



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0049628

(51)^{2020.01} A61K 49/10; A61K 49/12; A61K 49/08 (13) B

-
- (21) 1-2021-03318 (22) 21/11/2019
(86) PCT/EP2019/082117 21/11/2019 (87) WO 2020/104602 28/05/2020
(30) 18208090.3 23/11/2018 EP
(45) 25/08/2025 449 (43) 25/08/2021 401A
(73) 1. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germany
2. BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany
(72) HOLZSCHUH, Stephan (DE); FRENZEL, Thomas (DE); JOST, Gregor (DE);
LOHRKE, Jessica (DE); EBERT, Wolfgang (DE); BRUMBY, Thomas (DE);
HALFBRODT, Wolfgang (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) CHẾ PHẨM DƯỢC LỎNG CHỨA TETRA-CHELAT ĐƯỢC DẪN XUẤT TỪ
DO3A VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(21) 1-2021-03318

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dược lỏng chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I), trong đó M là ion của kim loại thuận từ, tốt hơn là ion Gd^{3+} , và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 là như được định nghĩa trong phần yêu cầu bảo hộ, trong dung môi được dụng. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm dược lỏng này và đề cập đến tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini (Gd^{3+}). Chế phẩm dược lỏng này là hữu dụng trong phương pháp chụp hình.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa các chất tương phản, cụ thể là các chelat ion kim loại thuận từ, cụ thể là dùng để chụp cộng hưởng từ, và đến các quy trình áp dụng được trong công nghiệp để thu được các chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất tương phản khác nhau dựa trên các chelat lanthanit (kim loại thuận từ), cụ thể là các chelat gadolini, được mô tả ví dụ trong Patent Mỹ số 4,647,447, đã được biết đến. Các sản phẩm này được gọi là các GBCA (Gadolinium-based Contrast Agents: Các chất tương phản trên cơ sở gadolini). Một số GBCA đã được phê chuẩn để sử dụng trên lâm sàng và có bán trên thị trường: cụ thể là các Gd-chelat mạch thẳng, như gadopentetat dimeglumin (Magnevist®, dựa trên DTPA), gadodiamit (Omniscan®, dựa trên DTPA-BMA), gadoversetamit (OptiMARK®, dựa trên DTPA-BMEA) và cụ thể là các Gd-chelat vòng lớn, gadoterat meglumin (Dotarem®, dựa trên DOTA), gadoteridol (ProHance®, dựa trên HP-DO3A), gadobutrol (Gadovist®, dựa trên BT-DO3A, Butrol), axit gadoxetic (Primovist®, dựa trên EOB-DTPA) và gadobenat dimeglumin (MultiHance®, dựa trên BOPTA).

Các hợp chất này sẽ, trong phần còn lại của bản mô tả này, được đề cập mà không có sự phân biệt là “Gd-chelat” hoặc “chelate” và các phối tử của chúng được đề cập là “các phối tử chelat hóa”.

Một số GBCA được mô tả trong patent Mỹ số 6,440,956, patent Mỹ số 5,403,572, patent châu Âu số 0 438 206, công bố đơn quốc tế số WO 93/011800.

Các chất tương phản chụp cộng hưởng từ (MRI) có thể được đặc trưng bằng độ giãn dọc (r_1) và độ giãn ngang (r_2). Độ giãn (relaxivity) là mức độ mà chất tương phản có thể nâng cao hằng số tốc độ giãn nước theo chiều dọc hoặc ngang (tương ứng là $R_1 = 1/T_1$ hoặc $R_2 = 1/T_2$) được chuẩn hóa theo nồng độ của chất tương phản. Độ giãn là số đo hiệu quả của các chất tương phản (Jacques V. et al. Invest. Radiol. 2010 Oct; 45(10):

613–624). Các GBCA khác nhau, ví dụ, về độ giãn của chúng, độ giãn này phụ thuộc vào các yếu tố như cường độ từ trường, nhiệt độ và các yếu tố nội tại khác nhau của các chelat kim loại. Các thông số ảnh hưởng đến độ giãn nội tại chủ yếu là số phân tử nước trực tiếp liên kết với gadolini (được gọi là nước trong cầu, q), thời gian lưu trung bình của các phân tử nước trong cầu (τ_m), và số lượng và thời gian lưu của các phân tử nước trong cầu hydrat hóa thứ hai (được gọi là nước cầu thứ hai) và sự khuếch tán quay (τ_r) (Helm L. et. al., *Future Med. Chem.* 2010; 2: 385-396). Về độ giãn của chúng, tất cả các GBCA có trên thị trường đều rất giống nhau và nằm khoảng từ 4 đến 7 L mmol⁻¹s⁻¹.

Đặc tính khác của các GBCA là độ ổn định phức chất của Gd-chelat.

Ở các GBCA nhất định, lượng nhỏ các ion gadolini tự do có thể được giải phóng sau khi dùng cho bệnh nhân hoặc sự khử phức chất có thể diễn ra trong quá trình bảo quản/vận chuyển. Điều này đã dẫn đến việc tìm kiếm các giải pháp kỹ thuật để hạn chế tiếp xúc với ion kim loại tự do nhằm giải quyết một cách an toàn vấn đề kỹ thuật phức tạp về khả năng dung nạp ở bệnh nhân. Ví dụ, kể từ năm 2006, một tình trạng bệnh lý được gọi là NSF (Nephrogenic Systemic Fibrosis - bệnh xơ hóa hệ thống thận) có liên quan ít nhất một phần đến việc sử dụng GBCA và sự hiện diện sau đó của gadolini trong cơ thể. Căn bệnh này đã dẫn đến cảnh báo của các cơ quan y tế liên quan đến GBCA cụ thể được sử dụng cho những bệnh nhân bị giảm hoặc không có chức năng thận. Một ví dụ khác là sự tích tụ gadolini trong não, đã được quan sát thấy sau khi sử dụng nhiều lần một số GBCA mạch thẳng nhất định. Vì việc sử dụng chất tương phản thường được lặp lại trong chu kỳ điều trị của bệnh nhân để hướng dẫn và theo dõi hiệu quả của việc điều trị, nên nguy cơ bệnh nhân tiếp xúc với các ion gadolini tự do sẽ tăng lên.

Vấn đề phức tạp về khả năng dung nạp các GBCA mới phải luôn được xem xét.

Như được mô tả ở đây, việc phát triển các chất tương phản có độ giãn cao mới với hiệu quả cao hơn có thể dẫn đến giảm đáng kể liều sử dụng và do đó làm giảm nguy cơ tích tụ Gd trong cơ thể.

Một chiến lược khác để hạn chế rủi ro này là lựa chọn các chelat lanthanit có độ ổn định nhiệt động lực học và độ trơ động học cao nhất có thể. Điều này là do độ ổn định và độ trơ của chelat càng cao, thì lượng lanthanit giải phóng theo thời gian càng giảm.

Một số chiến lược để cải thiện khả năng dung nạp Gd-chelat được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 5,876,695 và công bố đơn quốc tế số WO 2009/103744, các tài liệu này bộc lộ các chế phẩm chứa lượng dư phối tử chelat hóa tự do, được dự tính để ức chế sự tích tụ không mong muốn của gadolini bằng cách tạo phức với gadolini được giải phóng bất kỳ. Patent Mỹ số 5,876,695 mô tả lượng dư phối tử chelat hóa mạch thẳng, cụ thể là DTPA tự do. Chiến lược phối chế này đã được sử dụng cho các sản phẩm thương mại như Magnevist®. WO 2009/103744 mô tả chiến lược phối chế tương tự, dựa trên việc bổ sung phối tử chelat hóa tự do, cụ thể là DOTA tự do, để có lượng dư rất nhỏ của phối tử chelat hóa tự do này để tạo phức chất với kim loại được giải phóng bất kỳ, dẫn đến nồng độ gadolini tự do bằng không. Tuy nhiên, các phối tử chelat hóa nhất định cũng có thể có biên dạng độc tố mà làm giới hạn lượng phối tử tự do có thể được bổ sung vào chế phẩm.

US 2004/0170566, EP 0 454 078 và US 5,876,695 mô tả các chế phẩm chứa các phức chất “yếu” hoặc các muối của các phối tử chelat hóa và các kim loại chuyển tiếp hoặc các kim loại kiềm thổ với độ ổn định nhiệt động lực học thấp hơn nhiều so với Gd-chelat tương ứng. Các phức chất “yếu” này (ví dụ, các phức chất-Ca, -Zn, -Na hoặc -Mg) trải qua sự chuyển hóa kim loại với sự có mặt của lanthanit tự do vì chúng ổn định hơn về mặt nhiệt động lực học.

US 2016/0101196A1 mô tả chế phẩm phối chế chứa phức chất mono-Gd được dẫn xuất từ PCTA và còn chứa phức chất canxi của axit 1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-1,4,7,10-tetraaxetic (Ca-DOTA).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Người nộp đơn đã thực hiện các nghiên cứu đối với trường hợp cụ thể về các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A như được mô tả trong WO 2016/193190 và WO 2018/096082. Các chiến lược được mô tả trên đây đã được phát triển chỉ đối với các Gd-chelat monome và không đối với các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A như được mô tả ở đây.

Đã phát hiện ra rằng, như được mô tả ở đây, các phương án khác nhau của các chế phẩm theo sáng chế có các tính chất bất ngờ và có lợi.

Các chế phẩm được mô tả ở đây mà chứa các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A của các ion lanthanit, được bộc lộ trong WO 2016/193190 và WO 2018/096082,

thể hiện độ giãn cao cũng như các tính chất hữu dụng khác để sử dụng làm các chất tương phản trong các quy trình chụp y tế, ví dụ quy trình chụp cộng hưởng từ (MRI) được mô tả.

Theo một phương án, sáng chế mô tả các chế phẩm chứa lượng nhỏ của chất làm sạch ion lanthanit, như chất làm sạch chứa phối tử chelat hóa mà tạo thành phức chất mạnh với ion lanthanit tự do. Chất làm sạch có thể chứa dạng tự do của phối tử chelat hóa (tức là, phối tử ở dạng không được tạo phức) và/hoặc phối tử ở dạng phức với ion kim loại liên kết yếu, như các ion của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ hoặc các ion kim loại chuyển tiếp liên kết yếu.

Theo các phương án nhất định, người nộp đơn đã phát hiện ra rằng việc bổ sung các lượng nhỏ của phức chất canxi của axit 10-[2,3-dihydroxy-1-(hydroxymetyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazaxyclo-dodecan-1,4,7-triaxetic (Ca-BT-DO3A, Calcobutrol) vào chế phẩm chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A được mô tả ở đây, như tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A, đảm bảo sự không có mặt của ion kim loại thuận từ tự do trong chế phẩm, cụ thể là trong dung dịch tiêm được, trong khi vẫn bảo tồn các mức đặc tính làm môi trường tương phản trong các quy trình chụp y tế.

Theo các phương án khác, các tác dụng tương tự có thể đạt được, khi chế phẩm chứa poly-chelat, mà là chelat có nhiều hơn một vị trí chelat hóa kim loại, tức là có 2 đến 64 vị trí chelat hóa kim loại, và chứa các lượng của chelat phối tử với lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ mà cung cấp hoạt tính chelat hóa đủ để liên kết với các ion kim loại thuận từ bất kỳ trong chế phẩm.

Theo các phương án khác, các tác dụng tương tự có thể đạt được khi chế phẩm chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A, như tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A, và chứa các lượng của chelat phối tử với lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ (tức là 0, 1, 2 hoặc 3 ion kim loại thuận từ) mà tạo ra hoạt tính chelat hóa đủ để liên kết các ion kim loại thuận từ tự do bất kỳ trong chế phẩm. Theo các phương án khác, lượng chelat phối tử với các lượng dưới hệ số tỷ lệ của ion kim loại thuận từ có thể có lượng tương ứng của một đến bốn ion kim loại liên kết yếu, như được mô tả ở đây.

Các chế phẩm được theo các phương án nhất định có nồng độ kim loại thuận từ tự do là nhỏ hơn hoặc bằng 5 ppm (khối lượng/thể tích), tức là nằm trong khoảng từ 0

đến 5 ppm (khối lượng/thể tích) (gồm cả giá trị đầu mút), và theo các phương án nhất định, nhỏ hơn hoặc bằng 2 ppm (khối lượng/thể tích), tức là nằm trong khoảng từ 0 đến 2 ppm (khối lượng/thể tích) (gồm cả giá trị đầu mút), và theo các phương án nhất định nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 ppm (khối lượng/thể tích), tức là nằm trong khoảng từ 0 đến 0,5 ppm (khối lượng/thể tích) (gồm cả giá trị đầu mút).

Theo các phương án khác, độ nhớt của các chế phẩm được theo sáng chế đã được phát hiện là chỉ cao hơn một chút so với dung dịch natri clorua đẳng trương. Theo các phương án nhất định, các chế phẩm được mô tả ở đây có độ nhớt thấp hơn khi được so sánh các chế phẩm tương phản thông thường. Độ nhớt thấp dẫn đến khả năng dung nạp cục bộ tốt khi áp dụng việc tiêm qua tĩnh mạch liều bolus và cho phép việc áp dụng thuận tiện và có thể lặp lại thông qua một ống thông dài và mỏng trong quá trình tiêm tay (cần ít áp lực hơn) và/hoặc tránh được sự thay đổi lưu lượng lỏng trong quá trình chuyển tiếp chất lỏng từ việc tiêm chất tương phản sang việc tiêm nước muối trong các quá trình tiêm với các hệ thống tiêm có trợ lực.

Trái ngược với các sản phẩm có trên thị trường, theo một số phương án của chế phẩm được theo sáng chế, chế phẩm này là đẳng trương với huyết tương, điều này cũng làm tăng khả năng dung nạp tại vị trí tiêm khi so sánh với các chế phẩm phối chế thẩm thấu cao của các chế phẩm tương phản để chụp có trên thị trường.

Mô tả chi tiết sáng chế

Do đó, một đối tượng của sáng chế đề cập đến chế phẩm được lỏng chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A.

Đối tượng khác của sáng chế đề cập đến chế phẩm được lỏng chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A, và còn chứa một hoặc nhiều chất làm sạch, mà được định nghĩa là các hợp chất có khả năng tạo thành phức chất với ion kim loại thuận từ M.

Đối tượng khác của sáng chế đề cập đến chế phẩm được lỏng chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A và phức chất canxi của axit 10-[2,3-dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triaxetic (Ca-BT-DO3A, Calcobutrol).

Đối tượng khác của sáng chế đề cập đến chế phẩm được lỏng chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A và các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lượng của các ion kim loại thuận từ.

Đối tượng khác của sáng chế đề cập đến môi trường tương phản để chụp y tế, như chụp cộng hưởng từ, chứa chế phẩm được lỏng nêu trên.

