

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 953124 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **953124**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>6</sup>)  
**A61K 49/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.12.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.06.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.06.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **20.12.1993 PCT/EP1993/003613**  
Internationell ansökan - International  
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

24.12.1992 IT 92002964

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Bracco S.p.A.**, Via E. Folli, 50, 20134 Milano, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Felder, Ernst**, Italy, ITALIA, (IT)

**2 • de Haen, Christoph**, Italy, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Forssén & Salomaa Oy**, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Vesipitoiset ruiskutettavat formuloinnit, joita voidaan käyttää röntge tutkimuksiin, jotka käsittävät jodattuja aromaattisia yhdisteitä, joi ta käytetään kontrastiväliaineina röntgentutkimuksiin**

**Vattenhaltiga injektionsformuleringar som kan användas för röntgenunde rsökningar innefattande joderade aromatiska föreningar som används som kontrastmedier vid röntgenundersökningar**

Vesipitoiset ruiskutettavat formuloinnit,  
joita voidaan käyttää röntgentutkimuksiin,  
jotka käsittävät jodattuja aromaattisia yhdisteitä,  
joita käytetään kontrastiväliaineina röntgentutkimuksissa

5

Vattenhaltiga injektionsformuleringar  
som kan användas för röntgenundersökningar  
innefattande joderade aromatiska föreningar  
som används som kontrastmedier vid röntgenundersökningar

10

Tämä keksintö liittyy ruiskutettaviin vesipitoisiin formulointeihin,  
jotka sisältävät röntgensäteitä läpäisemättömiä kontrastiaineita, joita  
15 voidaan käyttää ihmisen tai eläimen kehon röntgenkuvauksessa.

Tämän keksinnön eräs edullinen suoritusmuoto koskee erityisesti  
ei-ionisten ja vesiliukoisten jodattujen aromaattisten yhdisteiden  
seosten ruiskutettavia vesipitoisia liuoksia, jotka edullisesti muodos-  
20 tuvat seuraavista:

a) yhdisteistä, jotka käsittävät aromaattisen ytimen, joka on  
ainakin trijodisubstituoitu, joihin tästä lähtien viitataan  
monomeereinä tai monomeerisinä,

25

b) yhdisteistä, jotka käsittävät ainakin kaksi aromaattista ydintä,  
jotka ovat eri tavalla sidottu toisiinsa, joista kumpikin on  
ainakin trijodisubstituoitu, joihin tästä lähtien viitataan  
dimeereinä tai dimeerisinä.

30

Paitsi a) ja b) -tyyppiset yhdisteet, tähän keksintöön kuuluvat myös  
mahdolliset seokset, jotka käsittävät samenninjohdannaisia (opasiteet-  
tia lisääviä aineita), joiden molekyyli rakenne on sellainen, että se  
sisältää kolme tai useampia polyjodattuja aromaattisia ytimiä.

35

Formulointeja, jotka sisältävät röntgenkontrastiaineita (CM), on pit-  
kään käytetty ihmisen ja eläinten onteloiden kuvakontrastin parantami-  
seksi röntgentutkimuksissa. Näiden aikaisempien röntgensäteitä läpäise-

mättömien tuotteiden joukosta, joita on tutkittu, on syytä mainita alkuaineiden, kuten Ba:n, Bi:n tai Ta:n johdannaiset. Mutta jälkeempäin on havaittu, että useat vesiliukoisten bromattujen ja/tai jodattujen orgaanisten yhdisteiden luokat ovat vielä paljon käyttökelpoisempia  
5 kontrastiaineina verenkiertojärjestelmiä tutkittaessa.

2,4,6-trijodi-bentseeni-johdannaisia käytetään yleisesti ottaen jodattuina aromaattisina röntgensäteitä läpäisemättöminä yhdisteinä, koska niiden jäljellä olevat asemat 1,3,5 on substituoitu sopivilla orgaanisilla substituenteilla riittävän vesiliukoisuuden, jodikonsentraation,  
10 300-450 g/L tai enemmän, ja hyvän sietokyvyn saavuttamiseksi.

Hyvä liukoisuus voidaan saavuttaa esim. lisäämällä karboksyyllisiä funktioita aromaattiseen ytimeen, joista voidaan muodostaa suola. Nämä  
15 yhdisteet ovat nk. ionisia jodattuja kontrastiaineita. Tyypillinen esimerkki on diatritsoiinihappo (3,5-diasetamido-2,4,6-trijodibentsoehappo) ja sen meglumiinisuaola, varsinkin käytettynä vesisuonten kuvauksessa. Se on hyvin vesiliukoinen ja sillä on suhteellisen alhainen molekyylipaino. Nämä ominaisuudet saavat aikaan ruiskutettavia liuoksia,  
20 joilla on korkea jodisisältö ja alhainen viskositeetti, mikä on olennaista hyvälle verisuonten röntgenkuvaukselle.

Valitettavasti ionisilla kontrastiväliaineliuoksilla on korkea myrkyllisyys. Lisäksi ne on hyperosmoottisia plasmalle (ionien läsnäolo lisää  
25 huomattavasti osmolalisuutta ja siten osmoottista painetta verrattuna muihin fysiologisiin fluideihin) aiheuttaen mahdollisia kivulloisia vaikutuksia potilaissa ruiskun jälkeen. Muut haitat, jotka liittyvät ionisiin kontrastiaineisiin, liittyy massiivisten vastaionikonsentraatioiden läsnäoloon ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ja muut): seurauksena on osmoottisen  
30 paineen lisäys, ts. annosteltujen osmoolien määrä per annos. Tiedetään, että korkea osmoottinen kuormitus aiheuttaa enemmän myrkyllisyyttä. Lisäksi voi esiintyä vaikutuksia sydänverisuoniin plasman tilavuuden lisäyksen johdosta.

