

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

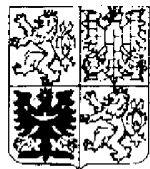
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2348-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27. 01. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.01.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19604095**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(86) PCT číslo: **PCT/DE97/00170**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/26862**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/08
A 61 K 49/00

(71) Přihlášovatel:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin,
DE;

(72) Původce:

Speck Ulrich, Berlin, DE;
Schuhmann-Giampieri Gabriele, Berlin, DE;
Muschick Peter, Ladeburg, DE;
Krause Werner, Berlin, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš Dr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Zdokonalené koncentrované injekční
a infusní roztoky pro intravazální použití**

(57) Anotace:

Přísady ke koncentrovaným injekčním a infusním roztokům, zabrahující akutní nebo zpožděné reakce z přecitlivělosti, jakož i injekční a infusní roztoky tyto přísady obsahující.

CZ 2348-98 A3

Pro některá terapeutická a diagnostická lékařská použití se intravasálně aplikují větší objemy koncentrovaných, a/nebo viskózních, roztoků. Příkladem jsou především infuze pro podávání větších množství výživných látek, osmoticky nebo koloidně osmoticky účinných látek a kontrastních prostředků. Typicky se u těchto roztoků aplikuje 0,5 až 20 ml/kg tělesné hmotnosti, roztoky obsahují celkem 10 nebo více procent hmotnostních účinných a pomocných látek a jsou často viskóznější než krev. Částečně se také jedná o méně koncentrované, nízko dávkované emulze, suspenze, nebo přípravky komplexní struktury, jako jsou micely nebo liposomy. Roztoky dříve vyvolávaly řadu rozličných vedlejších účinků, z nichž byly v popředí akutní reakce. Takové účinky se týkaly přímých metabolických nebo toxických efektů podávaných látek, částečně se účinky týkaly mimořádně vysoké a nefyziologické osmolality roztoků, nefyziologických a škodlivých rozpouštědel, stabilizátorů a pufrů. Kromě toho se vyskytovaly akutní alergické, nebo alergiím podobné jevy.

Mezitím byla většina těchto nežádoucích účinků ve své podstatě poznána a odstraněna lepšími účinnými látkami a přípravky. Tím se zcela podstatně snížila četnost a závažnost vedlejších účinků.

Výzkumy posledních let však ukázaly, že dříve často řídký, v každém případě však méně nápadný, typ vedlejších účinků stále více přitahuje pozornost a působí problémy. Při tom jde o alergie podobné, nebo jiné méně na dávce závislé, často nevysvětlitelné, ihned nebo zpožděně (t.j. v hodinách až dnech) po podání se vyskytující reakce z precitlivělosti, které se projevují zrudnutím pokožky, kopřivkou, vyrážkou, otoky, zduřením sliznic a jinými příznaky a které se mohou - avšak ojediněle - stupňovat až k těžkým dýchacím potížím a stavům šoku.

Úkolem vynálezu jsou tedy přísady k vysoce koncentrovaným a/nebo viskózním roztokům, jakož i k přípravkům, obsahujícím mikročástice, pro intravasální aplikaci, které zabráňují akutním, nebo zpožděným reakcím z precitlivělosti, nebo které snižují jejich četnost a intenzitu. Dále se popisuje použití přísad k roztokům účinných látek za účelem zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z precitlivělosti.

Stavem techniky jsou přísady k injekčním a infusním roztokům. Používají se elektrolyty, cukry a cukerné alkoholy, jako například manit, pro přizpůsobení osmolality hypotonních roztoků účinných látek osmolalitě krve. Výjimečně se elektrolyty přidávají k roztokům účinných látek též tehdy, když se tím osmolalita zvýší nad osmolalitu krve (VO 90/11094). Účelem těchto přísad je zlepšení místní snášenlivosti při styku dotyčných roztoků účinných látek s cévami a tkáněmi, zejména v srdci. Dále se používají stabilizátory

a pufrů. K rentgenovým kontrastním prostředkům se před použitím částečně přidává heparin a jiné látky, snižující srážlivost, aby se zajistila zvýšená ochrana před srážením při zpětném toku krve do katetrů a stříkaček před tím naplněných kontrastním prostředkem [Jackson, D.M.A.