Đối tượng khác của sáng chế đề cập đến quy trình điều chế chế phẩm được lỏng nêu trên.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm được lỏng nêu trên hoặc môi trường tương phản nêu trên để sử dụng trong phương pháp chẩn đoán, như phương pháp chẩn đoán chụp cộng hưởng từ.

Như được mô tả ở đây, chelat có công thức chung (I), mà là chelat giữa phối tử chelat hóa có công thức chung (II) và bốn ion kim loại thuận từ, sẽ được đề cập là “tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A”. Cụ thể hơn và trừ khi có quy định khác, phức chất giữa phối tử chelat hóa có công thức chung (II) và các ion gadolini (Gd^{3+}) sẽ được đề cập là “tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A”.

Phối tử chelat hóa có công thức chung (II) là phối tử tự do (tức là, không có ion kim loại tạo phức) và sẽ được đề cập là “tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A”.

Các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với các lượng dưới hệ số tỷ lượng của các ion kim loại thuận từ là các chế phẩm chứa các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A và còn chứa một hoặc nhiều chelat giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) và các lượng dưới hệ số tỷ lượng của các ion kim loại thuận từ, như một, hai hoặc ba ion kim loại thuận từ, và/hoặc chứa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II), hoặc các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án khác nhau, tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A chứa các lượng dưới hệ số tỷ lượng của các ion kim loại thuận từ có thể chứa các lượng dưới hệ số tỷ lượng của một hoặc nhiều ion kim loại liên kết yếu. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “các ion kim loại liên kết yếu” bao gồm các ion kim loại của các kim loại kiềm, kim loại kiềm thổ, và các kim loại chuyển tiếp mà có ái lực liên kết đối với tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A mà nhỏ hơn ái lực liên kết của tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A và ion kim loại lanthanit. Theo các phương án khác, các ion kim loại liên kết yếu có thể bao gồm các ion lithi, canxi, natri, kẽm, kali, hoặc magie.

Các tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A với các lượng dưới hệ số tỷ lệ của ion gadolini thuận từ là các chế phẩm chứa các tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A và còn chứa các chelat giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) và một, hai, hoặc ba ion Gd^{3+} , và/hoặc chứa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) dưới dạng phối tử tự do, hoặc các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án khác, tetra-phối tử được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A chứa các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini thuận từ và/hoặc tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A tự do có thể chứa lượng dưới hệ số tỷ lệ hoặc lượng hệ số tỷ lệ lần lượt của một hoặc nhiều ion kim loại liên kết yếu ở các vị trí phối kết không có gadolini.

Chelat dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) và ba ion kim loại thuận từ sẽ được đề cập là “chelate được dẫn xuất từ M_3 -DO3A”. Chelat dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) và hai ion kim loại thuận từ sẽ được đề cập là “chelate được dẫn xuất từ M_2 -DO3A”. Chelat dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) và một ion kim loại thuận từ sẽ được đề cập là “chelate được dẫn xuất từ M -DO3A”. Theo các phương án khác nhau, các chelat dưới hệ số tỷ lệ này cũng như tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II), mà cũng là chelat dưới hệ số tỷ lệ, có thể có mặt trong chế phẩm.

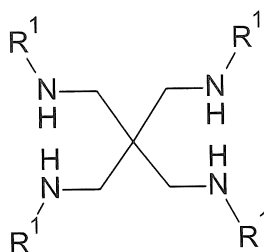
Cụ thể hơn và trừ khi có quy định khác, chelat dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) và ba ion Gd^{3+} sẽ được đề cập là “chelate được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A”, chelat dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) và hai ion Gd^{3+} sẽ được đề cập là “chelate được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A”, và chelat dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) và một ion Gd^{3+} sẽ được đề cập là “chelate được dẫn xuất từ Gd -DO3A”.

Nói chung, một khía cạnh của sáng chế bao gồm chế phẩm được của poly-phối tử của ion kim loại thuận từ, như các ion kim loại lanthanit, có hai hoặc nhiều vị trí chelat hóa kim loại, như từ 2 đến 64 vị trí chelat hóa kim loại, trong đó mỗi một vị trí trong số các vị trí chelat hóa kim loại này có ion kim loại thuận từ được liên kết vào đó, trong đó chế phẩm này còn chứa các lượng của poly-phối tử có lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ được liên kết vào đó.

Theo các phương án này, các vị trí chelat hóa của poly-phối tử có các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ có thể là tự do (tức là, không có kim loại liên kết) hoặc có thể có ion kim loại yếu được liên kết vào đó. Hơn nữa, theo các phương án này, một hoặc nhiều trong số các vị trí chelat hóa của poly-phối tử có các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ có thể là tự do (tức là, không có kim loại liên kết) hoặc có thể có ion kim loại yếu được liên kết vào đó. Các chế phẩm được như các chế phẩm được này sẽ được kết hợp vào đó gốc làm sạch kim loại mà có khả năng liên kết với ion kim loại thuận từ được giải phóng bất kỳ mà có thể được giải phóng trong quá trình bảo quản, vận chuyển, hoặc trong quá trình tiêm, nhờ đó ngăn chặn sự giải phóng nó vào máu hoặc các cơ quan của bệnh nhân.

Phức chất giữa axit 10-[2,3-dihydroxy-1-(hydroxymetyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-1,4,7-triaxetic (Butrol) và các ion canxi, mà được biết như là Calcobutrol, sẽ được đề cập là “Ca-BT-DO3A”.

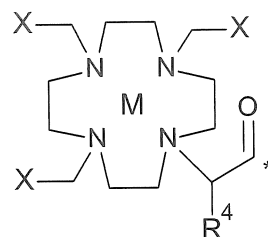
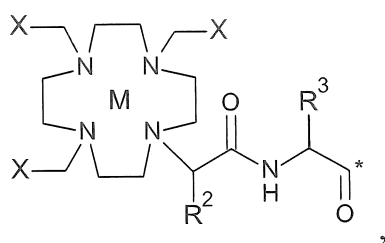
Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng chứa Tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I):



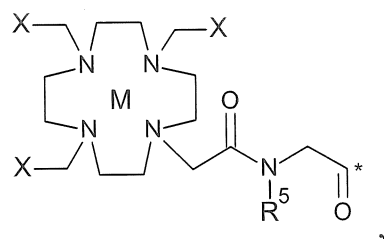
(I),

trong đó

R¹ là nhóm được chọn từ:



và



trong nhóm này * biểu thị điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử,

R^2 , R^3 , và R^4 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, (C_1 - C_2 -alkoxy)-(C_2 - C_3 -alkyl)-, và phenyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl này tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy,

R^5 là nhóm được chọn từ:

C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, (C_1 - C_2 -alkoxy)-(C_2 - C_3 -alkyl)- và phenyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy,

X là nhóm $C(=O)OH$ hoặc $C(=O)O^-$,

và

M là ion của kim loại thuận từ,

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hổ biến hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

chế phẩm dược này chứa

dung môi dược dụng,

và tùy ý chứa chất đệm,

trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có nồng độ trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), trong đó ion của kim loại thuận từ không là Gd^{3+} , và nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút) trong đó ion của kim loại thuận từ cũng có thể là Gd^{3+} , cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol ion kim loại thuận từ /L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol ion kim loại thuận từ /L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol ion kim loại thuận từ /L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol ion kim loại thuận từ /L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol ion kim loại thuận từ ion/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là hơn nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol ion kim loại thuận từ /L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol ion kim loại thuận từ /L (gồm cả giá trị đầu mút).

Các định nghĩa

Tất cả các nồng độ hoặc các liều tham chiếu được đề cập trong các chế phẩm tương phản khác nhau trong bản mô tả này, trừ khi có lưu ý khác, đều chỉ nồng độ của ion kim loại thuận từ. Điều này là quan trọng, vì các phức chất tetrame mang 4 ion kim loại thuận từ trong một phân tử. Do đó, chế phẩm chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A có nồng độ 1 mmol/L của chelat phối tử/kim loại sẽ có nồng độ 4 mmol/L của ion Gd^{3+} .

Thuật ngữ “chế phẩm” và “chế phẩm dược” theo bản mô tả này có nghĩa là dung dịch chứa ít nhất là tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I), như trên, trong “dung môi dược dụng”, trong đó thuật ngữ “dung môi dược dụng” được dự tính có nghĩa

là dung môi mà thích hợp với ứng dụng ngoài đường tiêu hóa, tức là, nước, dung dịch nước, hoặc một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ danh sách các dung môi ở đây, mà có khả năng hòa tan đáng kể tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A, dung dịch này tùy ý chứa một hoặc nhiều tá dược khác thích hợp về mặt dược lý.

Các tá dược thích hợp về mặt dược lý bao gồm, trong số các tá dược khác,

- các dung môi (ví dụ nước, etanol, isopropanol, glyxerol, propylen glycol và polyetylen glycol lỏng),
- các chất đệm, các axit, và/hoặc các bazơ (ví dụ các chất đệm chứa các phosphat, cacbonat, xitrat, ascorbat, axetat, succinat, malat, maleat, lactat, tartrat, trometamol (TRIS, 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol), trietanolamin, HEPES (axit 2-[4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazin]etansulfonic), MES (axit 2-morpholinoetansulfonic), và natri hydroxit, và axit clohydric),
- các chất đẳng trương (ví dụ glucoza, natri clorua, d-manitol, sorbitol, sucroza, trehaloza, và propylen glycol),
- các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa như, ví dụ, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, và natri ascorbat),
- các chất bảo quản (ví dụ axit sorbic).

Thuật ngữ “dung dịch đệm” theo bản mô tả sáng chế có nghĩa là dung dịch trong dung môi được dụng, dung dịch này chứa chất đệm, chất đệm này được chọn từ xitrat, lactat, axetat, tartrat, malat, maleat, phosphat, succinat, ascorbat, cacbonat, trometamol (TRIS, 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol), HEPES (axit 2-[4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazin] etansulfonic) và MES (axit 2-morpholinoetansulfonic) và các hỗn hợp của các chất bất kỳ trong số này.

Thuật ngữ “được thế” có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử hoặc nhóm chỉ định được thay thế bằng nhóm chọn từ nhóm chỉ định, với điều kiện là hóa trị bình thường của các nguyên tử được chỉ định trong các điều kiện tồn tại không bị vượt quá. Các kết hợp của các nhóm thế và/hoặc các tham biến là được phép.

Thuật ngữ “tùy ý được thế” có nghĩa là số lượng các nhóm thế có thể bằng hoặc khác không. Trừ khi có quy định khác, các nhóm tùy ý được thế có thể được thế bằng nhiều nhóm thế tùy ý như có thể được kết hợp bằng cách thay thế nguyên tử hydro bất kỳ bằng nhóm thế không phải hydro trên nguyên tử cacbon có sẵn bất kỳ.

Nhóm thế hỗn hợp có thể bao gồm nhiều hơn một phần, ví dụ (C₁-C₂-alkoxy)-(C₂-C₃-alkyl)-, một phần nhất định có thể được gắn kết ở vị trí thích hợp bất kỳ của nhóm thế hỗn hợp đó, ví dụ phần C₁-C₂-alkoxy có thể được gắn kết với nguyên tử cacbon thích hợp bất kỳ của phần C₂-C₃-alkyl của nhóm (C₁-C₂-alkoxy)-(C₂-C₃-alkyl)-. Dấu gạch ngang ở phần đầu hoặc cuối của nhóm thế hỗn hợp như vậy biểu thị điểm gắn kết của nhóm thế hỗn hợp này với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ “bao gồm” khi được sử dụng trong bản mô tả sẽ bao gồm “về cơ bản là chỉ bao gồm” và “chỉ bao gồm”.

Các thuật ngữ như nêu trong bản mô tả này có ý nghĩa như sau:

Thuật ngữ “nguyên tử halogen” có nghĩa là nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot, cụ thể là nguyên tử flo, clo, hoặc brom.

Thuật ngữ “C₁-C₆-alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocarbon hóa trị một, bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, *neo*-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, hexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl hoặc 1,3-dimethylbutyl, hoặc đồng phân của chúng. Cụ thể là, nhóm này có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon (“C₁-C₄-alkyl”), ví dụ, nhóm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl isobutyl, hoặc *tert*-butyl, cụ thể hơn là 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon (“C₁-C₃-alkyl”), ví dụ, nhóm methyl, ethyl, *n*-propyl hoặc isopropyl.

Thuật ngữ “C₁-C₃-alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocarbon hóa trị một, bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm methyl, ethyl, propyl, hoặc isopropyl.

Thuật ngữ “C₂-C₃-alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocarbon hóa trị một, bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm ethyl, propyl, hoặc isopropyl.

Thuật ngữ “C₁-C₂-alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocarbon hóa trị một, bão hòa, mạch thẳng có 1 hoặc 2 nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm methyl hoặc ethyl.

Thuật ngữ “C₃-C₆-xycloalkyl” có nghĩa là vòng hydrocarbon đơn vòng, hóa trị một, bão hòa chứa 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon. Nhóm C₃-C₆-xycloalkyl này là, ví dụ, nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ “C₁-C₃-haloalkyl” có nghĩa là nhóm hydrocarbon hóa trị một, bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó thuật ngữ “C₁-C₃-alkyl” được định nghĩa trên đây, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen được định nghĩa trên đây. Cụ thể là, nguyên tử halogen này là nguyên tử flo. Nhóm C₁-C₃-haloalkyl này là, ví dụ, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentaflloetyl, 3,3,3-triflopropyl, hoặc 1,3-diflopropan-2-yl.

Thuật ngữ “C₁-C₃-alkoxy” có nghĩa là nhóm hóa trị một, bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có công thức (C₁-C₃-alkyl)-O-, trong đó thuật ngữ “C₁-C₃-alkyl” là như được định nghĩa trên đây, ví dụ, nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, hoặc isopropoxy.

Thuật ngữ “C₁-C₂-alkoxy” có nghĩa là nhóm hóa trị một, bão hòa, mạch thẳng có công thức (C₁-C₂-alkyl)-O-, trong đó thuật ngữ “C₁-C₂-alkyl” là như được định nghĩa trên đây, ví dụ, nhóm metoxy hoặc etoxy.

Khi một khoảng giá trị được đưa ra, khoảng này sẽ bao gồm mỗi giá trị đầu mút và khoảng phụ bất kỳ nằm trong khoảng này.

Ví dụ:

"C₁-C₆" bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, và C₅-C₆;

"C₁-C₄" bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₄, C₂-C₃, và C₃-C₄;

"C₁-C₃" bao gồm C₁, C₂, C₃, C₁-C₃, C₁-C₂, và C₂-C₃;

"C₃-C₆" bao gồm C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₅, C₃-C₆, C₃-C₄, C₄-C₅, C₄-C₆, và C₅-C₆.

