presión sanguínea en ratas Brown-Norway y Sprague Dawley a continuación de la inyección en bolo de 5 mg/kg de difenhidramina;
- 15 La Figura 4B muestra que en 15 animales sometidos a ensayo la inyección de L-Name, que es un inhibidor del óxido nítrico, produce un aumento de la presión sanguínea y que el ISOVIST ya no produce un aumento de la presión sanguínea cuando se bloquea la producción de óxido nítrico;
- 20 La Figura 5 muestra que la inyección de un dímero de CM junto con OVA (OVA = ovalbúmina) en 5 ratas sensibilizadas con OVA (rombos) hace que disminuya la prolongada caída de la presión sanguínea que resulta de la inyección de OVA y salina hecha equiosmolar para el dímero en 4 ratas sensibilizadas (cuadrados), lo cual es resultado del hecho de que los mecanismos inmunogénicos antígeno-equivalentes antígeno-específicos tienen que competir con los mecanismos de exceso de antígeno y pseudoantígeno que son operativos cuando el CM acompaña a la OVA;
- 25 La Figura 6 muestra el tratamiento con IODIXANOL frente al tratamiento con control administrado 10 minutos post estímulo en ratas Sprague Dawley sensibilizadas;
- La Figura 7 muestra la fórmula estructural del IODIXANOL;
- 30 La Figura 8A muestra la fórmula estructural del IODIXANOL desyodado y la Figura 8B muestra la fórmula estructural del IOTROL.

Descripción detallada de la invención

- 35 El fenómeno del exceso de antígeno nunca antes ha sido considerado *in vivo*. Sin embargo, ningún otro fármaco intravascular es administrado de una vez en la cantidad en la que son administrados los medios de contraste (de hasta tanto como 45 gramos en una única inyección, etc.). Se cree que la presencia de antígenos en exceso inhibe la probabilidad de que un antígeno individual encuentre sitios de fijación vacíos en las adyacentes moléculas de anticuerpos IgE y produzca así la liberación de histamina. Una posibilidad alternativa es la de que los CM agregados llenen el espacio
- 40 entre inmunoglobulinas adyacentes e impidan la aproximación de estas moléculas y/o de sus receptores en virtud de impedimento estérico. Por consiguiente, la inyección más rápida de los medios de contraste en los perros se cree que ha producido una situación de exceso de antígeno con respecto al anticuerpo IgE existente en las células de los perros por causa de anteriores episodios de sensibilización, y se cree que así produjo menos en lugar de más liberación de histamina. En correspondencia con ello, ya no parecería paradójico que los medios de contraste que presentan el mejor potencial para competir con antígenos específicos por los sitios de fijación de anticuerpos en nuestro estudio de
- 45 inhibición de la hemaglutinación pasiva fuesen de hecho los medios que es menos probable que produzcan reacciones adversas, en lugar de lo contrario.

- Dadas las consideraciones anteriormente expuestas, se formuló la pregunta de si los medios de contraste con menos
- 50 potencial para competir con los antígenos en nuestros estudios de inhibición de la hemaglutinación pasiva sería más probable que alcanzasen equivalencia entre anticuerpo y antígeno (pseudoantígeno) en lugar de exceso de antígeno *in vivo*, y si por consiguiente estarían asociados a una más alta incidencia de reacciones adversas. Éste es el caso en los estudios clínicos puesto que los monómeros iónicos, los monómeros no iónicos y los dímeros no iónicos, en ese orden, necesitan más altas concentraciones de medios de contraste equivalentes en concentración para inhibir la
- 55 hemaglutinación, y van desde el más tóxico hasta el menos tóxico en el mismo orden. Es así necesario considerar que los medios que van más comúnmente asociados a reacciones serán aquéllos que es menos probable que inhiban la hemaglutinación en nuestro ensayo y/o que sean inyectados de una manera que produzca soluciones de contraste más diluidas.

- 60 Las reacciones adversas importantes que se producen con medios de contraste van habitualmente asociadas a liberación de histamina y a una caída de la presión sanguínea. Para someter a ensayo el efecto en la presión sanguínea en una serie de ratas, la presión arterial fue supervisada a continuación de la inyección de varios medios de contraste a distintas concentraciones (Lasser EC y Lamkin GE Academic Radiol 2002; 9 [supl. 1]; S72-S75). Estos estudios se hicieron puesto que está aceptado que la liberación de histamina desde células troncales y/o basófilos redundan en un
- 65 efecto de disminución de la presión sanguínea. La progresiva liberación de histamina endógena basal por consiguiente afecta a la presión sanguínea imperante, y los eventos que incrementan o reducen la liberación de histamina irán asociados a una disminución o a un incremento de la presión sanguínea.

Ejemplo 1

Variaciones de la Presión Sanguínea como Índice de Liberación de Histamina

5 Fueron adquiridas a la Harlan Sprague Dawley (Indianapolis, Ind.) ratas Sprague Dawley y Brown Norway (de 300-350 g). Los CM que se utilizaron fueron diatrizoato sódico/de meglumina, que es un monómero iónico (ANGIOVIST 370; 370 mg de I/ml; Berlex laboratories, Wayne, N.J., EE.UU.), iotalamato de meglumina, que es un monómero iónico (Conray; 282 mg de I/ml; Mallinckrodt Medical, St. Louis, Mo., EE.UU.), IOXAGLATO, que es un dímero iónico (HEXABRIX; 320 mg de I/ml; Guerbet Laboratories, Auleng-sous-Bois, Francia), IOPAMIDOL, que es un monómero no iónico (ISOWE 300; 300 mg de I/ml; Bracco Pharmaceuticals, Milán, Italia), IOTROLAN, que es un dímero no iónico (ISOVIST; 300 mg de I/ml; Schering Pharmaceuticals, Berlín, Alemania) e IOVERSOL, que es un monómero no iónico (Optiray 240; 240 mg de I/ml, Mallinckrodt). Los monómeros son moléculas ya sea iónicas o bien no iónicas que constan esencialmente de un anillo de benceno plenamente sustituido triodado. Los dímeros son dos anillos de benceno de este tipo separados por una cadena alifática. Un monitor de la presión sanguínea Propaq (Protocol Systems, Beaverton, Oreg., EE.UU.) estaba conectado a catéteres de polietileno insertados en una arteria carótida y medía las presiones arteriales medias. Los caudales de inyección al interior de una vena caudal variaban de 2 a 8 ml/kg/min. Se estudiaron las modificaciones de los trazos de la presión sanguínea media en los animales individuales mediante inyecciones de las sustancias que se indican a continuación ya sea antes o bien a continuación de los CM. NG-nitro-L-arginina metiléster (L-NAME; Sigma), nitroprusida sódica (SNP; Sigma), histamina (Sigma), fenilefrina (Sigma), fentolamina; (Sigma), L-arginina (Sigma), difenilhidramina (Benadryl; Sigma) y BQ 123 (American Peptide Co., Sunnyvale, Ca., EE.UU.).

La Fig. 4A muestra que la infusión de un bloqueador de H-1 (difenhidramina) en las ratas produjo una inmediata elevación de la presión sanguínea. La inyección de L-NAME, que es el análogo de L-arginina que bloquea la producción de óxido nítrico, también produjo una inmediata elevación de la presión sanguínea (Fig. 4B). También vale la pena observar que la inyección de un dímero de medio de contraste no iónico (ISOVIST), cuando el mismo es inyectado en solitario, produce una elevación de la presión, pero ya no puede producir una elevación de la presión sanguínea cuando está bloqueada la producción de óxido nítrico. Esto es evidentemente debido al hecho de que el dímero eleva la presión bloqueando la progresiva liberación de óxido nítrico/histamina mediada por IgE y por consiguiente su efecto dilatador vascular, pero no puede evidenciar esto cuando la liberación de óxido nítrico ya está bloqueada. Los resultados del Ejemplo I se describen a continuación en la Tabla II.