a P.Dawson: *Current usage of contrast agents, anticoagulant and antiplatelet drugs in angiography and angioplasty in the U.K.*, *Clinical Radiology* 50, 699-704 (1995); Miller, D.L.: *Heparin in angiography, Current patterns of use, Radiology*, 172, 1007-1011 (1989, WO 94/14478]. Tyto směsi se používají především při podávání do artérií nebo k rentgenologickému zobrazení cév, kde jde o lokální a nesystemické ochranné působení prostředků proti srážení s ohledem na tvorbu trombů. Přísada lokálních anestetik k rentgenovým kontrastním prostředkům ke zmírnění bolesti je překonána vývojem nových méně silných hypertonních přípravků. Používají se, nebo se doporučují, vasodilatátory, prostacykliny, močovina a jiné látky pro zlepšení mikrocirkulace nebo pro zesílení působení kontrastních prostředků (DE 4 135 193, DE 4 446 694).

Konečně se k roztokům kontrastních prostředků příležitostně přidávají terapeuticky účinné látky, nebo přípravky, aby se zviditelnilo jejich rozptýlení ve tkáních, nebo jejich proudění v krevním řečišti. K ředění léčiv se používaly infusní roztoky. Jako přísady k rentgenovým kontrastním prostředkům jsou již dosud použitelné Na_2CaEDTA (jako stabilizátor, avšak jen do asi 2 mmolární přísady), citrát sodný a tris(hydroxymethyl)-methyamin ("tris")/HCl (jako pufr, v rozmezí od 10 až 20 mmol) a anorganické a organické zásady, včetně basických aminokyselin (jako protiiont pro kyseliny v kontrastních prostředcích). Snahy v uplynulých 30 letech se spíše zaměřily na snížení těchto přísad, aby se odstranily případné nežádoucí fyziologické účinky. Přidávaly se fyziologické anorganické ionty pro přizpůsobení prostředí

elektrolytu a papaverin a prostacykliny pro zlepšení znázorňování cév, lokální anestetika pro zmírnění bolesti a močovina pro zdokonalení zobrazení ledvin a močových cest rentgenovými kontrastními prostředky. Přehled mezi jinými publikovali S.H.Kim, H.K.Lee a M.C.Han: "*Incompatibility of water-soluble contrast media a intravascular pharmacologic agents*", *an invitro study, Investigative Radiology* 27, 45-49, (1992). Nízká asociace molekul rentgenových kontrastních prostředků v podávaném roztoku se hodnotila jako nedostatek, protože vedla k nefyziologickému zvýšení osmolality.

Úkol, který se má zde řešit, nabyl na významu teprve v posledních létech. Prvé publikace o systematickém výzkumu zpožděných reakcí z přecitlivělosti po podání kontrastních prostředků pocházejí z prostředka 80 let. Četnost těchto reakcí se spíše zvýšila se zlepšením akutní snášenlivosti modernějších přípravků. Je nápadné, že novější neiontové rentgenové kontrastní přípravky vyvolávají též nižší akutní vedlejší účinky, podobné alergiím, než dříve používané silně hypertonní iontové kontrastní prostředky. Tím je překvapivější a nepochopitelnější nárůst četnosti opožděných reakcí z přecitlivělosti, který vedl ke stoupajícímu počtu publikací a ke značnému znepokojení uživatelů. Pod zpožděnými vedlejšími účinky se rozumí takové vedlejší účinky, které se projeví teprve za hodinu nebo za více hodin po podání dotyčného prostředku. Zatím neexistuje žádná konečná hypotéza o příčině a mechanismu vzniku zpožděných reakcí. Navíc není jasné, zda některé z akutních vedlejších účinků nejsou vyvolávány podobným mechanismem, jako reakce zpožděné.

Podstata vynálezu

Úkolem vynálezu je proto poskytnout přísady ke kontrastním prostředkům, které podstatně zmírňují akutní, nebo zpožděné reakce z přecitlivělosti, nebo je dokonce zcela odstraňují.

