



F1000098987B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT
C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 09 1997
98987

(51) Kv.lk.6 - Int.cl.6

A 61K 49/00, 49/04

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	920237
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.01.92
(24) Alkupäivä - Löpdag	19.07.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.01.92
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	13.06.97
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/EP90/01196
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.07.89 GB 8916780 P	

(71) Hakija - Sökande

1. **Nycomed AS**, Nycoveien 1-2, 0401 Oslo 4, Norge, (NO)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Gundersen, Helge Guttorm**, Lyngveien 19, 1182 Oslo 11, Norge, (NO)(74) Asiamies - Ombud: **Kolster Oy Ab**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Varjoainekoostumus
Kontrastmedelskomposition

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Annetaan kontrastiainekoostumus, joka käsittää magneettisesti vastaanottaviahiukasia ja fysiologisesti kestäviä, epätäydellisesti hydrautuneita viskositeettia lisääviä aineita.

Uppfinningen avser en kontrastmedelkomposition, vilken omfattar partiklar med magnetiskt gensvar och ett fysiologiskt fördragbart, ofullständigt hydratiserat viskositetsförhöjande medel.

Varjoainekoostumus

5 Esillä oleva keksintö liittyy magneettisen resonanssikuvauksen (MRI) parannuksiin ja siihen liittyviin parannuksiin ja erityisesti MRI-kontrastiväliaineen valmistukseen tai valmistuksessa käytettäviin koostumuksiin vatsasuolistosysteemin tai muiden kehon onkaloiden, josta kontrastiaine voidaan erottaa kehosta ilman, että se kulkee kehon kudosten kautta, kuvaukseen.

10 MRI on nykyisin vakiintunut lääketieteellisenä taudinmääritysvälineenä. Tekniikan kyky synnyttää korkealaatuisia kuvia ja erottaa pehmeät kudokset toisistaan ilman, että edellytetään potilaan altistaminen ionisoivalle säteilylle, on myötävaikuttanut tähän menestykseen.

15 Vaikka MRI voidaan suorittaa ilman, että käytetään lisättyä kontrastiaainetta, on todettu, että aineita, jotka vaikuttavat ytimen, josta magneettiset resonanssisignaalit (MR), joista kuvat muodostetaan, johtuvat, ydinspinin uudelleen tasapainottumiseen (tästä eteenpäin "kuvattu ydin" - tavallisesti vesiprotonit kehon nesteissä ja kudoksissa) voidaan käyttää lisäämään kuvan kontrastia, ja vastaavasti viime vuosina monia tällaisia materiaaleja on ehdotettu MRI-kontrastiaineiksi.

25 Samaan aikaan kun MRI:tä on tähän asti käytetty pääasiallisesti keskushermostosysteemin kuvaamiseen, on tekniikalla potentiaalia ulkoisesti tyhjennettyjen kehon onkaloiden kuvaamiseen, erityisesti vatsasuoliston (GI) alueella. MRI-tekniikan kehitystä GI-alueen tai todella vatsan kuvaamista varten ovat kuitenkin estäneet vatsan kuvauksen erityisongelmat, joissa luonnollinen kudosten välinen kontrasti on suhteellinen pieni, ja (vaikka MRI voidaan suorittaa käyttämättä lisättyä kontrastiaainetta) erityisen tehokkaan kontrastiaineen puuttuessa. Erityisesti on tarvetta paranneltuun sisäisesti loistavaan (int-

raluminal) kontrastiaineeseen (katso Vinocur Diagnostic Imaging, huhtikuu 1986, sivu 70).

Eräs GI-alueen kuvauksen ongelmiin vaikuttava tärkeä tekijä on, että suolen mutkia toisin kuin muita kehon elimiä varten MR-signaalin intensiteetti vaihtelee merkittävästi ja ennalta arvaamattomasti suolen sisällön, epätäydellisesti täyttyneiden suolen mutkien, kaasutaskujen esiintymisen, veden absorption ja ontelon täyttymisen, jne. vaihtelun mukaan. Lisäksi MR-kuvan muodostamiseksi tarvittavat suhteellisen pitkät ajanjaksot tekevät tekniikan haavoittuvaksi fyysisille liikkeille kuvattavalla olevalla alueella. Koska sydämen ja hengityssysteemin liikkeet tapahtuvat samojen aikajaksojen aikana, niin nämä liikkeet ovat jaksollisia ja ne voidaan kompensoida sydän- ja hengitysporttitoiminnalla. Suolen liikkeet ovat kuitenkin ennalta arvaamattomampia ja ne voivat siten aiheuttaa ongelmia tyydyttävien MR-kuvien muodostamisessa.

Useita MRI-kontrastiaineita on ehdotettu GI-alueen kuvausta varten. (Katso Tiling et al., Parikh et al., Listinsky et al., ja Chen et al., Society of Magnetic Resonance in Medicine (SMRM), San Francisco, 1988, abstrakti sivut 686, 520, 525 ja 733 vastaavasti).

