

P95 01850

Készítési  
pillanat



**Röntgenkontrasztos diagnózisra alkalmazható, vizes injekciós készítmények** *vegyületekkel tartalmazó vizes injekciós készítmények*  
BRACCO S.P.A., Miláno, Olaszország *jódosított aromás*

A nemzetközi bejelentés napja: 1993. 12. 20.  
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/ EP93/03613  
Elsőbbsége: 1992. 12. 24. (MI92A002964)  
A nemzetközi közzététel száma: WO 94/14478

72304

### KIVONAT

A találmány sugárátlatlan kontrasztanyagot tartalmazó, az emberi vagy állati szervezet röntgensugaras leképezésére alkalmas, vizes injekciós készítményekre vonatkozik.

A találmány szerinti készítmény

- (a) egy nemionos, szerves vegyület - amely trijódosított aromás magot tartalmaz, amelynek többi (szabad) helyzetében funkciós csoporttal szubsztituált, egyenes vagy elágazó szénláncú, szerves csoportok kapcsolódnak - és
- (b) egy nemionos, szerves vegyület - amely legalább két, egymással kovalensen kötődő, trijódosított aromás magot tartalmaz; s ahol a jóddal nemszubsztituált helyzetek egyikében egy egyenes vagy elágazó szénláncú, funkciós csoporttal szubsztituált szerves csoport kapcsolódik; s ahol az aromás magok többi (szabad) helyzetében a fenti (a) vegyületre definiált szerves csoportok kapcsolódnak -  
vízben oldott keverékéből áll, amely keverékben az (a) és (b) vegyületek olyan arányban vannak jelen, hogy a (b) vegyületnek a

jódmennyisége a készítmény összes jódtartalmához viszonyítva 20-90 tömegszázalék, előnyösen 20-75 tömegszázalék.

A találmány szerinti előnyös készítményekben a fenti keverék viszkozitása általában alacsonyabb, mint a keverék egyedi komponensei alapján várható érték. Egy találmány szerinti, előnyös készítményben az (a) és (b) vegyületek összes koncentrációja 200-450 g jód/liter vagy ennél magasabb jódkoncentrációt eredményez, míg az ozmolalitás a fiziológiai érték 0,8-1,5-szerese marad.

*J. B. Monnet*

P95 04850

Közvetítő  
Helység



Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

A

Röntgenkontrasztos diagnózisra alkalmazható, ~~vizes injek-~~  
~~ciós készítmények~~ *gyógyhaték tartalmú víz oldható készítmé-*

BRACCO S.P.A., Miláno, Olaszország

Feltalálók:

FELDER Ernst, Miláno,

DE HAËN Christoph, Miláno, Olaszország

A nemzetközi bejelentés napja: 1993. 12. 20.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/ EP93/03613

Elsőbbsége: 1992. 12. 24. (MI92A002964)

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/14478

81611-4023-SZŐ/KmO

A találmány sugárátlatlan kontrasztanyagot tartalmazó, az emberi vagy állati szervezet röntgensugaras leképezésére alkalmas, vizes injekciós készítményekre vonatkozik.

A találmány - egyik előnyös vonása szerint - részletesen tárgyalja nemionos és vízoldható, jódozott aromás vegyületek keverékeinek vizes, injekciós oldatait, amelyek előnyösen -

- (a) legalább trijód-szubsztituált (jóddal legalább háromszor szubsztituált) aromás magot tartalmazó vegyületekből (ezeket a továbbiakban monomereknek nevezzük); és
- (b) legalább két, egymáshoz különböző módon kapcsolódó aromás magot - amelyek mindegyike legalább trijód-szubsztituált - tartalmazó vegyületekből (ezeket a továbbiakban dimereknek nevezzük) -

épülnek fel.

Az (a) és (b) típusú vegyületeken kívül a találmány körébe tartoznak olyan más, lehetséges keverékek is, amelyek molekulájukban három vagy több, polijódozott aromás magot tartalmazó, az átlátszatlanságot fokozó (opacifikáló) származékból állnak.

Röntgenkontrasztanyagokat (CM) régóta alkalmaznak az emberi és állati szervezet üreges részei képkontrasztosságának a fokozására a röntgensugaras vizsgálatok során. A régebbi, vizsgált opacifikáló termékek között említésre méltók egyes elemek - így a bárium, bizmut, tantál - származékai. Később azonban úgy találták, hogy vízoldható, brómozott és/vagy jódozott szerves vegyületek egyes csoportjai az érrendszer vizsgálata során kiemelkedően jól alkalmazható kontrasztanyagok.