Zmírnění a odstranění zpožděných reakcí z přecitlivělosti se dosahuje přísadou fyzikálně nebo farmakologicky působících látek k jinak zcela nezměněným infusním a injekčním roztokům. Vlastní účinné složky roztoků, například kontrastní látky, nebo struktury, nejsou změněny.

Jako vhodné přísady se ukázaly tři skupiny látek:

- a) Látky, které snižují vlastní asociaci molekuly účinné látky nebo účinných složek ve vysoce koncentrovaných infusních roztocích

Do této třídy látek patří fyziologicky snesitelné elektrolyty, jako je NaCl, $MgCl_2$, octan sodný, meglumínchlorid, $Na_2CaEDTA$, atd.; vhodné jsou též aminokyseliny, jako je například glycin, leucin, asparagin a kyselina asparagová, fenylalanin, tryptofan a jejich neutrální fyziologicky snášenlivé soli a amidy. Uvedenou funkci mohou plnit pufrý jako je například tris/HCl, citrát sodný, nebo neutrální látky, jako je například močovina. Koncentrace přísad za účelem deasociace molekuly účinné látky se volí tak, aby se projevil zřetelný účinek, aniž by však osmolalita roztoků dosáhla fyziologicky velmi problematických hodnot (například 3 000 mosm/kg H_2O) a aniž by se dosáhlo toxikologicky škodlivých koncentrací nebo dávek přísad, nebo aby viskozita roztoku sama vysokou koncentrací přísad opět podstatně stoupla.

Takový deasociující účinek se pozná například měřitelným snížením viskozity roztoku přes přísadu jedné nebo více látek (t.j. přes zvýšení celkové koncentrace roztoku).

Zvláště vhodné koncentrace přísad se pohybují v oblasti od 1 mmolární do asi 2 000 mmolární, výhodná je oblast od 5 mmolární do 1 000 mmolární. Bez povšimnutí zůstávají látky, použitelné k pufrování a stabilizaci rentgenových kontrastních prostředků, v oblasti koncentrací až do asi 30 mmolární. Entasociující působení přísad je možné zachytit buď pomocí měření viskozity roztoků, pomocí měření osmolality, nebo jinými známými fyzikálními měřicími způsoby.

b) Látky, které zvyšují osmolalitu roztoků účinných látek.

V tomto případě nejde o přizpůsobení hypotonních roztoků osmolalitě krve, nýbrž o vědomé zvýšení osmolality infusních a injekčních roztoků nad isotonii. Též není účelem přísad, aby samy rozvíjely farmakologické působení, je však jejich účelem jimi samými zásobit tělo. Tak per se nejsou například míněny koncentrované hypertonní roztoky živných látek za účelem přivádění živin, roztoky elektrolytů za účelem přivodu elektrolytů, nebo roztoky manitu za účelem vyvolání osmotické diurese. Tyto roztoky se používají ve vysoce koncentrované formě jen proto, aby se při podávání ušetřil objem. Snižování, nebo potlačení akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti se naproti tomu dosahuje přísadou osmoticky aktivních, fyziologicky přijatelných látek k o sobě požadovaným isotonním infusním nebo injekčním roztokům s přihlédnutím k určité, o sobě nežádoucí hypertonii. Vhodnými přísadami v tomto smyslu jsou fyziologicky přijatelné anorganické

