

(19)



VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS

(10) **LT 3620 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3620**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 49/04**

(21) Paraiškos numeris: **IP1591**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 14**

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

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

(60) SU duomenys: **PCT/EP 91/00425, 1991 03 07**

(31,32,33) Prioritetas: **90200580, 1990 03 09, EP 9020091, 1990 09 14, GB**

(72) Išradėjas:

Audun Nesheim Oksendal, NO

Lars Baath, SE

Torsten Alinen, SE

Per Jynge, 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 kompozicija

(57) Referatas:

Kontrastinės kompozicijos, ypač kompozicijos, skirtos angiografijai, fiziologinis tinkamumas gali būti padidintas, pridėjant į ją natrio ir kalcio subplazminius kiekius ir, norint kalio ir/arba magnio, pavyzdžiui, 30 mM Na, 0,15 mM Ca, 0,9 mM K ir 0,1 mM Mg.

Šis išradimas skirtas kontrastinėms kompozicijoms, ypačiai rentgenokontrastinėms kompozicijoms ir ypačiai taip vadinamoms nejoninėms kontrastinėms kompozicijoms.

5 Kontrastinės kompozicijos paprastai dalinamos į dvi grupes: taip vadinamas jonines ir nejonines kontrastines kompozicijas. Šiose kompozicijose kontrastinė medžiaga skystyje-nešiklyje yra atitinkamai joninėse formose arba molekulinėse formose, arba ypatinga forma.

10

Kontrastinės kompozicijos gali būti vartojamos medicininio atvaizdo procedūrų metu, pavyzdžiui, rentgenoskopijoje, magnetinio rezonanso arba ultragarso tyrimuose, kad būtų paryškintas subjekto, paprastai žmogaus kūno arba gyvūno kūno, atvaizdų kontrastas. Gautas padidintas kontrastas leidžia aiškiau stebėti arba identifikuoti įvairius organus, audinių tipus arba kūno sritis. Rentgenoskopinės kontrastinės kompozicijos veikimas susijęs su kūno dalių, kuriose ji pasiskirsto, 15 rentgeno spindulių sugerties charakteristikų pokyčiais; magnetinio rezonanso kontrastinės kompozicijos veikimas paprastai susijęs su branduolių, kaip taisyklė, vandens protonų, nuo kurių gaunamas vaizdas, charakteringų relaksacijos laikų T_1 ir T_2 pakitimais; o ultragarsinės 20 kontrastinės kompozicijos veikimas susijęs su garso greičio arba tankio atskirose kūno dalyse, kuriose jos pasiskirsto, pokyčiais. 25

Aišku, kad medžiagos, kaip kontrastinės kompozicijos dalies, panaudojimas priklauso daugiausia nuo jos toksiškumo ir kitų nepageidautinų efektų, kuriuos ji gali turėti, įvedus į organizmą. Kadangi tokios kompozicijos dažniausiai naudojamos diagnostikos tikslais, o ne tiesioginiam terapiniam efektui pasiekti, ieškant naujų 30 kontrastinių medžiagų yra bendra nuostata, kad reikalingos tokios kompozicijos, kurios kiek įmanoma mažiau turėtų įtakos į įvairius ląstelių arba kūno bio- 35

loginius mechanizmus, o tuo pačiu tai mažina toksiškumą gyvūnų organizmui ir kitus nepageidaujamus klinikinius efektus.

5 Kontrastinių kompozicijų toksiškumą ir nepageidaujamus efektus apsprendžia kompozicijos komponentai, pavyzdžiui, tirpiklis arba nešiklis, bei kontrastinė medžiaga ir jos sudedamosios dalys (pavyzdžiui, jonai, jeigu medžiaga yra joninė) ir metabolitai.

10 Buvo nustatyti šie pagrindiniai faktoriai, apsprendžiantys kontrastinių kompozicijų toksiškumą ir nepageidaujamus efektus:

- 15
- kontrastinės medžiagos chemotoksiškumas,
 - kontrastinės kompozicijos osmolialingumas,
 - joninė (arba nejoninė) kontrastinės kompozicijos sudėtis.

20 Pavyzdžiui, koronarinėje angiografijoje, kontrastinių kompozicijų įvedimas į kraujotakos sistemą buvo susijęs su kai kuriais rimtais poveikiais širdies funkcijoms, poveikiais, kurie buvo pakankamai rimti, kad kai kurių kontrastinių medžiagų panaudojimas angiografijoje būtų apribotas.

25 Šioje procedūroje trumpą laiką kraujotakos sistemoje cirkuliuoja tam tikras kontrastinės kompozicijos kiekis, daugiau negu kraujas, iš kraujo ir kontrastinės kompozicijos, kuri ją laikinai pakeičia, cheminės ir

30 fizikinės-cheminės prigimties skirtumai gali sukelti nepageidautinus efektus, pavyzdžiui, aritmiją, QT-pailgėjimą ir ypatingai širdies raumens susitraukimo jėgos sumažėjimą, o taip pat skilvelių fibriliacijos atsiradimą. Buvo atlikta daugybė tyrimų dėl nurodytų

35 neigiamų poveikių širdies funkcijoms, įvedus į krau-

jotakos sistemą kontrastines kompozicijas, pavyzdžiui, angiografijos metu, ir buvo plačiai ieškota priemonių šiems efektams sumažinti arba pašalinti.

- 5 Reikia aiškiai pažymėti, kad moderniškios žemo osmoliališko nejoninės kontrastinės kompozicijos nepasižymi įprastu didesniu toksiškumu arba kitais nepageidaujamais efektais ir visiškai tinka daugumai pacientų. Vis tik išlieka pageidavimas naudoti dar labiau fiziologiškai subalansuotas kontrastines kompozicijas, kada
- 10 audinį gali ilgai veikti kontrastinė terpė, pavyzdžiui, kai gali susidaryti kontrastinės kompozicijos telkiniai, pavyzdžiui, dėl stenozės, kateterio išspaudimo, įsiterpimo dėl PTCA (perkutaninės transluminalinės
- 15 koronarinės angioplastikos) intervencijos.

I daugumą įprastų rentgenoskopinių kontrastinių kompozicijų, kaip kontrastinis agentas, įeina jodą turinti medžiaga. (Jodas, kuris turi palyginus didelį atominį

20 svorį, turi atitinkamai didelį skerspjūvį Rentgeno spinduliams).

