



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27363 (13) C2

(51) 6 A61K49/00, 49/04, 51/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОНТРАСТНЕ СЕРЕДОВИЩЕ ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

- (21) 93004440  
(22) 07.03.1991  
(24) 15.09.2000  
(31) 90200580.0  
(32) 09.03.1990  
(33) EP  
(86) PCT/EP91/00425, 07.03.1991  
(46) 15.09.2000, Бюл. № 4, 2000 р.  
(72) Альмен Торстен (SE), Бат Ларс (SE),  
Ексенналь Аудун Нешейм (NO), Йюнге Пер (NO)  
(73) НЮКОМЕД ІМАГІНГ А.С. (NO)  
(56) US, Патент 3325370, А 61 К 49/04, 13.06.67.  
(57) 1. Контрастная среда, включающая йодиро-  
ванное контрастное средство, соль натрия, соль  
кальция и воду, отличающаяся тем, что она со-  
держит соль натрия, обеспечивающую концентра-  
цию  $\text{Na}^+$  от 15 до 75 мМ и соль кальция, обеспечи-  
вающую концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  от 0,05 до 0,8 мМ,  
при отношении концентраций  $\text{Na}^+$  к  $\text{Ca}^{2+}$  состав-  
ляющем более 60, причем указанные соли яв-  
ляются фосфатными, хлоридами или гидрокарбо-  
натными.  
2. Контрастная среда по п. 1, отличающаяся  
тем, что содержит соль кальция в концентрации от  
0,05 до 0,7 мМ  $\text{Ca}^{2+}$ .  
3. Контрастная среда по п. 1, отличающаяся  
тем, что содержит соль кальция в концентрации от  
0,1 до 0,6 мМ  $\text{Ca}^{2+}$ .  
4. Контрастная среда по любому из пунктов 1-3,  
отличающаяся тем, что дополнительно содержит  
соль калия в концентрации не более 2 мМ  $\text{K}^+$ .  
5. Контрастная среда по любому из пунктов 1-3,  
отличающаяся тем, что дополнительно содержит  
соль калия в концентрации от 0,2 до 1,5 мМ  $\text{K}^+$ .  
6. Контрастная среда по любому из пунктов 1-3,  
отличающаяся тем, что дополнительно содер-  
жит соль калия в концентрации от 0,3 до 1,2 мМ  
 $\text{K}^+$ .  
7. Контрастная среда по любому из пунктов 1-6,  
отличающаяся тем, что дополнительно содер-  
жит соль магния в концентрации до 0,8 мМ  $\text{Mg}^{2+}$ .

8. Контрастная среда по любому из пунктов 1-6,  
отличающаяся тем, что содержит соль магния в  
концентрации от 0,05 до 0,4 мМ  $\text{Mg}^{2+}$ .  
9. Контрастная среда по любому из пунктов 1-8,  
отличающаяся тем, что содержит контрастное  
вещество, выбираемое из группы, включающей  
иогекол, иоверсол, иопамедол, иотропан, иоксо-  
лат и иодиксанол.  
10. Контрастная среда по п. 9, отличающаяся  
тем, что содержит соли натрия и кальция в кон-  
центрации от 25 до 35 мМ  $\text{Na}^+$  и от 0,1 до 0,3 мМ  
 $\text{Ca}^{2+}$ , а дополнительно содержащиеся соли калия  
и магния в концентрациях от 0,3 до 1,2 мМ  $\text{K}^+$  и от  
0,05 до 0,2 мМ  $\text{Mg}^{2+}$ , причем контрастное веществ-  
во имеет коэффициент осмотической активности 6  
и выше и среда дополнительно содержит физио-  
логически допустимое осмотически активное ве-  
щество.  
11. Контрастная среда по п. 9, отличающаяся  
тем, что содержит соли натрия и кальция в кон-  
центрации от 65 до 75 мМ  $\text{Na}^+$  и от 0,3 до 0,6 мМ  
 $\text{Ca}^{2+}$  и дополнительно содержит соли калия и маг-  
ния в концентрации от 0,5 до 2,0 мМ  $\text{K}^+$  и от 0,1 до  
0,4 мМ  $\text{Mg}^{2+}$ .  
12. Контрастная среда по любому из пунктов 1-11,  
отличающаяся тем, что имеет коэффициент ос-  
мотической активности от 290 до 320 мосм/кг  $\text{H}_2\text{O}$ .  
13. Способ получения контрастной среды путем  
смешивания ингредиентов в водной среде, отли-  
чающийся тем, что смешивают в физиологически  
приемлемой водной среде-носителе неионное  
контрастное вещество, хлориды, фосфаты или  
гидрокарбонатные соли натрия и кальция и раз-  
бавляют водой для инъекций полученную смесь  
до требуемой концентрации.  
14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что к  
смешиваемым ингредиентам добавляют по мень-  
шей мере одну соль калия или магния.  
15. Способ по п. 13 или п. 14, отличающийся  
тем, что к смешиваемым ингредиентам добавляют  
осмотически активный реагент.

Настоящее изобретение относится к кон-  
трастным средам, главным образом, к рентгено-  
контрастным средам и, в особенности, к так назы-  
ваемым неионным контрастным средам.

Вообще контрастные среды делятся на две  
группы: так называемые ионные и неионные кон-  
трастные среды. В этих средах контрастный препа-  
рат в жидкости-носителе находится соответствен-

(19) UA (11) 27363 (13) C2

но в ионной форме либо в молекулярной форме, или в форме частиц

Контрастные среды могут использоваться в медицинских методах получения изображения, например, в рентгеновских способах диагностики, в способах, использующих магнитный резонанс и ультразвук для усиления контрастного изображения объекта - обычно человеческого организма или организма животного. Получаемая в результате увеличения контрастность позволяет более отчетливо наблюдать или идентифицировать различные органы, типы тканей или части организма. В рентгеновском способе получения изображения контрастные среды действуют за счет изменения характеристик поглощения рентгеновских лучей участками организма, в которых они распространяются; контрастные среды для диагностических способов, использующих магнитный резонанс, обычно действуют за счет изменения характерных времен релаксации  $T_1$  и  $T_2$  ядер, обычно протонов воды, по сравнению с резонансными сигналами, изображения которых специально генерируют; контрастные среды для ультразвукового способа действуют за счет изменения скорости звука или плотности в участках организма, в которых сигнал распространяется.