Jódozott aromás, röntgen-opak vegyületenként általában 2,4,6-trijód-benzol-származékokat alkalmaznak, mivel a nemszubsztituált 1,3,5-helyzetekben olyan szerves helyettesítők vihetők be, amelyekkel kielégítő vízoldhatóság - azaz 300-450 g/liter /g/l) vagy ennél is nagyobb jódkoncentráció - és kedvező tolerabilitás (tűrés) érhető el.

Kedvező oldhatóság érhető el például úgy, hogy az aromás magra karboxilcsoportot (-csoportokat) vezetünk be, amelyekkel sók képezhetők. Ezeket a vegyületeket ionos, jódozott kontrasztanyagoknak nevezik. Ennek tipikus példája a diatrizoesav (kémiaailag 3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoésav), valamint annak megluminnal alkotott sója, amelyeket főként az angiográfiában használnak. Ez az anyag igen jól oldódik vízben, és molekulatömege viszonylag csekély. A sajátosságai lehetővé teszik magas jódtartalmú és csekély viszkozitású injekciós oldatok kialakítását; ezek a tulajdonságok az érrendszer kedvező leképezéséhez esszenciálisak.

Sajnálatos módon az ionos kontrasztanyagokat tartalmazó oldatok toxicitása nagy; továbbá ozmózisnyomásuk a plazmához képest nagyobb (hiperozmotikusak; az ionok jelenléte az ozmolalitást és ennek következtében az ozmózisnyomást tekintélyes mértékben növeli más, fiziológiai folyadékokhoz képest), s így az injekció beadása után a betegeknek fájdalmat okoz. Az ionos kontrasztanyagok egy másik hátránya az ellenionok ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  és mások) nagy koncentrációja, amelynek következménye az ozmotikus terhelés növekedése, azaz az adagolt ozmolok mennyisége dózisonként. Ismert, hogy a nagy ozmotikus terhe-

lés a toxicitás növekedését idézi elő. Továbbá, a plazmatérfo-  
gat növekedésének következtében szív- és érrendszeri hatások  
léphetnek fel.

E probléma kiküszöbölésére olyan nemionos, jódozott ható-  
anyagokat dolgoztak ki, ahol az aromás maghoz kötődő  
szubsztituensek ionizáló csoportokat nem foglalnak magukban.  
Ebben az esetben az aromás mag 1,3,5-helyzeteiben kapcsoló-  
dó, erősen hidrofil, közömbös csoportok biztosítják a vízdoldha-  
tóságot. A legutóbb említett opacifikáló vegyületcsoporthoz  
tartozó vegyületek például (azonban korlátozás nélkül) az  
"iopamidol" (Bracco) (kémiaailag N,N'-bisz[2-hidroxi-1-(hidroxi-  
-metil)-etil]-2,4,6-trijód-5-laktamido-izoftálamid), valamint az  
"iomeprol" (Bracco) (kémiaailag N,N'-bisz(2,3-dihidroxi-propil)-  
-2,4,6-trijód-5-(N-metil-hidroxi-acetil-amino)-izoftálamid).

Eltekintve a nemionos, aromás trijód származékokkal elért  
javulástól, még mindig fennáll az igény a megfelelő, opacifikáló  
injekciós készítmények ozmolalitásának csökkentésére, a vér  
ozmózisnyomásához közelebb álló értékek elérésére. Az  
ozmolalitás általános fogalom, amelyet a molalitás ozmózis-  
nyomáshoz viszonyítására alkalmaznak. Valójában különböző  
jód származékok erősen koncentrált oldatai olyan magas  
ozmolalitású értékeket mutathatnak, amelyek az emberi szerve-  
zet számára tűrhetetlenek. Így például 1 ozmol/kg víz (amely  
megfelel 1000 mozmol/kg-nak) 2,58 MPa ozmózisnyomást ered-  
ményezhet, ami fiziológiailag elfogadhatatlan érték. Az  
ozmolalitás csökkentésének egyik útja - a vizes oldatok összes  
jód tartalmának egy kívánt tartományon belül tartása - a moleku-

lárís halmozódásnak kedvez. Egy másik mód abban áll, hogy növelik a jódatomok számát molekulánként például úgy, hogy két vagy több, trijódozott aromás magot megfelelő alkilénhidak útján, kovalensen kapcsolnak (az alkilénhidak funkciós csoportokkal szubsztituáltak vagy nem szubsztituáltak), s így úgynevezett oligomer vagy dimer szerkezetű molekulákhoz jutnak. Ebben az esetben azonban a kapott vegyületek viszkozitása általában több, mint 8-11 mPa7s. Ezt a tartományt általában a legmagasabb elfogadható értékhatárnak tekintik opacifikáló oldatok katéteres adagolása esetén az érrendszer leképezésével összeegyeztethető sebességgel.