nebo organické soli, jako je například NaCl, octan sodný, ethanolaminacetát, soli aminokyselin, cukry, jako například glukosa, galaktosa, ribosa, jakož i alkoholy, jako například propandiol, glycerol a mannit. Výhodné jsou přísady s nízkou molekulovou hmotností, s vysokým objemem rozptýlení a s rychlou metabolickou clearancí. Méně výhodné jsou látky, případně dávkování, které jsou silně účinné osmodiureticky. Aby svůj úkol splňovaly, mají uvedené přísady zvyšovat osmolalitu infusních nebo injekčních roztoků o nejméně 50 mosm/kg vody nad osmolalitu krve. Výhodné je zvýšení osmolality infusních, případně injekčních roztoků v souhrnu o nejméně 100 mosm/kg vody, v případě chloridu sodného o nejméně 160 mosm/kg vody na 400 až 1500 mosm/kg vody. Řada přísad, navrhovaných ke zvýšení osmolality se též v minulosti přidávala do infusních, případně injekčních roztoků. Přísady však při tom probíhaly jen k dosažení isotonie roztoků, nebo se přísady volily v koncentracích, které postačovaly k docílení požadovaných farmakologických efektů, aniž by se při tom zbytečně zvyšovala osmolalita roztoků. Právě vývoj kontrastních prostředků v uplynulých desetiletích měl za cíl snížení osmolality až k isotonii. Zvýšení osmolality v oblasti hypertonií pomocí jinak neúčinných látek za účelem zlepšení snášenlivosti je nové.

c) Látky s účinností na imunologické pochody.

Jako zvláště vhodné se ukázaly takové látky, které ovlivňují systém komplementů a aktivaci systému srážení. Různé látky a třídy látek, v tomto smyslu účinné, popsal například Asghar, *S.S. Pharmacological Reviews* 36, 223-244, (1984). Použití těchto látek však nemá probíhat ve smyslu systemické nebo lokální profylaxe nebo terapie.

Lokálního efektu se dosáhne během pochodů směšování a ředění při a po infuzi nebo injekci koncentrovaných roztoků účinných látek. Jen během této doby a jen během procesu ředění jsou k dispozici lokálně dostačující koncentrace, které zabrání vyvolání reakcí z přecitlivělosti. Dávky látek brzdících systém komplementů, podávané s roztoky účinných látek jsou obecně nedostačující k tomu, aby se dosáhly déle trvající a/nebo generalizované ochranné nebo terapeutické efekty. Naopak, přímé přidání látek k infuzním nebo injekčním roztokům umožňuje volit tak nízké koncentrace a podávání časově tak omezit, že nedojde k jinak u pacientů často nežádoucímu ovlivnění imunitní obrany nebo fyziologických pochodů srážení. Příkladem vhodných přísad jsou heparin, kyselina epsilon-aminokapronová, lysin, arginin, ornithin, cystein, homocystein, peptidy (například tryptofan-tyrosin, glutathion), polylisin, kyselina polyinosinová, suramin, chlorpromazin a mesoporfyrin. Z nich se již některé v minulosti používaly jako přísady, nebo součásti rentgenových kontrastních prostředků. Tak je známo, že je možné k rentgenovým kontrastním prostředkům pro zobrazení krevních cest pomocí katetru přidávat heparin, aby se zabránilo srážení krve, která se případně vrací do katetrů nebo stříkaček. Použití je smysluplné jen tehdy, když nastávají větší přestávky mezi jednotlivými injekcemi. Při intravenosním podávání se o přísadě, bránící srážení, dosud nediskutovalo, protože se zpětnému proudění krve do hadiček a stříkaček zabraňuje jinak. Nutnost této přísady je i v samotné angiografii sporná. Jako součásti rentgenových kontrastních prostředků se rovněž používají a doporučují též aminokyseliny. Jde při tom o basické aminokyseliny, které našly použití v jodových rentgenových kontrastních prostředcích jako protiiont. Ojediněle se používají

místo více používaných kationtů, jako je Na^+ nebo meglumin⁺. Pro lysinovou sůl kyseliny amidotrizoové byla též popsána lepší snášenlivost proti jiným solím. To se však nevztahuje na zpožděné reakce z přecitlivělosti.

