

(19)



(10) **LT 3582 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3582**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 49/04**

(21) Paraiškos numeris: **IP1540**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 07**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 12 27**

(60) SU duomenys: **PCT/EP 90/01481, 1990 09 01**

(31,32,33) Prioritetas: **8919929, 1989 09 04, GB**

(72) Išradėjas:

Torsten Almen, SE

Lars Baath, SE

Audun Nesheim Oksendal, NO

(73) Patent savininkas:

NYCOMED IMAGING AS, Nycoveien 1-2, N-0401 Oslo 4, NO

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Kontrastinė medžiaga, jos gavimo būdas ir panaudojimas

(57) Referatas:

Kontrastinė medžiaga, turinti kontrastuojančią medžiagą skystame nešiklyje, besiskirianti tuo, kad ji yra oksidinta ir turi kontrastuojančią medžiagą, kitokią negu metrizamidas, ir tuo atveju, kai kontrastuojanti medžiaga yra joninė, ji turi koeficientą, mažiausiai, lygų 3.

Pasiūlytas taip pat kontrastinės medžiagos gavimo būdas, ir taip pat jos panaudojimas žmogaus ar gyvūno atvaizdo gavimui.

Šis išradimas priskiriamas kontrastinėms medžiagoms, būtent, rentgenokontrastinėms medžiagoms, ypač, taip vadinamoms nejoninėms kontrastinėms medžiagoms. Paprastai, kontrastines medžiagas skirsto į dvi grupes, taip vadinamas jonines ir nejonines kontrastines medžiagas. Šiuo atveju kontrastinė medžiaga skystame nešiklyje yra atitinkamai joninės arba molekulinės arba ypatingos formos.

10 Kontrastinės medžiagos gali būti įvestos, atliekant medicininės procedūras, leidžiančias gauti atvaizdą, pavyzdžiui, rentgenoskopijos, magnetinio rezonanso arba tyrimų ultragarsu, kad paryškintų kontrastišką daikto, paprastai žmogaus kūno arba gyvūno kūno atvaizdą. Gau-
15 tas padidintas kontrastas leidžia aiškiau stebėti arba identifikuoti įvairius organus, kūno dalių audinių ti-
pus. Rentgenoskopijoje kontrastinės medžiagos funkcija yra rentgeno spindulių sugėrimo charakteristikų kūno dalimis, kuriomis jie sklinda, pakeitimas; magnetiniame
20 rezonanse kontrastinė medžiaga keičia, paprastai, branduolių relaksacijos laikų T_1 ir T_2 parametrus, paprastai vandens protonų palyginus su rezonanso signalais, nuo kurių gautas atvaizdas; ultragarsiniame tyrime kontras-
tinės medžiagos funkcija yra garso greičio arba tankio
25 kūno dalyse, kuriomis sklinda ultragarsas, pakeitimas.

Tačiau aišku, kad tos ar kitos medžiagos tinkamumas kaip kontrastinės medžiagos žymiu mastu priklauso nuo jos toksiškumo ir kitų šalutinių efektų, jos sukeltų
30 įvedus į organizmą. Panašios medžiagos naudojamos daugiau diagnostikos tikslais negu tiesioginio terapinio efekto gavimui. Kuriant naujas kontrastines medžiagas, visuomet siekiama gauti medžiagas, turinčias minimalų poveikį ląstelių arba kūno įvairiems biologiniams me-
35 chanizmams, kad sumažintų jų toksiškumą ir pašalinius klinikinius efektus.

Kontrastinių medžiagų toksiškumas ir pašaliniai efektai sąlygojami terpės komponentėmis, pavyzdžiui, tirpikliu arba nešikliu taip pat ir kontrastuojančia medžiaga ir jos sudedamosiomis dalimis (pavyzdžiui, jonais, kai
5 medžiaga yra joninė) ir metabolitais.

Buvo nustatyti šie pagrindiniai faktoriai, sąlygojantys kontrastinių medžiagų toksiškumą ir pašalinius efektus:

- 10 - kontrastuojančios medžiagos cheminis toksiškumas,
- kontrastinės medžiagos osmolialingumas,
- joninė (arba nejoninė) kontrastinės medžiagos sudėtis.

Tokiu būdu, atliekant koronarinę angiografiją, pavyzdžiui, kontrastinių medžiagų įvedimas į cirkuliacijos sistemą buvo susijęs su kai kuriais rimtais poveikiais širdies funkcijoms, poveikiais, pakankamai rimtais tam, kad apribotų kai kurių kontrastinių medžiagų panaudojimą angiografijoje.

20 Šioje procedūroje trumpą laiko tarpą kraujotakos sistema cirkuliuoja kontrastinę medžiaga, o ne kraujas, ir kraujo, ir kontrastinės medžiagos, kuri ją laikinai pakeičia, cheminės ir fizikinės cheminės prigimties skirtumas gali padidinti nepageidautinus efektus, pavyzdžiui, aritmiją, QT-pailgėjimą ir ypač širdies raumens susitraukimo jėgos sumažėjimą, o taip pat skilvelių fibriliacijos atsiradimą. Buvo atlikta daugybė tyrimų ryšium su nurodytais neigiamais poveikiais širdies funkcijoms, įvedus į kraujotakos sistemą kontrastines medžiagas, pavyzdžiui, angiografijos metu, ir
30 taip pat ryšium su priemonėmis šių efektų sumažinimui arba pašalinimui.

