

P - 45.007

B 14496  
Case DN-4459-A  
SDG (SDG)

380610

Memoria descriptiva



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	
CLASE	A 61
SUBCLASE	k

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de STERLING DRUG INC.

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 90 Park Avenue, Nueva York, N.Y.,  
Estados Unidos de América.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION  
RADIOGRAFICA PARA INYECCION INTRAVASCULAR"  
(Clase Internacional A61k)

25.6.70



La presente invención se refiere a una nueva composición radiográfica para administración intravascular, especialmente para perfilar las válvulas cardíacas y vasos sanguíneos, y trata en particular del procedimiento para preparar un producto de reacción de gelatina y un derivado no tóxico de ácido benzoico poliyodado, o una sal del mismo, de la composición producida por dicho procedimiento, y del método de uso de la misma.

La operación de hacer visibles los vasos sanguíneos del corazón por administración intravascular de soluciones concentradas de sales solubles en agua de ácidos benzoicos poliyodados sustituidos es un método bien establecido del armamentario del radiólogo. La solución radiopaca, tras inyección en las arterias, es dispersada rápidamente por todo el sistema circulatorio, de manera que para poder hacer visibles adecuadamente los vasos, siquiera durante corto tiempo, es necesario inyectar una alta concentración de la solución radiopaca a velocidad rápida, lo que en ocasiones produce reacciones fisiológicas adversas.

La composición de la presente invención tiene una clara ventaja sobre los medios angiográficos intravasculares de la técnica anterior, ya que, cuando es inyectada, tiende a formar un revestimiento sobre las paredes de los vasos y válvulas a hacer visibles. En consecuencia, la radiopacidad es retenida durante un periodo más largo que con los medios conocidos, y las estructuras anatómicas son perfiladas con más claridad. Esta mayor eficacia también permite emplear menores dosis, minimizando así los riesgos de reacciones tóxicas.

Los medios de contraste radiográfico que se pue-



den emplear en la preparación de los productos de la presente invención son derivados de ácido benzoico poliyodado, cuyas sales de metal alcalino o de amina sean sustancialmente solubles en agua y no tóxicas a los niveles de dosis empleados. El derivado de ácido benzoico poliyodado usado debe tener una toxicidad aguda intravenosa, valor  $LD_{50}$ , de al menos aproximadamente 5000 mg/kg, y preferiblemente mayor que aproximadamente 12.000 mg/kg. Las sustancias radiográficas preferidas en forma ácida son el ácido 3-acetamido-  
5 -2,4,6-triyodobenzoico (ácido acetrizoico), ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoico (ácido diatrizoico), ácido 3,5-dipropionamido-2,4,6-triyodobenzoico (ácido deprotizoico),  
10 -ácido 5-acetamido-2,4,6-triyodo-N-metilisoftalámico (ácido yotalámico), ácido 3-(N-metilacetamido)-5-acetamido-2,4,6-triyodobenzoico (ácido metrizoico), ácido 3-acetamido-5-acetamidometil-2,4,6-triyodobenzoico, ácido 5-acetamido-  
15 -2,4,6-triyodo-N-(2-hidroxietil)-isoftalámico, y ácido N,N'-adipil-bis(3-amino-5-N-metilcarbamil-2,4,6-triyodobenzoico). Los ácidos pueden ser usados también en forma de sus sales, por ejemplo las sales sódicas, cálcicas, de magnesio o de N-metilglucamina. Se prefieren las sales sódicas y de N-metilglucamina, debido a su mayor solubilidad, pero se pueden usar las sales cálcicas y de magnesio en combinación con las sales sódicas y de N-metilglucamina, para preparar  
20 formulaciones de compatibilidad fisiológica mejorada.

Las composiciones de la presente invención se preparan calentando gelatina con un compuesto de ácido benzoico poliyodado no tóxico, de la clase antes descrita, o una sal no tóxica del mismo, en medio acuoso.

30 En el procedimiento de la invención se usa una so

380610



2

lución de gelatina desmineralizada, que se prepara fácilmente a partir de gelatina en polvo disponible en el comercio, disolviéndola en agua y tratando la solución con una resina intercambiadora de iones. Una solución que contiene aproximadamente de 100 a 300 g/litro de gelatina desmineralizada es calentada a de 60 a 80°C, y se le añade en porciones un compuesto de ácido benzoico poliyodado no tóxico, o una sal no tóxica del mismo, hasta que la mezcla tenga un contenido de yodo de al menos aproximadamente 50 mg/ml. La adición del agente radiopaco puede extenderse durante un periodo comprendido entre varios minutos y varias horas. La mezcla resultante es calentada a ebullición durante un tiempo corto, aproximadamente de 10 a 120 seg, y luego es enfriada. Si es necesario para obtener la concentración de yodo deseada, se añade subsiguientemente otra cantidad de compuesto de ácido benzoico poliyodado, en forma de su sal no tóxica, y se ajusta el pH al intervalo fisiológico (aproximadamente 7,3), obteniéndose así una solución que contiene al menos aproximadamente 175 mg/ml de contenido de yodo, y un punto de gelificación comprendido entre 25 y 31°C.

