

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 49/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580007874.9

[43] 公开日 2007 年 3 月 28 日

[11] 公开号 CN 1938050A

[22] 申请日 2005.3.11

[21] 申请号 200580007874.9

[30] 优先权

[32] 2004.3.11 [33] US [31] 60/552,240

[86] 国际申请 PCT/US2005/008389 2005.3.11

[87] 国际公布 WO2005/087272 英 2005.9.22

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.11

[71] 申请人 马林克罗特公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 穆萨纳达·P·珀里亚撒米
布赖恩·D·多蒂

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 4 页 说明书 14 页

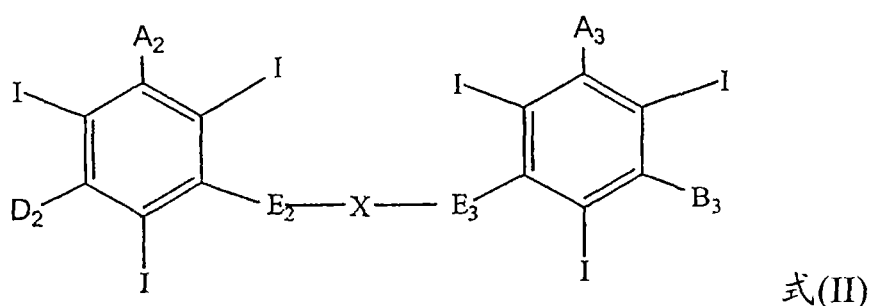
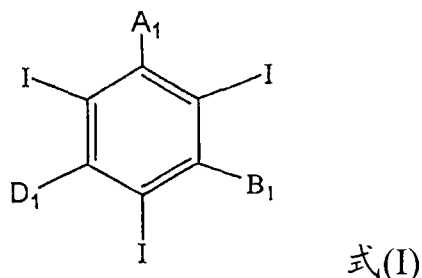
[54] 发明名称

包含碘代单体以及二聚体混合物的 X 射线造影制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种非离子型 X 射线造影制剂，含有该制剂的放射性组合物，以及利用该组合物进行 X 射线造影的方法。本发明特别涉及用于 X 射线造影的可注射放射用组合物，该组合物包括药学上可接受的载体及三碘代苯核单体与三碘代苯核双联二聚体的混合物，该组合物具有有益的特性。

1. 一种在放射检查过程中用于X射线造影的注射用放射组合物, 该组合物包含可药用载体和至少一种单体和至少一种二聚体的混合物, 单体对应于分子式I, 二聚体对应于分子式II



其中

A_1 、 B_1 和 D_1 独立地 $-\text{CON}(\text{R}_3)\text{R}_1$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}_2$;

A_2 、 A_3 、 B_3 和 D_2 独立地为 $-\text{CON}(\text{R})\text{R}_1$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}_2$, 条件是 A_2 和 A_3 中至少一个是 $-\text{CONH}_2$;

E_2 和 E_3 独立地选自 $-\text{CON}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{N}(\text{COR}_2)-$ 组成的组;

每个 R 独立地是 H 、任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代的直链或支链(C_1 - C_8)烷基或者(C_3 - C_7)环状残基成员, 其中所述环状残基任选被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}_4-$ 间隔和/或任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代, 环状残基包括 R 、同环相连的氮原子以及另外一部分, (i) 当 A_1 、 A_2 、 A_3 、 B_1 、 B_3 、 D_1 或 D_2 为 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 时, 另外那部分为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$; 或(ii) 当 A_2 、 A_3 、 B_3 或 D_2 为 $-\text{CON}(\text{R})\text{R}_1$ 时另外那部分为 R_1 ;

每个 R_1 独立地是(i)氢、(ii)任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合或 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}_1$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{R}_1$ 取代的直链或支链(C_1 - C_8)烷基、(iii)糖基, 或(iv)(C_3 - C_7)环状残基成员, 其中所述环状残基任选被 $-\text{O}-$ 、

-S-或-NR₄-间隔和/或任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代,环状残基包括R、同环相连的氮原子以及另外一部分,(a)当A₂、A₃、B₃或D₂为-CON(R)R₁时另外那部分为R;或(ii)当A₁、B₁和D₁为-CON(R₃)R₁时,另外那部分为R₃;

每个R₂独立地是(i)任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代的直链或支链(C₁-C₈)烷基,或(ii)(C₃-C₇)环状残基成员,其中所述环状残基任选被-O-、-S-或-NR₄-间隔和/或任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代,环状残基包括R₂、R、同R相连的氮原子以及同R₂相连的羰基部分;

每个R₃独立地是任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代的直链或支链(C₁-C₈)烷基或者其与R₁及R₃、R₁相连氮原子一起形成(C₃-C₇)环状残基,其中所述环状残基任选被-O-、-S-或-NR₄-间隔和/或任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代;

每个R₄独立地是氢或任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代的直链或支链(C₁-C₈)烷基;以及

X为键或任选被至多6个羟基取代的直链或支链(C₁-C₈)亚烷基链,其中所述亚烷基链任选被-O-、-S-、-NR₄-或-N(R)C(O)-基团间隔。

2. 权利要求1的组合物,其中A₂和A₃独立地是-C(O)NH₂。

3. 权利要求1的组合物,其中X是亚甲基。

4. 权利要求1的组合物,其中A₁和B₁为-C(O)N(R₃)R₁,且A₁和B₁中R₃和R₁如权利要求1所定义。

5. 权利要求4的组合物,其中D₁为-N(R)C(O)R₂,且R和R₂如权利要求1所定义。

6. 权利要求1的组合物,其中A₁和B₁为-CONHR₃,其中A₁和B₁中每个R₃独立为甲基、羟甲基、乙基、羟乙基、丙基、羟丙基或二羟丙基。

7. 权利要求6的组合物,其中D₁为-N(R)C(O)R₂,且R和R₂如权利要求1所定义。

8. 权利要求1的组合物,其中A₁和B₁为-CONR₁R₃,其中A₁和B₁中每个R₃和R₁独立为甲基、羟甲基、乙基、羟乙基、丙基、羟丙基或二羟丙基。

9. 权利要求8的组合物,其中D₁为-N(R)C(O)R₂,且R和R₂如权利要求1所定义。

要求 1 所定义。

10. 权利要求 1 的组合物, 其中 D_1 为 $-N(R)C(O)R_2$, 且 D_1 中的 R 和 R_2 独立地为甲基、羟甲基、乙基、羟乙基、丙基、羟丙基、1-甲氧基-2-羟丙基或二羟丙基。

