



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105142680 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 09

(21) 申请号 201480022822. 8

(22) 申请日 2014. 03. 17

(30) 优先权数据

61/798, 392 2013. 03. 15 US

61/790, 734 2013. 03. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 10. 22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/030295 2014. 03. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/145509 EN 2014. 09. 18

(71) 申请人 加利福尼亚大学董事会

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 B·M·耶 付雁军 T·德塞

(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 11038

代理人 焦丽雅

(51) Int. Cl.

A61K 49/04(2006. 01)

A61K 9/16(2006. 01)

A61K 49/08(2006. 01)

权利要求书2页 说明书21页 附图12页

(54) 发明名称

基于低-Z原子的肠CT造影材料

(57) 摘要

本发明提供用于CT成像的颗粒造影材料。该造影材料基于低-Z元素颗粒。在示例性的实施方案中,本发明提供肠造影材料制剂。示例性制剂包含:(a) 肠造影材料,其包含基本上不溶于水的选自微粒和纳米粒的材料的颗粒。示例性颗粒包含含有具有6-52的原子序数的多个元素的原子材料。在不同的实施方案中,所述颗粒被与肠施用于由此需要的受试者的所述制剂相容的材料涂敷。在一个示例性的实施方案中,将所述造影材料掺入悬浮所述颗粒的药学上可接受的媒介物中。本发明还提供使用CT成像包括双能或光谱CT成像,用本发明的造影材料和不同类型的其它造影材料同时增强身体部位成像的方法。本发明还提供用于从其它造影材料或身体组织产生的CT信号数字分离出由本发明的造影剂产生的CT信号的方法,从而生成多个产生的具有扣除或突出显示各造影材料的CT影像。

1. 肠造影材料制剂, 该制剂包含:
 - (a) 肠造影材料, 其包含选自微粒和纳米粒的材料的颗粒, 所述颗粒包含多个具有 6 — 52 的原子序数的元素的原子; 和
 - (b) 药学上可接受的媒介物, 其中分散有所述颗粒。
2. 权利要求 1 的肠造影材料制剂, 其中所述多个原子包含具有第一种原子序数的第一种原子亚群和具有第二种原子序数的第二种原子亚群, 其中所述第一种原子序数和所述第二种原子序数是不同的原子序数。
3. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述颗粒上涂敷有与所述制剂肠施用相容的材料。
4. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述颗粒基本上不溶于水或微溶于水。
5. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述材料还包含一种或多种与所述元素形成化合物的选自氧和硫的原子。
6. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述材料选自氧化物、碳酸盐、硼酸盐、氢氧化物、磷酸盐和所述元素的有机酸盐。
7. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述元素是具有 12-39 的原子序数的成员。
8. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述元素是选自 Mg、Al、Si、P、Ca、Sc、Ti、Fe、Zn、Br、Sr 和 Y 的成员。
9. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述制剂是选自悬浮液、胶体、乳剂、水凝胶及其组合的形式。
10. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述制剂的约 10% (w/w) — 约 90% (w/w) 重量是所述造影材料颗粒。
11. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述制剂的约 30% (w/w) — 约 70% (w/w) 重量是所述造影材料颗粒。
12. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述涂层包含水溶性聚合物。
13. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述涂层包含聚合物, 其为选自聚(烯基氧化物)、聚(氨基酸)、聚(酯)聚合物, 多糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚(乙烯基)聚合物、聚(乙烯亚胺)聚合物、聚(丙烯酸类)聚合物、聚(硅氧烷)聚合物, 蛋白质, 树枝状高分子及其组合的成员。
14. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述涂层包含具有小于约 3,000 道尔顿的分子量的有机分子。
15. 任意上述权利要求的肠涂层, 其中所述涂层包含具有小于约 3,000 道尔顿的分子量的有机分子, 其为选自有机酸、醇、胺、寡糖及其衍生物和类似物(例如全氟烷基链、氟烷基链)及其组合的成员。
16. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述颗粒的尺寸约为 1nm — 约 500 微米。
17. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述颗粒的尺寸小于约 200nm。
18. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂, 其中所述颗粒的尺寸约为 200nm — 约 5 微米。

19. 权利要求 1-18 任一项的肠造影材料制剂,其中所述颗粒的尺寸约为 1 微米—约 50 微米。

20. 权利要求 1-19 任一项的肠造影材料制剂,其中所述颗粒的尺寸大于约 50 微米。

21. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂,其中所述药学上可接受的媒介物包含:水性介质,该水性介质还包含添加剂以阻止所述制剂在肠中脱水;矫味剂;增稠剂;助悬剂;流动剂;pH 缓冲剂;及其组合。

22. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂,其中所述肠造影材料具有小于或等于约 1.8 的 80:140kVp CT 比值。

23. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂,其中所述肠造影材料具有约 1.3—约 1.5 的 80:140kVp CT 比值。

24. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂,其中肠造影材料具有小于约 1.3 的 80:140kVp CT 比值。

25. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂,其中所述制剂是单位剂量制剂。

26. 任意上述权利要求的肠造影材料制剂,其中所述制剂是口服制剂。

27. 获取受试者的造影材料增强的 X- 射线影像的方法,该方法包含:对所述受试者施用诊断有效量的任意上述权利要求所述的肠造影材料制剂;并且获取所述受试者的所述影像。

28. 权利要求 27 的方法,其中所述 X- 射线影像是计算机体层摄影影像。

29. 权利要求 27-28 任一项的方法,其中所述影像是选自所述受试者的腹部和骨盆区域的影像。

30. 权利要求 27-29 任一项的方法,其中该方法还包含对所述受试者施用不同于所述肠造影材料的第二种造影材料,并且通过选自口服施用、鞘内施用、囊泡内施用、肠施用、肛门施用和血管内施用的途经施用所述第二种造影材料。

31. 权利要求 30 的方法,其中所述第二种造影材料是选自碘化造影材料、基于 Ba-、Gd-、W-、Bi- 和 Ta 的造影材料的成员。

32. 权利要求 30-31 任一项的方法,其中所述肠造影材料和所述第二种造影材料在所述影像中彼此可区分。

33. 权利要求 30-32 任一项的方法,其中所述肠造影材料在所述影像中具有小于或等于约 1.8 的 80:140kVp CT 比值。

34. 权利要求 30-33 任一项的方法,其中将所述肠造影材料通过经如下途经递送施用于所述受试者:

- (a) 选自口腔、阴道、膀胱、直肠和尿道的天然腔;
- (b) 选自回肠袋和新膀胱的手术创造的空间;或
- (c) 或选自导管、软管、储器、小袋和泵的医疗装置。

35. 试剂盒,包含:

- (a) 包含权利要求 1-26 任一项的肠造影材料的第一个小瓶;
- (b) 包含第二种造影材料的第二个小瓶;和
- (c) 用于配制所述肠造影材料、所述第二种造影材料或其组合的说明书。

基于低-Z 原子的肠 CT 造影材料

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2013 年 3 月 15 日提交的美国临时专利申请号 US61/790,734 和 2013 年 3 月 15 日提交的美国临时专利申请号 US61/798,392 的优先权,为所有目的将每篇文献的公开内容完整地引入本文参考。

[0003] 发明背景

[0004] 计算机体层摄影 (CT) 优于用于评价许多常用临床方案包括紧急创伤治疗伤员鉴别分类、评价腹痛和评价炎性或局部缺血性肠的所有其它诊断试验。用于 CT 成像的造影材料的研发是对医学成像、特别是在其中内脏器官显示缠结解剖情况的腹部和骨盆中的医学成像的革命。尽管用于 CT 的造影材料的价值得以证实,但是在过去 20 年来尚未引入显著改善的临床试剂。所有商用 CT 造影材料均基于碘 (血管内或肠) 或钡 (仅用于肠)。

[0005] 当前临床 CT 造影材料的基本局限在于其不能彼此区分或与其它不透射线的结构区分,例如榴霰弹、钙化、手术缝合线或植入物。甚至在使用双能 CT (DECT) 或多能 CT 的情况下,目前日益广泛的临床技术 (在使用低和高 X- 射线光谱、基于碘和钡的造影材料成像时,允许基于不同材料导致的 X- 射线衰减方面的差异的成像像素的材料分解),不易于彼此区分,因为在使用低和高 X- 射线光谱成像时,它们具有类似的 X- 射线衰减差异。对于大部分 DECT 扫描器,分别在 80kVp 和 140kVp 管电压设置下得到低和高 X- 射线光谱。在 80 和 140kVp 成像时 CT 成像中的各材料的 X- 射线衰减方面的差异可以称作其 80:140kVp CT 比值。碘和钡的 80:140kVp CT 比值实际上相同,其可防止在 X- 射线衰减主要基于碘和钡的情况下得造影材料精确分离。这种局限导致临床混乱和延误。例如,使用显示造影材料渗漏入腹膜的口服钡和静脉内碘造影材料增强的 CT 扫描对于渗漏是归因于出血 (碘)、肠穿孔 (钡)、还是泌尿道损伤 (排泄的碘) 可能并不明确,它们各自是临床的紧急情况,而需要明显不同的处置。为了解决这类含糊,扫描通常必须以耗费时间和治疗机会为代价重复。重复 CT 扫描还导致附加的辐射剂量。有关对 CT 辐射剂量的担忧增加导致 2011NIH 最高层集中于 CT 剂量降低。能够多能或光谱成像的 CT 扫描器处于研发中,而且甚至基于改进的能力,这些新的 CT 技术不太可能易于区分碘化的造影材料与基于钡的造影材料。

[0006] 高价值肠 CT 造影材料对于检测广泛疾病中的肠外流体汇集和肿块而言是无可置疑的。与肠类似的肿瘤、脓肿和血肿是 CT 解释中众所周知的误诊。尽管肠造影材料具有价值,但是明亮的肠造影材料自相矛盾地使对于大部分疾病破坏的一些的静脉内造影 CT 表现含糊不清,包括:1) 创伤,其中造影材料渗漏可以对于从血管性出血还是肠腔来源的出血含糊不清;2) 肠缺血和肠梗塞,其中肠壁非增强可能因明亮的腔内肠造影材料而模糊;3) 肠发炎,其中肠壁的 IV 造影过度增强是活动性疾病的最可靠的特征;4) 肠出血,其中碘化造影材料外渗入肠或增强肿瘤被存在的肠造影材料掩蔽;和 5) CT 血管造影片,其中肠造影材料限制了三维再形成。

[0007] 当前的肠 CT 造影材料的另外的局限包括毒性和其它并发症。基于钡的试剂可能导致严重的潜在致命性腹膜炎或在渗漏部位上的加重感染,并且可能将部分肠梗阻转化成完全肠梗阻。碘化试剂可以在不注意地吸气时导致严重性的、甚至是致命性的腹膜炎,且还

可以导致威胁生命的过敏性类型的反应,且这种担忧限制了其在已知有在先的患者的患者中高达 1% 的应用。这可能部分与这些试剂的高渗透压浓度相关。此外,这些试剂的几种呈褐色或味道差。一些患者(高达 1-3%)对碘化的造影材料有反应。

[0008] 研发可以与碘化和钡试剂同时使用、但彼此可以区分的安全的临床肠造影材料可以即刻显著地转换创伤患者和数以百万计的广谱疾病的患者的 DECT 成像。可以注射和多个身体隔室并且同时查询单一 DECT 或多能 CT 检查,以便定时提供每个系统的高分辨率的完美的共同记录的解剖影像,从而能够快速和有把握地诊断,并且将临床医师的能力转化成迫切和精确地评价来自创伤、侵害性肿瘤、手术并发症和炎症疾病的多器官损伤。

[0009] 测试 CT 成像用途的非碘化材料包括广泛的高原子序数(Z)元素:钨、钽、铋、镧系元素例如钪和金等[Yu S, Watson A. Metal-Based X-ray Contrast Media. Chem Rev. 1999; 99(9):2353-2378; 和 Mongan J, Rathnayake S, Fu Y, Wang R, Jones EF, Gao DW, Yeh BM. In vivo Differentiation of Complementary Contrast Media at Dual-Energy CT. Radiology. 2012;265(1):267-272]。对于 CT 或 DECT 对比增强应用,基于低原子序数元素的材料尚未得到关注或研究兴趣。

[0010] 在影像的质量和用途方面,碘化的肠造影材料不易于与使用 DECT 的血管内碘化试剂区分,除外上下文中有相反的说明。钡肠造影材料不易于与使用 DECT 的血管内碘化试剂区分,除外上下文中有相反的说明。钡从肠外渗入周围组织作为佐剂起作用,这显著加剧了感染和脓肿。外渗的钡可以导致组织肉芽形成。钡可以絮凝(通常以粗的不均匀的模式涂敷在肠壁上,且由此导致显像伪差或混淆肠外观。进入血管内的钡(渗漏出受损的肠并且进入血流的钡)可以导致微小栓子到达肺或肝,并且具有延长的保留。钡悬浮液易于分离且需要在摄入前即刻振摇。钡试剂在口腔中和衣服上遗留白垩样残留物。

[0011] 不干扰用于对肠壁增强/非增强 CT 成像的静脉内造影材料的口服/肠造影材料可能导致用于腹部 CT 成像的方法中的显著的读框移位,并且允许 DECT 以便显著地改善腹部成像。双能 CT 是相对新的技术,其中实用的临床 DECT 扫描器仅利用了 10 年以下。目前,大部分放射学者将肠造影材料用于常规的腹腔骨盆 CT 扫描,以便区分肠与腹膜内结构(例如游离液、小腔内的储留物、卵巢、肿瘤)。然而,这种肠造影模糊了肠壁血管增强/非增强,由此降低了用于评价肠发炎、肿瘤、局部缺血和其它病理学情况的 CT 有效性。此外,外渗的造影材料可能使它来源于肠、血管还是它们两者含糊不清。目前,尚无与基于碘或钡的造影材料互补的切实可行的造影材料可利用。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明通过提供将低原子序数化合物用作适合于人体应用的肠 CT(或 DECT)造影材料的安全和有效的制剂解决了这些和其它问题。在不同的实施方案中,本发明提供使用 CT 进行肠造影、但没有目前肠造影材料的缺陷的有益性。口服造影材料的有益性包括:优良的肠渗漏鉴定;腔外汇集物例如脓肿的检测;腹部骨盆肿瘤和肿块的检测;肠过渡时间的评价;肠梗阻转变点的评价;肠壁增厚的优先评价。肠造影材料的缺陷包括:碘化或钡造影材料的毒性(参见下文);或当同时给予血管内造影材料时,对于肠壁缺血或肠发炎的关键重要发现模糊、腹部骨盆脉管系统模糊、用于 CT 血管造影术的 3- 维再形成受阻、关于外渗的造影材料来源不明确和活动性管腔内胃肠道出血模糊。