Các hợp chất có công thức chung (I) và (II) có thể tồn tại dưới dạng các biến thể đồng vị. Do đó, sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều biến thể đồng vị của các hợp chất có công thức chung (I), (I-a), (I-b), (I-c), (II), (II-a), (II-b) và (II-c), và hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có lượng dưới hệ số tỷ lượng của ion kim loại thuận từ, như được mô tả ở đây, như các hợp chất chứa đoteri có công thức chung (I), (I-a), (I-b), (I-

c), (II), (II-a), (II-b) và (II-c), và hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có lượng dưới hệ số tỷ lệ của ion kim loại thuận từ, như được mô tả ở đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử ^1H đã được thay thế bằng nguyên tử ^2H .

Thuật ngữ “biến thể đồng vị” của hợp chất được định nghĩa là hợp chất chứa tỷ phần không tự nhiên của một hoặc nhiều của chất đồng vị cấu thành hợp chất này.

Thuật ngữ “biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I)” được định nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) chứa tỷ phần không tự nhiên của một hoặc nhiều của chất đồng vị cấu thành hợp chất này.

Thuật ngữ “tỷ phần không tự nhiên” được hiểu là tỷ phần của đồng vị này cao hơn độ phong phú tự nhiên của nó. Độ phong phú tự nhiên của chất đồng vị được áp dụng trong ngữ cảnh này được mô tả trong “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Hợp chất có công thức chung (I) có thể tồn tại dưới dạng các biến thể hóa học lập thể. Do đó, sáng chế còn bao hàm tất cả các biến thể hóa học lập thể hoặc các kết hợp của các hợp chất có một hoặc nhiều tâm không đối xứng như được mô tả ở đây, chẳng hạn như các hợp chất có công thức chung (I), (I-a), (II), và (II-a), và hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có lượng dưới hệ số tỷ lệ của ion kim loại thuận từ, như được mô tả ở đây. Thuật ngữ “biến thể hóa học lập thể” có nghĩa là tâm cacbon không đối xứng bất kỳ trong hợp chất này có thể tồn tại dưới dạng hóa học lập thể R hoặc S và các hợp chất có nhiều hơn một tâm cacbon không đối xứng có thể tồn tại dưới dạng kết hợp bất kỳ của các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang trong đó các tâm không đối xứng có thể là kết hợp bất kỳ có hóa học lập thể R hoặc S tại mỗi tâm cacbon không đối xứng. Hợp chất có công thức chung (I), (I-a), (II), và (II-a), và các hợp chất có lượng dưới hệ số tỷ lệ của ion kim loại thuận từ, tức là các hợp chất có công thức chung (Gd₃-II-a), (Gd₂-II-a), (Gd-II-a), như được mô tả ở đây, có thể tồn tại dưới dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh hoặc về mặt đồng phân không đối quang, có thể là hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh (chẳng hạn như hỗn hợp triệt quang của các chất đồng phân đối ảnh hoặc hỗn hợp mà được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh với lượng một chất đồng phân đối ảnh được làm giàu hơn so với chất đồng phân đối ảnh còn lại), có thể là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (như hỗn hợp ngẫu nhiên của hai hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của hai

hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang trong đó hỗn hợp này được làm giàu về lượng của một hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang so với lượng của một hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang còn lại trong hỗn hợp).

Thuật ngữ “lượng dưới hệ số tỷ lượng” có nghĩa là nhỏ hơn lượng hệ số tỷ lượng. Khi được sử dụng liên quan đến chelat có một hoặc nhiều vị trí chelat hóa đối với ion kim loại, các lượng dưới hệ số tỷ lượng của ion kim loại có nghĩa là lượng mol của ion kim loại nhỏ hơn lượng mol của các vị trí chelat hóa có sẵn có khả năng chelat hóa đối với ion kim loại.

Thuật ngữ “chelate dưới hệ số tỷ lượng” có nghĩa là chelat giữa phối tử và số lượng dưới hệ số tỷ lượng của các ion của kim loại thuận từ, tức là chelat giữa tetra-phối tử và 0, 1, 2 hoặc 3 ion của kim loại thuận từ.

Theo phương án thứ hai của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, trong đó:

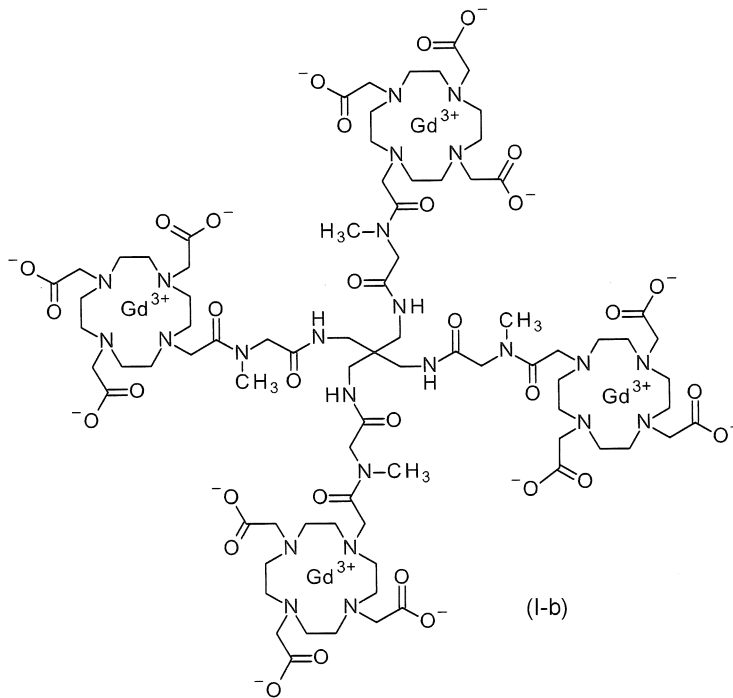
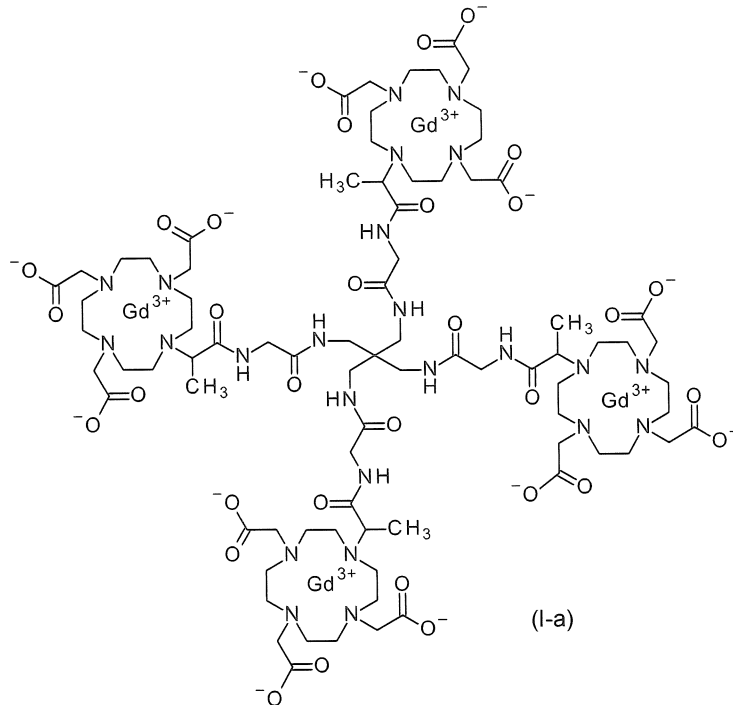
R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl,

mỗi R^3 và R^4 là nguyên tử hydro, và

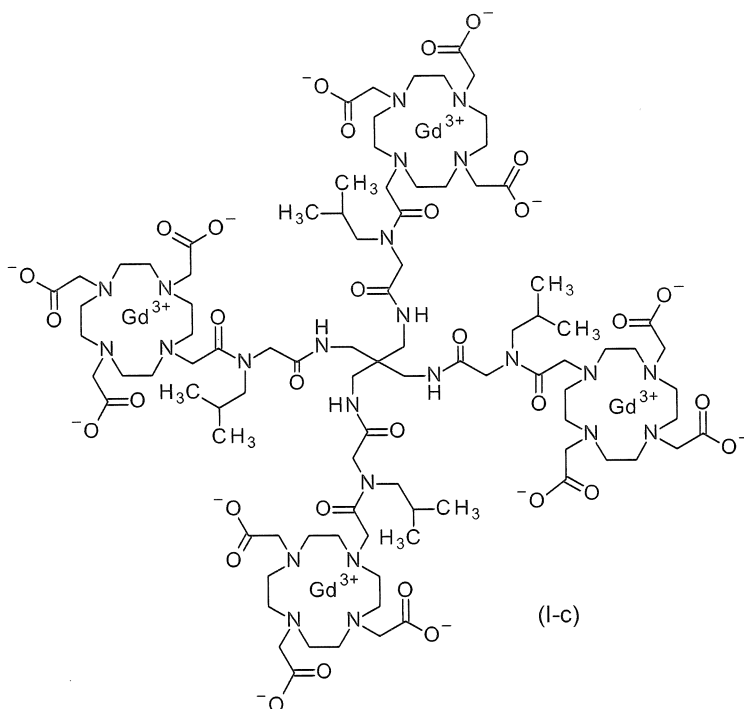
R^5 là nhóm được chọn từ:

methyl, ethyl, isopropyl, 2-methylpropyl, benzyl, xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 2-metoxyletyl, 2-etoxyletyl, và phenyl.

Theo phương án thứ ba của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) được chọn từ các chelat có công thức (I-a), (I-b), và (I-c) có các cấu trúc như sau:

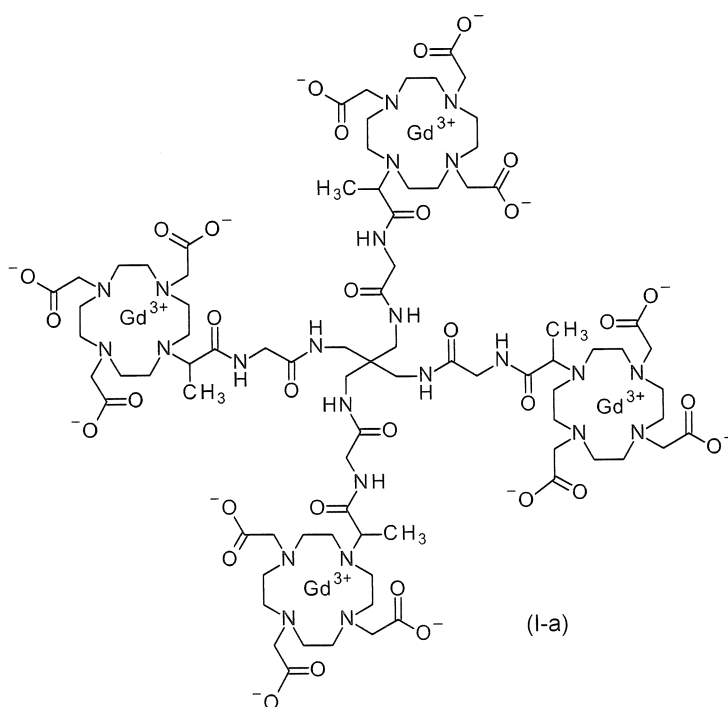


, và



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hồ biến hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ tư của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) có công thức (I-a) như sau:

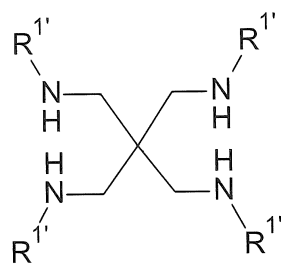


hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hổ biến hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ năm của khía cạnh thứ nhất, chế phẩm theo sáng chế có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd³⁺-DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Theo phương án thứ sáu của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, đặc trưng trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I) là phức chất giữa

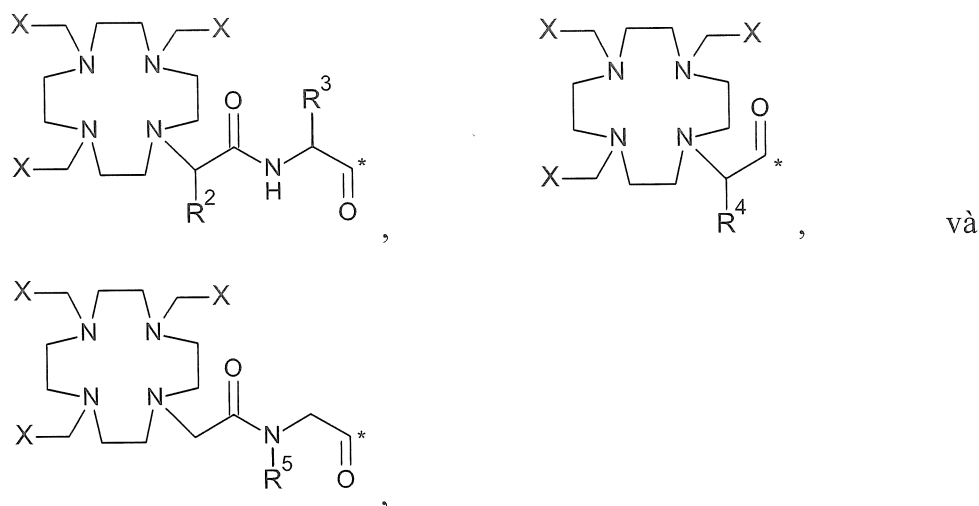
tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II):



(II) ,

trong đó

R¹ là nhóm được chọn từ:



trong nhóm này * biểu thị điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử,

R^2 , R^3 , và R^4 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, (C_1 - C_2 -alkoxy)-(C_2 - C_3 -alkyl)-, và phenyl, trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl này tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy,

R^5 là nhóm được chọn từ:

C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, (C_1 - C_2 -alkoxy)-(C_2 - C_3 -alkyl)-, và phenyl, trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl này tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

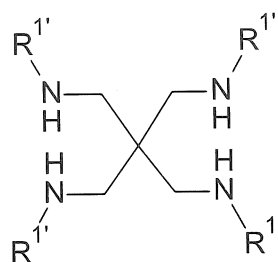
X là nhóm $C(=O)OH$ hoặc $C(=O)O^-$,

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hữ biến hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

và các ion của kim loại thuận từ M.