11. 权利要求 10 的组合物, 其中 A_1 和 B_1 为 $-CONHR_3$, 其中 A_1 和 B_1 中每个 R_3 独立为甲基、羟甲基、乙基、羟乙基、丙基、羟丙基或二羟丙基。

12. 权利要求 10 的组合物, 其中 A_1 和 B_1 为 $-CONR_1R_3$, 其中 A_1 和 B_1 中每个 R_1 和 R_3 独立为甲基、羟甲基、乙基、羟乙基、丙基、羟丙基或二羟丙基。

13. 权利要求 2 的组合物, 其中 A_1 、 B_1 和 D_1 中至少有一个为 $-CONR_1R_3$, 其中 R_1 为氢。

14. 权利要求 2 的组合物, 其中 A_1 、 B_1 和 D_1 中之一为 $-N(R)C(O)R_2$, 且 R 和 R_2 如权利要求 1 所定义。

15. 权利要求 1 的组合物, 其中单体选自由碘美普尔、碘普胺、碘佛醇、碘海醇、碘喷托、碘帕醇和碘比醇组成的组。

16. 权利要求 1 的组合物, 其中二聚体为 iosmin。

17. 权利要求 1 的组合物, 其中单体选自由碘佛醇、碘海醇以及碘帕醇组成的组, 且二聚体为 iosmin。

18. 权利要求 1 的组合物, 其中单体为碘佛醇, 二聚体为 iosmin。

19. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物进一步包括药学上可接受的放射性用载体, 该载体选自水缓冲液、灭菌注射用水、生理盐水、均衡离子溶液、螯合剂, 以及包括赋形剂和抗凝剂在内的其他非放射性添加剂。

20. 权利要求 19 的组合物, 其中所述水缓冲液包括三(羟乙基)氨基甲烷及其盐、磷酸盐、柠檬酸盐以及碳酸氢盐; 其中所述均衡离子溶液包括钙、钠、钾、镁所组成阳离子组的阳离子氯化物盐、碳酸氢盐以及钠、钾、镁、钙的其他卤化物盐、碳酸盐、硫酸盐及磷酸盐; 其中所述螯合剂由 H_4EDTA , $EDTACaNa_2$ 和钙单钠 $DTPA-BMEA$ 组成; 其中所述赋形剂是丙三醇、聚乙二醇或葡聚糖; 以及其中所述抗凝剂是肝素或水蛭素。

21. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物进一步包括除了单体和二聚体外的其它造影剂。

22. 权利要求 21 的组合物, 其中所述其它造影剂选自由其它 X 射线

造影剂、核磁共振造影剂、放射性核素成像剂、超声成像剂以及光学成像剂组成的组。

23. 用于诊断的显像方法，该方法包括向个体给药权利要求 1 的组合物以及对个体进行成像操作。

24. 权利要求 23 的方法，其中所述组合物包括选自由碘佛醇、碘海醇、和碘帕醇所组成的组的单体，且二聚体为 iosimenol。

25. 权利要求 23 的方法，其中所述组合物包括碘佛醇和 iosimenol 的混合物。

26. 用于诊断的显像方法，该方法包括向个体给药权利要求 22 的组合物以及对个体进行成像操作。

包含碘代单体以及二聚体混合物的 X 射线造影制剂

发明背景

本发明涉及造影剂制剂，特别涉及非离子型 X 射线造影制剂，含有该制剂的放射性组合物及利用该组合物进行 X 射线造影的方法。

几十年来，人们一直在寻找能够用于 X 射线放射诊断术研究的理想造影剂。次硝酸铋是最早应用在消化道造影上的放射性造影剂。随后，硫酸钡—更安全的试剂，问世了。硫酸钡至今仍是最广泛使用的消化道放射造影剂(W.H. Strain, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Section 76, Vol.1, Radiocontrast Agents, Chapter 1, Historical Development of Radiocontrast Agents, 1971, Pergamon Press)。无机的不易溶解的口服试剂，例如次硝酸铋、硫酸钡，是胃肠放射诊断的有用工具。

与胃肠放射诊断不同，尿路和血管造影 X 射线过程需要血管内给予安全的、水溶性的、射线不透的造影剂。自 20 世纪 60 年代早期水溶性离子型三碘代苯甲酸衍生物，例如泛影酸、碘拉酸问世以来，血管系统的放射造影已经成为最重要的 X 射线造影应用了。这些 X 射线术在诊断和评估各种疾病中 useful，这些疾病涉及或导致正常的血管解剖或生理发生改变。

X 射线造影的发展进步有广泛的文献记载；例如，U. Speck, "X-ray Contrast Media", Medical Division Publication, Department of Medical Information, Schering AG; D. P. Swanson et al., "Pharmaceuticals in Medical Imaging" (1990)McMillan Publishing Co.; M.Sovak,"Radiocontrast Agents", (1984), Springer Verlag。优选的血管内 X 射线造影剂应该具有以下期望特性组合。该特性包括以下不同程度的各方面：(1)高 X-射线阻光性；(2)生物安全性；(3)高水溶性；(4)化学稳定性；(5)低克分子渗透压浓度；(6)低粘度。尤其，研究表明高克分子渗透压浓度与不期望的 X-射线造影生理不良反应，如恶心、呕吐、发热、疼痛相关。

基于 X 射线造影三碘苯领域的显著进步已经发展到非离子型三碘苯甲酸衍生物，例如碘帕醇(iopamidol)、碘海醇(iohexol)以及碘佛醇(ioversol)。通常，这些非离子型试剂水溶液比早先的试剂克分子渗透压浓度低，所以注

