



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

88677

C (15) Patentti myönnetty
Patent meddelat DD DD 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61K 49/00 // C 07F 5/00, 13/00, 15/00, 9/38

(21) Patentihakemus - Patentansökning	873382
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	04.08.87
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	04.08.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	05.02.88
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.03.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
04.08.86 US 893136 P	27.08.86 US 900930 P
15.06.87 US 57709 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Salutar, Inc., 428 Oakmead Parkway, Sunnyvale, Cal. 94086, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Kraft, Karl F., 929 Tamarack Lane, Sunnyvale, Cal. 94086, USA, (US)
 2. Quay, Steven C., 27863 Moody Road, Los Altos Hills, Cal., USA, (US)
 3. Rocklage, Scott M., 20221 La Paloma Avenue, Saratoga, Cal., USA, (US)
 4. Worah, Dilip, 165 East Okeefe Street, Menlo Park, Cal. 94025, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

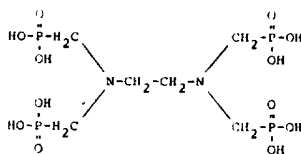
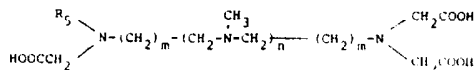
Magneettista resonanssikuvaa vahvistava koostumus, joka sisältää kelaatoivan yhdisteen ja paramagneettisen ionin kelaattikompleksia ja kalsiumsuolaa, sekä kelaattikompleksin ja kalsiumsuolan käyttö tämän koostumuksen valmistukseen käytettäväksi NMR-kuvauksessa
 Komposition som förstärker den magnetiska resonansbilden och som omfattar ett kelaattkomplex, som består av en kelaaterande förening och en paramagnetisk jon och kalciumsalt samt användning av kelaattkomplexet och kalciumsaltet vid framställning av denna komposition för att användas vid NMR-avbildning

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

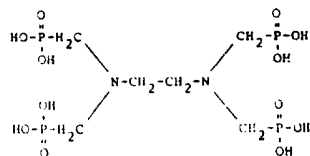
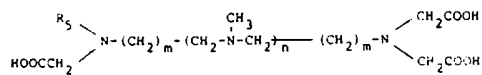
FI C 79026 (C 07F 5/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on potilaan kudosten kuvaamiseen soveltuva menetelmä, jonka mukaisesti potilaalle annetaan riittävä määrä farmaseuttista ainetta, joka vaikuttaa NMR:n avulla diagnostoitavien kudosten atomien relaksaatioaikoihin, mikä vahvistaa kuvakontrastia. Farmaseuttinen aine sisältää riittävän määrän relaksaatioaikoihin vaikuttavaa lantanoidi-alkuainetta, jonka järjestysluku on 57-70, tai siirtymämetallia, jonka järjestysluku on 21-29, 42 tai 44 fysiologisesti sopivan kelaattikompleksin paramagneettisen, fysiologisesti sopivan suolan muodossa. Potilaan NMR-tomografiassa kelaattikompleksin suola on kalsium- tai magnesiumsuola. Käytettävät suolat ovat uusia kuten myös jotkut kelaattikompleksitkin.



Uppfinningen avser ett förfarande för avbildning av kroppsvävnader hos en patient, enligt vilket patienten administreras en effektiv mängd av ett farmaceutiskt medel för påverkning av avspänningstiderna hos atomer i kroppsvävnaden som undergår NMR-diagnos, varigenom bildkontrasten ökar, och det nämnda medlet omfattar en för påverkning av dessa avspänningstider effektiv mängd av ett paramagnetiskt, fysiologiskt lämpligt salt av ett fysiologiskt godtagbart kelatkomplex av ett lantanidgrundämne med atomtalen 57-70, eller av en övergångsmetall med atomtalen 21-29, 42 eller 44, och en farmaceutiskt godtagbar bärare. Vid utsättandet av patienten för NMR-tomografi består det nämnda saltet av ketaikkomplexet av kalcium- eller magnesiumsaltet. De användbara salten är nya såsom även en del av kelatkomplexen.



Magneettista resonanssikuvaa vahvistava koostumus, joka sisältää kelatoivan yhdisteen ja paramagneettisen ionin kelaattikompleksia ja kalsiumsuolaa, sekä kelaattikompleksin ja kalsiumsuolan käyttö tämän koostumuksen valmistukseen käytettäväksi NMR-kuvauksessa

Kyseinen keksintö koskee parannuksia eläinkudosten, erityisesti sydämen ja maksan, ydinmagneettinen resonanssi-kuvauksen (NMR-kuvaus) vahvistuksessa.

Röntgensäteitä on käytetty pitkään eläinkudosten, esim. potilaan sisäelinten, kuvien tuottamisessa, potilaan ollessa asetettuna röntgensädelähteen ja säteille herkän filmin väliin. Kudosten osuessa säteiden kulkureitille filmi valottuu vähemmän ja tuloksena kehitettävä filmi on osoitus elimen tilasta.

Äskettäin on kehitetty toinen kuvaustekniikka, nimittäin ydinmagneettinen resonanssi. Tässä vältetään ne haitalliset vaikutukset, joita joskus esiintyy röntgensäteille altistuksessa. Parannetussa röntgensädekuvauksessa potilaille on annettu varjoaineita ennen kuvausta, joko suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti. Kuva otetaan sen jälkeen, kun on kulunut etukäteen määrätty aika varjoaineen leviämiseksi potilaaseen. Jotta saataisiin hyvä kuva, on toivottavaa, että varjoaineen ottamisen jälkeen kulunut aika on lyhin mahdollinen. Toisaalta tehokkuus pienenee ajan kuluessa, joten edullisesti hajoamisen tulisi olla suhteellisen hidasta, jotta saadaan käytettäväksi riittävä ajanjakso, jonka aikana kuvaus voidaan tehdä. Kyseinen keksintö koskee varjoaineita NMR-kuvausta varten.

NMR-kuvausmenetelmässä kehon vedessä olevat protonit relaksoituvat kahdella mekanismilla, T_1 ja T_2 . Nopeus, jolla relaksaatio tapahtuu, voi muuttua joillekin vesimolekyyleille tietyillä arvoilla, jotka poikkeavat normista.

NMR-kuvia vahvistavat kemikaalit, joita nimitetään varjoaineiksi, ovat yleensä luonteeltaan paramagneettisia.

Ne voivat olla orgaanisia, vapaita radikaaleja tai siirtymä/lantanidimetalleja, joissa on yksi tai useampi pariton elektroni.

Välttämätön edellytys mille tahansa ligandille, joka kelatoi (sitoo) metallin muodostaen varjoaineen, on, että se on stabiili, jotta estetään metallin häviäminen ja sen seurauksena metallin kerääntyminen kehoon. Muita edellytyksiä ovat kyky sitoa vettä reversiibelisti, joka vuorostaan lisää sen varjostuvuutta ja alentaa tarvittavaa annostasoa. Tämä kyky on selvästi tärkeä, koska vuorovai-
10 kustus minkä tahansa kahden ydinspinin välillä etäisyyden funktiona pienenee nopeudella, joka on yhtä kuin etäisyyden käänteisluku korotettuna kuudenteen potenssiin.

US-patentissa 4 647 447 esitetään käytettäväksi NMR-varjoaine, joka koostuu kompleksoivan hapon anionin ja paramagneettisen metalli-ionin suolasta. Edullinen sovel-
15 lutus on dietyleenitriamiini-pentaetikkahapon gadoliniumkelaatti (Gd DTPA). Julkaisussa ilmoitetuista tiedoista päätellen ne näyttävät toimivan hyvin. Kuitenkin munuaiset erittävät tämän yhdisteen nopeasti tehden ruiskutuksen ajoituksen erittäin tärkeäksi. Lisäksi mitkään kiinteät elimet, kuten sydän, haima ja maksa, eivät ota sitä vastaan.