Theo phương án thứ bảy của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lòng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, đặc trưng trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I) là phức chất giữa

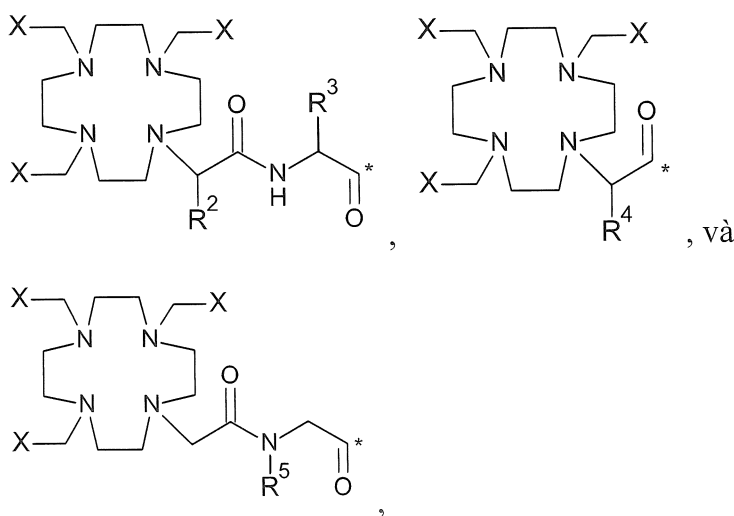
tetra-phôi tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II):



(II),

trong đó

$R^{1'}$ là nhóm được chọn từ:



trong nhóm này * biểu thị điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử,

R^2 , R^3 , và R^4 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, (C_1 - C_2 -alkoxy)-(C_2 - C_3 -alkyl)-, và phenyl, trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl này tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy,

R^5 là nhóm được chọn từ:

C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, (C_1 - C_2 -alkoxy)-(C_2 - C_3 -alkyl)-, và phenyl, trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl này tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

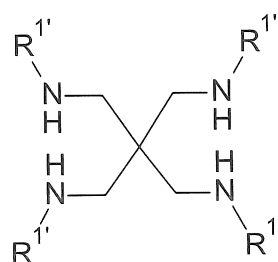
X là nhóm $C(=O)OH$ hoặc $C(=O)O^-$,

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hữ biến hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

và một, hai, hoặc ba ion của kim loại thuận từ M.

Theo phương án thứ tám của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, đặc trưng trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I) là phức chất giữa

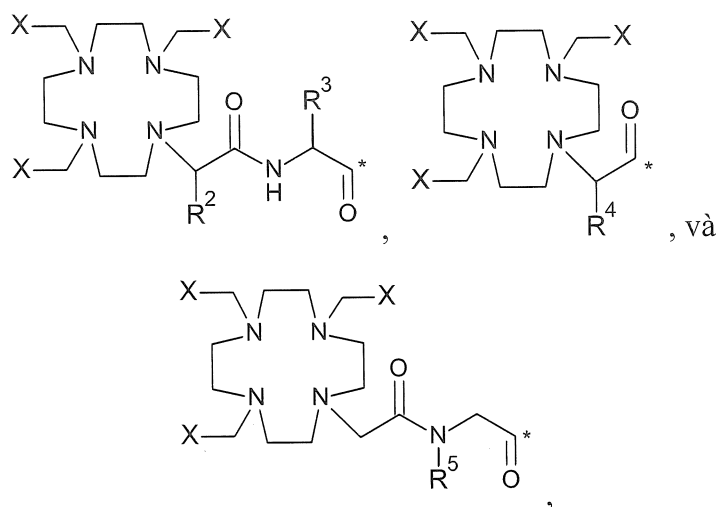
tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II):



(II) ,

trong đó

R¹' là nhóm được chọn từ:



trong nhóm này * biểu thị điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử,

R², R³, và R⁴ độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm được chọn từ:

C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, (C₁-C₂-alkoxy)-(C₂-C₃-alkyl)-, và phenyl, trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl này tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, và C₁-C₃-alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, và C₁-C₃-alkoxy,

R⁵ là nhóm được chọn từ:

C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, (C₁-C₂-alkoxy)-(C₂-C₃-alkyl)-, và phenyl,

trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl này tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, và C₁-C₃-alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, và C₁-C₃-alkoxy, và

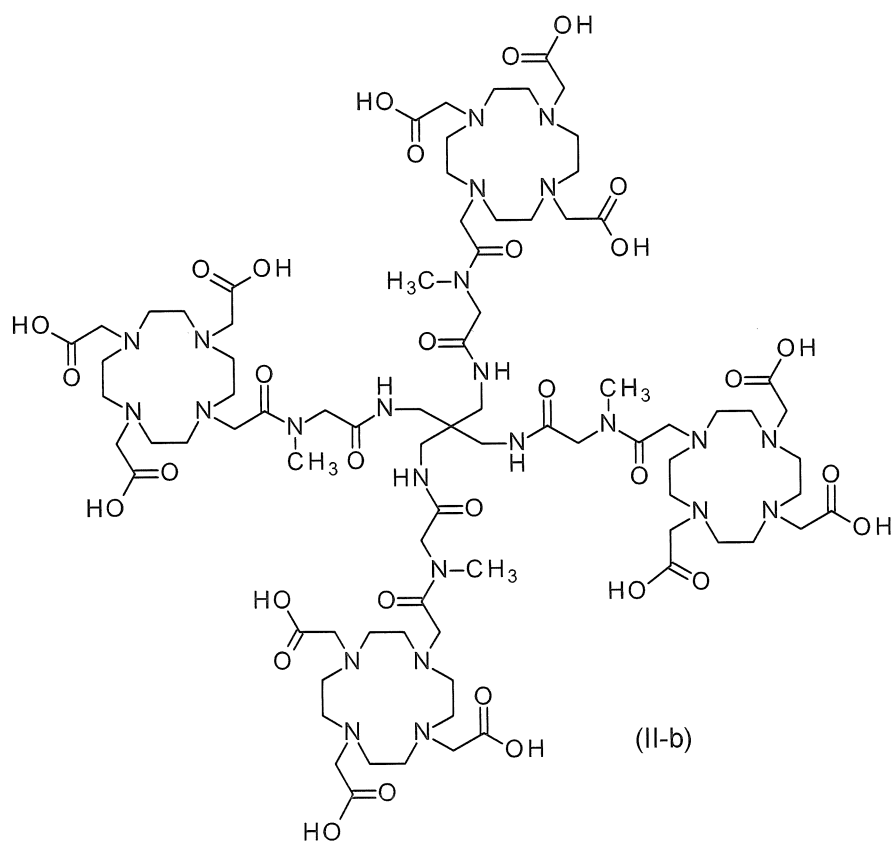
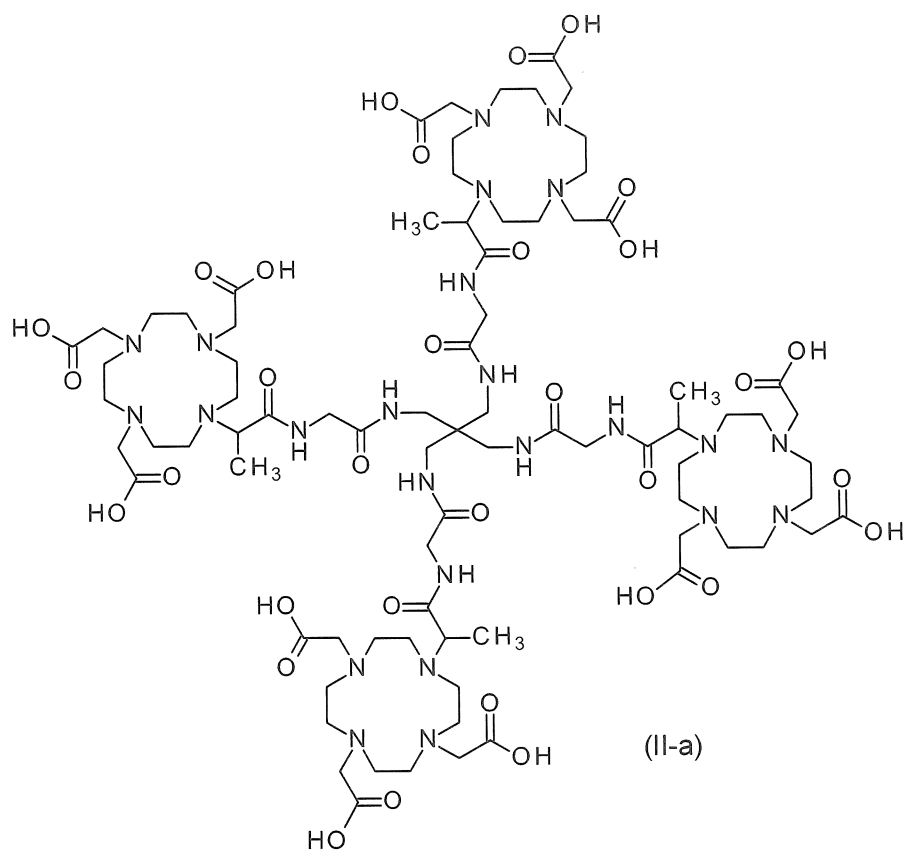
X là nhóm C(=O)OH hoặc C(=O)O⁻,

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hỗ biến hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

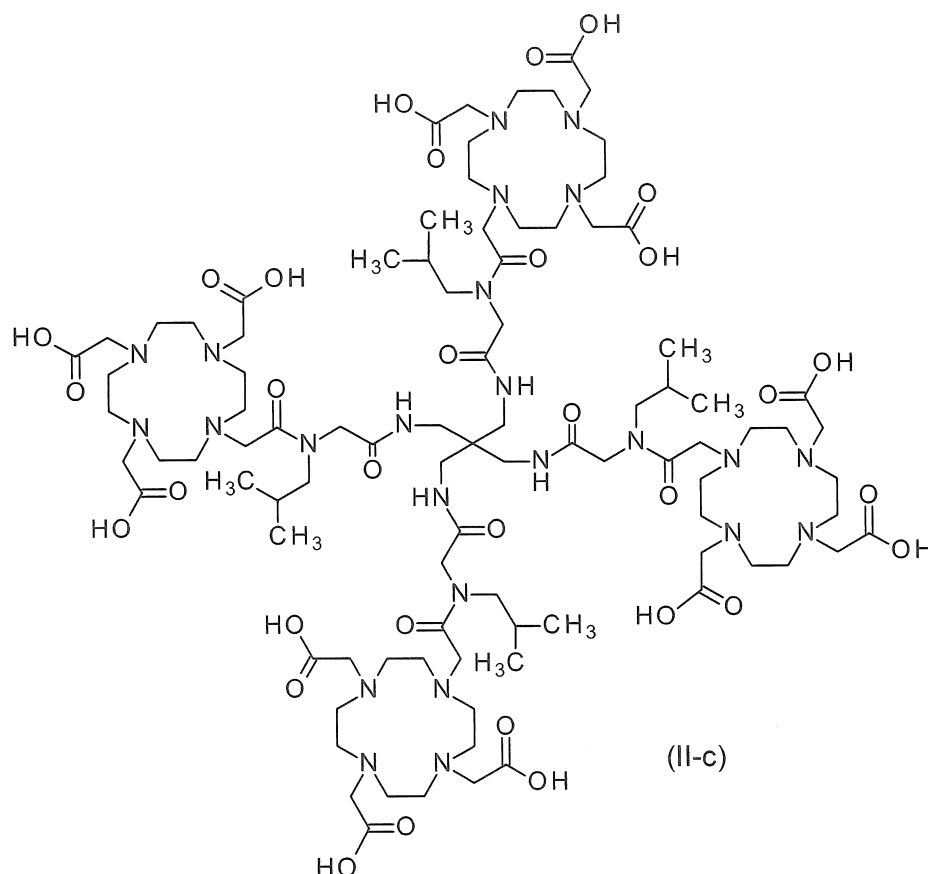
và một, hai hoặc ba ion Gd³⁺.

Theo phương án thứ chín của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I), như nêu trên, đặc trưng trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) được chọn từ phức chất giữa

tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-a), (II-b), hoặc (II-c) có các cấu trúc như sau:



, và



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hữ biến hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

và các ion của kim loại thuận từ M.

Ion kim loại thuận từ M được chọn từ các ion của kim loại thuận từ có số hiệu nguyên tử từ 24 đến 29, hoặc từ 59 đến 70, tức là, các ion crom (Cr), mangan (Mn), sắt (Fe), coban (Co), niken (Ni) hoặc đồng (Cu) hoặc các ion praseodymium (Pr), neodymium (Nd), promethium (Pm), samarium (Sm), europium (Eu), gadolini (Gd), terbium (Tb), dysprosium (Dy), holmium (Ho), erbium (Er), thulium (Tm) hoặc ytterbium (Yb). Danh sách các kim loại này được dự tính là bao gồm tất cả các trạng thái oxy hóa thông thường của ion kim loại mà thể hiện tính thuận từ, ví dụ, nếu kim loại là sắt thì các ion sắt II (Fe^{2+}) và sắt III (Fe^{3+}) cũng sẽ được bao gồm trong phạm vi này. Ion kim loại thuận từ M được chọn cụ thể là từ các ion mangan, sắt, và lanthanit, cụ thể hơn là được chọn từ các ion Mn^{2+} , Fe^{3+} , và Gd^{3+} và thậm chí cụ thể hơn là ion kim loại thuận từ M là Gd^{3+} .

Theo phương án thứ mười của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, trong đó ion kim loại thuận từ M được chọn từ các ion của kim loại thuận từ có số hiệu nguyên tử từ 24 đến 29 hoặc từ 59 đến 70.

Theo phương án thứ mười một của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, trong đó ion kim loại thuận từ M được chọn từ ion kim loại lanthanit.

Theo phương án thứ mười hai của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, trong đó ion kim loại thuận từ M được chọn từ các ion Mn^{2+} , Fe^{3+} , và Gd^{3+} và thậm chí cụ thể hơn là ion kim loại thuận từ M là ion Gd^{3+} .