El contenido de yodo en la composición final puede ser tan alto como de 220 a 250 mg/ml, estando fijado solamente el límite superior por la solubilidad de la sal radiopaca y la viscosidad resultante de la solución, que ha de ser lo suficientemente baja para que pase fácilmente a través de los catéteres ordinarios.

En el caso de que el compuesto de ácido benzoico poliyodado esté en forma de ácido libre cuando es añadido a la solución de gelatina, es añadido usualmente en la medida en que dicho ácido se disuelve en la solución de gelati



na. En este caso, puede ser necesario hacer la adición sub-  
siguiente de sal no tóxica del compuesto de ácido benzoico  
poliyodado, para obtener el contenido deseado de yodo. El  
pH de la mezcla resultante está en el intervalo ácido, y es  
5 necesario ajustar el pH al intervalo fisiológico por adi-  
ción de un agente de neutralización apropiado, por ejemplo  
hidróxido, carbonato o bicarbonato sódicos, o N-metilgluca-  
mina.

En el caso de que el compuesto de ácido benzoico  
10 poliyodado esté en forma de sal no tóxica soluble en agua,  
cuando es añadido a la solución de gelatina, puede ser aña-  
dido en la magnitud necesaria para obtener el contenido de  
seado de yodo en la solución, evitando la necesidad de aña-  
dir ninguna cantidad subsiguiente de sal radiopaca.

15 Los siguientes ejemplos ilustrarán la invención,  
sin que ésta sea limitada por ellos.

#### Ejemplo 1

Una mezcla de 23,0 g de gelatina en 100 ml de agua  
fué agitada y calentada luego a 60°C, hasta que se completó  
20 la disolución de la gelatina. Esta mezcla fué agitada duran-  
te 20 min a 45°C con 10 g de resina intercambiadora de iones  
Amberlite (marca registrada) MG 1, y luego se filtró a tra-  
vés de un embudo Buchner calentado. Una porción del filtra-  
do (46 ml) fué calentada a 70°C y agitada. Se le añadió áci-  
25 do diatrizoico (ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoico)  
en porciones durante un periodo de 2 horas. Primero se aña-  
dió aproximadamente 1 g de ácido diatrizoico, y la mezcla  
fué agitada hasta que se hubo disuelto el sólido, seguido  
sucesivamente por porciones de 0,5 g, añadidos tan pronto  
30 como se hubo disuelto cada porción anterior. De esta forma

380610



se añadió un total de 4,5 g de ácido diatrizoico antes de alcanzar el límite de solubilidad, y quedó algo de sólido en suspensión.

5 El matraz que contenía la mezcla fué transferido a un baño de aceite a 160°C, y fué mantenido allí durante de 50 a 80 seg. Durante este tiempo, la mezcla llegó al punto de ebullición, y se disolvió lo que quedaba del sólido. Después se enfrió la mezcla y se añadió rápidamente diatrizoato de meglumina (sal de N-metilglucamina del ácido 3,5-  
10 -diacetamido-2,4,6-triyodobenzoico) (aproximadamente 20 g), en porciones, con agitación, a aproximadamente 30°C, hasta que la mezcla tuvo un contenido de yodo de 220 mg/ml. El pH (4,23) de la mezcla fué ajustado a 7,3 por adición de N-metilglucamina en pequeñas porciones.

#### 15 Ejemplo 2

Una mezcla de 40 g de gelatina y 160 ml de agua fué agitada y calentada 4 horas a aproximadamente 70°C. Se añadió diatrizoato de meglumina (20 g), y la mezcla fué calentada hasta ebullición y hervida durante aproximadamente  
20 30 seg. La mezcla fué enfriada, y se añadió diatrizoato de meglumina adicional (73,5 g), con agitación, a 30°C. El pH fué ajustado a 7,14 con N-metilglucamina.

Se han hecho preparaciones similares según el método del ejemplo 1, usando, en vez de ácido diatrizoico, ácido  
25 do iotalémico (ácido 5-acetamido-2,4,6-triyodo-N-metilisoftalémico) y ácido N,N'-adipil-bis(3-amino-5-N-metilcarbamil-2,4,6-triyodobenzoico).