Kuitenkin vaikka lukuisien gadoliniumvarjoaineiden tiedetään toimivan hyvin, jää jäljelle pieni mahdollisuus, että pieniä määriä vapaita lantanideja vapautuu varjoai-
25 neen hajotessa kehoon. Koska metalli ei esiinny kehossa luonnostaan, sen pitkäaikaisvaikutuksista ei paljoa tiedetä.

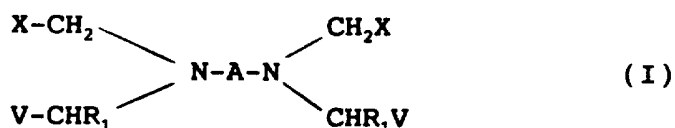
Siten kyseisen keksinnön kohde on saada aikaan vaihtoehtoisia kuvavarjoaineita, joilla vältetään yksi tai useammista edellä mainituista haitoista.

Keksinnön toinen tavoite on saada aikaan NMR-varjoaine, joka ei vapauta lantanideja kehoon.

35 Keksinnön kohteena on magneettista resonanssikuvaa vahvistava koostumus, joka käsittää fysiologisesti hyväk-

5 syttävää kelaattikompleksia, joka muodostuu kelatoivasta yhdisteestä ja lantanidialkuaineen, jonka järjestysluku on 57 - 70, tai siirtymämetallin, jonka järjestysluku on 21 - 29, 42 tai 44, paramagneettisesta ionista. Koostumukselle on tunnusomaista, että koostumus sisältää lisäksi epäor-

10 ganista tai orgaanista kalsiumsuolaa, joka on muu kuin kalsiumkarbonaatti tai mainitun kelatoivan yhdisteen suo-



15 tai



20 jossa
 X on $-\text{COOH}$, PO_3H_2 tai $-\text{CONHOH}$;

A on $-\text{CHR}_2-\text{CHR}_3-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_m-$, $-\overset{\text{W}}{\text{C}}\text{R}_1-\overset{\text{W}}{\text{C}}\text{R}_1-$,

25 $\text{N}(\text{CHX})_2$ $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{X})_2$
 $-\text{CH}_2-\overset{\text{N}(\text{CHX})_2}{\text{C}}-\text{CH}_2$ tai $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{X})_2}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

kukin R_1 on vety tai metyyliiryhmä;

30 R_2 ja R_3 yhdessä muodostavat trimetyleeniryhmän tai tetrametyleeniryhmän tai erikseen merkitsevät vetyä, C_{1-8} -alkyyliä, fenyyliä tai bentsyyliä;

W on $-\text{NN}-$, $-\text{NHCOCH}_2-$ tai $-\text{NHCS}-$;

m on luku 1, 2 tai 3;

Z on happiatomi, rikkiatomi tai ryhmä NCH_2X tai $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_4$;

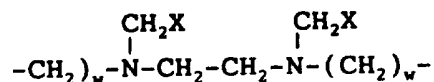
35 R_4 on C_{1-8} -alkyyli;

V on ryhmä X tai $-\text{CH}_2\text{OH}$ tai $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{X}$; ja

n on luku 1 - 12;

edellyttäen, että jos R_1 , R_2 ja R_3 ovat vetyatomeja, ryhmät V yhdessä muodostavat ryhmän

5



jossa w on luku 1, 2 tai 3;

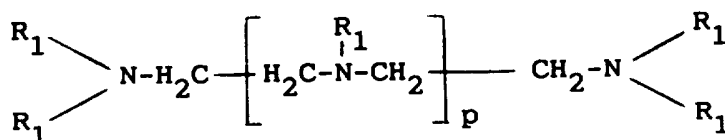
10 tai sen suola.

Vaihtoehtoisesti kelatoiva yhdiste on orgaaninen aine, joka on asyklinen tai syklinen ja joka sisältää orgaanista tyyppiä, fosforia, happea tai rikkiä. Tässä sovellutusmuodossa kelatoiva yhdiste on edullisesti:

15 (a) aminopolykarboksyylihappo, joka on nitrilotrietikkahappo,

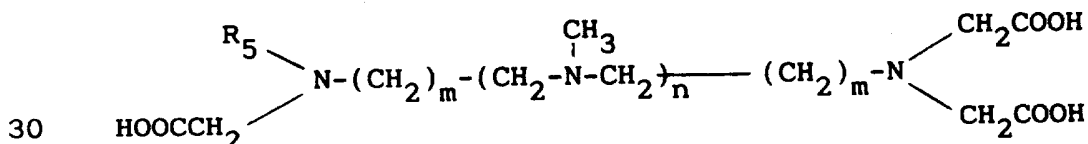
N-hydroksyylietyyli-N,N',N'-etyleenidiamiinitrietikkahappo, N,N,N',N'',N'''-dietyleenitriamiinipentaetikkahappo tai N-hydroksietyyli-iminodietikkahappo;

20 (b) yhdiste, jolla on kaava



25

(c) aminopolykarboksyylihappo, jonka kaava on



30

jossa m on kokonaisluku 1-4; n on kokonaisluku 0-2; ja R_5 on C_{4-12} -alkyyli, C_{4-12} -alkenyli, C_{4-12} -sykloalkyyli, C_{4-12} -sykloalkenyli, C_{7-12} -hiilivetyaralkyyli, C_{8-12} -hiilivetyalkenyli, C_{6-12} -hiilivetyaryyli tai $-\text{CH}_2\text{COOH}$.

35

Tällaisten kelatoivien yhdisteiden kanssa muodostetut paramagneettiset kompleksit ovat erityisen hyödyllisiä sellaisten potilaiden NMR-diagnoosissa, joille niitä on annettu ennen kuvausta.

5 Kelaattiyhdisteen happo-osuus on edullisesti karboksi tai fosfoni, sulfoni ollessa vähemmän edullinen. Hap-
poryhmät ovat liittyneet aminotyyppien alkyyliradikaalin, so. alkyleeniradikaalin, jossa on enintään 4 hiiliatomia, kautta. Edullisesti ne ovat etikkahapporadikaaleja, so.
10 dikarboksimetyyli-aminoradikaaleja, tai fosfonihapporadikaaleja, kuten US-patentissa US 3 738 937.

Edullisesti vierekkäisissä hiiliatomeissa on kaksi aminoryhmää ja vielä edullisesti ne ovat trans-konfiguraatiossa, esim. trans-N,N,N',N'-tetra-karboksimetyyli-
15 1,2-diaminosykloheksaani.

Haluttaessa enintään kaksi karboksyylihapporyhmistä voi reagoida muodostaen amidin, alemman alkyyliesterin ja/tai anhydridin.

20 Moniarvoinen paramagneettinen metalli voi olla mikä tahansa tähän mennessä NMR-kuvien vahvistuksessa käytettyistä, esim. rauta, kromi, koboltti, nikkeli, neodyymi, prometium, samarium, europium, terbium, dysprosium, holmium, erbium, torium, ytterbium ja lutetium. Edullisesti kuitenkin metalli on rauta, mangaani tai gadolinium.

25 Metallia sisältävä kompleksi valmistetaan lisäämällä syklinen yhdiste veteen ja lisäämällä neljä mooliekvivalenttia emästä, kuten natriumhydroksidia tai N-metyyli-d-glukamiinia yhdisteen liuottamiseksi. Tämän jälkeen liuokseen lisätään 1 mooliekvivalentti mangaanikloridia tai gadoliniumkloridia. Tuloksena kelaatin muodostuksesta liuoksen pH putoaa noin viiteen (5). Käytettäessä mangaanikloridia kaiken käytetyn veden voimakas kaasunpoisto ja yhdisteen muodostaminen inertin typpivaipan alla yhdessä estävät oksidituotteiden muodostumisen reaktion aikana.
30 Lopulliseksi pH:ksi säädetään 5-8 ja liuos johdetaan 0,2 mikrometrin suodattimen läpi sterilointia varten.

Tuloksena saatavan liuoksen osmolaarisuus voidaan alentaa fysiologisesti hyväksyttäviin arvoihin poistamalla tarpeeton, mutta fysiologisesti hyväksyttävä natriumkloridi-sivutuote. Tämä voidaan suorittaa kiteytyksellä, suodatuksella, dialyysillä tai ioninvaihdolla.