Taigi, angiografijoje naudojamos kontrastinės kompozicijos gali turėti jodo koncentracijas net 250-

25 450 mg J/ml, o esant tokioms koncentracijų riboms, santykio 1,5 joninių kontrastinių medžiagų (tokių kaip diatrizoatas, jodotalamatas, jodoksitalamatas, jodaminas ir metrizoatas) osmoliališkumas yra 5-9 kartus didesnis, negu normalios žmogaus plazmos; santykio 3 joninės kontrastinės medžiagos (pvz., jodoksaglato) arba

30 santykio 3 nejoninės kontrastinės medžiagos (pvz., metrizamido, jodopromido, jodopentolio, jodopamidolio ir jodoheksolio) osmoliališkumas maždaug per pusę didesnis, o nejoninių kontrastinių medžiagų santykio 6 (pvz.

35 jodotrolano ir jododiksanolio) osmoliališkumas yra maždaug ketvirtoji dalis 1,5 santykio joninių kontrastinių medžiagų osmoliališkumo, esant toms pačioms jodo kon-

centracijoms. Santykio 6 nejoninės kontrastinės medžiagos dargi gali būti naudojamos, esant tokioms jodo koncentracijoms, kurios yra hipotoninės.

5 Aukštesniame paragrafe "santykiu 3" vadinama tai, kad jodo atomų ir kontrastinės medžiagos delelių (t.y. jonų arba molekulių) santykis yra 3. Santykio 1,5 joninės ir santykio 3 nejoninės kontrastinės medžiagos paprastai turi vieną trijodfenilo liekaną, o santykio 3 joninės
10 kontrastinės medžiagos ir santykio 6 nejoninės kontrastinės medžiagos paprastai turi dvi trijodfenilo liekanas.

Taigi, daugiausia esant jodo koncentracijoms, pavyzdžiui, 250 mg J/ml, rentgenokontrastinės kompozicijos bus hipertoninės. Šis hipertoniškumas sukelia osmotinius efektus, tokius kaip vandens pašalinimas iš raudonųjų kraujo ląstelių, endotelinių ląstelių, ir širdies ir kraujagyslių raumens ląstelių. Vandens praradimas padaro raudonąsias kraujo ląsteles neelastingas, o hipertoniškumas, chemotoksiškumas ir neoptimali joninė sudėtis atskirai arba kartu mažina raumenų ląstelių susitraukimo jėgą, sukelia mažų kraujagyslių išsiplėtimą, o tuo pačiu ir kraujo spaudimo sumažėjimą.

25 Todėl yra bendras nenoras pridėti jonų į izotoninę arba jau hipertoninę kontrastinę kompoziciją, kadangi tai sukels arba padidins hipertoniškumą, o tuo pačiu ir osmoso sukeltus pašalinius efektus.

30 Tačiau, kaip jau minėta aukščiau, svarbų įnašą į kontrastinės kompozicijos toksiškumą ir nepageidaujamus efektus turi kompozicijos joninė sudėtis, arba bendras jonų trūkumas kontrastinėje kompozicijoje. Joninės kontrastinės kompozicijos būtinai turi priešingo ženklo
35 jonus, paprastai priešingo ženklo katijonus jodo jonais, kurie paprastai yra anijonai. Buvo atlikta labai

daug tyrimų, surištų su šių joninių kontrastinių kompozicijų sudėtimi ir nors komerciniai katijonai dažniausiai yra natris (Na^+) ir/arba megluminas (Meg^+), gali būti įtraukti ir plazmos jonai, tokie kaip kalcis, kalis ir magnis.

Nors yra visuotinai priimta, kad širdies raumens susitraukimo jėgos sumažėjimas didėja, didėjant natrio jonų koncentracijai, Almen'o rezultatai (žr. Acta Radiologica Diagnosis, 17: 130-448 (1976)), panaudojant šikšnosparnio sparno venos modelį kontrastinės kompozicijos efekto į lygiojo raumens susitraukimą nustatymui, leidžia manyti, kad normalių plazmos katijonų (t.y. natrio, kalio, magnio ir kalcio) normalios jonų koncentracijos nebuvimas nepageidaujamai veikia raumens susitraukimą. Simon ir kt. AJR 114: 801-816 (1972) joninės kontrastinės kompozicijos diatrizoato pagrindu primygtinai siūlo, kad koronarinėje angiografijoje yra skilvelio fibriliacijos pavojus, kai natrio jonų koncentracijos kontrastinėje kompozicijoje nukrenta žymiai žemiau normalių plazmos lygių. Kiti tyrimai taip pat apskritai rodo, kad skilvelių fibriliacijos atsiranda tada, kai natrio jonų koncentracija kontrastinėje kompozicijoje nukrenta žemiau apytikriai 3,2 iki 2,6 mM (žr. Morris, in Investigative Radiology 23: S127-S129 (1988)). Iš tikrųjų, taip pat buvo pažymėta, kad skilvelių fibriliacijos kritimas nuo nejoninės kontrastinės terpės gali būti nepriimtinais didelis (žr. Piao et al. Investigative Radiology 23: 466-470 (1988)).

Pridėjus kalcio ir magnio jonų į joninę kontrastinę terpę, kurioje yra natrio ir meglumino katijonų, taip pat buvo rasta, kad efektai į kraujo encefalinį barjerą gali būti sumažinti ir kad ūmus intraveninis toksiškumas gyvūnams taip pat gali būti sumažintas.

Tačiau dabar mūsų tyrimai parodė, kad pridėjus magnio arba kalcio plazminius lygius, gali netikėtai atsirasti nepageidaujamas aritmijos padažnėjimas, ypač skilvelių fibriliacijos, o toks kalcio lygis gali taip pat sukelti nepageidaujamą širdies susitraukimo jėgą.

Ankstesni tyrimai taip pat parodė, kad kontrastinėje kompozicijoje esant natrio jonų, sumažėja raudonųjų kraujo ląstelių agregatų susidarymas žmogaus kraujyje, o taip pat sumažėja eritrocitų agregacija. Zucker et al. (žr. Investigative Radiology 23: S340-S345 (1988)) pasiūlė, kad į nejoninę rentgenokontrastinę jodoheksolio kompoziciją turi įeiti natris, pridedamas NaCl pavidalu, kurio koncentracija turi būti 15 mM, raudonųjų kraujo ląstelių agregacijai sumažinti ir tuo pačiu metu labai nepakeičiant osmoliališumo.