Los medios de contraste de la presente invención han sido inyectados en cantidades de 0,5 a 1 ml en las arterias coronarias de perros anestesiados. Según la muestra con  
30

380610



creta de medio de contraste, la opacificación a rayos X fué observada en estos ensayos durante periodos de 3 a 10 seg. La opacificación con medios angiográficos conocidos rara vez dura más de 1 o 2 seg, mientras que el revestimiento de las capas interiores de los vasos, por la composición de la presente invención, causa una duración prolongada de la visibilidad radiográfica. En otros ensayos se ha mostrado que, debido a que los medios de contraste de la presente invención tienden a revestir las paredes del sistema cardiovascular, es posible hacer visible selectivamente la estructura intracardiaca mientras el corazón está realmente lleno de sangre. También es posible un revestimiento selectivo de las válvulas, y las tres hojillas de la válvula aórtica pueden ser hechas visibles a la vez por simple inyección de unos pocos mililitros de los medios de contraste de la presente invención, sobre la válvula. El movimiento y la movilidad de las válvulas pueden ser estudiados durante varios ciclos cardiacos.

Se han observado menos reacciones secundarias fisiológicas adversas, como resultado del uso de los medios de contraste de la presente invención, que con medios angiográficos usuales. Hay evidencia de que el metabolismo del músculo cardiaco es estorbado en menor grado con los nuevos medios de contraste.

Otra ventaja de los medios de contraste de la presente invención es que, debido a su eficacia perfeccionada y a su mejor retención, pueden ser inyectados en el animal más lentamente. Así, la exposición del vaso u órgano al material extraño es menos repentina, y se reduce aún más la probabilidad de daños al tejido por el medio de contraste.

380610



Otra aplicación de la presente invención está en el área de la arteriografía femoral. La inyección de 1 ml de la composición de la invención en las arterias femorales de perros proporcionó visibilidad que duró durante de 8 a 10 seg, tiempo de retención considerablemente mayor, con menos vasodilatación que con los medios usuales.

Aún otra aplicación de la presente invención está en el campo de la histerosalpingografía y visibilidad de los oviductos.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 11 de Junio de 1.969, bajo el N° 832.311, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para preparar una composición radiográfica para inyección intravascular, que comprende calentar gelatina con un compuesto de ácido benzoico poliyodado no tóxico, o una sal no tóxica del mismo, en medio acuoso.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende añadir gradualmente, a una solución acuosa que contiene de 100 a 300 g/litro de gelatina exenta de minerales, mantenida a de 60 a 80°C, un derivado de ácido benzoico

380610

27 ENB



5 co poliyodado no tóxico, o una sal no tóxica del mismo, has  
ta que la mezcla tenga un contenido de yodo de al menos apro  
ximadamente 50 mg/ml; calentar la mezcla hasta ebullición,  
durante aproximadamente de 10 a 120 seg; enfriar la mezcla;  
10 disolver en ella, si es necesario, una nueva cantidad de de  
rivado de ácido benzoico poliyodado, en forma de sal no tó  
xica; y ajustar el pH al intervalo fisiológico; obteniéndose  
se así una solución que contiene al menos 175 mg/ml de con  
tenido de yodo, y un punto de gelificación comprendido en  
tre 25 y 31°C.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, don  
de el derivado de ácido benzoico poliyodado no tóxico, en  
forma de ácido libre, es añadido a la solución de gelatina  
en la medida en que dicho ácido se disuelva en la solución  
de gelatina.

20 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivin  
dicaciones 1 a 3, donde el derivado de ácido benzoico poli  
yodado no tóxico es el ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-triyodo  
benzoico.

25 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivin  
dicaciones 1 a 3, donde el derivado de ácido benzoico poli  
yodado no tóxico se elige del grupo que consta de ácido  
3-acetamido-2,4,6-triyodobenzoico, ácido 3,5-dipropionamido-  
-2,4,6-triyodobenzoico, ácido 5-acetamido-2,4,6-triyodo-N-  
-metil-isoftalámico, ácido 3-(N-metilacetamido)-5-acetamido-  
-2,4,6-triyodobenzoico, ácido 3-acetamido-5-acetamidometil-  
-2,4,6-triyodobenzoico, ácido 5-acetamido-2,4,6-triyodo-N-  
-(2-hidroxietil)isoftalámico, y ácido N,N'-adipil-bis(3-ami  
no-5-N-metilcarbamil-2,4,6-triyodobenzoico).

30 6.- Procedimiento para preparar una composición

- 9 - 380610

21.1.72

27  
10  
27  
1972

radiográfica para inyección intravascular.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

27 ENE 1972

P.A.

Alberio de Lizasoain  
Por Poder

380610

- 10 -

21.1.72  
AMC