Rengasyhdisteisiin perustuvien varjoaineiden paremmuus verrattuna toisiin varjoaineisiin, joissa on suora alkaaniketjurunko, esim. EDTA (etyleenidiamiinitetraetikkahappo) tai DTPA (dietyleenitriamiinipentaetikkahappo), on peräisin sykloheksaanirungosta, joka tekee molekyylin jäykemmäksi ja estää steerisesti veden koordinoitumisen typpimetalli-sidospaikkaan. EDTA:n ja kahdenarvoisen metallin yhdisteillä on taipumus ensin rikkoa metallityypisidokset veden koordinoitumisella, kun taas välitön systeemi menettää happidonorit ensin. Tämä näkyy vastaavien molekyylien protoniydinmagneettisessa resonanssispektrissä. Esimerkiksi trans-N,N,N',N'-tetrakarboksimetyyli-1,2-diaminosykloheksaanin (DCTA) mangaanisuoalalla on mangaanityppisidos, joka on merkittävästi stabiilimpi kuin sen EDTA-analogi. Tämä vaikuttaa stabiilisuusvakioon (sidokykyyn) mangaanin suhteen, joka vakio on DCTA:lla useita tuhansia kertoja parempi kuin EDTA-kelaatilla. Vaikka gadoliniumkompleksin stabiilisuusvakio on suunnilleen sama kuin GdDTPA:n stabiilisuusvakio, on tärkeää huomata, että DCTA-kompleksi on neljähappoinen ligandi, kun taas DTPA on pentahappoinen. Sen seurauksena sisäkuoren veden koordinaatio on suurempi ja vastaavat relaksaatioarvot ovat merkittävästi parempia. Tämä parannus mahdollistaa annoksen pienenemisen ja siten pienentää mahdollista hajoamisesta johtuvaa myrkyllisyyttä ja vapaan gadoliniumin vapautumista.

Kalsiumin lisääminen komplekseihin alentaa niiden myrkyllisyyttä. Kalsiumia tulisi olla mukana noin 0,1 - 200 % ja edullisesti noin 100 % perustuen paramagneettisten monenarvoisten metallien moolimäärään. Se voi olla

epäorgaanisena suolana kuten kloridina tai sulfaattina, mutta orgaaniset suolat, esim. glukonaatti, laktaatti ja askorbaatti ovat edullisia.

5 Kalsiumsuola voidaan yksinkertaisesti lisätä kompleksiin liuoksessa ja antaa sellaisenaan tai liuos voidaan kuivata ja kuiva materiaali liuottaa uudelleen myöhemmin.

10 Kalsiumin lisäys kelaattisuolaan lisää yllättäen turvallisuutta, so. nostaa LD₅₀-arvoa perustuen paramagneettisen, monenarvoisen metallin mukana olevaan määrään.

15 Esimerkiksi MnEDTP-kelaatilla ilman kalsiumia on LD₅₀-arvo 200 µmol/kg, myrkyllisellä tasolla. Saman kompleksin, johon on sekoitettu 40 mol.-% kalsiumia, kalsiumglukonaattina, LD₅₀-arvo on enemmän kuin 850 µmol/kg, suhteellisen turvallinen taso ihmiskäyttöön.

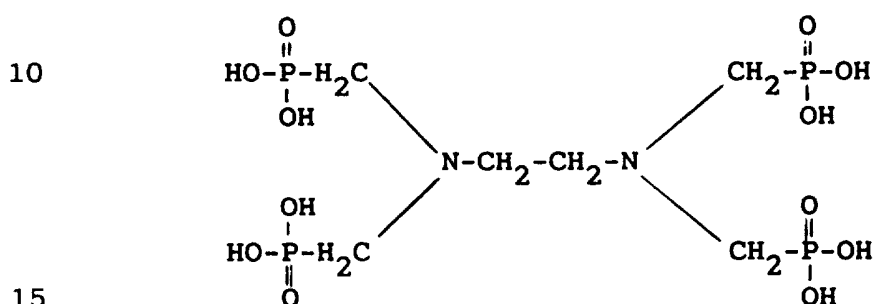
20 Keksinnön toisen näkökannan mukaisesti happoryhmä on fosfono-osuus. Tämä näkökanta on sovellettavissa yhdisteisiin, jotka eivät ole syklisiä, esim. lineaarisiin alkyleenipolyamiineihin kuten poly-typpi-substituoituihin fosfonoalkyylialkyleenipolyamiineihin, sekä koostumuksiin, jotka eivät sisällä kalsium- tai magnesiumsuoloja.

25 Poly-fosfono-alkyloituna alkyleenipolyamiinina on edullisesti käytetty yhdisteitähän, joissa alkyyli- ja alkyleeniradikaalit kukin sisältävät korkeintaan neljä hiiliatomia. Alkyleeni-polyamiini voi olla dietyleenitriamiini, esimerkiksi, mutta etyleenidiamiini on edullinen. Edullisesti fosfono-ryhmät ovat liittyneet typpi-atomeihin metyyli-ryhmän kautta, so. itseasiassa metyleeniryhmän kautta. Kullakin fosfono-ryhmällä on kaksi happo-osuutta, 30 joten yhdisteessä, jossa on neljä typpiatomia, on kahdeksan happo-osuutta kompleksinmuodostusta varten.

35 Haluttaessa korkeintaan puolet niistä happo-osuuksista voidaan sitoa suoloina ei-paramagneettisten kationien, esim. alkalimetallien, maa-alkalimetallien tai ammoniumin suoloina, tai ne voidaan yhdistää alempina alkyyliestereinä, amideina ja/tai anhydrideinä. Kalsiumsuo-

lana lisätyllä kalsiumilla on edullinen vaikutus jopa jo havaitun lisäksi, mikäli poly-fosfono-alkyloidun alkyleenipolyamiinin happo-osuudet ovat jo osittain kalsiumsuolan muodossa, esimerkiksi.

5 Eräs edullinen tämän tyyppinen kompleksoiva tai kelatoiva aine on N,N,N',N'-tetrafosfono-metyyli-etyleenidiamiini (EDTP), jonka rakennekaava on:



jota on kaupallisesti saatavissa sen natriumsuolan ja vapaan hapon muodossa.

20 Lantanoidit ja erityisesti gadolinium ovat erittäin paramagneettisia ja hyödyllisiä keksinnön mukaisesti, mutta on hämmästyttävää, että muut vähemmän paramagneettiset metallit, kuten rauta, mangaani, kupari, koboltti, kromi ja nikkeli, toimivat hyvin.

25 Kompleksi voidaan valmistaa liuottamalla EDTP:n suola veteen tai muuhun liuottimeen ja lisäämällä halutun metallin suola, esim. mangaanikloridi, puolesta kahteen kertaan stoikiometrisen määrän verran. Muita suoloja, kuten kalsiumkloridia, voidaan lisätä lisäsidospaikkojen sitomiseksi yhdisteeseen. Liuos voidaan sitten dialysoida tai ioninvaihtaa kloridi-ionin poistamiseksi tai voidaan
30 lisätä emästä kuten NaOH kloridi-ionien neutraloimiseksi, jonka jälkeen NaCl-sivutuote poistetaan tai jätetään liuokseen, koska se on fysiologisesti hyväksyttävä.

35 Mn-EDTP-kompleksi jakautuu pääasiassa seuraaviin elimiin: maksaan, sydämeen, munuaisiin, pernaan, haimaan, virtsarakkoon, vatsaan, ohut- ja paksusuoleen.

Kuten huomautettiin, mangaani on edullinen metalli, mutta muita monenarvoisia, paramagneettisia metalleja voidaan käyttää, esim. rautaa, kromia, kobolttia, nikkeliä, kuparia ja vastaavia. Edullinen lantanoidi on gadolinium, 5 mutta myös muita lantanoideja kuten lantaania, ceriumia, praseodyymiä, neodyymiä, prometiumia, samariumia, europiumia, terbiumia, dysprosiumia, holmiumia, erbiumia, tuliumia, ytterbiumia tai lutetiumia, voidaan käyttää.