A fentebb említett nehézségekre vonatkozó bőséges bibliográfiai dokumentáció áll rendelkezésre, amely műszaki közleményeket, szabadalmakat és könyveket foglal magában. Nagyon hasznos dokumentumok például: U. Speck: "X-Ray Contrast Media" (Röntgen-kontrasztanyagok), közölte a Medical Division, Department of Medical Information, Schering AG intézmény (Németország); D.P. Swanson és munkatársai: "Pharmaceuticals in Medical Imaging" (Gyógyszeranyagok az orvosi célú leképezésben) Mc. Millan Publ. (1990); M. Sovak: "Radiocontrast Agents" (Radio-kontrasztanyagok), Springer Verlag (1984); valamint M. Elke és munkatársai: "Kontrastmittel in der radiologischen Diagnostik" (Kontrasztanyagok a radiológiai diagnosztikában), G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1992).

Az 1. táblázatban néhány jól ismert, jódozott kontrasztanyag eddig közölt adatait tüntetjük fel, figyelembe véve bizonyos jódkoncentrációknak megfelelő vizes oldataik ozmolalitási

és viszkozitási értékeit. Az i, ni, m, illetve d betűk szerkezeti jellemzőkre vonatkoznak (i = ionos; ni = nemionos; m = monomer; d = dimer).

1. táblázat

A vegyület vagy kont- raszanyag oldata	Szerkezet		Jódkonc. (g/l)	Ozmolalitás mozmol/kg H <sub>2</sub> O	Viszkozitás 37 °C-on (MPa.s)
Vér	-		-	290	4
Meglumin- -diatrizoát	i	m	282	1500	4
loxaglát	i	d	320	580	7,5
lopromid	ni	m	300	630	4,6
lopamidol	ni	m	300	620	4,5
lomeprol	ni	m	300	521	4,5
lohexol	ni	m	300	690	6,1
Metrizamid	ni	m	300	485	6,2
loversol	ni	m	320	702	5,8
logulamid	ni	m	300	1040	9,6
lodixanol	ni	d	300	200	8,7
lodekol	ni	d	300	320	7,2
lotrol	ni	d	300	320	8,1
lofratol	ni	d	300	141	8,5
EO.23992 B szerinti "A" vegyület, 15. példa	ni	d	300	184	7,4

Az 1. táblázat adatai azt mutatják, hogy a vérrel összehasonlítva (amelynek ozmolalitása körülbelül 300 mosmol/kg) az ozmolalitási szintek (koncentrációk) még mindig túlságosan magasak annak ellenére, hogy a kontrasztanyagok szerkezete az ionostól a nemionos irányában eltolódott, ami jelentős mértékben csökkenti az injekciós oldat ozmolalitását, ha körülbelül 300 g/l jódkoncentrációt alkalmazunk. Az ozmolalitásnak a vér megfelelő értékére vagy még alacsonyabb értékekre csökkentésének egy további útja olyan jódzott vegyületek alkalmazás, mint például a dimerek. Másrészt azonban a legtöbb diagnosztikai alkalmazás során - amelyek opacifikáló készítmények gyors befecskendezését igénylik az érrendszerbe - a viszkozitás túlságosan magas. Érdeemes megjegyezni, hogy az érrendszer röntgensugaras leképezése során a jódszállítási sebessége nagyon lényeges. Ezt a sebességet a 37 °C-on másodpercenként szállított jód grammjainak számában fejezzük ki [g jód/s], miközben az injekció nyomása a kevésbé invazív katéterek esetén (azaz Cordis.4F használatával) körülbelül 6,20 MPa. Nyilvánvaló, hogy a jód szállítási sebessége az oldat koncentrációjától, valamint a térfogati áramlás sebességétől függ, amely a viszkozitással és az áramlás minőségével kapcsolatos.

Továbbá, egyes esetekben a dimer oldatok hipotóniások, s ez megkívánja só hozzáadását a készítményekhez, hogy az a vérrel izotóniás legyen.

A 2 050 167 számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentés (Mallinckrodt) közli, hogy lehetséges olyan röntgensugár-átlátszatlan készítmények előállítás, amelyek viszkozitása 34-

-40 tömeg% jódkoncentráció mellett 37 °C-on 9-10 mPa.s érték-nél kisebb, ha ionos és nemionos, jódozott kontrasztanyagok keverékeit tartalmazó oldatokat állítanak elő és alkalmaznak. Valójában azonban ez a megközelítés nem oldja meg a fentebb leírt nehézségeket, mivel hátravan még az ellenionok közöm-bösítése. Ennek eredménye az ozmolalitás és az ozmotikus ter-helés növekedése annak ellenére, hogy esetleg elfogadható viszkozitási értékek érhetők el.