[0014] 低原子序数试剂的应用具有超过大部分高原子序数试剂应用的许多有益性:1)

成本可以降低 ;2) 毒性可以非常低 ;和 3) 许多低分子筛试剂已经用于食品或非处方药范围。低原子序数试剂可以替代高原子序数试剂用于常规 CT。

[0015] 用于 CT 的肠试剂因几个原因一般比可注射的试剂安全 :1) 需要明显低于血管内试剂的肠造影材料剂量和浓度。对于腹部 CT 扫描,典型的静脉内碘化试剂的施用需要至多 150mL 350mg 碘 /mL 造影材料 (52 克剂量)。典型的口服剂量为 800mL,仅 10mg 碘 /mL 造影材料 (8 克总碘剂量);2) 通过肠壁吸收入脉管系统的造影材料极少;3) 对于肠造影材料所关心的粘度和重量摩尔渗透压浓度问题最少担忧;4) 使用所有血管内试剂观察到的肾毒性使用肠试剂不太可能出现;5) 使用肠施用的过敏样和免疫反应可能远低于使用血管内施用。

[0016] 此外,本发明的非碘化、非钡肠试剂在用于临床 CT 时,提供能够同时施用肠和血管内或其它身体隔室试剂的优点,而所述试剂易于在使用双能或多能 CT 时彼此区分。因为施用所述试剂,使得它们在同时存在于体内时被成像,在一个实施方案中,提供造影材料增强的区域的影像基本上完全共同记录,且对于评价可利用的信息大于递送每种造影材料和单独成像并且进行单独的 CT 扫描时。此外,在一个示例性的实施方案中,辐射剂量是两次单独扫描的一半。在不同的实施方案中,本发明的造影材料和制剂有利于重复 CT 扫描,从而减少了因在先递送的基于不同材料的口服造影材料导致的不确定性。

[0017] 本发明的制剂和方法还提供减少辐射剂量的优点,这归因于对于重复 / 随访扫描的需求。

[0018] 在一个示例性的实施方案中,本发明提供肠造影材料制剂。示例性制剂包含:(a) 包含基本上不溶于水的选自微粒和纳米粒的材料颗粒的肠造影材料。示例性颗粒包含一种材料,其包含多个具有 6—52 的原子序数的元素的原子。在不同的实施方案中,所述颗粒上涂敷有与施用于受试者的所述制剂肠施用相容的材料,所述受试者需要这种施用。在一个示例性的实施方案中,将所述造影材料掺入配制有所述颗粒的药学上可接受的媒介物中。

[0019] 在一个示例性的实施方案中,本发明提供造影材料制剂,其还可以被递送入其它体腔,所述体腔可以是天然的,例如阴道或膀胱;或手术创造的,例如新膀胱或人造医疗装置,例如软管、导管、小袋、储器或泵。

[0020] 本发明另外的示例性优点、目的和实施方案在如下描述中举出。

[0021] 附图简述

[0022] 图 1 是聚乙二醇—涂敷的 SiO_2 微粒。涂层通过硅氧烷键。

[0023] 图 2 是长烷基链 (C18)—涂敷的 SiO_2 微粒。涂层通过硅氧烷键。

[0024] 图 3 显示在家兔中的两种材料解析,以区分在 CT 时肠造影材料与碘化血管内造影材料。在常规的 CT 影像(最左边的影像)上,肠造影材料和血管内造影材料难以区分,上下文中有说明的除外。两种材料均显示出白色,表明高 X- 射线衰减。在标准的双能 CT 扫描的 General Electric DECT 两种材料解析中,在水图(中间上部)和碘图(右上部影像)上都观察到二氧化硅肠造影材料,由此使其与仅在碘图上观察到的碘化血管内造影材料区分。在修饰的 General Electric DECT 两种材料解析影像(下部箭头)上,二氧化硅造影材料仅显示在二氧化硅图(中间下部影像)中,所述硅图还显示影像的软组织和水成分。碘图(右下部)显示血管内碘化造影材料。注意,此时,通用电软件展示出气体为亮白色的信号—这种商用软件的进一步改善可以防止这种信号错配(参见下一张图)。

[0025] 图 4 显示在家兔中的 CT 时用于区分二氧化硅肠造影材料与碘化血管内造影材料的三种材料解析。在常规的 CT 影像（左中部的影像）上，肠造影材料和血管内造影材料难以区分，上下文中有说明的除外。两种材料均显示出白色，表明高 X- 射线衰减。在使用改进的软件算法进行的双能 CT 扫描的三种材料的解析中，碘化的血管内对比图（右上部影像）、二氧化硅肠造影图（中右部影像）和软组织图（右下部影像）清楚地显示两种造影材料的不同分布。在常规的 CT 影像中掩蔽了血管内造影材料的肠壁增强，但在碘化的血管内造影图上可以观察到。三种材料易于区分且完整地共同记录。由于完整地共同记录，所以可利用于评价的信息大于单独递送每种造影材料和进行单独的 CT 扫描时。此外，辐射剂量为两次单独扫描可以递送的一半。

[0026] 图 5 显示在 CT 时使用用于区分二氧化硅肠造影材料与碘化血管内造影材料的三种材料解析评价的不同家兔。在常规 CT 影像（左中部影像）上，肠造影材料和血管内造影材料难以区分，上下文中有说明的除外。两种材料均显示白色，表明高 X- 射线衰减。在双能 CT 扫描的三种材料解析上，碘化血管内造影图（右上部影像）、二氧化硅肠造影图（右中部影像）和软组织图（右下部影像）清楚地显示两种造影材料的不同分布。在常规的 CT 影像中掩蔽了血管内造影材料导致的肠壁增强，但在碘化血管内造影图上可以观察到。三种材料解析易于分辨且被完整地共同记录。由于完整地共同记录，所以可利用于评价的信息大于分别递送每种造影材料和进行单独的 CT 扫描时。此外，辐射记录是两次单独扫描递送的一半。

[0027] 图 6 显示在家兔中在 CT 时用于 $Mg(OH)_2$ 肠造影材料与碘化血管内造影材料区分的两种材料解析。常规的 CT（第一栏，上部横断面影像，下部的冠状影像）显示使用肠 Mg 和血管内碘化造影材料彼此重叠的混淆外观。软组织 / 镁图显示肠中不干扰血管内碘化造影材料的镁造影材料。碘图（右栏）显示高分辨率 CT 血管造影片，其具有血管的详细展示，包括在常规 CT 影像中被肠造影材料掩蔽的小分支。碘图还显示在常规 CT 影像中被肠造影材料掩蔽的碘化造影材料导致的肠壁增强。这些后面的图在同时递送常规肠造影材料和血管造影材料时，使用常规 CT 是不可能获得的。MIP = 最大强度投射。

[0028] 图 7 是用作本发明中 CT 造影材料的低 -Z 化合物的示例性清单的列表。

[0029] 图 8. 钡 2.1% w/v 或 PEG-350 涂敷的 SiO_2 微粒（作为在 5% w/w PEG5000 和 3% w/w D- 山梨醇介质中的 50% w/w 悬浮液）在非 -GLP 研究中的 Swiss-Webster 小鼠中的高剂量胃管饲法。每个数据点是 3 只小鼠的平均值。对于总计 19 天观察到的在第 1 和第 2 天时 4X 剂量后的小鼠（左侧示意图），或对于给予 2X 每日剂量持续 14 天和在总计 17 天观察到的小鼠（右侧示意图），均未观察到明显的毒性。在每个组中，在接受 SiO_2 的小鼠与对照小鼠（硫酸钡 2.1% w/v）比较的生长曲线轨迹中未观察到显著性差异。在处死时在任何小鼠中均未观察到严重的内脏器官损伤。

[0030] 图 9. 在不同 X- 线管电压时的 CT 值和实例惰性材料的 80:140kVp CT 比值。使用商用临床 CT 扫描器在 80、100、120 和 140kVp 管电压下测量 CT 值。由这些示例性材料制成的颗粒充当新的 CT 造影材料，基于其 80:140kVp CT 比值与碘化或钡试剂的巨大差异，所述新的 CT 造影材料不同于碘化或钡试剂。示例性碘化和钡试剂如表的最终两行中所示。

[0031] 图 10. 示例性二氧化硅微粒及其 CT 值和 80:140kVp CT 比值，使用商用临床 CT 扫描器在 80、100、120 和 140kVp 管电压下测量 CT 值。将全部颗粒以 35% (w/w) SiO_2 的浓度

混悬于水中。使用三种类型的二氧化硅微粒：结晶二氧化硅（1-5 μ m 直径，US Silica）；烟雾无定形二氧化硅（3-5 μ m 直径）；和球形无定形二氧化硅（1-2 μ m 直径）。对于每种二氧化硅类型，配制三种版本并且测试：原始未涂敷的混悬于水中的二氧化硅；涂敷的版本 A，其为 PEG350 硅烷涂敷的混悬于水中的二氧化硅；和涂敷的版本 B，其为 PEG350 硅烷-涂敷的混悬于水性媒介物（5wt% mPEG5000 和 3wt% D-山梨醇）中的二氧化硅，以改善颗粒在水中的悬浮液（对于无定形二氧化硅不存在沉淀/上清液）。特别注意，测试的无定形和烟雾二氧化硅微粒具有超过测试的结晶二氧化硅的优点，因为对于无定形二氧化硅，沉淀和颗粒形成的程度在这种 1-5 微米大小范围试验中明显低于结晶类型（注意两种类型的二氧化硅均具有类似的比重）。无定形二氧化硅是优先选择，因为众所周知，结晶二氧化硅与癌发生和肺纤维化的风险的相关性高于无定形或烟雾二氧化硅。

[0032] 另外，发现甚至较大直径的未涂敷的或涂敷有 PEG350（或 PEG2000）的二氧化硅颗粒（50 微米，来自 Spectrum Chemicals Inc）在混悬于水中后极易于沉淀，表明粒度控制悬浮液的稳定性，与涂层无关，这一结果与理论计算充分符合。优选的大小范围为 1-5 微米直径，更优选~1 微米直径。优选的制剂是均匀的和稳定的二氧化硅悬浮液。

[0033] 图 11. 在使用 General Electric 和 Siemens 双能 CT 扫描器扫描时，示例性低原子序数材料显示类似的 CT 值和 80:140kVp CT 比值。使用商用临床双能 CT 扫描器在 80、100、120 和 140kVp 管电压下测量 CT 值。对于 General Electric 仪器，扫描器为 750HD。对于 Siemens 仪器，扫描器为 Somatom Definition。二氧化硅胶体（**Ludox®** TM-50）是来自 Aldrich Inc. 的 50% w/w 水溶液。涂敷的无定形二氧化硅是 3-5 微米烟雾二氧化硅（Henan Hengxing Inc, China），其涂敷有作为在蒸馏水中的 35% w/w 悬浮液的聚乙二醇 350 硅烷。无定形球形二氧化硅是 1-2 微米，来自 American Elements Inc (Los Angeles, CA)，并且混悬为在蒸馏水中 35% w/w。氢氧化镁是来自 Martin Marietta Magnesia Inc (Baltimore, MD) 的 "UtiliMag H"，其为在 $Mg(OH)_2$ 水中的 60% w/w 悬浮液。

[0034] 图 12 是使用阴离子硅烷产生带负电荷的涂层的表面涂敷的二氧化硅微粒的示例性图。

[0035] 发明详述

[0036] I. 前言

[0037] 双能和光谱 CT 是现代扫描器的标准能力。目前的双能技术允许在两个或多个不同管电压（例如 80 和 140kVp）下使患者同时成像。来自这些管电压的 X-线能量谱可以进一步通过选择性过滤低或高 kVp X-射线束例如通过使用锡滤波器改变，以得到更好的光谱分离。双能和光谱 CT 成像还可以使用其它方法获取，包括层叠探测器或光子计数，它们对 X-射线光谱的不同部分的 X-射线衰减进行定量。体内的材料基于其高与低管电压 CT 比值（例如 80:140kVp CT 比值）方面的差异区分，所述高与低管电压 CT 比值与材料中原子的原子序数相关。模拟用于临床 CT 扫描器的 CT 比值显示碘和钡显示出对于目前的临床扫描器接近最大 80:140kVp CT 比值，正如用 Hounsfield Unit 所测定的。具有更广泛不同比值的材料通过 DECT 更清楚地区分，因此，碘和钡可以十分充分地具有约 1.0 的 80:140kVp CT 比值的水或大部分软组织区分。掺入造影材料以允许与碘和钡区分的理想的元素可以具有接近 1.0 的比值（相当于高原子序数，例如 71 - 83；或也可以是低原子序数，例如 3 - 20）。

[0038] 可以通过相关方法以数字方式分离使用双能或光谱 CT 成像的材料。最简便的是两种材料解析,从而基于 80:140kVp (低能至高能)CT 比值将来自每个像素的信号成比例地指定到一种或另一种材料。这种方法生成两种影像,一种代表指定为一种材料的信号,而另一种代表指定为另一种材料的信号。稍微更复杂的三种材料解析方法可以用于基于三种材料的 80:140kVp (低能至高能)CT 比值的三种材料,并且假定三种材料的比例密度的总和为 1.0 来分离三种材料。可以通过反复应用 3-种材料或两种材料解析以便分离来自 3 种或多种材料的 CT 信号贡献得到多种材料解析。所有这些方法还可以用于生成虚拟的单色 CT 影像,它们是推断的影像,代表何种成像的目标在不同单色 CT 成像时看起来类似,从而推定该目标完全由在材料解析方法中推定的材料组成。

[0039] 在具有高原子序数的元素中,钽 (Ta, $Z = 73$)、钨 (W, $Z = 74$)、铋 (Bi, $Z = 83$) 和金 (Au, $Z = 79$) 是其中毒性最低的。金一般是惰性的,但过于昂贵以至于无法用于大容量造影材料。由这些元素制成的纳米粒或悬浮液具有 1.0 – 1.2 的 80:140kVp CT 比值,是充分适合于与基于碘化 (1.70) 和钡 (1.71) 的造影材料区分,并且毒性最低且能够满足用于临床应用的安全性要求。由于这类造影材料的 80:140kVp CT 比值与水和软组织极为类似,所以得自每个商用 CT 扫描器供应商的碘与软组织密度材料解析提供极为良好至极佳的碘和这些试剂的分离,甚至在没有对比 – 特异性软件优化的情况下一在两种材料解析分离时,来自这些试剂的信号大部分可以在“水 / 软组织”密度图中观察到 (如果并非唯一),但在碘图上无法观察到。这些高 $-Z$ 试剂的下降趋势在于每种元素的不同化合物和制剂预先被描述用于 X- 射线或 CT 造影材料。高 $-Z$ 试剂的另一个下降趋势在于其普遍高成本和对于患者安全性的担忧。