Tätä keksintöä voidaan käyttää liitettynä mihin 10 tahansa nykyisin saatavissa olevaan magneettiseen resonanssi-laitteeseen ja se on yhteensopiva minkä tahansa nykyisin tunnetun kuvaustekniikan kanssa, esim. sellaisen laitteen, kuten Siemens AG:n laitteen kanssa, Erlanger, Saksa.

15 Lisäyksityiskohtia kuvaussysteemeistä on kuvattu aiemmin, mm. "NMR, A Primer for Medical Imaging" (NMR, lääketieteellisen kuvauksen alkeet), Wolf ja Popp Slack Book Division (ISBN 0-943432-19-7) ja Scientific American, toukokuu 1982, ss. 78-88.

20 Kompleksiliuos voidaan steriloida ja valmistaa ampulleiksi tai se voidaan lyofilisoida jauheeksi liuotettavaksi sitten, kun se on valmis käytettäväksi. Liuos voidaan sekoittaa tavanomaisten lisäaineiden kuten suolaliuoksen, albumiinin, puskureiden ja vastaavien kanssa. 25 Haluttaessa ampullit voidaan valmistaa siten, että ne sisältävät kompleksin lyofilisoitua jauhetta yhdessä osassa ja lisäaineiden liuosta toisessa osassa, joka on erotettu ensimmäisestä hauraalla seinämällä. Valmiina käytettäväksi seinämä rikotaan ja ampullia ravistetaan, jotta muodostuu 30 käytettäväksi sopiva liuos.

Välittömästi ennen varsinaista varjoaineen antamista uudelleen muodostettu liuos laimennetaan edelleen lisäämällä sopivaa laimenninta kuten:
Ringerin ruiske; USP
35 natriumkloridi-ruiske, USP

dekstroosi-ruiske, USP (5 % dekstroosia steriilissä vedessä)

dekstroosi-natriumkloridi-ruiske, USP (5 % dekstroosia natriumkloridissa)

5 laktatoitu Ringerin ruiske, USP

proteiinihydrolysaatti-ruiske

alhainen natrium, USP 5 prosenttia

5 prosenttia, jossa dekstroosia 5 prosenttia

5 prosenttia, jossa inverttisokeria 10 prosenttia vettä

10 ruiskeeseen, USP.

Antamistapa ja annos sekä pyyhkäisyttapa ovat pääasiassa samoja kuin aiemmissa menetelmissä. Liuoksilla, jotka sisältävät noin 50 - 500 mmol kompleksia litrassa, riittävästi liuosta tulisi antaa suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, jotta annetaan noin 1 - 100 µmol/kg, mikä vastaa 1 - 20 mmol täysikasvuiselle ihmispotilaalle.

15 Pienemmille potilaille tai eläimille annosta voidaan muuttaa vastaavasti. Tietty kompleksi ja kuvattava elin määräävät odotusajan pituuden antamisen ja kuvauksen välissä.

Odotusaika on yleensä vähintään noin 15 minuuttia, mutta vähemmän kuin tunnin. Ensimmäisten tuntien aikana maksa erittää kompleksin sappeen.

25 Keksintöä kuvataan lisää seuraavissa, kuvaavissa esimerkeissä, joissa kaikki osat ovat painosta, jollei toisin ole ilmoitettu.

Esimerkki 1

30 DCTP:m (trans-1,2-diaminosykloheksaani-N,N,N,N-tetrametyleenifosfonihappohydraatti) synteesi

28,5 g (0,25 mol) trans-1,2-diaminosykloheksaania ja 82 g (1 mol) fosforihappoa liuotetaan 140 millilitraan väkevää vetykloorihappoa. Liuos kuumennetaan, kunnes se alkaa refluksoitua (110 °C) ja 162 g (2,1 mol) formaliinia 35 (40 % formaldehydin vesiliuos) lisätään 90 minuutin aika-

na. Lämpötila putoaa 94 °C:seen ja reaktiota ylläpidetään tässä lämpötilassa 5 tunnin ajan ja sen annetaan sen jälkeen jäähtyä 25 °C:ssa yön yli. Kiteytys aloitetaan raapimalla pullon seinämiä. Seisottuaan yön yli saostunut tuote erotetaan suodattamalla ja pestään asetonilla (3 x 100 ml). DCTP kiteytetään uudelleen mahdollisimman pienestä määrästä vettä, erotetaan suodattamalla, pestään asetonilla ja kuivataan ilmassa. Saadaan 64 g (52 % saanto) puhdasta tuotetta.

10 DCTP:n karakterisointi

Sulamispiste on 228 - 232 °C (hajoaminen), hieman tummentumista havaitaan yli 220 °C:ssa.

Positiivisten ionien massaspektri osoittaa emoionin 491 massayksikössä (teoreettinen: 491). Alkuaineanalyysi DCTP·H₂O:lle (C₁₀H₂₈N₂O₁₃P₄):

Laskettu: C 23,63, H 5,55, N 5,51, P 24,38 %

Havaittu: C 23,87, H 5,41, N 5,48, P 24,49 %

Vesi 3,71 % Karl-Fischer-titrauksella.

DCTP:n spektrofotometrinen kompleksointianalyysi kupari-kloridi-standardilla antaa prosenttiosuudet: 100,1, 100,6 ja 101,2 (keskimääräinen 100,6) olettaen DCTP·H₂O:n moolimassaksi 508,22.

DCTP:n ydinmagneettinen resonanssispektri

25 Trans-1,2-diaminosykloheksaani-N,N,N,N-tetrametyleenifosfonihapon protoni- (400,13 MHz), hiili- (100,61 MHz) ja fosfori- (161,94 MHz) -NMR-spektri dimetyylisulfoksidid₆:ssa ei anna rakenne- ja juovatietoja standardi-NMR-menetelmillä. Johtuen lukuisista päällekkäin menevistä piikeistä, 2-dimensioisia 1H-13C-kemiallisen siirtymän korrelaatio-menetelmiä tarvitaan yksikäsitteisen juovien tulkinnan tekemiseksi. 2D-NMR-tulokset ja molekyyylimallin analysointi osoittavat symmetria-akselin, joka luo kaksi asetelmaa eriarvoisia fosforiatomeja ja diastereotooppisia protoneja fosforiatomien vieressä olevissa metyleenihilissä. Neljä metyleeniyksikköä muodostavat kaksi kemialli-

sesti eriarvoista ydintä. NMR-juovien tulkinnat ovat seuraavat: ^{13}C (ppm suhteessa TMS:iin): 63,2 (singletti, sykloheksyylin metiini), 50,72 (dupletti, $J_{\text{cp}} = 145,7$ Hz, fosfonaatin metyleeniryhmä A), 47,10 (dupletti, $J_{\text{cp}} =$
 5 140,4 Hz, fosfonaatin metyleeniryhmä B), 23,9 (singletti, sykloheksyylin beeta-metyleni), 22,9 (singletti, sykloheksyylin gamma-metyleni). ^1H (ppm suhteessa TMS:iin): 8,28 (P-OH), 3,55 (sykloheksyylin metiini), 3,50, 3,31, 3,27, 2,88 (fosfonaatin metyleeni), 1,72, 1,16 (sykloheksyylin beeta-metyleni), 2,10, 1,26 sykloheksyylin gamma-metyleni). ^{31}P (ppm suhteessa H_3PO_4 :ään): -19,2, -19,8.

NMR-tulokset osoittavat, että DCTP-ligandi on suhteellisen jäykkä NMR:n aikaskaalalla; itseasiassa sisäistä muuntumista ei havaita ennen 60 °C. Tämä on vastakoh-
 15 tainen DCTA:lle, etikkahappo-analogille, jolla tapahtuu nopea sisäinen muuntuminen NMR-aikaskaalalla 25 °C:ssa.