További dokumentumok, amelyeket a technika jelenlegi ál-lására hivatkozásként idézhetünk: a 3 701 711, 4 396 598 és 5 019 271 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi le-írások; a WO 92/09562, WO 92/13636, valamint WO 89/08101 számon közzétett nemzetközi PCT bejelentés; továbbá a 390 242, 437 444 és 306 364 számú európai szabadalmi leírá-sok. Ezek közül azonban egyik sem ad kielégítő választ a fen-tebb kifejtett problémákra.

E találmányunk a röntgensugaras leképezésre alkalmas, jó-dozott kontrasztanyagokat tartalmazó injekciós készítmények te-rületén fontos és jelentős előnyöket nyújt. Váratlanul és megle-pő módon azt találtuk, hogy olyan vizes injekciós készítmények, amelyek (a) típusú, nemionos, jódozott aromás vegyületek keve-rékeiből és (b) típusú dimerekből állnak, nemcsak közbülső ozmolalitással rendelkeznek az (a) típus tiszta oldatai és a (b) típus tiszta oldatai között, és izoozmolálisak vagy izotóniásak a plazmához képest, hanem viszkozitásuk is a vártnál alacso-nyabb, és toxicitásuk kisebb, mint a megfelelő (a) típus és (b) típus tiszta oldatainak a toxicitása. Továbbá, a befecskendezés

során kevésbé invazív jellegű katétereken át jódszállítási sebességük kedvező.

Az (a) típusú előnyös vegyületek szerkezetét az (I) általános képlet fejezi ki, ahol

A, B és D azonosak vagy különbözőek, és jelentésük: -CON(R)R<sub>1</sub> vagy -N(R)-CO-R<sub>2</sub> általános képletű csoport, amelyekben

R jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1 - 6 szénatomos, adott esetben 1 - 5 hidroxil- és/vagy alkoxi- és/vagy hidroxil-alkoxi-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;

R<sub>1</sub> jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2 - 6 szénatomos, adott esetben 1 - 5 hidroxil- és/vagy alkoxi- és/vagy hidroxil-alkoxi-csoporttal vagy -NH-CO-R<sub>1</sub> és -CO-N(R)R<sub>1</sub> általános képletű csoportok egyikével szubsztituált alkilcsoport; vagy R<sub>1</sub> szénhidrátcsoporthoz jelent; vagy R<sub>1</sub> és R együttevve 3 - 7 szénatomos alkilénláncot képeznek, amely oxigén-, kén- vagy nitrogénatommal megszakított lehet;

R<sub>2</sub> egyenes vagy elágazó szénláncú, 1 - 6 szénatomos, adott esetben 1 - 5 hidroxil- és/vagy alkoxi- és/vagy hidroxil-alkoxi-csoporttal szubsztituált alkilcsoportot jelent, és oxocsoportot is tartalmazhat.

A (b) típusú előnyös vegyületek szerkezetét a (II) általános képlet fejezi ki, ahol

A, B és D azonosak vagy különbözőek, és jelentésük ugyanaz, mint az (I) képletben

- E jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük  $\text{-CO-N(R)-}$ ,  $\text{-N(R)-CO-}$ ,  $\text{-N(COR}_3\text{)-}$  általános képletű csoport, amelyben R jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben, és  $\text{R}_3$  jelentése 1 - 3 szénatomos, adott esetben 1-2 hidroxil-, alkoxi- vagy hidroxil-alkoxi-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- X jelentése kovalens kötés, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1 - 8 szénatomos alkilénlánc, amely 1 - 6 hidroxilcsoporttal és/vagy  $\text{-CO-NHR}$  csoporttal szubsztituálva lehet, és oxigén-, kén-, nitrogénatommal vagy  $\text{-N(R)-CO-}$  csoportokkal megszakított lehet, ahol R jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben.

Az (a) típusú monomerek közül különösen előnyösek a 2. táblázatban felsorolt vegyületek.