35 Tokiu būdu, pavyzdžiui, Trägårdh ir kt. /žr. Investigative Radiology, 10, 231-238 (1975) pastebėjo, kad ga-

- li būti sumažintas poveikis kardiofunkcijai, jei į kontrastinę terpę pridėta kalcio jonų, o tarptautinėje paraiškoje Nr. PCT/EP 90/00393 buvo aprašyta, kad širdies raumens susitraukimo jėgos sumažėjimą ir skilvelių fibriliacijos atsiradimą galima sumažinti, pridėjus į kontrastinę terpę natrio jonų 20 - 40 mmol Na /litrui, tai yra žymiai žemiau negu plazmos normali koncentracija.
- 10 Trägårdh ir kt. taip pat pastebėjo kontrastinės terpės oksidacijos poveikį susitraukimo jėgos (CF) sumažėjimui, kuris pasireiškia įvedus kontrastinę medžiagą į kraujotakos sistemą, bet remiantis gautais rezultatais padarė išvadą, kad oksidacija nemažina kontrastinės medžiagos neigiamo poveikio širdies funkcijai, ir tokiu būdu, jų padarytos išvados ir gauti rezultatai nepatvirtino išvados apie tai, kad oksidacija yra kontrastinių medžiagų biopanaudojimo pagerinimo būdas.
- 20 Šis išradimas yra tame, kad netikėtai buvo rasta, kad pašaliniai kontrastinių medžiagų efektai gali būti sumažinti oksidinant jas. Oksidacijos rezultatu yra širdies raumens susitraukimo jėgos sumažėjimo sumažinimas kontrastinės medžiagos sąskaita, be to, esant oksidacijai, nepadidėja skilvelių fibriliacijos rizika.
- 30 Tokiu būdu, išradimas priskiriamas kontrastinei medžiagai, turinčiai kontrastuojančią medžiagą, geriausia, jodintą rentgeno-kontrastuojančią medžiagą, geriau nejoninę, fiziologiškai toleruotino skysto vandens nešiklio terpėje, besiskiriančią tuo, kad nurodytoji kontrastinė medžiaga oksidinama su ta sąlyga, kad nurodytoji kontrastinė terpė turi nurodytąją kontrastuojančią medžiagą, kitokią negu metrizamidas, ir tuo, kad, jeigu kontrastuojančia medžiaga yra joninė kontrastuojanti medžiaga, tai jos koeficientas, mažiausiai, yra lygus 3.

Kitoje pastraipoje duota nuoroda į nejoninę kontrastuojančią medžiagą metrizamidą. Ši nuoroda duota atsižvelgus į Trägårdh ir kt. metrizamidą turinčios, kontrastinės terpės, prisotintos deguonies/anglies dioksido mišiniu, atradimą.

Tačiau Trägårdh ir kt. tyrimai neparodė jokių naudingų oksidacijos poveikių.

- 10 Kontrastinė medžiaga, siūloma išradime, gali būti oksidinta bet koku tinkamu būdu, pavyzdžiui, praleidžiant deguonį ar deguonį turinčių dujų mišinį per terpę, pavyzdžiui, 5 minutes arba daugiau.
- 15 Oksidinta terpė gali būti po to patalpinta į farmacinius, užantspauduotus konteinerius, geriausia, esant deguonies ar turinčiai deguonies laisvai ertmei virš produkto užantspauduotame konteineryje. Alternatyviniame ir supaprastintame būdo variante kontrastinės medžiagos oksidacijas gali būti atlikta po to, kai farmaciniai konteineriai, pavyzdžiui, ampulė, flakonai, buteliukai, užpildyti terpe ir užantspauduoti. Tokiu būdu, buvo rasta, kad, jei ertmėje virš produkto užantspauduotame konteineryje yra deguonis ar dujos, turinčios deguonies (pageidautina turinčios didelį deguonies kiekį dujos), tai užantspauduotų konteinerių sterilizacija autoklave oksigenina terpe.
- 20
- 25
- 30 Išradimas taip pat apima pasiūlytos kontrastinės medžiagos gavimo būdą, nurodytas būdas apima mišinio, turinčio fiziologiškai tinkamo, vandeninio nešiklio terpę ir, mažiausiai, vieną nejoninę, kontrastuojančią medžiagą, kitokią negu metrizamidas, arba joninę, kontrastuojančią medžiagą, turinčią, mažiausiai, koeficientą, lygų 3, oksidaciją.
- 35

Gryno deguonies panaudojimas, paprastai, gali būti tinkamiausias. Tačiau oksidacija gali būti atlikta panaudojant dujų mišinį, susidedantį iš deguonies ir anglies dioksido, turintį 4 % ar mažiau, ypač 2 % arba mažiau anglies dioksido (esant parcialiniam slėgiui), atitinkamai. Terpės deguonies slėgis /kuris gali būti, pavyzdžiui, pamatuotas panaudojus kraujo dujų analizatorių (pavyzdžiui, ABL 330 pH, firmos Radiometer of Copenhagen, Danija/didėja dėl oksidacijos iki, mažiausiai, 30 kPa, geriau iki 40 kPa, iš dalies geriau, iki reikšmių, mažiausiai, 50 kPa, dar geriau, iki reikšmių, mažiausiai, 60 kPa ir ypatingais atvejais, mažiausiai, iki 70 kPa. Deguonies spaudimo reikšmės nuo 70 iki 85 kPa arba didesnės negu 115 arba 120 kPa reikšmės yra labiausiai naudingos.