35 Tämän ongelman voittamiseksi on kehitetty ei-ionisia jodattuja aineita, joissa substituentit aromaattisessa ytimessä eivät sisällä ionisoitavia

funktioita. Tässä riittävä vesiliukoisuus taataan hyvin hydrofiilillä neutraaleilla ryhmällä aromaattisen ytimen asemilla 1,3,5. Ei rajoittavia esimerkkejä yhdisteistä, jotka kuuluvat tähän viimeksimainittuun opasiteettia lisäävien aineiden luokkaan, on annettu teoksessa

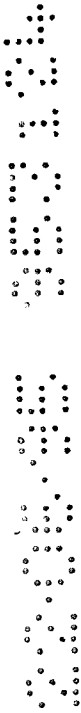
- 5 "iopamidol" (BRACCO) tai N,N'-bis-[2-hydroksi-1-(hydroksimetyyli)-etyyli]-2,4,6-trijodi-5-laktamido-isoftalamidi ja "iomeprol" (BRACCO) tai N,N'-bis-[2,3-dihydroksipropyli-2,4,6-trijodi-5-(N-metyyli-hydroksiasetyyli-amino)-isoftalamidi.
- 10 Huolimatta parannuksista, jotka on saatu ei-ionisilla aromaattisilla trijodijohdannaisilla on yhä tarvetta vähentää osmolalisuutta vastavissa ruiskutettavissa samennusta aiheuttavissa formuloinneissa osmoottisen paineen saamiseksi, joka enemmän muistuttaisi veren osmoottista painetta. Osmolalisuus on tavanomainen termi, jota käytetään molalisuudesta, joka liittyy osmoottiseen paineeseen. Tosiasiassa erilaisten
- 15 jodijohdannaisten hyvin väkeville liuoksilla voi olla sellaisia osmolalisuusarvoja, jotka ovat liian korkeita ihmiskehölle. Esimerkiksi 1 osmol/kg H<sub>2</sub>O (=1000 mosmol/kg) liuosta voi aiheuttaa 25,5 atm tai 2,58 mPa osmoottisen paineen, joka siten on fysiologisesti ei-hyväksyt-
- 20 tävä arvo. Osmolalisuuden vähentämiseksi tapahtuva vesiliuosten kokonaisjodisisällön pitäminen halutuissa rajoissa edesauttaa molekyyliaggregointia. Toinen tapa on lisätä jodiatomien lukumäärää per molekyyli esim. sitomalla kovalenttisesti yhteen kaksi tai useampi trijodisoitu aromaattinen ydin sopivien alkyleenisiltojen avulla, jotka
- 25 ovat tai eivät ole funktionaalisesti substituoituja, nk. oligomeeristen tai dimeeristen rakenteiden saamiseksi. Tässä tapauksessa kuitenkin mainittujen yhdisteiden viskositeetti saavuttaa tavallisesti arvoja, jotka ovat rajan 8-14 mPa/s yläpuolella. Tätä aluetta pidetään yleensä korkeimpana hyväksyttävänä rajana opasiteettia lisäävien liuosten
- 30 katetriannosteluissa, joka sopii yhteen verenkiertojärjestelmän kuvauksessa.

- Liittyen edellä mainittuihin ongelmiin, käytettävissä on laaja bibliograafinen dokumentointi, joka käsittää teknisiä artikkeleita, patenteja ja kirjoja. Suhteellisen käyttökelpoisia dokumentteja voivat olla:
- 35

- "X-Ray Contrast Media", U. Speck, julkaissut Medical Division, Department of Medical Information, Schering AG (DE); D.P. Swanson et al., Pharmaceuticals in Medical Imaging" (1990) Mc Millan Publ. Co.;
- "Radiocontrast Agents", M. Sovak, julkaissut Springer Verlag (1984),
- 5 M. Elke et al., "Kontrastmittel in der radiologischen diagnostik", G. Thieme Verlag Stuttgart, New York (1992).

Taulukko 1 esittää tietoja, joita on esitetty tekniikan tasossa muutamista hyvin tunnetuista kontrastiaineista, jotka koskevat vastaavaa

10 osmolalisuutta ja viskositeettiarvoja niiden vesiliuosten tiettyjen jodikonsentraatioiden mukaisesti. Kirjaimet i, ni, m, d tarkoittavat yhdisterakenteellisia ominaisuuksia (i = ioninen; ni = ei-ioninen; M = monomeeri; d = dimeeri).



Taulukko 1

Yhdisteen tai väliaineen liuos	Rakenne	Jodi (g/L)	Osmolaalisuus H <sub>2</sub> O mosmol/kg	Viskositeetti lämpötilassa 37°C (mPa s)
veri	-	-	290	4
diatrizoate (meglumine)	i m	282	1500	4
ioxaglate	i d	320	580	7,5
iopromide	ni m	300	630	4,6
iopamidol	ni m	300	620	4,5
iomeprol	ni m	300	521	4,5
iohexol	ni m	300	690	6,1
metrizamide	ni m	300	485	6,2
ioversol	ni m	320	702	5,8
iogulamide	ni m	300	1040	9,6
iodixanol	ni d	300	200	8,7
iodocol	ni d	300	320	7,2
iotrol	ni d	300	320	8,1
iofratol	ni d	300	141	8,5
EP-23992 B (Yhdiste A, esim. 15)	ni d	300	184	7,4

Taulukon 1 tiedot osoittavat, että osmolalisuusarvot ovat yhä liian korkeita vereen verrattuna (noin 300 mosmol/kg), huolimatta vaihdosta ionisista ei-ionisiin kontrastografisiin yhdisteisiin, jotka huomattavasti vähentävät ruiskutettavan liuoksen osmolalisuutta, jos käytetty jodikonsentraatio on noin 300 g/L. Eräs tapa yhä vähentää osmolalisuutta veren arvoihin tai jopa sitä alempiin arvoihin on käyttää jodattuja yhdisteitä dimeereinä. Mutta toisaalta viskositeetti on liian korkea suurimmassa osassa diagnostisia sovellutuksia, jotka vaativat sameusformulointien nopeaa ruiskuttamista verenkiertojärjestelmään. On syytä muistaa, että röntgenverenkiertokuvauksessa jodin vapautumisnopeus on hyvin tärkeä. Nopeus ilmaistaan grammoina jodia per sekunti lämpötilassa 37°C [g(jodia)/s], sillä aikaa kun ruiskutusaine vähemmän läpäisevien katetrien läpi (s.o. Cordis.4F) on noin 61,2 atm tai 6,20 MPa. Ilmeisesti jodin vapautusnopeus riippuu liuoksen konsentraatiosta ja tilavuusvirtausnopeudesta, joka liittyy viskositeettiin ja virtauksen laatuun.