Eräs ehdotus on ollut käyttää "positiivisia" kontrastiaineita, kuten paramagneettisia yhdisteitä, jotka lyhentävät kuvattavan ytimen spinhilan relaksaatioaikaa (T1) ja johtavat siten kuvaintensiteetin kasvuun kehon alueilla, joille ne jakautuvat. Eräs tällainen positiivinen kontrastiaine on Gd DTPA ja sen käytöstä GI-alueen MRI:ssä ovat keskustelleet Kornmesser et al., Fortschr. Röntgenstr. 147: 550 - 556 (1987) ja Tiling et al. myös.

Positiivisen kontrastiaineen käyttö lisää jossain määrin suoliston MR-kuvia lisäämällä signaalin intensiteettiä suolen kiinteästä ja nestemäisestä sisällöstä mahdollistaen siten suolten helpomman erottamisen viereisistä kudoksista.

Kasvaneella signaalin intensiteetillä on kuitenkin kaksinkertainen rangaistus, koska kaasuilla täytettyjen segmenttien signaali ei lisäännä ja siksi nämä näkyvät mustina kuvissa, ja koska suuren signaali-intensiteetin suolistoalueiden liikkeitä tai sisällöt voivat aiheuttaa ongelmia haamuilmiöinä kuvissa.

Negatiivisen kontrastiaineen käyttöä MR-kuvaukseen on myös ehdotettu. Nämä negatiiviset kontrastiaineet sisältävät materiaaleja, joiden kuvattavan ytimen spin-spin relaksaatioaikaa (T2) lyhentävä vaikutus painottaa mitä tahansa T1 vähentävää vaikutusta ja johtaa MR-signaali-intensiteetin vähenemiseen kehon alueilta, jonne se ei jakaudu. Negatiivinen kontrastiaine käsittää tavallisesti ferromagneettisia, ferrimagneettisia tai supramagneettisia hiukkasia.

Esillä oleva keksintö tuntee erityistä mielenkiintoa kontrastiaineisiin, jotka sisältävät hiukkasia, joilla on ferromagneettisia, ferrimagneettisia tai supramagneettisia ominaisuuksia (tämän jälkeen niihin viitataan "magneettisesti herkästi reagoivina hiukkasina").

Lukuisia erilaisia negatiivisia kontrastiaineita on ehdotettu käytettäväksi MR-kuvauksessa yleensä - katso esimerkiksi W085/4 330 (Jacobsen), W085/02 772 ja W089/03 675 (Schröder), US-A-4 675 173 (Widder), DE-A-3 443 252 (Gries), US-A-4 770 183 (Groman), Lönnemark et al. Acta Radiologica 30: 193 - 196 (1989) Fasc 2, Ladiano et al. Fortschr. Röntgenstr. 147: 325 - 332 (1987), Widder et al. AJR 148: 399 - 404 (1987), Mendonca Dias et al. ja Olsson et al. SMRM, London, 1985, Edelman et al. ja Williams et al. Radiology 161(P): 314 (1986), Hahn et al. SMRM, Montreal 1986, Book of Abstracts 1 537 - 1 538, Hahn et al. Radiology 164: 37 (1987), Lönnemark et al. Acta Radiologica 29: 599 (1988) ja Widder et al. AJR 149: 839 (1987) ja niiden viitteet.

Kuitenkin samalla kun GI-alueen MR-kuvaus on toteutettu negatiivista kontrastiatinaetta käyttäen täysin menestyksekkäästi puudutettuihin eläimiin, joissa suolen matamisliike on osittain tai kokonaan tukahdettu (katso Lönne-
5 mark et al. Acta Radiologica 29: 599 (1988)), pysyy ihmisten kuvaaminen ongelmallisena. Siten tavallisesti on vaikeaa saavuttaa tyydyttävä kontrastiatineen jakauma suolten mutkissa ja magneettisesti herkästi reagoivien hiukkasten käyttö konsentraationa, joka on riittävä tuottamaan tarvittava kontrastivaikutus koko kuvattavalla alueella, voi
10 johtaa siihen, että magneettisesti vastaanottavien hiukkasten paikallinen konsentraatio tietyillä alueilla kasvaa niin korkeaksi, että se tuottaa "metallivääristymien" kaltaisia kuvavääristymiä. Tämä on erittäin epätoivottavaa, koska tällaisia vääristymiä voitaisiin erheellisesti luul-
15 la patologisiksi rakenteiksi ja koska kontrastiatineen tärkein toiminta tällaisessa kuvauksessa on sallia luotettava erotettavuus kehon onkaloiden, esim. suolen mutkan, jotka sisältävät kontrastiatinaetta ja kehon patologisia rakenteita, erityisesti vatsassa, välillä. Mitä tahansa tällainen
20 epävarmuus vähentää todella tekniikan diagnostista arvoa.

Tämän seurauksena samalla, kun magneettisesti herkästi reagoivat hiukkaset ovat erittäin tehokkaita lisäämään kuvan kontrastia, useat työntekijät ovat päätelleet, että negatiivisella kontrastiatineella on vähän tai vähemmän
25 mekitystä kuin positiivisella kontrastiatineella vatsan kuvauksessa - katso esimerkiksi Ladiano et al. yllä.