[0040] 值得注意地,低 Z 数元素尚未被描述为 CT 或 X- 线造影材料的报道原子。然而,本发明提供低 Z 数元素 (和这些元素的组合物) 的安全制剂,从而提供了安全和有效的用于肠造影材料的材料。在一个示例性的实施方案中,这些制剂具有约 1.05 – 1.3 的 80:140kVp CT 比值。这些材料由此易于使用简单的两种材料解析与常规的商购基于碘化和钡的造影材料区分。此外,具有高于约 1.2 的 80:140kVp CT 比值的材料也可以通过使用 3-种和多种材料解析与水和软组织以及基于碘化 / 钡的造影材料区分。在 CT 技术方面的进一步进展能够允许在不同 X- 线能量谱处区分具有不同 X- 射线吸收率的材料之间区分的更大能力。

[0041] 对于医学诊断成像,造影材料的 X- 射线衰减系数和由此在固定浓度下的 CT 值 (CT 信号测量值) 与材料的有效原子序数成指数地增加 [R. C. Murty, Effective atomic numbers of heterogeneous materials, Nature. 1965 ;207, 398-399]。材料的有效原子序数主要取决于报道原子,它们是对成像时该材料的 X- 射线衰减做出最大贡献的材料中的原子。历史上,仅高原子序数报道原子例如碘 ($Z = 53$) 或钡 ($Z = 56$) 用作“正”造影材料的报道原子,所述“正”造影材料是具有实质上高于水或软组织 CT 值得造影材料。高浓度低 – 原子 – 序数材料尚未描述为作为使用 CT 中的正造影材料的用途。本发明首次提供有效的低成本肠造影介质和该造影介质的制剂,它们基于用于 X- 射线和 CT 成像包括双能和光谱 CT 的低 $-Z$ 序数元素。

[0042] II. 定义

[0043] 除非另有定义,否则本文所用的全部技术和科学术语基于与本发明所属技术领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。一般地,本文所用的命名法和有机化学中的实验

室方法、药物制剂和医学成像是本领域众所周知和常用的那些。

[0044] 本文所用的冠词“一种(a)”和“一种(an)”是指冠词的合乎语法对象的一种或一种以上(即至少一种)、作为实例,“元素”是指一种元素或一种以上元素。使用具有大于52的Z的碘、钡或其它原子的造影材料是示例性的“高Z”材料。

[0045] 作为“高-Z”或“低-Z”材料的命名基于报道原子的原子序数与碘($Z = 53$)和钡($Z = 56$)的原子序数的比较,所述的碘($Z = 53$)和钡($Z = 56$)是可利用于当前CT和X-射线成像的临床造影材料中最常用的报道原子。

[0046] “疾病”是其中动物不能维持动态平衡且其中如果不得到改善则动物健康持续恶化的动物健康状态。

[0047] 本文上下文中将本发明的肠造影介质施用于患者所用的术语“半衰期”或“ $t -$ ”定义为药物在患者中的肠浓度被减少一半所需的时间。有一种以上半衰期与造影介质相关,这取决于多个清除机制、再分布和本领域众所周知的其它机制。“半衰期”的另外的解释在Pharmaceutical Biotechnology(1997, DFA Crommelin and RD Sindelar, eds., Harwood Publishers, Amsterdam, pp 101 120)中找到。

[0048] 除非另有描述,否则本文所用的“肠造影介质制剂”是指施用于受试者的药学上可接受的液体制剂,其包含至少一种肠造影介质和至少一种药学上可接受的使该造影材料悬浮的赋形剂,并且通过将如本文所述的肠造影材料例如以粉末、乳剂或糊状物的形式溶于或混悬于药学上可接受的媒介物来制备,然后用于施用于受试者。优选地,所述助悬介质为水性的。

[0049] 本文上下文中将肠造影介质施用于患者所用的术语“停留时间”定义为该肠造影介质在给药后在患者体内停留的平均时间。

[0050] 术语“水溶性”是指在水中具有一定可检测到的程度的溶解度(例如在本文中 $>1\text{g/升}$)的部分。检测和/或定量水溶性的方法是本领域众所周知的。示例性水溶性聚合物包括肽类、糖类、聚(醚)、聚(胺)、聚(羧酸)等。肽类可以具有混合的序列或由单一氨基酸组成,例如聚(赖氨酸)。类似地,糖类可以具有混合的序列或由单一糖单元组成,例如葡聚糖、直链淀粉、脱乙酰壳多糖和聚(唾液酸)。示例性聚(醚)是聚(乙二醇)。聚(乙烯亚胺)是示例性的聚胺,且聚(天冬氨酸)是有代表性的聚(羧酸)。

[0051] “聚(烯化氧)”是指具有聚醚骨架的化合物种类。用于本发明的聚(烯基氧化物)种类包括,例如直链和支链种类。此外,示例性聚(烯基氧化物)种类可以在一个或多个反应性、可活化或惰性的基团上终止。例如,聚(乙二醇)是由重复环氧乙烷单元组成的聚(烯化氧),其在任一末端上可以包括,也可以不包括另外的反应性、可活化的或惰性部分。有用的聚(烯化氧)种类包括这样的化合物,其中一个末端被惰性基团“封端”,例如单甲氧基-聚(烯基氧化物)。当分子是支链种类时,它在烯化氧链的末端上可以包括多个反应性、可活化或惰性基团,且所述反应基团可以相同或不同。为杂双官能团的直链聚(烯化氧)种类的衍生物也是本领域公知的。

[0052] 本文所用的“药学上可接受的载体”包括任意的材料,当与缀合物合并时其可以保留该缀合物活性的活性并且不与受试者的免疫系统反应。实例包括、但不限于标准制药载体的任意种,例如磷酸缓冲盐水溶液、水、乳剂例如油/水乳剂和不同类型的湿润剂。其它载体还可以包括无菌溶液,片剂,包括包衣片和胶囊。典型地,这类载体包含赋形剂,例如

淀粉、乳品、糖、一些类型的粘土、明胶、硬脂酸或其盐、硬脂酸镁或硬脂酸钙、滑石粉、植物脂肪或油、树胶、二醇类或其它已知的赋形剂。这类载体还可以包括矫味剂、质地和颜色添加剂或其它成分。可以通过众所周知的常规方法配制包含这类载体的组合物。

[0053] 本文所用的“施用”是指口服施用、作为栓剂施用、局部接触、静脉内、腹膜内、肌内、病损内、鼻内或皮下施用、鞘内施用或将缓释装置例如小型渗透泵植入受试者。

[0054] 本文所用的术语“肠造影材料”应当被理解是指干燥或未混悬的成分或成分混合物，该混合物包含至少一种 X- 射线吸收物质和任选的至少一种药学上可接受的赋形剂，其自身可以包括其它成分，例如味道掩蔽剂、抗氧化剂、湿润剂、乳化剂等。随后可以将“干燥混悬剂混合物”溶于或混悬于助悬介质，形成本发明的肠造影材料制剂。本文所用的术语例如“助悬介质”和“药学上可接受的赋形剂”是指其中混悬有所述肠造影材料这样的介质。

[0055] 本文所用的术语“涂敷”和“涂敷的”应当被理解为包括涂层，其在具有酸性或中性或碱性 pH 值的环境内是生物相容性的。

[0056] 本文所用的术语“颗粒”和“粒子”是指大于约 1nm 的任意形状的自由流动的物质，例如结晶、珠（平滑的、圆形的或球形的粒子）、颗粒、丸粒、球体和小粒。

[0057] 本文所用的术语“味道掩蔽的”是指任意的制剂或粒子或口服药物组合物，其包含具有令人不愉快的味道的本发明的肠造影材料，其已经被处理为赋予它适口性和 / 或基本上不会在口腔中释放、而是例如在胃或肠道中释放所述肠造影材料。

[0058] 本文所用的“令人不愉快的味道和 / 或苦味”是指大部分人体患者将肠造影材料判断为在摄入后具有令人不愉快的味道和 / 或苦味和 / 或极端苦味。

[0059] 当前的临床 CT 扫描器可以生成不同的 X- 射线光谱用于成像。能量谱主要依赖于机器的管电压 (kVp) 设置且典型地在 80-140kVp 的范围。这些 kVp 设置导致 CT 扫描器生成具有能量谱的 X- 射线，其中最高能量 X- 射线为在 80kVp 管电压设置下 80keV 和在 140kVp 下 140keV。例如，可以通过使 X- 射线通过滤波器例如铝、铜或锡调控 X- 射线光谱。对于通过已知材料的任何指定的单色 X- 射线能，根据比尔 - 兰伯特定律定义 X- 射线衰减的程度，并且与如下参数成正比：a) 原子密度；b) 穿过 X- 射线通过的材料距离；和 c) 在该特定 X- 射线能下特定原子或材料的 X- 射线衰减系数。由于 X- 射线光谱在任意指定 kV 设置下对于指定扫描器而言是相对恒定的，所以可以对于任意指定材料测定在 80 与 140kVp 的 X- 射线衰减之比。通常，当使用标准 CT 扫描器、应用铝或铜滤波器成像时，碘和钡具有约 1.7-1.8 的 80:140kVp CT 比值，不过，如果锡滤波器用于 140kVp 成像，则可以得到基本上较高的 80:140kVp CT 比值 (A. N. Primak, J. C. Ramirez Giraldo, X. Liu, L. Yu, 和 C. H. McCollough. Improved dual-energy material discrimination for dual-source CT by means of additional spectral filtration. Med. Phys. 36(4), pp 1359-1369. 2009 年 4 月)。根据定义，水具有 1.0 的 80:140kVp CT 比值，因为对于在 CT 时任意指定的 X- 射线光谱，将水定义为具有亨斯菲尔德单位为 0 的 CT 值。周期表的元素具有范围在约 0.9-1.8 的 80:140kVp CT 比值。具有更宽发散 80:140kVp CT 比值的材料在双能或光谱 CT 时更易于区分。用于得到双能 CT 的其它方法包括选择不同的管电压设置（例如 100kVp 和 140kVp）和得到有关 80 和 140kVp 双能 CT 的类似结果。用于得到双能或多能 CT 的可选方法在于可以改变 x- 射线光谱，得到能量谱的更大分离（例如通过将锡滤波器应用于 kVp 设置管之

一) ;或其它方法可以用于对不同能量 x- 射线的吸收量进行定量 (例如层叠探测器, 其中 x- 线探测器的上层阻断低能 x- 射线, 由此调控暴露于下层的 x- 射线光谱 ;光子计数探测器)。这些其它方法在区分基于碘化与基于钡的材料方面仍然具有有限的用途, 而可以更好地区分具有非常不同原子序数的原子的材料。

[0060] III. 实施方案

[0061] A. 组合物

[0062] 在一个示例性的实施方案中, 本发明提供肠造影介质及其制剂, 其易于区分其它目前可利用的造影材料。本发明参照肠造影介质制剂示例。示例性制剂包含 : (a) 肠造影介质, 其主要包含选自微粒和纳米粒的材料的水不溶性颗粒。示例性颗粒包含含有多个具有小于 52 例如 6-52 且优选小于 30 的原子序数的元素的原子材料。在不同的实施方案中, 所述颗粒上涂敷有与施用于受试者的所述制剂的肠施用相容性的材料, 这类施用是所述受试者需要的。

[0063] 在一个示例性的实施方案中, 构成造影介质的元素任选地包括具有原子序数为 12-39 的元素。用于本发明造影材料的示例性元素包括、但不限于 Mg、Al、Si、P、Ca、Sc、Ti、Fe、Zn、Br、Sr 和 Y。

[0064] 在不同的实施方案中, 所述元素因其吸收或衰减 X- 射线的能力而被选择。

[0065] 在一个示例性的实施方案中, 将所述造影材料配入药学上可接受的媒介物中, 在所述媒介物中混悬有所述颗粒。在一个示例性的实施方案中, 所述元素不是银 ($Z = 47$)。

[0066] 颗粒中原子的比例是可变的且正确的元素颗粒组成易于由本领域技术人员决定。在一个示例性的实施方案中, 多个原子包含具有第一种原子序数的原子的第一种亚群和具有第二种原子序数的原子的第二种亚群。第一种原子序数和第二种原子序数是不同的原子序数。

[0067] 一种或多种低 $-Z$ 元素可以彼此组合或与其它原子组合。例如, 在一个实施方案中, 本发明提供一种材料, 其还包含选自与所述元素形成化合物的氧和硫的一种或多种原子。本发明的造影介质可以包括一种或多种基于碳的成分 (例如配体)。在不同的实施方案中, 所述造影介质选自氧化物、碳酸盐、硼酸盐、氢氧化物、磷酸盐和所述元素的有机酸的盐。

[0068] 在不同的实施方案中, 本发明的肠造影材料包括涂层, 其包含水溶性聚合物。正如本领域技术人员可以理解的。适用于本发明的水溶性聚合物包括、但不限于、聚 (烯基氧化物)、聚 (氨基酸)、聚 (酯) 聚合物、多糖、蛋白质、聚乙烯吡咯烷酮、聚 (乙烯基) 聚合物、聚 (乙烯亚胺) 聚合物、聚 (丙烯酸类) 聚合物、聚 (硅氧烷) 聚合物、PAMAM 树枝状高分子和其它树枝状高分子及其组合, 以及下文讨论的那些水溶性聚合物。

[0069] 无论是水溶性聚合物, 或者是另外的聚合物, 掺入本发明造影介质的聚合物可以具有基本上任意的分子量。例如, 约 2kd 一约 1, 000kd 道尔顿、例如约 1. 5kd 一约 500kd、例如约 2kd 一约 100kd、例如约 3kd 一约 70kd 分子量范围内的聚合物可用于本发明。

[0070] 在一个示例性的实施方案中, 涂层包含具有小于约 3kd、小于约 2kd 或小于约 1. 5kd 分子量的有机分子。在一个示例性的实施方案中, 涂层包含具有小于约 3kd、小于约 2kd 或小于约 1. 5kd 的分子量的有机分子, 其为选自有机酸 (或醇、胺) 及其衍生物或类似物、寡糖及其组合的成员。

[0071] 在一个示例性的实施方案中,涂层是蛋白质,例如白蛋白。

[0072] 发现本发明的有用的颗粒具有特定大小并且在一定大小范围内。在一个示例性的实施方案中,本发明颗粒的直径约为 1nm 至约 500 微米,例如 1nm 至约 500 微米,例如 1 微米至约 50 微米,包括在通过所有终点的较大范围内的每个单一的直径值和每个直径范围;在不同的实施方案中,所述颗粒大于约 50 微米。另外有用的粒度包括,例如约 5 微米至约 50 微米,例如约 30 微米至约 50 微米。