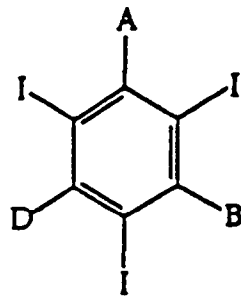
Lisäksi joissakin tapauksissa dimeeriset liuokset ovat hypotonisia ja tämä vaatii suolan lisäämistä niiden formulointeihin isotonisuuden saavuttamiseksi verellä.

Patenttihakemus GB-A-2050167 (Mallinckrodt) väittää, että on mahdollista saada röntgenopasiteettikoostumuksia, jotka, kun jodikonsentraatio on 34-40 paino-%, omaavat viskositeetin, joka on alhaisempi kuin 9-10 MPa•s lämpötilassa 370°C, kun valmistetaan liuoksia, jotka sisältävät ionisten ja ei-ionisten jodattujen kontrastiaineiden seoksia. Mutta tosiasiallisesti tämä lähestymistapa ei voita edellä mainittuja vaikeuksia, koska vasta-kationien neutralisointi on yhä välttämätöntä. Tulos on se, että osmolalisuus ja osmoottinen paine nousee, huolimatta hyväksyttävistä viskositeettiarvoista, joita mahdollisesti on saatu.

Muita asiakirjoja, joihin voidaan viitata tekniikan tasona ovat: US-3701771, US-4396598, US-5019271, WO-92/09562, WO-92/13636, WO-89/08101, EP-390242, EP-437444, EP-306364. Siitä huolimatta mikään niistä ei anna tyydyttävää vastausta edellä esitettyihin ongelmiin.

Tämä keksintö tarjoaa tärkeitä ja merkittäviä etuja jodattujen kontrastiaineiden ruiskuformulointien alalla ja röntgenkuvausta varten. On yllättäen ja odottamattomasti havaittu, että ruiskutettavilla vesipitoisilla koostumuksilla, jotka käsittävät ei-ionisia jodattujen aromaattisten (a)-tyyppisten yhdistemonomeerien ja (b)-tyyppisten dimeerien seoksia, ei ainoastaan ole parempi väliaikainen osmolalisyys verrattuna (a):n ja (b):n puhtaisiin liuoksiin ja ne ovat myös iso-osmolaalisia ja isotonisia plasmaa kohtaan, vaan niillä on myös alempi viskositeetti kuin mitä odotettiin, ja alhaisempi myrkyllisyys kuin niillä, joita vastaavilla puhtailla (a)- ja (b)-liuoksilla on. Lisäksi ruiskuttamisen aikana saadaan edullinen jodin vapautuminen vähemmän läpäisevien katetrien läpi.

Yhdisteellä (a) on edullisesti rakenne, joka on esitetty seuraavalla yleisellä kaavalla (I)



(I)

jossa:

A, B, D, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, ovat ryhmiä  $-\text{CON}(\text{R})\text{R}_1$  tai  $-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-\text{R}_2$ , joissa

R on H tai lineaarinen tai haarautunut alkyylijäännös ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), valinnaisesti substituoitu 1-5 OH:lla tai alkoksi- ja/tai hydroksialkoksiryhmillä,

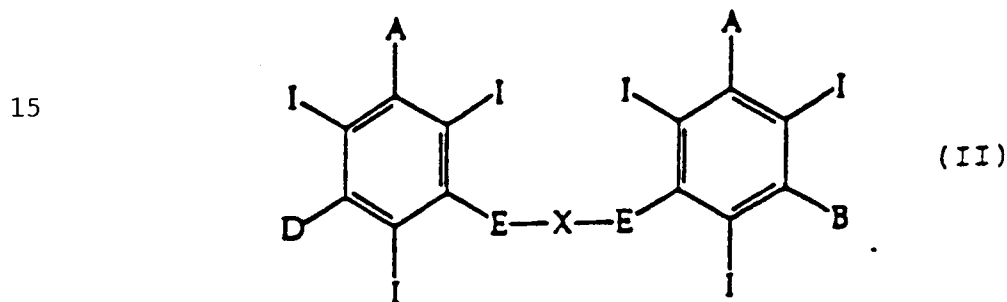


$R_1$  on lineaarinen tai haarautunut alkyylijäännös ( $C_2-C_6$ ), valinnaisesti substituoitu 1-5 OH:lla tai alkoksi- ja/tai hydroksialkoksiryhmillä tai yhdellä tai kahdella ryhmällä  $-NH-CO-R_1$  tai  $-CO-N(R)R_1$ , tai  $R_1$  on hiilihydraattijäännös, tai  $R_1$  ja R otettuna yhdessä ovat alkyleeniketju (5  $C_3-C_7$ ), joka voi olla katkaistu O:lla, S:llä tai N:llä,

$R_2$  on lineaarinen tai haarautunut alkyylijäännös ( $C_1-C_6$ ), olennaisesti substituoitu 1-5 OH:lla ja/tai alkoksi- ja/tai hydroksialkokyyliryhmillä ja se voi myös sisältää oksoryhmän.

10

Yhdisteillä (b) on edullisesti seuraava kaava (II)



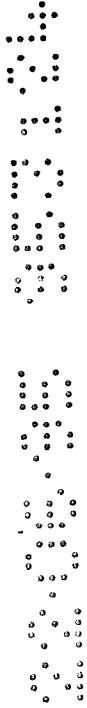
20 jossa:

A, B, D, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I),

25 E, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, valitaan ryhmistä  $-CO-N(R)-$ ,  $-N(R)-CO-$ ,  $-N(COR_3)-$ , joissa ryhmällä R on sama tarkoitus kuin kaavalla (I) ja  $R_3$  on alkyylijäännös ( $C_1-C_3$ ) valinnaisesti substituoitu 1-2 OH- tai alkoksi- tai hydroksialkoksiryhmillä,

30 X on kovalenttinen sidos tai lineaarinen tai haarautunut alkyleeniketju ( $C_1-C_8$ ), joka voi olla substituoitu 1-6 OH-ryhmällä ja/tai  $-CO-NHR-$  ryhmällä ja jonka keskellä voi olla  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N-$ ,  $-N(R)-CO-$  ryhmiä, jolloin R on määritelty kuten edellä kaavassa (I).