Olemme kuitenkin yllättävästi todenneet, että negatiivinen kontrastiatine, joka soveltuu ulkoisesti täytettyjen kehon onkaloiden kuvaukseen, esimerkiksi kohdun ja
30 rakon, mutta erityisesti GI-alueen, voidaan tuottaa lisäämällä viskositeettia muuttavaa ainetta, joka saavuttaa täyden viskositeetin lisäysvaikutuksen vasta kontrastiatineen antamisen jälkeen.

Siten eräässä mielessä esillä oleva keksintö tarjoaa kontrastiaaineseoksen, joka käsittää magneettisesti vastaanottavia hiukkasia ja fysiologisesti kestävästä viskositeettia lisäävän aineen annettavaksi epätäydellisesti hydratuksi viskositeettia lisäävän aineen kanssa.

Epätäydellisellä hydraamisella tarkoitetaan, että viskositeettia muuttava aine on muodossa, joka kykenee lisäämään seoksen viskositeettia, kun se altistetaan nestemäiselle aineelle, esim. vedelle tai kehon nesteille, kuten mahanesteille.

Kun käytetään keksinnön seosta, on kehon onkaloiden, esim. suolen mutkien, tunnistaminen on MR-kuvan matalan intensiteetin tai intensiteettittömien alueiden tunnistamista. Jotta tämä saavutettaisiin tulisi suolen osat (tai muut onkalot) täyttää negatiivisella kontrastiaineella ja tämän saavuttamiseksi suolen sisällön tilavuutta ja kokoa lisätään viskositeettia lisäävien kontrastiaineiden tai täyteaineiden lisäyksellä. Erittäin viskoottisten suspensioiden tai geelien, joilla on suuri tilavuus, ottaminen tai infuusio on potilaalle kuitenkin vaikeaa tai mahdotonta, ja erittäin viskoottisen kontrastiaineen valmistaminen "heti käytettävään" muotoon on myös vaikeaa. Nämä ongelmat voitetaan esillä olevan keksinnön mukaan käyttäen koostumusta, joka voidaan valmistaa ennenkuin viskositeettia lisäävä aine nostaa kontrastiaineen maksimiviskositeettiin tai jopa viskositeettitasolle, jossa ravinnonotto on epämukavaa.

Siten eräässä erityisen edullisessa suoritusmuodossa keksinnön koostumus käsittää yksinkertaisesti jauhemaisen seoksen, esim. jauheen tai rakeita, jotka käsittävät magneettisesti vastaanottavia hiukkasia ja viskositeettia lisäävää ainetta.

Seos voidaan yksinkertaisesti dispergoida nestemäiseen aineeseen, esim. veteen, mehuun tai vastaavaan ennen antamista, esim. ravinnossa tai infuusiolla. Nestemäiseen

aineeseen dispergoitaessa aineen viskositeetti kasvaa, kun viskositeettiä lisäävä aine hydratoituu mahdollistaen täten nestemäisen koostumuksen antamisen ennenkuin maksimiviskositeetti saavutetaan. Tämä on tärkeää, koska tällä tavalla on mahdollista antaa koostumukset, joissa lopullinen maksimiviskositeetti on suurempi kuin potilaan kyky ottaa, tai niin iso, että infuusio putken tai katederin kautta on epäkäytännöllistä.

Vaihtoehtoisessa suoritusmuodossa osa tai kaikki keksinnön koostumusten viskositeettia lisäävät aineet voidaan varustaa viivyttävän vapauttavan päällysteen kanssa, esimerkiksi eräässä materiaalissa, jota on saatavana Darmstadtin Röhm GmbH:sta kauppanimikkeellä EUDRAGIT, joka vapauttaa viskositeettiä lisäävän aineen vasta antamisen jälkeen vapautumisen tapahtuessa esimerkiksi vatsassa tai matkalla suoleen. Siksi heti vatsan jälkeen GI-alueen kuvausta varten voi olla sopivaa päällystää viskositeettiä lisäävä aine happoliukoisella päällysteellä, joka liukenee pois vatsassa. Tällaiset päällysteet ja mahanesteelle vastustuskykyiset päällysteet, jotka vapauttavat viskositeettia lisäävää ainetta ainoastaan suoliin saavuttaessa, ovat tunnettuja farmaseuttisella formulointikentällä.

Tässä vaihtoehtoisessa suoritusmuodossa keksinnön koostumus voi myös olla jauhemaisessa muodossa, mutta sopivammin se voi olla dispersion tai suspension muodossa fysiologisesti kestävässä kantajanesteessä, esim. vesipitoisessa nesteessä, jossa viivästyneesti vapauttava päällyste on stabiili ts. se ei liukene.

Kun käytetään keksinnön koostumuksia, sallitaan kontrastiaineen kehittää haluttu viskositeetti kuvattavassa kohdassa tai matkalla sinne, esim. suolissa.

Siten esimerkiksi, kun käytetään keksinnön mukaisia koostumuksia, potilaan on mahdollista ottaa kontrastiaine annostilavuuksina, joita tarvitaan suusisäisiin kontrastiaineisiin, esim. 300 - 1 000 ml, samalla kun aineella on

riittävän alhainen viskositeetti, jotta se voidaan niellä, ja silti aine kehittyy maksimiinsa tai haluttuun viskositeettiin ennenkuin kuvaamiseen vaikutetaan johtuen ajasta, joka tarvitaan aineen kulkemiseen mahasuoliston seudulle.