Tačiau nors tyrimai parodė, kad plazmos jonų pridėjimas į rentgenokontrastinę kompoziciją gali modifikuoti tokios kompozicijos biologinius efektus, pripažinta, kaip jau minėta aukščiau, kad bet koks jonų pridėjimas į hipertoniinę kompoziciją padidins hipertoniškumą, o tuo pačiu ir osmoso sukeltus efektus. Taigi, nors literatūros duomenys rodo, kad esant kontrastinėms kompozicijoms galima sumažinti skilvelių fibriliacijos kritimą ir raudonųjų kraujo ląstelių agregaciją, įterpiant į tokią kompoziciją mažas natrio koncentracijas, ir kad nepageidautinus raumenų ląstelių susitraukimo jėgos pakitimus galima sumažinti, pridedant normalios plazmos katijonų normalias plazmines koncentracijas, literatūros duomenys nėra visiškai suderinami šioje mokslo srityje, o iš tiesų yra daugiau prieštaraujančys, kai turimas omenyje optimalus katijonų kiekis kontrastinėje kompozicijoje.

35

Tačiau mes radome, kaip aprašyta WO-A-90/11094, kad tam tikrus neigiamus nejoninių kontrastinių medžiagų efek-

5 tus, ypačingai aritmijos (pvz., skilvelių fibriliacijos) atvejus, raudonųjų kraujo ląstelių agregaciją ir širdies susitraukimo jėgos sumažėjimą galima sumažinti arba netgi pašalinti, įvedant palyginus mažas natrio jonų koncentracijas, pvz., apie 30 mM; pagerėjimas yra toks, kad šis pridėjimas yra pateisinamas, netgi kai kontrastinė kompozicija yra iš pradžių hipertonišė.

10 Dabar mes radome, kad nepageidaujami kontrastinių kompozicijų efektai angiografijoje gali būti dar labiau sumažinti, pridėdant kitų plazmos katijonų tam tikras druskų koncentracijas. Pavyzdžiui, mes radome, kad kontrastinės terpės neigiami efektai į širdies susitraukimo jėgą ir raudonųjų kraujo ląstelių agregaciją ir pa-
15 našiai į aritmijos atsiradimą gali būti sumažinti dar labiau.

20 Taigi, mes radome in vitro bandymuose su žmogaus krauju, kad raudonųjų kraujo ląstelių agregaciją inhibuojantis poveikis, pridėdant elektrolitų į rentgeno-contrastinę terpę, yra didesnis, kai naudojamas daugiau negu vienas plazmos katijonas. Be to, bandymuose su gyvuliais mes radome, kad kalcio pridėjimas duoda papildomą nepageidaujamą efektą į širdies susitraukimo jėgą sumažėjimą, didesni, negu galima gauti vien tik
25 naudojant natrij. Ypačingai įvedus kalcį, pradinis širdies susitraukimo jėgos sumažėjimas koronarinės perfuzijos metu, kuris gali atsirasti, naudojant natrio turinčias kontrastines kompozicijas, gali būti sumažintas arba iš esmės pašalintas. Tačiau reikia pridėti palyginus mažus kalcio kiekius (paprastai kalcio/natrio santykis turi būti mažesnis negu yra plazmoje), kad būtų išvengiama nepageidaujamų širdies susitraukimo jėgos padidėjimų ir aritmijos atsiradimo padažnėjimo.
30 Bandymuose su gyvuliais mes taip pat radome, kad aritmijos atvejai (pvz., skilvelių fibriliacija) gali būti dar labiau sumažinti, pridėdant į tokia kontrastinę
35

kompoziciją palyginus mažus kiekius kalio ir/arba magnio. Mes taip pat radome, kad pridėjus į kontrastinę kompoziciją plazmos katijonų, ypač į nejoninę rentgenokontrastinę kompoziciją, sumažinamas tokios kompozicijos efektas į komplementinių kraujo baltymų koncentracijos serume sumažėjimą. Mes taip pat radome, kad pridėtų plazmos žemės šarminių metalų katijonų efektas į raudonųjų kraujo ląstelių agregacijos sumažėjimą yra labiau išreikštas, negu pridėjus plazmos šarminių metalų katijonų.

Imant vienu aspektu, šis išradimas pateikia kontrastinę kompoziciją, į kurią įeina fiziologiškai tinkama vandinė terpė-nešėjas, kurioje ištirpinta kontrastinė medžiaga (geriausia nejoninė kontrastinė medžiaga, geriau jodą turinti rentgenokontrastinė medžiaga, visų geriausia nejoninė jodą turinti rentgenokontrastinė medžiaga) ir fiziologiškai tinkamas natrio junginys, kuris duoda nuo 15 iki 75 mM natrio jonų koncentracijas (geriau nuo 20 iki 70, ypač gerai nuo 25 iki 35 mM Na), besiskiriančią tuo, kad šioje terpėje-nešiklyje bent viena druska, pasirinkta iš fiziologiškai tinkamų kalio ir magnio druskų; bendra minėtų kalcio ir kalio druskų koncentracija yra iki 0,8 mM Ca (geriau 0,05-0,7, geriausia 0,1-0,6 ir ypač gerai 0,15-0,4 mM Ca) ir iki 2 mM K (geriau 0,2-1,5, geriausia 0,3-1,2 ir ypač gerai 0,4-0,9 mM K) ir šiame mišinyje natrio jonų santykis su kalcio jonais yra didesnis už 55, geriau didesnis už 60, ypač gerai 100-250 (natrio jonų santykis su kalio jonais taip pat geriau, kai yra didesnis už 15, dar geriau, kai yra didesnis už 20, ypač, kai didesnis už 30, pavyzdžiui, nuo 25 iki 80).

Geriau, kai kontrastinės kompozicijos osmolališkumas yra mažiausiai 270, dar geriau - mažiausiai 280, geriausia - mažiausiai 290 ir ypač gerai (ypač tuo at-

veju, kai kontrastinė medžiaga yra santykio 6 nejoninė rentgenokontrastinė medžiaga) - 290 - 320 mosm/kg H₂O.

5 Geriau, kai išradime kontrastinėje kompozicijoje yra magnio jonų, kurių koncentracija yra iki 0,8 mM Mg, dar geriau, kai iki 0,6 mM Mg, geriausia, kai iki 0,5 mM Mg, pvz., nuo 0,05 iki 0,4 mM Mg, arba ypatingai gerai, kai yra nuo 0,1 iki 0,25 mM Mg. Jeigu kompozicijoje yra kalcio ir magnio druskos, geriausia, kai kalcio san-
10 tykis su magniu yra mažiausiai apie 1,4, geriausia - mažiausiai apie 1,5, gali būti netgi toks, kaip normalioje plazmoje (apie 2,9) arba šiek tiek aukštesnis, pvz., nuo 3 iki 8.