Esimerkki 2

Kalsiumin lisääminen DCTA:n ja DCTP:n mangaanikompleksiin

20 a) 60 millilitraan vettä, josta kaasut oli poistettu, lisättiin 1,6 g (0,04 mol) natriumhydroksidia. Emäksen liuettua 3,6436 g (0,01 mol) trans-N,N,N',N'-tetrakarboksimetyyli-1,2-diaminosykloheksaanimonohydraattia (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) lisättiin sekoitettuun liuokseen. 1,979 g (0,01 mol) mangaanikloriditetrahydraattia
 25 liuotettiin 10 millilitraan vettä, josta oli poistettu kaasut, ja lisättiin tiipoittain edelliseen liuottimeen. 30 minuutin sekoittamisen jälkeen 0,1 mooliekvivalenttia kalsiumkloridia lisättiin seokseen. Liuoksen pH säädettiin
 30 6,5:een, ja lisättiin vettä, jotta lopulliseksi tilavuudeksi tuli 100 ml, jolloin lopulliseksi konsentraatioksi tuli 100 mM. Kirkas tai vaalean keltainen liuos suodatettiin 0,2 mikrometrin suodattimen läpi sen steriloimiseksi.

b) Kalsium lisättiin trans-1,2-diamino-sykloheksaani-
 35 N,N,N',N'-tetrametyleenifosfonihapon mangaanikompleksiin,

esimerkin 1 tuotteeseen, a)-kohdan tapaa vastaavasti.

c) (a)- ja (b)-komplekseilla käsitellyssä (10 Hz) vedessä ja plasmassa läsnäolevien protonien relaksiviteetit (37 °C) millisekunteina:

5

Taulukko 1

	Moolikon- sentraatio (mol/l)	T ₁		T ₂		T ₁		T ₂	
		vesi (a)	vesi (b)	vesi (a)	vesi (b)	plasma (a)	plasma (b)	plasma (a)	plasma (b)
10	1x10 ⁻²	32	16	22	8	25	15	50,5	10
	2x10 ⁻³	55	28	43	20	39	34	33,3	27
	2,5x10 ⁻³	95	54	69	36	74	51	16,9	45
	1,25x10 ⁻³	171	88	126	69	121	91	9,7	74
	6,25x10 ⁻⁴	322	172			223	142		
15	3,12x10 ⁻⁴	599	310			336	212		
	1,56x10 ⁻⁴	971	555			513	269		
	7,80x10 ⁻⁵	1390	987			765	372		

d) (a)-kompleksin LD₅₀-arvot 40 hiirelle:

Taulukko 2

	Annos (mmol/kg)	Sukupuoli	Kuolleet	Henkiinjääneet
20	1,5	koiras	0	5
	1,5	naaras	0	5
	2,5	koiras	1	4
	2,5	naaras	0	5
25	4,5	koiras	2	3
	4,5	naaras	3	2
	5,5	koiras	4	1
	5,5	naaras	3	2

30 LD₅₀-arvoksi (a):lle määritettiin 4,9 mmol/kg 95 % luotettavuusvälin ollessa 4,1-5,9 mmol/kg. (b):n LD₅₀-arvo oli paljon alempi: 0,2 mmol/kg.

e) (a):n ja (b):n jakautuminen elimiin koiraskaneissa. Kaniinit surmattiin 69 minuuttia ruiskeen jälkeen (a):n tapauksessa ja 15 minuuttia ruiskeen jälkeen (b):n tapauk-

35

nessa ja protonirelaksatioarvot mitattiin millisekun-
na, in vitro, 10 MHz:ssä, kullekin eri elimelle.

Taulukko 3

Kudos	Normaaliarvot		(a)		(b)		
	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂	
5							
Aivo	NA	NA	637	82	537	85	
Sylän	504	70	367	518	191	40	
Keuho	595	112	472	71	323	84	
10	Rasva	171	154	176	113	157	95
Runkolihas	423	47	539	62	395	34	
Munuaiskuori	338	85	123	42	109	51	
Munuaisydin	672	149	232	71	103	47	
Maksa	252	64	182/137	28/37	82/66	27/24	
15	Haima	464	86	201	49	NA'	NA
Vatsa	349	69	226	52	199	42	
Ohutsuoli	352	79	115	46	269	60	
Paksusuoli	349	77	219	44	249	58	
Kives	NA	NA	623	123	294	79	
20	Virtsa	NA	NA	17	11	NA	NA

NA = ei saatavissa

Esimerkki 3

Kalsiumin lisääminen DCTA:n ja DCTP:n gadolinium-
kompleksiin

25 a) 18,218 g (0,05 mol) trans,N,N,N',N'-tetrakarboksimetyy-
li-1,2-diaminosykloheksaania lisättiin 100 millilitraan
vettä ja 8 g (0,2 mol) natriumkloridia lisättiin. Sitten
lisättiin hitaasti sekoittaen 18,585 g (0,05 mol) gadoli-
niumkloridia. Sitten liuosta sekoitettiin vielä 30 minuut-
30 tia. Tässä kohdassa lisättiin 0,1 mooliekvivalenttia kal-
siumkloridia ja liuoksen pH säädettiin 6,5:een. Liuoksen
tilavuus täytettiin 200 millilitraan, jolloin lopulliseksi
konsentraatioksi tuli 250 mM. Liuos steriloidaan johtamal-
la se 0,2 mikrometrin suodattimen läpi.

35 b) Kalsium lisättiin trans-1,2-diamino-sykloheksaani-

N,N,N',N'-tetrametyleenifosfonihapon gadoliniumkompleksiin, esimerkin 1 tuotteeseen, (a)-kohdan tapaa vastaavasti.

- 5 c) (a)- ja (b)-komplekseilla 10 MHz:llä käsitellyssä (37 °C) vedessä ja plasmassa läsnäolevien protonien relaxiviteetit mitattiin millisekunneina:

Taulukko 4

Moolikonsentraatio

	(mol/l)	T_1		T_2		T_1		T_2	
		vesi		vesi		Plasma		Plasma	
10		(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
	1×10^{-2}	22	15	14	8	25	14	20	7
	5×10^{-3}	29	25	25	17	39	20	30	16
	$2,5 \times 10^{-3}$	55	49	47	35	74	36	59	26
15	$1,25 \times 10^{-3}$	104	70	89	65	121	60	103	42
	$6,25 \times 10^{-4}$	183	126	161	114	223	95		
	$3,12 \times 10^{-4}$	367	257			336	149		
	$1,56 \times 10^{-4}$	562	468			513	263		
	$7,80 \times 10^{-5}$	983	762			765	447		

20

- d) Vertailun vuoksi ja keksinnön erinomaisuuden korostamiseksi seuraa veden ja plasman relaxaatioarvotaulukko käytettäessä Gd-DTPA:n N-metyyliglukamiinisuoloa:

Taulukko 5

25 Moolikonsentraatio

	(mol/l)	Vesi		Plasma	
		T_1	T_2	T_1	T_2
	$6,25 \times 10^{-3}$	40	35	39	31
30	$3,13 \times 10^{-3}$	83	76	69	61
	$1,56 \times 10^{-3}$	163	155	134	116
	$7,81 \times 10^{-4}$	309		240	
	$3,91 \times 10^{-4}$	582		405	
	$1,95 \times 10^{-4}$	1015		636	
35	$9,77 \times 10^{-5}$			877	

On huomattava, että relaksaatioajat taulukossa 1 uusilla mangaanikomplekseilla ovat suunnilleen samat kuin taulukon 5 gadoliniumsuoloilla, vaikkakin taulukossa 1 käytetään metallia, jolla on kaksi vähemmän paritonta elektronia ja joka esiintyy luonnostaan ruumiissa. Tämän keksinnön gadoliniumsuolat taulukossa 4 ovat vielä parempia.