射时病人更舒适。与离子型三碘苯衍生物相比，不良反应、特别是痛感、灼热以及血流动力学效应显著减少。然而，在等碘浓度下，这些非离子型制剂的粘度仍高于基于对照的离子型三碘苯甲酸制剂。

由于非离子型二聚体造影剂如伊索显(iotrolan)及碘克沙醇(iodixanol)的问世，X-射线造影剂克分子渗透压浓度有进一步降低。与非离子单聚体试剂相比，这些试剂由于等渗，可通过减少静脉注射的恶心呕吐以及通过可引致外周动脉注射的较少痛苦而使病人更加舒适。然而，该非离子二聚体迟副反应在病人中发生的频率和强度更高。这种基于非离子二聚体试剂的制剂粘度，也基本上较相应的单聚体类似物高。因此，仍需要低粘度、低克分子渗透压浓度的安全 X-射线造影制剂。

在美国专利 5,698,739 (Sovak)中，Sovak 描述了分离的一组带有至少一个伯甲酰氨基团取代的二聚体非离子 X-射线造影剂，该组二聚体的一个例子是 losmin。按照 Sovak 的说法，伯甲酰氨基团的存在提供了更高的碘含量，并且空间上可外露相邻碘分子之间的疏水性从而确保制剂的凝集而降低克分子渗透压浓度。

另一个优化制剂的尝试涉及将低粘度单聚体与低克分子渗透压浓度二聚体组合，其中碘代芳香基团的取代类似。美国专利 US 5,695,742 公开了相对于纯溶液有中等克分子渗透压浓度的包含非离子碘代芳族单聚体和非离子碘代芳族二聚体混合物的注射用水溶液组合物，其中混合物也公开了较预期有较低粘度。

为了减少非离子二聚体的迟副反应，德国专利 DE 19627309 公开了包含离子、非离子三碘代芳族化合物以及钆络合物化合物的单聚体和二聚体混合物。由于该混合物包含离子型造影剂，所以该混合物的克分子渗透压浓度将比纯非离子型二聚体造影剂的克分子渗透压浓度高。

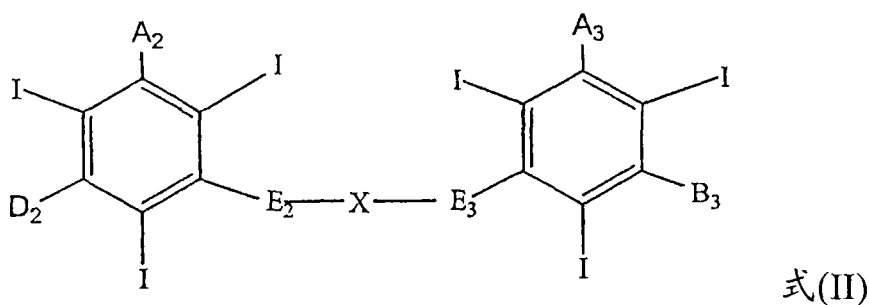
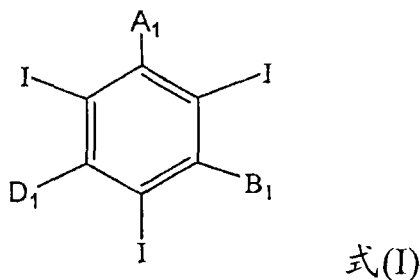
现在，我们惊奇地发现了新的有改良特性的，例如克分子渗透压浓度(osmolality)和粘度有改良的单聚体-二聚体混合物，其中二聚体在三碘代苯母核上至少有一个伯甲酰氨基而单聚体在三碘代苯母核上没有伯甲酰氨基。

发明概述

在本发明的各方面，应该注意提供的非离子型造影剂，放射性组合物

及 X 射线显像方法；提供的有改进克分子渗透浓度和粘度的且基本无毒的这种试剂。

简而言之，本发明涉及包括至少一种衍生自三碘代苯衍生物的单聚体和至少一种衍生自三碘代苯衍生物的二聚体的混合物。单聚体对应化学式 I，二聚体对应化学式 II；



其中

A_1 、 B_1 和 D_1 独立地 $-\text{CON}(\text{R}_3)\text{R}_1$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ ；

A_2 、 A_3 、 B_3 和 D_2 独立地为 $-\text{CON}(\text{R})\text{R}_1$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ ，条件是 A_2 和 A_3 中至少一个是 $-\text{CONH}_2$ ；

E_2 和 E_3 独立地选自由 $-\text{CON}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{N}(\text{COR}_2)-$ 组成的组；

每个 R 独立地是 H、任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代的直链或支链(C_1 - C_8)烷基或者(C_3 - C_7)环状残基成员，其中所述环状残基任选被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}_4$ - 间隔和/或任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代，环状残基包括 R、同环相连的氮原子以及另外一部分，(i)当 A_1 、 A_2 、 A_3 、 B_1 、 B_3 、 D_1 或 D_2 为 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 时，另外那部分为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ ；或(ii)当 A_2 、 A_3 、 B_3 或 D_2 为 $-\text{CON}(\text{R})\text{R}_1$ 时，另外那部分为 R_1 ；

每个 R_1 独立地是(i)氢、(ii)任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合或被 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}_1$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{R}_1$ 取代的直链或支链(C_1 - C_8)烷基、(iii)糖基，或(iv)(C_3 - C_7)环状残基成员，其中所述环状残基任选被 $-\text{O}-$ 、

-S-或-NR₄-间隔, 和/或任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代, 环状残基包括 R、同环相连的氮原子以及另外一部分, (a)当 A₂、A₃、B₃或 D₂为-CON(R)R₁时, 另外那部分为 R; 或(ii)当 A₁、B₁和 D₁为-CON(R₃)R₁时, 另外那部分为 R₃;

每个 R₂独立地是(i)任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代的直链或支链(C₁-C₈)烷基, 或(ii)(C₃-C₇)环状残基成员, 其中所述环状残基任选被-O-、-S-或-NR₄-间隔, 和/或任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代, 环状残基包括 R₂、R、同 R 相连的氮原子以及同 R₂相连的羰基部分;