15 Natrio jonų santykio su kalcio jonais subalansavimas šio išradimo kontrastinėje kompozicijoje yra ypatingai svarbus tais atvejais, kai kompozicijoje yra žemesnio santykio nejoninė rentgenokontrastinė medžiaga, ir kom-
20 pozicijoms su mažomis natrio koncentracijomis. Pavyzdžiui, geriausia, kai natrio/kalcio santykis yra didesnis negu 300/n "santykio n" kontrastinėms medžiagoms, ypatingai didesnis negu 350/n, geriausia - didesnis negu 375/n ir ypatingai gerai - kai yra didesnis negu 400/n.

25

Bendru atveju šio išradimo kontrastinėse kompozicijose yra natrio ir kitų plazmos katijonų tokios koncentracijų ribos:

Natris	15-75 mM
Kalcis	0,05-0,6 mM
Kalis	0,0-2,0 mM
Magnis	0,0-0,4 mM

30

Nors geriausia, kai šio išradimo kontrastinėje kompozicijoje yra subalansuotas mišinys visų keturių plazmos metalų katijonų - natrio, kalcio, kalio ir magnio, -

tačiau gali būti naudojamos ir natrio ir kalcio, arba ir vieno iš kalio arba magnio, kombinacijos, ypač natrio ir kalcio, kurių koncentracijos yra, pvz., tokios, kaip nurodyta aukščiau. Buvo rasta, kad kalcis neutralizuoja pradinį širdies susitraukimo jėgos su-
 5 mažėjimą, kuri sukelia natrio turinčios kontrastinės terpės, o kalcio kombinacijos su kitais plazmos katijonais ne tik leidžia pasiekti šį neutralizavimo efektą su mažesnėmis kalcio koncentracijomis, negu reikia,
 10 jeigu naudojamas tik vienas kalcis, bet taip pat turi stebėtinai naudingą poveikį, mažinant aritmijos atsiradimą.

Bendru atveju, jeigu natrio koncentracija kontrastinėje kompozicijoje yra artima aukštesniajai duoto koncentracijų intervalo ribai, pageidautina minimalus natrio/šarminio žemės metalo katijono santykis bus mažesnis, negu esant natrio koncentracijoms, artimoms žemesniosioms nurodyto intervalo reikšmėms.

20 Esant santykio 6 arba aukštesnio santykio kontrastinėms medžiagoms, maksimalios santykių tarp kitų plazmos katijonų ir natrio reikšmės bus, bendrai imant, artimos (pvz., 30% ribose) santykiams normalioje plazmoje;
 25 esant žemesnio santykio kontrastinėms medžiagoms, maksimalios šių plazmos katijonų ir natrio santykių reikšmės bus aplamai žemesnės, pvz., 50 arba netgi 60% žemesnės, negu reikšmės (kalciui, kaliui ir magniui apie 0,017, 0,026 ir 0,006).

30 Žemesnio santykio kontrastinėms medžiagoms, geriausia, kai natrio jonų koncentracija yra 25-35 mM Na ribose, o kitų plazmos katijonų - yra tokios koncentracijų ribos:

Kalcis	0,1 iki 0,3 mM, pvz., 0,1-0,2 mM
Kalis	0,0 iki 1,2 mM, ypač 0,3 iki 0,6 mM, pvz., 0,3 iki 0,6 mM

Magnis 0,0 iki 0,2 mM, ypatingai 0,05 iki 0,2 mM,
pvz., 0,1 mM

Taigi, dvi ypatingai tinkamos kompozicijos žemesnio santykio kontrastinėms medžiagoms turi tokias katijonų koncentracijas (arba yra 0,05 mM ribose):

5

Natris 30 mM
Kalcis 0,15 mM
Kalis 0,90 mM arba 0,40 mM
Magnis 0,10 mM

Šios koncentracijos ir koncentracijų ribos yra paprastai pageidautinos žemesnio santykio kontrastinėms medžiagoms, esant normalioms jodo koncentracijoms, pvz., 140-350 mg J/ml.

10

Aukštesnio santykio kontrastinėms medžiagoms kompozicijos, kurių bazinis osmolališkumas yra mažesnis už 290 mosm/kg H₂O (t.y kompozicijos, kurios nesant druskų, yra hipoosmotinės), geriausia gali būti paverstos izotoninėmis arba hipertininėmis, pridedant vienos metalo druskos, arba metalo druskų kombinacijos ir fiziologiškai tinkamos, geriausia nejoninės osmosiškai aktyvios medžiagos.

20

Nejoninės osmosiškai aktyvios medžiagos, pavyzdžiui, polioliai, ypatingai sacharidai arba druskų alkoholiai, ypatingai heksitoliai, pavyzdžiui, tokie junginiai kaip manitolis, sorbitolis, ksilitolis ir gliukozė, gali būti panaudotos, kai jų koncentracijos yra iki 150 mM, geriau iki 100 mM, pvz., 30-80 mM (pvz., osmolališkumas atitinka iki 150 mosm/kg H₂O ir t.t.). Jeigu naudojamos tokios osmosiškai aktyvios medžiagos, tada aukščiau duotos natrio, kalio, kalcio ir magnio

25

koncentracijos žemesnio santykio kontrastinėms medžiagoms bus tinkamiausios, pvz., tokios:

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

- 5 Šiuo atveju, kad kontrastinė kompozicija būtų padaryta izotoninė arba šiek tiek hipertotoninė (pvz., iki 320 mosm/kg H₂O), bus naudojama osmosiškai aktyvi medžiaga (pvz., iki 80 mM). Dviejuose geriausiuose tokių kompozicijų pavyzdžiuose naudojama santykio 6 kontrastinė medžiaga (pvz., 150 mg J/ml) ir yra tokios katijonų koncentracijos (arba 0,05 mM ribose):

Na	30 mM
Ca	0,15 mM
K	0,0 mM ir 0,4 mM
Mg	0,1 mM
Manitolis	80 mM.