2. táblázat  
Előnyös (a) típusú vegyületek

Generikus név (forrás)	Az (I) általános képletben		
	A	B	D
CAS [RN]			
metrizamid [31112-62-6]	-CONHCH(CHOH) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH   CHO	-N(Me)Ac	-NH-Ac
lopamidol [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>
lomeprol [78649-41-9]	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-N(Me)COCH <sub>2</sub> OH
lopromid [73334-07-3]	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH   Me	-NHCOCH <sub>2</sub> OMe
loverzol [877771-40-2]	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-N-COCH <sub>2</sub> OH   CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH



2. táblázat (folytatás)

Generikus név (forrás)	Az (I) általános képletben		
	A	B	D
lohexol [66108-95-0]	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)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
lopentol [89797-00-2]	-CONCH <sub>2</sub> CH(OH)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> OMe
loxilan [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
logulamid [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	-NHCOCO(CHOH) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH
loglukol [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

2. táblázat (folytatás)

Generikus név (forrás)	Az (I) általános képletben		
	A	B	D
CAS [RN]			
loglukamid			
[63941-74-2]	-CONHMe	-NHCOCH(OH) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OH	-NHCOCH(OH) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OH
loglunid			
[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			
[64965-50-0]	-CONHCH <sub>2</sub> CONHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH   CH <sub>2</sub> OH	-N(Me)Ac	-NH-Ac
MP-100007			
[77111-65-0]	-CONHCH <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			
[79944-49-3]	-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

2. táblázat (folytatás)

Generikus név (forrás)	Az (I) általános képletben		
	A	B	D
CAS [RN] (EP 033426) [79944-51-7]	$\begin{array}{c} \text{-CONHCHCH(OH)CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-CONHCHCH(OH)CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-CONHCHCH(OH)CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$
lozimid [79211-10-2]	$\text{-CON(CH}_2\text{CH}_2\text{OH)}_2$	$\text{-CON(CH}_2\text{CH}_2\text{OH)}_2$	$\text{-CON(CH}_2\text{CH}_2\text{OH)}_2$
locibidol [79211-34-0]	$\begin{array}{c} \text{-CONCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{Me} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-CONHCH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	$\text{-CONH}_2$
(EP 0177414) [103876-29-5]	$\begin{array}{c} \text{-N-Ac} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-N-Ac} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-N-Ac} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH} \end{array}$

A (b) típusú dimer vegyületek közül különösen előnyösek a 3. táblázatban felsorolt vegyületek.



3. táblázat (folytatás)

Generikus név (forrás)	A (II) általános képletben			E-X-E
	A	B=D		
CAS [RN]				
(WO 92/08691)				
[143200-04-8]	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-NHCOCH <sub>2</sub> OH		-CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> NHCO-   OH
(WO 92/08691)				
[143199-77-3]	-CONHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	-NHCOCH <sub>2</sub> OH		-CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> NHCO-   OH
(WO 92/08691)				
[143200-00-4]	-CONHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	-NHCOCH <sub>2</sub> OH		CH <sub>2</sub> OH   -CONHCH <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> NHCO   CH <sub>2</sub> OH
(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		-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N-   COCH <sub>2</sub> OH COCH <sub>2</sub> OH
(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

3. táblázat (folytatás)

Generikus név (forrás)	A (II) általános képletben		
	A	B=D	E-X-E
CAS [RN] (EP 0308364) [122731-49-1]	-CONHCHCH(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
(WO 85/01727) [99139-65-8]	-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-
(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	-CON-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCO   CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
(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	-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N-   COCH <sub>2</sub> OH

A találmány szerinti különösen előnyös kontrasztkészítmények az alábbi, jódozott monomert és dimert tartalmazó keverékek:

iopamidol/iofratol; iomeprol/iofratol; iomeprol/"A" vegyület (23 992 számú európai szabadalmi leírás, 15. példa); iopamidol/A vegyület; iohexol/iodixanol; iopromid/iodekol; iomeprol/iotrol; iomeprol/iodekol; iomeprol/iodixanol; iopentol/iodixanol; valamint ezek összes kombinációi.

A találmány szerinti készítményekben az (a) típusú és (b) típusú vegyületek egymáshoz viszonyított aránya korlátlanul változtatható az igénypontokban megadott tartományon belül [ez azt jelenti, hogy az (a) és (b) típusú vegyületek a keverékben olyan arányban vannak jelen, hogy a (b) típusú vegyület jódmennyisége a készítmény összes jódtartalmának 10-90 tömeg%-a, előnyösen 20-75 tömeg%-a lehet], míg a választott értékeik alapvetően függenek az adott diagnosztikai felhasználástól és az injekciós készítmény kívánt sajátságaitól. Ezek közül példaként említhető a jódkoncentráció, ozmolalitás, viszkozitás, az áramlás megoszlása a keringésben vagy más testüregekben, a tartózkodási idő a vizsgálandó szervekben, a kiürítés és az ürítés útjain.