每个 R₃独立地是任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代的直链或支链(C₁-C₈)烷基, 或者其与 R₁及 R₃、R₁相连氮原子一起形成(C₃-C₇)环状残基, 其中所述环状残基任选被-O-、-S-或-NR₄-间隔, 和/或任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代;

每个 R₄独立地是氢或任选被一个或多个羟基、烷氧基、羟基烷氧基或它们的组合取代的直链或支链(C₁-C₈)烷基; 以及

X 为键或任选被至多 6 个羟基取代的直链或支链(C₁-C₈)亚烷基链, 其中所述亚烷基链任选被-O-、-S-、-NR₄-或-N(R)C(O)-基团间隔。

本发明进一步涉及包括单体、二聚体和至少一种除了单体和二聚体的显像剂混合物, 其中单体对应化学式 I, 二聚体对应化学式 II。

本发明进一步涉及诊断成像的方法, 该方法包括向个体给药包括至少一种单体和至少一种二聚体混合物的造影剂, 其中单体对应化学式 I, 二聚体对应化学式 II, 以及对该个体进行成像操作。

本发明的其他方面及特征, 部分显而易见, 部分在下文指出。

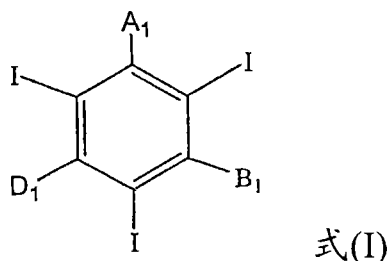
具体实施方式

根据本发明, 已发现相应于至少一种化学式 I 单体和至少一种化学式 II 二聚体混合物的造影剂组合物, 其与单独基于混合物中单体和二聚体贡献所预期的克分子渗透压浓度和粘度值相比, 有意想不到有利的低克分子渗透压浓度和粘度值, 其中该造影剂组合物中化学式 II 二聚体包含至少一个伯甲酰氨基取代且化学式 I 单体不包含任何伯甲酰氨基取代。在本文优选的具体实施方式中、造影剂组合物是化学式 I 单体和化学式 II 二聚体的混合物。

不受任何特定理论的限制、考虑到单体和二聚体取代有性质差异,惊奇地发现,该单体-二聚体混合物组合物在化学式 II 二聚体和化学式 I 单体之间有有利的分子间吸引而导致分子聚集,从而减少溶液中的有效颗粒数进而降低混合物的克分子渗透压浓度。

本发明的优点是,本发明包含至少一种单体和至少一种二聚体混合物的 X 射线造影剂可以制备出有改进的粘度和克分子渗透压浓度特性。相应地、本发明混合物优选包括以各自基于混合物中碘浓度(例如 mgI/mL 制剂)的单体和二聚体中碘重量比计的单体和二聚体。较宽范围,单体中碘与二聚体中碘重量比为约 1: 20 至约 20: 1。在一个具体实施方式中,混合物包括重量比为约 1: 9 至约 9: 1 的单体与二聚体。在一个优选的具体实施方式中,例如,混合物包括重量比为约 1: 5.7 至约 5.7: 1 的单体与二聚体。在另一优选的具体实施方式中,混合物包括重量比为约 1: 9 至约 1: 1 的单体与二聚体。在还一优选的具体实施方式中,混合物包括重量比为约 1: 3 至约 1: 1 的单体与二聚体。

依前所述,本发明所述的造影剂包含相应于化学式 I 的单体。

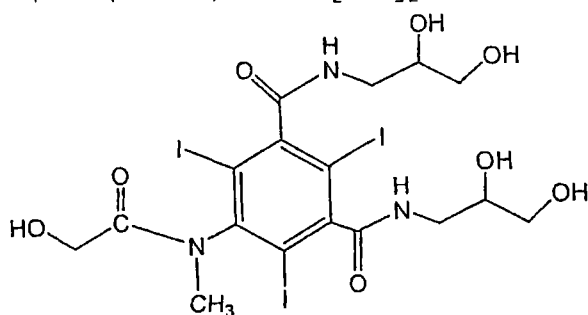


其中 A_1 、 B_1 和 D_1 如前述定义。在一个具体实施方式中, A_1 和 B_1 分别为 $-C(O)N(R_3)R_1$, D_1 是 $-N(R)C(O)R_2$, A_1 、 B_1 和 D_1 中每个 R_1 、 R_2 、 R_3 分别独立选自化学式 I 相关的最初定义的取代基范围。例如,在该具体实施方式中, A_1 和 B_1 为 $-CONHR_3$, 其中 A_1 和 B_1 中的 R_3 独立地为甲基、羟甲基 ($-\text{CH}_2\text{OH}$)、乙基、羟乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$)、丙基、羟丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) 或二羟丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$); 更优选地,在该具体实施方式中, A_1 和 B_1 中的 R_3 独立地为羟乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$)、羟丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) 或二羟丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$)。在该具体实施方式中,进一步的例子, D_1 中的 R 和 R_2 取代基独立地选自氢、甲基、羟甲基 ($-\text{CH}_2\text{OH}$)、乙基、羟乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$)、丙基、羟丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)、2-甲氧乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$)、1-甲氧基-2-羟丙基

($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$)或二羟丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$);更优选地,在该具体实施方式中, D_1 中的 R 和 R_2 取代基优选选自甲基、羟甲基($-\text{CH}_2\text{OH}$)、羟乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)、2-甲氧乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$)和二羟丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$)。在该具体实施方式中,进一步的例子, A_1 和 B_1 为 $-\text{CON}(\text{CH}_3)\text{R}_3$ 其中 A_1 和 B_1 中的 R_3 均独立地是甲基、羟甲基($-\text{CH}_2\text{OH}$)、乙基、羟乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$)、丙基、羟丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)或二羟丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$);更优选地,在该具体实施方式中, A_1 和 B_1 中的 R_3 均独立地是羟乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$)、羟丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)或二羟丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$)。在该具体实施方式中,进一步的例子, D_1 中的 R 和 R_2 取代基均独立地是氢、甲基、羟甲基($-\text{CH}_2\text{OH}$)、乙基、羟乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$)、丙基、羟丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)、2-甲氧乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$)、1-甲氧基-2-羟丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$)或二羟丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$);更优选地,在该具体实施方式中, D_1 中的 R 和 R_2 取代基优选选自甲基、羟甲基($-\text{CH}_2\text{OH}$)、羟乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)、2-甲氧乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$)和二羟丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$)。