- 15 Jeigu aukštesnio santykio kontrastinės medžiagos kompozicijos bazinis osmoliališkas yra pakankamai artimas izotoniui ir metalų druskų reikia pridėti tik dėl to, kad osmoliališkas būtų pakeltas iki izotoniinio (arba šiek tiek hipertoniinio), naudojamos tokios koncentracijų ribos:

20

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

Tokių kompozicijų, kuriose naudojama santykio 6 kontrastinė medžiaga, (pvz., 150 mg J/ml), tinkamiausiuose pavyzdžiuose katijonų koncentracijos yra tokios (arba 0,05 mM ribose):

5

Na	70 mM
Ca	0,40 iki 0,60 mM, pvz., 0,4, 0,5 arba 0,0 mM
K	1,5 mM
Mg	0,25 mM

Jeigu naudojama didesnio santykio medžiagos (pvz., jodksanolio) didesnės koncentracijos, pvz., 250-340 mg J/ml, arba 270-320 mg J/ml, ypatingai apie 320 mg J/ml, geriausia, kai pridedami metalo druskų kiekiai yra mažesni, bet jų dar pakanka, kad kompozicija pasidarytų izoosmotinė arba šiek tiek hiperosmotinė, pvz.,

10

Na	15-20 mM
Ca	0,1-0,3 mM
K	0,0-1,2 mM, pvz., 0,0 iki 0,4 mM
Mg	0,0-0,2 mM

15 (pavyzdžiui Na 18,8 mM, Ca 0,3 mM, K 0 mM, Mg 0 mM arba Na 18,8 mM, Ca 0,3 mM, K 0,6 mM, Mg 0,15 mM). Jeigu kontrastinės medžiagos koncentracija artima žemesniajai intervalo ribai (pvz., 250-300, ypač 270 mg J/ml), tinkamesnės yra šios katijonų koncentracijų ribos:

20

Na	25-35 mM
Ca	0,1-0,5 mM
K	0-1,2 mM, pvz., 0 -0,6 mM
Mg	0-0,2 mM

(pavyzdžiui Na 32,4 mM, Ca 0,5 mM, K 0 mM, Mg 0 mM).

Iš tikrųjų šiame išradime nustatyta, kad padidinto hiperosmoliališkumo, atsirandančio pridėjus į nejoninę rentgenokonstrastinę kompoziciją metalų katijonų, negiamus efektus atsveria gaunami teigiami faktoriai, kaip skilvelių fibriliacijos atsiradimo sumažinimas, kraujo ląstelių agregacijos sumažinimas ir susitraukimo jėgos sumažinimas.

Šis išradimas yra ypatingai tinkamas rentgenokonstrastinėms kompozicijoms, kuriose yra santykio 3 ir 6 kontrastinės medžiagos, pavyzdžiui, tokios kaip išvardintos žemiau, ypatingai joheksolis, joversolis, jopamidolis, jotrolanas, joksaglatas ir ypatingai jodiksanolis. (Žr. GB-A-1548594, EP-A-83964, BE-A-836355, EP-A-33426 ir EP-A-108638).

Kitos nejoninės rentgenokonstrastinės medžiagos, kurios gali būti naudojamos pagal šį išradimą apima: metrizamidą (žr. DE-A-2031724), jodecimolį (žr. EP-A-49745), jogliukolį (žr. US-A-4314055), joglukamidą (žr. BE-A-846657), joglunidą (žr. DE-A-2456685), jogulamidą (žr. DE-A-882309), jomeprolį (žr. EP-A-26281), jopentolį (žr. EP-A-105752), jopromidą (žr. DE-A-2909439), josarkolį (žr. DE-A-3407473), josimidą (žr. DE-A-3001292), jotasulą (žr. EP-A-22056) ir joksilaną (žr. WO-A-87/00757).

Ypatingai tinkamos šio išradimo kompozicijos yra tokios, kuriose šių kontrastinių medžiagų koncentracijos yra mažiausiai 100 mg J/ml. Be to, kadangi būtina būti taikomas bendras reikalavimas, kad nukrypimai nuo izotoniškumo turi būti minimizuoti, yra pageidautina, kad kontrastinės kompozicijos osmoliališkumas pagal šį išradimą būtų mažesnis, negu 1 osm/kg H₂O; ypatingai tinkamas yra 850 mosm/kg H₂O arba mažesnis.

Natrio, kalcio, kalio ir magnio jonus patogų įterpti į šio išradimo kontrastinę kompoziciją, panaudojant jų

druskas su fiziologiškai tinkamais krūvio jonais. Ypa-
tingai tinkamų priešingo krūvio jonų tarpe yra plazmos
anijonai, tokie kaip chlorido, fosfato ir hidro-
karbonato jonai. Tačiau kitu būdu katijonai gali būti
5 įterpiami, bent iš dalies, druskų, turinčių fiziolo-
giškai tinkamą chelatinį agentą, pavidalu, pvz., natrio
EDTA-to arba kalcio dinatrio EDTA-to pavidalu. Išradimo
kontrastinę kompoziciją galima patogiai gaminti, pri-
dedant į turimą kontrastinę terpę natrio, kalio, kalcio
10 ir magnio druskų, tiek kietų arba jau ištirpintų, bei
druskų mišinių arba šių mišinių tirpalų.

Kitas šio išradimo aspektas yra kontrastinės kom-
pozicijos pagaminimo būdas, kuris apima pridėjimą, rei-
15 kalui esant, jau prieš tai disperguotos fiziologiškai
tinkamame nešiklyje-terpėje, kontrastinės medžiagos,
natrio jonų šaltinio, fiziologiškai tinkamos kalcio
druskos, jeigu reikia, papildomo osmosiškai aktyvaus
agento, ir, jeigu reikia, bent vienos fiziologiškai
20 tinkamos kalio arba magnio druskos, ir, jeigu reikia,
gautas mišinys praskiedžiamas, kad būtų gaunama kont-
rastinė terpė pagal šį išradimą.

Išradimo kontrastinės kompozicijos yra ypatingai tin-
25 kamos intravaskuliniam naudojimui, ypatingai širdies
vaizdų gavimui. Taigi dar vienas šio išradimo aspektas
kontrastinės medžiagos, fiziologiškai tinkamos natrio
druskos, fiziologiškai tinkamos kalcio druskos, jeigu
reikia, papildomos osmosiškai aktyvios medžiagos ir,
30 jeigu reikia, bent vienos fiziologiškai tinkamos kalio
arba magnio druskos kontrastinės kompozicijos gavimui,
panaudojimas širdies vaizdų gavimui.

Preliminariniai tyrimai, paminėti WO-A-90/11094, paro-
35 dė, kad jodiksanolį arba joheksolį turinčios kompozi-
cijos, pagal šios paraiškos apibrėžti, kuriose pridėta
nuo 0,3 iki 0,6 mM Ca^{2+} arba apie 0,2 mM Ca^{2+} , ati-

tinkamai, dar labiau pagerina kontrastinės terpės savybes. Panašiai, eksperimentiniai rezultatai rodo, kad terpės oksigenacija, pvz., prisotinimas deguonimi, taip pat efektyviai pagerina jos savybes.

