

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

A61K 49/04



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90107463.2

[45]授权公告日 1997年8月6日

[11] 授权公告号 CN 1035542C

[22]申请日 90.9.4 [24]颁证日 97.5.21

[21]申请号 90107463.2

[30]优先权

[32]89.9.4 [33]GB[31]8919929.3

[73]专利权人 倪康姆德公司

地址 挪威奥斯陆

[72]发明人 托斯坦·阿尔曼 巴思·拉尔丝

约克森多·奥单

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 黄泽雄

[56]参考文献

GB2041221

A61K49/04

审查员 王 苏

权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图页数 5 页

[54]发明名称 制备造影剂的方法

[57]摘要

由于在血管造影术中使用造影剂而引起的心脏收缩力下降可以通过对造影剂充氧而减少,同时不引起纤维性颤动。

权 利 要 求 书

1.制备造影剂的方法,包括对由含至少一种造影组分的生理上可接受的水性溶液组成的造影组合物充氧至氧压至少为 60KPa,其中若所说造影组分是一种碘化的离子型化合物,则它的碘化率至少为 3,且其中所说造影组分不为甲基泛影酰胺(metrizamide)。

2.权利要求 1 的方法,其中的充氧是使氧气或一种含氧气态混合物通过所说组合物而实现的。

3.权利要求 1 的方法,其中的充氧是通过对在一封口的药用容器中的所说组合物进行热处理而实现的,所说容器中也含有氧气或一种含氧气体混合物。

4.权利要求 1 - 3 中任意一个的方法,其中所说组合物中含有一种碘化的 X 射线造影组分。

5.权利要求 1 - 3 中任意一个的方法,其中所说的组合物含有一种非离子型造影组分。

6.权利要求 1 - 3 中任意一个的方法,其中所说的组合物含有一种选自 iohexol、ioversol、iopamidol、iotrolan、ioxaglate 和 iodixanol 的造影组分。

7.权利要求 1 - 3 中任意一个的方法,其中所说的组合物所具有的钠离子浓度为 20 - 60mM/l。

8.权利要求 1 - 3 中任意一个的方法,其中所说组合物的 pH 值在 6.6-7.5 之间。

制备造影剂的方法

本发明涉及造影剂，更确切地说是X-射线造影剂，特别是所谓的非离子造影剂的制备方法。

造影剂通常分为两类，即离子型和非离子型造影剂，在一种载体流体中的这些造影剂分别以离子或分子或微粒形式存在。

造影剂可用于医疗照相过程中，如X-射线、（核）磁共振和超声造影中，以提高物体、通常为人体或非人的动物体的影像的对比度。产生的高对比度使得体腔的不同器官、组织类形能被更清楚地观察或鉴定。X-射线照片过程中，造影剂的作用在于改进造影剂所在的物体点位对X-射线的吸收特性；磁共振造影剂通常通过改进核子的特性弛豫时间 T_1 和 T_2 而起作用，核子来自于产生影像的共振信号，通常为水质子；在超声造影中，造影剂的作用在于改进分布有造影剂的物体点位中的声速或密度。

然而很显然，用作造影剂的物料在很大程度上受到限制，这是因为作用物体可能具有毒性和其它副作用。因为这些造影剂通常用于诊断而不是要达到直接治疗效果，所以在开发新的造影剂时，要求开发的造影剂对细胞或物体的各种生理机制所产生的作用要尽量小，因为这样通常导致较低的药物毒性和较低的临床副作用。

造影剂的毒性和副作用来源于造影介质的成分，例如，其溶剂或载体，以及造影组分（contrast agent）及其成分（例如，离子型造影剂中的离子）以及代谢物。

现已确定造影剂产生毒性和副作用的主要因素，列出如下：

- 一造影组分的化学毒性，
- 一造影介质的渗透性，
- 一造影剂的离子构成（或不包括这一条）

因此，在冠状血管造影术中，举例来说，把造影剂注入循环系统会对心脏功能引起多种非常严重的后果，故在血管造影术中要限制某些造影剂的使用。

在这个过程中，在一个短时间内，一块造影剂而不是血液流经循环系统，造影剂和被临时替代的血液在化学和生理化学性质上的差异可产生所不希望见到的效果，例如心肌梗塞、QT-延长、尤其是引起心脏收缩力下降并出现纤维性颤动。现已进行了许多研究以探索向循环系统注入造影剂后（例如在血管造影剂术中）对心脏功能产生的副作用，同时也广泛地研究了降低或消除这些效果的方法。

举例来说，Trägårdh et al（见 *Investigative Radiology* 10: 231-238(1975)）发现，如把钙离子加入造影剂中，则可降低对心脏功能的影响；在国际专利申请号 PCT/EP90/00393 中，叙及了可能减低心脏收缩力下降和纤维性颤动的方法，它是使造影剂中含钠离子，其浓度为 20—40 mM Na/升，即大大低于正常的血浆浓度而实现的。