5 Viskositeetti, joka kehittyy aineessa varmistaa magneettisesti herkästi reagoivien hiukkasten tasaisen jakautumisen kuvattavan mahasuoliston alueelle, ja sallii täten tämän alueen efektiivisen kuvauksen.

Kun kyseessä ovat koostumukset, jotka kykenevät

10 kehittämään erityisen suuria viskositeetteja, voi syntyvä viskositeetti toimia jopa hidastaen kontrastiaineen kulkua suolissa, ja tämä hidastettua kulkua voidaan, jos halutaan, käyttää kontrastiaineen pitämiseen sellaisilla alueilla, kuten pohjukaissuolessa, jonka läpi kulku on tavallisesti melko nopeaa.

15

Viskositeettia lisäävän aineen tulisi keksinnön koostumuksessa olla materiaalia, joka pystyy ylläpitämään korkeita viskositeettitasoja kuvattavien kehon onkaloiden olosuhteissa, ja siten edullisesti biologisesti hajoamattonta materiaalia, erityisesti silloin kun koostumus on tarkoitettu suun kautta otettavaksi. Viskositeettia lisäävä aine voi sopivasti olla materiaalia, joka on vesipitoiseen aineeseen liukeneva, viskoottisen liuoksen tuottamiseksi. Esimerkit tällaisista materiaaleista käsittävät

20 luonnolliset, puolisynteettiset ja synteettiset, erittäin suuren molekyylipainon omaavat aineet, kuten esimerkiksi luonnolliset tai puolisynteettiset kumit ja polysakkariidit, esim. guamkumi, tragantti, metyyliiselluloosa, hydroksipropyliiselluloosa, karboksimeytyyliiselluloosa, ksantani

25 nikumi, alginaatit, ja silloin kun käytettävissä, niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat. Monia esimerkkejä tällaisista materiaaleista tunnetaan sakeuttavina aineina elintarviketeollisuudessa.

30

Vaihtoehtoiset viskositeettia lisäävät aineet käsittävät liukenemattomia materiaaleja, jotka turpoavat

35

vesipitoisessa aineessa tuottaen viskoottisia dispersioita. Tavalliset esimerkit tällaisista turpoavista viskositeettia lisäävistä aineista käsittävät alumiinioksidin, kaoliinin ja vastaavat mineraalit, kuten esimerkiksi magnesiumialumiinisilikaatin, betoniitin, jne.. Liukenevien ja liukenemattomien viskositeettia lisäävien aineiden seoksia voidaan tietysti myös käyttää.

Täyteaineita, kuten ummetuksen käsittelyssä, käytettyjä, kuten leseitä, psylliumia ja metyyliiselluloosaa, voidaan myös käyttää viskositeettia lisäävinä aineina tai yhdessä viskositeettia edelleen lisäävien aineiden kanssa keksinnön mukaisiin koostumuksiin GI-alueella annettavaksi.

Silloin kun viskositeettia lisäävä aine keksinnön mukaisessa koostumuksessa on tietyssä muodossa, ja erityisesti silloin kun se on vedessä turpoava aine, on kontrastiaineen viskositeetin kasvunopeus tietysti voimakkaasti hiukkasten koosta riippuvainen. Kuten hyvin tiedetään, hydratoituvat pienemmät hiukkaset suhteellisesti nopeammin kuin suuret hiukkaset.

Siten keksinnön koostumusten viskositeettia lisäävän aineen konsentraatio, fysikaalinen muoto ja kemiallinen luonne voidaan sovittaa sopivasti kontrastiaineen lopukohteen mukaan, jotta mahdollistetaan, että viskositeetin kehitys olisi riittävän hidas, jotta koostumus voidaan antaa suhteellisen alhaisen viskositeetin muodossa ja silti riittävän nopeasti, jotta varmistetaan, että toivottu viskositeettitaso on saavutettu, kun kontrastiainetta sisältävien kehon onkaloiden kuvaaminen tapahtuu. Tietysti havaitaan, että kehon eri onkaloille tai erilaisille GI-alueen segmenteille kontrastiaineen optimaalinen viskositeetti on erilainen. Siten paksusuolelle voidaan edullisesti käyttää suhteellisen alhaisia viskositeettitasoja ja ruokatorvelle suhteellisen korkeita viskositeettitasoja. Viskositeettia lisäävän aineen hydrataation jälkeen kek-

sinnön koostumusten viskositeetit ovat tavallisesti 0,2 - 5 Pa.s, erityisesti 0,3 - 4 Pa.s, mutta tietyille käyttö-tarkoituksille viskositeetit voivat olla suurempia, esim. aina 150 Pa.s asti tai jopa suurempia.