35 (a)-tyyppisten monomeerien joukossa erityisen edullisia ovat ne, jotka on lueteltu taulukossa 2.



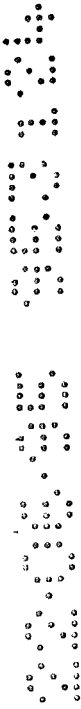
Taulukko 2 - Iyyppin (a) edullinen yhdiste

Yleinen nimi (lähde) CAS [RN]	A	B	D
metrizamide	-CONHCH(CHOH) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH   CHO		
[ 31112-62-6 ]		-N(Me)Ac	-NH-Ac
iopamidol [ 60166-93-0 ]	-CONHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	-CONHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	-NHCOCH(OH)CH <sub>3</sub>
iomeprol [ 78649-41-9 ]	-CONCH <sub>2</sub> (OH)CH <sub>2</sub> OH	-CONCH <sub>2</sub> (OH)CH <sub>2</sub> OH	-N(Me)COCH <sub>2</sub> OH
iopromide	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH   Me		
[ 73334-07-3 ]			-NHCOCH <sub>2</sub> OMe
ioversol			-N-COCH <sub>2</sub> OH   CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
[ 87771-40-2 ]	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	
iohexol			-N-Ac   CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH
[ 66108-05-0 ]	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	
iopentol			-N-Ac   CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OMe
[ 98797-00-2 ]	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	



Taulukko 2 (jatkuu)

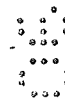
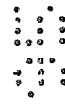
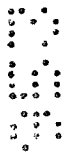
Yleinen nimi (lähde) CAS [RN]	A	B	D
ioxilan			
[ 107793-72-6 ]	-CONCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-N-Ac   CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH
II-1			
[ 99139-49-8 ]	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-N-Ac   CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-N-Ac   CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH
iogulamide [ 75751-89-2 ]	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-NHCOO(CHOH) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH
iogluocol			
[ 63941-73-1 ]	-CONHMe	-NHCOCH(OH) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OH	-N-Ac   CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
iogluamide [ 63941-74-2 ]	-CONHMe	-NHCOCH(OH) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OH	-NHCOCH(OH) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OH
ioglutinide [ 56562-79-9]	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-NHCOCH(OH) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OH	-N(Me)Ac
MP-7011 [ 76984-84-0 ]	-CONHCH <sub>2</sub> (CHOH) <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OH	-N(Me)Ac	-NH-Ac
MP-7012	-CONHCH <sub>2</sub> CONHCH(OH) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH		
[ 64965-50-0 ]	CH <sub>2</sub> OH	-N(Me)Ac	-NH-Ac



Taulukko 2 (jatkuu)

	K A A V A I		
Yleinen nimi (Lähde)	A	B	D
CAS [RN]			
MP-10007 [ 77111-65-0 ]	-CONCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-NHCOCO(CHOH) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	-NHCOCO(CHOH) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH
VA-7-88	-CONHCHCH(OH)CH <sub>2</sub> OH   CH <sub>2</sub> OH	-CONHCHCH(OH)CH <sub>2</sub> OH   CH <sub>2</sub> OH	
[ 79944-49-3 ] (EP 033426)	-CONHCHCH(OH)CH <sub>2</sub> OH   CH <sub>2</sub> OH	-CONHCHCH(OH)CH <sub>2</sub> OH   CH <sub>2</sub> OH	-N(Me)Ac -CONHCHCH(OH)CH <sub>2</sub> OH   CH <sub>2</sub> OH
[ 79944-51-7 ] iosimide	-CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	-CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	-CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>
[ 79211-10-2 ] iocibidol	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH   Me	-CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OH   OH	-CONH <sub>2</sub> -N-Ac   CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH
[ 79211-34-0 ] (EP 0177414)	-N-Ac   CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-N-Ac   CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-N-Ac   CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH
[ 103876-29-5 ]			

Tyypin (b) dimeeristen yhdisteiden joukossa erityisen edullisia ovat ne, jotka on lueteltu taulukossa 3.





Taulukko 3 - Iyyypin (b) edulliset yhdisteet

Yleinen nimi (lähde)	K A A V A I	E-X-E
CAS [RM]	A	B-D
iofratol	-CONHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	-CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OH   OH
[ 141660-63-1 ]		
iodixanol	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-NCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> N-     Ac OH Ac
[ 92339-11-2 ]		
iotrol	-CONHCH(OH)CH <sub>2</sub> OH   CH <sub>2</sub> OH	-NCOCH <sub>2</sub> CON-     Me Me
[ 79770-24-4 ]		
iotasul	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH   Me	-NCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> \ S   / -NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
[ 71767-13-0 ]		
iodocol	-CONHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	-N-COCH <sub>2</sub> CO-N-     CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
[ 81043-33-2 ]		
(MO 92/08691)		-CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> NHCO-   OH
[ 143200-04-8 ]		
(MO 02/08691)		-CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> NHCO-   OH
[ 143199-77-3 ]		

Taulukko 3 (jatkuu)