Aišku, paprastesniu tinkamu būdu būtų kontrastinės medžiagos išotininimas deguonimi (naudojant gryną deguonį ar dujas, turinčias deguonies) esant slėgio reikšmei, artimai aplinkos slėgiui, ir esant kūno temperatūrai arba pakaitomis, terminio apdorojimo metu po konteinerių užantspaudavimo, kaip aprašyta anksčiau.

Oksidintas, kontrastines medžiagas, siūlomas išradime, geriausia, be abejo, saugoti nepralaidžiuose dujoms konteineriuose. Dėl to atitinkamus stiklinius, farmacinius buteliukus uždaro guminiais kamščiais (pavyzdžiui, PH701/45C, tiekiamus firmos Pharma gummi), tai buvo pripažinta adekvačiu.

Išradime siūlomoje kontrastinėje medžiagoje terpeniškiu yra daugiausia atitinkama vandeninė terpė.

Šis išradimas priskiriamas, būtent, rentgenokontrastinėms medžiagoms ir, būtent, nejoninėms kontrastinėms medžiagoms ir, ypatingai, medžiagoms, turinčioms kontrastuojančias medžiagas su koeficientu 3 ir daugiau, tokias

kaip nurodyta žemiau, ypač, joheksolą, joversolą, jopamidolą, jotrolaną, joksaglatą ir, ypatingai, jodiksnolą, (žr. Didžiosios Britanijos patentą 1548594, Europos patentą 83964, Belgijos patentą 836355, Europos patentą 33426 ir Europos patentą 108638).

Kitos nejoninės, rentgenokontrastinės medžiagos, kurios gali būti oksigenintos, remiantis išradimu, apima metrizamidą (žr. VFR patentas 2031724), jodecimolą (žr. Europos patentas 49745), joglukolą (žr. JAV patentas 4314055), jogliukamidą (žr. Belgijos patentas 846657), jogliunidą (žr. VFR patentas 2456685), jogulamidą (žr. Belgijos patentas 882309), jodomeprolą (žr. Europos patentas 26281), jopentolą (žr. Europos patentas 105752), jopromidą (žr. VFR patentas 2909439), josarkolą (žr. VFR patentas 3407473), josimidą (žr. VFR patentas 3001292), jotazulą (žr. Europos patentas 22056) ir joksilaną (žr. Tarptautinė paraiška WO-2-87/00757).

Labiausiai tinkamos rentgenokontrastinės medžiagos turi kaip kontrastuojančią medžiagą, medžiagą, turinčią jodą. /Jodas; kurio atominis svoris yra santykinai didelis, yra ir santykinai didelio skerspjūvio rentgeno spinduliams).

Tokiu būdu, kontrastinė medžiaga, naudojama angiografijoje, gali turėti didelę jodo koncentraciją, lygia 250-400 mg J/ml, ir, esant tokiai koncentracijai, daugelis joninių kontrastinių medžiagų, turinčių koeficientą 1,5 (tokios kaip diatrizoatas, jotalamatas, joksitalamatas, jodamidas ir metrizoatas) turi osmolialingumą, sudarantį 5-9 normalios žmogaus plazmos osmolialingumus, joninės kontrastinės medžiagos, turinčios koeficientą, lygų 3, (pavyzdžiui, joksagatas) arba nejoninės kontrastinės medžiagos, turinčios koeficientą 3 (pavyzdžiui, metrizamidas, jopromidas, jopentolas, jopamidolas ir joheksolas) turi pusę osmolialingumo, o

- nejoninės kontrastinės medžiagos su koeficientu 6 (pavyzdžiui, jotrolanas ir jodiksanolas) turi apie ketvirtį osmolialingumo, kuri turi joninės kontrastinės medžiagos su koeficientu 1,5, esant tai pačiai jodo koncentracijai. Kontrastinės nejoninės medžiagos su koeficientu 6 gali būti panaudotos, esant jodo koncentracijoms, prie kurių jos yra hipotoninės iki tokio laipsnio, kad pridėjus normalios plazmos jonų, jos taptų izotoninėmis normaliai plazmai.
- 10 Anksčiau paminėtoje pastraipoje "koeficientu" 3 suprantama tai, kad jodo atomų santykis su kontrastuojančios medžiagos dalelėmis (tai yra, su jonais arba molekulėmis) yra 3. Joninės, su koeficientu 1,5 ir
- 15 nejoninės, su koeficientu 3 kontrastuojančios medžiagos ir joninės, su koeficientu 3 ir nejoninės, su koeficientu 6 kontrastuojančios medžiagos paprastai turi vieną arba du trijodofenilo radikalus, atitinkamai.
- 20 Tokiu būdu, didelei daliai medžiagų, esant jodo koncentracijai, pavyzdžiui, 250 mg J/ml, rentgenokontrastinės medžiagos bus hipertoninės. Šis hipertoniškumas sukelia osmotinius reiškinius, tokius kaip, vandens ištekėjimą iš raudonųjų ląstelių, epitelinių ląstelių,
- 25 ir taip pat iš širdies ir kraujagyslių raumenų ląstelių. Netekus vandens, kraujo raudonosios ląstelės tampa kietomis, o hipertoniškumas, cheminis toksiškumas ir neoptimalus joninis nuspalvinimas skyrium arba kartu sumažina raumens ląstelių susitraukimo jėgą, ir viso to
- 30 rezultatas - kraujo spaudimo sumažėjimas.
- Siūlomos išradime kontrastinės medžiagos, jei jos turi jodintas kontrastines medžiagas, tai, dažniausia, turi tokias medžiagas, mažiausiai, 100 mg J/ml koncentracijos. Be to, nežiūrint bendrų pastangų naudojamų, kad sumažintų nukrypimą nuo izotoniškumo, jei įmanoma, tai paprastai yra geriau, kad išradime siūlomų kont-
- 35

rastinių medžiagų osmolialingumas būtų mažesnis negu 1 osm/ kg H₂O, ypač, dar geriau 850 mosm/kg H₂O ar mažiau.