Trägårdh et al 还研究了向循环系统中引入充氧造影介质后对心脏收缩力 (CF) 下降的作用，但从他们的实验结果中得出的结论为，充氧并不降低对比介质对心脏功能的副作用，因而他们的

结果和结论清楚地表明，充氧不能作为改进造影剂的生物承受能力的方法。

然而，我们现已令人惊异地发现，造影剂的副作用可通过对造影剂的充氧而降低。

本发明基于令人惊异的发现，即充氧导致了造影介质降低收缩力的作用的下降。同时充氧不会增加纤维性颤动的危险。

因此，一方面，本发明提供了一种造影剂，它由在生理上可接受的、较好为含水的液体载体介质中的造影组分，较好的是一种碘化了的X-射线造影组分和尤其好的是一种非离子型造影组分所组成，其特征在于，所说造影剂是充氧的，且所说造影剂含有一种不同于甲基泛影酰胺的所说造影组分。

在上面一段中，提及了非离子型造影组分甲基泛影酰胺；提及这种物质时参照了由Trgårdh et al公开的用一种氧/二氧化碳混合物饱和的含甲基泛影酰胺造影剂。但是，Trgårdh et al的研究并没有揭示充氧的有利作用。

本发明的造影剂可以用任何方便的方式充氧，例如使氧气或含氧气的混合物通过该造影剂历时5分钟或更长时间。

然后，充氧造影剂可被包装并密封在一种药用容器中，最好是在封存容器中具有氧气或含氧气体顶部空间。在另一种简化方法中，造影剂包装并封存在一个药用容器如安瓿、管形瓶、烧瓶或瓶中后，可对它介质充氧。因此，已发现当封口了的容器的空隙中是氧或含氧（最好是富氧）的气体时，使封口了的容器充压就可对造影剂充氧。

另一方面，本发明也提供了一种制备本发明造影剂的方法，所说方法为，由生理上可接受的液态载体介质和至少一种不同于甲基泛影酰胺的造影组分形成一种组合物并使它充氧。

通常推荐采用纯氧。然而，使用一种含氧气和二氧化碳的混合气体，其中二氧化碳含量为4%或更少，尤其是2%或更少（按分压计），就可方便地进行充氧。造影剂的氧压（例如可通过使用血液气体分析仪（如由Radiometer of Copenhagen, Denmark得到的ABL 330 pH/血液气体分析仪而测定）通过充氧得以提高，通常至少为30 KPa，较好为至少40 KPa，更好的为至少50 KPa，尤其好的为60 KPa，更为尤其好的为70 KPa。70—85 KPa 或甚至高至115 或120 KPa 的氧压是特别有利的。

在或者靠近环境压力和体温下，用氧气（使用纯氧或一种含氧气体）对造影剂进行饱和当然将是尤其简便的，或换一种方式，在封口后的热处理过程中（如上所述）进行饱和。

本发明的充氧造影剂当然最好储存在气密容器中。为此目的，通常的用常规橡胶塞子封口的药用玻璃瓶（例如PH 701/45 C，得自pharma-gummi）是适宜的。

在本发明的造影剂中，载体介质最好是通常的含水介质；但若需要，那些更易于溶解氧气的生理上可接受的液体载体介质（例如氟化碳乳液）可考虑作为载体介质。

本发明尤其适用于X-射线造影剂，更确切讲，是非离子型造影剂，尤其是如下造影剂，它含有比率为3（ratio 3）或更高的如下所列的造影组分，尤其是 iohexol, ioversol, iopamidol,

iotrolan, ioxaglate, 特别是 iodixanol。(见GB-A-1548594, EP-A-83964, BE-A-836355, EP-A-33426和EP-A-108638)。

本发明其它可被充氧的非离子X-射线造影组分包括：甲基泛影酰胺(见DE-A-2031724), iodecimol(见EP-A-49745), ioglucol(见US-A-4314055), ioglucamide(见BE-A-846657), ioglunide(见DE-A-2456685), iogulamide(见BE-A-882309), iomeprol(见EP-A-26281), iopentol(见GP-A-105752), iopromide(见DE-A-2909439), iosarcosol(见DE-A-3407473), iosimide(见DE-A-3001292), iotasul(见EP-A-22056), 以及ioxilan(见wo-A-87/00757)。