Az alábbi kísérleti példákban a fentebb felsorolt paraméterekre vonatkozóan jellemző, konkrét adatokat közlünk.

Azok a találmány szerinti készítmények, amelyekben az (a) és (b) opacifikáló szerek keveréke teljes oldódás után 200-450 g/l vagy még magasabb jódkoncentrációt eredményez, különösen alkalmasak kis erek (hajszálerek) angiográfiás leképezésé-

re az agyban és a gerincvelőben, amelyek kis viszkozitású injekciós kontrasztfolyadék alkalmazását igénylik.

Az alkalmazásnak megfelelően a viszkozitást 4 és 12 mPa.s közötti tartományban tarthatjuk, míg az ozmolalitás 250 és 500 mozmol/kg tartományban váltakozhat. Különösen meglepő, hogy az (a) és (b) típusú vegyületek találmány szerinti keverékei - különösen a tolerabilitás, főként a neurotróp hatás szempontjából - jobb tolerabilitást mutatnak, mint az egyedi komponensek alapján várható. Jelen pillanatban ennek a váratlan, figyelemre méltó előnynek nincsen magyarázata.

A találmány szerinti készítmények teljesítményét számos adalék, különösen stabilizálószer, az oldódást szabályzó szerek, pufferanyagok (például Tris) vagy biológiai szempontból elfogadható ásványi sók teljesebbé teszik és növelik.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazható adalékanyagok általában ismertek és a gyógyszertechnológiában általánosan alkalmazottak.

Nemkorlátozó jellegű példaként soroljuk fel az alábbi sókat és vegyületeket, mint különösen előnyös adalékokat: halogenidok, karbonátok, bikarbonátok, szulfátok,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , foszfátok, trometamol, EDTA, EDTA- $\text{CaNa}_2$ , heparin, hirudin, glicerin, polietilén-glikol és dextrans.

A találmány szerinti készítmény előállításánál a különböző komponenseket előnyösen fokozatosan hígítjuk egy alkalmas vizes közeggel. Előnyös eljárás például - rövid összefoglalásban - a következő:

Egy vagy több jódozott vegyületet - monomereket és dimereket - egymást követő részletekben, esetleg adalékanya-

gok hozzáadásával oldunk. Az így kapott oldatot kalibrált pórusú membránon ultraszűrjük, amint ezt az alábbi példákban leírjuk. Ezután sterilizálást végzünk az injekciós röntgenkontraszt-készítmények előállítására alkalmazott standard módszerek szerint.

A találmány további jellemző vonásait az alábbi példákban részletesebben ismertetjük.

### 1. példa

Injekciós röntgenkontraszt-készítményt állítunk elő úgy, hogy 246,3 g (0,324 mól) iometrolt, 3422, g (0,234 mól) iofratolt, 0,8 g trometamolt és 0,36 g tömény sósavat vízbe adagolunk. Az így kapott oldatot 1 l-re hígítjuk, majd Amicon® Y10 cellulózmembrán (10000 Dalton) szűrő alkalmazásával ultraszűrővel pirogénmentesítjük ( $45 \pm 5$  °C hőmérséklet; töltőnyomás  $5 \text{ kg/cm}^2$ ; az átmenő áramlás sebessége 55 ml/s). Ezt követően 30 percig  $120$  °C hőmérsékleten sterilizálunk. Az így kapott oldatot, amely 300 g jód/liter koncentrációjú, "iomeprol/iofratol 300" jellel látjuk el.

Hasonló módon egy másik oldatot - amelynek jele "iomeprol/iofratol 320" - állítunk elő 255,6 g (0,366 mol) iometrol, 373,8 g (0,256 mol)iofratol, 0,79 g trometamol és 0,38 g tömény sósav felhasználásával (az így kapott oldat jódtartalma 320 g/l).

Ezenkívül két 1 literes kontrolloldatot állítunk elő, amelyek - az alábbi röntgen-kontrasztanyagokon kívül 0,8 g trometamol és 0,36 mg sósavat tartalmaznak:

Az 1\* oldat jele: "iofratol 300", és 576,1 g/l iofratolt tartalmaz;

A 2\* oldat jele: "iomeprol 350", és 714,4 g/l iomeprolt tartalmaz.

Az előbbi oldat intracerebrális (agyvelőn belüli) toxicitását vegyesnemű egereken határoztuk meg J. T. Litchfield és munkatársai kísérleti módszerével [J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 (1949)].