5 Tavallisesti silloin, kun koostumus on jauhemaises-
sa muodossa veteen tai mehuun tai johon muuhun vesipitoi-
seen aineeseen sekoittamista varten ennen antamista, tuli-
si viskositeettia lisäävän aineen olla sellaisia, että
annettavaksi hyväksyttävä maksimiviskositeetti saavutetaan
10 välillä 15 sekuntia ja 60 minuuttia, edullisesti 1 - 30
minuuttia, erityisen edullisesti 2 - 10 minuuttia sen jäl-
keen kun viskositeettia lisäävä aine on ollut kontaktissa
vesipitoisen aineen kanssa. Silloin kun kontrastiaine on
nautittava tai uutettava suuriin määriin, esim. 500 ml tai
15 sitä suurempaan, tai kun se on annettava kapean putken
kautta, tai potilaalle, jolla on nielemisvaikeuksia, on
erityisen edullista, että aineesta ei tulisi liian vis-
koottista liian nopeasti, jotta kontrastiainetta voidaan
antaa täysi.

20 Siten keksinnön koostumuksen viskositeettia lisää-
vän aineen sisältö ja luonne on edullisesti sellainen,
että vähintään 15 sekunnin, edullisesti vähintään 2 minu-
utin ja erityisen edullisesti 5 minuutin ajan sekoituksen
jälkeen (tai antamisen jälkeen, jolloin sekoittamista ei
25 tarvita) kontrastiaineen viskositeetin tulisi olla alle 1
Pa.s, edullisesti alle 0,7 Pa.s, edullisemmin alle 0,3
Pa.s, vielä edullisemmin 0,2 Pa.s, ja sellaisen, että me-
nettelyn aikana, esim. 15 - 60 minuutin aikana, tai
liuotettaessa mitä tahansa viivästyneesti vapauttavaa
30 päällystettä, tulisi aineen viskositeetin kasvaa sopivalle
tasolle halutun kehon onkalon kuvaamista varten. Siten
esimerkiksi aineen viskositeetti voi kasvaa vähintään
0,5 Pa.s, edullisesti vähintään 1 Pa.s, erityisesti vähin-
tään 2 Pa.s, esim. 0,6 - 5 Pa.s, edullisesti 1,5 - 4 Pa.s.

Kuten yllä mainittiin, jopa suuremmat viskositeetit voivat olla toivottuja tiettyjen kehon onkaloiden tai GI-alueen segmenttien kuvaamiseen, esim. 150 Pa.s asti tai jopa suurempiin.

- 5 Keksinnön koostumuksen viskositeetti sekoitusta ennen, sen aikana tai jälkeen voidaan mitata sopivasti 20 °C Brookfieldin viskometriä käyttäen.

Seoksessa viskositeettia lisäävän aineen absoluuttinen konsentraatio on siten selvästi siitä riippuvainen
10 onko koostumus nestemäisessä muodossa vai ei valmiina annettavaksi ja käytetyn yksittäisen aineen kemiallisesta luonteesta ja laimennusuhteesta, jolloin koostumus on tarkoitettu veteen liuotettavaksi tai toiseen vesipitoiseen aineeseen ennen antamista. Tämä voidaan kuitenkin valita
15 aineen tunnettujen ominaisuuksien tai minimirutiinikokeiden perusteella. Tavallisesti viskositeettia lisäävä aine sisältää kuitenkin 1 - 99,5 % erityisesti 8 - 98 paino-% keksinnön koostumusta.

- 20 Keksinnön koostumus käsittää myös magneettisesti vastaanottavia hiukkasia, negatiivisesta MRI-kontrastista itse asiassa vastaavia komponentteja.

Kuten yllä mainittiin, on monenlaisia magneettisesti herkästi reagoivia hiukkasia ehdotettu käytettäväksi MRI-kontrastiaineina, ja itse asiassa todettuna, kaikkia
25 tällaisia hiukkasia voidaan käyttää keksinnön koostumuksissa. Siten hiukkaset voivat olla vapaina tai päällystettyjä tai sisälle sijoitettuja tai eimagneettisen kantajamateriaalin hiukkasten, esim. luonnollisen tai synteettisen polymeerin, esim. selluloosan tai sulfonoidun styreenidivinyylisentseenikopolymeerin (katso esimerkiksi Ugelstadin WO83/03 920), päällä. Magneettisesti vastaanottavat hiukkaset voivat olla ferromagneettisia tai ferrimagneettisia tai riittävän pieniä ollakseen supraparamagneettisia tai supraparamagneettiset hiukkaset ovat todella
35 tavallisesti edullisia.

Siten esillä olevan keksinnön mukaisesti käytetyt magneettisesti herkästi reagoivat hiukkaset voivat olla mitä tahansa materiaalia, joka (vaikka edullisesti eivät radioaktiivisia ellei hiukkasia ole tarkoitettu myös havaittavaksi niiden radioaktiivisen hajoamisemission mukaan) osoittaa ferromagnetismia, ferrimagnetismia tai supermagnetismia. Hiukkaset voivat olla sopivasti magneettisen metallin tai seoksen hiukkasia, esim. puhdasta rautaa, mutta erityisen edullisesti se on magneettinen yhdiste, kuten ferriitti, esimerkiksi magnetiitti, gammaferrioksidi ja koboltti-, nikkeli- tai mangaaniferriittejä.