TABLA II

Se resume a continuación el incremento/decremento neto de las presiones sanguíneas arteriales medias en las ratas Brown-Norway y Sprague Dawley:

Monómeros (4 ml)	mm Hg (media+/-S.E.)	mm Hg (media+/-S.E.)
Conray	decremento (37+/-1,6) (3)	decremento (55+/-5,0) (3)
Optiray	decremento (20+/-1,5) (3)	SIN DATOS
Monómeros (8 ml)		
Isovue	decremento (36+/-8,6) (2)	decremento (27+/-8,6) (2)
Optiray	decremento (33+/-2,8) (3)	decremento (22+/-0,0) (1)
Angiovist	decremento (40+/-0,0) (1)	SIN DATOS
Dímeros (4 ml)		
Isovist	incremento (18+/-0,0) (1)	SIN DATOS
Dímeros (8 ml)		
Isovist	incremento (20+/-2,0) (4)	incremento (11+/-4,6) (3)
Hexabrix	incremento (31+/-4,6) (13)	SIN DATOS

(S.E. = error característico)

Como demuestran los resultados expuestos anteriormente, los monómeros produjeron una caída neta de la presión sanguínea mientras que los dímeros produjeron una elevación neta de la presión sanguínea. En los de la mayoría de los estudios experimentales y clínicos, las inyecciones de CM han ido asociadas a una reducción de la presión sanguínea, por lo cual no fue una sorpresa que los monómeros produjesen una caída neta de la presión sanguínea. El hecho de que los dímeros produjesen una elevación neta de la presión sanguínea fue una sorpresa y fue contrario a lo esperado.

En un intento de comprender por qué se obtenía una elevación de la presión sanguínea bajo nuestras circunstancias experimentales, se consideró qué le sucedería a la presión sanguínea en estos animales si fuese bloqueado el receptor de histamina (receptor de H-1). Se descubrió que esto producía consistentemente una elevación de la presión que duraba aproximadamente 20 minutos (véanse las Figs. 4A-4B). En otra publicación se señaló que el óxido nítrico, como mediador liberado por la histamina por medio de la actividad en el receptor de H-1, desempeñaba un papel en los estudios de dosis letal en ratas y que el bloqueo de la producción de óxido nítrico incrementaba la cantidad de contraste que una rata podía admitir antes de la letalidad (Lasser *et al.* Academic Radiology 1995; 2; 559-564). Cuando se bloqueaba la producción de óxido nítrico (utilizando L-NAME, que es un análogo de óxido nítrico), se producía una elevación de la presión sanguínea que era en todos aspectos similar a la que se produce bloqueando el receptor de H-1 (véanse las Figs. 4A y 4B). Se produjeron los mismos hallazgos en presencia de destacados modificadores de la presión sanguínea (fenilefrina y fentolamina) (Lasser EC y Lamkin GE Academic Radiology 2002; 9 [supl. 1]; S72-S75). Puesto que, como se ha señalado, las inyecciones de los dímeros producían elevaciones de la presión sanguínea y éstas podían ser bloqueadas por L-NAME, se sacó la conclusión de que las elevaciones de la presión sanguínea en estas circunstancias eran debidas a un efecto de exceso de antígeno (pseudoantígeno) que afectaba (inhibía) a la progresiva liberación endógena de histamina y óxido nítrico resultante de la interacción de antígenos endógenos con sus anticuerpos IgE específicos en células troncales y basófilos.

Ejemplo II

Efecto de los CM Diméricos en las Variaciones de la Presión Sanguínea en la Anafilaxia

Para confirmar adicionalmente el concepto de que los medios de contraste, actuando como pseudoantígenos, podrían interferir en las reacciones de antígeno-anticuerpo existentes, fue llevado a cabo un experimento donde las de una serie de ratas fueron sensibilizadas a la ovalbúmina y posteriormente se procedió a estimular a las ratas mediante inyecciones intravenosas de ovalbúmina.

Distintos CM u otros materiales fueron inyectados al interior de la vena caudal de ratas Sprague Dawley anestesiadas (300-400 mg). Los CM que se sometieron a ensayo fueron el IOXAGLATO y el IODIXANOL. Ambos son dímeros usados como CM, y el IOXAGLATO es iónico y el IODIXANOL es no iónico. Las inyecciones de CM se hicieron a los 12 a 14 días de la sensibilización de las ratas mediante inyecciones intraperitoneales de 1 mg de ovalbúmina en salina normal. Se conectó un aparato Propaq de medición de la presión sanguínea a los catéteres de polietileno insertados en una arteria carótida para supervisar la presión sanguínea arterial media. Los caudales de inyección fueron de 6 ml/kg/min. Los CM fueron inyectados por vía intravenosa ya sea 6 horas antes o bien 45 minutos antes de la estimulación con una dosis de 10 mg de ovalbúmina, en concurrencia con la misma, o bien 10 minutos después de la misma. Sirvieron de controles inyecciones salinas equiosmolares con los CM e inyectadas a los mismos intervalos de tiempo.

En ausencia de medios de contraste las inyecciones de ovalbúmina invariablemente redundaron en una caída de la presión sanguínea (shock anafiláctico) que alcanzaba un nadir a los 10 minutos aproximadamente y se mantenía a este nivel o subía lentamente hacia la presión normal. Cuando estos estudios fueron repetidos en presencia de un dímero de medio de contraste (IODIXANOL o IOXAGLATO) o de salina equiosmolar, el medio de contraste, inyectado 6 horas o 45 minutos antes de la inyección de ovalbúmina o bien en concurrencia con la misma o 10 minutos después de la misma, produjo un regreso de la presión sanguínea a los niveles normales que fue más rápido que el que se produjo con la salina (la Figura 5 muestra los trazos de la presión sanguínea cuando el CM y la ovalbúmina fueron inyectados en concurrencia, y la Figura 6 muestra el efecto que se produjo cuando la ovalbúmina y el CM fueron inyectados 10 minutos después del nadir de la presión sanguínea).

Ejemplo III

Efectos de los CM No Iónicos Monoméricos o Diméricos en la Letalidad de los Medios Iónicos

El concepto fue también sometido a ensayo examinando el potencial de un contraste no iónico monómero y un contraste no iónico dímero para hacer que disminuya la letalidad de un CM monómero iónico en ratas Sprague Dawley de 300-350 g. El monómero no iónico que se usó fue el IOVERSOL (Optiray 160, Mallinckrodt; St. Louis MO). El dímero no iónico que se usó fue el IOTROLAN (Isovist, Schering, Berlín, Alemania). El medio de contraste iónico que se usó era iotalamato de metilglucamida al 70% (Conray, Mallinckrodt; St. Louis MO). Se usó una técnica LD-100 para determinar la letalidad. Esta técnica supone una inmediata decisión sobre la mortalidad y es más humana que la técnica LD-50 puesto que los animales no se ven sometidos a morbosidad por espacio de variables periodos de tiempo tras la aplicación de la técnica. La determinación de la muerte en esta técnica se hace mediante una infusión i.v. continua de CM y anotando a qué dosis el animal suspendió las respiraciones por espacio de un periodo de tiempo

ES 2 334 340 T3

de al menos 15 segundos. Para los estudios de toxicidad de CM la técnica guardaba buena correlación con los datos publicados que fueron obtenidos usando una técnica LD-50 estándar.