Koncentrace dotyčných přísad v infusních a injekčních roztocích se mohou volit tak nízké, že se nedostaví systémické efekty, které jsou pro ochranné působení rozhodující málo, nebo vůbec ne. Příklady jsou tyto:

Heparin	0,1-50 IE/ml
Kyselina epsilon-aminokapronová	0,01-20 mg/ml
Lysin HCl	0,1-100 mg/ml
Polylysin	0,01-10 mg/ml
Mesoporfyrin	0,01-2 mg/ml
Glutathion	0,1-50 mg/ml

Zvláště zajímavá je možnost dosáhnout různých efektů současně jednou a toutéž přísadou. Tak tris/HCl působí současně deasociačně, zvyšuje osmolalitu a pufruje infusní roztoky v požadované oblasti. Pomocí kyseliny epsilon-aminokapronové se rovněž, jako s ostatními aminokyselinami, současně docilují četné dříve uvedené žádoucí účinky. Tím se zabrání, aby se infusní nebo injekční roztoky svým složením staly příliš komplexními. Rovněž jsou výhodné takové přísady, které mohou zabránit nejen zpožděným reakcím z přecitlivělosti, nýbrž v infusních nebo injekčních roztocích vykonávají jiné užitečné funkce; tak se může uvést snížení viskozity, stabilizace roztoků, pufrování a určité žádoucí dodatečné farmakologické efekty. Značná výhoda přísad podle vynálezu spočívá v tom, že ve většině případů není nutné žádné další ošetření pacientů. Přísady, podávané s infusními nebo injekčními roztoky, působí ihned a současně s injekcí,

a to i při jednorázové dávce. Ochranné působení se docíluje při znatelně nižší celkové dávce přísad, než by bylo nutné při oddělené profylaxi nebo terapii reakcí z přecitlivělosti. Četné z přísad, účinných v kombinaci s infusními nebo injekčními roztoky jsou při odděleném podávání dalekosáhle inertní, samy však nevykonávají žádné významné působení na imunitní systém, nýbrž pouze snižují nežádoucí působení koncentrovaných infusních nebo injekčních roztoků. Výše popsané přísady vyvolávají snížení aktivace imunitního systému na různé látky a snížení nežádoucích farmakologických efektů. Dochází ke sníženému přijímání vlastní účinné látky infusních nebo injekčních roztoků v imunologicky významných buňkách a tkáních. Konečně se co do četnosti a rozsahu snižují výše popsané akutní a zpoždění reakce z přecitlivělosti a zlepšuje se celková snášenlivost.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady formulací mají vynález osvětlit, aniž by jej tím omezovaly.

Příklad 1

59,803 g Iotrolanu a 0,050 g Na_2CaEDTA a 0,040 g NaHCO_3 a 0,876 g NaCl se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 100 ml při 20° C. Hotový roztok se autoklávoval v pevně uzavřené infusní láhvi po 20 minut při 121° C. Osmolalita roztoku při 37° C činila 644 mosm/kg H_2O , hustota 1,319 g/ml a viskozita 6,15 mPas vždy při 37° C.

Příklad 2

59,803 g Iotrolanu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,040 g NaHCO_3 a 2,250 g glycinu se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 100 ml při 20° C. Hotový roztok se autoklávoval v pevně uzavřené infusní láhvi po 20 minut při 121° C. Osmolalita roztoku při 37° C činila 724 mosm/kg H_2O , hustota 1,327 g/ml a viskozita 6,96 mPas vždy při 37° C.

Příklad 3a)

59,803 g Iotrolanu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,040 g NaHCO_3 a 1,800 g močoviny se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 100 ml při 20° C. Hotový roztok se sterilizačně přefiltroval a za sterilních podmínek se naplnil do infusních lahví a sterilně se uzavřel. Hodnoty při 37° C činily pro osmolalitu roztoku 608 mosm/kg H_2O , pro hustotu 1,319 g/ml a pro viskozitu 6,16 mPas.

Příklad 3b)

59,803 g Iotrolanu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,040 g NaHCO_3 a 15,600 g močoviny se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 100 ml při 20° C. Hotový roztok se autoklávoval v pevně uzavřené infusní láhvi po 20 minut při 121° C. Hodnoty při 37° C činily pro osmolalitu roztoku 3 140 mosm/kg H_2O , pro hustotu 1,325 g/ml a pro viskozitu 5,35 mPas.