- 5 Kaip nurodyta anksčiau, Tarptautinė paraiška patentui gauti PCT/EP 90/00393 - kaip galima sumažinti kontrastinių medžiagų neigiamus poveikius širdies funkcijai, pridėdant natrio jonus į kontrastinę terpę, kad gautų, mažiausiai, koncentraciją nuo 20 iki 60 mM Na/l.
- 10 Mes pastebėjome, kad natrio jonų pridėjimas, ypač esant koncentracijai 20-30 mM Na/l, kartu su kontrastinės terpės oksidacija, žymiai sumažina susitraukimo jėgos (CF) sumažėjimą.
- 15 Natrio jonai gali būti pridėti į kontrastines medžiagas, siūlomas išradime, natrio druskų su fiziologiškai priimtinais priešingo krūvio jonais pavidalu. Ypač tinkami priešingo krūvio jonai yra plazmos anijonai, tokie kaip chloridai, fosfatai ir hidrokarbonatai. Tačiau, natris taip pat gali būti įvestas, mažiausia, iš dalies fiziologiškai priimtinos, chelatus sudarančios medžiagos druskos pavidalu, pavyzdžiui, etilendiamino tetraacto rūgšties natrio druska arba etilendiamino tetraacto rūgšties dinatrio kalcio druska
- 20 (pavyzdžiui, 0,5-1,5 mM Na/l natrio jonų koncentracijos visame tūryje gavimui). Be natrio jonų į kontrastines medžiagas, siūlomas išradime, gali būti įvesti kiti fiziologiškai priimtini kationai, pavyzdžiui, kalcio, kalio ir magnio jonai. Kontrastinės medžiagos, siūlomos išradime, gali būti, be to, gautos pridėdant į turimas kontrastines medžiagas natrio druskų, kaip kietų, taip ir tirpaluose, arba druskų mišinius, turinčius natrio, arba jų tirpalus, toliau oksigeninant gautąją terpę.
- 30
- 35 Be to, jei reikia, kontrastinė medžiaga, siūloma išradime, gali turėti taip pat buferį, įgalinantį palaikyti terpėje 6,6-7,5 pH lygį.

Pagal kitą išradimo požymį kalbama apie žmogaus kūno ir gyvūno kūno (geriau žinduolio) atvaizdo gavimo būdą, kuris apima oksiduotos kontrastinės medžiagos įvedimą į nurodytojo kūno kraujotakos sistemą ir, mažiausia, nurodytojo kūno dalies atvaizdo gavimą su sąlyga, kad nurodytoji kontrastinė medžiaga turi, mažiausia, vieną nejoninę kontrastuojančią medžiagą, kitokią negu metrizamidas, arba joninę kontrastuojančią medžiagą su koeficientu, mažiausia, lygiu 3.

10

Šis išradimas toliau aprašytas su nuorodomis į žemiau pateiktus tyrimus ir pavyzdžius, neribojančius išradimo apimtį:

15 KONTRASTINĖS MEDŽIAGOS, PRISOTINTOS DEGUONIMI, POVEIKIO ŠIRDIES SUSITRAUKIMO JĖGAI TYRIMAS

Iš abiejų lyčių triušių buvo išimtos širdys, be to, triušiai buvo iš anksto anestezuoti, įvedus į veną pentobarbitoną (Mebumal VET, ACO), ir heparinizuoti (Heparin, KabiVitrum, 1000 IU/kg). Širdis, plaučiai ir aorta buvo greitai pašalinti ir patalpinti į indą su Krebso tirpalu, modifikuotu, pridėjus 11,0 mmol/l gliukozės ir 12,0 mmol/l sacharozės, 4°C temperatūroje. Pašalinus plaučius ir mediasteninių audinių, į kylančiąją aortą buvo įvesta metalinė kaniulė (vidinis skersmuo/išorinis skersmuo 1,6/2,0 mm) pagal Langendorfo metodą. Modifikuotas Krebso tirpalas, prisotintas 95 %-ais deguonimi (parcialinio slėgio dėka) ir 5 %-ais anglies dvideginio, buvo panaudotas širdies perfuzijai.

30

Perfuzijos sistema buvo kontroliuojama palaikant 37°C temperatūrą.

35 Kada prasidėjo koronarinė kraujo apytaka, plaučių arterija buvo perskrota optimalaus drenažo užtikrinimui, paėmimui mėginio deguonies slėgiui išmatuoti.