Los resultados que se indican a continuación demuestran que sustituyendo la salina al 30% por CM (no iónico) al 30% se produce en realidad una disminución de la mortalidad en lugar de un incremento de la misma. El Ejemplo III demuestra que cuando se usa el contraste no iónico monómero o el contraste no iónico dímero, que presentan ambos un potencial de fijación a las inmunoglobulinas que es más fuerte que el del monómero iónico usado, en sustitución de la salina, la letalidad de la mezcla disminuye (los animales pueden admitir más medio de contraste total antes de la letalidad). Puede ahora suponerse que esto es debido a que el CM no iónico bloquea parcialmente el efecto de los medios iónicos en la liberación de inmunoglobulinas IgE y células troncales.

Ratas S.D. - LD₁₀₀ (gl/kg)

	LD ₁₀₀	P
1) 30% OPTIRAY (no iónico) y 70% CONRAY (iónico)	22,2+/-1,9(3)	0,003
2) 30% Salina* y 70% CONRAY	16,4+/-0,8(4)	
3) 30% ISOVIST (no iónico) y 70% CONRAY (iónico)	23,7+/-1,4(3)	0,01
4) 30% Salina* y 70% CONRAY	17,9+/-1,7(3)	
* Salina equiosmolar con OPTIRAY o ISOVIST		

Ejemplo IV

Anafilaxia Cutánea Pasiva

En un adicional ensayo de la capacidad de los apropiados medios de contraste para mitigar las progresivas reacciones de antígeno-anticuerpo, fue llevado a cabo en ratas un experimento de anafilaxia cutánea pasiva (PCA).

En este Ejemplo les fueron inyectados a ratas por vía intradérmica 50 µl de suero de ratas sensibilizadas a la ovalbúmina y varias mezclas de iotalamato de meglumina/Na (MD-76; 370 mg de yodo/ml, Mallinckrodt) y salina normal hasta un total de 50 µl. Esto fue seguido a las 5-7 horas por inyecciones intravenosas de 1 mg de ovalbúmina junto con Azul de Evans y luego por la medición de la subsiguiente extravasación de la coloración azul en el área bajo la piel. El Azul de Evans se fija a la albúmina sérica y el diámetro del área de azul indica extravasación de albúmina secundaria a específicas reacciones de antígeno-anticuerpo. El experimento demostró que las concentraciones intradérmicas diluidas de los medios de contraste parecían acentuar la variación de la permeabilidad, mientras que las concentraciones de más de un 20% inhibían progresivamente la permeabilidad (presumiblemente por exceso de "pseudoantígeno"). En este caso, donde están disponibles grandes cantidades de CM debido a la deposición local, incluso un monómero iónico era suficiente para bloquear la específica reactividad de anticuerpo-antígeno (véase la siguiente Tabla III).

TABLA III

Anafilaxia cutánea pasiva

Sitio Nº	µl de CM	µl de salina	µl de suero sensibilizado	Mancha (mm+/- S.E./10)
1	50	0	50	7,5+/-7
2	40	10	50	10,0+/-10
3	30	20	50	17,5+/-10
4	20	30	50	62,5+/-28
5	10	40	50	115+/-60
6	0	50	50	85,5+/-31

Los controles con suero no sensibilizado (3 ratas) y con 0,25 y 50 µl de CM no arrojaron mancha. Los controles (4 ratas) con suero sensibilizado y un 1,9% de salina en sustitución del CM no produjeron mancha en el sitio 1 y produjeron manchas de 55 mm y 50 mm en los sitios 3 y 5. Los otros sitios no fueron sometidos a ensayo.

Diferencias significantes (prueba t de Student): 2 frente a 4 (0,004), 2 frente a 5 (0,0002), 2 frente a 6 (0,00004)

Ejemplo V

Efectos Protectores del CM en la Conjuntivitis Alérgica Experimental

5 En este Ejemplo fue examinado el potencial efecto protector de un material de contraste en la conjuntivitis alérgica experimental inducida en ratas. Las ratas fueron sensibilizadas sistémicamente a la ovalbúmina o al polen de ambrosía y de 10 a 12 días después fueron sometidas a sensibilización local mediante varias aplicaciones de los respectivos antígenos a los ojos. Las ratas fueron luego sometidas a estimulación con una mayor dosis del antígeno acompañado ya sea por el medio de contraste o por salina equiosmolar, y fueron sacrificadas a varios distintos periodos de tiempo
10 para el examen de los ojos extirpados.

El más fiable indicador de conjuntivitis se comprobó que era una infiltración celular en la conjuntiva y/o en la lámina propia subyacente. Los tejidos fueron examinados en régimen de prueba "ciega" y fueron clasificados según una puntuación de 0 a 3+ sobre la base de la abundancia percibida de células inflamatorias (principalmente linfocitos,
15 pero también incluyendo eosinófilos, leucocitos polimorfonucleares y células troncales). El experimento con ovalbúmina fue realizado a las 3 horas de la aplicación del antígeno (8 ratas) y a las 24 horas de la aplicación (8 ratas) y el estudio con la ambrosía fue realizado al haber transcurrido 1 hora después de la aplicación (8 ratas) y a las 24 horas de la aplicación (8 ratas). Fueron registradas las puntuaciones acumulativas para las clasificaciones en cada conjunto de ratas. Los detalles del estudio que se realizó con la ovalbúmina son los siguientes:

20 A 16 ratas Sprague Dawley macho (de aproximadamente seis semanas de edad) se les dieron inyecciones IP de 1 ml de 1 mg/ml de ovalbúmina (Sigma) en salina normal que contenía 20 mg de alumbre (Sigma) el Día 1 y el Día 2. En el Día 11 fueron aplicados a ambos ojos 10 μ l de DTT (un agente dispersante) (Sigma) 1M en salina, seguidos por la aplicación de 20 μ l de salina al ojo (izquierdo) de control y de 20 μ l de IODIXANOL (Nycomed; Oslo, Noruega).
25 15 minutos después ambos ojos fueron tratados con DTT y luego con ovalbúmina (20 ml de 1 mg/ml de ovalbúmina en salina). Este proceso se hizo cuatro veces a intervalos de 15 minutos. El intervalo entre el DTT y los tratamientos fue de aproximadamente 3-5 min. para cada rata. 8 ratas se tuvieron en observación por espacio de 3 horas después y 8 se tuvieron en observación por espacio de 24 horas.

30 *Resultados**Ratas sensibilizadas a la ovalbúmina*

35	LECTURA A LAS 2 HORAS:	LECTURA A LAS 24 HORAS
	salina + ovalbúmina 8+	salina + ovalbúmina 11+
40	CM + ovalbúmina 1+	CM + ovalbúmina 5+

En un experimento que se realizó con polen de ambrosía también se usaron 16 ratas Sprague-Dawley que habían nacido aproximadamente 2 meses antes y fueron sensibilizadas en el Día 1 con inyecciones SQ de 0,1 ml de salina N. que contenían 100 μ g de polen de ambrosía (P-0146, Sigma) y 20 mg de alumbre. En el Día 14 fueron aplicados
45 a los ojos 20 μ l de salina (ojo izquierdo) y 20 μ l de IODIXANOL (ojo derecho). 15 minutos después, ambos ojos fueron tratadas con 10 μ l de salina tamponada con fosfato que contenía 1,5 mg de polen de ambrosía. El proceso se hizo 4 veces a intervalos de 15 min. Se tuvieron en observación 8 ratas por espacio de 1 hora antes del sacrificio, y 8 se tuvieron en observación por espacio de 24 horas.