Esimerkki 4

- 100 mM mangaani-EDTP-kompleksin, joka sisältää
- 10 40 mM kalsiumia, valmistus
- (1) 300 millilitraan vettä, joka sisälsi 0,2 mol natriumhydroksidia, lisättiin 21,81 g (0,05 mol) N,N,N',N'-tetrafosfono-metyyleeni-etyleenidiamiinia (EDTP). Seosta sekoitetaan magneettisekoittajalla kunnes saadaan kirkas
- 15 liuos. Tuloksena saatavan liuoksen pH on noin 5,8.
- (2) 9,90 g (0,05 mol) mangaanikloriditetrahydraattia liuotettiin noin 15 millilitraan vettä ja lisättiin sekoitettuun seokseen. Muodostui saostuma, joka liukeni sekoitettaessa edelleen.
- 20 (3) 10 ml 5M natriumhydroksidi-liuosta lisättiin sekoitetaan seokseen, jotta pH:ksi tuli 5,8.
- (4) 2,94 g (0,02 mol) kalsiumkloridia lisättiin seokseen. Muodostuva saostuma liukeni noin 15 minuutin sekoittamisen jälkeen ja pH laski 5,6:een.
- 25 (5) pH säädettiin takaisin 5,8:aan 5M natriumkloridiliuoksella.
- (6) Liuoksen tilavuudeksi täytettiin sitten 500 ml, jolloin konsentraatioksi tuli 100 mM Mn-EDTP-kompleksille ja 40 mM kalsiumille.
- 30 (7) Liuos suodatettiin sitten 0,2 mikrometrin suodattimien läpi ja säilytettiin astioissa, joissa oli butyylikumikorke.

Liuosta lisättiin sitten veteen ja ihmisplasmaan erilaisia määriä ja relaksiviteetit mitattiin tavanomaisella tavalla verrattavaksi niihin arvoihin, jotka tau-

35

lukossa 5 on esitetty dietyleeni-triamiinipentaetikkahapon 2-N-metyyliglukamiinisuolan gadoliniumkompleksille.

Saatiin seuraavat tulokset, jolloin alhaiset arvot sekä T_1 :lle (poikittainen relaksaatiomekanismi) että T_2 :lle (pitkittäinen relaksaatiomekanismi) ovat edullisia:

Taulukko 6

Yhdisteen relaksiiviteetti vedessä ja ihmisplasmassa millisekunteina 10 MHz:ssa (37 °C)

	Moolikonsentraatio	Vesi		Plasma	
		T_1	T_2	T_1	T_2
10	1×10^{-2}	31	19	18	13
	5×10^{-3}	41	37	31	24
	$2,5 \times 10^{-3}$	83	74	50	38
15	$1,25 \times 10^{-3}$	159	123	85	61
	$6,25 \times 10^{-4}$	298		112	87
	$3,125 \times 10^{-4}$	537		160	116
	$1,56 \times 10^{-4}$	884		253	160
	$7,81 \times 10^{-5}$	1326		353	
20	$3,91 \times 10^{-5}$			478	
	$1,95 \times 10^{-5}$			585	
	$9,77 \times 10^{-6}$			653	
	$4,88 \times 10^{-6}$			797	

Mn-EDTP+Ca:n relaksiviteetti on selvästi parempi kuin Gd-DTPA:n. Tämä on erityisen ilmeistä plasman T-arvoissa. Esimerkiksi konsentraatiossa $977 \times 10^{-6} \text{M}$, Mn-EDTP-kompleksille, johon oli lisätty kalsiumia, saatiin arvo 653 millisekuntia; GdDTPA:lle 10 kertaa korkeammassa konsentraatiossa ($9,77 \times 10^{-5}$) se on 877 ms, so. vieläkin korkeampi.

Esimerkki 5

Esimerkin 4 yhdisteen farmakokinetiikka puhtaassa, rotujäniskoirassa

Koiraskoiriin ruiskutettiin esimerkin 4 liuosta ja vertailuyhdistettä $3350 \mu\text{mol/kg}$. Verta otettiin osoitet-

tuina aikoina. Plasmat erotettiin ja T-relaksiviteetit mitattiin millisekunteina.

Taulukko 7

Aika, min.	T ₁ Mn-EDTP, lisätty kalsiumia	T ₁ Gd DTPA
5	Ennen ruiskutusta	1102
	10	90
	20	108
10	30	113
	45	153
	60	222
	90	404
	180	777
15	360	968

Plasman erottuminen Gd-DTPA:sta on paljon nopeampaa kuin Mn-EDTP-kompleksista, johon on lisätty kalsiumia. 180 minuuttia ruiskutuksen jälkeen suurin osa Gd-DTPA:sta oli poistunut plasmasta. Mn-EDTP ei ollut puhdistunut ennen kuin 360 minuuttia ruiskutuksen jälkeen. Tämä antaa Mn-EDTP:lle suuremman "aikaikkunan" kuvausta varten.

Esimerkki 6

Esimerkin 4 yhdisteen jakautuminen elimiin koiraskaneissa

Yhdistettä ruiskutettiin koiraskaniineihin 50 µmol/kg. Kaniinit surmattiin 15 minuuttia ruiskutuksen jälkeen ja sisäelinten T-relaksiviteetti mitattiin in vitro 5 MHz:ssä (millisekunteina). Tulokset olivat seuraavat:

Taulukko 8

Elin	Mn-EDTP + kalsium	T_1 Normaalit elimet
5		
Sydän	240	482
Keuhko	413	585
Rasva	161	180
Runkolihas	260	411
10 Munuaiskuori	101	342
Munuaisydin	77	782
Maksa	43	260
Perna	200	473
Haima	146	265
15 Virtsarakko	199	511
Vatsa	130	305
Ohutsuoli	155	317
Paksusuoli	133	328

20 Vertailun vuoksi, Gd-DTPA:n jakautuminen ihmisessä 30 minuuttia ruiskutuksen jälkeen millisekunteina, julkaisun Amer.J.Roentol. 143, 1226, mukaan on:

Taulukko 9

Elin	Ennen T_1	Jälkeen T_1
25 Rasva	220	185
Lihäs	460	335
Maksa	350	195
Perna	560	285
Munuaiset	820	205

30 Mn-EDTP:n jakautumiskuvio elimiin on hyvin erilainen verrattuna Gd-DTPA:aan. Se tulee hepatobiliaariseen järjestelmään johtaen merkittävään laskuun maksan, pernan, haiman, sekä ohut- ja paksusuolen T_1 -arvoissa. Gd-DTPA, ol-
35 len verisuoniaine, puhdistuu pääasiassa munuaisten avulla eikä merkittävästi ole vuorovaikutuksessa hepatobiliaari-

sen järjestelmän kanssa. Mn-EDTP kulkeutuu myös sydämeen. EKG-tutkimukset osoittavat, että se ei häiritse sydämen toimintaa.

Esimerkki 7

5 10 millilitraan vettä, joka sisälsi 5 ml 1N natriumhydroksidia, lisättiin 2,0 g (5 mmol) 1,4,7,70-tetraatsasyklododekaani-N,N',N'',N'''-tetraetikkahappoa. 1,3 g (5 mmol) GdCl₃ lisättiin ja suspensiota kuumennettiin 50 °C:seen 2 tunnin ajan. Kalsiumkloridi (1 mmol) lisättiin
10 ja liuoksen pH säädettiin 1N natriumhydroksidilla 6,5:een. Kirkas liuos suodatettiin 0,2 mikrometrin suodattimen läpi sen steriloinniseksi.

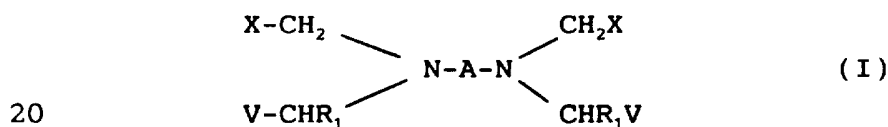
Esimerkki 8

15 100 millilitraan vettä, joka sisälsi 10 g (100 mmol) N-metyyli-glukamiinia, lisättiin 19,7 g (50 mmol) dietyyleeni-triamiini-N,N',N'',N'''-pentaetikkahappoa. 13 g (50 mmol) GdCl₃ lisättiin ja slurria sekoitettiin 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Kalsiumaskorbaatti (3,9 g, 10 mmol) lisättiin ja pH säädettiin 6,5:een 1N
20 natriumhydroksidilla. Kirkas 500 mM liuos suodatettiin 0,2 mikrometrin suodattimen läpi sen steriloinniseksi ennen käyttöä.