[0073] 本发明的制剂可以采取悬浮液、胶体、乳剂或溶液的任意种类的形式。当本发明的制剂是与媒介物的混合物时,该制剂是选自悬浮液、胶体、乳剂、水凝胶及其组合的形式。本发明的制剂可以包括单一肠造影材料或两种或多种肠造影材料。根据任意有用的浓度测量值,该造影材料可以以类似浓度存在。一个示例性实施方案包括在造影材料中不同浓度的一种或多种元素。因此,在不同的实施方案中,约 10% (w/w, 表示为重量百分比,例如约 100 克总造影材料制剂中包含约 10 克造影材料化合物) 至约 90% (w/w) 重量的所述制剂是所述颗粒。在一个示例性的实施方案中,该制剂占颗粒的约 30% (w/w) 至约 50% (w/w)。本发明的制剂包括混悬于药学上可接受的媒介物中的本发明的颗粒群。所述媒介物包括任意其它有用的成分。例如,在一些实施方案中,所述媒介物包含水性介质,且它还包含添加剂以便将第二种特性赋予所述制剂,例如,阻止所述制剂在肠中脱水,提供矫味作用,稳定悬浮液,增强悬浮液的流动性,增稠悬浮液,提供 pH 缓冲及其组合。

[0074] 值得注意地,低 Z 序数元素尚未被描述为用于 CT 或 X- 造影材料的报道原子。然而,在不同的实施方案中,本发明提供低 Z 序数元素 (和这些元素的组合物) 配制成安全而有效的用于肠造影材料的材料的安全制剂,且示例性制剂具有约 1.05 至约 1.4 的 80:140kVp CT 比值。这些材料由此易于使用简单的两种材料解析与常规的商购基于碘化和钡的造影材料区分。此外,具有约 1.2 至约 1.5 的 80:140kVp CT 比值的示例性造影材料还可以通过三种材料和多种材料解析与水和软组织以及基于碘化 / 钡的造影材料区分。

[0075] 本发明的制剂具有不同的分子和功能且可以根据两者的特征识别。例如,在一个实施方案中,所述肠造影材料具有小于或等于约 1.7 的 80:140kVp CT 比值。具有用于该比值的示例性有用的值的颗粒包括具有约 0.9 至约 1.7、例如约 0.95 至约 1.4、例如约 1.0 至约 1.3 比值的那些。这种量易于由本领域技术人员针对本发明的任何造影材料确定。

[0076] 在不同的实施方案中,使用双能或光谱 CT 扫描器对本发明的制剂成像,所述双能或光谱 CT 扫描器对于低和高 kVp 成像使用不同的滤波器,例如对于低 kVp 影像使用铝或铜滤波器,而对于高 kVp 成像使用锡滤波器。这类选择性滤波器的应用允许低和高 kVp X- 射线成像束的更大的光谱分离,并且允许使本发明的制剂与常规的碘化或钡造影材料和与水和软组织进行优良的材料解析分离。

[0077] 在一个示例性的实施方案中,本发明的制剂包括不同于第一种造影介质的第二种造影介质。第二种造影介质可以溶于、也可以不溶于药学上可接受的媒介物。当第二种造影介质是颗粒试剂时,第二种造影介质可以包括相对于第一种造影介质在颗粒芯中的不同原子、不同涂层、具有不同的直径等。第二种造影介质还可以是基于碘化、Ba-、Gd-、W- 或 Ta 的造影介质的一种或多种。

[0078] 在一个示例性的实施方案中,第二种造影材料是基于 Mg 的造影介质,例如 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 。

[0079] 在本发明范围内有为单一剂量施用设计的制剂。这些单位剂型包含足量的本发明制剂以便在它们所施用的受试者中提供可检测到的造影材料。在一个示例性的实施方案中,单位制剂包括容纳足够造影材料的容器,所述足够的造影材料以诊断上有意义的方式增强已经施用单位剂量的受试者的诊断影像。所述容器可以是小瓶、输液袋或其它适合的容器。所述造影材料可以是预先配制的液体、浓缩物或粉末形式。在一个示例性的实施方案中,所述受试者体重约为 70kg。在一个示例性的实施方案中,测量通过受试者腹部、受试者骨盆或其组合的影像。

[0080] 可以配制本文所述的任意制剂并且用于通过任意不同途径施用。示例性施用途包括口服、直肠、阴道内、血管内、鞘内、囊泡内等。

[0081] 高浓度的低-Z 原子-序数材料尚未被描述用于 CT 作为正造影材料。在一个示例性的实施方案中,在 X-射线衰减元素(“钼原子”或“钨原子”)的原子方面,制剂中的低-Z 造影材料是高度浓缩的,例如约 100—约 900mg/g,例如约 150—约 500mg/g,例如约 200—约 300mg/g)。在一个示例性的实施方案中,颗粒占制剂的约 30% (w/w)—约 70% (w/w),例如约 40% (w/w)—约 60% (w/w)。本文的浓度是指在造影材料中关键元素在造影材料中的那些浓度,所述关键元素促成 X-射线衰减(吸收/散射)的大部分份额,通常,但不一定必须的是具有分子内最高原子序数的元素。X-射线衰减是各原子的 X-射线衰减系数的函数,用于 X-射线光谱 $\times$ 造影材料制剂中原子的浓度。

[0082] 由于低-Z 材料不会衰减用于医学 CT 以及高-Z 材料例如碘、钡、钆或其它原子的 X-射线,所以需要较高浓度的低-Z 材料在 CT 时产生与高-Z 材料类似强度的 X-射线衰减。因此,在一个示例性的实施方案中,本发明提供肠造影材料制剂,所述肠造影材料具有高于已知肠造影材料制剂中高-Z 元素浓度的低-Z 元素。

[0083] 用于成像的造影材料必需对于广泛的患者和疾病状态是极为安全的。无论患者是患病还是相对健康,均可以显著地得益于对于损伤和毒性具有低风险的成像研究。在一个示例性的实施方案中,本发明提供具有 $LD_{50} > \text{约 } 5\text{g/kg}$ 的肠造影材料可以得到良好安全裕度,并且可以与常规的碘化或钡造影材料相差无几的 LD_{50} 。

[0084] 在不同的实施方案中,本发明的造影材料及其优选制剂展示出在宽 pH 范围(例如约 1.5—约 9)内的化学稳定性。胃使肠内容物暴露于 1.5 的低 pH,且胆汁和小肠可以使肠内容物暴露于高达 9 的高 pH。生理化学稳定性是安全性的关键要素且有助于将反应或不良反应的风险降至最低。如果所述材料在胃肠道中过度溶解或降解,或如果分解产物可能是毒性的,则不良反应可能发生。

[0085] 在不同的实施方案中,本发明提供造影材料和造影材料制剂,其具有足够长的允许在所关注的区域内具有基本上未减少的剩余低-Z 元素浓度以完成成像实验的 $t_{1/2}$ 。在不同的实施方案中,本发明提供具有体内停留时间的造影材料和制剂,所述停留时间足够短以允许在被受试者改变(代谢、水解、氧化等)前从受试者体内基本上全部清除施用的低-Z 原子。

[0086] 在不同的实施方案中,所述制剂的肠过渡时间在正常受试者中少于 12 小时。在一个示例性的实施方案中,所述制剂包括山梨醇、聚乙二醇或它们两者以加速肠过渡时间。

[0087] 在一个示例性的实施方案中,本发明提供缓慢溶解的造影材料,使得在被受试者身体改变前,大部分施用的低-Z 原子通过胃肠道消除,且溶解或改变的部分被泌尿道排

泄。示例性实施方案是 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ，其具有约 12mg/ 升的低溶解度，且游离镁离子快速地被肾排泄入具有正常肾功能的患者的尿。

[0088] 在一个示例性的实施方案中，本发明提供具有氧化物芯例如 SiO_2 芯的肠造影材料，在不同的实施方案中，氧化物芯是涂敷的。所述芯可以被如下所述的聚合物或小分子涂敷。在一个优选的实施方案中，基础芯基本上是无毒性的。氧化物例如 SiO_2 的毒性极低，其中 SiO_2 的肠 LD50 是不可测量到的。

[0089] 在一个示例性的实施方案中，本发明的制剂避免了与当前的均匀分散液 / 制剂相关的风险。例如，在当前使用现有制剂的方法中，不均匀分散液可以导致显像伪差，即可能出错或掩蔽异常发现。此外，钡造影材料具有絮凝或涂敷肠粘膜的趋势，这可能导致在 CT 时成像出错。

[0090] 本发明的药物制剂可以任选地包括赋形剂和其它成分，例如一种或多种甜味剂、矫味剂和 / 或另外的味道调节剂以掩盖苦味或令人不愉快的味道、助悬剂、助流剂、抗氧化剂、防腐剂和根据需要的常用赋形剂。

[0091] 本发明的悬浮液可以任选地包括一种或多种抗氧化剂（如果必要）、味道调节剂、甜味剂、助流剂、助悬剂和防腐剂。

[0092] 正如可以理解的，可以将上述任选的成分加入到本发明的粉剂和 / 或本发明的口服悬浮液中。

[0093] 适用于本文的抗氧化剂包括用于该目的的本领域中已知的任意便利的试剂，例如偏亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钠、盐酸半胱氨酸、柠檬酸、琥珀酸、抗坏血酸、抗坏血酸钠、富马酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、EDTA，优选偏亚硫酸氢钠或亚硫酸氢钠。

[0094] 可以以防止制剂氧化的用量使用抗氧化剂，正如本领域技术人员显而易见的。

[0095] 本发明制剂中使用的甜味剂可以是用于该目的的本领域公知的任意便利的试剂且可以选自任何相容性甜味剂组，例如天然甜味剂，如蔗糖、果糖、葡萄糖、木糖醇、山梨醇或甘露糖醇，以及人造甜味剂，例如阿司帕坦、乙酰舒泛 K 和三氯蔗糖。木糖醇和阿司帕坦是优选的甜味剂。

[0096] 矫味剂和味道调节剂也可以用于进一步改善味道并且可以是用于该目的的本领域公知的任意便利的试剂，且包括、但不限于橙香精、杏仁香精、巧克力香精、枫木香精、香草香精、甘草香精、橙香草香精、蜜桃力娇 (creme de mint)、樱桃香精、樱桃香草香精、浆果混合物香精、大果西蕃莲香精、柑橘香精、泡泡糖香精、热带桃香精 (tropical punch flavor)、葡萄用多汁液化合物、葡萄香精、人造葡萄香精、葡萄泡泡糖香精、蜜饯百果香精 (tutti-frutti-flavor) 及其组合。

[0097] 助悬剂可以是用于该目的的本领域公知的任意便利的试剂，且可以选自黄原胶、瓜尔胶、羟丙甲基纤维素、羟丙纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸盐和羧甲基纤维素钠，优选羧甲基纤维素钠 (“Na CMC”)。助悬剂可以使用的量占粉末制剂重量的约 0 — 约 20% 并且占口服悬浮液重量的约 0 — 约 10%。

[0098] 防腐剂可以是用于该目的的本领域公知的任意便利的试剂，且可以选自任意与药物活性成分相容的化合物，例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸钾，优选对羟基苯甲酸甲酯。

[0099] 本发明还提供用于临床和 / 或研究环境中的试剂盒。示例性试剂盒包括：(a) 包含

本发明肠造影材料的第一个小瓶；和 (b) 所述肠造影材料的使用和 / 或配制说明书。在不同的实施方案中，该试剂盒还包括含有第二种造影材料的第二个小瓶；和用于施用和 / 或配制临床或研究环境中的第一种和第二种肠造影材料的说明书。

[0100] 包含在第二个小瓶中的造影材料可以溶于或不溶于药学上可接受的媒介物。当第二种造影材料是颗粒试剂时，相对于第一种造影材料，第二种造影材料可以包括在颗粒芯中的不同的原子、不同涂层、具有不同的直径等。第二种造影材料还可以是基于碘化、Ba-、Gd-、W-、Bi- 或 Ta 造影材料的一种或多种。

[0101] 在一个示例性的实施方案中，第二种造影材料是基于 Mg 的造影材料，例如 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 。

[0102] 用于形成本发明涂敷的造影材料的活化颗粒如本文所述。为清楚地示例，讨论集中于制备活化的且随后被修饰基团（例如水溶性聚合物）修饰（“涂敷”）的颗粒，具体地，讨论集中于制备包括聚（乙二醇）部分的修饰的糖类。本领域技术人员可以理解，本文举出的方法广泛适用于制备活化的颗粒及其聚合物缀合物，因此，讨论不应当被解释为限定本发明的范围。

[0103] 通常，所述颗粒和修饰基团通过使用反应基团连接在一起，所述反应基团典型地被连接方法转化成新的有机官能团或不反应种类。用于实施本发明的反应基团和反应类型是一般生物缀合物化学领域众所周知的那些。可利用于活化颗粒的目前有利的反应类型是在相对湿度条件下进行的那些反应。它们包括、但不限于亲核取代（例如胺类和醇类与酰卤、活性酯类的反应）、亲电取代（例如烯胺反应）和加成到碳-碳和碳-杂原子多个键上（例如迈克尔反应、狄尔斯-阿尔德加成）。这些和其它有用的反应在如下文献中讨论，例如：Smith 和 March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第 5 版, John Wiley & Sons, New York, 2001；Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996；和 Feeney 等人, MODIFICATION OF PROTEINS; Advances in Chemistry Series, 第 198 卷, American Chemical Society, Washington, D. C., 1982。

[0104] 悬挂于活化颗粒或修饰基团的有用的反应官能团包括、但不限于：

[0105] (a) 羧基及其不同衍生物，包括、但不限于 N-羟基琥珀酰亚胺酯类、N-羟基苯并三唑酯类、酰卤、酰基咪唑类、硫酸酯类、P-硝基苯基酯类、烷基、烯基、炔基和芳族酯类；

[0106] (b) 羟基，其可以被转化成例如酯类、醚类、醛类等；

[0107] (c) 卤代烷基，其中卤化物随后可以被亲核基团替代，例如胺、羧酸盐阴离子、硫醇阴离子、负碳离子或醇盐离子，由此导致新的基团共价连接在卤原子的官能团上；

[0108] (d) 二烯亲合体基团，它们能够参与狄尔斯-阿尔德反应，例如马来酰亚胺基；

[0109] (e) 醛或酮基团，使得随后的衍生能够通过形成羰基衍生物例如亚胺类、腙类、缩氨基脲类或肟类或通过例如 Grignard 加成或烷基锂加成这样的机制进行；

[0110] (f) 用于随后与胺类反应例如形成磺酰胺类的磺酰基卤基团；

[0111] (g) 硫醇基，其例如可以被转化成二硫化物或与烷基和酰基卤反应；

[0112] (h) 胺或硫氢基，其例如可以被酰化、烷基化或氧化；

[0113] (i) 烯类，其例如可以进行环加成、酰化、迈克尔加成等；和

[0114] (j) 环氧化物，其例如可以与胺类和羟基化合物反应。

[0115] 反应官能团可以通过存在的保护基被防止参与反应。本领域技术人员了解如何

保护特定的官能团,使得它不干扰选择组的反应条件。对于有用的保护基的实例,参见,例如 Greene 等人,PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley&Sons, New York, 1991。