Chế phẩm được lỏng theo sáng chế có thể chứa ngoài tetra chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, chelat được dẫn xuất từ M_3 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ M_2 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ M-DO3A tương ứng và tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A tương ứng có công thức chung (II), và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hỗn biến, hoặc các muối của chúng, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm được lỏng theo sáng chế có thể chứa ngoài tetra chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, một hoặc nhiều trong số chelat được dẫn xuất từ M_3 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ M_2 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ M-DO3A tương ứng và tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A tương ứng có công thức chung (II), và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hỗn biến, hoặc các muối của chúng, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ mười ba của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, chelat được dẫn xuất từ M_3 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ M_2 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ M-DO3A tương ứng và tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A tương ứng có công thức chung (II), và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hỗn biến, hoặc các muối của chúng, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ mười bốn của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, chelat được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ Gd -DO3A tương ứng và tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A tương ứng có công thức chung (II), và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hỗn biến, hoặc các muối của chúng, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ mười lăm của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, một hoặc nhiều trong số chelat được dẫn xuất từ M_3 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ M_2 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ M -DO3A tương ứng và tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A tương ứng có công thức chung (II), và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hỗn biến, hoặc các muối của chúng, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ mười sáu của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A có công thức chung (I), như nêu trên, một hoặc nhiều trong số chelat được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A tương ứng, chelat được dẫn xuất từ Gd -DO3A tương ứng và tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A tương ứng có công thức chung (II), và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hỗn biến, hoặc các muối của chúng, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ là các chế phẩm chứa các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A và còn bao gồm các chelat giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) và lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ, chẳng hạn như một, hai hoặc ba ion kim loại thuận từ, và/hoặc chứa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II), hoặc các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án khác nhau, tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A chứa lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ có thể bao gồm các lượng dưới hệ số tỷ lệ của một hoặc nhiều ion kim loại liên kết yếu. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ion kim loại liên kết yếu” bao gồm các ion kim loại của kim loại kiềm, kim loại kiềm thổ, và kim loại chuyển tiếp mà có ái lực liên kết đối với tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A nhỏ hơn ái lực liên kết của tetra-

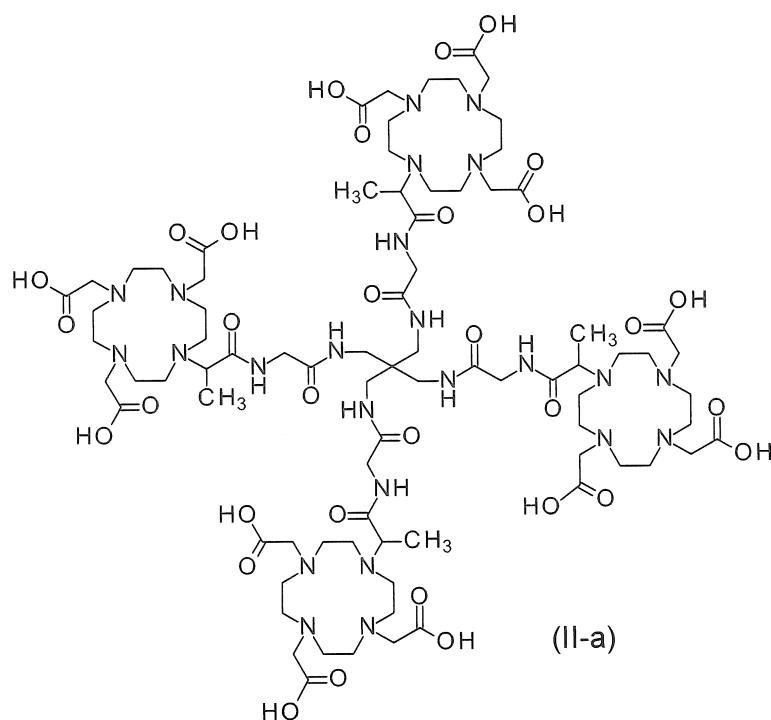
chelate được dẫn xuất từ DO3A và ion kim loại lanthanit. Theo các phương án khác nhau, các ion kim loại liên kết yếu có thể bao gồm các ion lithi, canxi, natri, kẽm, kali, hoặc magie. Theo các phương án khác nhau, các tetra-chelate được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ có thể chứa từ 3,95 đến 3,9996 mol ion kim loại thuận từ trên 1,000 mol tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II). Điều này dẫn đến khả năng làm sạch kim loại thuận từ từ 0,01 đến 1,25% mol/mol (tính theo tổng nồng độ của kim loại thuận từ).

Không dự tính bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, tin rằng các chelate dưới hệ số tỷ lệ, có các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ mà được chứa trong các tetra-chelate được dẫn xuất từ DO3A, có thể tác động như là các chất làm sạch mà sẽ liên kết với ion kim loại thuận từ bất kỳ mà có thể được khử phức hoặc được giải phóng ra khỏi tetra-chelate được dẫn xuất từ DO3A bằng cách liên kết với ion kim loại thuận từ được giải phóng trong phản ứng trao đổi kim loại với ion kim loại liên kết yếu ở vị trí phối kết hoặc bằng cách liên kết ion kim loại thuận từ ở vị trí phối kết không kim loại, nhờ đó loại bỏ ion kim loại thuận từ tự do ra khỏi dung dịch. Theo các phương án khác nhau, các chế phẩm được chứa các tetra-chelate được dẫn xuất từ DO3A và các tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ có thể có nồng độ của các tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1,25% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), ví dụ nằm trong khoảng từ 0,02% đến 1% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 0,025% đến 0,5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), tỷ phần này là liên quan đến tổng nồng độ của ion kim loại thuận từ trong chế phẩm.

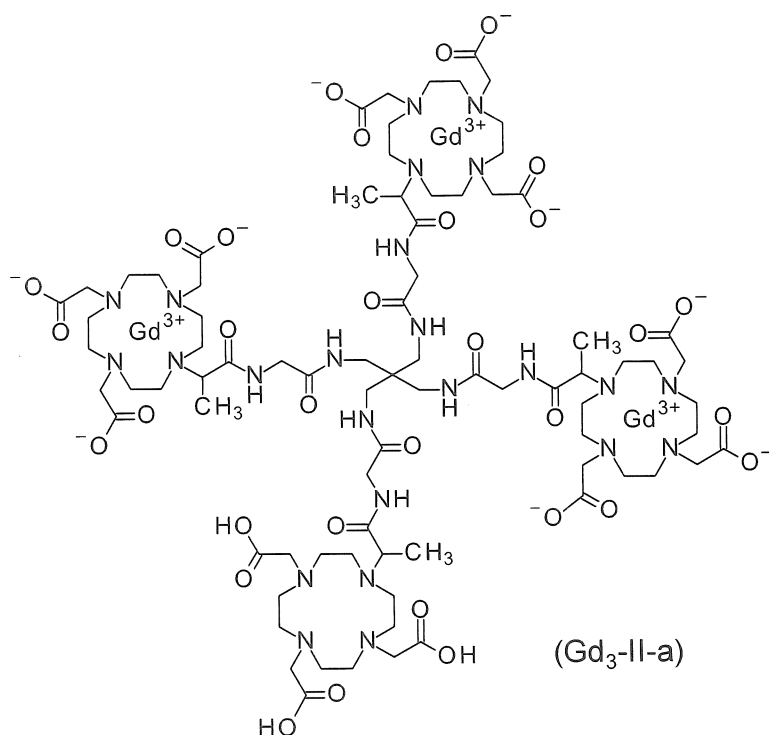
Theo các phương án cụ thể, các tetra-chelate được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion kim loại thuận từ có thể chứa ion gadolini (Gd^{3+}) thuận từ dưới hệ số tỷ lệ, như các tetra-chelate được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini thuận từ. Theo các phương án này, chế phẩm được chứa tetra-chelate được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A còn chứa các chelate giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) và một, hai hoặc ba ion Gd^{3+} , và/hoặc chứa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (II) làm phối tử tự do, hoặc các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án khác nhau, tetra-phối tử được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A chứa lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini thuận từ và/hoặc

tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A tự do có thể chứa lần lượt lượng dưới hệ số tỷ lệ lượng hoặc lượng hệ số tỷ lệ lượng của một hoặc nhiều ion kim loại liên kết yếu được liên kết ở các vị trí phối kết không có gadolini.

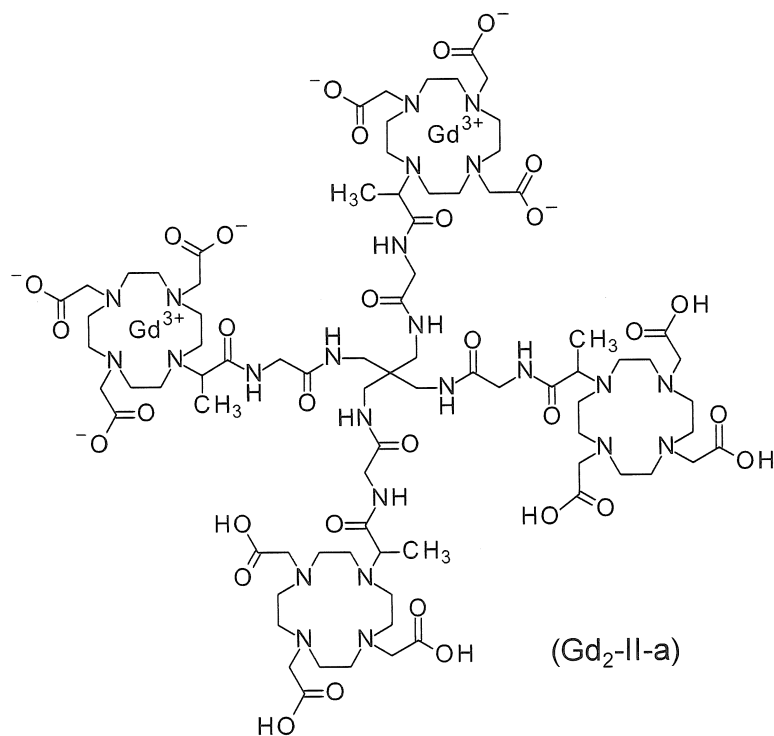
Cụ thể hơn là, chelat dưới hệ số tỷ lệ lượng giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-a),



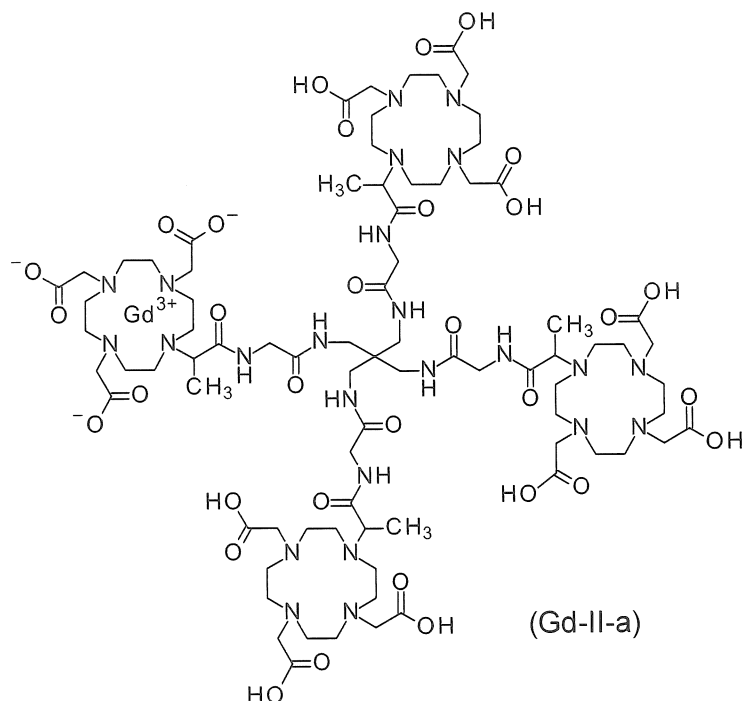
và ba ion Gd^{3+} là chelat được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd_3 -II-a),



chelate dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-a) và hai ion Gd^{3+} là chelat được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd_2 -II-a),

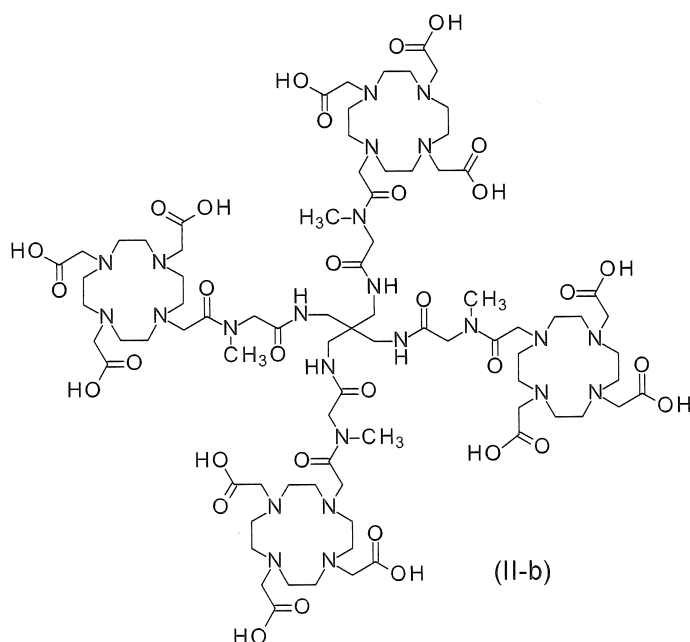


và chelat dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-a) và một ion Gd^{3+} là chelat được dẫn xuất từ Gd -DO3A có công thức (Gd -II-a),

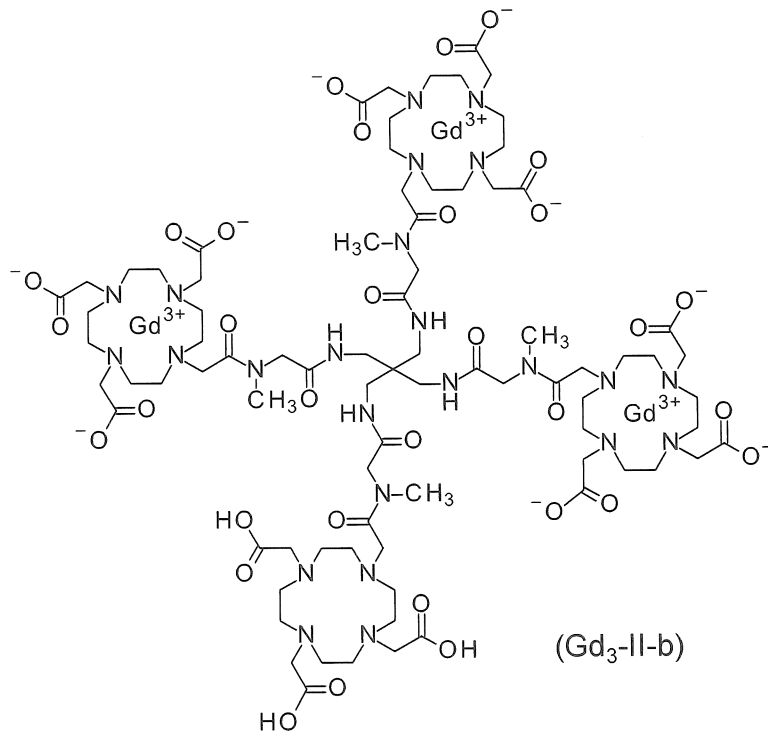


Theo các phương án cụ thể, các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini (Gd^{3+}) là chelat được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd₃-II-a), chelat được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd₂-II-a), chelat được dẫn xuất từ Gd -DO3A có công thức (Gd-II-a), hoặc tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-a), hoặc các hỗn hợp của chúng.

