



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 49/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/18168 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Oktober 1992 (29.10.92)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/00794 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. April 1992 (08.04.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 11 939.8 12. April 1991 (12.04.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): FRESENIUS AG [DE/DE]; Borkenberg 14, D-6370 Oberursel/Taunus 1 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SOMMERMEYER, Klaus [DE/DE]; Kapersburgstrasse 6b, D-6365 Rosbach v.d.H. (DE). FOTH, Heino [DE/DE]; Ulmenweg 47, D-6242 Kronberg (DE). ESCHENBACH, Bernd [DE/DE]; Schillerring 16, D-6234 Hattersheim (DE).</p>		<p>(74) Anwalt: SCHULMEYER, Karl-Heinz; Kieler Straße 59a, D-2087 Hasloh (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BR, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RU, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(54) Title: PARENTERALLY ADMINISTRABLE, HEAT STERILISABLE O/W EMULSIONS OF AN X-RAY CONTRAST AGENT (54) Bezeichnung: PARENTERAL VERABREICHBARE, HITZESTERILISIERBARE O/W-EMULSION EINES RÖNTGENKONTRASTMITTELS (57) Abstract The invention relates to a parenterally administrable, heat-sterilisable O/W emulsion of an X-ray contrast agent with an inner phase of one or more suitable oil-soluble organic iodine compounds, especially iodised fatty acid esters, one or more emulsifiers and, where appropriate, co-emulsifiers and an outer phase of distilled water with isotonic additives, characterised by a content of a physiologically acceptable buffer of caustic soda and one or more suitable inorganic and/or organic phosphates. The emulsions obtained are distinguished by good shelf life and heat stability and can therefore be sterilised in autoclaves at 121°C. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft eine parenteral verabreichbare, hitzesterilisierbare O/W-Emulsion eines Röntgenkontrastmittels mit einer inneren Phase aus ein oder mehreren geeigneten öllöslichen organischen Jodverbindungen, insbesondere jodierten Fettsäureestern, ein oder mehreren Emulgatoren sowie gegebenenfalls Coemulgatoren und einer äusseren Phase aus destilliertem Wasser mit Isotonisierungszusätzen, die charakterisiert ist durch einen Gehalt an einem physiologisch verträglichen Puffer aus Natronlauge und ein oder mehreren geeigneten anorganischen und/oder organischen Phosphaten. Die erhaltenen Emulsionen zeichnen sich durch eine sehr gute Lager- und Hitzestabilität aus, so dass sie bei 121 °C im Autoklaven sterilisiert werden können.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

|

Parenteral verabreichbare, hitzesterilisierbare O/W-Emulsion
eines Röntgenkontrastmittels

Die Erfindung betrifft eine parenteral verabreichbare, hitzesterilisierbare O/W-Emulsion eines Röntgenkontrastmittels auf der Basis jodierter Fettsäureester, die in geeigneter Konzentration, gegebenenfalls nach entsprechender Verdünnung, vorteilhaft in der Röntgendiagnostik, beispielsweise in der Lymphographie, verwendet werden kann.

Es sind bereits verschiedene Röntgenkontrastmittelemissionen, insbesondere solche auf der Basis jodierter Fettsäureester, vorgeschlagen und zur Anwendung in der Röntgendiagnostik empfohlen worden, weil man gefunden hat, daß sie sich für eine parenterale, insbesondere intravenöse Applikation eignen. Allerdings entsprechen die bekannt gewordenen Emulsionen nicht allen Anforderungen in dem erforderlichen bzw. 10 gewünschten Maße, beispielsweise weisen sie häufig kein ausreichend hohes Absorptionsvermögen für Röntgenstrahlen auf. Als besonderes Problem hat sich bei der Anwendung solcher Emulsionen ihre geringe Stabilität herausgestellt, 15

mit der nachteiligen Folge, daß sie sich nicht oder nur schwierig sterilisieren oder nicht ausreichend lange lagern lassen. Es hat daher immer wieder Bemühungen gegeben, Emulsionen von Röntgenkontrastmitteln insbesondere im Hinblick auf ihre Stabilität und klinische Anwendbarkeit zu verbessern.

So werden in der DE-PS 26 02 907 wäßrige Emulsionen jodierter Glycerin-Fettsäureester mit einem Gehalt von 50 bis 60 Gew.-% eines jodierten Glycerin-Fettsäureesters mit einer Alkylkettenlänge der Fettsäuren von wenigstens 10 C-Atomen, 2 bis 10 Gew.-% eines Polyoxyethylen-Sorbitan-Fettsäureesters als Emulgator und dem Rest an bidestilliertem Wasser beschrieben, wobei die erhaltene Emulsion wegen ihrer Instabilität bei höheren Temperaturen lediglich mit γ -Strahlen sterilisiert werden kann.

M. Vermess et al. beschreiben in J. Comput. Assist. Tomogr. 3 (1979), Seiten 25 bis 31 jodhaltige Fettemulsionen in verschiedenen Zusammensetzungen. Die am besten bewährte Emulsion EOE 13 enthielt 53 Vol.-% eines jodierten Fettsäureethylesters des Mohnöls (als Ethiodol im Handel), 10 % Alkohol, 0,45 % Sojalecithin und einen Phosphatpuffer zur Einstellung auf pH 7. Etwa 55 % des Öls lagen als Teilchen mit einem Durchmesser von 1 bis 3 μm vor. Nach Ansicht der Autoren müssen die Teilchengrößen in der Emulsion innerhalb eines Bereichs von 2 bis 4 μm liegen, wenn man ein ausreichend hohes Absorptionsvermögen für Röntgenstrahlen in der Leber durch die Emulsionen erhalten will. Wie J. Reinick et al. in Radiology 162 (1987), Seiten 43 bis 47 feststellen, ist die Emulsion EOE 13 jedoch nicht stabil und in größeren Mengen nur schwierig herzustellen. Außerdem verursacht diese Emulsion unerwünschte Nebenwirkungen wie Fieber, so daß die Patienten mit Steroiden vorbehandelt werden mußten.