[0116] 修饰和涂敷颗粒的示例性途经如图 1 和图 2 中所示。

[0117] 使一个或多个修饰基团连接至颗粒的 PEG 反应衍生物(或其它聚合物或涂层)的应用属于本发明的范围。本发明不限于鉴定反应性 PEG 类似物。聚(乙二醇)的很多活化的衍生物是商购的并且在文献中。在本领域技术人员能力范围内可以充分选择和合成(如果必要)适合的活化 PEG 衍生物,使用它可以制备用于本发明的底物。参见, Abuchowski 等人 Cancer Biochem. Biophys., 7:175-186(1984); Abuchowski 等人, J. Biol. Chem., 252:3582-3586(1977); Jackson 等人, Anal. Biochem., 165:114-127(1987); Koide 等人, Biochem Biophys. Res. Commun., 111:659-667(1983); 三氟乙基磺酸酯(tresylate)(Nilsson 等人, Methods Enzymol., 104:56-69(1984); Delgado 等人, Biotechnol. Appl. Biochem., 12:119-128(1990)); N-羟基琥珀酰亚胺衍生的活性酯类(Buckmann 等人, Makromol. Chem., 182:1379-1384(1981); Joppich 等人, Makromol. Chem., 180:1381-1384(1979); Abuchowski 等人, Cancer Biochem. Biophys., 7:175-186(1984); Katre 等人 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 84:1487-1491(1987); Kitamura 等人, Cancer Res., 51:4310-4315(1991); Boccu 等人, Z. Naturforsch., 38C:94-99(1983); 碳酸酯类(Zalipsky 等人, POLY(ETHYLENE GLYCOL) CHEMISTRY: BIOTECHNICAL AND BIOMEDICAL APPLICATIONS, Harris, Ed., Plenum Press, New York, 1992, pp. 347-370; Zalipsky 等人, Biotechnol. Appl. Biochem., 15:100-114(1992); Veronese 等人, Appl. Biochem. Biotech., 11:141-152(1985)); 甲酸咪唑酯类(Beauchamp 等人, Anal. Biochem., 131:25-33(1983); Berger 等人, Blood, 71:1641-1647(1988)), 4-二硫代吡啶(Woghiren 等人, Bioconjugate Chem., 4:314-318(1993)); 异氰酸酯类(Byun 等人, ASAIJ Journal, M649-M-653(1992)); 和环氧化物(美国专利 US 4,806,595, 授权给 Noishiki 等人, (1989)。其它连接基包括氨基与活化的 PEG 之间的氨基甲酸酯键。参见 Veronese, 等人, Appl. Biochem. Biotechnol., 11:141-152(1985)。

[0118] 本发明的颗粒涂层可以包括一种或多种聚合物。聚合物递药系统是本领域公知的。参见, 例如 Dunn 等人, Eds. POLYMERIC DRUGS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, ACS Symposium Series 第 469 卷, American Chemical Society, Washington, D. C. 1991。本领域技术人员可以理解,基本上任何已知的不溶于水的聚合物都适用于本发明的造影材料。

[0119] 有代表性的聚合物包括、但不限于聚磷嗪类(polyphosphazenes)、聚(乙烯醇)、聚酰胺类、聚碳酸酯类、聚烯烃类、聚丙烯酰胺类、聚亚烷基二醇类、聚烯化氧、聚对苯二甲酸亚烷基酯类、聚乙烯基醚类、聚乙烯基酯类、聚乙烯基卤化物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙醇酸交酯类、聚硅氧烷、聚氨基甲酸酯类、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(十八烷基丙烯酸酯)聚乙烯、聚丙烯、聚(乙二醇)、聚(环氧乙烷)、聚(对苯二酸乙烯酯)、聚(乙酸乙烯酯)、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、

普郎尼克类和聚乙烯基苯酚及其共聚物。

[0120] 用于本发明造影材料的合成修饰的天然聚合物包括、但不限于烷基纤维素、羟基烷基纤维素、纤维素醚类、纤维素酯类和硝基纤维素。优选的广泛类型的合成修饰的天然聚合物的优选成员包括、但不限于甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基纤维素、三醋酸纤维素、纤维素硫酸钠盐和丙烯酸和甲基丙烯酸酯类和藻酸的聚合物。

[0121] 本文所述的这些和其它聚合物易于得自商业来源，例如 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO.)、Polysciences (Warrenton, PA.)、Aldrich (Milwaukee, WI.)、Fluka (Ronkonkoma, NY) 和 BioRad (Richmond, CA) 或另外由得自这些供应商的单体使用标准技术合成。

[0122] 在不同的实施方案中，用一种或多种可生物降解或生物吸收性 (bioresorbable) 的聚合物涂敷颗粒。用于本发明颗粒的有代表性的可生物降解的聚合物包括、但不限于聚交酯类、聚乙醇酸交酯类及其共聚物、聚(对苯二甲酸乙酯)、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(丙交酯-共-己内酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚酞类、聚原酸酯类、其掺合物和共聚物。

[0123] 就本发明的目的而言，术语“生物吸收性分子”包括能够通过身体的正常排泄途经代谢或分解和再吸收和/或消除的区。这类代谢物或分解产物优选对身体基本上是无毒性的。

[0124] 生物可吸收性区可以是疏水性或亲水性的，只要共聚物组合物作为整体未被赋予水溶性。因此，生物可吸收性区基于聚合物作为整体保留水不溶性的偏好选择。因此，选择相对特性，即生物可吸收性区和亲水性区包含的官能团种类和生物可吸收性区和亲水性区的相对比例，以确保有用的生物可吸收性组合物保留水不溶性。

[0125] 示例性可吸收性聚合物包括，例如合成生产的聚(α -羟基-羧酸)/聚(氧基亚烷基)的可吸收性嵌段共聚物(参见 Cohn 等人，美国专利 US4,826,945)。这些共聚物不是交联的并且是水溶性的，使得身体可以排泄降解的嵌段共聚物组合物。参见 Younes 等人，J Biomed. Mater. Res. 21:1301-1316(1987)；和 Cohn 等人，J Biomed. Mater. Res. 22:993-1009(1988)。

[0126] 目前优选的生物可吸收性聚合物包括选自聚(酯)、聚(羟基酸)、聚(内酯)、聚(酰胺)、聚(酯-酰胺)、聚(氨基酸)、聚(酸酐)、聚(原酸酯)、聚(碳酸酯)、聚(膦酸酯)、聚(磷酸酯)、聚(硫酯)、多糖类的一种或多种成分及其混合物。更优选地，所述生物可吸收性聚合物包括聚(羟基)酸成分。在聚(羟基)酸中，优选聚乳酸、聚乙醇酸、聚己酸、聚丁酸、聚戊酸及其共聚物和混合物。

[0127] B. 方法

[0128] 本发明还提供使用本发明的制剂获取和增强来自施用本发明制剂的受试者的临床有意义的 CT 影像。因此，在一个示例性的实施方案中，本发明提供获取受试者的增强的 CT 影像的方法。该方法包括对所述受试者施用诊断有效量的本发明所述的肠造影材料制剂；并且获取该受试者的 CT 影像。在不同的实施方案中，所述肠造影材料在 DECT 成像实验中的所述影像中具有小于或等于约 1.7 的 80:140kVp CT 比值。

[0129] 在一个示例性的实施方案中，本发明提供通过其中分布有本发明的造影材料的受

试者的区的造影增强的受试者的 CT 影像。

[0130] 本发明的影像及其通过本发明方法获取的那些影像使用本发明的造影材料。该影像通过受试者的任意身体部分取得。在一种示例性的方法中,所述影像穿过受试者的腹部和 / 或骨盆。

[0131] 本发明还提供用于后处理 CT 影像的方法,以便以数字方式从由软组织、体液或另一种造影材料产生的 CT 信号中分离 CT 信号的方法。在不同的实施方案中,两种材料解析或三种材料解析或虚拟单色影像及其组合用于从由另一种造影材料或体液产生的 CT 信号中分离由本发明造影材料产生的 CT 信号。在本发明的一个示例性的实施方案中,材料解析影像后处理产生新的 CT 影像,其中从由另一种造影材料或身体组织产生的 CT 信号中突出显示或扣除来自本发明造影材料的 CT 信号。在本发明的一个示例性的实施方案中,材料解析影像后处理产生新的 CT 影像,其中从由本发明造影材料或身体组织产生的 CT 信号中突出显示或扣除来自非本发明造影材料的造影材料的 CT 信号。

[0132] 在一个示例性的实施方案中,在施用于受试者后,使用双能或光谱 CT 扫描器使本发明的造影材料成像。

[0133] 在不同的实施方案中,在施用于受试者后,使用带有改变 X- 射线束的能量谱的不同材料或厚度的滤波器的双能或光谱 CT 扫描器使本发明的造影材料成像。用于过滤 X- 射线束的能量谱的示例性材料包括、但不限于铝、铜或锡。

[0134] 在一个示例性的实施方案中,在施用于受试者后,使用双能或光谱 CT 扫描器使本发明的造影材料成像,并且后处理影像以便以数字方式从施用于受试者的另一种造影材料或从受试者的软组织中分离所述造影材料。

[0135] 在一些实施方案中,在施用于受试者后,使用双能或光谱 CT 扫描器使本发明的造影材料成像,并且后处理影像,以便使用得自影像或投射空间 CT 数据的两种材料、三种材料或多种材料解析以数字方式从施用于受试者的另一种造影材料或从受试者的软组织中分离所述造影材料。

[0136] 在不同的实施方案中,在施用于受试者后,使用双能或光谱 CT 扫描器使本发明的造影材料成像,并且后处理影像,以便使用虚拟单色影像以数字方式从施用于受试者的另一种造影材料或从受试者的软组织中分离所述造影材料。

[0137] 本发明还提供一种实施方案,其中在施用于受试者后,使用双能或光谱 CT 扫描器使所述造影材料成像,并且后处理影像,以便使用影像或投射空间 CT 数据和虚拟单色影像的组合以数字方式从施用于受试者的另一种造影材料或从受试者的软组织中分离所述造影材料。

[0138] 本发明的造影材料和制剂的优点之一在于与通过任意期望的途径施用一种或多种另外的造影材料的相容性。在不同的实施方案中,该方法还包含对受试者施用不同于所述肠造影材料的第二种造影材料。在不同的实施方案中,通过选自如下的途径施用第二种造影材料:血管内施用、肠施用、肛门施用和施用入不同的体腔,所述体腔是天然的(例如阴道、膀胱)、手术创造的(例如新膀胱、回肠袋)或人造的(例如医疗装置,例如导管、储器、软管或泵)。可以对不同身体隔室施用多种造影材料。在一个示例性的实施方案中,所述第二种造影材料是基于碘或基于钡的造影材料,且第三种造影材料是基于钽或基于钨的造影材料。

[0139] 在一个示例性的实施方案中,所述第一种和第二种造影材料在包括一种区的影像组中彼此可区分,在所述区中,分布有第一种和第二种造影材料。示例性的第二种造影材料是碘化造影材料。

[0140] 所述第二种造影材料可以是可溶性或不溶性药学上可接受的媒介物。当所述第二种造影材料是颗粒试剂时,相对于第一种造影材料,第二种造影材料可以包括在颗粒芯中的不同原子、不同涂层、具有不同直径等。所述第二种造影材料还可以是基于碘化、Ba-、Gd-、W- 或 Ta 造影材料的一种或多种。

[0141] 在一个示例性的实施方案中,第二种造影材料是基于碘或基于钡的造影材料。

[0142] 提供下列实施例用于示例本发明的示例性实施方案,但不定义或限定其范围。

实施例

[0143] 实施例 1

[0144] 基于二氧化硅的试剂

[0145] 基于二氧化硅的造影材料的研发从商购 SiO_2 颗粒开始,包括胶体纳米粒材料(100–200nm 粒度),例如 LUDOX 或 SYTON 制剂,其浓度高至 50wt % SiO_2 (Sigma-Aldrich Inc),在 80–140kVp (CT 扫描器管电压) 具有 670–520HU 的 CT 值和与碘化造影材料 (~ 1.7 的 80:140kVp CT 比值) 相比可区分的 ~ 1.3 的 80:140kVp CT 比值。这些材料在作为可接受的 pH 9–10 下是高度稳定的,但发现在 pH 在 2–7 的范围内改变后,在 1 小时内 (pH 5.0) 或几小时内 (pH 7.0) 交联成硬胶凝 (参见 Iler RK. The chemistry of silica: solubility, polymerization, colloid, and surface properties and biochemistry. John Wiley & Sons, 1979, p366)。pH 缓冲剂如 50mM 碳酸盐缓冲液 (pH 9.0) 的应用显然可以防止胶凝,但不能可靠地消除这种严重的体内安全性风险。因此,进行这些 SiO_2 纳米粒 / 微粒的表面化学修饰,以便使用安全和易于得到的 / 可合成的涂敷试剂产生具有化学惰性或稳定性的制剂,参见图 1 和图 2。

[0146] 化学修饰方法

[0147] 方法 A

[0148] 通过与无水苯共沸蒸馏干燥单甲氧基 PEG350 (“m-PEG”, 8.9g, Sigma-Aldrich), 然后溶于无水二氯甲烷 (100mL), 冷却至 0°C 。向这种冷却的溶液中加入氯甲酸 4- 硝基苯酯 (10.1g 在 25mL 二氯甲烷中), 然后添加无水吡啶 (30mL)。在 $0-5^\circ\text{C}$ 过夜反应后, 用旋转蒸发器将该混合物 (水浴 40°C) 浓缩至约 50mL, 通过添加无水乙醚 (200mL)、然后冷却至 -20°C 半小时沉淀产物。过滤沉淀, 用冷乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到白色固体, 为 m-PEG350 单碳酸酯 (收率 11.6g)。

[0149] 向在无水氯仿 (50mL) 中的上述 m-PEG350 单碳酸酯 (7.5g) 中加入 3- 氨基丙基三乙氧基硅烷 (3.2g)。将该混合物在室温搅拌 4hrs, 排除水份。当反应完成时, 将黄色溶液蒸发至 $\sim 20\text{mL}$, 然后加入无水乙醚 (100mL), 产生糖浆状产物。将该糖浆状物再溶于氯仿 (15mL), 用乙醚沉淀, 真空干燥, 得到淡黄色糖浆状物 (8.1g), 为 m-PEG350- 三乙氧基硅烷涂敷试剂。根据 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 0.6, 1.7, 2.9ppm ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.1 和 3.9ppm (OCH_2CH_3), 3.6ppm (PEG) 证实其结构。类似地, 合成 m-PEG2000- 三乙氧基硅烷并且表征。