	K A A V A I		E - X - E
	A	B - D	
Yleinen nimi (lähde)			
CAS [RM]			
(WO 92/08691)			
[ 143200-00-4 ]	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-NHCOCH <sub>2</sub> OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ -\text{CONHCH}_2\text{CCH}_2\text{NHCO-} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$
(US 4348377)			
[ 78341-84-1 ]	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH (B 17500)	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	$\begin{array}{c} -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N-} \\   \\ \text{COCH}_2\text{OH} \quad \text{COCH}_2\text{OH} \end{array}$
(EP 0308364)			
[ 122731-47-9 ]	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH Me	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-NCOCH <sub>2</sub> CON- Me Me
(EP 0308364)			
[ 122731-49-1 ]	-CONHCH(OH)CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> OH	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-NCOCH <sub>2</sub> CON- Me Me
(WO 85/01727)			
[ 99139-65-8 ]	-NCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH Ac	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	
(WO 85/01727)			
[ 99139-62-5 ]	-NCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH Ac	-NCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH Ac	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCO- -CON-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCO- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
(EP 0023992)			
[ 78341-84-1 ]	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	$\begin{array}{c} -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N-} \\   \\ \text{COCH}_2\text{OH} \quad \text{COCH}_2\text{OH} \end{array}$

Erityisen edulliset tämän keksinnön kontrastografiset koostumukset käsittävät seuraavat jodatut monomeeri- ja dimeeriseokset:

iopamidol/iofratol; iomeprol/iofratol; iomeprol/yhdiste A  
 5 [EP 23992 B: esim. 15]; iopamidol/yhdiste A; iohexol/iodixanol;  
 iopromide/iodecol; iopromide/iotrol; iomeprol/iodecol;  
 iomeprol/iodixanol; iopentol/iodixanol ja kaikki niiden yhdistelmät.

Tämän keksinnön koostumuksissa yhdisteiden (a) ja (b) osuudet voivat  
 10 rajoittamatta vaihdella vaatimusten rajoissa (s.o. (a) ja (b) ovat  
 läsnä seoksessa sellaisessa suhteessa, että (b):n jodimäärä voi vaihdella alueella 10 - 90 paino-%, edullisesti 20 - 75 paino-%, koostumuksen kokonaisjodisisällöstä, kun taas valitut laadut perusteellisesti  
 riippuvat erityisestä diagnostisesta käytöstä ja ruiskutettavan valmis-  
 15 teen halutuista ominaisuuksista. Jotkut näistä voidaan mainita: jodin  
 konsentraatio, osmolalisyys, viskositeetti, jakautumisvirtaus kierrossa  
 tai muissa onteloissa, retentioaika tutkittavissa elimissä, erityys, ja  
 muut eliminointitiet. Erityisiä tietoja, jotka koskevat edellä mainit-  
 tuja parametreja on esitetty seuraavissa koe-esimerkeissä.

20 Tämän keksinnön formuloinnit, jonka opasitointiaineiden (a) ja (b) seos  
 liukenee täydellisesti jodikonsentraatioiden saamiseksi, jotka ovat  
 200-450 g/L tai enemmän, sopivat erityisen hyvin pienten verisuonien  
 kuvaukseen, s.o. aivoissa ja aivo-onteloissa, jotka vaativat alhaisen  
 25 viskositeetin omaavia kontrastinesteruiskuja.

Käytön mukaisesti viskositeetti voidaan pitää alueella 4-12 mPa•s,  
 samalla kun osmolalisyys voi vaihdella alueella 250-500 mosmol/kg. Oli  
 erityisen yllättävää, että yhdisteiden (a) ja (b) seokset esillä olevan  
 30 keksinnön mukaisesti omasivat paremman sietokyvyn, varsinkin neuro-  
 trooppisen sietokyvyn, kuin mitä voitaisiin odottaa, jos lisättäisiin  
 yksittäiset komponentit. Tähän yllättävän huomattavaan etuun ei ole  
 vielä saatu selitystä.

35 Tämän keksinnön koostumusten suoritusmuotoa täydentää ja lisää joukko  
 lisäaineita, varsinkin stabilointiaineita, aineita liukenemisen hallit-



semiseksi, puskurointiaineita (s.o. TRIS) tai myös biologisesti hyväksyttäviä mineraalisuoloja.

Tämän keksinnön formulointien mukaiset lisäaineet ovat yleensä jo tunnettuja ja niitä käytetään farmaseuttisessa tekniikassa.

Ei-rajoittavina esimerkkeinä voidaan mainita seuraavat suolat ja yhdisteet erityisen edullisina lisäaineina: halidit, karbonaatit, bikarbonaatit, sulfaatit,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , fosfaatit, trometamoli, EDTA, EDTA  $\text{CaNa}_2$ , hepariini, hirudiini, glyseroli, polyetyleeniglykoli, dekstraani ja vastaavat.

Tämän keksinnön koostumusten valmistuksen aikana erilaisten ainesosien annetaan edullisesti vähitellen liueta sopivaan vesipitoiseen väliaineeseen. Eräs edullinen menetelmä on esim. seuraava:

Yksi tai useampi jodattu yhdiste - monomeerit ja dimeerit - liuotetaan tislattuun veteen peräkkäisinä annoksina lisäämällä mahdollisia lisäaineita. Tuloksena saadulle liuokselle tehdään ultrasuodatus käyttämällä huokoista kalibrointua membraania, kuten on kuvattu seuraavissa esimerkeissä. Sitten suoritetaan strilointi standardimenetelmillä, joita käytetään valmistamaan röntgensuiskutettavia kontrastiväliaineformulointeja.

Tämän keksinnön muita näkökantoja kuvataan enemmän seuraavassa.

#### ESIMERKKI 1

Ruiskutettava kontrastikoostumus on valmistettu lisäämällä veteen seuraavia ainesosia: 246,3 g iomeprolia (0,324 mol), 342,2 g iofratolia (0,234 mol), 0,8 g trometamolia, 0,36 g väkevää HCl:ää. Tuloksena saatua liuosta on ensin otettu yhdeksi litraksi ja sitten depyronisoitu ultrasuodattamalla käyttämällä selluloosamembraania Amicon<sup>R</sup> Y19 (10 000 Dalton) [lämpötila =  $45 \pm 5^\circ\text{C}$ ; kuormituspaine =  $5 \text{ kg/cm}^2$ ; läpäisevä virtausnopeus =  $55 \text{ mL/s}$ ]. Sitten sterilointi suoritetaan 30 minuutin ajan lämpötilassa  $120^\circ\text{C}$ . Tuloksena saatu liuos, joka sisäl-

tää 300 g jodia per L, on merkitty olevan "iomeprol/iofratol 300".  
 Samalla tavalla toinen liuos, joka on merkitty "iomeprol/iofratol 320",  
 on valmistettu käyttämällä 255,6 g iomeprolia (0,366 mol), 373,8 g  
 iofratolia (0,256 mol), 0,79 g trometamolia ja 0,38 g väkevää HCl:ää  
 5 (jodisisältö = 320 g/L).