Однако вполне очевидно, что возможность применения вещества в качестве контрастной среды в значительной степени определяется его токсичностью и любыми другими неблагоприятными воздействиями, которые оно может оказать на организм при его введении. Поскольку такие среды традиционно используются скорее для диагностических целей, чем для достижения непосредственного терапевтического эффекта, то при разработке новых контрастных сред существует общая тенденция получить среды, оказывающие как можно меньшее влияние на различные биологические механизмы клеток или организма в целом, так как это обычно приводит к более низкой токсичности и к более низкой частоте появления неблагоприятных клинических последствий.

Появлению токсичности и неблагоприятных воздействий контрастной среды способствуют компоненты среды, т.е. растворитель или носитель так же, как и контрастный препарат и его компоненты (например ионы, если он ионный) и метаболиты.

Были установлены основные факторы, вызывающие токсичность и неблагоприятные воздействия контрастных сред:

- химическая токсичность контрастного препарата,
- осмотическая активность контрастной среды, и ионный состав (или его отсутствие) контрастной среды.

Так в ангиографии венечных сосудов сердца, например, инъекции контрастных сред в систему кровообращения связывали с несколькими серьезными воздействиями на деятельность сердца, воздействиями достаточно сильными, чтобы установить ограничение на применение в ангиографии определенных контрастных сред

В этом способе диагностики в течение короткого периода времени через систему кровообращения проходит скорее всего шарик контрастной среды, а не кровь, и различия в химической и

физико-химической природе контрастной среды и крови, которую она временно заменяет, могут привести к нежелательным эффектам, например: аритмии, QT - пролонгации и особенно к уменьшению силы сокращения сердца и появлению мерцательной аритмии желудочков сердца. Было проведено множество исследований, посвященных этим отрицательным воздействиям на деятельность сердца при введении контрастных сред в систему кровообращения, например, в ходе проведения ангиографии, и интенсивному поиску средств для ослабления или устранения этих воздействий.

В утешение следует отметить, что современные слабо осмотически активные неионные контрастные среды в общем не оказывают серьезного токсического влияния или неблагоприятных воздействий и, таким образом, полностью пригодны для большинства пациентов. Однако существует особое желание создать еще более физиологически сбалансированные контрастные среды для случаев, когда имеется вероятность длительного воздействия контрастной среды на ткань, например там, где некоторые объемы контрастных сред могут образоваться, например, в результате стеноза, установки катетера, закупорки, вызванной проведением РТСА вмешательства (пластическая хирургия на венечных сосудах сердца).

Наиболее известные рентгеноконтрастные среды содержат в качестве контрастного препарата иод-содержащее вещество (иод, обладающий относительно высоким атомным весом, имеет соответственно относительно большое поперечное сечение поглощения рентгеновских лучей).

Поэтому используемая в ангиографии контрастная среда может иметь концентрацию иода порядка 250-450 мг/мл и в этих концентрационных пределах ионные контрастные препараты с коэффициентом 1,5 (такие как диатризоат, иоталамат, иокситапамат, иодамид и метризоат) имеют коэффициент осмотической активности в 5-9 раз выше, чем у нормальной плазмы человека; ионные контрастные препараты с коэффициентом 3 (например иоксаглат) или неионные контрастные препараты с коэффициентом 3 (например, метризамид, иопромид, иопентол, иопамидол и иогексол) имеют коэффициент осмотической активности примерно на половину меньше, а неионные контрастные препараты с коэффициентом 6 (например, иотролан и иодиксанол) имеют коэффициент осмотической активности примерно равный четверти значения, характерного для ионных контрастных препаратов с коэффициентом 1,5 при той же самой концентрации иода. Неионные контрастные препараты с коэффициентом 6 могут даже использоваться при концентрациях иода, где они являются гипотоническими препаратами.

Под "коэффициентом 3" в вышеуказанном параграфе подразумевается, что отношение атомов иода к частицам контрастного препарата (т.е. ионам или молекулам) равно 3. Ионные контрастные препараты с коэффициентом 1,5 и неионные контрастные препараты с коэффициентом 3 обычно содержат одну половину трииодбензола, а ионные контрастные препараты с коэффициентом 3 и неионные контрастные препараты с коэффициентом 6 обычно содержат две половины трииодбензола.

Таким образом, при концентрациях иода, например 250 мг/мл, рентгеноконтрастные среды в основном будут гипертоническими средствами. Эта гипертония вызывает осмотические эффекты такие, как отвод воды из красных кровяных клеток, эндотелиальных клеток, клеток сердечных мышц и клеток мышц кровеносных сосудов. Потеря воды делает красные кровяные клетки неэластичными, а гипертония, химическая токсичность и неоптимальный ионный состав по отдельности или все вместе уменьшают силу сокращения мышечных клеток и вызывают расширение мелких кровеносных сосудов и последующее уменьшение кровяного давления.

Таким образом, вообще нежелательно добавлять ионы в изотоничные или уже гипертонические контрастные среды, поскольку это приведет к проявлению или усилению гипертонии и вследствие этого к усилению осмотических побочных эффектов.

Однако, как указывалось выше, важным фактором, способствующим возникновению токсичности и неблагоприятных эффектов контрастных сред, является ионный состав или полное отсутствие ионов в контрастной среде. По необходимости ионные контрастные среды содержат противоионы, обычно катионы, поскольку традиционно иодированные ионы являются анионами. Были проведены многочисленные исследования катионного состава этих ионных контрастных сред и хотя имеющиеся в продаже контрастные среды содержат катионы натрия ( $\text{Na}^+$ ) и/или меглумина ( $\text{Meg}^+$ ), ионы плазмы такие, как кальций, калий и магний могут быть также включены в их состав.