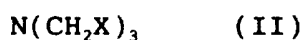
Patenttivaatimukset

1. Magneettista resonanssikuvaa vahvistava koostumus, joka käsittää fysiologisesti hyväksyttävää kelaattikompleksia, joka muodostuu kelatoivasta yhdisteestä ja lantanidialkuaineen, jonka järjestysluku on 57 - 70, tai siirtymämetallin, jonka järjestysluku on 21 - 29, 42 tai 44, paramagneettisesta ionista, t u n n e t t u siitä, että koostumus sisältää lisäksi epäorgaanista tai orgaanista kalsiumsuolaa, joka on muu kuin kalsiumkarbonaatti tai mainitun kelatoivan yhdisteen suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että kelaatti on kompleksi, joka muodostuu mainitusta lantanidi- tai siirtymämetalli-ionista ja kaavan (I) tai (II) mukaisesta kelatoivasta yhdisteestä,

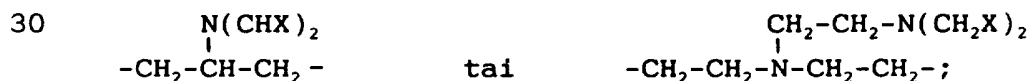


tai



jossa
X on -COOH, PO₃H₂ tai -CONHOH;

A on -CHR₂-CHR₃-, -CH₂-CH₂-(Z-CH₂CH₂)_m-, $\begin{array}{c} \text{W} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CR}_1 \quad \text{CR}_1 \end{array}$ -,



kukin R₁ on vety tai metyyliryhmä;

R₂ ja R₃ yhdessä muodostavat trimetyleeniryhmän tai tetrametyleeniryhmän tai erikseen merkitsevät

vetyä, C₁₋₈-alkyyliä, fenyylä tai bentsyyliä;

W on -NN-, -NHCOCH₂- tai -NHCS-;

m on luku 1, 2 tai 3;

Z on happiatomi, rikkiatomi tai ryhmä NCH₂X tai NCH₂CH₂OR₄;

5 R₄ on C₁₋₈-alkyyli;

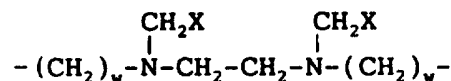
V on ryhmä X tai -CH₂OH tai -CONH(CH₂)_nX; ja

n on luku 1 - 12;

edellyttäen, että jos R₁, R₂ ja R₃ ovat vetyatomeja, ryhmät

V yhdessä muodostavat ryhmän

10



jossa w on luku 1, 2 tai 3;

15

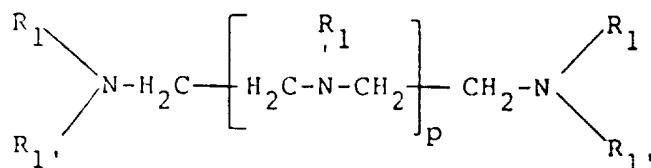
tai sen suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n
n e t t u siitä, että kelaatti on kompleksi, joka muodostuu mainitusta lantanidi- tai siirtymämetalli-ionista ja orgaanisesta kelatoivasta aineesta, joka on asyklinen tai syklinen ja sisältää orgaanista typpeä, fosforia, hap-
20 pea tai rikkiä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n
n e t t u siitä, että mainittu kompleksointiaine on:

- (a) aminopolykarboksyylihappo, joka on nitrilotrietikka-
25 happo, (N-hydroksietyyli)-etyleenidiamiini-N,N',N'-tri-
etikkahappo, N,N,N',N'',N''-dietyleenitriamiinipentaetikka-
happo tai (N-hydroksietyyli)-iminodietikkahappo; tai
(b) yhdiste, jolla on kaava

30

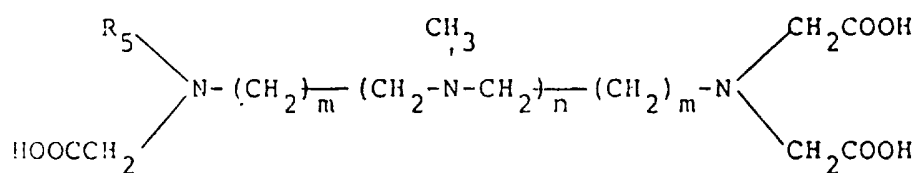


35

jossa R_1 ja R_2 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyatomia tai C_{1-4} -alkyyliiryhmää ja p on kokonaisluku 0 - 4, tai

(c) aminopolykarboksyylihappo, jolla on kaava:

5



10

jossa

m on kokonaisluku 1 - 4;

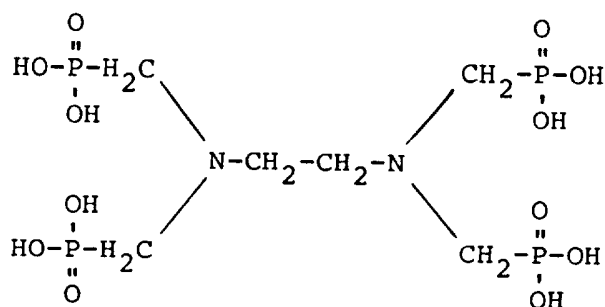
n on kokonaisluku 0 - 2; ja

R_5 on C_{4-12} -alkyyli, C_{4-12} -alkenyyl, C_{4-12} -sykloalkyyli, C_{4-12} -sykloalkenyyl, C_{7-12} -hiilivetyaralkyyli, C_{8-12} -hiilivetyalkeenyyli, C_{6-12} -hiilivetyaryyli tai $-CH_2COOH$; tai

15

(d) yhdiste, jolla on kaava:

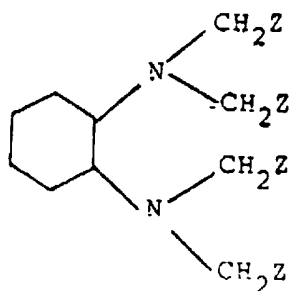
20



25

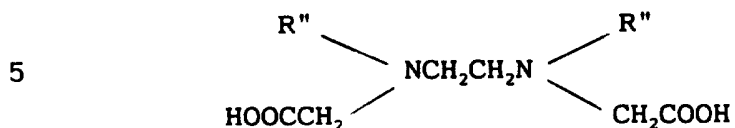
tai (e) yhdiste, jolla on kaava:

30



35

jossa kukin Z on COOH tai PO(OH)₂, tai
(f) yhdiste, jolla on kaava:



jossa kukin R'' on o-hydroksifenyyli- tai -bentsyyli-ryhmä;
tai niiden suola.

10 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, t u n-
n e t t u siitä, että kompleksi on trans-1,2-diaminosyk-
loheksaani-N,N,N',N'-tetraetikkahapon mangaanikompleksi
tai sen suola.

15 6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, t u n-
n e t t u siitä, että kompleksi on trans-1,2-diaminosyk-
loheksaani-N,N,N',N'-tetrametyleenifosfonihapon mangaani-
kompleksi tai sen suola.

20 7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, t u n-
n e t t u siitä, että kompleksi on etyleenidiamiini-
N,N,N',N'-tetrametyleenifosfonihapon mangaanikompleksi.

8. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, t u n-
n e t t u siitä, että kompleksi on N,N,N',N'',N''-diety-
leenitriamiinipentaetikkahapon gadoliniumkompleksi.

25 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n-
n e t t u siitä, että kompleksi on 1,4,7,10-tetra-atsa-
syklododekaani-N,N',N'',N''-tetraetikkahapon gadolinium-
kompleksi.

30 10. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen
koostumus, t u n n e t t u siitä, että epäorgaaninen tai
orgaaninen kalsiumsuola on valittu kalsiumkloridista ja
kalsiumaskorbaatista.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen koostumus,
t u n n e t t u siitä, että kalsiumsuola on kalsiumklori-
di.