[0150] 在室温与适度搅拌下将二氧化硅纳米粒 (100g 无水 SiO_2 , 用丙酮, 商购自 LUDOX 的二氧化硅胶体中沉淀, Sigma-Aldrich, 100-200nm) 与 200mL N,N-二甲基甲酰胺混合。将 PEG-三乙氧基硅烷试剂 (5.0g, 量取决于颗粒的比表面积和由此的粒度) 加入到悬浮液混合物中。在剧烈搅拌下, 借助于滴液漏斗在 30min 内向该悬浮液中滴加氨

[0151] (29.1%, 10.0mL) 在 20mL DMF 中的新鲜混合的溶液。使涂敷反应在室温进行 24hrs。静置半小时后, 弃去上清液, 然后加入丙酮 (~200mL) 以完全沉淀涂敷的二氧化硅颗粒。通过离心分离粗颗粒产物 (1min, 3000rpm), 然后再混悬于丙酮用于另一个洗涤循环。将这种纯化操作重复 3-4 次, 直到通过在湿 pH 试纸上的试验检测无氨存在。用蒸馏水再将得到的淡黄色沉淀洗涤 4-5 个循环, 通过 UV (210nm) 检测到上清液中无 PEG-硅烷试剂, 每个洗涤循环由离心 (1min) 和通过涡旋 (30 秒) 再混悬于水中组成。用丙酮洗涤、然后真空干燥沉淀后, 得到 PEG350-涂敷的二氧化硅微粒, 为白色粉末 (收率 80.6g)。涂敷的二氧化硅的浓悬浮液 (35% w/w 在 D_2O 中) 的 $^1\text{H-NMR}$ 证实在颗粒上存在 PEG 涂层 (3.6ppm)。

[0152] 化学惰性证实: 制备 PEG-涂敷的二氧化硅微粒产物 (2g) 在 2g 蒸馏水中的悬浮液, 然后将其 pH 调整至 5.2。在 14 天过程中始终未观察到胶凝。使用未修饰的二氧化硅胶体 (LUDOX-50) 的并行的对照实验在其 pH 被从原始接受的 pH 9 调节至 5.2 后恰好在 60 分钟内得到硬凝胶。这种交联反应性的消除证实在该纳米粒上成功地进行了 PEG 涂敷。其特性如下所列》

[0153] 制剂:

[0154] 300-500mg SiO_2 /克蒸馏水或 3% 山梨醇溶液或 1-2% 甲基纤维素溶液。

[0155] X-射线衰减:

[0156] 与相同浓度下的未涂敷的 SiO_2 制剂相同。

[0157] 80:140kVp CT 比值:

[0158] 与未涂敷的 SiO_2 制剂相同 (~1.3)。

[0159] 化学稳定性:

[0160] 在 1.5-9.0pH 下未观察到胶凝效应;

[0161] 正如对于未涂敷的二氧化硅纳米粒胶体观察到的, 通过添加 1M NaOH 溶液未发现即时沉淀, 这归因于存在丰富的硅烷醇基团。

[0162] 水性悬浮液的物理稳定性:

[0163] 在涡旋或搅拌后在室温下 >3hrs 未出现显著沉淀。

[0164] 方法 B

[0165] 将结晶二氧化硅 Min-U-Sil-5 (平均粒度 1.4 微米, US Silica Inc, Frederick, MD) 浸入 0.5N HCl 2 小时, 然后用蒸馏水通过离心洗涤, 直到上清液为 pH-中性的且无氯化物。然后用丙酮洗涤沉淀, 再真空干燥。该步骤活化了表面硅烷醇基团并且除去了可能的可溶性杂质。

[0166] 将上述处理的结晶二氧化硅 (100g, 约 1.4 微米粒度) 与 300mL 丙酮在剧烈搅拌下混合, 然后导入少量水 (1.0mL)。在剧烈搅拌下, 添加 PEG350-三乙氧基硅烷试剂 (3.0g), 然后添加 3-4 滴氨溶液 (29%), 将该反应体系保持在室温下 24 小时。此后, 向该混合物中加入 6.0mL 29% 氨, 持续搅拌 30min。反应完成后, 按照与上述方法 A 类似的方式进行后处理操作。

[0167] 类似地,如上所述使用 PEG350-硅烷涂敷无定形烟雾二氧化硅微粒(3-5 微米, Henan, China) 和合成的无定形球形二氧化硅微粒(1-2 微米, American Elements Inc, Los Angeles, CA)。

[0168] 方法 C

[0169] 导入大分子量 PEG 涂层(例如 PEG2000). 预处理结晶二氧化硅 Min-U-Sil-5(平均粒度 1.4 微米, US Silica Inc, Frederick, MD), 如上所述纯化(参见方法 B)。

[0170] 将上述处理和干燥的结晶二氧化硅(100g, 约 1.4 微米粒度)与 200mL 干 DMF 在剧烈搅拌下混合。向该悬浮液混合物中加入 PEG2000-三乙氧基硅烷试剂(12.5g)。将该混合物加热至 80-85°C, 然后保持在该温度下 24 小时。将该混合物冷却至室温后, 在 30min 内滴加在 20ml DMF 中的氨溶液(6.0ml, 29% w/w), 然后使反应在室温再进行 6 小时。反应完成后, 按照与上述方法 A(或方法 B)类似的方式进行后处理操作。

[0171] 化学修饰方案与上述图 1 中所述的类似, 除外使用不同的商购 C-18 型疏水性硅烷化试剂, 即十八基三乙氧基硅烷(图 2)。

[0172] 化学修饰方案与上述所述之一类似, 除外使用合成的亲水性的、但阴离子型硅烷化试剂(图 12), 预以在二氧化硅颗粒表面上导入负电荷, 以便改善二氧化硅微粒悬浮液的物理稳定性。涂敷方法与上述方法 A 或 B 类似。

[0173] 注意, 这种阴离子硅烷易于由商购化学品合成。将氨基丙基三乙氧基硅烷(aminopropyltriethoxysilane)(5.5g)溶于 30mL 无水 THF。在搅拌下向该溶液中依次加入琥珀酸酐(2.9g)和吡啶(2mL)。该反应在室温持续 4 小时。减压旋转蒸发(水浴 <50°C)后, 真空干燥残余物, 得到糖浆状产物(10.5g), 用 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): 0.6, 1.6, 3.0ppm($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.2 和 3.9ppm(OCH_2CH_3), 2.5ppm($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$) 证实其结构。

[0174] 实施例 2

[0175] 高浓度 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 颗粒制剂

[0176] 包含常用的镁的非处方药包括 $\text{Mg}(\text{OH})_2$, 其为作为低-Z 造影材料平台的良好选择, 但可利用的非处方药浓度对于有效用作 CT 造影材料过低(在约 10 毫克 Mg/mL 范围)。因此, 需要基于高浓度的 Mg 制剂。一个实例是高浓度 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 悬浮液, 其成功地在家兔模型中测试, 没有可观察到的明显毒性或不适感, 可能归因于其在水中的低溶解度。将 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 从开始的 60wt% 悬浮液(即 100g 配制的均匀悬浮液中 60g 氢氧化镁, 其在商业上得到并且在 CT 时在 80kVp 测定为 ~700HU) 稀释为 400-HU 均匀悬浮液。 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 微粒的有益性在于溶出缓慢, 由此全身暴露于 Mg 的情况较低。此外, 当肾功能正常时, 吸收的 Mg 易于由肾排泄, 由此将全身毒性的风险降至最低。肠 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 的最常见副作用是腹泻和脱水。注意, 在临床上给予相对高剂量的硫酸镁(MgSO_4)形式的静脉内镁用于先兆子痫, 且作为减缓分娩过程的抗分娩剂, 并且已经证实对于母亲和胎儿是安全的。静脉内 MgSO_4 剂量约为 6g 负荷剂量, 然后是 1-2g/小时, 其相当于 1.2g Mg 负荷剂量和 0.2-0.4g $\text{Mg}/\text{小时}$ 。从 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 中全身吸收 Mg 可能比使用这类 MgSO_4 治疗观察到的低数以百倍, 这归因于 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 在生理中性 pH 范围下的低水溶性。口服造影材料所需的预期的典型 Mg 剂量为 ~160g Mg (800mL 40wt% $\text{Mg}(\text{OH})_2$, 具有 1.3 比重)。 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 在未改变的水溶液中的预期的溶出速率极低, 因为这种试剂的溶解度在室温为 12mg/升。因为肠容量约为 3 升, 所以通过肠的最大 Mg 吸收量不会达到任何需要明显关注的水平, 特别是归因于游离血管内 Mg 离子易于和快速地排

泄入具有正常肾功能的患者的尿。

[0177] 为了进一步优化所述制剂,可以通过将其用缓冲液或抗酸剂(如少量碳酸盐、钠盐)递送以中和胃的酸性环境,或使用质子泵抑制剂以防止胃中的酸生成,进一步使 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 的溶出减缓。

[0178] 实施例 3

[0179] 计算机模拟证实,包含具有高 ($Z = 70-82$) 或低 ($Z < 25$) 原子序数的原子作为报道原子的造影材料在理论上可以分别是基于碘或基于钡(分别为 $Z = 53$ 和 56) 的造影材料的突出的补充。注意,仅目前的临床可利用的 CT 造影材料使用碘或钡作为报道原子。具有这些高或低原子序数报道原子的造影材料与基于碘或基于钡的造影材料相比对于低和高 kVp 设置显示明显不同的 CT X-射线比值。基于碘和基于钡的造影材料显示约为 1.75 的 80:140kVp CT 比值(“80:140kVp 比值”)。高和低原子序数试剂应当显示 < 1.35 的 80:140kVp 比值。注意,根据定义,水的 80:140kVp 比值为 1.0。基于碘和基于钡的造影材料具有周期表上的元素的最高理论 80:140kVp 比值。注意:对于常规的 CT 扫描,造影材料显然均相同 – 在存在并且不能区分时,它们均可以导致 X-射线衰减增加,上下文中有说明的除外。

[0180] 体外实验证实,当生成具有不同浓度的配对造影材料的混合溶液时,使用 DECT 对具有明显不同的 80:140kVp 比值的两种造影材料的浓度的定量可能远比对具有类似 80:140 比值的造影材料的定量更精确。换句话说,当在相同 CT 扫描中使两种材料成像时,可能无法非常精确地定量基于碘和基于钡的试剂,即具有极为类似 80:140kVp 比值的造影材料的浓度。然而,在混合溶液中可以对基于碘和基于钡的造影材料浓度进行定量,其中误差仅为 4%。注意,对于常规的 CT 扫描,当混合时,可能无法区分 / 定量两种不同的造影材料。

[0181] 在大鼠模型中的体内实验显示,可以在 CT 时通过 DECT 在血管床的不同部分(一部分在动脉中,另一部分在静脉 / 增强血池相中的部分)中区分依次注射的血管内造影材料(基于钡,然后是基于碘),且由此允许使用单一 DECT 扫描得到多相 CT 扫描,从而改善诊断价值,同时减少对于受试者的辐射剂量(对于常规 CT,当血管内造影材料主要在动脉系统中、然后又在静脉系统中时,多相检查需要定时多次 CT 扫描获取)。

[0182] 在大鼠模型中证实,易于通过 DECT 区分基于明显不同的 80:140kVp 比值的配对的互补造影材料,一种造影材料在肠中,一种是血管内造影材料,使得尽管在肠腔中存在稠密的互补造影材料,但是血管内造影材料导致的肠壁的增强可以显影。注意:对于常规的 CT,其中存在肠和血管内造影材料,当存在稠密的肠造影材料时,血管内造影材料导致的肠壁增强的程度不能显影。还证实,在 DECT 时(例如当基于碘的造影材料在血管中时,基于钡的造影剂在膀胱中时和基于钡的造影材料在肠中时)可以区分 3 种或以上的不同造影材料(例如基于碘、基于钡、基于钡的造影材料)。

[0183] 另外对于上述模型注意,证实肠造影材料可以由低原子序数的材料的浓悬浮液 / 胶体制成,所述低原子序数的材料包括氢氧化镁、氢氧化铝和硅石(二氧化硅)。这是高度的新发现。所有公布 / 可利用的临床和前期临床 X-射线造影材料均使用中至高原子序数的原子(碘、钡、金、钽、铋、钨、钼等)。低原子序数试剂之前尚未研发 / 描述的原因可以归因于对于历史上研发造影材料的平片 X-射线与 CT 之间的差异。CT 对于检测造影材料具有

非常高的(10x或以上)的灵敏度。照此,低原子序数试剂导致的相对低水平的X-射线衰减不会在X线平片上充分显示出来,且由此在过去不被认可。较低浓度的高原子序数试剂比低原子序数试剂更非常易于阻断/衰减X-射线。此外,对于本领域研究人员包括大部分化学家而言非显而易见的是,与制备高原子序数试剂的相对低浓缩的悬浮液/胶体相比,如何制备这些低原子序数试剂的不常用的浓缩的稳定悬浮液/胶体。极高物理密度或浓度的低原子序数试剂用作CT造影材料的用途在先尚未描述。使用低原子序数试剂的有益性在于许多这些试剂极其低廉且已知对于肠应用而言具有极低的毒性(镁的乳状物是具有最低毒性的非处方药。二氧化硅具有极低的毒性,尤其是如果使用圆形/卵形/无定形颗粒和在溶液中。(如果将杆样颗粒用作粉末和吸入,可能发生矽肺)。

[0184] 在DECT家兔腹部创伤模型中证实,配对互补CT造影材料(一种在肠中,一种在血管内)可以显著地增加确定外渗造影材料是来自肠渗漏与血管渗漏还是它们两者的灵敏度和特异性。训练中的第一年住院放射线学者在这些家兔的DECT影像做得比有经验的专业创伤放射线学者更好,所述专业创伤放射线学者仅具有用于诊断外渗造影材料来源的精确度的常规的CT影像。此外,有经验的专业放射线学者表示,当与仅显示常规的CT影像比较,显示DECT影像性能改善。还证实,对于包含低原子序数造影材料的肠,可以确定血管内碘化造影材料导致的肠壁增强,而对于包含基于碘或基于钡的肠造影材料则不能确定。

[0185] 本发明参照不同的示例性实施方案和实施例来示例。正如本领域技术人员显而易见的,其他本领域技术人员可以在不脱离本发明真实精神和范围的情况下设计本发明的其它实施方案和变化形式。待批权利要求预期包括所有这类实施方案和等效的变化形式。