Az LD<sub>50</sub> értékeket (g/jód)/kg egységekben kifejezve a következőnek találtuk:

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

A fenti adatok világosan mutatják, hogy az iomeprolt és iofratolt tartalmazó keverékek LD<sub>50</sub> értékei meglepő módon magasabbak, mint a kontrolloldatok értékeiből várható. Sajnálatos módon a pontos értékeket nem határoztuk meg, mivel nagyobb térfogatokat az állatoknak technikai okokból nem adagolhattunk.

## 2. példa

Az 1. példában leírt eljárással 1 liter iomeprol/iofratol 300 oldatot állítunk elő.

Az így kapott oldat hidrodinamikai viselkedése newtoni; viszkozitása 37 °C hőmérsékleten 6,24 mPa.s, ozmolalitása körülbelül 300 mozmol/kg (a gőznyomásra alapozott ozmometriás módszerrel mérve).

A "Q" jódszállítási sebességet [(g jód)/s-ben kifejezve] hatüregű, 90 cm vezetékhusalos Cordis® 4F katéterrel 37 °C hőmérsékleten, körülbelül 5,92 MPa nyomáson mértük. Ugyanilyen módon határoztuk meg a Q értékeket az iomeprol 300 és iofratol

300 kontrolloldatokban. A kapott értékeket az alábbi táblázatban foglaltuk össze.

Oldat	Q (g jód)/s	Ozmolalítás mozmol/kg
lomeprol/iofratol 300	3,79	300
lomeprol 300	4,13	517
iofratol 300	3,43	141

Ha az egyedi vegyületek oldataival összehasonlítjuk, akkor a keverék előnyei szembeszökőek: az ozmolalítás gyakorlatilag egyenértékű a vér megfelelő értékével, míg a katéteren át végbemenő áramlás sebessége a tiszta dimer értékénél magasabb, és a tiszta monomer értékénél kissé alacsonyabb; a tiszta monomer erősen hiperozmolális.

### 3. példa

Az 1. példában leírt eljárással 178,12 g (0,234 mol) iomeprolból és 596,35 g (0,408 mol) iofratolból 1 liter oldatot készítünk.

Az így kapott oldatot "iomeprol/iofratol 400" jellel látjuk el; jódtartalma literenként 400 g jód.

Két kontrolloldatot állítunk elő szintén az 1. példában leírt eljárással: "iomeprol 400": 798,5 g iomeprol 1 liter oldatban (jódtartalma 400 g jód/liter);

"iofratol 400": 767,45 g iofratol 1 liter oldatban (jódtartalma 400 g jód/liter).

A három oldat viszkozitását 37 °C-on Haake CV100 viszkoziméterrel határoztuk meg.

A következő eredményeket kaptuk: az iomeprol/iofratol 400 viszkozitása 14,3 mPa.s; az iomeprol 400 viszkozitása 13,6 mPa.s; az iofratol 400 viszkozitása meglepő módon hasonló a kevésbé viszkózus komponens (azaz a monomer) viszkozitásához (önmagában véve); és alacsonyabb érték, mint amit akkor kapunk, ha feltételezzük, hogy a két komponens hozzájárulása a viszkozitáshoz arányos móltörtben kifejezett mennyiségükkel a keverékben.

#### 4. példa

További, találmány szerinti készítményeket állítottunk elő az alább felsorolt vegyületepárok alkalmazásával olyan koncentrációkban, amelyek körülbelül 300 g/liter jódtartalmú oldatokat eredményeztek. Esetről esetre megkerestük a komponensek olyan viszonyát, amelynek segítségével minden egyes készítmény esetében a vér ozmolális értékéhez hasonló értékeket kaptunk.

A következő keverékeket állítottuk elő: iohexol/iodixanol; iopromid/iodekol; iopromid/iotrol; iomeprol/iodekol; iomeprol/iodixanol; iopentol/iodixanol.

A fenti keverékek vizsgálata megerősítette a fentebb kifejtett, váratlan előnyöket, összehasonlítva minden egyes egyedi komponens olyan oldatával, amelynek jódtartalma a keverékével azonos.