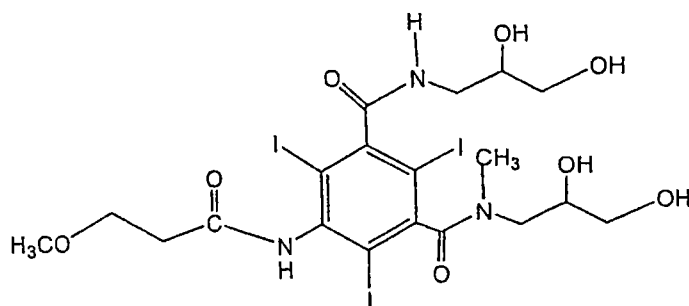
在优选实施方式中,造影剂包括选自下列组的单体:

碘美普尔 $\{\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_8$; N,N' -二(2,3-二羟丙基)-5-[(羟基乙酰基)氨基]-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺; CAS [RN][78649-41-9]\},



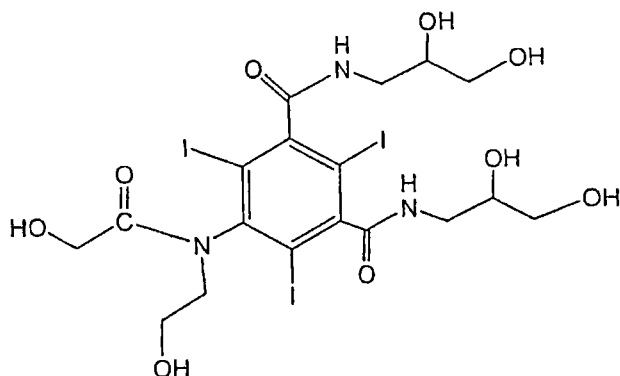
碘美普尔

碘普胺 $\{\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_8$; N,N' -二(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-5-[(甲氧乙酰基)氨基]- N -甲基-1,3-苯二甲酰胺; CAS [RN][73334-07-3]\}



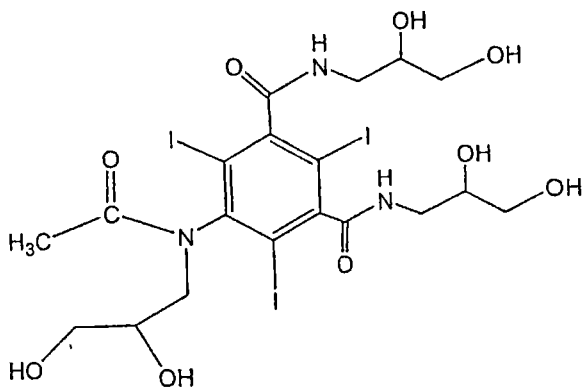
碘普胺

碘佛醇 { $C_{18}H_{24}I_3N_3O_9$; N,N'-双(2, 3-二羟基丙基)-5-[(羟基乙酰基)(2-羟乙基)氨基]-2,4, 6-三碘-1,3-苯二甲酰胺; CAS [RN][87771-40-2]}



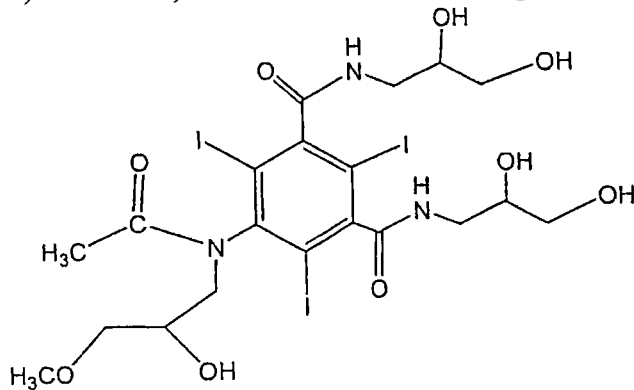
碘佛醇

碘海醇 { $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$; 5-[乙酰基-(2, 3-二羟基丙基)氨基]-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2, 4,6-三碘-1, 3-苯二甲酰胺; CAS [RN][66108-95-0]}



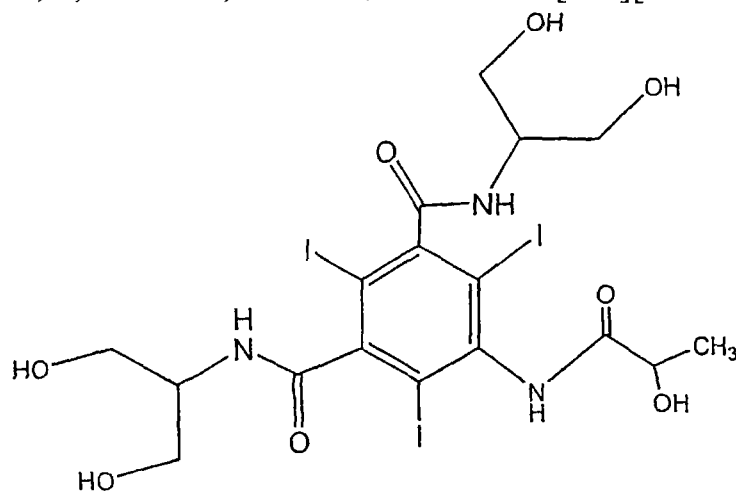
碘海醇

碘喷托 { $C_{20}H_{28}I_3N_3O_9$; 5-[乙酰(2-羟基-3-甲氧基丙基)氨基]-N,N'-双(2, 3-二羟基丙基)-2, 4,6-三碘-1, 3-苯二甲酰胺, CAS [RN][89797-00-2]}