Хотя было общепринято считать, что уменьшение силы сокращения сердца становится более значительным при увеличении концентрации ионов натрия, результаты Аллена (см. журнал *Acta Radiologica Diagnosis* 17: 439-448 (1976)), полученные на модели вены крыла летучей мыши для определения влияния контрастных сред на сокращаемость гладких мышц, дают возможность предполагать, что отсутствие нормальной плазменной концентрации нормальных ионов плазмы (обычных катионов плазмы, т.е. натрия, калия, магния и кальция) оказывает неблагоприятное воздействие на сокращаемость мышц. Результаты Симона с соавт. *AJR* 114: 801-816 (1972). Полученные для ионных контрастных сред на основе диатризоата, дают веские основания полагать, что существует опасность возникновения мерцающей аритмии желудочков сердца в процессе проведения ангиографии венечных сосудов сердца в тех случаях, когда концентрация ионов натрия в контрастной среде падает намного ниже обычных уровней его концентрации в плазме. Дальнейшие исследования в общем наводят на мысль, что мерцающая аритмия желудочков сердца наступает тогда, когда концентрация ионов натрия в контрастных средах падает ниже приблизительно 3,2-2,6 мм (см. работу Морриса в журнале *Investigative Radiology* 23: 127-129 (1988)). На самом деле существовало также опасение, что частота появления мерцающей аритмии желудочков сердца при использовании неионных контрастных сред могла бы быть неприемлемо высокой (см.

работу Пиао с соавт. В журнале *Investigative Radiology* 23: 466-470 (1988)).

При добавлении ионов кальция и магния к ионным контрастным средам, содержащим катионы натрия и меглумина, было также обнаружено, что воздействие на кровяной барьер мозга может быть уменьшено и что животный острый внутривенный токсикоз может быть также уменьшен.

Тем не менее наши исследования в настоящее время показали, что добавление магния или кальция в концентрации, отвечающих уровню содержания этих ионов в плазме, может привести к нежелательному увеличению частоты появления аритмии, особенно мерцающей аритмии желудочков сердца, и такие уровни содержания кальция могут также вызвать нежелательное увеличение силы сокращения сердца.

Более раннее исследование также показало, что присутствие ионов натрия в контрастных средах приводит к пониженному образованию агрегатов красных кровяных клеток в крови человека и также к пониженной агрегации эритроцитов. Цукер с соавт. (см. журнал *Investigative Radiology* 23: 340-345 (1988)) логически последовательно предположил, что неионный иогексол для рентгеноконтрастной среды может быть приготовлен таким образом, чтобы содержать натрий, добавленный в виде  $\text{NaCl}$  в концентрации 15 мМ для уменьшения агрегации красных кровяных клеток, не вызывая одновременно неприемлемо высокого увеличения коэффициента осмотической активности.

Хотя исследования показали, что добавление ионов плазмы к рентгеноконтрастным средам может изменить биологическое влияние таких сред, признается, как указывалось выше, что любое добавление ионов к гипертоническому составу увеличит гипертонию и в результате усилит осмотические эффекты. Следовательно, в то время как литературные данные показывают, что при использовании контрастных сред частота появления мерцающей аритмии желудочков сердца и агрегации красных кровяных клеток может быть уменьшена введением в такие среды низких концентраций натрия и что нежелательные изменения в силе сокращения мышечных клеток могут быть уменьшены включением нормальных плазменных концентраций нормальных катионов плазмы; все-таки в этой области техники нет единого мнения по поводу обсуждаемой проблемы, а литературные данные различных авторов в отношении оптимального содержания катионов в контрастных средах даже противоречат друг другу.

Тем не менее мы обнаружили, как сообщается в WO-A-90/11094, что определенные негативные воздействия неионных контрастных препаратов, в особенности появление аритмии (например, мерцающей аритмии желудочков сердца), агрегации красных кровяных клеток и уменьшения силы сокращения сердца, может быть снижено или даже устранено включением относительно низкой концентрации ионов натрия, например, приблизительно 30 мМ  $\text{Na}^+$ , причем достигается такое улучшение, что это добавление оправдано даже в тех случаях, когда контрастная среда исходно-гипертоническая.

Сейчас мы установили, что нежелательные воздействия контрастных сред в ангиографии

можно еще более ослабить включением определенных концентраций солей других катионов плазмы. В частности мы обнаружили, что можно еще в более высокой степени ослабить негативные воздействия контрастных сред на силу сокращения сердца и на агрегацию красных клеток и на вероятность появления аритмии.

Так в исследованиях крови человека вне организма мы обнаружили, что эффект подавления агрегации красных кровяных клеток при добавлении электролитов к рентгеноконтрастным средам сильнее в том случае, когда используют более чем один катион плазмы. Более того с помощью моделей животных мы установили, что включение кальция приводит к дальнейшему ослаблению неблагоприятных воздействий на силу сокращения сердца даже более значительно, чем можно было достичь, используя только один натрий. Более конкретно при включении кальция исходное снижение силы сокращения сердца в ходе пропускания контрастной среды через венечные сосуды сердца, которое может произойти при использовании натрийсодержащих контрастных сред можно ослабить или в значительной мере устранить. Однако добавление кальция должно осуществляться в относительно небольших количествах (обычно отношение количества кальция к натрию должно быть ниже аналогичного отношения в плазме), чтобы избежать нежелательного увеличения силы сокращения сердца и избежать увеличения частоты появления аритмии. С помощью моделей животных мы также обнаружили, что частота появления аритмии (например, мерцающей аритмии желудочков сердца) может быть еще более уменьшена включением в такие контрастные среды относительно небольших количеств калия и/или магния. Кроме того, сейчас мы установили, что включение катионов плазмы в контрастные среды, в частности, в неионные рентгеноконтрастные среды, способствует уменьшению того эффекта, который такие среды оказывают на снижение концентрации дополнительных протеинов крови в сыворотке. Более того мы обнаружили, что эффект добавления катионов щелочноземельных металлов плазмы на снижение агрегации красных кровяных клеток более ярко выражен, чем в случае добавления катионов щелочных металлов плазмы.