5

Nors daugiausia taikoma nejoninėms kontrastinėms medžiagoms, šis išradimas taip pat yra taikomas ir joninėms kontrastinėms medžiagoms, ypač joninėms joda turinčioms rentgenokontrastinėms medžiagoms, pvz., joksaglatui (gaunamas iš Guerbet SA, prekinis pavadinimas - Hexabrix).

10

Taigi, dar vienas šio išradimo aspektas yra kontrastinė kompozicija, į kurią įeina fiziologiškai tinkamas vandeninis nešiklis-terpė, kurioje ištirpintas joninis kontrastinis agentas (pvz., joksaglatas), šioje kontrastinėje kompozicijoje yra natrio ir kalcio ir/arba kalio jonų ir, jeigu reikia, magnio jonų; natrio jonų koncentracija yra iki 160 mM (ypatingai 130 iki 150 mM), kalcio jonų - iki 1,6 mM (ypatingai iki 1,3, geriausia apie 1,2 mM) ir kalio jonų - iki 4,5 mM (ypatingai apie 4 M). Gerai, kai tokioje kontrastinėje kompozicijoje (pvz. joksaglato apie 330 mgJ/ml, Na apie 140 mM, kalcio apie 1,2 mM ir K apie 4 M) taip pat yra ir magnio jonų, pvz., iki 1 mM, ypač apie 0,8 mM.

20

25

Dabar šis išradimas bus aprašytas, naudojant toliau duodamus pavyzdžius, kurie neriboja jo apimtį.

30 1 pavyzdys

KONTRASTINĖ KOMPOZICIJA

Sudėtis:

Joheksolis* (140 mg J/ml)

35 Natrio chloridas iki 30 mM Na⁺

Kalcio chloridas iki 0,15 mM Ca^{2+}

Kalio chloridas iki 0,4 mM K^+

Magnio chloridas iki 0,10 mM Mg^{2+}

- 5 Kieti chloridai ištirpinami joheksolyje ir gaunama norima katijonų koncentracija. Kompozicijos, kuriose joheksolio yra 270, 300 ir 350 mg J/ml, ir kompozicijos, kuriose yra kalio chlorido iki 0,9 mM K^+ , gaminamos analogiškai. Jeigu reikia praskiesti, naudojamas injekcijoms skirtas vanduo.

* joheksolis gaunamas iš Nycomed AS, prekybinis pavadinimas - OMNIPAQUE.

- 15 2 pavyzdys

KONTRASTINĖ KOMPOZICIJA

Sudėtis:

Jodiksanolis* (150 mg J/ml)

- 20 Natrio chloridas iki 30 mM Na^+

Kalcio chloridas iki 0,15 mM Ca^{2+}

Kalio chloridas iki 0,4 mM K^+

Magnio chloridas iki 0,10 mM Mg^{2+}

Manitolis iki 80 mM

- 25 Chloridai ir manitolis ištirpinami jodiksanolyje (gaunamas iš Nycomed AS). Kompozicijos, kuriose yra jodiksanolio 180 mg J/ml, ir kompozicijos, kuriose yra kalio chlorido 0,9 mM K^+ , gaminamos analogiškai. Jeigu reikia praskiesti, naudojamas injekcijoms skirtas vanduo.

3 pavyzdys

KONTRASTINĖ KOMPOZICIJA

Sudėtis:

- 5 Jodiksanolis* (150 mg J/ml)
 Natrio chloridas iki 70 mM Na⁺
 Kalcio chloridas iki 0,4 mM Ca²⁺
 Kalio chloridas iki 1,5 mM K⁺
 Magnio chloridas iki 0,25 mM Mg²⁺

10

Chloridai ištirpinami jodiksanolyje (gaunamas iš Nycomed AS). Kompozicija, kurioje yra kalcio chlorido iki 0,5 mM K⁺, gaminama analogiškai. Jeigu reikia praskiesti, naudojamas injekcijoms skirtas vanduo.

15

4 pavyzdys

KONTRASTINĖ KOMPOZICIJA

Sudėtis:

- 20 Jodiksanolis* (320 mg J/ml)
 Natrio chloridas iki 30 mM Na⁺
 Kalcio chloridas iki 0,15 mM Ca²⁺
 Kalio chloridas iki 0,40 mM K⁺
 Magnio chloridas iki 0,10 mM Mg²⁺

25

Chloridai ištirpinami jodiksanolyje (gaunamas iš Nycomed AS). Jeigu reikia praskiesti, naudojamas injekcijoms skirtas vanduo. Kompozicijos, kuriose yra 270 mg J/ml jodiksanolio, ir kompozicijos, kuriose yra kalio chlorido iki 0,9 mM K⁺, yra gaunamos analogiškai.

30

5 pavyzdys

KONTRASTINĖ KOMPOZICIJA

Sudėtis:

- 5 Jodiksanolis* (270 mg J/ml)
 Natrio chloridas iki 32 mM Na⁺
 Kalcio chloridas iki 0,5 mM Ca²⁺

- 10 Chloridai ištirpinami jodiksanolyje (gaunamas iš Nycomed AS). Jeigu reikia praskiesti, naudojamas injekcijoms skirtas vanduo. Kompozicijos, turinčios jodiksanolio apie 320 mg J/ml, gaminamos analogiškai.

6 pavyzdys

15

KONTRASTINĖ KOMPOZICIJA

Sudėtis:

- Jodiksanolis* (150 mg J/ml)
 Natrio chloridas iki 70 mM Na⁺
 20 Kalcio chloridas iki 0,6 mM Ca²⁺

Chloridai ištirpinami jodiksanolyje (gaunamas iš Nycomed AS). Jeigu reikia praskiesti, naudojamas injekcijoms skirtas vanduo.

25 7 pavyzdys

KONTRASTINĖ KOMPOZICIJA

Sudėtis:

- Jodiksanolis* (320 mg J/ml)
 30 Natrio chloridas iki 18,8 mM Na⁺
 Kalcio chloridas iki 0,3 mM Ca²⁺

Chloridai ištirpinami jodiksanyje (gaunamas iš Nycomed AS). Jeigu reikia praskiesti, naudojamas injekcijoms skirtas vanduo. Kompozicijos, turinčios natrio jonų iki 30 mM Na⁺, gaminamos analogiškai.

5

8 pavyzdys

KONTRASTINĖ KOMPOZICIJA

Sudėtis:

10 Joversolis (300 mg J/ml)

Natrio chlorido iki 30 mM Na⁺Kalcio chlorido iki 0,15 mM Ca²⁺Kalio chlorido iki 0,4 mM K⁺Magnio chlorido iki 0,2 mM Mg²⁺.