Aus US-PS 4 404 182 ist die Herstellung einer Emulsion eines jodierten Fettsäureethylesters des Mohnöls (Handelsname Ethiodol) mit Lecithin als Emulgator bekannt, wobei die Emulsion in der Weise hergestellt wird, daß 30 bis 35 Vol.-% der Fetteilchen einen Durchmesser von 2 bis 3 µm haben. Die Emulsion wird durch Filtration über Membranfilter sterilisiert, da die Emulsion nicht hitzestabil ist und daher einer Sterilisation im Autoklaven nicht zugänglich ist.

10 Schließlich beschreibt EP-A-0294534 eine jodhaltige Emulsion zur Verwendung als Röntgenkontrastmittel. Ausgehend von ein oder mehreren jodierten Lipiden, z.B. jodierten Fettsäureestern von Mohnöl, Baumwollsaatöl, Sojaöl u.dgl., die in einer wäßrigen Phase mittels Emulgatoren emulgiert sind, 15 ist diese Emulsion charakterisiert durch einen Gehalt von 0,1 bis 5 Gew.-% an ein oder mehreren Aminosäuren, Fettsäuren oder ihren Salzen und/oder fettlöslichen Vitaminen und/oder Harnstoff sowie gegebenenfalls ein oder mehreren 20 Zusätze zur verbesserten Stabilität der Emulsion beitragen sollen. Ferner soll die Emulsion die jodierten Lipide in einer Menge von 2,5 bis 65 Vol.-% und mit einem Teilchendurchmesser unter 0,5 µm enthalten. Die beschriebenen Emulsionen sind so stabil, daß sie in einem Autoklaven sterili- 25 siert werden können.

Im übrigen wird ausdrücklich auf den in der EP-A-0294534 anhand einer Reihe von druckschriftlichen Veröffentlichungen ausführlich diskutierten Stand der Technik Bezug genommen.

30

Aus dem zitierten Stand der Technik geht einerseits hervor, daß Emulsionen, bei denen ein wesentlicher Teil der dispergierten Phase eine Teilchengröße im Bereich von 2 bis 4 µm aufweist, eine deutlich bessere Röntgenstrahlenabsorption, 35 z.B. in Leber und Milz, besitzen und damit ihre Aufgabe als

Röntgenkontrastmittel besser erfüllen als entsprechende Emulsionen mit erheblich kleineren Teilchengrößen, z.B. unter 0,75 µm, wie beispielsweise E. Grimes et al. in Journal of Pharmaceutical Science 68 (1979), Seiten 52 bis 56 feststellen. Andererseits geht aus EP-A-0294534, Spalte 4, Zeilen 45 bis 47, hervor, daß zur Erzielung stabiler, hitzesterilisierbarer Röntgenkontrastmittelemlusionen eine Teilchengröße der dispergierten jodierten Fettsäureester von weniger als 0,5 µm vorliegen muß.

10

Aufgrund dieses Standes der Technik war es bisher offensichtlich nicht möglich, Röntgenkontrastmittelemlusionen herzustellen, die die Vorteile einer außerordentlich stabilen und deshalb auch durch Autoklavieren bei Temperaturen um 15 121°C sterilisierbaren Emulsion mit den Vorteilen einer guten Röntgenstrahlabsorption kombinieren, obwohl seit langem ein dringendes Bedürfnis für eine zufriedenstellende Lösung dieses Problems vorlag.

20 Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, verbesserte Röntgenkontrastmittelemlusionen auf der Basis organischer Jodverbindungen zu schaffen, die bei guter Verträglichkeit für den Patienten sowohl eine sehr gute Absorption von Röntgenstrahlen als auch eine ausgezeichnete Emulsionsstabilität aufweisen, so daß die Emulsionen eine gute Lagerstabilität besitzen und sich bei Temperaturen von 120 bis 121°C über einen ausreichend langen Zeitraum im Autoklaven sterilisieren lassen.

30 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine parenteral verabreichbare, hitzesterilisierbare O/W-Emulsion eines Röntgenkontrastmittels mit einer inneren Phase aus ein oder mehreren geeigneten öllöslichen organischen Jodverbindungen, insbesondere jodierten Fettsäureestern, gegebenenfalls zusam-

men mit ein oder mehreren hochraffinierten Glyceridölen, ein oder mehreren Emulgatoren sowie gegebenenfalls Coemulgatoren und einer äußeren Phase aus destilliertem Wasser mit Isotonisierungszusätzen, die gekennzeichnet ist durch einen Gehalt an einem physiologisch verträglichen Puffer aus Natronlauge und ein oder mehreren geeigneten anorganischen und/oder organischen Phosphaten.