Lisäksi on valmistettu kaksi yhden litran kontrolliliuosta. Ne sisälsi-  
 vät 0,8 g trometamolia ja 0,36 mg HCl:ää lisäämällä seuraavia kontras-  
 tografisia aineita:

- 10 1• merkitty: "iofratol 300", joka sisältää 576,1 g/L iofratolia  
 2• merkitty: "iomeprol 350", joka sisältää 714,4 g/L iomeprolia.

Edellisen liuoksen aivojen sisäinen mykyllisyys on määritelty käyttä-  
 mällä molempien sukupuolten hiiriä suorittamalla koeprotokolla, joka on  
 15 kuvattu julkaisussa J.T. Litchfield et al., Pharmacol, Exp. Ther. 96  
 (1949), 99.

LD<sub>50</sub>-arvot ilmaistuna grammoina (jodia)/kg olivat seuraavat:

	iomeprol/iofratol 300	> 1,5
20	iomeprol/iofratol 320	> 1,6
	iomeprol 350	= 1,30 (1,18-1,44)
	iofratol 300	= 0,65 (0,57-0,73)

Kuten edelliset tiedot selvästi osoittavat, LD<sub>50</sub>-arvot iomeprol/-  
 25 iofratol-seoksissa olivat yllättäen korkeammat kuin mitä voitaisiin  
 odottaa kahdesta kontrolliliuoksesta. Valitettavasti täsmällisiä arvoja  
 ei määritelty, koska suurempia tilavuuksia ei voitu teknisesti annos-  
 tella eläimille.

### 30 ESIMERKKI 2

Liuos, joka sisältää iomeprol/iofratol 300 (1L), valmistetaan esimerkin  
 1 menetelmän mukaisesti.

Mainitulla liuksella on newtonimainen hydrodynaaminen käyttäytyminen, viskositeettiarvo (mitattuna lämpötilassa 37°C) 6,24 mPa•s ja osmolalisuus noin 300 mosmol/kg (höyrynpaineen osmometrinen menetelmä).

- 5 Jodin vapautumisnopeus Q (ilmaistuna g jodia/s) mitataan 6 reiän avulla, 90 cm pigtail Cordis<sup>R</sup> 4F -katetrilla, lämpötilassa 37°C ja paineessa noin 58,5 atm tai 5,92 mPa. Samalla tavalla Q-arvot on mitattu iomeprolin 300 ja iofratolin 300 kontrolliliuksissa. Tuloksena saadut arvot on esitetty seuraavassa taulukossa:

10

Liuos	Q g (jodi)/s	Osmolalisuus (mosmol/kg)
15 iomeprol/ iofratol 300	3,79	300
iomeprol 300	4,13	517
iofratol 300	3,43	141

20

Kun verrataan puhtaiden yhdisteiden liuoksiin, seoksen edut ovat ristiriidassa: osmolalisuus on käytännöllisesti katsoen sama kuin veren, kun taas katetrin virtausnopeus on korkeampi kuin puhtaasti dimeerinen ja vähän alhaisempi kuin puhtaasti monomeerinen, joka on hyvin hyperosmo-

25

### ESIMERKKI 3

Liuos (1L), joka sisältä seoksen, joka sisältää 178,12 g iomeprolia  
30 (0,234 mol) ja 596,35 g iofratolia (0,408 mol) valmistetaan esimerkin 1 menetelmän mukaisesti.

Tuloksena saadulla liuksella (merkitty "iomeprol/iofratol 400") on jodisisältö 400 g (jodia)/L.

35

Kahdet kontrolliliuokset valmistetaan esimerkin 1 menetelmän mukaisesti:

5 "iomeprol 400": 798,95 g iomeprolia 1L:ssä liuosta (400 g (jodia)/L

"iofratol 400": 767,45 g iofratolia 1L:ssä liuosta (400 g (jodia)/L.

Näiden liuosten viskositeetti mitataan lämpötilassa 37°C Haake CV100 -viskosimetrin avulla.

10

Saadut tulokset (iomeprol/iofratol 400 = 14,3 mPa•s; iomeprol 400 = 13,6 mPa•s; iofratol 400 = 30,8 mPa•s) osoittavat, että seoksen viskositeetti on yllättäen samanlainen kuin vähemmän viskoottisen komponentin (monomeerin) otettuna yksinomaan ja alhaisempi kuin se mikä

15 lasketaan, kun hypotetisoidaan kahden komponentin jakautuminen suhteessa niiden läsnäoloon seoksessa molaarisissa fraktiotermeissä.

#### ESIMERKKI 4

20 Lisää koostumuksia valmistettiin keksinnön mukaisesti käyttämällä seuraavassa lueteltuja yhdisteitä konsentraatioissa, joilla saatiin liuoksia, joiden jodisisältö oli noin 300 g (jodia)/L. Komponentin suhdetta on tutkittu tapaus tapaukselta sellaisen osmolalisen arvon saamiseksi, joka on samanlainen kuin veren, jokaisessa formuloinnissa.

25

Seuraavia seoksia on valmistettu, jotka vahvistavat aikaisemmin keskusteltuja odottamattomia etuja verrattuna jokaisen yksittäisen komponentin liuoksiin, joilla on sama seoksen jodisisältö: iohexol/iodixanol; iopromide/iodecol; iopromide/iotrol; iomeprol/iodecol; iomeprol/iodixanol; iopentol/iodixanol.