Sellaiset hiukkaset kuin Ugelstadt W083/03 920, Schröder W083/01 738, W085/02 772 ja W089/03 675, Molday US-A-4 452 773, Widder US-A-4 675 173, ja Groman W088/00 060 ja US-A-4 770 183, ovat kuvanneet, ja sellaiset kuin Biomag M4 200, jota on saatavana Advanced Magnetics Inc., Cambridge, Massachusetts, USA, ovat erityisen sopivia käytettäväksi keksinnön koostumuksissa.

Kuvavääristymien estämiseksi on edullista, että magneettisesti herkästi reagoivien hiukkasten keskimääräinen hiukkaskoko on alle 5 mikrometriä, edullisesti alle 1 mikrometrin tai ei magneettisten kantajahiukkasten kokonaiskoko on alle 50 mikrometriä, edullisesti alle 20 mikrometriä, erityisen edullisesti 0,1 - 5 mikrometriä. Magneettisesti herkästi reagoivien hiukkasten keskimääräinen hiukkaskoko on tavallisesti 0,002 - 1 mikrometrin rajoissa, edullisesti 0,005 - 0,2 mikrometriä.

Silloin kun magneettisesti vastaanottavia hiukkasia kantavat kantajahiukkaset, ovat nämä hiukkaset edullisesti materiaalia, joka on fysiologisesti kestävä, joka ei ole biologisesti hajoavaa ainakaan ympäristössä, jonka se kokee matkalla kohti kuvattavan kehon onkaloita ja onkaloissa.

Keksinnön koostumus voi tietysti käsittää muitakin komponentteja kuin viskositeettia lisääviä aineita, esi-

merkiksi perinteisiä farmaseuttisia muodostamisapukeinoja, kuten kostutusaineita, hajottaja-aineita, sideaineita, täyteaineita, osmoaktiivisia aineita, hajusteita, ja silloin kun koostumus ei ole kuvassa muodossa, nestemäistä kantaja-ainetta. Magneettisesti herkästi reagoivien hiukkasten ja kehon onkalon seinämien, esim. suolen seinämän, välisen kontaktin parantamiseksi koostumukset voivat kuitenkin sisältää myös mukosideaineita, kuten esimerkiksi polyakryylihappoa tai sen johdannaisia, ksantaanikumia, jne..

Keksinnön koostumukset sopivat käytettäväksi, jos tarpeen, vesipitoiseen aineeseen liuottamisen jälkeen, MRI-kontrastiaineena mahasuoliston alueen kuvaukseen ja erityisesti pohjukaissuolen ja paksusuolen kuvaukseen. Tällaista tarkoitusta varten kontrastiaine voidaan antaa suun tai peräsuolen kautta tai suun tai peräsuolen kautta asetettujen putkien kautta. Kuten yllä osoitettiin ovat kontrastiaineet kuitenkin myös sopiva käytettäväksi muihin ulkoisesti tyhjennettyjen kehon onkaloiden, kuten rakon, kohdun ja emättimen kuvaamiseen.

Siten toisesta näkökohdasta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa fysiologisesti kestävästä viskositeettia lisäävän aineen käytön magneettisessa resonanssikuvauksessa käytettävän koostumuksen valmistamiseen.

Katsottuna edelleen toisesta näkökohdasta esillä oleva keksintö tarjoaa magneettisesti herkästi vastaanottavien hiukkasten käytön magneettisessa resonanssikuvauksessa käytettävän koostumuksen valmistamiseen.

Katsottuna vielä edelleen toisesta näkökohdasta esillä oleva keksintö tarjoaa diagnostisen kontrastiaine-tarvikkeen, joka käsittää lukuisia magneettisesti vastaanottavia hiukkasia, ja erikseen siihen pakatun fysiologisesti kestävästä viskositeettia lisäävän aineen jauhemaisessa muodossa.

Keksinnön menetelmässä on mahdollista muodostaa kontrastiaine heti tai vähän antamisen jälkeen sekoittamalla viskositeettia lisäävä aine magneettisesti herkästi vastaanottavien hiukkasten (jotka ovat voineet jo liuottaa vesipitoiseen kantaja-aineeseen) kanssa ja siten edelleen keksinnön erään näkökohdan mukaan tarjoaa myös MRI-kontrastiainetarvikkeen, joka käsittää ensimmäisessä astiassa lukuisia magneettisesti vastaanottavia hiukkasia optionaalisesti liuotettuna vesipitoiseen kantaja-aineeseen, ja toisessa astiassa viskositeettia lisäävän aineen hiukkasten lisääaineeksi.

Keksinnön menetelmässä kontrastiaineannos on tavallisesti vähintään 30 ml aikuiselle ihmiskohteelle ja tavallisemmin 200 - 1 500 ml, erityisesti 300 - 1 000 ml. Tässä magneettisesti vastaanottavien hiukkasten sisältö on käytetyistä hiukkasista riippuvainen. Tavallisesti hiukkaset säilytetään kuitenkin 0,01 - 10 g/litra konsentraationa, edullisesti 0,1 - 3 g/litra. Annos voidaan ottaa osina, esim. suun kautta annettavaksi noin 2/3 nautittuna 20 minuuttia ennen kuvausta ja loput nautittuna heti ennenkuin kohde asetetaan kuvantimeen (imager). Osuudet voidaan tietysti sekoittaa erillisinä annoksina.