Es wurde überraschend festgestellt, daß die erfindungsgemäße O/W-Emulsion durch einen geringen, aber definierten Zusatz des vorgeschlagenen physiologisch verträglichen Puffersystems eine ausgezeichnete Stabilität erhält, so daß sie etwa 15 bis 20 Minuten bei 121°C im Autoklaven sterilisiert werden kann, und daß nach dem Sterilisationsprozeß durch geeignete Wahl des Verhältnisses von Phosphatpuffer zu Natronlauge und der Gesamtmenge des Puffers eine geeignete mittlere Teilchengröße erreicht wird, ohne daß der Aufbau der Emulsion dabei merklich beeinträchtigt wird, und daß sie, unter Stickstoff abgefüllt, eine ausgezeichnete Lagerstabilität besitzt, wodurch die sichere Handhabung dieser Kontrastmittelemlusionen bei parenteralen Anwendungen wesentlich erleichtert wird. Gleichzeitig weist die erfindungsgemäße Röntgenkontrastmittelemlusion eine sehr gute Absorption von Röntgenstrahlen auf, so daß sie in der Röntgendiagnostik vorteilhaft eingesetzt werden kann.

Als jodhaltige Röntgenkontrastmittel können in der erfindungsgemäßen O/W-Emulsion allgemein an sich bekannte, im Handel befindliche, parenteral verabreichbare öllösliche organische Jodverbindungen eingesetzt werden, die bei der röntgenologischen Darstellung von Organen ausreichend starke positive Kontraste liefern. Vorzugsweise werden jodierte Fettsäureester, insbesondere Fettsäureglyceride, vor allem Fettsäuretriglyceride, eingesetzt, wie beispielsweise Fettsäureethylester von jodiertem Mohnöl, das unter dem Handels-

namen Lipiodol UF erhältlich ist, ferner jodiertes Sojaöl, Baumwollsaatöl, Erdnußöl, jodierte Fischöle u.dgl. Die jodierten Fettsäureester werden gewöhnlich in einer Menge von 5 bis 40 Gew.-%, bezogen auf die fertige Emulsion, eingesetzt.

Die erfindungsgemäße Emulsion kann gegebenenfalls auch ein oder mehrere nicht jodierte, hochraffinierte, im parenteralen Ernährungsbereich einsetzbare Glyceridöle enthalten, wie z.B. Sojaöl, Safloröl, mittelkettige Triglyceride u.dgl. Durch ihren Zusatz kann die Dichte der Öltröpfchen als innerer Phase in der Emulsion herabgesetzt und dadurch ein Sedimentieren behindert werden.

15 In der erfindungsgemäßen Emulsion sind ferner ein oder mehrere Emulgatoren enthalten, die die für einen parenteralen Einsatz erforderliche Reinheit aufweisen müssen. Solche Emulgatoren sind bekannt und im Handel erhältlich. Bevorzugt werden natürlich vorkommende Emulgatoren, insbesondere Lecithine, z.B. aus Sojabohnen, besonders bevorzugt Eilecithine, für den erfindungsgemäßen Zweck eingesetzt. Dabei können geeignete Verhältnisse der in den Lecithinen vorliegenden Phospholipidfraktionen durch an sich bekannte spezielle Refinierungs- und Fraktionierungsverfahren eingestellt werden.

25 Ganz besonders bevorzugt ist der Einsatz von Eilecithinen mit einem Phosphatidylcholingehalt > 75 % und einem Kephalingehalt < 15 %. Möglich ist auch der Einsatz von hochreinen Fraktionen von Sojalecithin.

30 Ferner kann die erfindungsgemäße Emulsion gegebenenfalls geeignete Coemulgatoren enthalten, wobei insbesondere die Alkalisalze langkettiger Fettsäuren, wie z.B. der Palmitinsäure, Ölsäure oder Stearinsäure, geeignet sind.

Die Mengen an Lecithinen liegen in der Regel im Bereich von 0,4 bis 35 g/l fertige erfindungsgemäße Emulsion, die Mengen an Coemulgatoren, z.B. von Alkalisalzen von Fettsäuren, im allgemeinen im Bereich von 0,2 bis 1 g/l fertige Emulsion.

5

Die äußere Phase der erfindungsgemäßen Emulsion enthält destilliertes Wasser bzw. hochgereinigtes Wasser von injizierbarer Qualität (aqua ad injectabilia) sowie Isotonisierungszusätze, mit deren Hilfe die äußere Phase der erfindungsgemäßen Emulsion isotonisch mit dem menschlichen Blut eingestellt wird. Als Isotonisierungszusätze eignen sich besonders physiologisch verträgliche Polyole, wie Glycerin, Sorbitol oder Xylit. Besonders bevorzugt wird Glycerin hierfür eingesetzt. Die Isotonisierungszusätze werden der Emulsion in den für die Isotonisierung notwendigen Mengen zugefügt, beispielsweise im Falle des Glycerins 25 g/l, bezogen auf die fertige Emulsion.

Die ausgezeichnete Hitze- und Lagerstabilität der Emulsion wird durch den erfindungsgemäß vorgeschlagenen Zusatz eines physiologisch verträglichen Puffers aus Natronlauge in einer zweckmäßigen Konzentration, z.B. eine 1 n Natronlauge, und ein oder mehreren geeigneten anorganischen und/oder organischen Phosphaten bewirkt. Die erfindungsgemäße Emulsion enthält als anorganisches Phosphat bevorzugt Dinatriumhydrogenphosphat. Als organische Phosphate kommen insbesondere physiologisch verträgliche organische Phosphorsäureester in Frage, die einem Hitzesterilisationsprozeß bei 121°C über einen Zeitraum von 15 bis 20 Min. ohne wesentliche Zersetzung unterworfen werden können. Gute Ergebnisse wurden hierbei insbesondere mit Glycerophosphaten erzielt, wie sie derzeit in handelsüblichen parenteralen Infusionslösungen eingesetzt werden. Diese stellen üblicherweise ein Gemisch von α - und β -Glycerophosphat dar, es können jedoch auch die einzelnen Unterfraktionen dieser Gemische eingesetzt werden.