Příklad 4

59,803 g Iotrolanu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,121 g tris

se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 95 ml při 20° C. Hodnota pH se nastavila na 7,2 pomocí 1n HCl. Doplnilo se na 100 ml. Hotový roztok se autoklávoval v pevně uzavřené infusní láhvi po 20 minut při 121° C. Hodnoty při 37° C činily pro osmolalitu roztoku 278 mosm/kg H₂O, pro hustotu 1,308 g/ml a pro viskozitu 5,69 mPas.

Příklad 5

61,13 g Iodixonalu a 0,010 g Na₂CaEDTA a 0,121 g tris a 5,405 g galaktosy se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 95 ml při 20° C. Hodnota pH se nastavila na 7,2 pomocí 1n HCl. Doplnilo se na 100 ml. Hotový roztok se autoklávoval v pevně uzavřené infusní láhvi po 20 minut při 121° C. Roztok měl osmolalitu 532 mosm/kg H₂O při 37° C.

Příklad 6

61,13 g Iodixonalu a 0,010 g Na₂CaEDTA a 0,121 g tris a 1 000 IE heparinu a 1,32 mg kyseliny epsilon-aminokapronové se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 95 ml při 20° C. Hodnota pH se nastavila na 7,2 pomocí 1n HCl, případně NaOH. Doplnilo se na 100 ml. Roztok se autoklávoval po 20 minut při 121° C.

Příklad 7

62,344 g Iopromidu a 0,010 g Na₂CaEDTA a 0,121 g tris a 200 IE heparinu se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 95 ml při 20° C. Hodnota pH se nastavila na 7,2 pomocí 1n HCl. Doplnilo se na 100 ml.



Hotový roztok se autoklávoval v pevně uzavřené infusní láhvi po 20 minut při 121° C. Roztok měl osmolalitu 564 mosm/kg H₂O, hustotu 1,318 g/ml a viskozitu 4,60 mPas při 37° C.

Příklad 8

68,346 g Iotrolanu a 0,010 g Na₂CaEDTA a 0,121 g tris a 2000 IE heparinu se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 95 ml při 20° C. Hodnota pH se nastavila na 7,2 pomocí 1n HCl. Doplnilo se na 100 ml. Hotový roztok se autoklávoval v pevně uzavřené infusní láhvi po 20 minut při 121° C. Roztok měl osmolalitu 312 mosm/kg H₂O, hustotu 1,371 g/ml a viskozitu 11,6 mPas vždy při 37° C.

Příklad 9

59,803 g Iotrolanu a 0,010 g Na₂CaEDTA a 2,193 g lysinu se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 95 ml při 20° C. Hodnota pH se nastavila na 7,2 pomocí 1n HCl. Doplnilo se na 100 ml. Hotový roztok se autoklávoval v pevně uzavřené infusní láhvi po 20 minut při 121° C. Roztok měl osmolalitu 543 mosm/kg H₂O, hustotu 1,315 g/ml a viskozitu 6,2 mPas vždy při 37° C.

Příklad 10

59,803 g Iotrolanu a 0,010 g Na₂CaEDTA a 1,46 g lysinu se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 95 ml při 20° C. Hodnota pH se nastavila na 7,2 pomocí 1n HCl. Doplnilo se na 100 ml. Hotový roztok se autoklávoval v pevně uzavřené infusní láhvi po 20 minut při 121° C. Roztok měl osmolalitu 445 mosm/kg H₂O, hustotu

1,311 g/ml a viskozitu 6,0 mPas vždy při 37° C.

Příklad 11

59,803 g Iotrolanu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 3,07 g glutathionu se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 95 ml při 20° C. Hodnota pH se nastavila na 7,2 pomocí 1n HCl. Doplnilo se na 100 ml. Hotový roztok se autoklávoval v pevně uzavřené infusní láhvi po 20 minut při 121° C. Roztok měl osmolalitu 455 mosm/kg H_2O , hustotu 1,312 g/ml a viskozitu 6,2 mPas vždy při 37° C.

Příklad 12

78,886 g Iopromidu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,292 g lysinu se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 95 ml při 20° C. Hodnota pH se nastavila na 7,2 pomocí 1n HCl. Doplnilo se na 100 ml. Hotový roztok se autoklávoval v pevně uzavřené infusní láhvi po 20 minut při 121° C. Roztok měl osmolalitu 780 mosm/kg H_2O , hustotu 1,403 g/ml a viskozitu 9,7 mPas vždy při 37° C.