碘喷托

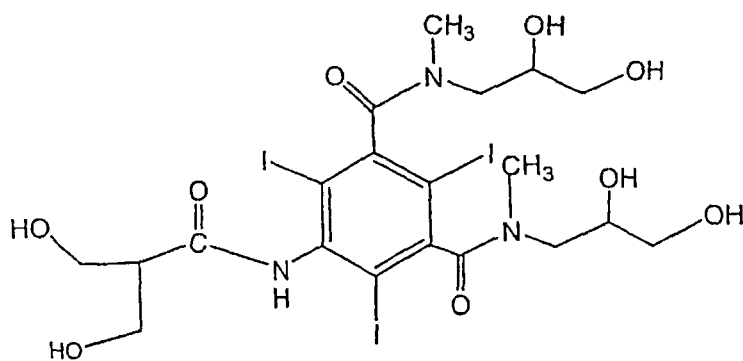
碘帕醇 { $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$; 5-[(2-羟基-1-氧代丙基)氨基] -N,N'-双(2-羟基-1-(羟甲基)乙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺 CAS [RN][60166-93-0]}



碘帕醇

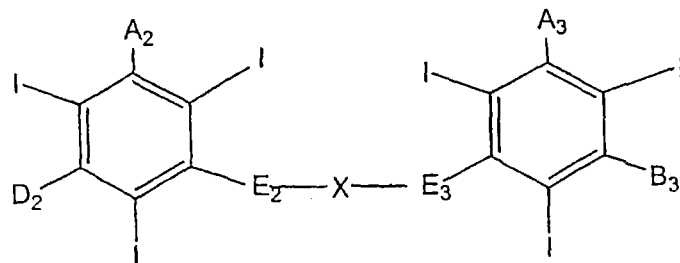
以及

碘比醇 { $C_{20}H_{28}I_3N_3O_9$; N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-5-[[3-羟基-2-(羟甲基)-1-氧代丙基]氨基]-2,4,6-三碘-N,N'-二甲基-1,3-苯二甲酰胺; CAS [RN][136949-58-1]}



碘比醇

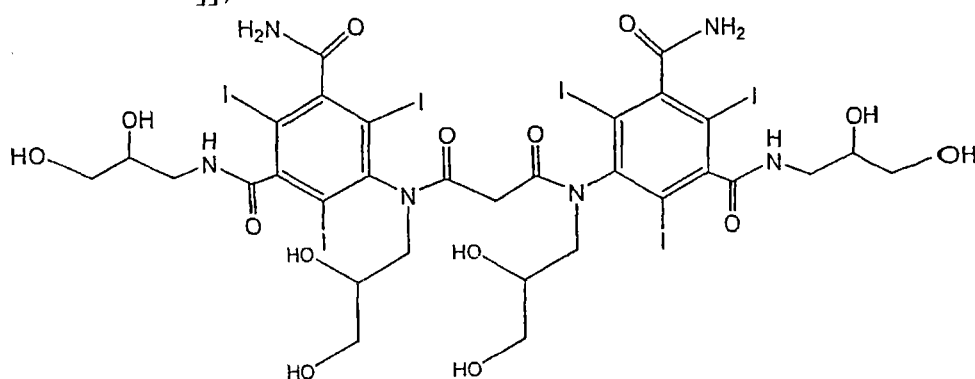
本发明描述的造影剂也含有相应于化学式 II 的二聚体



式(II)

其中 A_2 、 A_3 、 B_3 、 D_2 、 E_2 、 E_3 和 X 如上文所定义。在一个具体实施方式中， X 是亚甲基(- CH_2 -)或亚乙基(- CH_2CH_2 -)、优选亚甲基； A_2 、 A_3 、 B_3 、 D_2 、 E_2 和 E_3 则选自化学式 I 和 II 相关的最初定义。在另一个具体实施方式中， A_2 和 A_3 均为 - $C(O)NH_2$ 、 B_3 和 D_2 均为 - $C(O)N(R)R_1$ 、 E_2 、 E_3 、 X 、每个 R 、每个 R_1 则均选自化学式 I 和 II 相关的最初定义。在另一个具体实施方式

式中, A_2 和 A_3 均为 $-C(O)NH_2$ 、 B_3 和 D_2 均为 $-CONHR$ 、 E_2 、 E_3 、 X 和每个 R 则均选自化学式 I 和 II 相关的最初定义。在另一个具体实施方式中, A_2 和 A_3 均为 $-C(O)NH_2$ 、 B_3 和 D_2 均为 $-C(O)NHR_1$ 、 $-E_2-X-E_3-$ 为 $-N(R)C(O)CH_2C(O)N(R)-$ 并且每个 R 和 R_1 均选自化学式 I 和 II 相关的最初定义。在另一个具体实施方式中, A_2 和 A_3 均为 $-C(O)NH_2$ 、 B_3 和 D_2 均为 $-CONHR$ 、 $-E_2-X-E_3-$ 为 $-N(R)C(O)CH_2C(O)N(R)-$ 并且每个 R 和 R_1 独立地选自氢、甲基、羟甲基($-CH_2OH$)、乙基、羟乙基($-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH(OH)CH_3$)、丙基、羟丙基($-CH_2CH_2CH_2OH$)或二羟丙基($-CH_2CH(OH)CH_2OH$); 更优选地, 在该具体实施方式中, 每个 R 和 R_1 独立地是羟乙基、羟丙基或二羟丙基。在又一个具体实施方式中, 造影剂包含为二聚体的 iosmin(也叫 iosimenol) $\{C_{31}H_{36}I_6N_6O_{14}$; 5,5'-[(1,3-二氧代-1,3-丙亚基)双[(2,3-二羟丙基)亚氨基]]双[N-(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺; CAS[RN][181872-90-2]];



IOSMIN

在优选的实施方式中, 造影剂包括化学式 II 的二聚体和选自碘美普尔、碘佛醇、碘海醇、碘帕醇、碘普胺、碘比醇、碘喷托所组成的组的一种或多种单体共同组成, 二聚体优选 iosmin, 单体则优选碘佛醇、碘海醇、碘帕醇, 更优选碘佛醇。