Aus diesem Grunde enthält die erfindungsgemäße Emulsion als organische Phosphate bevorzugt Dinatriumglycerophosphate.

Es versteht sich, daß das vorgeschlagene Puffersystem aus 5 Natronlauge und Phosphat in einer für die erwünschte Wirkung ausreichenden Menge in der Emulsion vorliegen muß. Es wurde gefunden, daß die gewünschten Stabilitätswirkungen in der Emulsion eintreten, wenn die Emulsion 2 bis 10 mMol/l, vorzugsweise 3 bis 8 mMol/l anorganisches und/oder organisches Phosphat und 0,2 bis 5 mMol/l, vorzugsweise 0,5 bis 3 mMol/l Natronlauge, jeweils bezogen auf das Volumen der fertigen Emulsion, enthält. Entsprechende Versuche haben ergeben, daß man durch Variieren des Verhältnisses von Phosphatpuffer und Natronlauge sowie ihrer Gesamtmenge in 15 der Emulsion eine gewünschte mittlere Teilchengröße der inneren Phase gezielt einstellen kann, wobei das jeweilige Verhältnis und die Gesamtmenge des Puffersystems innerhalb der vorstehend angegebenen Grenzen empirisch ermittelt werden müssen.

20

Versuche haben gezeigt, daß ohne Beeinträchtigung der ausgezeichneten Hitze- und Lagerstabilität der erfindungsgemäßen Emulsion besonders gute Röntgenkontrastwirkungen mit solch einer Emulsion erzielt werden, wenn die jodierten Fettsäure- 25 estertröpfchen als innere Phase mit einem mittleren Durchmesser von mindestens 0,6 µm vorliegen. Eine erfindungsgemäße Emulsion, bei der die jodierten Fettsäureestertröpfchen als innere Phase mit einem mittleren Durchmesser im Bereich von 0,6 bis 4 µm vorliegen, ist bevorzugt. Eine Emulsion, bei 30 der die jodierten Fettsäureestertröpfchen einen mittleren Durchmesser im Bereich von 0,8 bis 3,0 µm aufweisen, wird besonders bevorzugt, und ganz besonders bevorzugt wird eine Emulsion mit jodierten Fettsäureestertröpfchen, die einen mittleren Durchmesser im Bereich von 0,8 bis 2,5 µm haben, 35 weil sie sich durch eine besonders gute Röntgenkontrastwirkung bei ausgezeichneter Hitze- und Lagerstabilität auszeichnet.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Emulsion erfolgt in der im Prinzip aus DE-PS 37 22 540 bekannten Weise, siehe insbesondere Spalte 13/14, wobei während des gesamten Herstellungsverfahrens und gegebenenfalls der anschließenden Lagerung der fertigen Emulsion dafür gesorgt wird, daß die Komponenten und erhaltenen Mischungen sowie die fertige Emulsion ständig unter Stickstoffatmosphäre gehalten werden. Die einzelnen Verfahrensschritte lassen sich kurz wie folgt beschreiben:

10

Es werden zunächst die benötigten Mengen an Lecithin unter ständigem Rühren in eine entsprechende Menge aqua ad injectabilia, das auf ca. 55 bis 60°C temperiert ist, eingegeben und danach die Mischung noch eine Zeitlang, z.B. 15 bis 20 15 Min., weitergerührt.

Parallel dazu werden entsprechende Mengen Glycerin und Natriumoleat unter ständigem Rühren in eine zweite entsprechende Menge aqua ad injectabilia, die ebenfalls auf 55 bis 60°C temperiert ist, eingegeben und gelöst. Die erhaltene 20 Lösung wird anschließend unter Stickstoffdruck durch ein geeignetes Membranfilter, beispielsweise mit einer Porengröße von 0,2 µm, filtriert und das Filtrat in die vorbereitete Wasser/Lecithin-Mischung gegeben, wobei die Temperatur weiterhin auf 55 bis 60°C gehalten wird.

25

Eine abgemessene geeignete Menge an jodierten Fettsäureestern, beispielsweise Fettsäureethylester von jodiertem Mohnöl, wird auf 50 bis 60°C erwärmt und durch ein Nylon-Membranfilter mit einer Porengröße von z.B. 0,2 µm filtriert 30 und das Filtrat direkt in die vorbereitete wäßrige Mischung aus Lecithin, Glycerin und Natriumoleat unter ständigem Rühren, beispielsweise unter Einsatz eines mechanischen Hochfrequenzgerätes (Ultra-Turrax) zusammen mit einem Rührwerk, gegeben, wobei sich eine Rohemulsion bildet. Nach vollständi-

ger Zugabe des jodierten Öles wird die gebildete Rohemulsion eine Zeitlang weiter emulgiert, um eine entsprechende Voremulsion zu erhalten. Dabei wird die gesamte Mischung ständig auf 55 bis 65°C gehalten und mit Stickstoff überlagert.

5

Die erhaltene Voremulsion wird in einem geschlossenen System in einem geeigneten 2-stufigen Homogenisator in einer ersten Stufe bei 400 bar und in einer zweiten Stufe bei 100 bar weiter emulgiert, wobei die Temperatur zwischen 50 und 60°C gehalten wird. Nach Durchführung der Hochdruck-Homogenisation wird die Emulsion in einen Lagertank überführt. Dort erfolgt dann die Verdünnung der Emulsion auf eine geeignete Konzentration unter Hinzufügung der geeigneten Mengen an Phosphatpuffer und Natronlauge. Dabei wird die Emulsion auf 15 ca. 10 bis 15°C abgekühlt. Danach erfolgt die Abfüllung der Emulsion unter Stickstoffschutzatmosphäre, an die sich dann die Hitzesterilisation im Rotationsautoklaven bei 121°C 15 Min. lang anschließt.