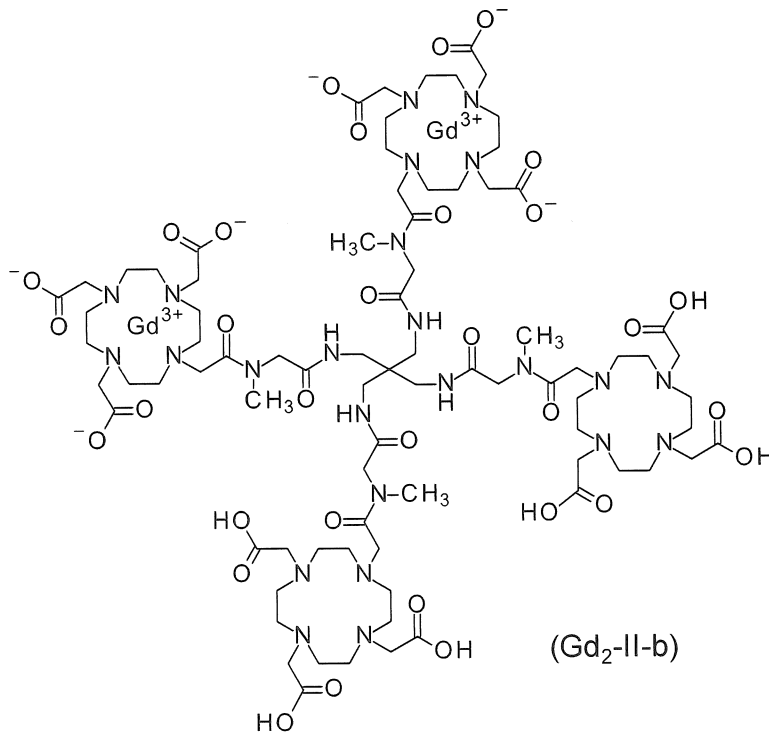
Đặc biệt hơn, chelat dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-b),



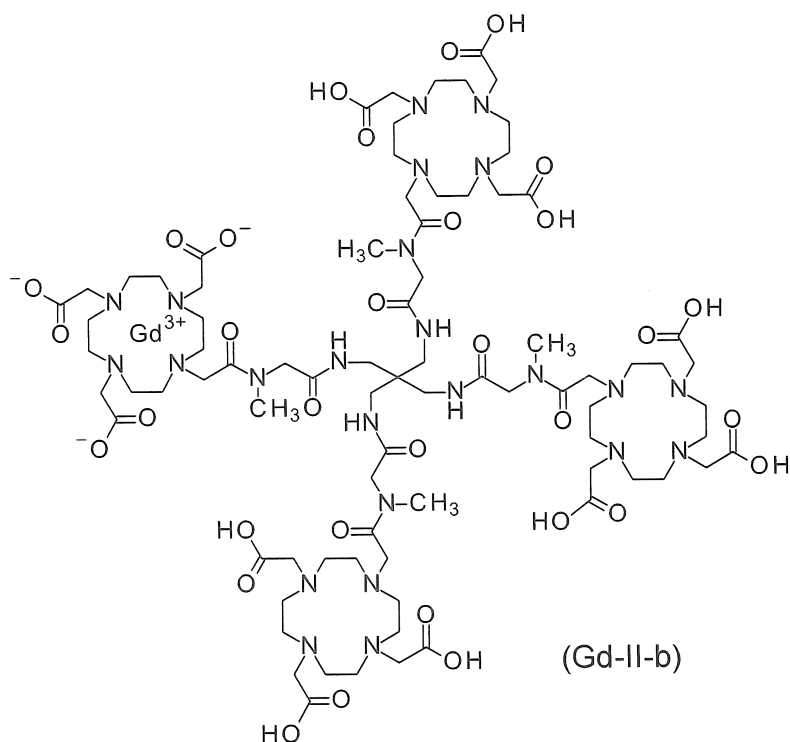
và ba ion Gd^{3+} là chelat được dẫn xuất từ $\text{Gd}_3\text{-DO3A}$ có công thức ($\text{Gd}_3\text{-II-b}$),



chelate dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-b) và hai ion Gd^{3+} là chelat được dẫn xuất từ $\text{Gd}_2\text{-DO3A}$ có công thức ($\text{Gd}_2\text{-II-b}$),

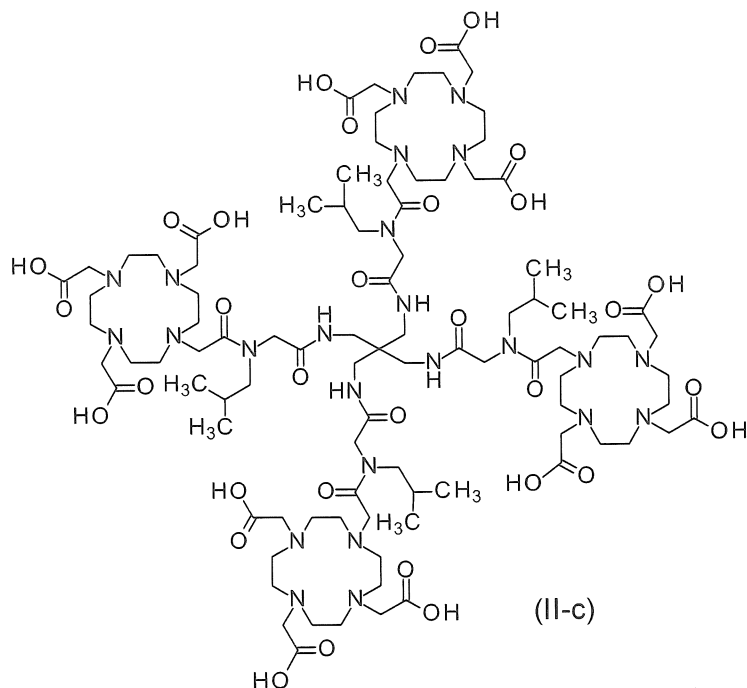


và chelat dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-b) và một ion Gd^{3+} là chelat được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-b),

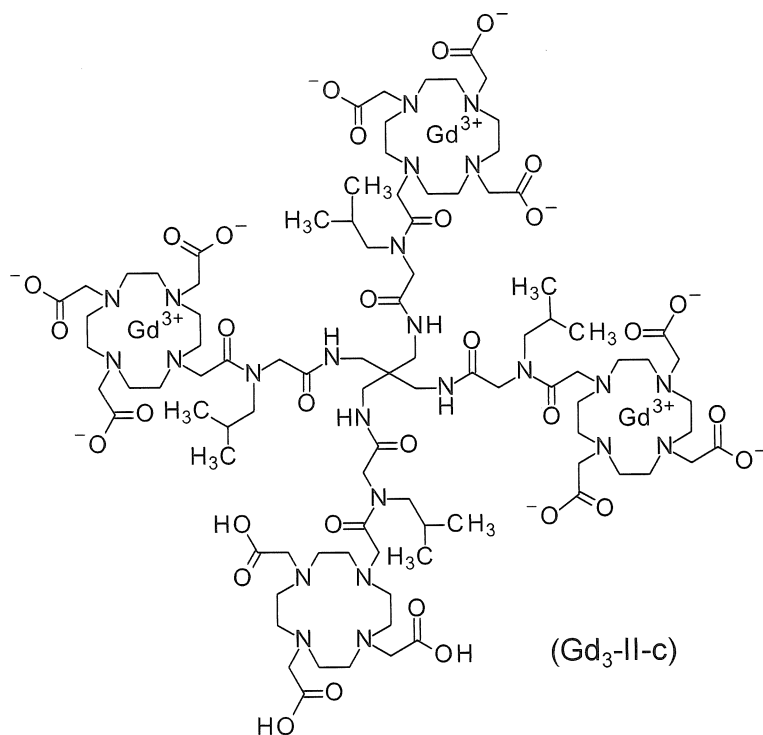


Theo các phương án cụ thể, các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini (Gd^{3+}) là chelat được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd₃-II-b), chelat được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd₂-II-b), chelat được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-b), hoặc tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-b), hoặc các hỗn hợp của chúng.

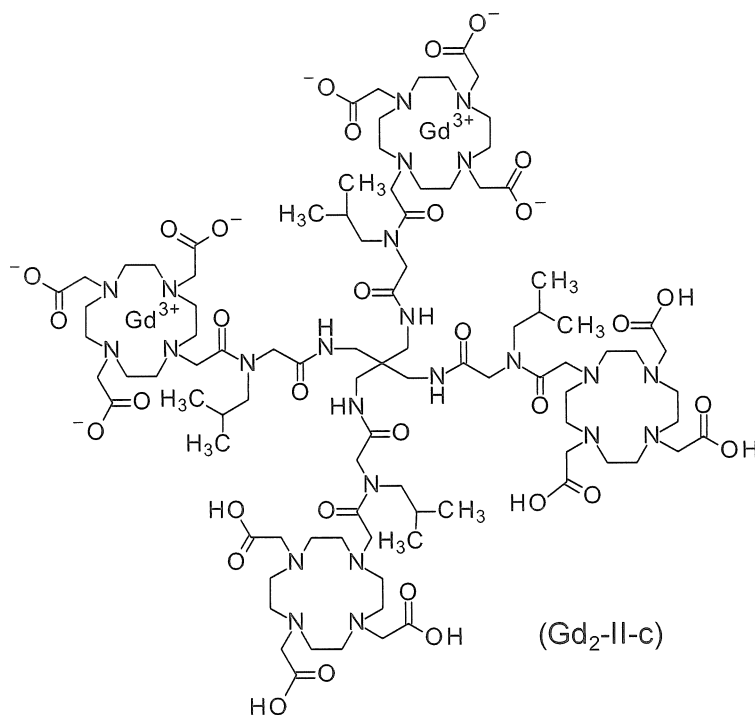
Đặc biệt hơn là, chelat dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-c),



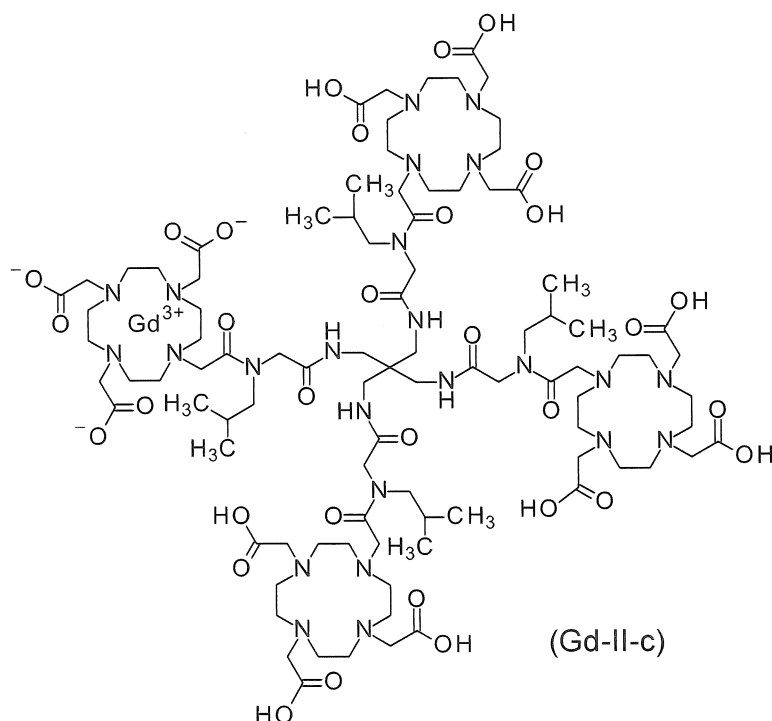
và ba ion Gd^{3+} là chelat được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd_3 -II-c),



chelate dưới hệ số tỷ lệ giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-c) và hai ion Gd^{3+} là chelat được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd_2 -II-c),



và chelat dưới hệ số tỷ lệ lượng giữa tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-c) và một ion Gd^{3+} là chelat được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-c),



Theo các phương án cụ thể, các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lệ lượng của các ion gadolini (Gd^{3+}) là chelat được dẫn xuất từ Gd₃-DO3A có công thức (Gd₃-II-c), chelat được dẫn xuất từ Gd₂-DO3A có công thức (Gd₂-II-c),

chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-c), hoặc tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-c), hoặc các hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm theo sáng chế có độ ổn định theo thời gian đến mức mà nồng độ của các ion kim loại thuận từ tự do duy trì chủ yếu là bằng không (dưới giới hạn phát hiện của các phương pháp phân tích nhạy). Theo các phương án khác nhau, nồng độ của các ion kim loại thuận từ M tự do duy trì nhỏ hơn hoặc bằng 2 ppm (khối lượng/thể tích), tức là nằm trong khoảng từ 0 đến 2 ppm (khối lượng/thể tích) (gồm cả giá trị đầu mút), trong khoảng thời gian ít nhất là 6 tháng, ở 25°C và 40°C. Điều kiện bảo quản gia tăng (6 tháng ở 40°C) được xem là điều kiện thích hợp đối với các điều kiện áp lực gia tăng đối với các chế phẩm được tương phản.

Theo phương án thứ mười bảy của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, đặc trưng trong đó nó có nồng độ ion kim loại thuận từ M tự do là nhỏ hơn hoặc bằng 5 ppm (khối lượng/thể tích), tức là nằm trong khoảng từ 0 đến 5 ppm (khối lượng/thể tích) (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nhỏ hơn hoặc bằng 2 ppm (khối lượng/thể tích), tức là nằm trong khoảng từ 0 đến 2 ppm (khối lượng/thể tích) (gồm cả giá trị đầu mút), và cụ thể hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 ppm (khối lượng/thể tích), tức là nằm trong khoảng từ 0 đến 0,5 ppm (khối lượng/thể tích) (gồm cả giá trị đầu mút).

Theo phương án thứ mười tám của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, đặc trưng trong đó nó bao gồm ít nhất một hợp chất có thể tạo thành chelat với ion kim loại thuận từ M tự do được chứa trong chế phẩm có công thức (I). Các hợp chất như vậy, còn được gọi là “các hợp chất làm sạch kim loại” được mô tả chi tiết ở đây. Theo các phương án khác nhau, hợp chất có khả năng tạo thành chelat với ion kim loại thuận từ M tự do có thể có nồng độ trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), được đo dưới dạng tỷ phần so với tổng nồng độ ion kim loại thuận từ, như Gd^{3+} trong chế phẩm.

Theo phương án thứ mười chín của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, đặc trưng trong đó nó chứa một hoặc nhiều các hợp chất có khả năng tạo thành phức chất với ion kim loại thuận từ M tự do, các hợp chất này có

thể được chọn từ Ca-BT-DO3A (Calcobutrol), Ca-DOTA, Ca-HP-DO3A và Ca-DTPA hoặc từ các phối tử chelat hóa tự do tương ứng, hoặc các muối của chúng với các kim loại kiềm, các kim loại kiềm thổ, các kim loại chuyển tiếp liên kết yếu, hoặc các bazo vô cơ.

Theo phương án thứ hai mươi của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, đặc trưng trong đó nó chứa hợp chất có khả năng tạo thành phức chất với ion kim loại thuận từ M tự do, hợp chất này là Ca-BT-DO3A (Calcobutrol).

Theo phương án thứ hai mươi một của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, đặc trưng trong đó nó chứa hợp chất có khả năng tạo thành chelat với ion kim loại thuận từ M tự do, hợp chất này là Ca-BT-DO3A (Calcobutrol), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), được đo dưới dạng tỷ phần so với tổng nồng độ ion kim loại thuận từ, như nồng độ Gd^{3+} trong chế phẩm.