50 *Resultados**Ratas sensibilizadas al polen de ambrosía*

55	LECTURA TRAS 1 HORA	LECTURA A LAS 24 HORAS
	salina + ambrosía 0	salina + ambrosía 15+
60	CM + ambrosía 0	CM + ambrosía 8+

Fue también de interés que no había ceros absolutos en el grupo de la salina, mientras que hubo 3 ceros en el grupo del IODIXANOL, y las únicas puntuaciones de 3+ registradas estuvieron en el grupo de la salina. Para los estudios combinados de 24 horas que se hicieron con ovalbúmina y polen de ambrosía, el CM se diferenciaba de la salina en
65 $P = 0,068$ (prueba t de Student de dos colas).

Ejemplo 6

Efectos Protectores de los Medios de Contraste en la Rinitis Alérgica

5 A ratas Sprague Dawley se les dio una inyección IP de 1 ml de 1 mg/ml de ovalbúmina en salina normal que contenía 20 mg de alumbre (gel de hidróxido de aluminio reconstituido). 10 días después, a 8 de las ratas les fueron administrados 20 μ l de salina hecha equiosmolar con IODIXANOL al interior de ambas aberturas nasales a través de un pequeño catéter colocado justo dentro de la abertura nasal, y a 8 ratas les fueron administrados 20 μ l de IODIXANOL al interior de ambas aberturas nasales. 15 minutos después, los animales fueron sometidos a estimulación local
10 mediante instilación de 20 μ l de 1 mg/ml de ovalbúmina a través del catéter al interior de cada abertura nasal.

Los animales quedaron entonces disponibles para ser sometidos a ensayo para determinar la cantidad de secreción que salía de cada abertura nasal utilizando el método descrito por Namimatsu A. *et al.* (A New Method of the Measurement of Nasal secretion in Guinea Pig: Int Arch Allergy Appl Immunol 1991, 95: 29-34), que queda incorporado a la presente por referencia. En este método, un pedazo de hilo de algodón coloreado con fluoresceína en un extremo es insertado en el extremo anterior de la abertura nasal y es mantenido ahí por espacio de 60 segundos. El tramo de color resultante será proporcional al volumen de fluido de la secreción, al igual como lo será el incremento de peso del hilo. Se prevé que las narices pretratadas con el IODIXANOL presentarán mucha menos secreción con este modelo en comparación con las narices pretratadas con salina. Por ejemplo, se prevé que las narices pretratadas con salina presentarán un tramo de color de aproximadamente 20 a 40 mm por término medio, mientras que las narices pretratadas con IODIXANOL probablemente presentarán un tramo de color de 10 a 20 mm por término medio, reflejando la inhibición del alérgeno aplicado localmente debido al fenómeno de exceso de antígeno del CM.

Fueron realizados estudios similares para examinar los cambios celulares resultantes cuando los animales son pretratados y sometidos a estimulación como se ha expuesto anteriormente, exceptuando el hecho de que el pretratamiento y la estimulación serán realizados por espacio de un periodo de tiempo de 3 días. 24 horas después los animales serán sacrificados. La cabeza de cada rata será extirpada y fijada en formalina por espacio de 3 días y luego descalcificada (ácido tricloroacético al 5% por espacio de 5 días). La mucosa septal nasal será entonces examinada para determinar la infiltración eosinofílica. Se prevé que las ratas que reciben el tratamiento con IODIXANOL precediendo a la estimulación con ovalbúmina para cada uno de los 3 días presentarán menos infiltración eosinofílica en los tejidos mucosales en comparación con las ratas pretratadas con salina. Por ejemplo, se prevé que el pretratamiento con salina arrojará un promedio de aproximadamente 40-60 eosinófilos/campo del objetivo de inmersión en aceite contados a ambos lados del cartílago septal, mientras que el grupo de pretratamiento con IODIXANOL arrojará un promedio mucho menor. En las zonas nasales como en los de la mayoría de los otros tejidos del cuerpo, la infiltración de eosinófilos es un índice de una respuesta de hipersensibilidad.

A la luz de todos los resultados experimentales anteriormente expuestos, se llega a la conclusión de que los medios de contraste para rayos X tienen en distintos grados el potencial para servir de antígenos universales a los que hemos denominado "pseudoantígenos". Esta propiedad parece derivarse del hecho de que todos los medios de contraste tienen el potencial de existir en un estado agregado que es mayor a concentraciones incrementadas. En este estado agregado, los medios de contraste asumen el papel de antígenos multivalentes y pueden competir con éxito con y así inhibir a cualesquiera otros antígenos involucrados en reacciones de anticuerpo-antígeno que pudiesen conducir a una anafilaxia. En esta competición, la gran cantidad de medio de contraste que puede hacerse que quede disponible les permite a los medios funcionar en un modo de exceso de antígeno que entonces inhibe los efectos adversos que de otro modo se producirían como resultado de la específica reacción de anticuerpo-antígeno.

Referencias citadas en la descripción

50 *Esta lista de referencias que cita el solicitante se aporta solamente en calidad de información para el lector y no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha procedido con gran esmero al compilar las referencias, no puede excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones, y la OEP se exime de toda responsabilidad a este respecto.*

55

Documentos de patente citados en la descripción

- US 32902701 P [0001]

Literatura no de patentes que se cita en la descripción

- Shehadi WH. *AJR*, 1975, vol. 124, 145-152 [0003]
- Lasser EC *et al. Radiology*, 1997, vol. 203, 605-610 [0003] [0003]
- Katayama H *et al. Radiology*, 1990, vol. 175, 621-628 [0003] [0003]
- Lasser E.C. *Int. Arch. Allergy and Immunol.*, 2000, vol. 123 (4), 282-290 [0003]

ES 2 334 340 T3

- Carr DH; Walker AC. *Br J Radiology*, 1984, vol. 57, 469-473 [0003]
- Brasch R *et al. Invest Radiology*, 1976, vol. 2, 1-9 [0003]
- 5 • Lasser EC *et al. AJR*, 1962, vol. 87, 338-360 [0003] [0003]
- Dunn CR; Lasser EC *et al. Invest Radiology*, 1975, vol. 10, 317-322 [0003]
- Lasser EC; Walters AJ *et al. Radiology*, 1971, vol. 100, 683-686 [0003]
- 10 • Slagle RL; Lieberman P. *Invest Radiology*, 1976, vol. 11, 98-101 [0003]
- Lasser EC; Lamkin GE. *Academic Radiology*, 1998, vol. 5 (1), S95-S98 [0005]
- 15 • Frick OL. Basic & Clinical Immunology. Lange Medical Publications [0007]
- Watanabe N *et al. Nucl. Med. Commun.*, 1998, vol. 19, 63-70 [0008]
- Lang JH; Lasser EC. *Invest Radiology*, 1967, vol. 2, 396-400 [0013]
- 20 • Krause W *et al. Invest Radiology*, 1994, vol. 29, 72-80 [0013]
- Schneider P. *European Radiology*, 1996, vol. 6, 15-16 [0013]
- 25 • Lasser EC *et al. Radiology*, 1971, vol. 100, 683-686 [0014]
- Ishizaka T *et al. J Immunology*, 1983, vol. 130, 2357-62 [0015]
- Myrvik QN; Weiser RS. Fundamentals of Immunology. Lea and Febiger, 1984, 96-102 [0016]
- 30 • Lasser EC; Lamkin GE. *Academic Radiol*, 2002, vol. 9 (1), S72-S75 [0030]
- Lasser *et al. Academic Radiology*, 1995, vol. 2, 559-564 [0034]
- 35 • Lasser EC; Lamkin GE. *Academic Radiology*, 2002, vol. 9 (1), S72-S75 [0034]
- Namimatsu A. *et al. A New Method of the Measurement of Nasal secretion. Guinea Pig: Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1991, vol. 95, 29-34 [0051]