Příklad 13

78,886 g Iohexolu a 0,010 g Na_2CaEDTA a 0,121 tris a 5,7 mg mesoporfyrinu se rozpustilo v destilované vodě, tak aby byl dosažen konečný objem 95 ml při 20° C. Hodnota pH se nastavila na 7,2 pomocí 1n HCl. Doplnilo se na 100 ml. Hotový roztok se sterilizačně filtroval. Roztok měl osmolalitu 670 mosm/kg H_2O , hustotu 1,344 g/ml a viskozitu 5,9 mPas vždy při 37° C.

12. 12. 1984
12. 12. 1984
12. 12. 1984

Patentové nároky

1. Použití fyziologicky přijatelných deasociujících elektrolytů v koncentraci od 2 do 2 000 mMol/l nebo pufrů v koncentraci od 20 do 2 000 mMol/l jako přísad ke koncentrovaným injekčním nebo infusním roztokům pro zabránění nebo zmírnění akutních, nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti s tím, že v případě monomerních nebo dimerních neiontových kontrastních prostředků se chlorid sodný, používaný jako deasociující elektrolyt, použije v koncentraci vyšší než 80 mMol/l a v případě dusík obsahujících pufrů jako přísady k N- β -hydroxyalkylovaným kontrastním prostředkům činí koncentrace 50 až 2 000 mMol/l .
2. Použití podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použijí soli komplexotvorných látek v koncentraci vyšší než 0,5 mg/l nebo vyšší než 1,2 mMol/l .
3. Použití podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použijí anorganické soli s tím, že v případě roztoků monomerních nebo dimerních neiontových kontrastních prostředků se chlorid sodný použije v koncentraci vyšší než 80 mMol/l.
4. Použití látek zvyšujících osmolalitu v koncentraci, která vyvolává zvýšení osmolality v souhrnu o nejméně 200 mosm/kg vody, v případě chloridu sodného o nejméně 160 mosm/kg vody na 400 až 1 500 mosm/kg vody, jako přísad ke koncentrovaným injekčním a infusním roztokům pro



zabránění nebo zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti.

5. Použití aminokyselin, jejich solí a amidů jako přísad k roztokům iontových nebo neiontových kontrastních prostředků v množství, které přesahuje množství kyselých vodíkových atomů, které jsou k dispozici pro substituci v molekule kontrastního prostředku, pro zabránění nebo zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti.

6. Použití látek, potlačujících aktivaci komplementu v koncentraci 0,01 až 100 mg/l, jako přísad ke koncentrovaným, nebo částice obsahujícím injekčním a infusním roztokům pro zabránění nebo zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti.

7. Použití heparinu, nebo jiných látek, potlačujících srážení, v koncentraci 0,1 až 50 IE/ml, jako přísad ke koncentrovaným, nebo částice obsahujícím, injekčním a infusním roztokům pro zabránění nebo zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti

8. Použití kombinace nejméně dvou z následujících skupin látek

- a) látky zvyšující osmolalitu,
- b) aminokyseliny,
- c) látky, brzdící aktivaci komplementu,
- d) látky, brzdící srážení, a/nebo

jako přísad ke koncentrovaným, nebo částice obsahujícím, injekčním a infusním roztokům pro zabránění nebo zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti podle



nároků 1 až 7 .

8. Použití přísad podle některého z nároků 1 až 8 na roztoky kontrastních prostředků.

10. Použití přísad podle některého z nároků 1 až 8 na roztoky neiontových dimerních kontrastních prostředků.

11. Použití NaCl, $MgCl_2$, octanu sodného, megluminchloridu, $Na_2CaEDTA$ jako elektrolytů podle nároků 1 a 8.

12. Použití glycinu, leucinu, lysinu, asparaginu, kyseliny asparagové, fenylalaninu, tryptofanu a jejich solí a amidů jako aminokyselin podle nároků 5, 6 a 8 .