Рассматривая этот вопрос с точки зрения одной из отличительных особенностей настоящего изобретения, оно предусматривает создание контрастной среды, включающей в себя физиологически толерантную водную среду-носитель с растворенным в ней контрастным препаратом (предпочтительно неионным контрастным препаратом и более предпочтительно иодированным рентгеноконтрастным препаратом) и физиологически толерантное соединение натрия, обеспечивающее концентрацию ионов натрия на уровне 15 - 75 мМ Na (предпочтительно 20-70, особенно предпочтительно 25-35 мМ Na), отличающейся тем, что указанная среда-носитель содержит растворенную в ней по крайней мере одну физиологически толерантную соль кальция и, кроме того, желательнее по крайней мере одну соль, выбранную из физиологически толерантных солей калия и магния, причем общая концентрация указанных солей кальция и калия достигает уровней: 0,8 мМ

Ca (предпочтительно 0,05-0,7, особенно предпочтительно 0,1-0,6 и еще лучше 0,15-0,4 мМ Ca) и 2 мМ K (предпочтительно 0,2-1,5, особенно предпочтительно 0,3-1,2, лучше всего 0,4-0,9 мМ K) и тем, что отношение ионов натрия к ионам кальция больше 55, предпочтительно больше 60, лучше всего от 100 до 250. (Причем отношение ионов натрия к ионам калия предпочтительно также имеет более 15, более предпочтительно больше 20 и лучше всего больше 30, например 25-80).

Целесообразно, чтобы коэффициент осмотической активности контрастной среды был равен по крайней мере 270, лучше по крайней мере 280, более предпочтительно по крайней мере 290 и особенно предпочтительно (в частности в случае, когда контрастный препарат является неионным рентгеноконтрастным препаратом с коэффициентом  $\phi$ ) 290-320 мосм/кг  $H_2O$ .

Контрастная среда по настоящему изобретению предпочтительно содержит ионы магния в концентрации до 0,8 мМ Mg. Более предпочтительно до 0,6 мМ Mg и лучше всего до 0,5 мМ Mg. Например, 0,05-0,4 мМ Mg или лучше 0,1-0,25 мМ Mg. В тех случаях, когда среды содержат соли кальция и магния целесообразно, чтобы отношение ионов кальция к ионам магния было по крайней мере равно 1,4, предпочтительно по крайней мере 1,5, возможно даже, чтобы это отношение было равно по крайней мере значению, характерному для нормальной плазмы (приблизительно 2,9) или немного выше, например, 3-8.

Баланс отношения ионов натрия к ионам кальция в контрастных средах по настоящему изобретению особенно важен в тех случаях, когда эти среды содержат неионные рентгеноконтрастные препараты с более низким коэффициентом и для сред с низкой концентрацией натрия. Таким образом, отношение ионов натрия к ионам кальция предпочтительно имеет выше значения 300/п для контрастных препаратов с "коэффициентом п", более предпочтительно выше 350/п, наиболее предпочтительно выше 375/п и лучше всего выше 400/п.

Контрастные среды в соответствии с изобретением содержат катионы натрия и другие катионы плазмы в следующих концентрационных пределах:

Натрий	15-75 мМ
Кальций	0,05-0,6 мМ
Калий	0,0-2,0 мМ
Магний	0,0-0,4 мМ

Хотя контрастные среды в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно содержат сбалансированную смесь всех четырех катионов металлов плазмы: натрия, кальция, калия и магния, можно также использовать комбинации натрия и кальция и предпочтительно комбинацию калия и магния, особенно натрия и кальция, например в концентрационных пределах, указанных выше. Было обнаружено, что кальций противодействует исходному уменьшению силы сокращения сердца, которое происходит при использовании натрийсодержащих контрастных сред, и комбинация кальция с другими катионами плазмы не только позволяет достичь противодействующего эффекта при более низкой концентрации кальция, чем это необходимо в случае использования одного только кальция, но, и, кроме того, имеет уди-

вительно благоприятное воздействие на уменьшение частоты появления аритмии.

В общем там, где концентрация натрия в контрастной среде ближе к верхнему краю указанных пределов, минимально необходимые отношения катионов натрия к катионам щелочноземельных металлов будут ниже, чем при концентрациях натрия, лежащих ближе к нижнему краю указанных пределов.

При использовании контрастных препаратов с коэффициентом 6 или выше максимальные значения отношений между концентрациями других катионов и катионами натрия будут в общем случае близки (например, в пределах 30% интервала) к отношениям, характерным для нормальной плазмы; при использовании контрастных препаратов с более низким коэффициентом максимальные значения отношений для этих катионов плазмы к катионам натрия будут в общем случае ниже, например, на 50% или даже на 60% ниже, чем значения, характерные для плазмы (приблизительно 0,017; 0,026 и 0,066 для Ca, K и Mg).

Для контрастных препаратов с более низким коэффициентом концентрация ионов натрия предпочтительно должна быть в пределах 25-35 mM Na, а остальные катионы плазмы предпочтительно должны находиться в следующих концентрационных пределах:

Кальций	0,1-0,3 mM, например, 0,1-0,2 mM
Калий	0,0-1,2 mM, особенно предпочтительно 0,3-0,9 mM, например, 0,3-0,6 mM
Магний	0,0-0,2 mM, особенно предпочтительно 0,05-0,2 mM, например 0,1 mM.

Итак, два особенно предпочтительных состава для контрастных сред с более низким коэффициентом содержат катионы в следующих концентрациях (или с отклонениями в пределах 0,05 mM от них):

Натрий	30 mM
Кальций	0,15 mM
Калий	0,90 mM или 0,40 mM
Магний	0,10 mM

Эти концентрации и концентрационные пределы обычно предпочтительно использовать для контрастных препаратов с более низким коэффициентом при всех нормальных концентрациях иода, например, 140-350 мг/л.

Для контрастных препаратов с более высоким коэффициентом составы, имеющие основные коэффициенты осмотической активности ниже 290 мосм/кг H<sub>2</sub>O (т.е. составы, которые являются гипоосмотическими в отсутствие солей) предпочтительно довести до изотоничности или гипертонии с помощью только солей металлов или комбинации солей металлов и физиологически толерантного, предпочтительно неионного, осмотически активного реагента.