Keksintöä kuvataan edelleen seuraavin rajoittamattomien esimerkein:

Esimerkki 1

	Mikrokiteinen selluloosa	2 500 g
	Ksantaanikumi	500 g
	Maissitärkkelys	1 500 g
5	Aspartaami	15 g

Aineet sekoitetaan kuivana ja rouhitaan seuraavan koostumuksen rouhintanesteellä:

	Polyvinyylipyrrolidoni	200 g
	Magneettisia hiukkasia *	35 g
10	Puhdistettu vesi	1 800 g

Rakeet kuivataan ja seulotaan antamaan 0,3 - 1,5 mm:n raefraktio. Ennen antamista 100 ml:aan vettä suspensoidut 10 g rakeita antavat noin 2 500 cps viskositeettin, kun se on kokonaan hydratoitunut. Viskositeetti pysyy vähintään kolme minuuttia suspensiosta riittävän alhaisena (vähemmän kuin noin 0,2 Pa.s) helppoa antamista varten, esim. nauttimalla.

* Magneettiset hiukkaset koostuvat pienistä alle 50 nm supraparamagneettisista magnetiittikiteistä, jotka on päällystetty polymeerikantajamatriisiin, joka koostuu monodispergoituista halkaisijaltaan 3,5 mikrometrin hiukkasista. Rautapitoisuus on noin 20 paino-%. Hiukkaset tuotetaan yllä olevan Ugelstadin menetelmällä.

Esimerkki 2

25	Mikrokiteinen selluloosa	2 500 g
	Ksantaanikumi	500 g
	Maissitärkkelys	1 500 g
	Aspartaami	15 g

Nämä aineet sekoitetaan kuivina ja rouhitaan seuraavan koostumuksen rouhintanesteellä:

	Polyvinyylipyrrolidoni	200 g
	Puhdistettu vesi	1 600 g

Rakeet kuivataan ja seulotaan antamaan 0,3 - 1,5 mm:n raefraktio. Ennenkuin antamista sekoitetaan 10 g rakeita 100 ml:aan 50 mg magneettisia hiukkasia sisältä-

vään vesipitoiseen suspensioon (katso esimerkkiä 1). Kun se on kokonaan hydratoitu, viskositeetti on noin 2,5 Pa.s.

Esimerkki 3

	Ksantaanikumi	1 500 g
5	Laktoosi	3 500 g
	Nämä aineet sekoitetaan kuivana ja rouhitaan seuraavan koostumuksen rouhintanesteellä:	
	Polyvinyylipyrrolidoni	75 g
	Etanoli	900 g
10	Puhdistettu vesi	900 g
	Magneettiset hiukkaset *	35 g

* katso esimerkkiä 1

Rakeet kuivataan ja seulotaan antamaan 0,3 - 1,5 mm:n raefraktio. Ennen antamista 7 g rakeet suspensoidaan 100 ml:aan vettä. Täysin hydratoituneen kontrastiaineen viskositeetti on noin 2 Pa.s.

Esimerkki 4

	Mikrokiteinen selluloosa	2 000 g
	Ksantaanikumi	500 g
20	Karboksimetyyliselluloosanatrium	500 g
	Laktoosi	1 500 g
	Nämä aineet on sekoitettu kuivina ja rouhittu seuraavan koostumuksen rouhintanesteellä:	
	Polyvinyylipyrrolidoni	200 g
25	Puhdistettu vesi	2 000 g
	Magneettiset hiukkaset *	35 g

* katso esimerkkiä 1

Rakeet sekoitetaan kuivana ja seulotaan antamaan 0,3 - 1,5 mm raefraktio. Ennen antamista 10 g rakeita liuotetaan 100 ml:aan vettä. Jos kontrastiaine otetaan 3 minuutin sisällä, se on helppo nauttia. Kokonaan hydratoituna viskositeetti on noin 2,3 Pa.s.

Esimerkki 5

	Mikrokiteinen selluloosa	2 000 g
	Ksantaanikumi	500 g
	Maissitärkkelys	1 500 g
5	Aspartaami	15 g
	Nämä aineet kuivaseostetaan ja rouhitaan seuraavan koostumuksen rouhintanesteellä:	
	Polyvinyylipyrrolidoni	200 g
	Puhdistettu vesi	2 000 g
10	Magneettisia hiukkasia *	80 g

* katso esimerkki 1

Rakeet kuivataan ja seulotaan antamaan 0,3 - 1,5 mm raefraktio. Ennen käyttöä 3 g rakeita suspensoidaan 100 ml:aan vettä. Kontrastiaineen viskositeetti on noin 0,6 Pa.s, kun se kokonaan hydratoitunut. Aine nautitaan kuitenkin ennenkuin hydratoituminen on tapahtunut loppuun.

Patenttivaatimukset

1. Varjoainekoostumus, t u n n e t t u siitä, että se käsittää magneettisesti herkkiä hiukkasia ja fy-
5 siologisesti siedettävän, viskositeettia lisäävän aineen annettavaksi viskositeettia lisäävän epätäydellisesti hyd-
ratoituneen aineen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus,
t u n n e t t u siitä, että se on jauhemaisessa muodossa.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen koostumus,
t u n n e t t u siitä, että se käsittää viskositeettia lisäävän aineen, joka on varustettu viiveellä vapauttavalla
päällysteellä, edullisesti mahanesteelle vastustusky-
kyisellä viiveellä vapauttavalla päällysteellä.