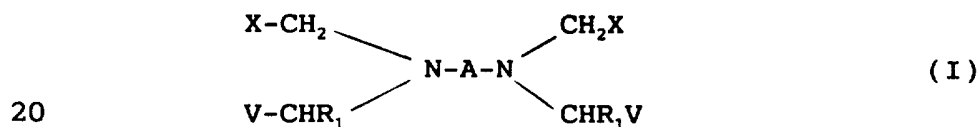
35 12. Paramagneettisen, fysiologisesti hyväksyttävän
kelaattikompleksin ja kalsiumsuolan käyttö jonkin patent-

tivaatimuksen 1 - 11 mukaisen, kontrastia vahvistavan koostumuksen valmistukseen käytettäväksi magneettisessa resonanssikuvauksessa.

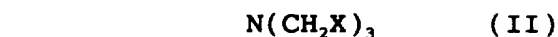
Patentkrav

1. Komposition, som förstärker den magnetiska resonsbilden och som omfattar ett fysiologiskt godtagbart
 5 kelatkomplex, som består av en kelaterande förening och en
 paramagnetisk jon av ett lantanidgrundämne med ett ord-
 ningstal av 57 - 70 eller av en övergångsmetall med ett
 ordningstal av 21 - 29, 42 eller 44, k ä n n e t e c k -
 10 n a d därav, att kompositionen ytterligare innehåller ett
 oorganiskt eller organiskt kalciumsalt, som är annat än
 kalciumkarbonat eller ett salt av nämnda kelaterande före-
 ning.

2. Komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 t e c k n a d därav, att kelatet är ett komplex, som be-
 15 står av nämnda lantanid- eller övergångsmetalljon och en
 kelaterande förening med formeln (I) eller (II),



eller

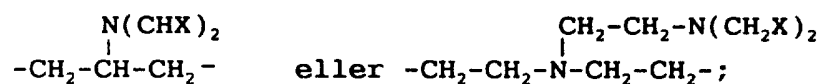


där

X är -COOH, -PO₃H₂ eller -CONHOH;

A är -CHR₂-CHR₃-, -CH₂-CH₂-(Z-CH₂CH₂)_n-, $\begin{array}{c} \text{W} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CR}_1-\text{CR}_1- \end{array}$,

30



varje R₁ är väte eller en metylgrupp;

35 R₂ och R₃ tillsammans bildar en trimetylengrupp eller en
 tetrametylengrupp eller var och en skilt för sig betecknar

väte, C₁₋₈-alkyl, fenyl eller bensyl;

W är -NN-, -NHCOCH₂- eller -NHCS-;

m är ett tal 1, 2 eller 3;

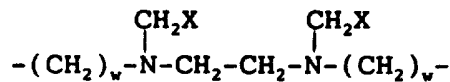
Z är en syreatom, en svavelatom eller en grupp NCH₂X eller
5 NCH₂CH₂OR₄;

R₄ är C₁₋₈-alkyl;

V är en grupp X eller -CH₂OH eller -CONH(CH₂)_nX; och

n är ett tal 1 - 12;

förutsatt, att om R₁, R₂ och R₃ är väteatomer, bildar grup-
10 perna V tillsammans gruppen



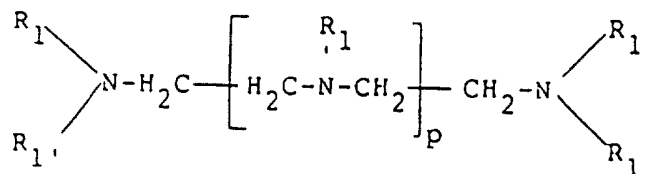
15 där w är ett tal 1, 2 eller 3;
eller ett salt därav.

3. Komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att kelatet är ett komplex, som be-
står av nämnda lantanid- eller övergångsmetalljon och ett
20 organiskt kelaterande medel, som är acyklisk eller cyklisk
och innehåller kväve, fosfor, syre eller svavel.

4. Komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda komplexeringsmedel är:

(a) en aminopolykarboxylsyra, som är nitrilotriättiksyra,
25 (N-hydroxietyl)-etylendiamin-N,N',N'-triättiksyra,
N,N,N',N'',N''-dietylentriaminpentaättiksyra eller (N-hydr-
oxietyl)-iminodiättiksyra; eller

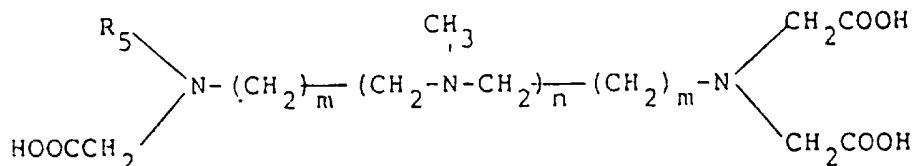
(b) en förening med formeln



35

där R_1 och R_2 är lika eller olika och betecknar en väteatom eller en C_{1-4} -alkylgrupp och p är ett heltal 0 - 4, eller
(c) en aminopolykarboxylsyra med formeln:

5



10 där

m är ett heltal 1 - 4;

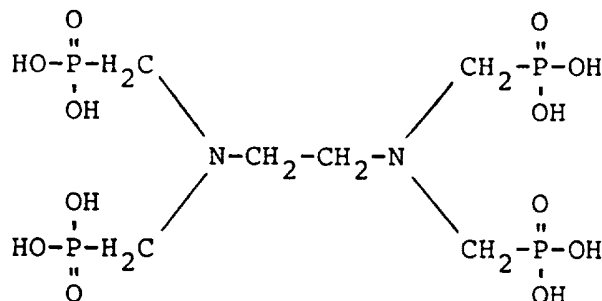
n är ett heltal 0 - 2; och

R_5 är C_{4-12} -alkyl, C_{4-12} -alkenyl, C_{4-12} -cykloalkyl, C_{4-12} -cykloalkenyl, C_{7-12} -kolvätearalkyl, C_{8-12} -kolvätealkenyl, C_{6-12} -kolvätearyl eller $-CH_2COOH$; eller

15

(d) en förening med formeln:

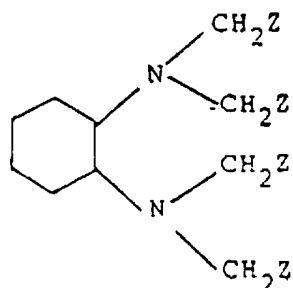
20



25

eller (e) en förening med formeln:

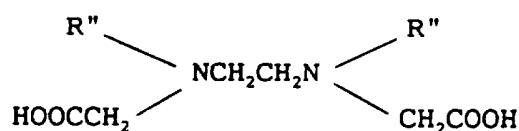
30



35

där varje Z är COOH eller PO(OH)₂, eller
(f) en förening med formeln:

5



där varje R'' är en o-hydroxifenyl- eller -bensylgrupp;
10 eller ett salt därav.

5. Komposition enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att komplexet är ett mangankomplex
av trans-1,2-diaminocyklohexan-N,N,N',N'-tetraättiksyra
eller ett salt därav.

15

6. Komposition enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att komplexet är ett mangankomplex
av trans-1,2-diaminocyklohexan-N,N,N',N'-tetrametylenfos-
fonsyra eller ett salt därav.

20

7. Komposition enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att komplexet är ett mangankomplex
av etylendiamin-N,N,N',N'-tetrametylenfosfonsyra.

8. Komposition enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att komplexet är ett gadoliniumkom-
plex av N,N,N',N'',N''-dietyltriaininpentaättiksyra.

25

9. Komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att komplexet är ett gadoliniumkom-
plex av 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-N,N',N'',N'''-tetraät-
tiksyra.

30

10. Komposition enligt något av de föregående pa-
tentkraven, k ä n n e t e c k n a d därav, att det
oorganiska eller organiska kalciumsaltet är vald från kal-
ciumklorid eller kalciumaskorbat.

11. Komposition enligt patentkravet 10, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att kalciumsaltet är kalciumklorid.

35

12. Användning av ett paramagnetiskt, fysiologiskt
godtagbart kelatkomplex och ett kalciumsalt vid framställ-

ning av en kontrastförstärkande komposition enligt något av patentkraven 1 - 11 för att användas vid magnetisk resonansavbildning.