最常见的X-射线造影剂含有一种含碘物质作为造影组分。

(碘具有较高的原子量, 因而对X-射线具有较高的截面积)。因此, 用于血管造影术中的造影剂可含有浓度高达250—450mg I/ml的碘, 且在该浓度区间中, 比率为1.5的离子型造影组分(如diatrizoate, iothalamate, ioxithalamate, iodamide和甲基泛影酸酯)的渗透率是人类血浆的5—9倍, 在同样的碘浓度下, 比率为3的离子型造影组分(如ioxaglate)或比率为3的非离子型造影组分(如甲基泛影酸酯, iopromide, iopentol, iopamidol和iohexol)的渗透率是比率为1.5的造影组分的一半, 比率为6的非离子型造影剂(例如iotrolan和iodixanol)则为它的1/4。比率为6的非离子型造影组分甚至可以用在低渗透性的碘浓度下, 以

便能够加入正常的血浆离子，从而获得与正常血浆相等的渗透性。

以上段中的“比率为3”意指碘原子与造影组分粒子（即离子或分子）的比率为3。比率为1.5和3的离子型和比率为3和6的非离子型造影剂通常分别含有1或2个三碘苯基部分。

因此在大多数情况下，碘浓度（例如）为250mg I/ml时，X-射线造影剂将是低渗性的，该低渗透性引起渗透效应例如从血红细胞、皮内细胞、以及心脏和血管肌肉细胞中排出水。水的损失使血红细胞变硬和有高渗透性，化学毒性和非最佳的离子特征分别地或共同地降低了肌肉细胞的收缩力，并引起小血管扩张以及由此导致血压降低。

当含有碘化的造影组分时，本发明的造影剂将特别有利地含有浓度至少为100mg I/ml的这种组分。此外，虽然通常对抑制机制发挥作用，从而对等渗透性的偏离将（如果可能的话）被尽量减小，但通常最好是使本发明造影剂的渗透性小于10osm/Kg H₂O，尤其好的是为850 mosm/Kg H₂O或更低。

如上所述，国际专利申请号PCT/EP90/00393叙及了如何通过向造影剂中加入钠离子而使造影剂对心脏功能的副作用得以减小，其作法是使钠离子浓度为至少20、高至60 mM Na/升。

我们现已发现，含有钠、尤其是浓度为20—30 mM Na/升时，再结合造影剂的充氧，就导致特别有利的减低CF下降量的效果。

钠离子与生理上可接受的平衡离子形成钠盐形式，这种形式的钠离子可以方便地掺入到本发明造影剂中。特别适宜的平衡离子包

括血浆阴离子 如盐酸根、磷酸根和碳酸氢根离子。但是，钠可以另外的形式，至少是部分这样，即以生理上可接受的螯合剂的盐形式例如二乙胺四乙酸钠或二乙胺四乙酸钙二钠（例如使浓度为0.5—1.5 mM Na/升至全钠）。除钠离子外，其它生理上可接受的阳离子可掺入到本发明的造影剂中，例如钙、钾和镁离子。因此本发明的造影剂可通过向已有的造影剂添加钠盐（既可是固体的，也可是处于溶液中）或添加含钠盐的混合物或它们的溶液、并对所得的造影剂充氧而方便地制得。

此外若需要的话，本发明的造影剂也可含有一种缓冲物质，例如一种可使造影剂的 pH 值保持在6.6—7.5 的物质。

按照本发明的另一方面，提供了一种对人体或非人（最好是哺乳动物）的动物体进行造影的方法，它包括，把充氧的造影剂导入所说物体的循环系统中，并使物体（至少是局部）产生影像，其前提是，所说造影剂含有至少一种不为metrizamide 的造影成分。

参考下列研究结果和实施例，现在对本发明作进一步叙述：

考察造影剂氧饱和对心脏收缩力的影响

由两种性别的兔子提供心脏，兔子已经静脉注射戊巴比妥 (Mebumal Vet, ACO) 进行了麻醉并进行了肝素化 (Heparin, Kabi Vitrum, 1000 IU/Kg)。将心、肺和主动脉迅速取出并放在碗中，其中装有4℃的Krebs液，该液体已加11.0 mmol/l的葡萄糖和12.0 mmol/l的蔗糖进行了改性。去除肺和纵隔组织后，采用Langendorff技术将向上主动脉连在金属套管上(套管内/外径为1.6/2.0 mm)。改性的Krebs液用95% (分压) 氧和5%二氧化碳饱和，然后用该液体灌注心脏。灌注体系温度控制为37℃。在开始冠状灌注时，切开肺动脉以进行最佳引流并可取样进行氧压测定。

Krebs液形成的灌注流体充氧(95%氧和5%二氧化碳)后存在玻璃容器中。灌注液从该容器往两根用T型阀正好在其入口之上与动脉导管连接的平行塑料导管送入向上主动脉，转动T型阀以将塑料管和动脉导管之一关闭。然后将造影剂注入关闭管中，而同时让灌注流体流过另一管。之后再转动T型阀以停止灌注流体向动脉导管的流动，并启动造影剂的流动。若出现心室纤维性颤动(VF)，则T型阀可通过试验液交换灌注液流动而停止这种纤维性颤动。因此可假定心脏制取过程中不会因长时间纤维性颤动而受到损害。这同样意味着，如出现VF，则不会出现全部体积的造影剂灌注心脏。