可选择地, 本发明的造影剂进一步包含一种不相应于化学式 I 和化学式 II 的显像剂。例如, 造影剂可以另外包括不相应于化学式 I 和化学式 II 的 X 射线显像剂。另外, 造影剂可以包含其他类型的显像剂, 例如超声显像剂、磁共振(MR)显像剂、放射性核素显像剂和视像显像剂, 并且造影剂可以用于其他的显像应用。其他类型的显像剂记载于 H. SThomsen、R. N. Muller and R. F. Mattrey、Editors、Trends in Contrast Media、(Berlin : Springer-Verlag、1999); E. M. Sevick-Muraca、et al.、Near-Infrared Imaging with

Fluorescent Contrast Agents、In : M. -A. Mycek and B. W. Pogue、Editors、Handbook of Biomedical Fluorescence、(New York: Marcel-Dekker、2003、chapter 14); 以及 Textbook of Contrast Media Edited by Peter Dawson、David Cosgrove and Ronald Grainger, ISIS Medical Media 1999; 这些文献合并在此用作参考。宽泛地, 这种可选显像剂的量占混合物中单体和二聚体的总摩尔数的约 0.01 ~ 15 的摩尔百分比。

放射性组合物可以通过下述用于制备注射制剂的方法, 制备含有上述提到的用作 X-射线造影剂的碘化非离子化合物与药学上可接受的放射性载体共同组成的混合物。药学上可接受的放射性载体包括适合注射用的那些载体, 例如水缓冲液, 如三(羟甲基)氨基甲烷及其盐、磷酸盐、柠檬酸盐、碳酸氢盐等等, 灭菌注射用水、生理盐水以及包含正常血浆阳离子例如钙、钠、钾、镁氯化物和/或碳酸氢盐以及其他钠、钾、镁、钙卤化物、碳酸盐、硫酸盐、磷酸盐的平衡离子溶液。其他缓冲溶液在 Remington's Practice of Pharmacy, Eleventh Edition 中有记载, 例如在 170 页上。有益地, 载体可包含少量的(例如, 0.01 至 15.0 摩尔百分比)的螯合剂如乙二胺四乙酸(EDTA)、依地酸钙钠 EDTA 或其他药学上可接受的螯合剂如钙单钠 DTPA-BMEA (Versetamide; Mallinckrodt Inc.)。组合物更进一步包括选自由赋形剂如丙三醇、聚乙二醇, 葡聚糖和抗凝剂如肝素、水蛭素组成的组的非放射性添加剂。

本发明 X 射线造影剂在可药用载体例如水中的浓度, 可随特定使用领域变化。充足的量可以提供满意的 X-射线显象。例如, 当选用水溶液用于血管造影术时, 碘浓度在约 100 - 500 mg/ml 范围内, 优选约 140 - 400 mg/ml, 剂量则在 25-300 ml 范围内。放射性组合物被给予以至造影剂在活体中能保留约 0.5 ~ 3 小时, 尽管更短或更长的保存期在需要时也可以接受。这样, 如果用于血管造影, 本文公开的混合物及类似的混合物可方便地盛装于可含有 10 ~ 2000 ml 水溶液的小玻璃瓶、瓶子、安瓿或注射器中。这些容器可以由玻璃, 塑料, 或其它适合药剂产品的材料制成。

在一个具体实施方式中、本发明混合物可以制成微囊、脂质体和微/纳米粒子。该制剂可以增强递送和定位本发明的混合物至/在期望的器官或位置。通过加入合适的靶分子如肽类、糖类、脂肪酸类及类似物可以增强混合物的靶向专一性。这些制剂的制备和应用是本领域已知的。

本发明的诊断组合物以常规方式使用。组合物给予患者，典型地是温血动物，或者，系统或局部地给予要显象的器官或组织，在合适的情况下最佳选用动力注射器，然后对患者进行成像操作。例如，在选择性冠状动脉造影术中，将可充分提供显像的一定量的放射性组合物注射于冠状系统，用合适的仪器如荧光屏进行察看。该试剂可用于多种其他放射造影过程，如心动描记术、冠状动脉造影术、主动脉造影术、大脑和周围血管造影术、正射投影术、静脉肾盂造影术以及尿路造影术。

X射线造影成像过程在 Albert A. Moss、M. D., Gordon Gamsu、M. D., and Harry K. Genant、M. D., *Computed Tomography of the Body*, (Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company, 1992)及 M. Sovak、Editor, *Radiocontrast Agents*, (Berlin: Springer-Verlag, 1984)中有记载。

下面的例子解释本发明而不是限制本发明。在每一实施例中，克分子渗透压浓度用 Wescor 5500 Vapor Pressure Osmometer 仪在 37°C 下测定。粘度值用 Brookfield Analog Micro Viscometer Model LVT 或 Digital Model DV-II+ Cone/Plate Viscometer 仪在 25°C 和 37°C 下测定。

实施例 1

1A. 320 mgI/ml Iosimenol 注射制剂：取 62.13 克 Iosimenol、0.224 克氨基丁三醇(tromethamine)、0.1 克依地酸钙二钠和 0.22 克 NaCl 于 75 ml 注射用水(WFI)中在室温(RT)下混合至完全溶解。用 1 N 盐酸溶液或 1 N 氢氧化钠溶液调 pH 至 6.8。用注射用水稀释至 100 ml。量取上述溶液 50 ml 放在瓶中在 121 C 下高压灭菌 20 分钟。灭菌和没灭菌的上述溶液按已有方法测定克分子渗透压浓度(在 37°C)及粘度值(在 25°C 和 37°C)。

1B. 混合的 XRCM 制剂：等体积的上述没有灭菌的注射用 Iosimenol 和 320mgI/ml 市售碘佛醇制剂(安射力-320; Mallinckrodt Inc., St. Louis MO, USA 销售)混合。1ml 安射力-320 包含 678 mg 碘佛醇、3.6 mg 的氨基丁三醇作缓冲液、0.2 mg 依地酸钙二钠作稳定剂，用盐酸或氢氧化钠调 pH 6 ~ 7.4。部分混合液于 121 C 高压灭菌 20 分钟。