Krebso tirpalo perfuzinis skystis buvo oksidintas (95 % deguonies ir 5 % anglies dvideginio) ir buvo saugomas stikliniuose konteineriuose. Iš konteinerių perfuzinis skystis buvo nukreiptas per du paralelinius plast-

5 masinius vamzdelius, sujungtus T-vožtuvu, į aortos kateterį iš karto aukščiau jo įėjimo į kylančiąją aortą. T-vožtuvas buvo pasuktas tokiu būdu, kad buvo uždarytas sujungimas tarp vieno iš plastmasinių vamzdelių ir aortos kateterio. Kontrastinė medžiaga buvo įvesta į

10 uždarytą vamzdelį, tuo metu kai perfuzinis skystis tuomet tekėjo kitu vamzde. Po to T-vožtuvą pasuko tokiu būdu, kad perfuzinio skysčio srautas į aortos kateterį buvo sustabdytas, o kontrastinės medžiagos srautas pradėjo savo judėjimą. Jeigu atsirasdavo skil-

15 velių fibriliacija (SF), T-vožtuvas įgalindavo sustabdyti fibriliaciją, keičiant kontrolinio tirpalo srautą perfuziniu skysčiu. Preparuota širdis tokiu būdu buvo apsaugota nuo pavojaus, sąlygojamo ilgalaikės fibri-

20 liacija.

Taip pat reiškia, kad, atsiradus skilvelių fibrilacijai, visą kontrastinės medžiagos tūris neaprupina širdies.

25 Po to, kai širdis buvo paruošta, ji buvo palikta ramybės būsenoje, esant perfuzijos slėgiui 75 cm H₂O. Prie kairiojo skilvelio sienelės buvo prisiūtas tenziometras (Dept. of medical Technology, Malmo General Hospital) miokardo susitraukimo jėgos (CF) išmatavimui.

30 Miokardas buvo truputį ištemptas tarp dviejų siūlių. Elektrodo adatos elektrokardiografijai (EKG) buvo patalpintos mediasteninio audinio bigėse už širdies. CF rezultatų fiksavimui buvo panaudotas Mingografas (Elema Schonander).

35 Žemas perfuzijos spaudimas (koronarinės aterosklerozės efekto imitavimui) buvo pasiektas pakeliant triušio

širdį tiek, kol perfuzijos spaudimas nepasiekė 35 cm H₂O lygį. Širdis buvo aprūpinama krauju, esant sumažintam spaudimui, 5 min, prieš kontrastinės medžiagos įvedimą. Po to, kai kontrastinė medžiaga praėjo pro širdį, arba kai atsirado skilvelių fibriliacija (SF), širdį nuleido, kad susidarytų 75 cm H₂O lygio spaudimas. Jeigu buvo atliktas kitas kontrastinės medžiagos įvedimas, esant perfuzijos spaudimo reikšmei, lygiai 75 cm H₂O, tai po to širdį paliko ramybės būsenoje 10 min. Jei kitas kontrastinės medžiagos įvedimas buvo atliktas, esant žemam perfuzijos spaudimui, tai širdis ilsėjosi 7 min, esant spaudimui 75 cm H₂O, prieš pakartotiną širdies pakėlimą, kad susidarytų 35 cm H₂O spaudimas. Po to širdį aprūpino krauju 5 min, esant žemam spaudimui, prieš įvedant kontrastinę medžiagą. Kontrastinė medžiaga buvo įvesta į širdį 37°C temperatūroje.

Esant normaliam aprūpinimui krauju, vidutinis Krebsio tirpalo srauto greitis per širdį sudarė 29 ml/min. Esant sumažintam spaudimui aprūpinant krauju širdį, vidutinis Krebsio tirpalo srauto greitis sudarė 15 ml/min.

Oksidacija atliekama užpildant norimu kontrastinės medžiagos kiekiu tuščią 50 ml buteliuką su siauru kakleliu ir aprūpinę medžiagą 100 % deguonimi. Deguonis leidžiamas per 3 mm plastmasinį vamzdelį, kuris perforuotas periferiniame gale. Vamzdelį patalpina buteliuko dugne, ir praleidžia per tirpalą deguonį 0,5 l/min greičiu 5 minutes 37°C temperatūroje tuoj pat prieš įvedant į širdį. Deguonies slėgio matavimui mėginiai buvo imami iš kontrastinės medžiagos prieš ir po izotinio dekonimo. Taip pat buvo paimti mėginiai iš mišrinio skysčio konteineryje prieš pat skysčiui įeinant į širdį, ir taip pat, praėjus širdį, iš plaučių arterijos perskrodimo vietos. Deguonies slėgio matavimui buvo panaudotas kraujo dujų pH analizatorius ABL 330 pH

(Radiometer, Copenhagen, Danija). Konteineryje su Krebso tirpalu deguonies slėgis sudarė 80-85 kPa. Deguonies slėgis Krebso tirpale prieš pat įeinant į širdį sudarė 73-80 kPa, o praėjus širdį - 6,4 - 14,1 kPa.

- 5 Deguonies slėgis kontrastinėje medžiagoje, prieš prisotinant deguonimi, sudarė 23-24 kPa, po išotrinimo deguonimi 70-77 kPa.

- 10 CF sumažėjimas buvo išmatuotas kaip minimalios susitraukimo jėgos kontrastinės medžiagos įvedimo metu, išreikštos procentais, susitraukimo jėgos prieš įvedant kontrastinę medžiagą atžvilgiu. Buvo išmatuotas laikas, per kurį pasiekiamas minimalios jėgos susitraukimas. Jeigu atsirado skilvelių fibriliacija, buvo matuojamas
15 laikas nuo kontrastinės medžiagos įvedimo pradžios iki skilvelių fibriliacijos pradžios.