15

Chloridai ištirpinami joversolyje (gaunamas iš Mallinckrodt, Inc.) ir, jeigu reikia praskiesti, naudojamas injekcijoms skirtas vanduo. Kompozicija, kurioje yra kalio chlorido iki 0,9 mM K⁺, gaminama analogiškai.

20

PRIDĖTŲ PLAZMOS JONŲ EFEKTAI Į ŠIRDIES SUSITRAUKIMO JĖGOS PAKITIMĄ, SUKELTĄ ĮLEIDUS KONTRASTINĖS KOMPOZICIJOS BOLIUSĄ

25 **Kalcis**

Širdies susitraukimo jėgos pokyčiai įleidus natrio jonų turinčią kontrastinę kompoziciją be kalcio, su subplazminiais kalcio lygiais ir su plazminiais kalcio lygiais, buvo pademonstruoti, nustatant procentinį pokytį (lyginant su kontrolės periodu nustatytomis reikšmėmis) kairiajame skilvelyje atsiradusio slėgio (ΔLVDP) ekspozicijos metu (2-3 sekundės) ir ekspozicijos gale (4-5 sekundės) 0,5 ml kontrastinės kompozicijos, susidedančios iš jodiksanylio (150 mg J/ml), natrio (70 mM,

35

NaCl pavidalu) ir 0, 0,2, 0,4, 0,6, 0,9, ir 2,4 mM Ca (CaCl₂ pavidalu) boliusui, įleistam Langendorff perfuzijos būdu į izoliuotas žiurkės širdis.

5

1 lentelė

Plazmos jonų koncentracija		ΔLVDP (%)*	
Na (mM)	Ca (mM)	Ekspozicijos metu	Ekspozicijos gale
70	0	-49,4 ± 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

* vidurkis ± SVP, n = 6

10 0, 0,1, 0,2 ir 0,3 mM Ca (CaCl₂ pavidalu) efektas kont-asinėje kompozicijoje, turinčioje joheksolio 140 mg J/ml ir natrio 30 mM (NaCl pavidalu), buvo nustatyta pa-našiai, įleidus 1 ml boliusą.

15

2 lentelė

Plazmos jonų koncentracija		ΔLVDP (%)*	
Na (mM)	Ca (mM)	Ekspozicijos metu	Ekspozicijos gale
30	0	-24,3 ± 3,8	-29,8 ± 5,0
30	0,1	-11,5 ± 2,2	-3,9 ± 3,6
30	0,2	-5,3 ± 2,2	+7,4 ± 4,4
30	0,3	+3,1 ± 2,5	+17,7 ± 3,5

* vidurkis ± SVP, n = 6

Kalcio efektas į kontrastines kompozicijas, turinčias didesnes koncentracijas, buvo panašiai pademonstruotas, įleidžiant 0,25 ml kontrastinės kompozicijos, kurioje yra jodiksanolio (300 mg J/ml), natrio (24 mM NaCl pavidalu) ir 0, 0,2 ir 0,4 mM Ca (CaCl₂ pavidalu).

3 lentelė

Plazmos jonų koncentracija		ΔLVDP (%)*	
Na (mM)	Ca (mM)	Ekspozicijos metu	Ekspozicijos gale
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

* vidurkis ± SVP, n = 6

Kalcio efektas kontrastinei kompozicijai, kurioje osmoliškumas padidintas, pridedant osmosiškai aktyvios medžiagos (manitolio), o ne didinant natrio koncentracijas, panašiai pademonstruotas, įleidžiant 1 ml kontrastinės kompozicijos, kurioje yra jodiksanolis (150 mg J/ml), natrio (30 mM NaCl pavidalu), manitolis (80 mosm/kg H₂O) ir 0,1 , 0,2 ir 0,3 mM Ca (CaCl₂ pavidalu).

4 lentelė

Plazmos jonų koncentracija		ΔLVDP (%)*	
Na (mM)	Ca (mM)	Ekspozicijos metu	Ekspozicijos gale
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

* vidurkis ± SVP, n = 6.

Kiti plazmos katijonai

Naudojant tokį patį bandymą su gyvuliukais, pademonstruojamas kitų plazmos katijonų (iš chloridų druskų) efektas natrio turinčiai kontrastinei kompozicijai, įleidžiant 1 ml joheksolio (140 ir 350 mg J/ml) ir jodiksanolio (150 ir 320 mg J/ml).

(Joheksolis 140 mg J/ml)

5 lentelė

Plazmos jonų koncentracija				Δ LVDP (%)*	
Na (mM)	Ca (mM)	K (mM)	Mg (Mm)	Ekspozicijos metu	Ekspozicijos gale
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

* vidurkis ± SVP, n = 6

(Joheksolis 350 mg J/ml)

6 lentelė

Plazmos jonų koncentracija				Δ LVDP (%)***	
Na (mM)	Ca (mM)	K (mM)	Mg (Mm)	Ekspozicijos metu	Ekspozicijos gale
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, *** vidurkis ± SVP

(Jodiksanolis 150 mg J/ml)

7 lentelė

Plazmos jonų koncentracija				Δ LVDP (%)**	
Na (mM)	Ca (mM)	K (mM)	Mg (mM)	Ekspozicijos metu	Ekspozicijos gale
70	0	0	0	-49,9 ± 2,5	-74,9 ± 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

* plus 80 mosm/kg H₂O manitolio, 8* vidurkis ± SVP, n = 6

(Jodiksanolis 320 mg J/ml)

8 lentelė

5

Plazmos jonų koncentracija				Δ LVDP (%)*	
Na (mM)	Ca (mM)	K (mM)	Mg (mM)	Ekspozicijos metu	Ekspozicijos gale
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

* vidurkis ± SVP, n = 6

PRIDĖTŲ PLAZMOS KATIJONŲ POVEIKIS Į ARITMIJOS ATSIKADIMĄ

10

Kalcis

15

Vieno natrio (NaCl pavidalu) arba natrio ir subplazminių kalcio kiekių pridėjimo į kontrastinę kompoziciją poveikis į boliuso injekcijos (maždaug viena eile didesnės, negu tūris, reikalingas angiografijos tikslams) elektrofiziologinius efektus buvo matuotas, naudojant izoliuotą triušio širdį.