灭菌和没灭菌的上述溶液按已有方法测定克分子渗透压浓度(在 37°C)及粘度值(在 25°C 和 37°C)。结果见表 1。表 1 统计了注射用 Iosimenol 实验 1A, 灭菌前和灭菌后(分别用编号 1 和 2 表示)及混合的 MRCM 化合物的克分子

渗透压浓度及粘度值, 实验 1B, 灭菌前和灭菌后(分别用编号 3 和 4 表示)。灭菌和未灭菌样品的克分子渗透压浓度和粘度值相当, 因此, 以下样品均未灭菌。

表 1. 混合的 XRCM 制剂-320mgI/ml

编号	碘佛醇 320mgI/ml	Iosimenol 注射液	灭菌	克分子渗透压浓度 mOsm/kg 37°C	粘度值 (厘泊) 25°C	粘度值 (厘泊) 37°C
1	0%	100%	否	286	15.5	8.9
2	0%	100%	是	288	15.2	8.7
3	50%	50%	否	485	10.1	6.3
4	50%	50%	是	486	10.2	6.2

实施例 2

320mgI/ml Iosimenol 制剂按实施例 1A 所述方法制备, 但不加 NaCl。制剂不进行高压灭菌。

将碘佛醇 320mgI/ml 制剂(安射力-320)与上述 Iosimenol 制剂以不同的比例混合。按已有方法测定起始样品和没灭菌的混合样品的克分子渗透压浓度(在 37°C 下)和粘度值(在 25°C 和 37°C 下), 结果见表 2。对于样品组编号 1、3 和 4, 单独样品(Iosimenol 和碘佛醇)和不同比例混合样品于同一天检测。样品组编号 2, 单独样品(Iosimenol 和碘佛醇)和混合样于同一天检测, 但是与编号 1、3 和 4 样品于不同天检测。表 2 也列出了混合物克分子渗透压浓度和粘度的理论期望值(理论)。这些理论值是按含有的纯物质所占的百分比计算的。

表 2. 混合的 XRCM 制剂-320mgI/ml

编号	碘佛醇 320mgI/ml	不含 NaCl 的 Iosimenol		克分子渗透压浓度 (mOsm/kg)37℃	粘度(cps) 25℃	粘度(cps) 37℃
1.	100%	0%		680	9.2	6.0
	0%	100%		201	11.5	6.8
	30%	70%		338	10.0	6.2
			理论值	345	10.8	6.56
2.	100%	0%		702	9.2	5.7
	0%	100%		194	11.8	6.5
	50%	50%		430	9.6	5.8
			理论值	448	10.5	6.1
3.	100%	0%		680	9.2	6.0
	0%	100%		201	11.5	6.8
	70%	30%		534	9.3	6.0
			理论值	536	9.9	6.24
4.	100%	0%		680	9.2	6.0
	0%	100%		201	11.5	6.8
	90%	10%		640	9.3	5.9
			理论值	632	9.43	6.08

实施例 3

将实施例 1A 的高压灭菌 Iosimenol 注射制剂(IF)样品用 WFI 稀释成浓度为 300 mgI/ml。取 300 mgI/ml 市售样品碘佛醇(安射力-300, Mallinckrodt Inc, St. Louis MO, USA 销售), 市售样品碘帕醇(碘帕醇注射剂-300, Bracco, Milan, ITALY 销售)和市售样品碘海醇(欧乃派克-300, Amersham, London, UK 销售)。

每毫升安射力-300 包含 636 mg 碘佛醇、3.6 mg 氨基丁三醇作缓冲剂、0.2 mg 依地酸钙二钠作稳定剂, 用盐酸或氢氧化钠调 pH 6~7.4。每毫升碘帕醇注射剂-300 包含 612 mg 碘帕醇、1 mg 氨基丁三醇作缓冲剂、0.39 mg

依地酸钙二钠作稳定剂，用盐酸或氢氧化钠调 pH 6.5 ~ 7.5。每毫升欧乃派克-300 包含 647mg of 碘海醇、1.21 mg 氨基丁三醇、0.1 mg 依地酸钙二钠，用盐酸或氢氧化钠调 pH 6.8 ~ 7.7。

将 Iosimenol 注射制剂(300mgI/ml)(IF)分别与等体积 300mgI/ml 市售碘佛醇(安射力-300)、碘帕醇(碘帕醇-300)和碘海醇(欧乃派克-300)混合。依法测定所有样品(N=7)的克分子渗透压浓度(在 37℃ 下)和粘度值(在 25℃ 和 37℃)。结果见表 3。“理论值”同实施例 2。

表 3.混合 XRCM 制剂- 300 mgI/ml

编号	组合物	克分子渗透压浓度 (mOsm/kg)37℃	粘度(cps) 25℃	粘度(cps) 37℃
1.	Iosimenol 注射制剂(IF)	273	10.9	6.3
	碘佛醇	657	7.6	4.8
	50% IF + 50% 碘佛醇	444	8.2	5.2
	理论值	465	9.25	5.55
2.	Iosimenol 注射制剂(IF)	273	10.9	6.3
	碘帕醇	654	7.1	4.6
	50% IF + 50% 碘帕醇	463	7.9	5.0
	理论值	463	9.0	5.45
3.	Iosimenol 注射制剂(IF)	273	10.9	6.3
	碘海醇	691	9.5	5.9
	50% IF + 50% 碘海醇	478	9.1	5.7
	理论值	482	10.2	6.1

实施例 4

320 mgI/ml losimenol 注射制剂按实施例 1A 所述方法制备。将 10ml losimenol 制剂与 1.059 克碘佛醇粉末混合，就得到 370mgI/ml 的混合制剂(13.5%碘来自单体/86.5%碘来自二聚体)。经检测，该制剂 37℃ 克分子渗透压浓度为 277mOsm/kg，37℃ 粘度值为 9.1 厘泊(cps)。