在心脏设置妥当后，让其在75 cm H₂O灌注压下静置20分钟。将应变仪(Dept of Medical Technology, Malmö General Hospital)缝合到左心室壁上以测定心肌收缩力(CF)。两缝之间的心肌稍为伸展。将作心电图(ECG)的针电

极插入心脏后的纵隔组织遗留物中。然后用Mingograph 800 (Elema Schönander) 记录CF和ECG。

升高设置的兔子心脏以形成低灌注压(从而模仿冠状动脉硬化现象),直至灌注压力达到35 cm H₂O。造影剂注入之前,心脏在低压下灌注5分钟。在造影剂液通过心脏之后;或在出现VF后,让心脏回到75 cm H₂O的正常灌注压的位置。若下一次造影剂注入在75 cm H₂O的灌注压下操作,则应让心脏休息10分钟。若下一次造影剂注入在低灌注压下操作,则在再次将心脏上升而达到35 cm H₂O压力之前,应让心脏于75 cm H₂O压力下休息7分钟。然后在注入造影剂之前低压下向心脏灌注5分钟。造影剂于37℃注入心脏。

在正常灌注压力下,Krebs液通过心脏的平均流速为29 ml/分钟。在降低了灌注压力期间,Krebs液平均流速为15 ml/分钟。

充氧操作是将要求量的造影剂送入瓶颈较薄的50 ml空瓶中,并让造影剂灌注100%氧。氧气通过3 mm宽的塑料管鼓泡,该管末端开多孔。此管放于瓶底并于37℃将0.5升氧/分钟鼓入溶液,历时5分钟,该操作刚好在注入心脏之前进行。在氧饱和前后,从造影剂中取样测定氧压。并且在流体进入心脏前夕从容器中的营养流体取样,而在经过心脏之后从肺主动脉中的切口上取样。测定氧压时采用ABL330PH/血液气体分析仪(Radiometer, Copenhagen, Denmark)。

在Krebs溶液容器中,氧压为80-85 KPa, Krebs液在进入心脏前夕的氧压为73-80 KPa,而在经过心脏之后为

6. 4-14. 1 KPa。造影剂在氧饱和前氧压为23-24 KPa, 而在氧饱和后氧压为70-77 KPa。

在造影剂注入期间, 作为最低收缩力测定CF降低, 以注入前收缩力百分比计。再计下达到最低收缩力所需时间。出现VF时, 记录造影剂注入开始直至出现VF所需时间。

下述试验:

试验1

取用16只兔子(重2.3-2.8 kg)。Iohexol(300 mg I/ml)用蒸馏水稀释至碘浓度150 mg I/ml。

Iohexol 150 mg I/ml经或不经氧饱和并于正常或降低的灌注压下注入每一心脏, 即4次注入。造影剂以7.5 ml的剂量任意顺序注入。

试验2

取用16只兔子(重2.3-3.1 kg)。Iohexol(300 mg I/ml)用蒸馏水稀释至碘浓度150 mg I/ml。

Iohexol 150 mg I/ml在不加钠或以NaCl形态加28 mmol Na⁺/l情况下注入。而造影剂经或不经氧饱和, 并于降低灌注压(35 cmH₂O)下注入每一心脏, 即4次注入。造影剂以7.5 ml的剂量任意顺序注入(N. b. Iohexol 备液含少于1 mmol Na⁺/l)。

试验3

Iohexol(Omnipaque 300 mg I/ml, Nycomed AS)用蒸馏水稀释至碘浓度160 mg I/ml。

还注入Ioxaglate 160 mg I/ml (Hexabrix,

Laboratoire Guerbet)。造影剂经或不经氧饱和而注入并测定CF。4种造影剂中的每一种取10ml体积以任意顺序注入10只兔子心脏，即总共40次注入。兔子重2.7-3.5kg。

试验4

Iohexol (300mg I/ml) 用NaCl备液稀释至碘浓度150mg I/ml和钠浓度20mmol/l。还注入含24mmol/l的NaCl的Iodixanol 320mg I/ml (Nycomed A/S)。两种造影剂经或不经氧饱和而注入并测定CF。4种造影剂中的每一种取7.5ml体积以任意顺序注入15只兔子心脏，即总共60次注入。兔子重2.6-3.1kg。

试验5

向Iohexol (300mg I/ml) 中以固体NaCl形态加20或30mmol Na⁺/l。造影剂经或不经氧饱和而注入并测定CF。4种造影剂中每一种取10ml体积以任意顺序注入15只兔子心脏，即总共60次注入。兔子重2.5-3.2kg。