REIVINDICACIONES

1. Medio de contraste para rayos X destinado a ser usado para inhibir, tratar o prevenir una reacción alérgica en un mamífero que padezca de una reacción alérgica.
2. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 1, donde el medio de contraste para rayos X inhibe, trata o previene una reacción alérgica bloqueando la adversa formación de complejos antígeno-anticuerpo.
3. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 1, donde el medio de contraste para rayos X es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de medios de contraste no iónicos diméricos o derivados de medios de contraste no iónicos desyodados.
4. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 1, donde el medio de contraste para rayos X está en forma de dímero.
5. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 1, donde el medio de contraste para rayos X es no iónico.
6. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 1, donde el medio de contraste para rayos X está en forma agregada.
7. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 1, donde el medio de contraste para rayos X es administrado de una manera seleccionada de entre los miembros del grupo que consta de la administración subcutánea, intramuscular, intravenosa o tópica.
8. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 1, donde el medio de contraste para rayos X es triyodado y completa o parcialmente sustituido, existiendo mitades de benceno en la forma de monómero o dímero.
9. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 2, donde el anticuerpo es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 e IgM.
10. Medio de contraste para rayos X que está destinado a ser usado para tratar la anafilaxia mediante la administración de una cantidad de 0,1 gramos a 40 gramos del medio de contraste para rayos X a una persona que padezca de cualquier forma o grado de anafilaxia.
11. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 10, donde el medio de contraste es cualquier medio de contraste no iónico dimérico.
12. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 10, donde el medio de contraste para rayos X es administrado subcutáneamente en una terapia de desensibilización a los antígenos para inhibir la anafilaxia local o sistémica resultante del antígeno que es objeto de la desensibilización.
13. Medio de contraste para rayos X destinado a ser usado para prevenir la adversa formación de complejos antígeno-anticuerpo *in vivo* y para así inhibir, tratar o prevenir una reacción alérgica administrando de 0,1 a 40 gramos de medio de contraste para rayos X a una persona.
14. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 13, donde el medio de contraste para rayos X es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de medios de contraste no iónicos diméricos.
15. Medio de contraste para rayos X destinado a ser usado para tratar o prevenir la conjuntivitis alérgica mediante la administración de 0,1 a 3 ml del medio de contraste para rayos X a un ojo que padezca de conjuntivitis alérgica.
16. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 15, donde el medio de contraste para rayos X es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de medios de contraste no iónicos diméricos.
17. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 16, donde el medio de contraste para rayos X es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de IOTROLAN e IODIXANOL.
18. Medio de contraste para rayos X destinado a ser usado en el tratamiento de la rinitis alérgica administrando de 0,1 a 3 ml del medio de contraste para rayos X mediante instilación gota a gota al interior de la nariz de un mamífero que padezca de rinitis alérgica o se vea expuesto a un potencial alérgeno nasal conocido.
19. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 18, donde el medio de contraste para rayos X es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de medios de contraste no iónicos diméricos.
20. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 19, donde el medio de contraste para rayos X es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de IOTROLAN e IODIXANOL.

ES 2 334 340 T3

21. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 1 o la reivindicación 10, donde el medio de contraste para rayos X es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de IOXAGLATO e IODIXANOL.

22. Medio de contraste para rayos X según la reivindicación 13, 15 o 18, donde el medio de contraste para rayos X es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de IOTROLAN e IODIXANOL.