20 Die erfindungsgemäßen Emulsionen müssen nach dem Abfüllen vor Licht und Sauerstoffeinwirkung geschützt werden, weshalb die Abfüllung unter Stickstoff vorgenommen wird. Nach der Sterilisation werden die abgefüllten Emulsionsmengen bei +4 und bei 21°C gelagert. Nach einer Lagerungsfrist von 14 und 25 35 Tagen ergaben entsprechende Untersuchungen, daß sich die Emulsion in dieser Zeit nicht verändert hat.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele weiter erläutert.

30 Beispiel 1

Es wurde eine erfindungsgemäße O/W-Emulsion eines Röntgenkontrastmittels wie folgt hergestellt:

Zunächst wurden 231 ml destilliertes Wasser für Injektionszwecke in einen mit Stickstoff begasten Behälter gegeben

- 11 -

und auf 55 bis 60°C erwärmt und während der folgenden Verfahrensstufen auch auf dieser Temperatur gehalten. Das Wasser wurde so lange mit Stickstoff begast, bis der Sauerstoffgehalt unter 0,1 mg/l gesunken war. Danach wurden 5 unter Fortsetzung der Stickstoffbegasung 16 g Eilecithin E80 in ca. 2 Min. unter ständigem Rühren in das Wasser eingegeben und bei laufendem Hochfrequenzgerät (Ultra-Turrax) und Rührer zerkleinert und 15 Min. lang weitergerührt.

10 Parallel hierzu wurden 75 ml destilliertes Wasser für Injektionszwecke in einem zweiten, mit Stickstoff begasten Behälter auf eine Temperatur von 55 bis 60°C erwärmt und während der weiteren Verfahrensstufen auf dieser Temperatur gehalten. Das Wasser wurde wiederum so lange mit Stickstoff 15 begast, bis der Sauerstoffgehalt unter 0,1 mg/l gesunken war. Anschließend wurden 25 g Glycerin (100 %ig) und 0,3 g Natriumoleat zu dem Wasser zugegeben und langsam unter Rühren gelöst. Die erhaltene, 55 bis 60°C warme Lösung wurde unter Stickstoffdruck innerhalb von 10 Min. durch ein 20 0,2 µm-Membranfilter in die vorbereitete Wasser/Lecithin-Mischung gegeben.

200 g eines Fettsäureethylesters von jodiertem Mohnöl (Handelsbezeichnung: Lipiodol UF) wurden in einem Behälter unter 25 Stickstoffbegasung auf 50 bis 60°C erwärmt und durch ein Nylon-Membranfilter mit einer Porengröße von 0,2 µm innerhalb von 20 bis 25 Min. direkt in die vorbereitete wässrige Mischung aus Lecithin, Glycerin und Natriumoleat unter ständigem Rühren gegeben, wobei die Mischung gleichzeitig durch 30 ein mechanisches Hochfrequenzgerät (Ultra-Turrax) bei laufendem feinem Generator (G6) und grobem Generator (G2) behandelt wurde. Nach vollständiger Zugabe des Röntgenkontrastmittels wurde die gebildete Rohemulsion 25 Min. weiter emulgiert. Während der Herstellung der Rohemulsion wurde diese

- 12 -

auf eine Temperatur im Bereich von 55 bis 65°C gehalten und ständig mit Stickstoff überlagert.

Nach Abschalten des mechanischen Hochfrequenzgerätes wurde
5 die Rohemulsion unter leichtem Rühren durch ein Membranfilter mit einer durchschnittlichen Porengröße von 40 µm (Handelsbezeichnung HDC H 400) unter einem Stickstoffdruck von ca. 0,5 bar in einen für die Herstellung von Fettemulsionen geeigneten 2-stufigen Homogenisator (Gaulin-Zweistufen-Homo-
10 genisator) gegeben und dort in der ersten Stufe bei 400 bar und in der zweiten Stufe bei 100 bar homogenisiert. Der erforderliche Homogenisierdruck wurde mit heißem Destillat über einen By-Paß erreicht. Anschließend wurde auf die Emulsion umgeschaltet.

15

Während des Homogenisierens betrug die Temperatur ca. 60°C. Die gebildete Emulsion wurde in einen Lagertank gegeben, der mit Stickstoff überschichtet war. Hier ließ man die Emulsion unter gelegentlichem langsamem Umrühren ruhen.

20

Danach wurde die Emulsion noch 2 weiteren Homogenisierschritten unterworfen, wobei die Temperatur wiederum bei etwa 60°C gehalten wurde. Nach dem 4. Homogenisierschritt wurde die Emulsion so stark wie möglich abgekühlt und in eine
25 Vorlage gegeben, die 500 ml auf 12°C gekühltes, sauerstofffreies destilliertes Wasser und 0,89 g Dinatriumhydrogenphosphat x 2 H₂O enthielt. Während des Einlaufens der 4-fach homogenisierten Emulsion in die Vorlage wurde nicht weiter mit Stickstoff begast, sondern nur überschichtet. Unter
30 gelegentlichem langsamem Rühren wurde die Emulsion weiter auf 8 bis 9°C gekühlt. Nach Erreichen dieser Temperatur wurde der Rührer abgeschaltet.