试验6

向Iohexol (350mg I/ml) 中以固体NaCl形态加10mmol Na⁺/l或不加钠。造影剂经或不经氧饱和而注入。测定纤维性颤动或其它主要的心律失常频率。4种造影剂中每一种取7.5ml体积注入10只兔子心脏，即总共注入40次。兔子重2.4-3.4kg。

采用Wilcoxon signed rank 试验方法对收缩力和达到最低CF或出现VF所需时间进行统计分析。采用fourfold table 试验法对CF进行统计分析，并进行Yate校正。P值

0.05 就认为很明显。

结果

所有造影剂注入均引起平均 CF 下降。

试验 1

附图 1 示出了在氧饱和前后和在正常 (75 cm H₂O) 或降低的 (35 cm H₂O) 灌注压力下注入造影剂之后的收缩力 (平均下降和四分位数的间距)。无论是正常还是降低灌注压下, 与不充氧的情况 ($p \leq 0.01$) 相比, 充氧引起的 CF 降低量相当小。在正常灌注压下, 充氧可使 CF 下降值从 -37% 升至 -16.5%; 而在降低灌注压下, 充氧可使 CF 下降值从 -42% 升至 -25.5%。

在不充氧情况下注入含 Iohexol 造影剂时 CF 平均下降量在正常灌注压下比在降低灌注压上要小得多 ($p \leq 0.02$)。

在注入充氧含 Iohexol 造影剂时, CF 平均下降在正常灌注压下比在降低灌注压上要小得多 ($p \leq 0.05$)。

试验 2

附图 2 示出了在加 2.8 mmol/l 的 NaCl 前后注入造影剂之后的收缩力 (平均下降和四分位数的间距)。所有造影剂均在降低 (35 cm H₂O) 灌注压下注入。在注入不加钠和不充氧的造影剂时, CF 降低值为 47%, 而在充氧时, 降低值为 40%。在注入加 2.8 mmol NaCl 的造影剂时, 与不充氧含钠造影剂观察到的情况 (-35%) 比较, CF 降低值 (-25%) 要小得多 ($p \leq 0.05$)。

在注入不充氧含 Iohexol 造影剂时, CF 平均下降值在含 2.8 mmol/l 的 NaCl 时比不加钠时要小得多 ($p \leq 0.1$)。在

注入充氧含 Iohexol 造影剂时的 C_F 平均下降值在加 2.8 mmol/l 的 NaCl 时比不加 Na 时要小得多 ($p \leq 0.01$)。特别是, 充氧含 Iohexol 造影剂在加 2.8 mmol/l NaCl 时引起的 C_F 下降值为 25%, 这大大低于不充氧, 不加 NaCl 的含 Iohexol 造影剂的 47% 下降值 ($p \leq 0.001$)。

试验 3

附图 3 示出了充氧前后注入含 Iohexol 或 Ioxaglate 造影剂之后的收缩力 (平均下降值和四分位数的间距)。含 Iohexol 造影剂的充氧可使 C_F 从 -35% 升到 -23% ($p \leq 0.01$)。含 Ioxaglate 造影剂的充氧可使 C_F 从 -54.5% 升到 -43% ($p \leq 0.01$)。

试验 4

附图 4 示出了充氧前后注入含 Iohexol 造影剂或 Iodixanol 之后的收缩力 (平均下降值和四分位数的间距)。该造影剂含 20 - 24 mmol/l 的 NaCl。含 150 mg I/ml 的 Iohexol 的造影剂的充氧可使 C_F 下降值从 -20% 升到 -13% ($p \leq 0.01$)。含 Iodixanol 造影剂的充氧可使 C_F 下降值从 -47% 升到 -38% ($p \leq 0.05$)。

将 Iodixanol 与 Iohexol 比较, 充氧对 C_F 下降值的改进, 前者明显大于后者。

试验 5

附图 5 示出了充氧前后注入含 Iohexol 造影剂之后的收缩力 (平均下降值和四分位数的间距)。造影剂含 20 或 30 mmol/l 的 NaCl。含 30 mmol/l 的 NaCl 的造影剂充氧可使 C_F 下降

值明显地从-80%升到-73% ($p \leq 0.05$)。含20mmol/l的NaCl的造影剂充氧可使CF从-74%变至-69%。在一个心脏中注入含Iohexol和20mmol/l的NaCl的造影剂时,严重的心律失常使CF计算难于进行。该造影剂充氧前后均会出现这种情况,计算结果中并不包括这两次注入。

将充氧含Iohexol造影剂的所有注入与不充氧含Iohexol造影剂的所有注入相比时,发现充氧时CF下降值得到明显改进。而将含Iohexol造影剂所有注入与含Iohexol和30mmol/l的NaCl的造影剂所有注入相比较,则含Iohexol和20mmol/l的NaCl的造影剂引起的CF下降值最小。