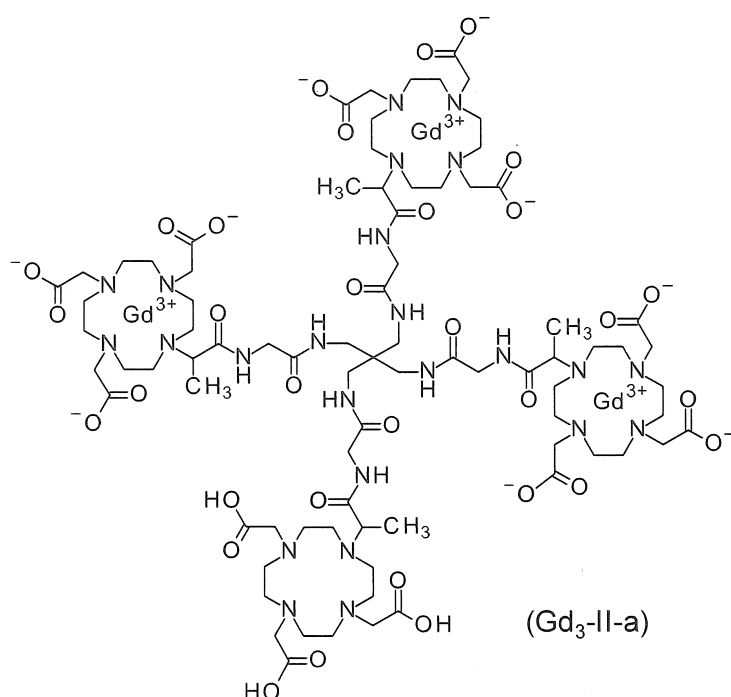
Theo phương án thứ hai mươi hai của khía cạnh thứ nhất, tỷ phần của Ca-BT-DO3A là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), ví dụ nằm trong khoảng từ 0,002% đến 1% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), tỷ phần này được so với tổng nồng độ ion kim loại thuận từ, như Gd^{3+} , trong chế phẩm đã nêu.

Theo phương án thứ hai mươi ba của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, đặc trưng trong đó chế phẩm này chứa các hợp chất có khả năng tạo thành các phức với ion kim loại thuận từ M tự do, các hợp chất này là các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lượng của các ion kim loại thuận từ, như được định nghĩa trên đây, hoặc các muối của chúng với các ion Ca^{2+} , ion Na^+ , ion Zn^{2+} , ion Mg^{2+} , và/hoặc ion meglumin.

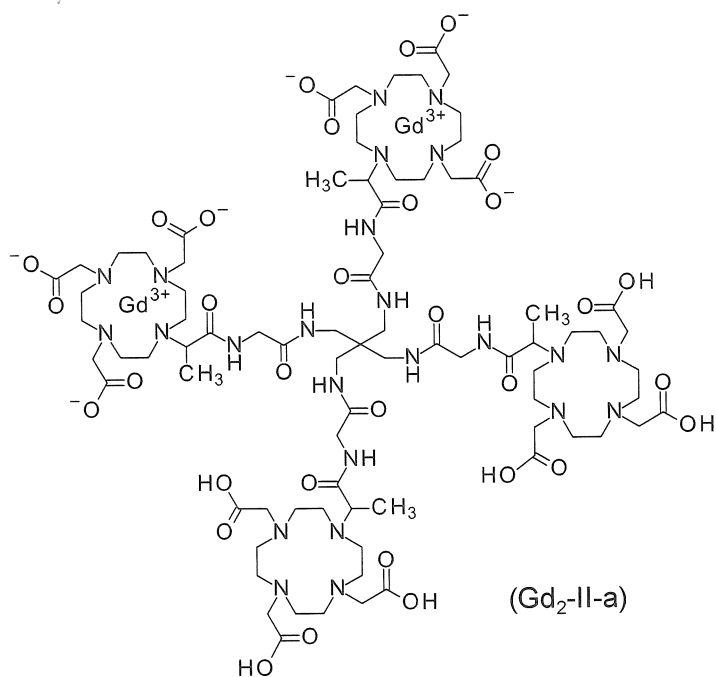
Theo phương án thứ hai mươi tư của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, đặc trưng trong đó chế phẩm này chứa các hợp chất có khả năng tạo thành các phức với ion kim loại thuận từ M tự do, các hợp chất này là các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lượng của các ion Gd^{3+} , như được định nghĩa trên đây, hoặc các muối của chúng với các ion Ca^{2+} , các ion Na^+ , các ion Zn^{2+} , các ion Mg^{2+} và/hoặc các ion meglumin.

Theo phương án thứ hai mươi lăm của khía cạnh thứ nhất, tỷ phần của các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lượng của các ion Gd^{3+} là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút) [với sự tham chiếu đến tổng nồng độ mol Gd].

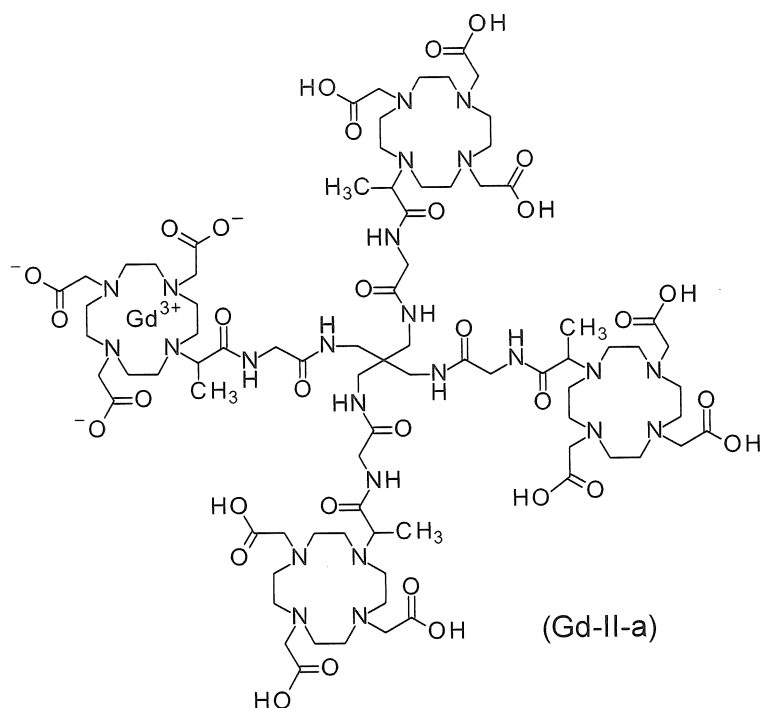
Theo phương án thứ hai mươi sáu của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, đặc trưng trong đó nó chứa các hợp chất có khả năng tạo thành chelat với ion kim loại thuận từ M tự do, các hợp chất này là các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lượng của các ion Gd^{3+} , mà được chọn từ chelat được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd_3 -II-a),



chelate được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd_2 -II-a),

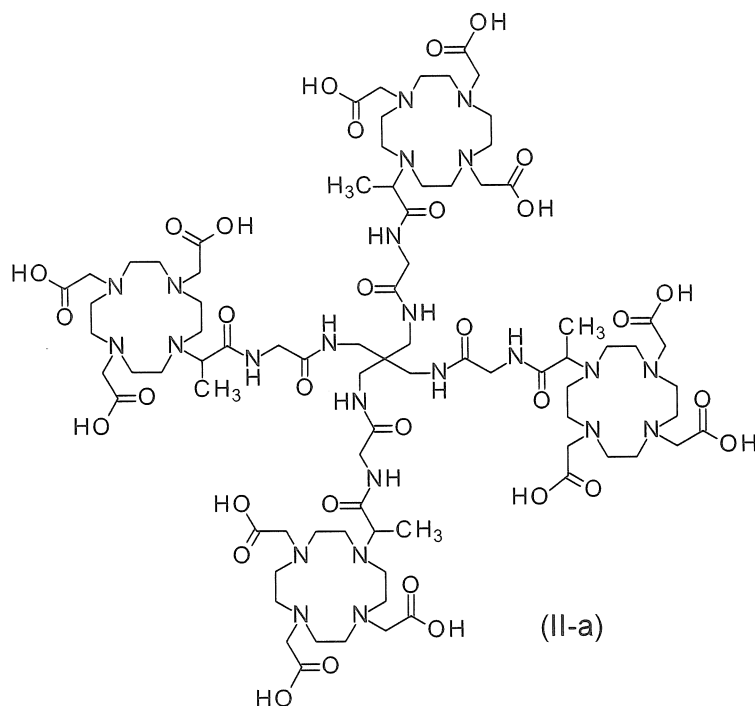


chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-a),



và

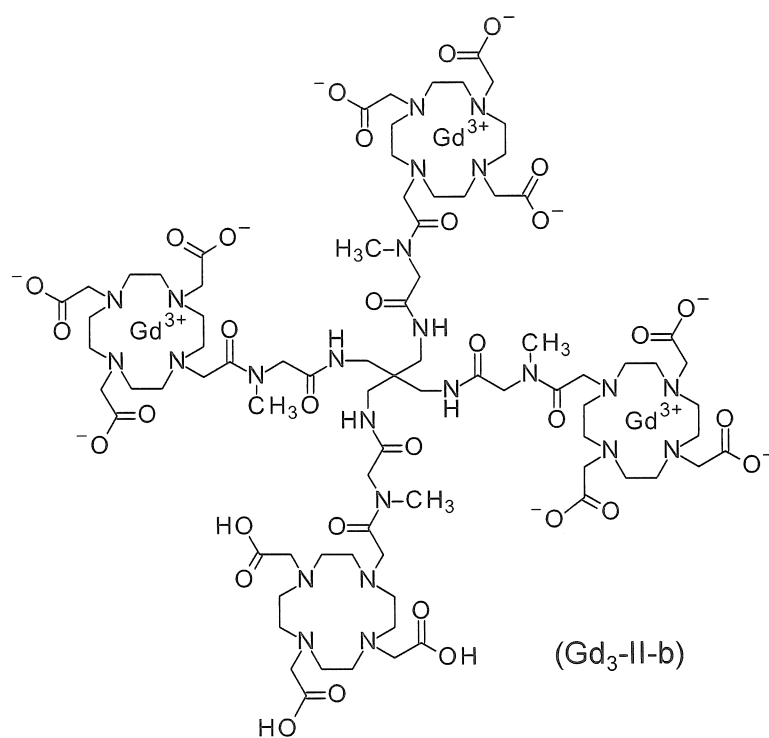
tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-a),



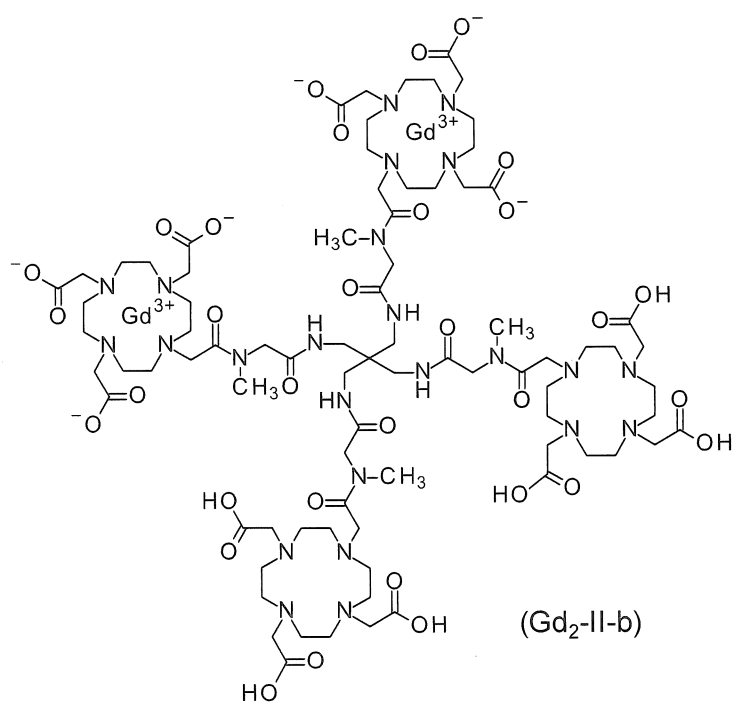
hoặc các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hỗn biến hoặc các muối của chúng, hoặc các hỗn hợp của chúng,

tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1,25 %mol [với sự tham chiếu đến tổng nồng độ mol Gd].

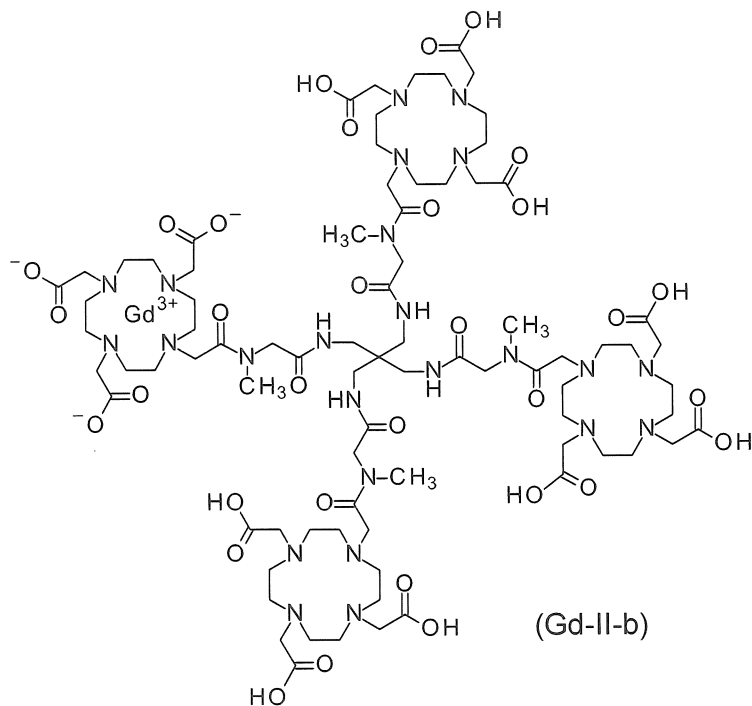
Theo phương án thứ hai mươi bảy của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lòng, như nêu trên, đặc trưng trong đó nó chứa các hợp chất có khả năng tạo thành chelat với ion kim loại thuận từ M tự do, các hợp chất này là các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lệ lượng của các ion Gd^{3+} , mà được chọn từ chelat được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd_3 -II-b),