- 13 -

Der pH-Wert der Emulsion wurde geprüft. Abweichungen vom vorgegebenen Sollwert (pH-Wert von 10,0 bis 10,2) wurden durch Zugabe von 2,2 ml 1 n Natronlauge korrigiert. Die erhaltene Emulsion wurde in einem Kühltank unter Stickstoff-
5 atmosphäre aufbewahrt und vor dem Abfüllen durch ein Membranfilter mit einer Porengröße von 2 bis 8 μm filtriert, wobei der Abfülldruck maximal 0,5 bar betrug. Die Abfüllung erfolgte unter Stickstoffschutzgas in Glasinfusionsflaschen (Güteklasse II), wobei während der Abfüllung mit Stickstoff
10 begast wurde, damit der Sauerstoffgehalt in den Glasflaschen weniger als 0,1 mg/l betrug. Nach dem Abfüllen wurden die Flaschen mit Hohlstopfen verschlossen und verbördelt.

Die erfindungsgemäßen Emulsionen müssen während der Herstellung und Lagerung vor Licht und Sauerstoffeinwirkung geschützt werden.
15

Die in die Glasinfusionsflaschen abgefüllte Emulsion wurde anschließend im Rotationsautoklaven bei 121°C 15 Min. lang
20 hitzesterilisiert. Vor der Sterilisation besaß die Emulsion einen pH-Wert von 10,0 und nach der Sterilisation einen pH-Wert von 7,1. Die Dichte der Emulsion betrug vor und nach der Sterilisation 1,046. Die Osmolalität der Emulsion betrug 278 mosm/l.

25 Die optische Prüfung ergab, daß die erhaltene Emulsion sowohl vor als auch nach der Sterilisation die üblichen Kriterien einer parenteral applizierbaren O/W-Emulsion erfüllte.

30 Ferner wurde die Teilchengrößenverteilung in der Emulsion vor der Sterilisation durch dynamische Lichtstreuung (Autosizer 2c, Firma Malvern) und nach der Sterilisation mit Hilfe des Coulter-Verfahrens bestimmt. Diese Messungen wurden
35 mit einem Meßgerät "Elzone" der Firma Particle Data durchgeführt. Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

14

Tabelle 1

Teilchengrößen- verteilung (in %)	vor der Sterilisation	nach der Sterilisation
>0,6 µm	--	92,5
5 >1,0 µm	--	63,41
>1,5 µm	--	30,61
>5,0 µm	--	0,000
mittl. Teilchengröße (Autosizer 2c)	280,7 nm	--
10 Zeta-Potential	-36,18 mV	

Nach der Sterilisation wurde die abgefüllte Emulsion vor Licht geschützt bei +4° und 21°C gelagert. Stichproben ergaben, daß die Emulsion nach einer Lagerzeit von 14 und 35 Tagen unverändert in Ordnung war und daß die teilweise sedimentierten Tröpfchen unverändert redispergiert werden konnten durch leichtes Schütteln der Flaschen.

Beispiele 2 bis 9

Es wurden weitere O/W-Emulsionen eines Röntgenkontrastmittels in der in Beispiel 1 ausführlich beschriebenen Weise hergestellt, die die nachfolgend beschriebene Zusammensetzung haben und sich lediglich in der weiter unten angegebenen Art und Menge des Puffersystems unterscheiden. Zu Vergleichszwecken wurde als Beispiel 2 eine Emulsion ohne Puffersystem hergestellt, die selbstverständlich nicht hitze-sterilisierbar war, und ihre Teilchengrößenverteilung in nicht sterilisiertem Zustand ermittelt, während bei den Emulsionen der Beispiele 3 bis 9 nach der Sterilisation im Rotationsautoklaven 15 Min. bei 121°C die Teilchengrößenverteilung gemessen wurde.

Die in den Beispielen 2 bis 9 beschriebenen Emulsionen hatten folgende Zusammensetzung pro 1000 ml:

	16	g Eilecithin E 80
	25	g Glycerin (100 %ig)
35	0,3	g Natriumoleat
	193,5	g Fettsäureethylester von jodiertem Mohnöl (Lipiodol UF)
	820	ml dest. Wasser

Zu den Emulsionen dieser Zusammensetzung wurden nach dem 4. Homogenisierschritt und der darauf erfolgten Abkühlung der Emulsionen auf ca. 12°C folgende Puffersysteme in den angegebenen Mengen zugegeben:

5 Beispiel 2: kein Puffersystem

Beispiel 3: 5 mMol/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ + 0,68 mMol/l NaOH

Beispiel 4: 5 mMol/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ + 1,2 mMol/l NaOH

Beispiel 5: 5 mMol/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ + 1,5 mMol/l NaOH

Beispiel 6: 5 mMol/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ + 2,2 mMol/l NaOH

10 Beispiel 7: 5 mMol/l Natriumglycerophosphat + 1,1 mMol/l NaOH

Beispiel 8: 5 mMol/l Natriumglycerophosphat +
1,38 mMol/l NaOH

Beispiel 9: 5 mMol/l Natriumglycerophosphat +
2,13 mMol/l NaOH.

15

Die erhaltenen Emulsionen erwiesen sich bei der optischen Prüfung sämtlich als in Ordnung. In der nachfolgenden tabellarischen Zusammenstellung (Tabelle 2) sind die pH-Werte vor und nach der Sterilisation (Beispiel 2 nur vor der
20 Sterilisation) und die Teilchengrößenverteilung, gemessen nach dem Coulter-Verfahren, für die Emulsion des Beispiels 2 im unsterilen Zustand und für die Emulsionen der Beispiele 3 bis 9 nach erfolgter Zugabe des jeweiligen Puffers und der Sterilisation sowie als Maß für die Stabilisierung der
25 Emulsionen das jeweilige Zeta-Potential angegeben.