试验6

充氧前后未发现VF频率或多次VES的变化的明显变化。而不含钠造影剂引发的VF频率和多次VES频率明显高于含10mmol/l的NaCl的造影剂。

实施例1

氧气以5-6升/分钟的流速流经无菌0.2 μ m空气过滤器后,鼓泡通过5升Iohexol水溶液(OMNIPAQUE, 350mg I/ml, Nycomed AS)。将充氧溶液送入50ml(32mm)玻璃瓶中,氧气加到顶部空间并用pH701/45C橡胶塞(Pharm agummi)密封瓶子。

将加28mM/l的NaCl的Iohexol 140, 300和350mg I/ml类似地进行充氧和包装。

实施例2

将Iohexol水溶液(OMNIPAQUE, 350mg I/ml)

送入 50 ml (32 mm) 玻璃瓶中，氧气加至顶部空间并且瓶用 pH 701 / 45 C 橡胶塞密封。密封瓶然后于 121 °C 下蒸煮 (F₀ = 15)。加热 / 蒸煮共耗时约 30 - 40 分钟。

然后分别经气相色谱法和用血液气体分析仪 (ABL 300 型, Radiometer) 测定顶部空间和造影剂中的氧气含量。以下值为三次取样的平均值:

顶部空间氧气: 95.7%

造影剂中氧气: 90.3 kPa

OMNIPAQUE 140 和 300 mg I / ml 液在外理后进行类似试验, 结果如下:

| mg I / ml | 顶部空间氧气 | 造影剂中氧气 |
|-----------|--------|---------|
| 140 | 93% | 109 kPa |
| 300 | 96% | 96 kPa |