Могут быть использованы неионные, осмотически активные реагенты, например, полиолы, в частности сахараиды или сахарные спирты главным образом гекситы, например, такие как: маннит, сорбит, ксилит и глюкоза обычно в концентрациях до 150 mM, предпочтительно до 100 mM, например 30-80 mM (с соответствующими коэффициентами осмотической активности до 150 мосм/кг

H<sub>2</sub>O и т.п.) Когда используют такие осмотически активные реагенты, то предпочтительно использовать указанные выше для случая контрастных препаратов с более низким коэффициентом концентрации натрия, калия, кальция и магния, например

Na	25-35 mM, особенно 30 mM
Ca	0,1-0,3 mM, особенно 0,1-0,2 mM
K	0,0-1,2 mM, например, 0,3-0,6 mM
Mg	0,0-0,2 mM, особенно 0,05-0,2 mM.

В этом случае будет использован достаточно осмотически активный реагент (например, в концентрации до 80 mM) для того, чтобы сделать контрастную среду изотоничной или немного гипертонической (например, до 320 мосм/кг H<sub>2</sub>O). В двух предпочтительных примерах такой рецептуры используют контрастный препарат с коэффициентом 6 (например, при 150 мг/мл), а катионы содержатся в следующих концентрациях (или с отклонениями в пределах 0,05 mM от них):

Na	30 mM
Ca	0,15 mM
K	0,9 mM и 0,4 mM
Mg	0,1 mM
Маннит	80 mM

Там, где основное значение коэффициента осмотической активности состава, содержащего препарат с более высоким коэффициентом, достаточно близко к изотоничности и необходимо добавить только соли металлов, чтобы довести коэффициент осмотической активности до изотоничности (или слабой гипертонии), используемые концентрации предпочтительно находятся в пределах

Na	65-75 mM
Ca	0,3-0,6 mM
K	0-2 mM, особенно предпочтительно 0,5-2,0 mM
Mg	0-0,4 mM, особенно предпочтительно 0,1-0,4 mM

Предпочтительные примеры такой рецептуры, использующей контрастный препарат с коэффициентом 6 (например, при 150 мг/мл) содержат катионы в следующих концентрациях (или с отклонениями в пределах 0,05 mM от них):

Na	70 mM
Ca	от 0,40 до 0,60 mM, например, 0,4; 0,5 или 0,6 mM
K	1,5 mM
Mg	0,25 mM

Там, где используют контрастный препарат с более высоким коэффициентом (например, иодиксанол) в более высоких концентрациях, например 250-340 мг/мл, главным образом 270-320 мг/мл и, в частности, приблизительно 320 мг/мл предпочтительно добавлять соли металлов в количествах меньших, но все-таки достаточных для того, чтобы сделать состав изоосмотическим или лишь немного гиперосмотическим, например:

Na	15-20 mM
Ca	0,1-0,3 mM
K	0,0-1,2 mM, например 0,0 по 0,4 mM
Mg	0,0-0,2 mM

(например, Na - 18,8 mM, Ca - 0,3 mM, K - 0 mM, Mg - 0 mM или Na - 18,8 mM, Ca - 0,3 mM, K - 0,6 mM, Mg - 0,15 mM). Ближе к нижнему краю концентрационного предела контрастного препарата (напри-

мер, 250-300, главным образом 270 мг/мл) будут более предпочтительными следующие концентрационные пределы катионов:

Na	25-35 мМ
Ca	0,1-0,5 мМ
K	0,1-1,2 мМ, например, 0-0,6 мМ
Mg	0-0,2 мМ

(например: Na - 32,4 мМ, Ca - 0,5 мМ, K - 0 мМ, Mg - 0 мМ).

Фактически настоящее изобретение заключается в определении того, что негативные воздействия повышенной гиперосмотической активности, достигнутой в результате снабжения неионной рентгеноконтрастной среды комбинацией катионов металлов, уравновешиваются результирующими позитивными факторами с точки зрения минимизации частоты появления мерцающей аритмии желудочков сердца, агрегации кровяных клеток и уменьшения силы сокращения.

Настоящее изобретение применимо главным образом к рентгеноконтрастным средам, содержащим контрастные препараты с коэффициентом 3 и 6 таким как, например: иогексол, иоверсол, иоламидол, иотролан, иоксаглат и в частности иодиксанол (см. GB-A-1548594, EP-A-83964, BE-A-836355, EP-A-33426 и EP-A-108638).

Особенно предпочтительно, чтобы контрастные среды по настоящему изобретению содержали такие препараты в концентрациях по крайней мере 100 мг/мл. Более того, хотя здесь и применимо общее положение о том, что отклонение от изотоничности по возможности должно быть минимизировано, вообще предпочтительно, чтобы коэффициент осмотической активности контрастных сред в соответствии с настоящим изобретением был меньше 1 осм/кг  $H_2O$ , особенно предпочтительно - 850 осм/кг  $H_2O$  или меньше.

Ионы натрия, кальция, калия и магния можно легко ввести в контрастные среды по настоящему изобретению в форме солей с физиологически толерантными противоионами. Особенно подходящие противоионы включают анионы плазмы такие, как: хлорид, фосфат и гидрокарбонат ионы. Однако катионы можно включить по другому варианту, по крайней мере частично, в форме соли физиологически толерантной хелатной добавки, например, натрий эдегат или кальций динатрий эдегат. Контрастные среды по настоящему изобретению можно легко получить добавлением к существующим контрастным средам натриевых, калиевых, кальциевых и магниевых солей либо в виде твердых веществ, либо уже в растворе или в виде смесей солей или их растворов.

Таким образом, другой отличительной особенностью настоящего изобретения является то, что оно также предусматривает разработку способа получения контрастной среды, причем указанный способ включает в себя добавление желательного после диспергирования контрастного препарата в физиологически толерантной среде-носителе источника ионов натрия, физиологически толерантной соли кальция, если необходимо дополнительно, осмотически активного реагента и если необходимо по крайней мере одну физиологически толерантную соль калия или магния, и если необходимо разбавление полученной смеси для

приготовления контрастной среды в соответствии с изобретением.