## Szabadalmi igénypontok

1. Röntgenvizsgálatok során leképezésre alkalmazható, vízben oldott keverék készítmény, amely

- (a) egy nemionos, szerves vegyület - amely trijódózott aromás magot tartalmaz, amelynek többi (szabad) helyzetében funkciós csoporttal szubsztituált, egyenes vagy elágazó szénláncú, szerves csoportok kapcsolódnak - és
- (b) egy nemionos, szerves vegyület - amely legalább két, egymással kovalensen kötődő, trijódózott aromás magot tartalmaz; s ahol a jóddal nemszubsztituált helyzetek egyikében egy egyenes vagy elágazó szénláncú, funkciós csoporttal szubsztituált szerves csoport kapcsolódik; s ahol az aromás magok többi (szabad) helyzetében a fenti (a) vegyületre definiált szerves csoportok kapcsolódnak -

vízben oldott keverékéből áll, amely keverékben az (a) és (b) vegyületek olyan arányban vannak jelen, hogy a (b) vegyületnek a jódmennyisége a készítmény összes jódtartalmához viszonyítva 20-90 tömegszázalék, előnyösen 20-75 tömegszázalék.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az (a) vegyületek (I) általános képletű vegyületek, és ahol

A, B és D azonosak vagy különbözőek, és jelentésük:  
 $-CON(R)R_1$  vagy  $-N(R)-CO-R_2$  általános képletű csoport, amelyekben

R jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1 - 6 szénatomos, adott esetben 1 - 5 hidroxil- és/vagy alkoxi- és/vagy hidroxil-alkoxi-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;

$R_1$  jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2 - 6 szénatomos, adott esetben 1 - 5 hidroxil- és/vagy alkoxi- és/vagy hidroxil-alkoxi-csoporttal vagy -NH-CO- $R_1$  és -CO-N(R) $R_1$  általános képletű csoportok egyikével szubsztituált alkilcsoport; vagy  $R_1$  szénhidrátcsoporthoz jelent; vagy  $R_1$  és R együttvéve 3 - 7 szénatomos alkilénláncot képeznek, amely oxigén-, kén- vagy nitrogénatommal megszakított lehet;

$R_2$  egyenes vagy elágazó szénláncú, 1 - 6 szénatomos, adott esetben 1 - 5 hidroxil- és/vagy alkoxi- és/vagy hidroxil-alkoxi-csoporttal szubsztituált alkilcsoportot jelent, és oxocsoportot is tartalmazhat.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a (b) vegyületek (II) általános képletű vegyületek, és ahol A, B és D azonosak vagy különbözőek, és jelentésük ugyanaz, mint az (I) képletben

E jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük -CO-N(R)-, -N(R)-CO-, -N(COR<sub>3</sub>)- általános képletű csoport, amelyben R jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben, és R<sub>3</sub> jelentése 1 - 3 szénatomos, adott esetben 1-2 hidroxil-, alkoxi- vagy hidroxil-alkoxi-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;

X jelentése kovalens kötés, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1 - 8 szénatomos alkilénlánc, amely 1 - 6 hidroxilcsoporttal és/vagy -CO-NHR csoporttal szubsztituálva lehet, és oxigén-, kén-, nitrogénatommal vagy -N(R)-CO- csoportokkal megszakított lehet, ahol R jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az (a) vegyület iopamidol, metrizamid, iodamid, iomeprol, iopromid, ioverzol, ioglunid, iozimid, iohexol, iogulamid; és

a (b) vegyület iotrolan, iodixanol, iofratol vagy 1,3-bisz{N-[3,5-bisz(2,3-dihidroxi-propil-amino-karbonil)-2,4,6-trijód-fenil]-N-(hidroxi-acetil)-amino}-propán.

5. Az 1.-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az ozmolalitás értéke 250-600 mmol/kg, előnyösen 280-400 mmol/kg, különösen 280-320 mmol/kg tartományban van.

6. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely kiegészítőleg adalékként vivőanyagokat, stabilizálószereket, az oldódást szabályzó szereket, véralvadásgátló szereket és fiziológiailag elviselhető, vízben oldható ásványi sókat is tartalmaz.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény, amely ásványi sóként nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalcium-halogenideket, -karbonátokat, -hidrogén-karbonátokat, -szulfátokat vagy -foszfátokat tartalmaz.

8. A 6. igénypont szerinti készítmény, amely véralvadásgátló szerként heparint vagy hirudint tartalmaz.

9. A 6. igénypont szerinti készítmény, amely vivőanyagként (töltőanyagként) glicerint, polietilén-glikolt vagy dextránt tartalmaz.


10. A 6. igénypont szerinti készítmény, amely stabilizálószerként trometamolt, EDTA-t, EDTA-kalcium-dinátrium-sót vagy nátrium-foszfátot tartalmaz.

11. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az (a) és (b) vegyületek összes koncentrációja 200-450 g jód/liter vagy ennél

magasabb jódkoncentrációt eredményez, míg az ozmolalitás a  
fiziológiai érték 0,8-1,5-szerese marad.

A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és  
Védjegy Iroda Kft.**

  
Szemző Györgyné  
szabadalmi ügyvivő