说明书附图

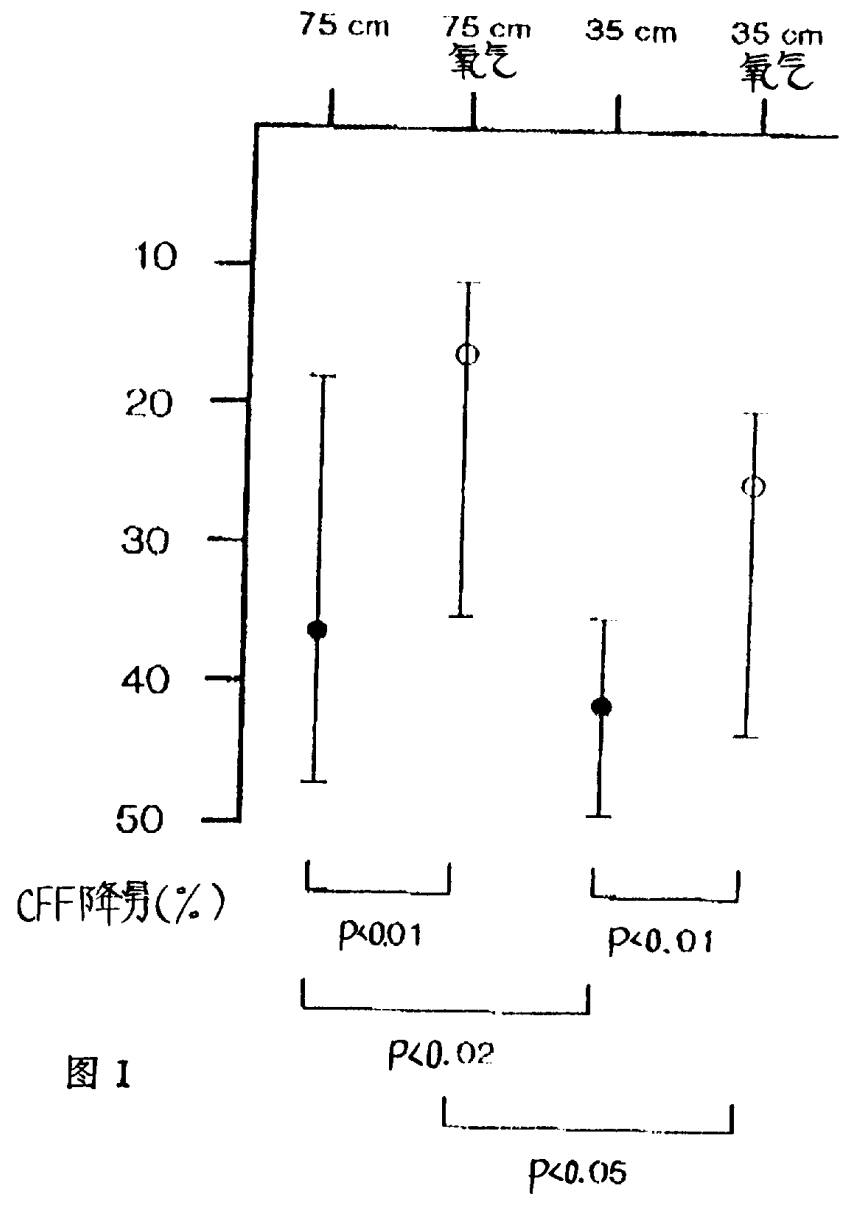


图 1

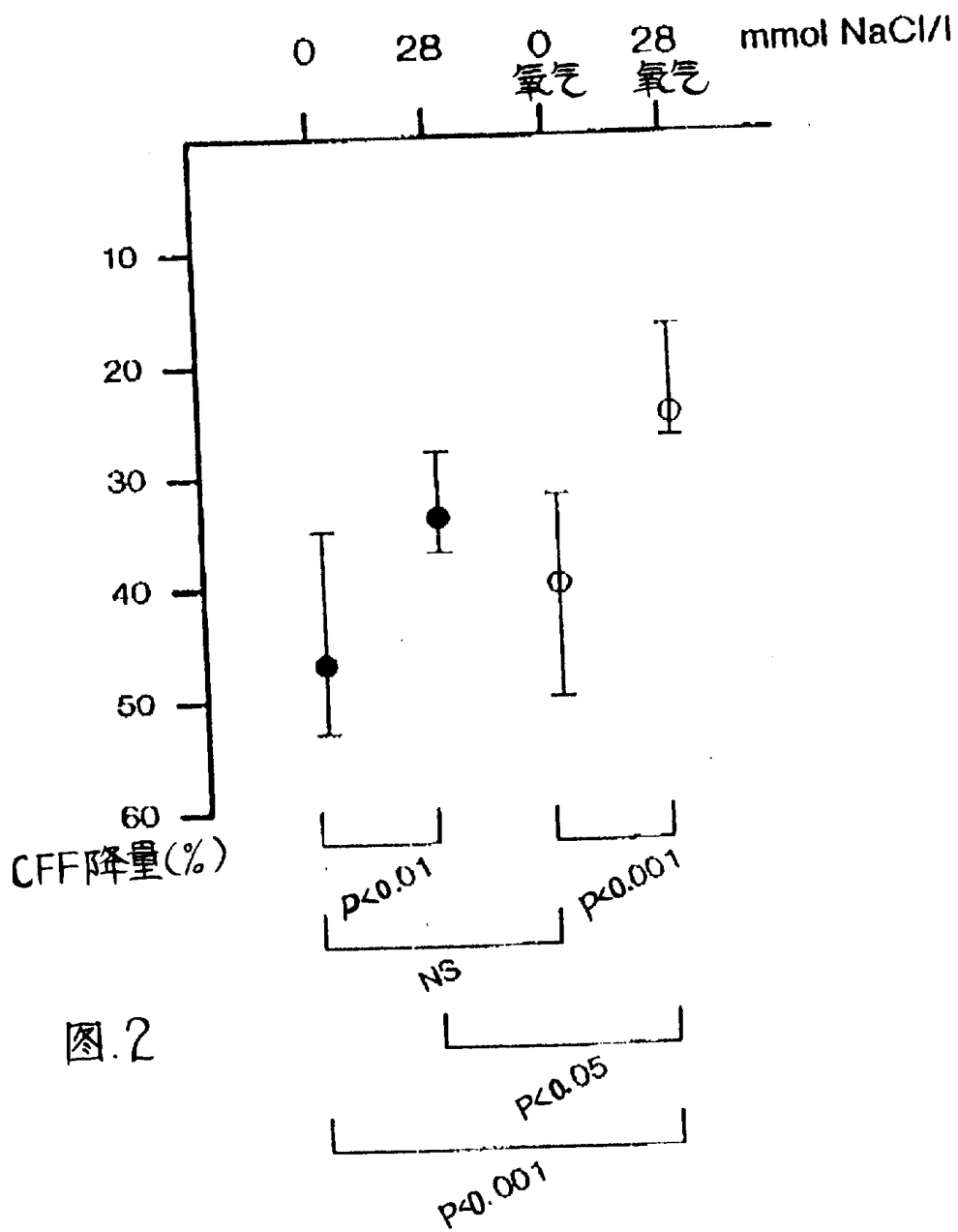


图.2

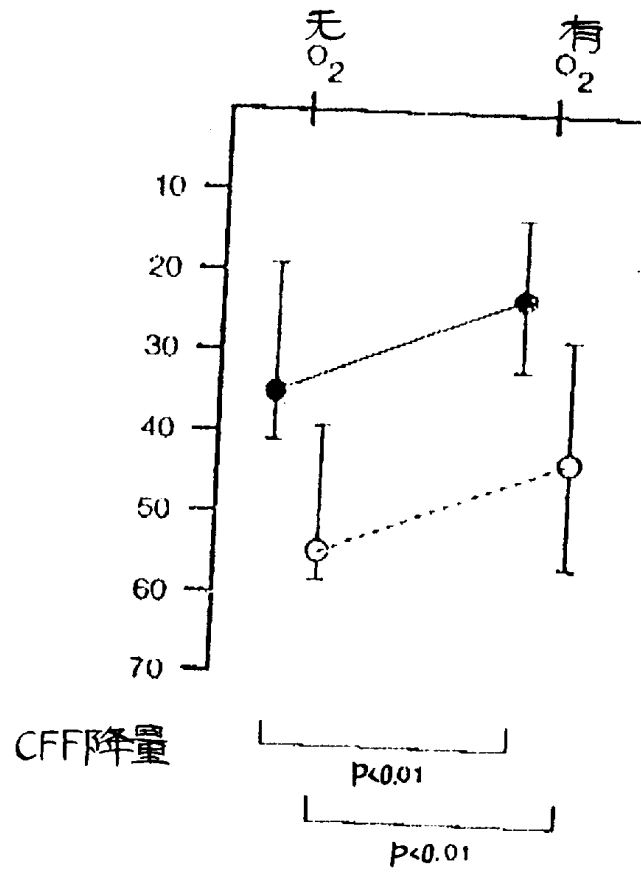


图.3

lohexol: ———

loxaglate: - - - - -

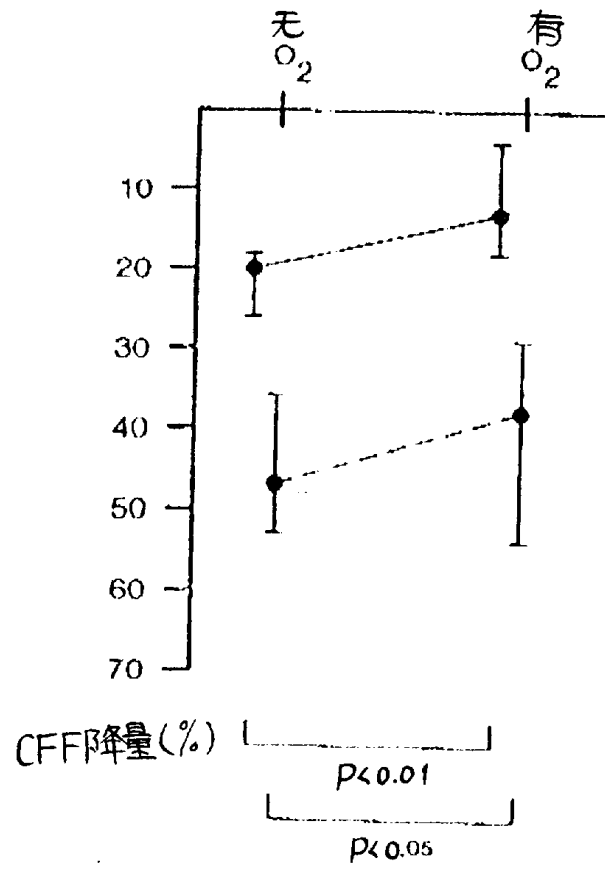