Buvo atlikti šie tyrimai:

20 1 Bandymas

- Buvo paimta 16 triušių (2,3-2,8 kg svorio). Joheksolas (300 mg J/ml) buvo praskiestas distiliuotu vandeniu, kad gautų jodo koncentraciją 150 mg J/ml. Joheksolas
25 (150 mg J/ml) buvo įvestas, neprisotintas arba prisotintas deguonimi, esant normaliam ar sumažintam tiekiamo kraujo spaudimui, pavyzdžiui, keturi įvedimai į kiekvieną širdį. Kontrastinė medžiaga buvo įvedama 7,5 ml dozėmis atsitiktine seka.

30

2 Bandymas

- Buvo paimta 16 triušių (2,3-3,1 kg svorio). Joheksolas (300 mg J/ml) buvo praskiestas distiliuotu vandeniu iki
35 jodo koncentracijos 150 mg J/ml. Joheksolas 150 mg J/ml kiekiu buvo įvestas be natrio ar pridėjus kieto NaCl, kad gautų 28 mmol Na/l koncentraciją. Kontrastinė me-

džiaga buvo įvesta neprisotinta arba prisotinta deguonimi, esant sumažintam tiekiamo kraujo spaudimui (35 cm H₂O), tai yra įvedimai į kiekvieną širdį. Kontrastinės medžiagos buvo įvestos 7,5 ml dozėmis atsitiktine seka. (Pastaba. Joheksolo tirpalas, kuris saugomas, turi mažiau negu 1 mmol Na/l koncentraciją).

3 Bandymas

10 Joheksolas (Omnique 300 mg J/ml, Nycomed AS) buvo praskiestas distiliuotu vandeniu iki 160 mg J/ml jodo koncentracijos.

15 Jodiksaglotas 160 mg J/ml (Hexabrix, Laboratoire Guerbet) buvo taip pat įvestas. Kontrastinės medžiagos, išotintos ar neprisotintos deguonimi, buvo įvestos ir buvo matuotas CF. Kiekvienos iš keturių kontrastinių medžiagų 10 ml tūrio dozės buvo įvestos 10 triušių į širdį atsitiktine tvarka, tai yra, bendras įvedimų kiekis sudarė 40. Triušių svoris sudarė 2,7-3,5 kg.

4 Bandymas

25 Joheksolas (300 mg J/ml) buvo praskiestas NaCl tirpalu, kad gautų 150 mg J/ml jodo koncentraciją ir 20 mmol/l natrio koncentraciją. Jodiksanolas 320 mg J/ml (Nycomed AS), turintis 24 mmol/l NaCl, buvo taip pat įvestas. Buvo įvestos dvi kontrastinės medžiagos, prisotintos arba neprisotintos deguonimi, ir išmatuoti CF. 7,5 ml 30 tūris kiekvienos kontrastinės medžiagos buvo įvestas 15 triušių į širdį atsitiktine seka, tai yra, padaryta 60 įvedimų. Triušių svoris sudarė nuo 2,6 iki 3,1 kg.

5 Bandymas

35 Į joheksolą (300 mg J/ml) buvo pridėta 20 arba 30 mmol Na⁺/l kieto NaCl pavidalu. Buvo įvesta kontrastinė me-

džiaga, prisotinta ar neprisotinta deguonimi, ir išmatuota CF. Tūris, lygus 10 ml kiekvienos kontrastinės medžiagos, buvo įvestas 15 triušių į širdį atsitiktine seka, tai yra, bendras įvedimų skaičius sudarė 60.

5 Triušių svoris sudarė 2,5-3,2 kg.

6 Bandymas

Į joheksolą (350 mg J/ml) ne pridėjo natrio arba pridėjo 10 mmol Na^+ /l kieto NaCl pavidalu, kontrastines medžiagas įvedė prisotintas arba neprisotintas deguonimi. Buvo išmatuotas skilvelių fibriliacijos dažnis arba kitokia aritmija. Tūris, lygus 7,5 ml kiekvienos iš 4 kontrastinių medžiagų, buvo įvestas 10 triušių į širdį, tai yra, bendras įvedimų kiekis sudarė 40. Triušių svoris sudarė nuo 2,4 iki 3,4 kg.

10

15

Susitraukimo jėgos ir minimalios susitraukimo jėgos pasiekimo laiko arba SF pasiekimo laiko statistinei analizei panaudojo Wicoxon rank testą. CF statistinei analizei panaudojo keturgubą su Jato pataisymais lentelę. "p" reikšmės $\leq 0,05$ buvo laikomos reikšminėmis.

20

REZULTATAI

25

Visos kontrastinės medžiagos sukeldavo vidutinį raumens susitraukimo jėgos (CF) sumažėjimą.

1 Bandymas

30

Susitraukimo jėga (vidutinis sumažėjimas ir sritis tarp ketvirčių) po kontrastinės medžiagos, oksiduotos ar neoksiduotos, įvedimo, ir esant normaliam (75 cm H_2O) arba sumažintam (35 cm H_2O) tiekiamo kraujo spaudimui, parodyta 1 pieš. pateiktose schemose. Abiem atvejais, esant normaliam ir sumažintam tiekiamo kraujo spaudimui, oksidacija sukėlė žymiai mažesnę CF sumažėjimą,

35

palyginus su atveju, kai oksidacija nebuvo naudojama ($p < 0,01$). Esant normaliam tiekiamo kraujo spaudimui, oksidacija sukėlė CF pagerėjimą nuo -37 iki -16,5 %; esant sumažintam tiekiamo kraujo spaudimui, oksidacija
5 sukeldavo CF pagerėjimą nuo -42 iki -25,5 procentų.