Контрастные среды по настоящему изобретению подходят, в частности, для внутрисосудистого введения и особенно для использования при получении изображения сердца. Таким образом, еще одной отличительной особенностью настоящего изобретения является использование контрастного препарата, физиологически толерантной соли натрия, физиологически толерантной соли кальция, если необходимо дополнительного, физиологически толерантного, осмотически активного реагента и если необходимо по крайней мере одной физиологически толерантной соли калия или магния для приготовления контрастной среды в соответствии с настоящим изобретением для применения при получении изображения сердца.

Предварительные исследования, приведенные в WO-A-90/11094 показали, что для контрастных сред, содержащих иодиксанол или иогексол в соответствии с формулой изобретения этой заявки, включение от 0,3 до 0,6 мМ  $Ca^{2+}$  или приблизительно 0,2 мМ  $Ca^{2+}$  соответственно приводит к еще более значительному улучшению свойств контрастных сред. Аналогично экспериментальные результаты показывают, что оксигенация, например, насыщение кислородом контрастных сред, также эффективна с точки зрения улучшения их свойств.

Хотя настоящее изобретение главным образом применимо к неионным контрастным средам, оно также применимо к ионным контрастным препаратам и особенно к ионным иодированным рентгеноконтрастным препаратам, например, к иоксаглату (выпускается фирмой "Гурбет С А" под торговым названием "Гексабрикс").

Отличительной особенностью настоящего изобретения является и то, что оно также предусматривает создание контрастной среды, включающей в себя физиологически толерантную водную среду-носитель с растворенным в ней ионным контрастным препаратом (например, иоксаглатом), причем указанная среда содержит ионы натрия и кальция и/или калия и желательное также ионы магния, концентрация ионов натрия - до 160 мМ (предпочтительно 130-150 мМ), концентрация ионов кальция - до 1,6 мМ (предпочтительно до 1,3, особенно предпочтительно около 1,2 мМ) и концентрация ионов калия - до 4,5 мМ (предпочтительно около 4 мМ). Предпочтительно, чтобы такая контрастная среда (например, иоксаглат в концентрации примерно 330 мг/мл, Na - примерно 140 мМ, Ca - примерно 1,2 мМ и K - примерно 4 мМ) содержала кроме того ионы магния, например, в концентрации до 1 мМ, особенно предпочтительно - примерно 0,8 мМ.

Настоящее изобретение далее будет описано со ссылкой на следующие примеры, которые не ограничивают область применения изобретения.

Пример 1.  
Контрастная среда.  
Состав:  
Иогексол (140 мг/мл)

Иогексол выпускается фирмой "Нюкомед А.С." под торговым названием "ОМНИПАК"

Хлорид натрия	До 30 мМ Na <sup>+</sup>
Хлорид кальция	До 0,15 мМ Ca <sup>2+</sup>
Хлорид калия	До 0,4 мМ K <sup>+</sup>
Хлорид магния	До 0,10 мМ Mg <sup>2+</sup>

Твердые хлориды растворяют в иогеколле для получения необходимых концентраций катионов. Составы, содержащие иогекол в концентрациях 270, 300 и 350 мг/мл и составы, содержащие хлорид калия в концентрации до 0,9 мМ K<sup>+</sup> приготавливают аналогичным способом. Любое необходимое разбавление осуществляется водой для инъекций.

**Пример 2.**

Контрастная среда

Состав:

Иодиксанол	(150 мг/мл)
Хлорид натрия	До 30 мМ Na <sup>+</sup>
Хлорид кальция	До 0,15 мМ Ca <sup>2+</sup>
Хлорид калия	До 0,4 мМ K <sup>+</sup>
Хлорид магния	До 0,10 мМ Mg <sup>2+</sup>
Маннит	До 80 мМ

Хлориды и маннит растворяют в иодиксаноле (выпускается фирмой "Нюкомед А.С."). Составы, содержащие хлорид калия в концентрации до 0,9 мМ K<sup>+</sup>, приготавливают аналогичным способом. Любое необходимое разбавление осуществляется водой для инъекций.

**Пример 3.**

Контрастная среда

Состав:

Иодиксанол	(150 мг/мл)
Хлорид натрия	До 70 мМ Na <sup>+</sup>
Хлорид кальция	До 0,4 мМ Ca <sup>2+</sup>
Хлорид калия	До 1,5 мМ K <sup>+</sup>
Хлорид магния	До 0,25 мМ Mg <sup>2+</sup>

Хлориды растворяют в иодиксаноле (выпускается фирмой "Нюкомед А.С."). Состав, содержащий хлорид калия в концентрации до 0,5 мМ K<sup>+</sup>, приготавливают аналогичным способом. Любое необходимое разбавление осуществляется водой для инъекций.

**Пример 4.**

Контрастная среда

Состав:

Иодиксанол	(320 мг/мл)
Хлорид натрия	До 30 мМ Na <sup>+</sup>
Хлорид кальция	До 0,15 мМ Ca <sup>2+</sup>
Хлорид калия	До 0,40 мМ K <sup>+</sup>
Хлорид магния	До 0,10 мМ Mg <sup>2+</sup>

Хлориды растворяют в иодиксаноле (выпускается фирмой "Нюкомед А.С."). Любое необходимое разбавление осуществляется водой для инъекций. Составы, содержащие иодиксанол в концентрации 270 мг/мл и составы, содержащие хлорид калия в концентрации до 0,9 мМ K<sup>+</sup>, приготавливают аналогичным способом.

**Пример 5.**

Контрастная среда

Состав:

Иодиксанол	(270 мг/мл)
Хлорид натрия	До 32 мМ Na <sup>+</sup>
Хлорид кальция	До 0,5 мМ Ca <sup>2+</sup>

Хлориды растворяют в иодиксаноле (выпускается фирмой "Нюкомед А.С."). Любое необходимое разбавление осуществляется водой для инъекций. Состав, содержащий иодиксанол в кон-

центрации 320 мг/мл, приготавливают аналогичным способом.