30

## Patenttivaatimukset

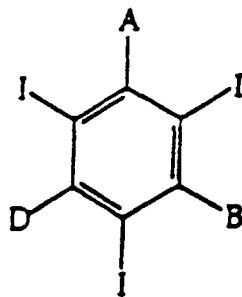
1. Vesipitoinen ruiskutettava koostumus, joka on käyttökelpoinen kuvien saamiseksi röntgentutkimuksissa, joka käsittää liuotettuna vesiväli-  
 5 aineeseen seoksen, joka sisältää seuraavaa:

(a) ei-ionista orgaanista yhdistettä, joka käsittää trijodisoidun aromaattisen ytimen, jolla jäljellä olevissa asemissa on funk-  
 10 tionaalisesti substituoituja lineaarisia tai haarautuneita orgaanisia jäännöksiä,

(b) ei-ionista orgaanista yhdistettä, joka käsittää ainakin kaksi trijodisoitua aromaattista ydintä, jotka on kovalenttisesti sidottu toisiinsa, yhdessä ei-jodisubstituoidussa asemassa  
 15 lineaarisen tai haarautuneen ja funktionaalisesti substituoidun orgaanisen jäännöksen kautta, jolloin nämä aromaattiset ytimet vielä on substituoitu jäljellä olevissa asemissa orgaanisilla jäännöksillä, kuten aikaisemmin on määritelty yhdisteille (a),

20 jolloin yhdisteet (a) ja (b) on läsnä seoksessa sellaisissa suhteissa, että yhdisteen (a) jodimäärä voi olla alueella 10-90 paino-%, edullisesti 20-70 paino-%, koostumuksessa olevan kokonaisjodin määrästä.

25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että yhdisteillä (a) on yleinen kaava (I)



(I)

35

jossa:

A, B, D, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, ovat ryhmiä  $-\text{CON}(\text{R})\text{R}_1$  tai  $-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-\text{R}_2$ , joissa

5

R on H tai lineaarinen tai haarautunut alkyylijäännös ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), valinnaisesti substituoitu 1-5 OH:lla tai alkoksi- ja/tai hydroksialkoksiryhmillä,

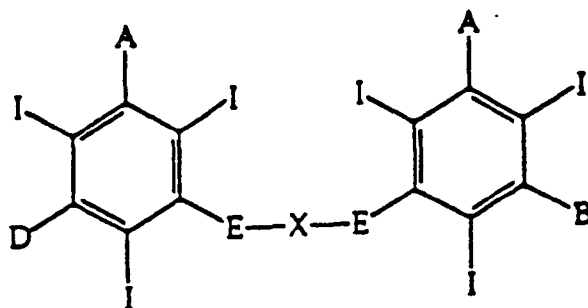
10  $\text{R}_1$  on lineaarinen tai haarautunut alkyylijäännös ( $\text{C}_2-\text{C}_6$ ), valinnaisesti substituoitu 1-5 OH:lla tai alkoksi- ja/tai hydroksialkoksiryhmillä tai yhdellä tai kahdella ryhmällä  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_1$  tai  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})\text{R}_1$ , tai  $\text{R}_1$  on hiilihydraattijäännös, tai  $\text{R}_1$  ja R otettuna yhdessä ovat alkyleeniketju ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ ), joka voi olla katkaistu O:lla, S:llä tai N:llä,

15

$\text{R}_2$  on lineaarinen tai haarautunut alkyylijäännös ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), olennaisesti substituoitu 1-5 OH:lla ja/tai alkoksi- ja/tai hydroksialkokyyliryhmillä ja se voi myös sisältää oksoryhmän.

20 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, tunnettu siitä, että yhdisteillä (b) on yleinen kaava (II)

25



(II)

30

jossa:

35 A, B, D, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I),

E, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, valitaan ryhmistä -CO-N(R)-, -N(R)-CO-, -N(COR<sub>3</sub>)-, joissa ryhmällä R on sama tarkoitus kuin kaavassa (I) ja R<sub>3</sub> on alkyylijäännös (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) valinnaisesti substituoitu 1-2 OH- tai alkoksi- tai hydroksialkoksiryhmillä,

5

X on kovalenttinen sidos tai lineaarinen tai haarautunut alkyleeniketju (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), joka voi olla substituoitu 1-6 OH-ryhmällä ja/tai -CO-NHR-ryhmällä ja jonka keskellä voi olla -O-, -S-, -N-, -N(R)-CO-ryhmät, jolloin R on määritelty kuten edellä kaavassa (I).

10

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että yhdiste (a) valitaan seuraavista: iopamidol, metrizamide, iodamide, iomeprol, iopromide, ioversol, ioglunide, iosimide, iohexol, iogulamide ja yhdiste (b) valitaan seuraavista: iotrolan, iodixanol, iofratol, 1,3-bis-[N-(3,5-bis-2,3-dihydroksipropyyli-aminokarbonyyli)-  
15 2,4,6-trijodifenyli)-N-hydroksiasetyyli-amino-]-propaani.

5. Patenttivaatimusten 1-4 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että osmolalisyys on alueella 250-600 mmol/kg, edullisesti 280-400  
20 mmol/kg, varsinkin 280-320 mmol/kg.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se lisäksi käsittää lisäaineita, jotka on valittu täyteaineista, stabilointiaineista, liuotuskontrolliaineista, kokkaroitumisenesto-  
25 aineista, vesiliukoisista fysiologisesti hyväksyttävistä mineraali-suoloista.

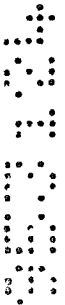
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että mineraalisuolat on valittu seuraavista: halidit, karbonaatit, bikarbonaatit, sulfaatit, Na:n, K:n, Mg:n ja Ca:n fosfaatit.  
30

8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että kokkaroitumisenestoaine on hepariini tai hirudiini.

35 9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että täyteaine on glyseroli, polyetyleenigykoli, dekstraani.

10. Patenttivaatimuksen 6 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että stabilointiaineet on valittu seuraavista: trometamoli, EDTA, EDTA•CaNa<sub>2</sub>, natriumfosfaatti.

- 5 11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että kahden yhdisteen (a) ja (b) kokonaiskonsentraatio sallii jodi-konsentraation 200-450 g (jodia/L) tai enemmän, samalla kun osmolaliisuus pidetään arvossa 0,8-1,5 kertaa fysiologinen arvo.