Vidutinės CF reikšmės sumažėjimas, įvedus joheksolą turinčią, neoksigenintą medžiagą, buvo žymiai mažesnis, esant normaliam tiekiamo kraujo spaudimui, negu esant
10 pažemintam tiekiamo kraujo spaudimui ($p < 0,02$). Vidutinis CF sumažėjimas, įvedus oksigenintą, joheksolą turinčią, kontrastinę medžiagą, buvo žymiai mažesnis, esant normaliam tiekiamo kraujo spaudimui, negu esant sumažintam tiekiamo kraujo spaudimui ($p \leq 0,05$).

15

2 Bandymas

Susitraukimo jėga (vidutinis sumažėjimas ir sritis tarp ketvirčių) po kontrastinės medžiagos be natrio ar su
20 natriu 28 mmol/l NaCl kiekiu įvedimo parodyta 2 pieš. pateiktose schemose. Visos kontrastinės medžiagos buvo įvestos, esant sumažintam tiekiamo kraujo spaudimui (35 cm H₂O). Įvedus neturinčią natrio ir neoksigenintą medžiagą, CF sumažėjimas sudarė 47 %, tuo metu kai, atlikus
25 oksigenaciją, sumažėjimas sudarė 40 %. Įvedus medžiagas su 28 mmol/l NaCl, oksidacija sukeldavo žymiai mažesni CF sumažėjimą -25 % (palyginus su sumažėjimu, stebimu panaudojus medžiagas be oksidacijos, bet turinčiomis
natri / -35 % ($p \leq 0,05$)).

30

Vidutinis CF sumažėjimas, įvedus neoksigenintą, joheksolą turinčią, kontrastinę medžiagą, buvo žymiai mažesnis medžiagoms, turinčioms 28 mmol/l NaCl, negu panašiom kontrastinėm medžiagom be natrio priedo ($p \leq 0,01$).
35 Vidutinis CF sumažėjimas, įvedus oksigenintą, joheksolą turinčią, kontrastinę medžiagą, buvo žymiai mažesnis medžiagoms, turinčioms 28 mmol/l NaCl negu medžiagoms

be natrio priedo ($p \leq 0,01$). Būtent, oksigenintos medžiagos, turinčios joheksolą ir 28 mmol/l NaCl, sukeldavo CF sumažėjimą 25 %, kas buvo žymiai mažiau negu 47 % sumažėjimas neoksidintai medžiagai, turinčiai joheksolą, neturinčiai NaCl ($p < 0,001$).

3 Bandymas

Susitraukimo jėga (vidutinis sumažėjimas ir sritis tarp ketvirčių) po oksidintų ar neoksidintų, kontrastinių medžiagų, turinčių joheksolą arba joksaglą, įvedimo parodyta 3 pieš. pateiktose schemose. Medžiagų, turinčių joheksolą, oksidacija sukeldavo pagerėjimą CF sumažėjime nuo -33 % iki -23 % ($p \leq 0,01$). Oksidacija medžiagų, turinčių joksaglą, sukeldavo pagerėjimą CF sumažėjime nuo -54,5 % iki -43 % ($p \leq 0,01$).

4 Bandymas

Susitraukimo jėga (vidutinis sumažėjimas ir sritis tarp ketvirčių) po oksidintų ar neoksidintų kontrastinių medžiagų, turinčių joheksolą arba jodiksanolą, įvedimo parodyta 4 pieš. pateiktuose piešiniuose. Kontrastinės medžiagos turėjo 20-24 mmol /l NaCl. Oksidacija junginių, turinčių 150 mg J/ml joheksolo, sukėlė pagerėjimą CF sumažėjime nuo -20 % iki 13 % ($p \leq 0,01$). Oksidacija medžiagų, turinčių jodiksanolą, sukeldavo pagerėjimą CF sumažėjime nuo -47 % iki -38 % ($p \leq 0,05$).

Pagerėjimas CF sumažėjime, panaudojus oksidaciją, didesnis jodiksonolui negu joheksolui.

5 Bandymas

Susitraukimo jėga (vidutinis susitraukimas ir sritis tarp ketvirčių) po oksidintų arba neoksidintų kontrastinių medžiagų, turinčių joheksolą, įvedimo parodyta

5 pieš. pateiktuose piešiniuose. Buvo panaudotos kontrastinės medžiagos, turinčios 20 arba 30 mmol/l NaCl. Medžiagų, turinčių 20 arba 30 mmol/l NaCl, oksidacija sukeldavo žymų pagerėjimą CF sumažėjime nuo -80 % iki -73 % ($p \leq 0,05$). Medžiagos, turinčios 20 mmol/l NaCl, sukeldavo CF pakitimą nuo -74 % iki -69 %. Įvedus medžiagas, turinčias joheksolą ir 20 mmol/l NaCl, į vieną iš širdžių, stipri aritmija neleido atlikti CF skaičiavimų. Tai atsitikdavo kaip atlikus oksidaciją, taip ir neatlikus kontrastinių medžiagų oksidacijos; ir du įvedimai nebuvo priimti domėn skaičiavimuose.