[0186] 将本文引述的每一和每篇专利、专利申请和出版物完整地引入本文参考。

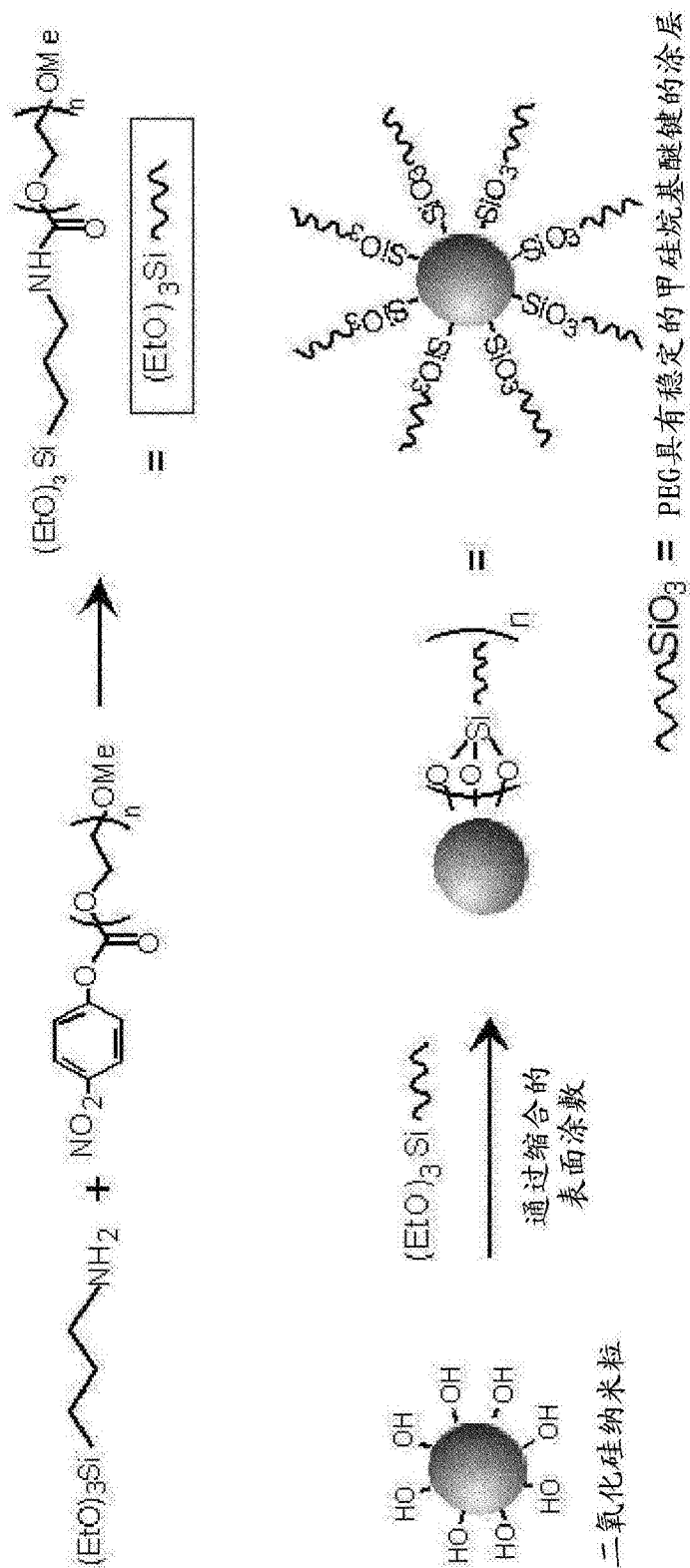


图 1

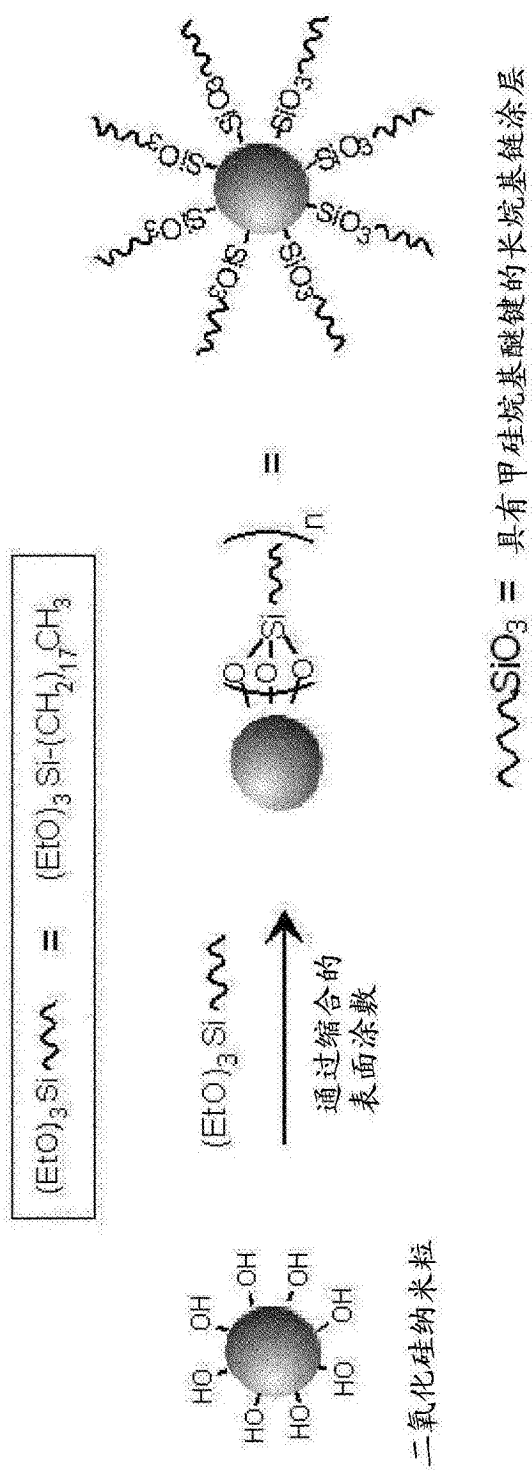


图 2

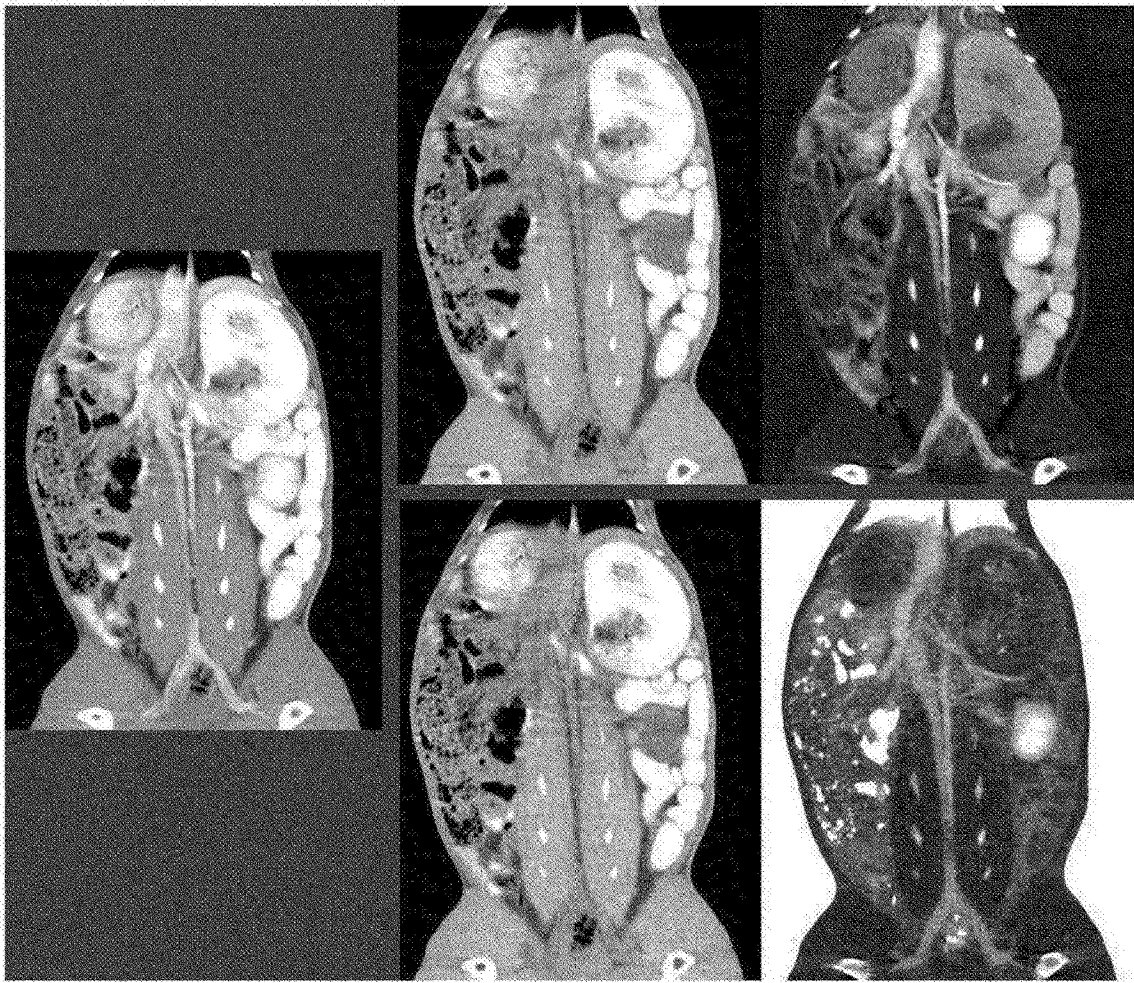


图 3

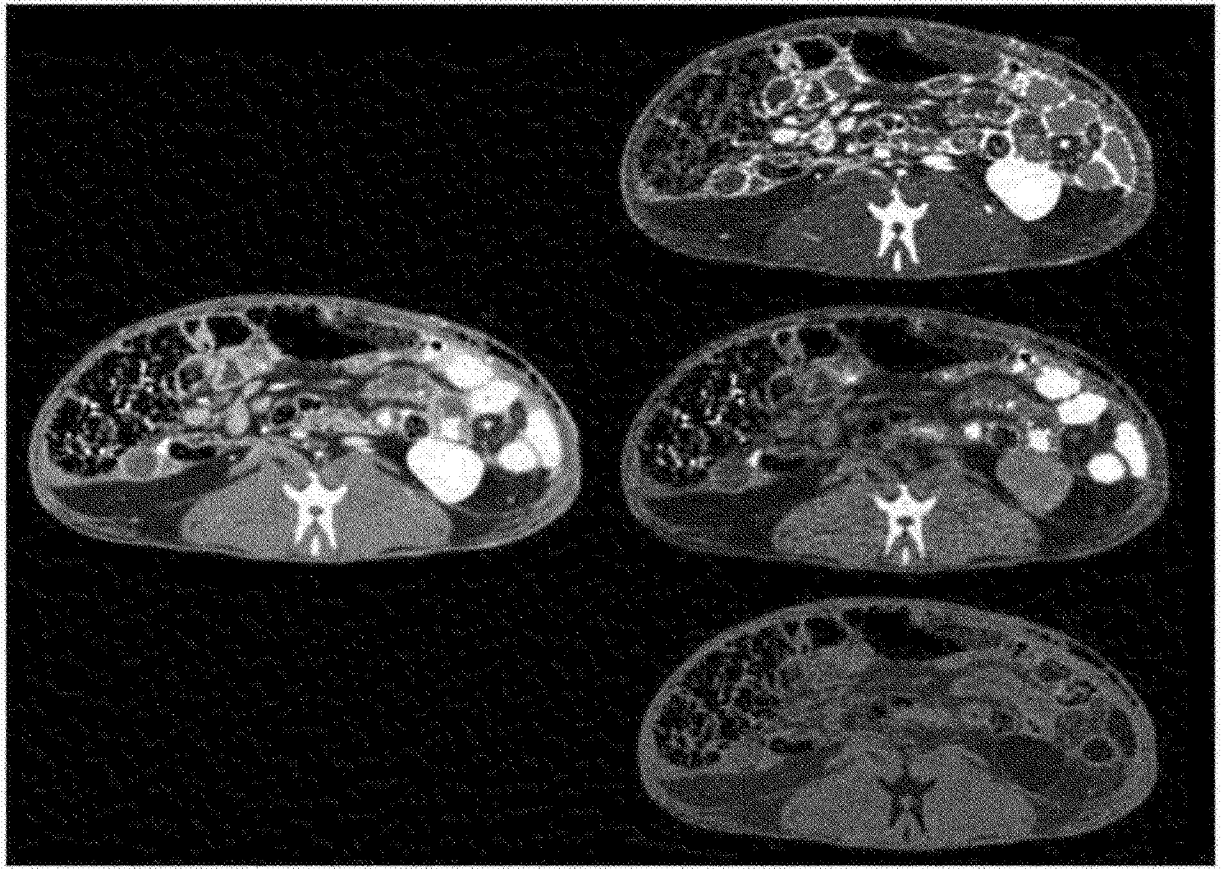


图 4

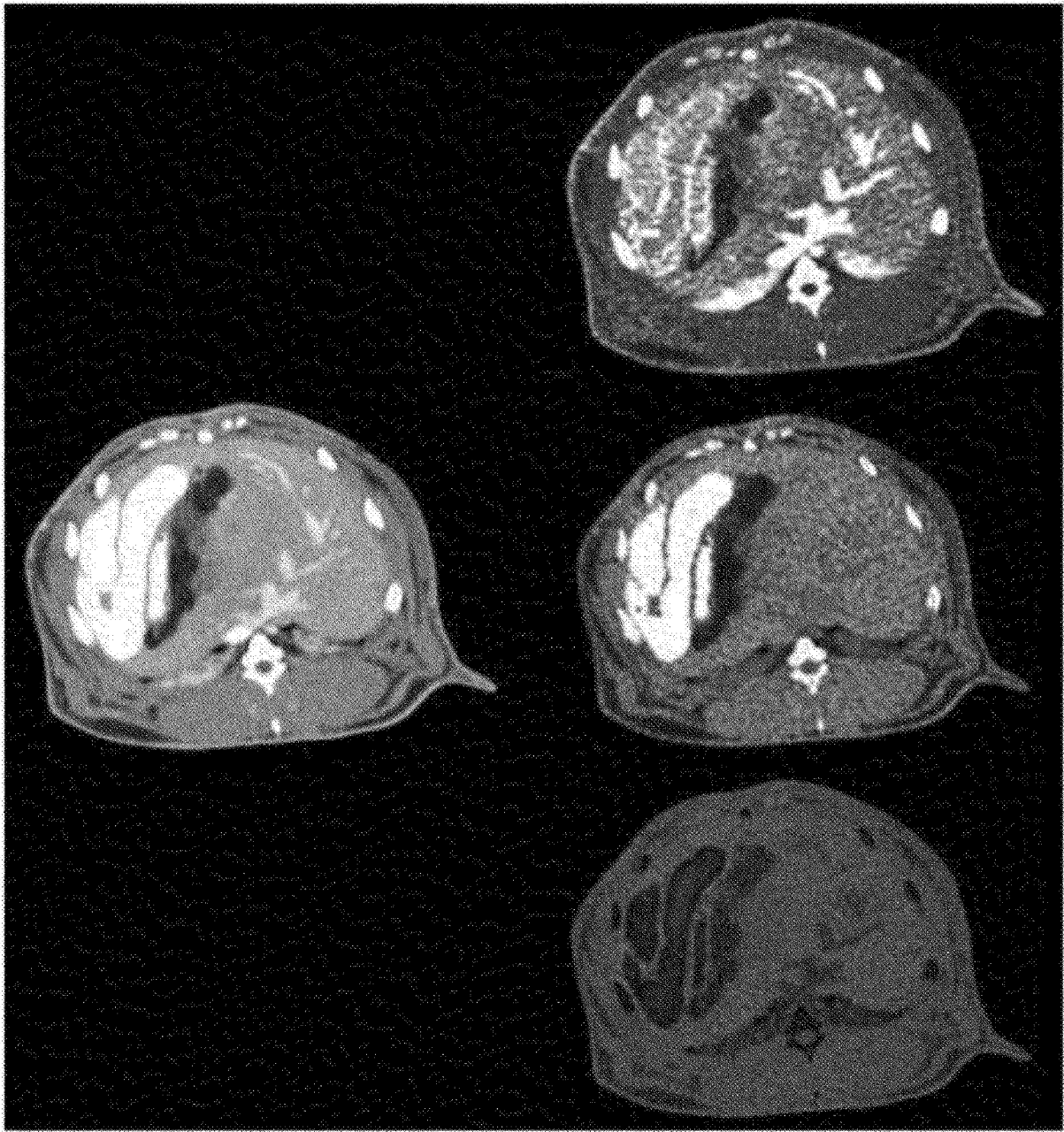


图 5

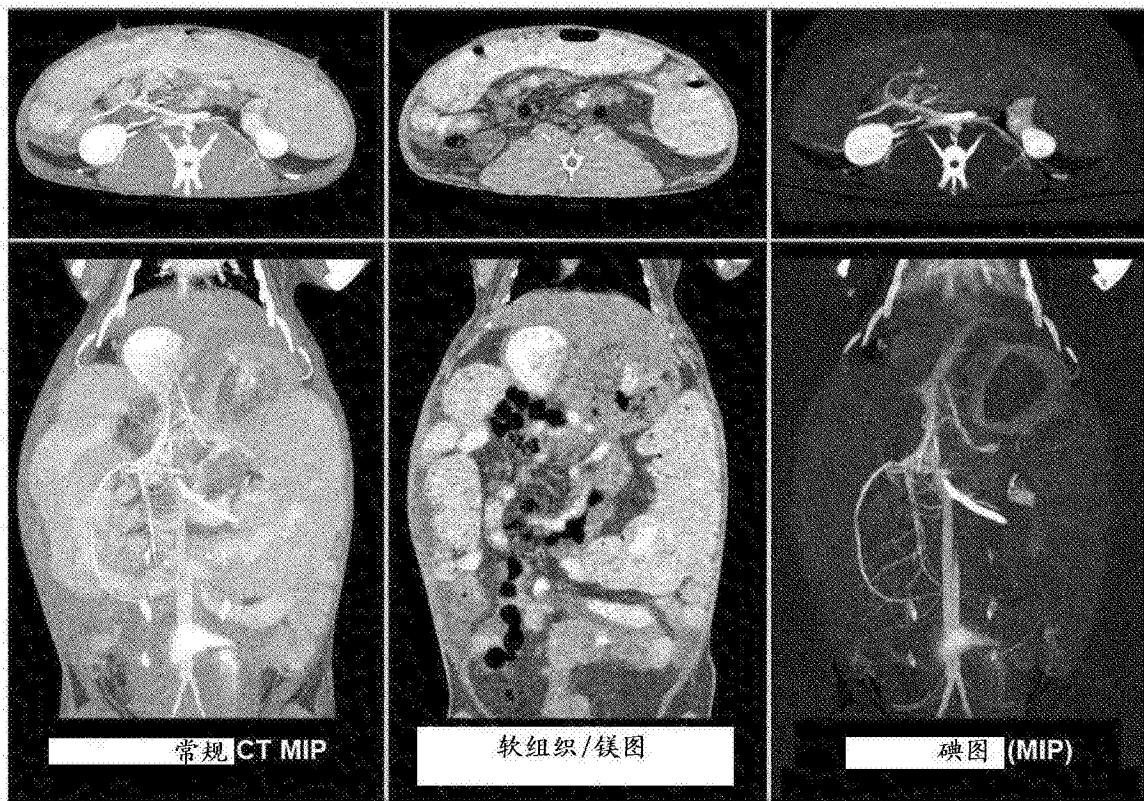


图 6

原子序数 (Z)	原子名称	作为实例的造影剂化合物 (如果适用, 包括无水形式和水合物形式)	注释
12	Mg	原硼酸镁 $\text{Mg}_3(\text{BO}_3)_2$ 碳酸镁 MgCO_3 , $\text{MgCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 碱性碳酸镁 $3\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (水菱铁矿) 氢氧化镁 (在沸腾时仅 4 mg 溶于 100 g 水) 磷酸镁 焦磷酸镁 $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 原硅酸镁 Mg_2SiO_4	MgO 也具有低水溶性, 但 与水反应, 不推荐。
13	Al	氢氧化铝 氧化铝 磷酸铝 AlPO_4 硅酸铝 $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2$ 或 $3\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2$	
14	Si	二氧化硅 SiO_2 硅酸铝 $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2$ 或 $3\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2$ 硅酸钙 CaSiO_3 原硅酸钙 Ca_2SiO_4 原硅酸镁 Mg_2SiO_4 硅酸锌(间位或邻位形式) ZnSiO_3 或 Zn_2SiO_4	
15	P	磷酸铝 AlPO_4 磷酸钙 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 焦磷酸钙 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 磷酸镁	
20	Ca	碳酸钙 磷酸钙 焦磷酸钙 偏硅酸钙 CaSiO_3 原硅酸钙 Ca_2SiO_4 酒石酸钙 $\text{CaC}_4\text{H}_4\text{O}_6$	
21	Sc	氢氧化钪 氧化钪	
22	Ti	二氧化钛 TiO_2	
26	Fe	氧化铁 Fe_2O_3 或 Fe_3O_4	已经用作 MRI 造影剂; 但 作为 CT 肠造影剂需要极大 的剂量, 由此安全性未知。
30	Zn	铝酸锌 ZnAl_2O_4 碳酸锌 桔酸锌 ZnGa_2O_4 氧化锌 磷酸锌 焦磷酸锌 硅酸锌(间位或邻位形式) ZnSiO_3 或 Zn_2SiO_4 硫化锌 酒石酸锌 $\text{ZnC}_4\text{H}_4\text{O}_6$	
35	Br	全氟辛基溴	在临床试验中作为超声造 影剂测试, 如果作为肠 CT 造影剂施用大剂量, 则安全 性未知。