## Patentkrav

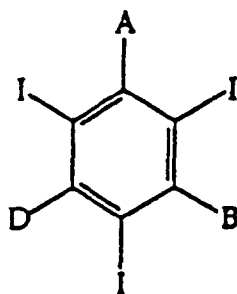
1. Vattenhaltig vaccinsammansättning, som kan användas för att erhålla bilder under röntgenundersökningar, som innefattar upplöst i ett vattenhaltigt medium en blandning av:

(a) en icke-jonisk organisk förening som innefattar en trijoderad aromatisk kärna, som i de kvarvarande positionerna har funktionellt substituerade lineära eller förgrenade organiska rester,

(b) en icke-jonisk organisk förening som innefattar åtminstone två trijoderade aromatiska kärnor, som är kovalent bundna till varandra, i en av de icke-jodsubstituerade positionerna genom en lineär eller förgrenad och funktionellt substituerad organisk rest, varvid dessa aromatiska kärnor vidare är substituerade i de kvarvarande positionerna av organiska rester såsom tidigare definierats för föreningen (a),

varvid nämnda föreningar (a) och (b) är närvarande i blandningen i ett sådant förhållande att jodmängden av föreningen (b) är inom området 10-90 %, fördelaktigt 20-75 %, av totala jodinnehållet i sammansättningen.

2. Sammansättning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningarna (a) har följande allmänna formel (I)



(I)

35

där:

A, B, D, som är likadana eller olika, är  $-\text{CON}(\text{R})\text{R}_1-$  eller  $-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-\text{R}_2-$  grupper, där

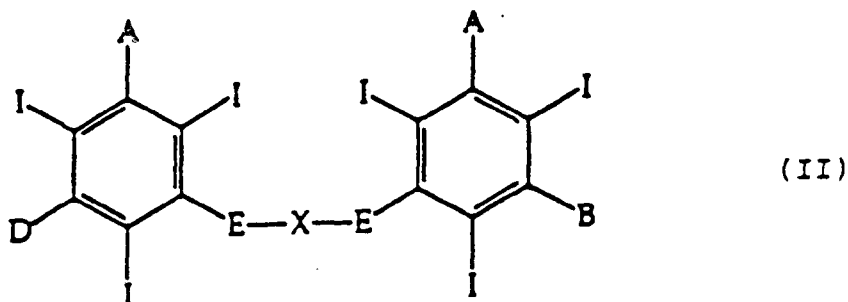
5

R är H eller en lineär eller förgrenad alkylrest ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) valbart substituerad med 1-5 OH- eller alkoxi- och/eller hydroxialkoxingrupper,

10  $\text{R}_1$  är en lineär eller förgrenad alkylrest ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) valbart substituerad med 1-5 OH- eller alkoxi- och/eller hydroxialkoxingrupper, eller med en av de två grupperna  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_1$  eller  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})\text{R}_1$ , eller  $\text{R}_1$  är resten av ett kolhydrat, eller  $\text{R}_1$  och R tagna tillsammans är en alkylkedja ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ ), som kan avbrytas av O, S eller N,

15  $\text{R}_2$  är en lineär eller förgrenad alkylrest ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) valbart substituerad med 1-5 OH- eller alkoxi- och/eller hydroxialkoxingrupper, och kan också innefatta en oxogrupp.

20 3. Sammansättning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningarna (b) har följande allmänna formel (II)



30

där:

35 A, B, D, som är likadana eller olika, har samma betydelser som i formeln (I),

E, som är likadana eller olika, är valda bland  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-$ ,  $-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$ ,  $\text{N}(\text{COR}_3)$ -grupper, där R har samma betydelse som i formeln (I) och  $\text{R}_3$  är en alkylrest ( $\text{C}_1-\text{C}_3$ ) valbart substituerad med 1-2 OH- eller alkoxi- eller hydroxialkoxi-grupper,

5

X är en kovalent bindning eller en lineär eller förgrenad alkylkedja ( $\text{C}_1-\text{C}_8$ ) som kan vara substituerad med 1-6 OH- och/eller  $-\text{CO}-\text{NHR}$ -grupper och som kan avbrytas av  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}-$ ,  $-\text{N}(\text{R})-\text{CO}$ -grupper, där R är definerad som ovan i formeln (I).

10

4. Sammansättning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen (a) är vald från: iopamidol, metrizamide, iodamide, iomeprol, iopromide, ioversol, ioglundide, iosimide, iohexol, iogulamide och föreningen (b) är vald från: iotrolan, iodixanol, iofratol,  
15 1,3-bis-[N-(3,5-bis-2,3-dihydroxipropyl-aminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl]-N-hydroxiacetyl-amino-]-propan.

5. Sammansättning enligt patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a d därav, att osmolaliteten är 250-600 mmol/kg, fördelaktigt 280-400  
20 mmol/kg, speciellt 280-320 mmol/kg.

6. Sammansättning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den vidare innefattar tillsatsämnen som är valda från fyllnadsämnen, stabiliseringsämnen, kontrollämnen för upplösning, antikoagulationsämnen, vattenlösliga mineralsalter som är fysiologiskt tolererbara.  
25

7. Sammansättning enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att mineralsalterna är valda från halider, karbonater, bikarbonater,  
30 sulfater, fosfater av Na, K, Mg och Ca.

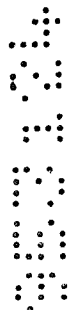
8. Sammansättning enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att antikoagulationsämnet är valt från heparin och hirudin.

35 9. Sammansättning enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att fyllnadsämnena är valda från glycerol, polyetylenglykol, dextran.

10. Sammansättning enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att stabiliseringsämnena är valda från trometamol, EDTA, EDTA•CaNa<sub>2</sub>, natriumfosfat.

- 5 11. Sammansättning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att totalkoncentrationen av de två föreningarna (a) och (b) tillåter en jodkoncentration på 200-450 g (jod/L) eller mera medan osmolaliteten hålls inom området 0,8-1,5 gånger det fysiologiska värdet.

10





# Missing part