Palyginus visus kontrastinių, oksidintų medžiagų, turinčių joheksolą, įvedimus su neoksidintų, kontrastinių medžiagų, turinčių joheksolą, įvedimais buvo pastebėtas žymus pagerėjimas CF sumažėjime oksidintoms medžiagoms. Palyginus visus kontrastinių medžiagų, turinčių joheksolą, įvedimus su kontrastinių medžiagų, turinčių joheksolą ir 30 mmol/l NaCl, įvedimais mažiausią CF sumažėjimą sukėlė kontrastinė medžiaga, turinti joheksolą ir 20 mmol/l NaCl kiekį.

6 Bandymas

Nebuvo rasta žymių skirtumų, naudojant oksidintas ar neoksidintas kontrastines medžiagas, skilvelių fibriliacijos dažniuose ir skirtingose VES. Medžiagos, neturinčios natrio, sukeldavo žymiai aukštesnį SF dažnį ir gausias VES negu junginiai, turintys 10 mmol/l NaCl.

1 Pavyzdys

Deguonį praleidžia per 0,2 mikrometrinį oro filtrą, o po to per 5 litrus joheksolo (OMNIPAGUE, 350 mg J/ml, Nycomed AS) vandeninio tirpalo, esant srauto greičiui 5-6 l/min. Oksigenintu tirpalu užpildo 50 ml (32 mm) stiklinius buteliukus, pripildo deguonimi ertmę virš pro-

dukto ir buteliukus uždaro guminiais kamščiais PH 701/45C (Pharma gummi).

Joheksolai 140, 300 ir 350 mg J/ml, turintys 28 mmol/l NaCl, buvo panašiu būdu oksidinti ir supakuoti.

2 Pavyzdys

Vandeninis joheksolo (OMNIPAQUE, 350 mg J/ml) tirpalas buvo patalpintas į 50 ml (32 mm) stiklinius buteliukus, ertmę virš produkto pripildė deguonimi, o buteliukus užkimšo kamščiais PH 701/45 C. Po to užkimšti buteliukai buvo sterilizuoti autoklave 121°C /F° = 15/temperatūroje. Kaitinimo periodas sterilizuojant buvo apie 30/40 minučių.

Deguonies kiekis ertmėje virš produkto ir kontrastinėje medžiagoje buvo nustatytas paeiliui dujinės chromatografijos metodu ir panaudojus kraujo dujų analizatorių (tipas ABL 330, firma, Radiometer), atitinkamai. Šios pateiktos reikšmės yra vidutinės iš 3 bandymų:

Deguonis ertmėje virš produkto - 95,7 %
 Deguonis kontrastinėje medžiagoje - 90,3 kPa.

25

OMNIPAGUE 140 ir 300 mg J/ml tirpalai buvo apdoroti ir išbandyti panašiu būdu ir gauti šie rezultatai:

mg J/ml	Deguonis ertmėje virš produkto	Deguonis kontrastinėje medžiagoje
140	93 %	109 kPa
300	96 %	96 kPa

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kontrastinė medžiaga, turinti kontrastuojančią medžiagą fiziologiškai priimtinoje vandeninio nešiklio terpėje, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nurodytoji kontrastinė medžiaga yra oksidinta su ta sąlyga, kad nurodytoji kontrastinė medžiaga turi nurodytąją kontrastuojančią medžiagą, kitokią negu metrizamidas, ir tuo atveju, kai nurodytoji kontrastuojanti medžiaga yra joninė, ji turi koeficientą, mažiausiai, lygų 3.
2. Kontrastinė medžiaga pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi jodintą, rentgenokontrastuojančią medžiagą.
3. Kontrastinė medžiaga pagal bet kuri iš 1 - 2 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi nejoninę kontrastuojančią medžiagą.
4. Kontrastinė medžiaga pagal vieną iš 1 - 3 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kontrastuojanti medžiaga pasirinkta iš grupės: joheksolas, joversolas, jopamidolas, jotrolanas, joksaglatas ir jodiksanolas.
5. Kontrastinė medžiaga pagal bet kuri iš 1 - 4 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji turi vandeninio nešiklio terpę, kuri turi deguonies slėgį, mažiausiai, lygų 30 kPa.
6. Kontrastinė medžiaga pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad deguonies slėgis yra, mažiausiai, 60 kPa.
7. Kontrastinė medžiaga pagal bet kuri iš 1 - 6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi pH reikšmę nuo 6,6 iki 7,5 ribose.

8. Kontrastinė medžiaga pagal bet kurią iš 1 - 7 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad natrio jonų koncentracija yra nuo 20 iki 60 mM.

5 9. Kontrastinės medžiagos pagal bet kurią iš 1 - 8 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima oksidaciją mišinio, turinčio fiziologiškai priimtina vandens skysto nešiklio terpę ir, mažiausiai, vieną nejoninę kontrastuojančią medžiagą, kitokią negu
10 metrizamidas, arba joninę kontrastuojančią medžiagą, turinčią koeficientą, mažiausiai, lygų 3.

10. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nurodytojo mišinio oksidaciją atlieka terminio
15 apdorojimo metodu uždarytuose farmaciniuose konteineriuose, turinčiuose taip pat deguonį arba dujų mišinį, turintį deguonies, deguonies slėgio padidinimui nurodytame mišinyje, mažiausiai, iki 30 kPa.

20 11. Kontrastinės medžiagos pagal bet kurią iš 1 - 8 punktų panaudojimas žmogaus arba gyvūno atvaizdo gavimui, mažiausiai, dalies nurodytojo kūno atvaizdo gavimui, įvedant į nurodytąjį kūną nurodytą oksidintą kontrastinę medžiagą.