10

15

20

25

30

35

40

45

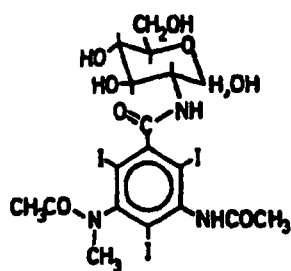
50

55

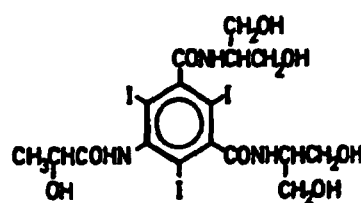
60

65

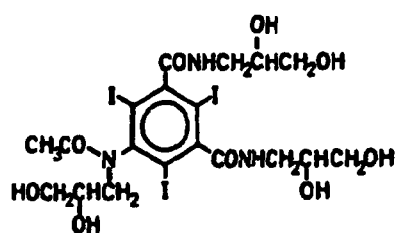
FIG. 1/8



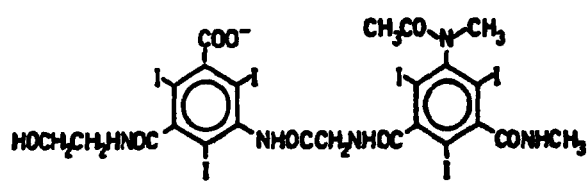
Metrizamida



Iopamidol



Iohexol



Ioxaglate

FIGS. 2A Y 2B/8

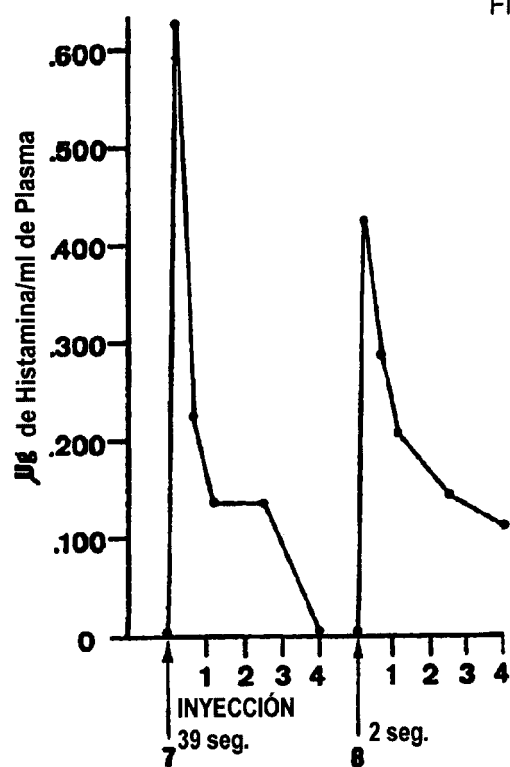


FIG. 2A