13. Použití tris a citranu sodného jako pufru podle nároku 1 a 8.

14. Použití fyziologicky přijatelných anorganických nebo organických solí, solí aminokyselin, cukrů a alkoholů jako látek, zvyšujících osmolalitu podle nároku 4 a 8.

15. Použití NaCl, octanu sodného, ethanolaminacetátu, glukosy, galaktosy, ribosy, propandiolu, glycerolu a mannitu jako látek, zvyšujících osmolalitu podle nároku 4 a 8.

16. Použití heparinu, kyseliny epsilon-aminokapronové, lysinu, argininu, ornithinu, cysteinu, homocysteinu, peptidů, polypeptidů, tryptofan-tyrosinu, glutathionu, polylysinu, kyseliny polyinosinové, suraminu, chlorpromazinu nebo mesoporfyrinu jako látek, brzdících aktivaci komplementu, případně jako látek, brzdících srážení podle nároku 6, 7 a 8.



17. Infusní a injekční roztoky, obsahující přísady fyziologicky přijatelných neutrálních amidů v koncentraci od 1 do 2 000 mMol/l, fyziologicky přijatelných deasociujících elektrolytů v koncentraci 2 až 2 000 mMol/l nebo pufrů v koncentraci 20 až 2 000 mMol/l pro zabránění nebo zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti s tím, že v případě monomerních nebo dimerních neiontových kontrastních prostředků se chlorid sodný, používaný jako deasociující elektrolyt, použije v koncentraci vyšší než 80 mMol/l a v případě dusík obsahujících pufrů jako přísady k N- β -hydroxyalkylovaným kontrastním prostředkům činí koncentrace 50 až 2 000 mMol/l .

18. Infusní a injekční roztoky podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahují soli komplexotvorných látek v koncentraci vyšší než 0,5 mg/ml nebo větší než 1,2 mMol/l .

19. Infusní a injekční roztoky podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahují anorganické soli v koncentraci 2 až 2 000 mMol/l s tím, že v případě roztoků monomerních nebo dimerních neiontových kontrastních prostředků se chlorid sodný použije v koncentraci vyšší než 80 mMol/l.

20. Injekční a infusní roztoky, obsahující přísady látek zvyšujících osmolalitu v koncentraci, která vyvolává zvýšení osmolality v souhrnu o nejméně 200 mosm/kg vody, v případě chloridu sodného o nejméně 160 mosm/kg vody na 500 až 1 500 mosm/kg vody, pro zabránění nebo zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti.



21. Injekční a infusní roztoky, obsahující přísady aminokyselin v množství, které přesahuje množství kyselých vodíkových atomů, které jsou k dispozici v molekule kontrastního prostředku, pro zabránění nebo zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti.

22. Injekční a infusní roztoky, obsahující přísady látek, brzdících aktivaci komplementu v koncentraci 0,01 až 100 mg/ml, pro zabránění nebo zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti.

23. Injekční a infusní roztoky, obsahující heparin, nebo jiné látky, potlačující srážení, v koncentraci od 0,1 do 50 IE/ml pro zabránění nebo zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti.

24. Injekční a infusní roztoky, obsahující nejméně dvě z následujících skupin látek

- a) látky zvyšující osmolalitu,
- b) aminokyseliny,
- c) látky, brzdící aktivaci komplementu,
- d) látky, brzdící srážení,

pro zabránění nebo zmírnění akutních nebo zpožděných reakcí z přecitlivělosti podle nároků 17 až 23 .

25. Infusní a injekční roztoky podle nároků 17 až 24, v y z n a č u j í c í s e t í m , že roztoky obsahují kontrastní prostředek jako účinnou látku.

26. Infusní a injekční roztoky podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m , že roztoky obsahují

neiontový kontrastní prostředek jako účinnou látku.

27. Infusní a injekční roztoky podle nároku 25,
v y z n a ě u j í c í s e t í m , že roztoky obsahují
neiontový dimerní kontrastní prostředek jako účinnou látku.