Die Ergebnisse der Tabelle 2 zeigen sehr deutlich, wie sich die Teilchengrößenverteilung bei sonst gleichen Herstellungsbedingungen nach Zugabe des Puffersystems und nachfolgender
30 Sterilisation bei 121°C von kleineren Teilchen (siehe Beispiel 2) nach größeren Teilchen (siehe Beispiele 3 bis 9) sehr deutlich verschiebt. Das Zeta-Potential zeigt an, daß das jeweils zugesetzte Puffersystem die gewünschte Wirkung hatte.

Tabelle 2

Beispiel Nr.	pH-Wert		Zeta-Potential (mV)	Teilchengrößenverteilung (%)			
	vor Sterilisation	nach Emulsion gebrochen		>0,6 µm	>1,0 µm	>1,5 µm	>5,0 µm
2 (ohne Puffer)	7,58	7,58	-39,44	20,6	0,15	0,024	0,000 ⁺
3*	8,5	6,84	--	85,8	25,95	1,43	0,000
4*	9,0	7,00	-29,38	--	10,72	0,038	0,000
5*	9,5	7,05	--	--	16,71	0,709	0,000
6*	10,0	7,18	-33,48	51,38	0,296	0,013	0,000
7**	9,0	6,73	--	--	42,24	13,78	0,000
8**	9,5	6,80	--	--	55,21	18,65	0,000
9**	10,0	6,93	-34,2	69,56	3,86	0,012	0,000

⁺ Durchschnittliche Teilchengröße gemessen über dynamische Lichtstreuung (Autosizer 2c, Firma Malvern) 264 nm

* Puffersystem: Na₂HPO₄ + NaOH

** Puffersystem: Natriumglycerophosphat + NaOH

Patentansprüche

1. Parenteral verabreichbare, hitzesterilisierbare O/W-Emulsion eines Röntgenkontrastmittels mit einer inneren Phase aus ein oder mehreren geeigneten öllöslichen organischen Jodverbindungen, insbesondere jodierten Fettsäureestern, gegebenenfalls zusammen mit ein oder mehreren hochraffinierten Glyceridölen, ein oder mehreren Emulgatoren sowie gegebenenfalls Coemulgatoren und einer äußeren Phase aus destilliertem Wasser mit Isotonisierungszusätzen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem physiologisch verträglichen Puffer aus Natronlauge und ein oder mehreren geeigneten anorganischen und/oder organischen Phosphaten.
5
2. Emulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als anorganisches Phosphat Dinatriumhydrogenphosphat enthält.
15
3. Emulsion nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als organische Phosphate Dinatriumglycerophosphate enthält.
20
4. Emulsion nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie 3 bis 8 mMol/l anorganisches und/oder organisches Phosphat und 0,5 bis 3 mMol/l Natronlauge, jeweils bezogen auf das Volumen der fertigen Emulsion, enthält.
25
5. Emulsion nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die jodierten Fettsäureestertröpfchen als innere Phase mit einem mittleren Durchmesser im Bereich von 0,6 bis 4,0 µm vorliegen.
30

6. Emulsion nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die jodierten Fettsäureestertröpfchen einen mittleren Durchmesser im Bereich von 0,8 bis 3,0 μm aufweisen.
- 5 7. Emulsion nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die jodierten Fettsäureestertröpfchen einen mittleren Durchmesser im Bereich von 0,8 bis 2,5 μm aufweisen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/00794

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl.: ⁵ A61K 49/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl.: ⁵ A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J.COMPUT.ASSIST. TOMOGR., vol.3, no.1, 1979, NEW YORK, USA, pages 25-31; VERMESS ET AL.: "DEVELOPMENT AND EXPERIMENTAL EVALUATION OF A CONTRAST MEDIUM FOR COMPUTED TOMOGRAPHIC EXAMINATION OF THE LIVER AND SPLEEN" cited in the application, see page 25, abstract, paragraph 4	1-7
A	EP, A 0 294 534 (KABIVITRUM AB) 14 December 1988 cited in the application, see column 6, line 21 - column 7, line 19, see column 8, line 16 - line 21; claims 1-11	1-7
A	EP, A, 0 298 293 (FRESENIUS AG) 11 January 1989 cited in the application see the whole document	1-7
A	FILE SERVER STN KARLSRUHE, FILE BIOSIS abstract no. 85:397216 & Biological Abstracts 80:67208 & J.FOOD Sci., vol. 50, no. 4, 1985, pages 1017-1020, see abstract	1-7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
3 July 1992 (03.07.92)	21 July 1992 (21.07.92)	
Name and mailing address of the ISA/ EUROPEAN PATENT OFFICE	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/00794

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR, A, 2 435 253 (NYEGAARD AND CO. A/S) 4 April 1980, see page 10, line 27 - page 11, line 38 -----	1-7

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9200794
SA 58271

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 14/07/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0294534	14-12-88	AU-B- 612654	18-07-91
		JP-A- 1056623	03-03-89
		US-A- 4917880	17-04-90
-----	-----	-----	-----
EP-A- 0298293	11-01-89	DE-A- 3722540	19-01-89
-----	-----	-----	-----
FR-A- 2435253	04-04-80	AU-A- 4861579	07-02-80
		BE-A- 877443	03-01-80
		CH-A- 649469	31-05-85
		DE-A, C 2926850	06-03-80
		GB-A, B 2031405	23-04-80
		NL-A- 7905166	08-01-80
		SE-B- 445971	04-08-86
		US-A- 4278654	14-07-81
		US-A- 4396597	02-08-83
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 92/00794