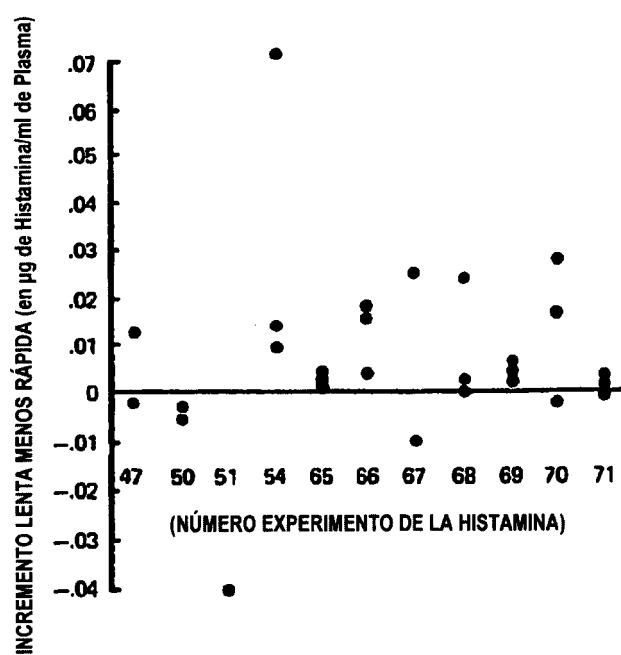


FIG. 2B

FIG. 3/8

DINÁMICA DE LAS CÉLULAS TRONCALES O LOS BASÓFILOS

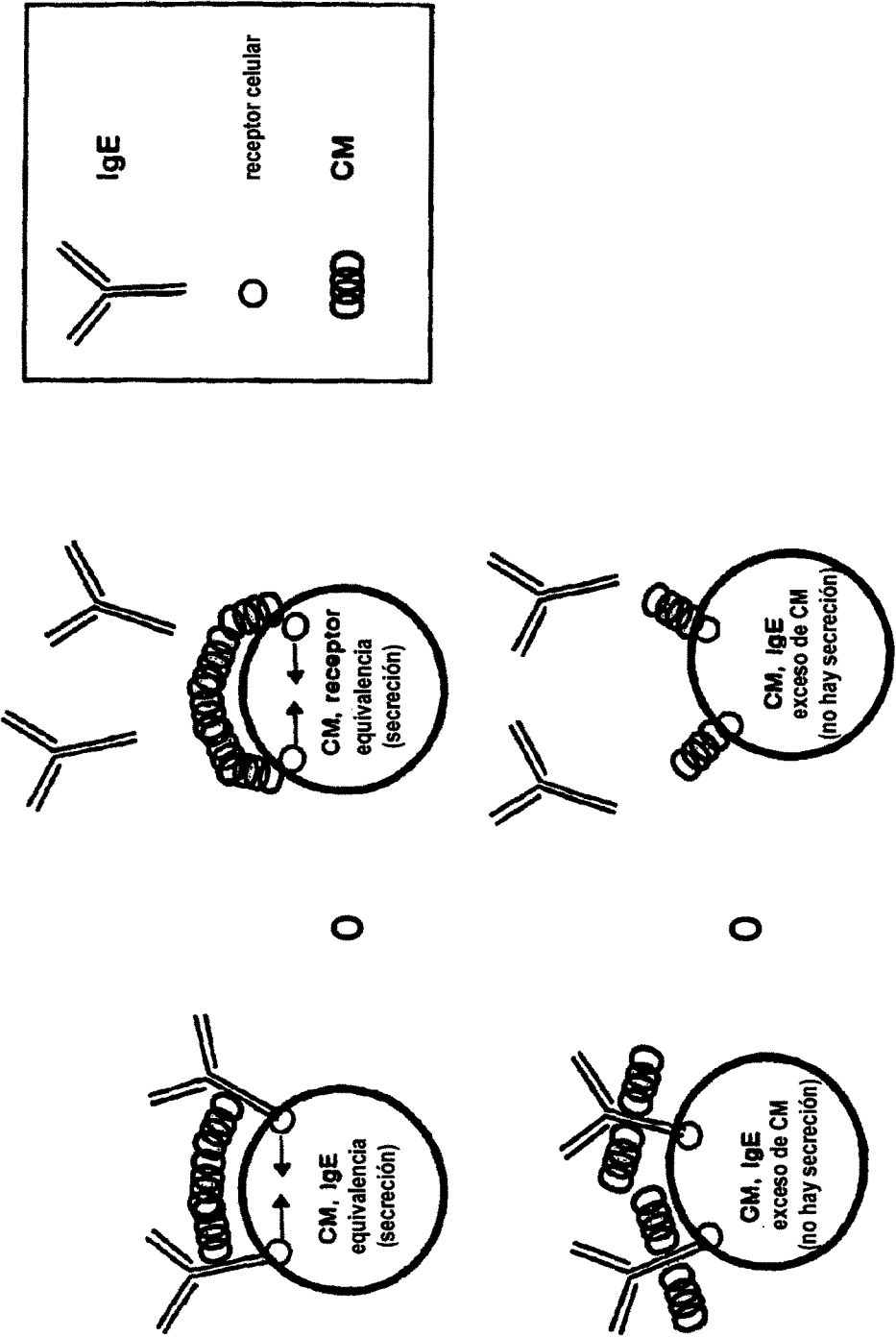


FIG. 4A/8

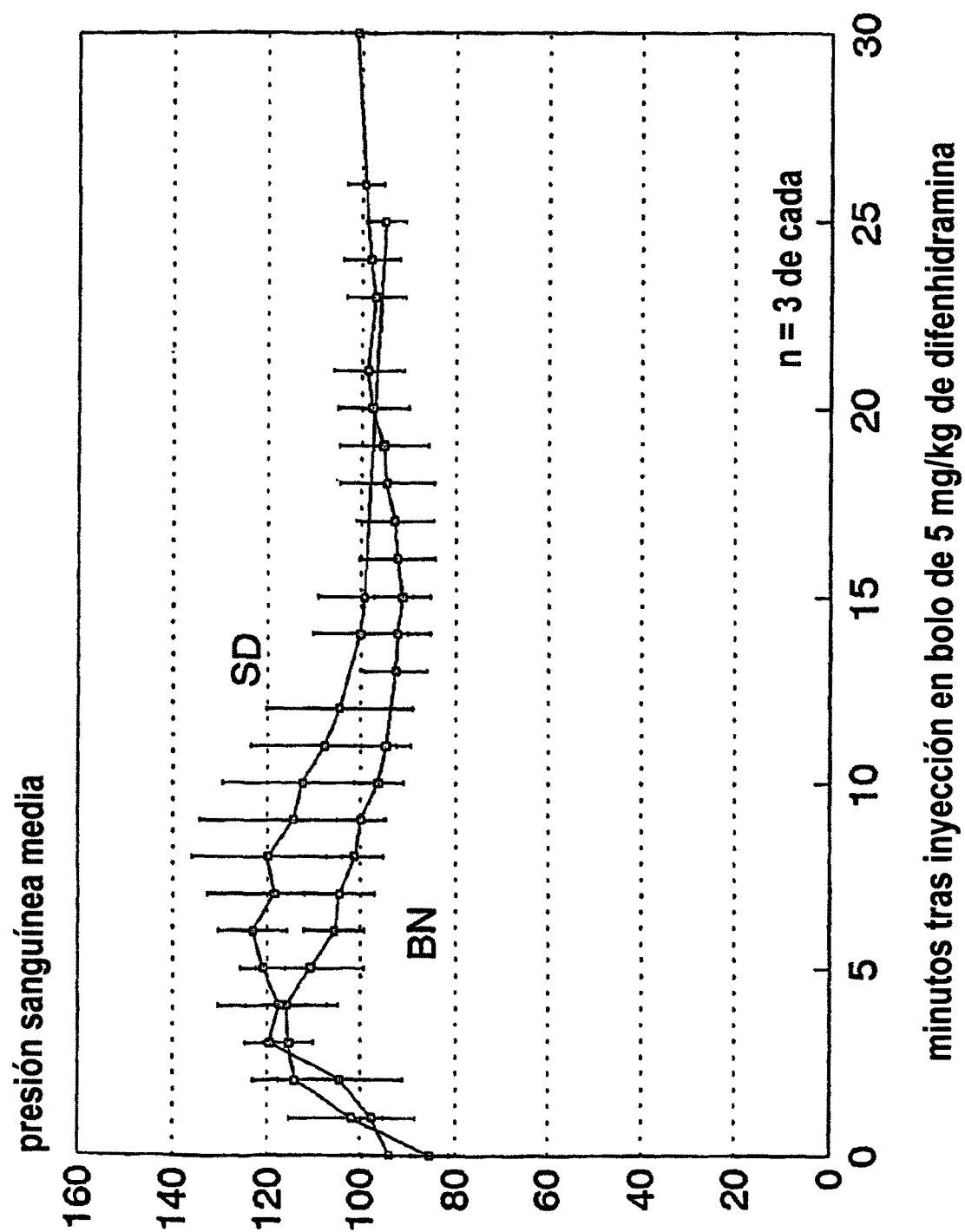


FIG. 4B/8

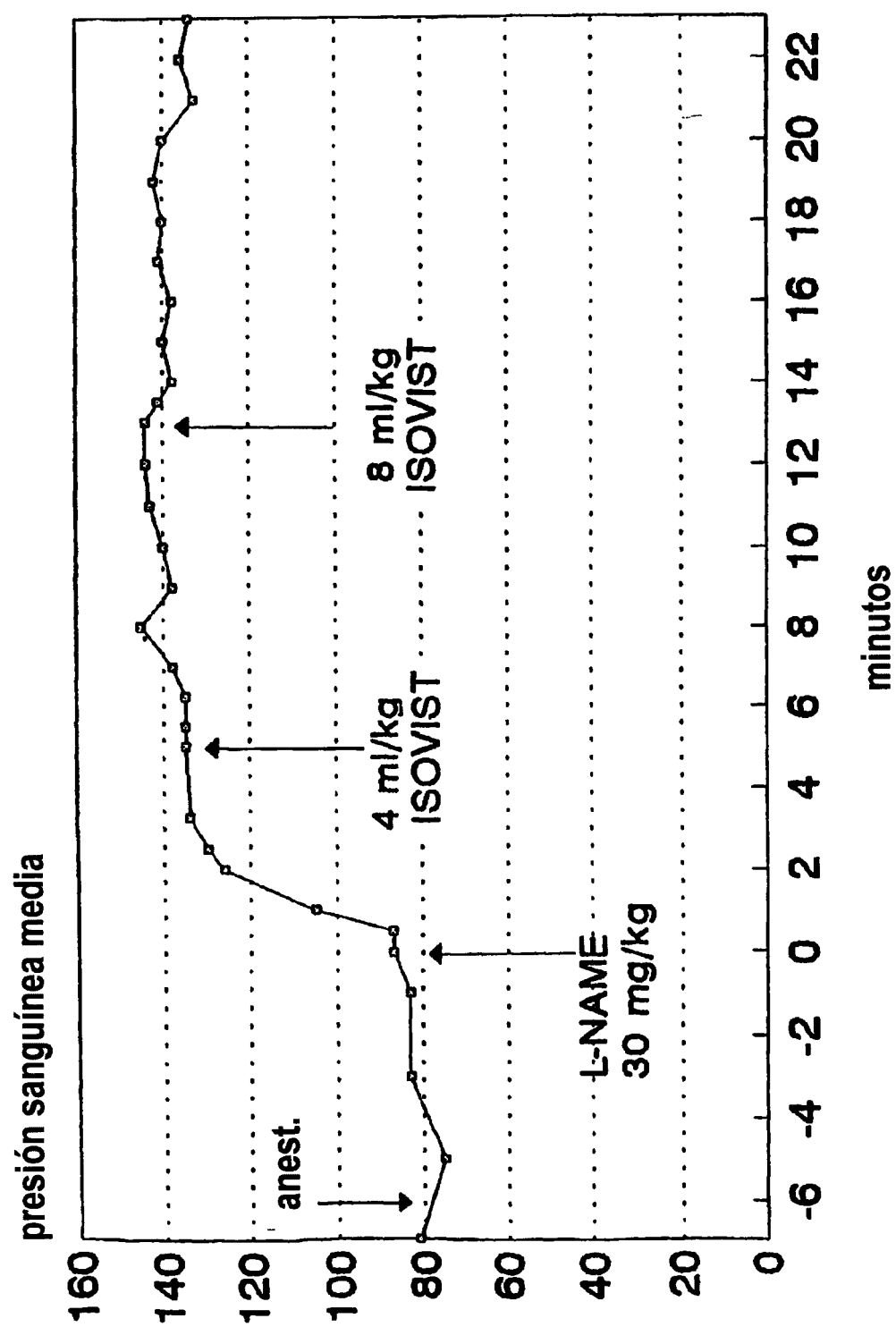


FIG. 5/8

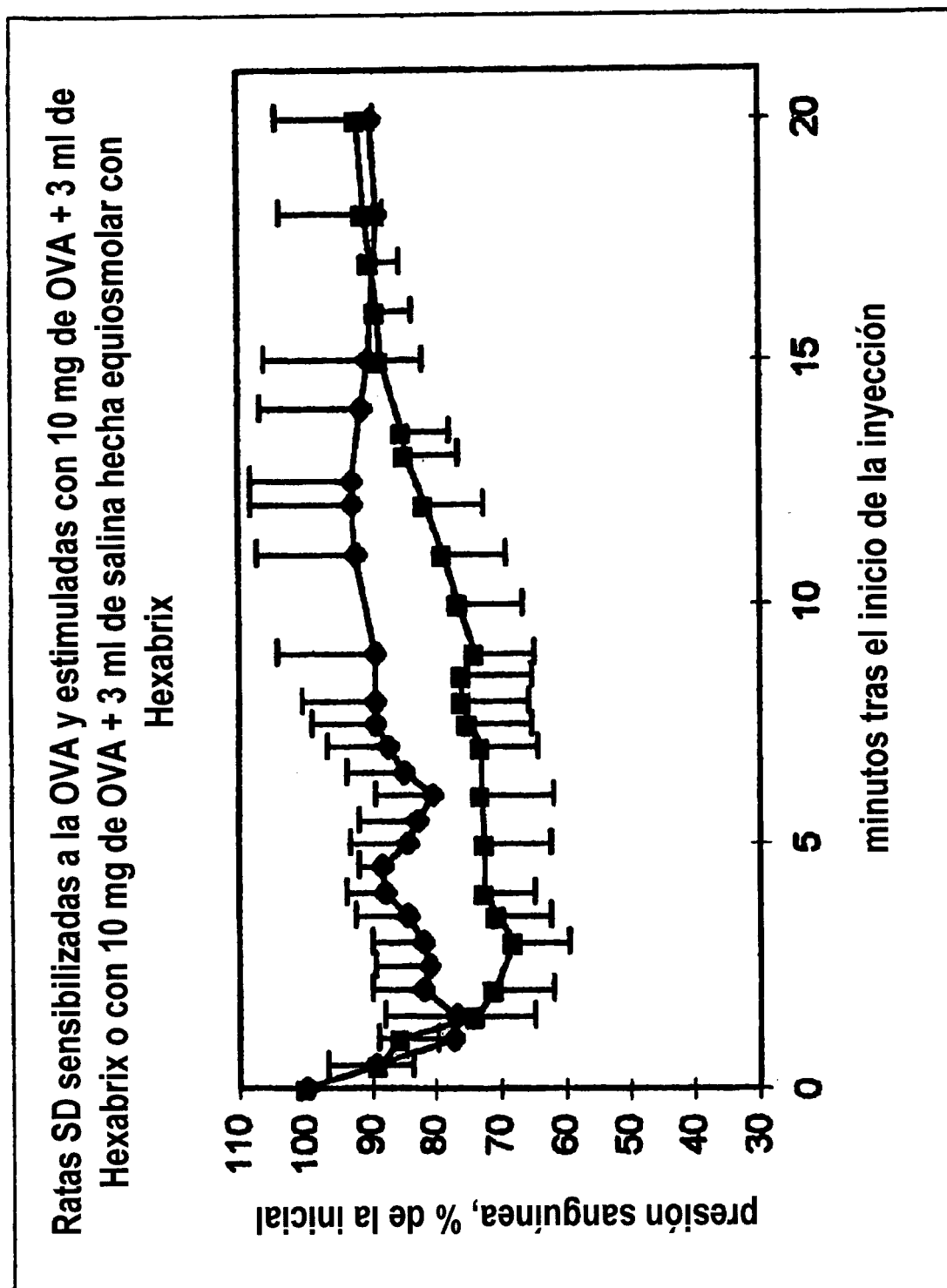
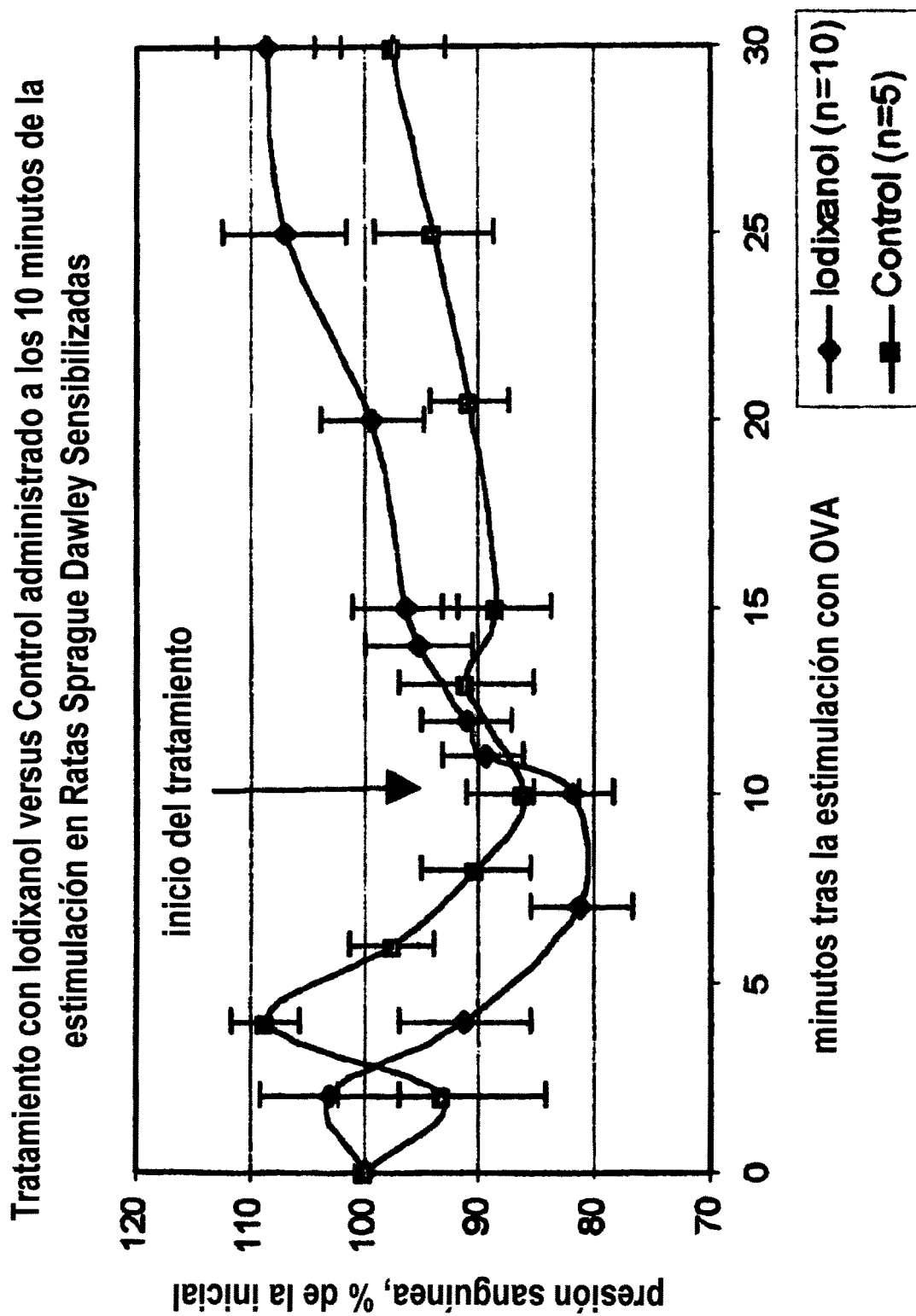