20

9 lentelė

Kontrastinė medžiaga (mg J/ml)	Na (mM)	Ca (mM)	% SF	% ES	% BS
Joheksolis (350)	30	0	0	0	0
	30	0,1	0	0	0
	30	0,2	0	0	0
	30	1,2	50	21	71
Jodiksanolis (320)	19	0	0	0	0
	19	0,3	0	0	0

SF = skilvelio fibriliacija

5 ES = daugkartinės ekstrasistolės

BS = bendri sutrikimai

Suleistas tūris = 7,5 ml

Kiti plazmos katijonai

10

Tai, kad plazminių arba artimų plazminėms kalcio ir magnio jonų koncentracijų pridėjimas yra nepageidautinas, buvo pademonstruotas joheksolo (350 mg J/ml) (aukščiau duota 9 lentelė ir žemiau duodamos 11 ir 12 lentelės) ir jodiksanolio (320 mg J/ml) (žemiau duodama 10 lentelė) atvejais. 11 ir 12 lentelėse pateiktų tyrimų atveju buvo suleisti dar didesni kontrastinės kompozicijos kiekiai, kad būtų užtikrintas aritmijos iššaukimas ir tuo būdu būtų pademonstruoti aiškiai įvairių katijonų kardioapsauginiai efektai.

20

10 lentelė

Jodiksanolis (320 mg J/ml)

Na (mM)	Ca (mM)	Mg (mM)	% SF	% ES	% BS
28	0	0	0	0	0
28	2,5	0,95	67	33	100
19	1,2	0,6	30	0	30

5 Suleistas tūris = 15 ml

11 lentelė

Joheksolis (350 mg J/ml)

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

10

Suleistas tūris = 15 ml

12 lentelė

Joheksolis (350 mg J/ml)

15

Na (mM)	Ca (mM)	Mg (mM)	K (mM)	% SF
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

Suleistas tūris = 15 ml

Be to, panaudojant labai didelį kontrastinės medžiagos boliusą, buvo pademonstruotas kalcio, magnio ir kalio katijonų pridėjimo į kontrastinę kompoziciją kardioapsauginis efektas, panaudojant 16 izoliuotų triušio širdžių:

15 ml joheksolio (350 mg J/ml) sukėlė skilvelių fibriliaciją arba asistoles 14-je iš 16 širdžių (87,5 %).

10

15 ml joheksolio (350 mg J/ml) su 30 mM NaCl sukėlė skilvelių fibriliaciją arba asistoles 4-se iš 16 širdžių (25,0 %).

15

15 ml joheksolio (350 mg J/ml) su 30 mM NaCl, 0,15 mM CaCl_2 , 0,4 mM KCl ir 0,1 mM MgCl_2 sukėlė skilvelių fibriliaciją arba asistoles 1-je iš 16 širdžių (6 %).

20

25

30

35

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kontrastinė kompozicija, į kurią įeina fiziologiškai tinkamas vandeninis nešiklis-terpė, kurioje ištirpinta
5 kontrastinis agentas ir fiziologiškai tinkamas natrio junginys, duodanti natrio jonų koncentraciją nuo 15 iki 75 mM Na, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtame nešiklyje-terpėje ištirpinta fiziologiškai tinkama kal-
cio druska ir, jeigu pageidaujama, taip pat ir bent
10 viena druska, pasirinkta iš fiziologiškai tinkamų kalio ir magnio druskų; bendros minėtų kalcio ir kalio druskų koncentracijos yra iki 0,8 mM Ca ir iki 2 mM K; ir tuo, kad natrio jonų ir kalcio jonų santykis yra didesnis negu 55.
- 15 2. Kontrastinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad kalcio jonų koncentracija joje yra nuo 0,05 iki 0,7 mM Ca^{2+} .
- 20 3. Kontrastinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad kalcio jonų koncentracija joje yra nuo 0,1 iki 0,6 mM Ca^{2+} .
- 25 4. Kontrastinė kompozicija pagal bet kurią iš 1 - 3 punktu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje kalio jonų koncentracija yra nuo 0,2 iki 1,5 mM K^+ .
- 30 5. Kontrastinė kompozicija pagal bet kurią iš 1 - 3 punktu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje kalio jonų koncentracija yra nuo 0,3 iki 1,2 mM K^+ .
6. Kontrastinė kompozicija pagal bet kurią iš 1 - 5 punktu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje magnio jonų koncentracija yra iki 0,8 mM Mg^{2+} .

7. Kontrastinė kompozicija pagal bet kuri iš 1 - 5 punktu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje magnio jonų koncentracija yra nuo 0,05 iki 0,4 mM Mg^{2+} .
- 5 8. Kontrastinė kompozicija pagal bet kuri iš 1 - 7 punktu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra joda turintis rentgenokonstrastinis agentas.
- 10 9. Kontrastinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje kontrastinis agentas yra pasirinktas iš joheksolio, joversolio, jopamidolio, jotrolano, joksaglato ir jodiksanolio.
- 15 10. Kontrastinė kompozicija pagal 8 arba 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje natrio, kalcio, kalio ir magnio koncentracijos yra 25 - 35 mM Na^+ , nuo 0,1 iki 0,3 mM Ca^{2+} , nuo 0,3 iki 1,2 mM K^+ ir nuo 0,05 iki 0,2 mM Mg^{2+} , ir kurioje, jeigu paminėtas kontrastinis agentas yra santykio 6 arba didesnio,
- 20 šioje kompozicijoje yra dar ir fiziologiškai tinkamo osmosiškai aktyvaus agento.
11. Kontrastinė kompozicija pagal 8 arba 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje natrio,
- 25 kalcio, kalio ir magnio koncentracijos yra 65 - 75 mM Na^+ , 0,3 - 0,6 mM Ca^{2+} , 0,5 - 2,0 mM K^+ ir 0,1 - 0,4 mM Mg^{2+} , ir kurioje minėta kontrastinė medžiaga yra santykio 6 arba didesnio.
- 30 12. Kontrastinė kompozicija pagal bet kuri iš 1 - 11 punktu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos osmoliškumas yra 290 - 320 mosm/kg H_2O .
- 35 13. Kontrastinės kompozicijos pagaminimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sumaišo, esant reikalui, po dispergavimo fiziologiškai tinkamame vandiniame nešiklyje-terpėje kontrastinį agentą, natrio

- jonų šaltinių, fiziologiškai tinkamą kalcio druską, jeigu norima, papildomą aktyvų agentą ir, jeigu norima, bent vieną iš fiziologiškai tinkamų kalio arba magnio druskų, ir, jeigu reikia, gautą mišinį praskiedžia, kad
- 5 būtų gaunama bet kuriame iš 1 - 12 punktų apibrėžta kompozicija.