38	Sr	碳酸锶 磷酸锶 硅酸锶 硫酸锶	
39	Y	氢氧化钇 氧化钇	

图 7

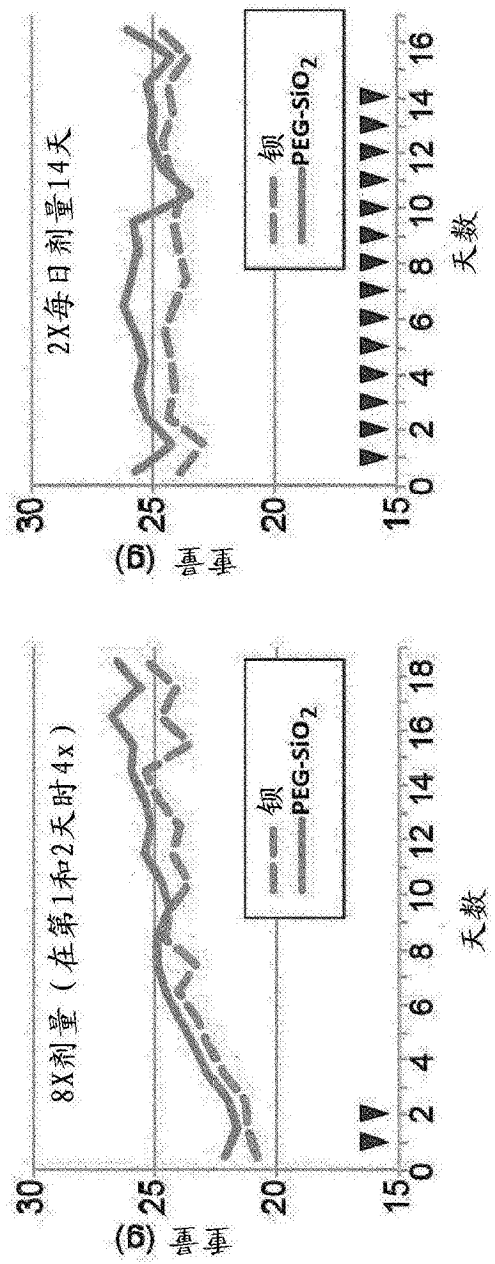


图 8

材料	CT 值				80:140 kVp CT 比值
	80 kVp	100 kVp	120 kVp	140 kVp	
聚乙烯	-130	-130	-118	-108	1.20
共聚物	-160	-150	-140	-135	1.19
Vivak	140	148	155	157	0.89
聚丙烯	-140	-130	-125	-124	1.13
聚乙烯	-74	-62	-55	-49	1.51
氨基甲酸酯	-8	-6	-9	-6	1.25
聚碳酸酯杆	81	97	99	110	0.74
聚碳酸酯片	88	122	124	120	0.73
丙烯酸片	223	182	161	170	1.31
特氟隆杆	344	351	352	360	0.96
聚氯乙烯片	421	432	400	388	1.09
碘海醇	616	496	404	350	1.76
2.1%钡 w/v	572	453	389	327	1.75

图 9

二氧化硅的类型	层	CT 值				80:140 kVp CT 比值
		80 kVp	100 kVp	120 kVp	140 kVp	
结晶二氧化硅(原始)	上清液	407	353	334	314	1.30
	沉淀	982	882	827	783	1.25
涂敷的(版本 A)	上清液	386	334	318	299	1.29
	沉淀	711	621	584	549	1.30
涂敷的(版本 B)	上清液	402	353	334	318	1.26
	沉淀	657	583	550	520	1.26
烟雾(无定形)二氧化硅(原始)	上清液	367	321	303	286	1.29
	沉淀	762	642	588	539	1.41
涂敷的(版本 A)	接近均匀	329	287	266	250	1.32
涂敷的(版本 B)	接近均匀	310	274	357	341	1.29
球形无定形二氧化硅(原始)	上清液	363	313	295	278	1.31
	沉淀	634	463	441	406	1.56
涂敷的(版本 A)	接近均匀	356	312	293	276	1.29
涂敷的(版本 B)	接近均匀	345	395	286	269	1.28

图 10

材料	CT 扫描器制造 商	CT 值				80:140 kVp CT 比值
		80 kVp	100 kVp	120 kVp	140 kVp	
碘海醇 8.75 mg I/mL	通用电气	376	300	249	212	1.77
	西门子	364	279	230	198	1.84
二氧化硅胶体	通用电气	585	522	482	456	1.28
	西门子	592	523	487	460	1.29
涂敷的无定形二 氧化硅	通用电气	355	312	385	267	1.33
	西门子	357	315	390	271	1.32
Readi-cat	通用电气	572	459	382	328	1.74
	西门子	570	451	376	326	1.75
氢氧化镁	通用电气	661	616	585	564	1.17
	西门子	667	614	585	573	1.16
无定形球形二氧 化硅	通用电气	366	326	299	280	1.31
	西门子	377	323	302	291	1.30

图 11

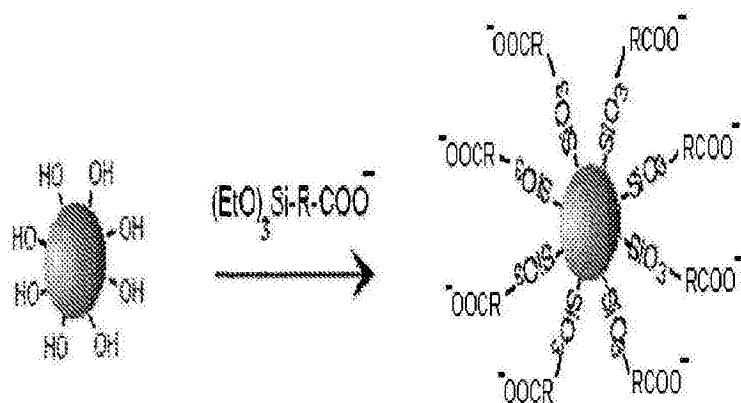
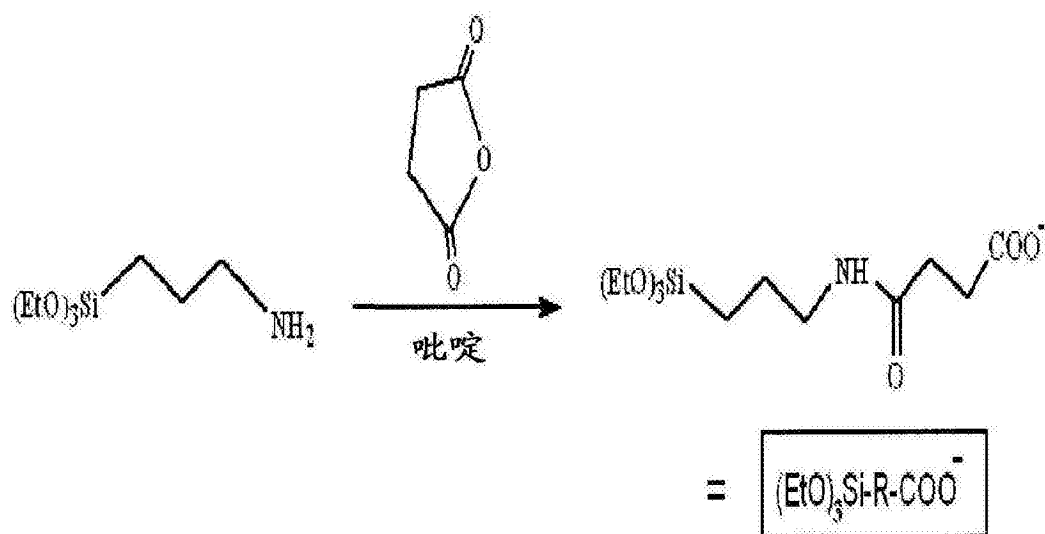


图 12