FIG. 6/8



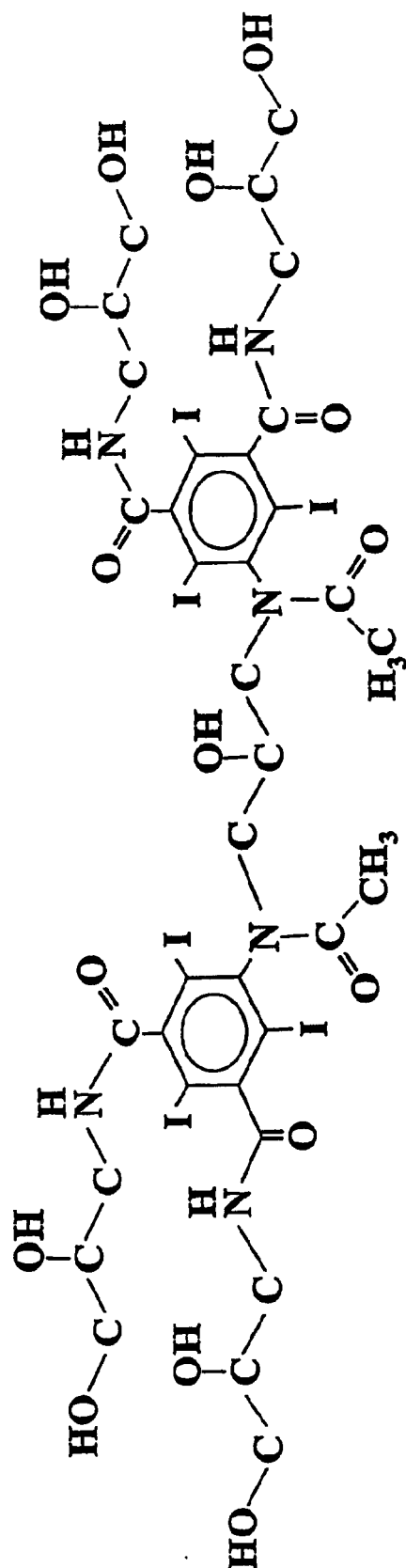


FIG. 7/8

iodixanol
(Visipaque)

FIGS. 8A Y 8B/8

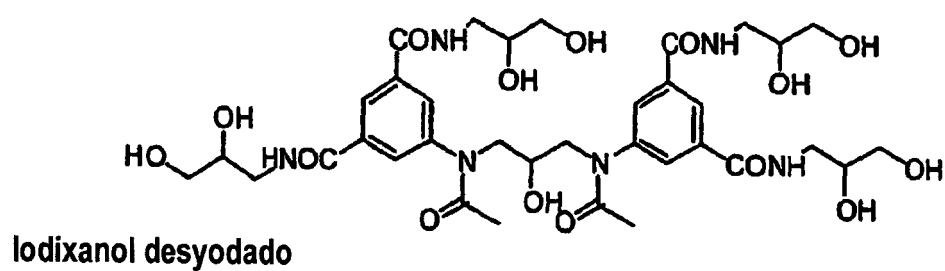


FIG. 8A

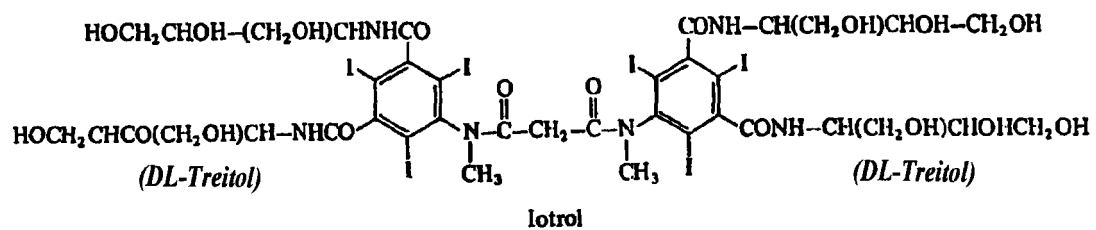


FIG. 8B