**Пример 6.**

Контрастная среда

Состав:

Иодиксанол	(150 мг/мл)
Хлорид натрия	До 70 мМ Na <sup>+</sup>
Хлорид кальция	До 0,6 мМ Ca <sup>2+</sup>

Хлориды растворяют в иодиксаноле (выпускается фирмой "Нюкомед А.С."). Любое необходимое разбавление осуществляется водой для инъекций.

**Пример 7.**

Контрастная среда

Состав:

Иодиксанол	(320 мг/мл)
Хлорид натрия	До 18,8 мМ Na <sup>+</sup>
Хлорид кальция	До 0,3 мМ Ca <sup>2+</sup>

Хлориды растворяют в иодиксаноле (выпускается фирмой "Нюкомед А.С."). Любое необходимое разбавление осуществляется водой для инъекций. Состав, содержащий ионы натрия в концентрации 30 мМ Na<sup>+</sup>, приготавливают аналогичным способом.

**Пример 8.**

Контрастная среда

Состав:

Иоверсол	(300 мг/мл)
Хлорид натрия	До 30 мМ Na <sup>+</sup>
Хлорид кальция	До 0,15 мМ Ca <sup>2+</sup>
Хлорид калия	До 0,4 мМ K <sup>+</sup>
Хлорид магния	До 0,1 мМ Mg <sup>2+</sup>

Хлориды растворяют в иоверсоле (выпускается фирмой "Маллинкродт, Инк.") и любое необходимое разбавление осуществляется водой для инъекций. Состав, содержащий хлорид калия в концентрации до 0,9 мМ K<sup>+</sup>, приготавливают аналогичным способом.

Влияние добавления ионов плазмы на изменение силы сокращения сердца, вызванное инъекцией шарика контрастной среды:

Кальций

Изменения в силе сокращения сердца после инъекции содержащих ионы натрия контрастных сред без кальция, с суб-плазменными уровнями содержания кальция и с плазменными уровнями содержания кальция демонстрировались посредством определения процентного изменения (по отношению к значениям, определенным в контрольный период) величины давления, развиваемого левым желудочком ( $\Delta LVDP$ ) в течение (2-3 секунд) и в конце действия (4-5 секунд) шарика контрастной среды объемом 0,5 мл, содержащей иодиксанол (150 мг/мл), натрий (70 мМ в виде NaCl и 0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,9 и 2,4 мМ Ca (в виде CaCl<sub>2</sub>), введенного в изолированные крысиные сердца, подготовленные по методу Лангендорфа.

Влияние концентраций 0, 0,1, 0,2 и 0,3 мМ Ca (в виде CaCl<sub>2</sub>) на контрастную среду, содержащую иогекол в концентрации 140 мг/мл и натрий в концентрации 30 мМ (в виде NaCl) определяли подобным способом, вводя шарик объемом 1 мл.

Влияние кальция для контрастных сред, содержащих более высокие концентрации иода, было продемонстрировано аналогичным способом.



посредством инъекций контрастных сред объемом 0,25 мл, содержащих иодиксанол (300 мг 1/мл), натрий (24 мМ в виде NaCl) и 0, 0,2 и 0,4 мМ Ca (в виде  $\text{CaCl}_2$ ).

Влияние кальция для контрастных сред, осмотическая активность усиливается скорее с помощью осмотически активного агента (маннита), чем за счет высокой концентрации натрия, было продемонстрировано аналогичным способом для инъекций контрастных сред объемом 1 мл, содержащих иодиксанол (150 мг 1/мл), натрий (30 мМ в виде NaCl), маннит (80 мОсм/кг  $\text{H}_2\text{O}$ ) и 0, 0,1; 0,2 и 0,3 мМ Ca (в виде  $\text{CaCl}_2$ ).

#### Другие катионы плазмы

Используя ту же самую животную модель, влияние добавления других катионов плазмы (из хлоридов) к контрастным средам, содержащим натрий, было продемонстрировано с помощью инъекций объемом 1 мл иогексола (140 и 350 мг 1/мл) и иодиксанола (150 и 320 мг 1/мл).

Влияние добавленных катионов плазмы на появление аритмии

#### Кальций

Влияние добавления одного только натрия (в виде NaCl) или натрия вместе с кальцием в концентрации, отвечающей субплазменным уровням в контрастные среды на электрофизиологические эффекты при инъекциях шариков контрастной среды (приблизительно на порядок величины больше по объему, чем это необходимо для целей ангиографии) определяли на изолированном сердце кролика.

#### Другие катионы плазмы

Нежелательность добавления кальция и магния в концентрациях, отвечающих плазменным или близким к плазменным уровням, была показана для иогексола (350 мг 1/мл) (таблицы 9, 11 и 12) и для иодиксанола (320 мг 1/мл) (таблица 10). Для исследований, приведенных в таблицах 11 и 12, вводились даже большие объемы контрастных сред для стимулирования появления аритмии, чтобы позволить более легко наблюдать наличие кардиозащитных эффектов, вызванных присутствием различных катионов.

И вновь, используя очень большие шарики контрастных сред, кардиозащитный эффект от добавления ионов кальция, магния и калия в контрастные среды был продемонстрирован на 16 изолированных сердцах кролика

15 мл иогексола (350 мг 1/мл) привели к появлению мерцательной аритмии желудочков сердца или к неправильному сокращению желудочков в 14 из 16 сердец (87,5%).

15 мл иогексола (350 мг 1/мл) с 30 мМ NaCl привели к появлению мерцательной аритмии или неправильному сокращению в 4 из 16 сердец (25,0%).

15 мл иогексола (350 мг 1/мл) с 30 мМ NaCl, 0,15 мМ  $\text{CaCl}_2$ , 0,4 мМ KCl и 0,1 мМ  $\text{MgCl}_2$  привели к появлению мерцательной аритмии или неправильному сокращению желудочков в 1 из 16 сердец (6%).