15 4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen
koostumus, t u n n e t t u siitä, että viskositeettia lisäävä aine ei ole biologisesti hajoava ja että se on
edullisesti vesiliukoinen, vedessä turpoava tai täyteaine,
tai käsittää tällaisten materiaalien seoksen.

20 5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen
koostumus, t u n n e t t u siitä, että se pystyy hydra-
toimaan mainitun viskositeettia lisäävän aineen, jolloin
saavutetaan 0,2 - 5 Pa.s viskositeetin.

25 6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen
koostumus, t u n n e t t u siitä, että se joutuessaan
kontaktiin vesipitoisen aineen kanssa kykenee saavuttamaan
maksimiviskositeetin ajassa 15 sekuntia - 60 minuuttia,
edullisesti ainakin 2 minuutin jälkeen.

30 7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen
koostumus, t u n n e t t u siitä, että viskositeettia
lisäävä aine käsittää 1 - 99,5 paino-% koostumuksesta.

35 8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen
koostumus, t u n n e t t u siitä, että magneettisesti
herkät hiukkaset ovat ferromagneettisia, ferrimagneettisia
tai supramagneettisia ja että magneettisesti herkät hiuk-

kaset edullisesti valitaan magnetiitista, gammaferrioksidista, ja koboltti-, nikkeli- ja mangaaniferriiteistä.

5 9. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on dispergoitu tai suspendoitu fysiologisesti siedettävään kantajanesteseen.

10 10. Fysiologisesti siedettävän, viskositeettia lisäävän aineen käyttö minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 9 mukaisen koostumuksen valmistamiseksi magneettisessa resonanssikuvauksessa käytettäväksi.

11. Magneettisesti herkkien hiukkasten käyttö minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 9 mukaisen koostumuksen valmistamiseen magneettisessa resonanssikuvauksessa käytettäväksi.

15 12. Diagnostinen varjoainevarustus, t u n n e t t u siitä, että se käsittää lukuisia magneettisesti herkkiä hiukkasia, ja siihen erikseen pakattuja, fysiologisesti siedettävää viskositeettia lisäävää ainetta jauhemaisessa muodossa.

Patentkrav

1. Kontrastmediumskomposition, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att den omfattar magnetiskt känsliga parti-
5 klar och ett fysiologiskt fördragbart viskositetsförhöjande medel, för administrering med det viskositetsförhöjande medlet ofullständigt hydratiserat.

2. Komposition enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den förligger pulveriserad form.

10 3. Komposition enligt patentkrav 1 eller 2,
k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar ett viskositetsförhöjande medel, som försetts med ett överdrag med fördröjd utlösning, företrädesvis ett magsafter motstående överdrag med fördröjd utlösning.

15 4. Komposition enligt något av patentkraven 1 - 3,
k ä n n e t e c k n a d därav, att det viskositetsförhöjande medlet ej är bionedbrytbart och att det företrädesvis är vattenlösligt, i vatten svällbart, ett i fukt svällande medel eller är en blandning av dylika material.

20 5. Komposition enligt något av patentkraven 1 - 4,
k ä n n e t e c k n a d därav, att den förmår hydratisera det nämnda viskositetsförhöjande medlet sålunda, att det uppnår en viskositet av 0,2 - 5 Pa.s.

25 6. Komposition enligt något av patentkraven 1 - 5,
k ä n n e t e c k n a d därav, att den vid kontaktandet av ett vattenhaltigt medium uppnår en maximiviskositet inom 15 sekunder - 60 minuter, företrädesvis efter åtminstone 2 minuter.

30 7. Komposition enligt något av patentkraven 1 - 6,
k ä n n e t e c k n a d därav, att det viskositetsförhöjande medlet omfattar 1 - 99,5 vikt-% av kompositionen.

35 8. Komposition enligt något av patentkraven 1 - 7,
k ä n n e t e c k n a d därav, att de magnetiskt känsliga partiklarna är ferromagnetiska, ferrimagnetiska eller superparamagnetiska, och att de magnetiskt känsliga parti-

klarna företrädesvis väljs bland partiklar av magnetit, gammaferrioxid och kobolt-, nickel- och manganferriter.

5 9. Komposition enligt något av patentkraven 1 - 8, k ä n n e t e c k n a d därav, att den dispergerats eller suspenderats i en fysiologiskt fördragbar bärarvätska.

10 10. Användningen av ett fysiologiskt fördragbart, viskositetsförhöjande medel för framställning av en komposition enligt något av patentkraven 1 - 9 för användning vid magnetisk resonansavbildning.

11. Användningen av magnetiskt känsliga partiklar för framställning av en komposition enligt något av patentkraven 1 - 9 för användning vid magnetisk resonansavbildning.

15 12. Diagnostisk kontrastmedelsförpackning, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en mångfald magnetiskt känsliga partiklar och ett separat förpackat, fysiologiskt fördragbart, viskositetsförhöjande medel i pulverform.