图. 4

Iohexol 150 mg I/ml + 20 mmol NaCl: ———

Iodixanol 320 mg I/ml + 24 mmol NaCl: - - - - -

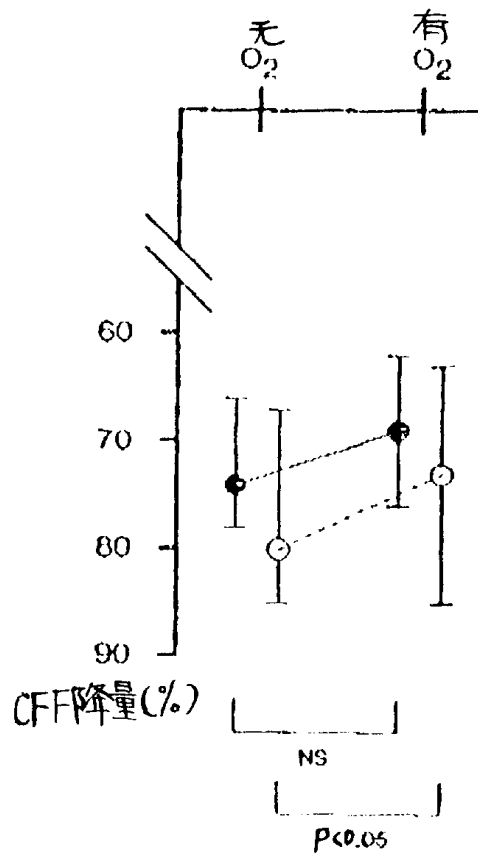


图.5

Iohexol 300 mg I/ml + 20 mmol NaCl: —●—

Iohexol 300 mg I/ml + 30 mmol NaCl: -○-