Таблица 1

Концентрация ионов плазмы		$\Delta\text{LVDP}(\%)^*$	
Na (мМ)	Ca (мМ)	Во время действия шарика контрастной среды	В конце действия
70	0	-49,1±2,7	-52,2±4,3
70	0,2	-31,3±2,0	-48,3±5,0
70	0,4	-24,6±1,8	-24,3±2,3
70	0,6	-16,2±1,8	-17,6±2,9
70	0,9	-6,8±1,8	+0,5±1,7
70	2,4	+31,2±1,1	+64,4±4,7

\*Среднее ± среднеквадратическая ошибка измерения, n = 6.

Таблица 2

Концентрация ионов плазмы		$\Delta\text{LVDP}(\%)^*$	
Na (мМ)	Ca (мМ)	Во время действия шарика контрастной среды	В конце действия
30	0	-24,3±3,8	-29,8±5,0
30	0,1	-11,5±2,2	-3,8±3,6
30	0,2	-5,3±2,2	+7,4±4,4
30	0,3	+3,1±2,5	+17,7±3,5

\*Среднее ± среднеквадратическая ошибка измерения, n = 6.

Таблица 3

Концентрация ионов плазмы		$\Delta\text{LVDP}(\%)^*$	
Na (мМ)	Ca (мМ)	Во время действия шарика контрастной среды	В конце действия
24	0	-25,9±1,8	-28,8±3,4
24	0,2	-24,7±1,5	-24,7±2,6
24	0,4	14,3±1,7	-7,3±1,1

\*Среднее ± среднеквадратическая ошибка измерения, n = 6.



Таблица 4

Концентрация ионов плазмы		$\Delta\text{LVDP}(\%)^*$	
Na (мМ)	Ca (мМ)	Во время действия шарика контрастной среды	В конце действия
30	0	-22,1±0,7	-39,6±1,5
30	0,1	-14,6±1,2	-16,3±2,2
30	0,2	-8,2±0,3	-4,7±2,4
30	0,3	-3,8±2,0	+6,8±3,6

\* Среднее ± среднеквадратическая ошибка измерения, n = 6

Таблица 5

(Иогексол 140 мг 1/мл)

Концентрация ионов плазмы				$\Delta\text{LVDP}(\%)^*$	
Na (мМ)	Ca (мМ)	K (мМ)	Mg (мМ)	Во время действия шарика контрастной среды	В конце действия
30	0	0	0	-23,0±3,1	-28,4±4,1
30	0,1	0,30	0,10	-11,5±2,6	-10,0±4,1
30	0,15	0,40	0,10	-1,9±0,7	+7,3±2,0
30	0,20	0,60	0,20	-2,5±2,4	+6,0±5,9
30	0,25	0,80	0,12	+1,9±2,7	+20,4±3,5

\* Среднее ± среднеквадратическая ошибка измерения, n = 6.

Таблица 6

(Иогексол 350 мг 1/мл)

Концентрация ионов плазмы				$\Delta\text{LVDP}(\%)^{**}$	
Na (мМ)	Ca (мМ)	K (мМ)	Mg (мМ)	В конце действия	После действия
30	0	0	0*	-63,0±0,6	-84,0±0,5
30	0,15	0,4	0,10**	-46,7±1,1	-62,8±1,7

\* n = 30.

\*\* n = 6.

\*\*\* Среднее ± среднеквадратическая ошибка измерения.

Таблица 7

(Иодиксанол 150 мг 1/мл)

Концентрация ионов плазмы				$\Delta\text{LVDP}(\%)^{**}$	
Na (мМ)	Ca (мМ)	K (мМ)	Mg (мМ)	Во время действия шарика контрастной среды	В конце действия
70	0	0	0	-49,9±2,5	-74,8±2,0
70	0,60	0	0	-10,0±1,9	-15,1±1,4
70	0,40	1,5	0,25	-11,0±0,8	-21,2±2,0
30*	0,15	0,4	0,1	-4,2±1,1	-2,2±2,0

\* Плюс 80 мосм/кг H<sub>2</sub>O маннит.

\*\* Среднее ± среднеквадратическая ошибка измерения, n = 6

Таблица 8

(Иодиксанол 320 мг 1/мл)

Концентрация ионов плазмы				$\Delta\text{LVDP}(\%)^*$	
Na (мМ)	Ca (мМ)	K (мМ)	Mg (мМ)	В конце действия	После действия
18,8	0	0	0	-31,6±2,1	-49,9±2,8
18,8	0,3	0	0	-21,7±1,4	-26,9±2,5
30	0,15	0,4	0,1	-33,8±2,2	-45,8±2,2

\* Среднее ± среднеквадратическая ошибка измерения, n = 6.

Таблица 9

Контрастный препарат (мг 1/мл)	Na (мМ)	Ca (мМ)	%VF	%ES	%TD
Иогексол (350)	30	0	0	0	0
"	30	0,1	0	0	0
"	30	0,2	0	0	0
"	30	1,2	50	21	71
Иодиксанол (320)	19	0	0	0	0
"	19	0,3	0	0	0

VF – мерцательная аритмия желудочков сердца

ES – множественные дополнительные сокращения сердца

TD – полное нарушение

Введенный объем – 7,5 мл

Таблица 10

(Иодиксанол (320 мг 1/мл))

Na (мМ)	Ca (мМ)	Mg (мМ)	%VF	%ES	%TD
28	0	0	0	0	0
28	2,5	0,95	67	33	100
19	1,2	0,6	30	0	30

Введенный объем – 15 мл

Таблица 11

(Иогексол 350 мг 1/мл)

Na (мМ)	Ca (мМ)	Mg (мМ)	K (мМ)	%VF
30	0,15	0	0,4	20
30	0,15	1,2	0,4	90

Введенный объем – 15 мл.

Таблица 12

(Иогексол 350 мг 1/мл)

Na (мМ)	Ca (мМ)	Mg (мМ)	K (мМ)	%VF
30	0,15	0	0	40
30	0,15	0,1	0	30
30	0,15	0	0,4	20
30	0,15	0	0,9	10
30	0,15	0,1	0,4	15
30	0,15	0,1	0,9	10

Введенный объем – 15 мл

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03