<p>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶</p> <p>Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC</p> <p>Int.Kl. 5 A61K49/04</p>																
<p>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</p> <p style="text-align: center;">Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Klassifikationssystem</td> <td style="width: 70%;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td>Int.Kl. 5</td> <td>A61K</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸</p>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int.Kl. 5	A61K										
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole															
Int.Kl. 5	A61K															
<p>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Art.^o</th> <th style="width: 70%;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²</th> <th style="width: 20%;">Betr. Anspruch Nr.¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td> <p>J. COMPUT. ASSIST. TOMOGR. Bd. 3, Nr. 1, 1979, NEW YORK, USA Seiten 25 - 31; VERMESS ET AL: 'DEVELOPMENT AND EXPERIMENTAL EVALUATION OF A CONTRAST MEDIUM FOR COMPUTED TOMOGRAPHIC EXAMINATION OF THE LIVER AND SPLEEN' in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 25, Zusammenfassung, Absatz 4</p> <p style="text-align: center;">---</p> </td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td> <p>EP,A,0 294 534 (KABIVITRUM AB) 14. Dezember 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 6, Zeile 21 - Spalte 7, Zeile 19 siehe Spalte 8, Zeile 16 - Zeile 21; Ansprüche 1-11</p> <p style="text-align: center;">---</p> </td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td> <p>EP,A,0 298 293 (FRESENIUS AG) 11. Januar 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">---</p> </td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </td> <td style="width: 50%;"> <p style="text-align: center;">-/-</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </td> </tr> </table>			Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³	A	<p>J. COMPUT. ASSIST. TOMOGR. Bd. 3, Nr. 1, 1979, NEW YORK, USA Seiten 25 - 31; VERMESS ET AL: 'DEVELOPMENT AND EXPERIMENTAL EVALUATION OF A CONTRAST MEDIUM FOR COMPUTED TOMOGRAPHIC EXAMINATION OF THE LIVER AND SPLEEN' in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 25, Zusammenfassung, Absatz 4</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7	A	<p>EP,A,0 294 534 (KABIVITRUM AB) 14. Dezember 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 6, Zeile 21 - Spalte 7, Zeile 19 siehe Spalte 8, Zeile 16 - Zeile 21; Ansprüche 1-11</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7	A	<p>EP,A,0 298 293 (FRESENIUS AG) 11. Januar 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7	<p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>	<p style="text-align: center;">-/-</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³														
A	<p>J. COMPUT. ASSIST. TOMOGR. Bd. 3, Nr. 1, 1979, NEW YORK, USA Seiten 25 - 31; VERMESS ET AL: 'DEVELOPMENT AND EXPERIMENTAL EVALUATION OF A CONTRAST MEDIUM FOR COMPUTED TOMOGRAPHIC EXAMINATION OF THE LIVER AND SPLEEN' in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 25, Zusammenfassung, Absatz 4</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7														
A	<p>EP,A,0 294 534 (KABIVITRUM AB) 14. Dezember 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 6, Zeile 21 - Spalte 7, Zeile 19 siehe Spalte 8, Zeile 16 - Zeile 21; Ansprüche 1-11</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7														
A	<p>EP,A,0 298 293 (FRESENIUS AG) 11. Januar 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7														
<p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>	<p style="text-align: center;">-/-</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>															
<p>IV. BESCHEINIGUNG</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <p>Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</p> <p style="text-align: center;">03. JULI 1992</p> </td> <td style="width: 50%;"> <p>Absenddatum des internationalen Recherchenberichts</p> <p style="text-align: center;">21. 07. 92</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>Internationale Recherchenbehörde</p> <p style="text-align: center;">EUROPAISCHES PATENTAMT</p> </td> <td> <p>Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten</p> <p style="text-align: center;">SITCH W.D.C. <i>W.D.C. Sitch</i></p> </td> </tr> </table>			<p>Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</p> <p style="text-align: center;">03. JULI 1992</p>	<p>Absenddatum des internationalen Recherchenberichts</p> <p style="text-align: center;">21. 07. 92</p>	<p>Internationale Recherchenbehörde</p> <p style="text-align: center;">EUROPAISCHES PATENTAMT</p>	<p>Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten</p> <p style="text-align: center;">SITCH W.D.C. <i>W.D.C. Sitch</i></p>										
<p>Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</p> <p style="text-align: center;">03. JULI 1992</p>	<p>Absenddatum des internationalen Recherchenberichts</p> <p style="text-align: center;">21. 07. 92</p>															
<p>Internationale Recherchenbehörde</p> <p style="text-align: center;">EUROPAISCHES PATENTAMT</p>	<p>Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten</p> <p style="text-align: center;">SITCH W.D.C. <i>W.D.C. Sitch</i></p>															

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FILE SERVER STN KARLSRUHE, FILE BIOSIS Zusammenfassung Nr. 85:397216 & Biological Abstracts 80:67208 & J.Food Sci., Bd. 50, Nr. 4. 1985. Seiten 1017-1020 siehe Zusammenfassung ---	1-7
A	FR,A,2 435 253 (NYEGAARD AND CO. A/S) 4. April 1980 siehe Seite 10, Zeile 27 - Seite 11, Zeile 38 ---	1-7

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9200794
 SA 58271

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

03/07/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0294534	14-12-88	AU-B- 612654	18-07-91
		JP-A- 1056623	03-03-89
		US-A- 4917880	17-04-90

EP-A-0298293	11-01-89	DE-A- 3722540	19-01-89

FR-A-2435253	04-04-80	AU-A- 4861579	07-02-80
		BE-A- 877443	03-01-80
		CH-A- 649469	31-05-85
		DE-A, C 2926850	06-03-80
		GB-A, B 2031405	23-04-80
		NL-A- 7905166	08-01-80
		SE-B- 445971	04-08-86
		US-A- 4278654	14-07-81
US-A- 4396597	02-08-83		

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82