chelate được dẫn xuất từ Gd₂-DO3A có công thức (Gd₂-II-b),

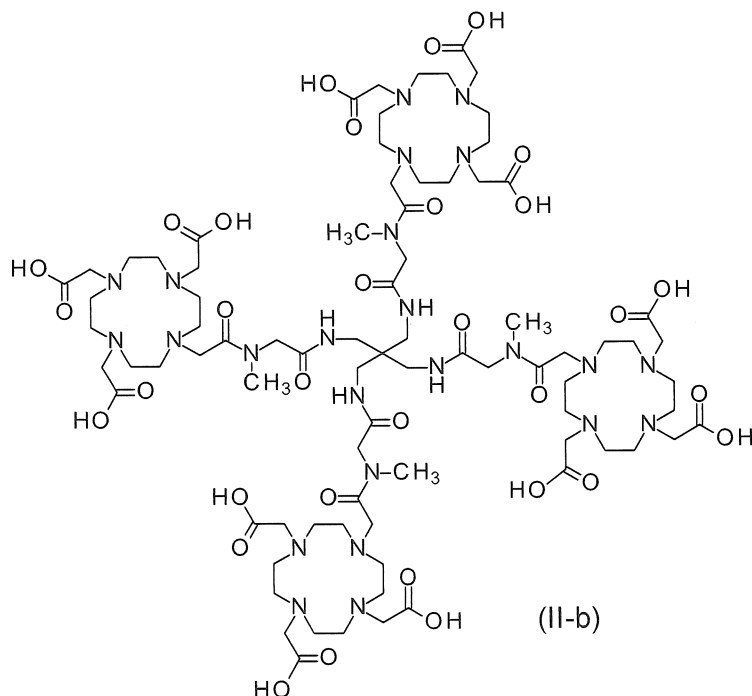


chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-b),



và

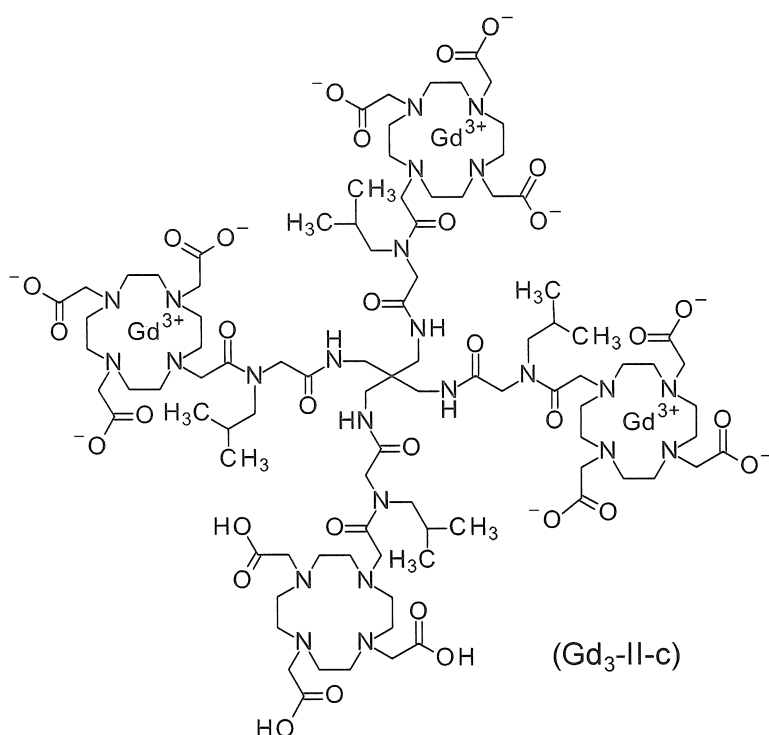
tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-b),



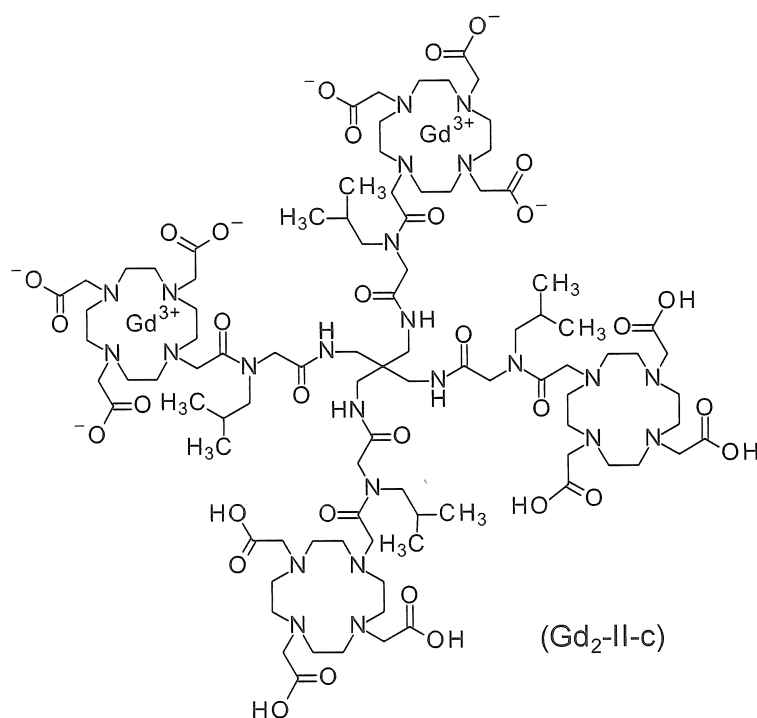
hoặc các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hỗn hợp hoặc các muối của chúng, hoặc các hỗn hợp của chúng,

tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1,25 %mol [với sự tham chiếu đến tổng nồng độ mol Gd].

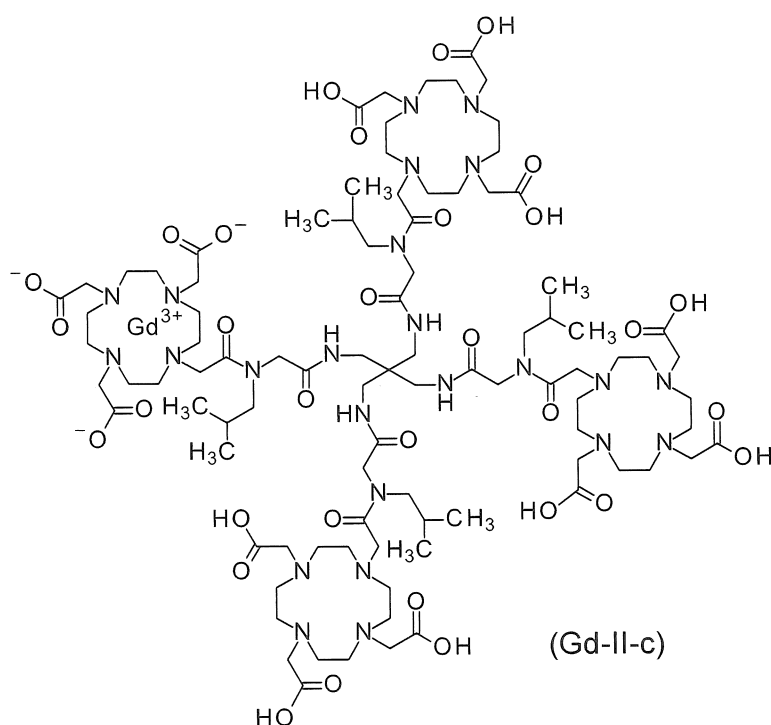
Theo phương án thứ hai mươi tám của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng, như nêu trên, đặc trưng trong đó nó chứa các hợp chất có khả năng tạo thành chelat với ion kim loại thuận từ M tự do, các hợp chất này là các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion Gd^{3+} , mà được chọn từ chelat được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd_3 -II-c),



chelate được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd_2 -II-c),

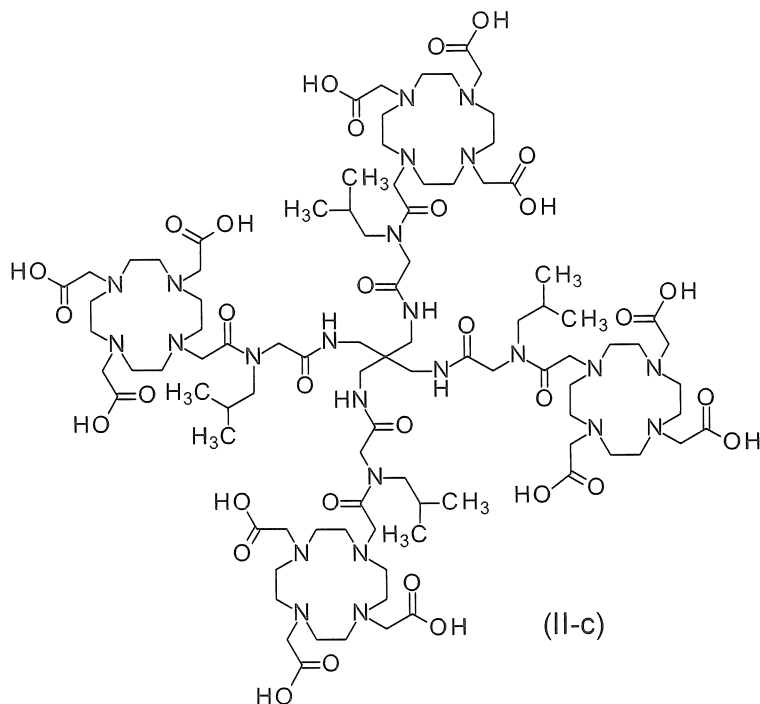


chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-c),



và

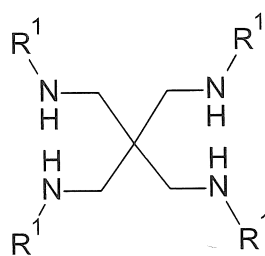
tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-c),



hoặc các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hỗ biến hoặc các muối của chúng, hoặc các hỗn hợp của chúng,

tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1,25 %mol [với sự tham chiếu đến tổng nồng độ mol Gd].

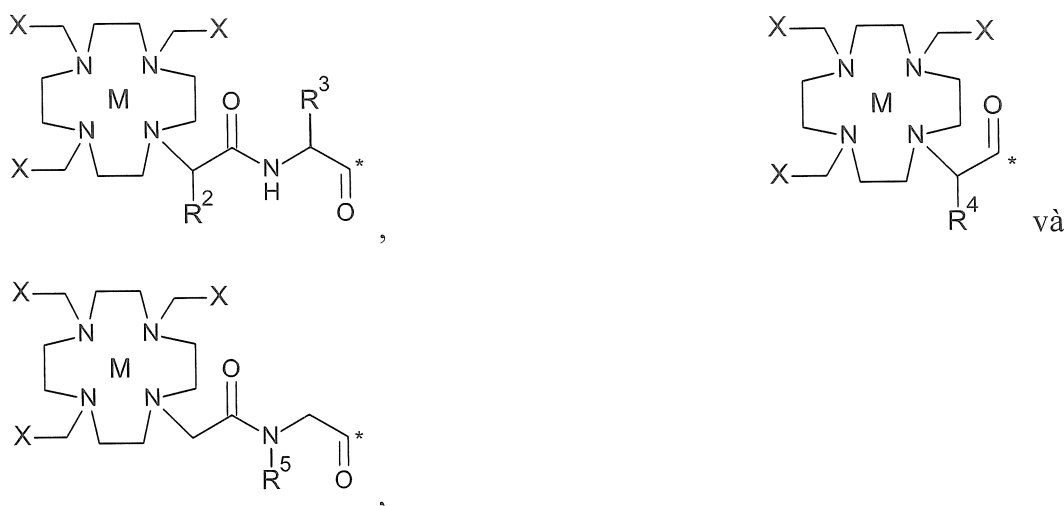
Theo phương án thứ hai mươi chín của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I):



(I),

trong đó

R¹ là nhóm được chọn từ:



trong nhóm này * biểu thị điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử,

R^2 , R^3 , và R^4 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, (C_1 - C_2 -alkoxy)-(C_2 - C_3 -alkyl)-, và phenyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl này tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy,

R^5 là nhóm được chọn từ:

C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, (C_1 - C_2 -alkoxy)-(C_2 - C_3 -alkyl)-, và phenyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl này tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy,

X là nhóm $C(=O)O^-$, và

M là ion của kim loại thuận từ, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hổ biến, muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

chế phẩm này còn chứa

chelate dưới hệ số tỷ lệ, như được mô tả ở đây, với tỷ phần nồng độ từ 0,01 đến 1,25 %mol [với sự tham chiếu đến tổng nồng độ mol của kim loại thuận từ], trong đó chelat dưới hệ số tỷ lệ được chọn từ một hoặc nhiều trong số chelat được dẫn xuất từ M₃-DO3A, chelat được dẫn xuất từ M₂-DO3A, chelat được dẫn xuất từ M-DO3A, và tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A, hoặc các hỗn hợp của chúng hoặc các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hổ biến, các muối của chúng, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng,

trong đó một, hai hoặc ba phối tử DO3A của chelat dưới hệ số tỷ lệ này, mà không được tạo phức với các ion của kim loại thuận từ, và bốn phối tử DO3A của tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A, có thể có mặt dưới dạng các phức chất hoặc các muối với các ion Ca²⁺, ion Na⁺, ion Zn²⁺, ion Mg²⁺, hoặc ion meglumin hoặc dưới dạng các axit carboxylic tự do,

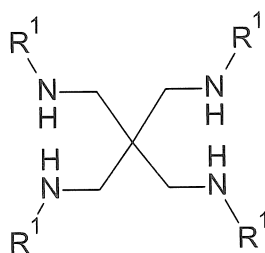
dung môi được dùng, và

tùy ý chứa chất đệm,

trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I) có nồng độ trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 1 mmol ion kim loại thuận từ/L đến 1000 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol ion kim

loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút).

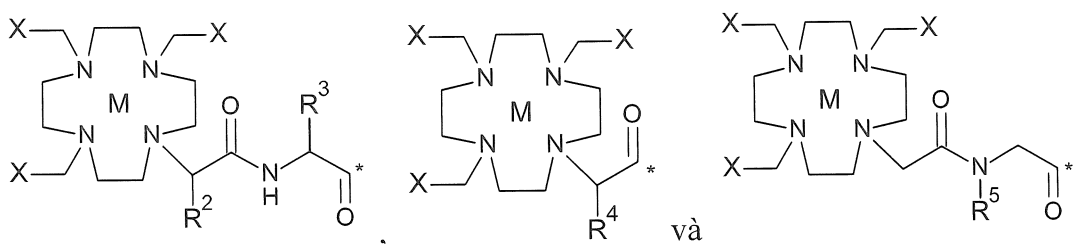
Theo phương án thứ ba mươi của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I):



(I),

trong đó

R¹ là nhóm được chọn từ:



trong nhóm này * biểu thị điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử,

R², R³, và R⁴ độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm được chọn từ:

C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, (C₁-C₂-alkoxy)-(C₂-C₃-alkyl)-, và phenyl,

trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl này tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, và C₁-C₃-alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, và C₁-C₃-alkoxy,

R⁵ là nhóm được chọn từ:

C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, (C₁-C₂-alkoxy)-(C₂-C₃-alkyl)-, và phenyl,

trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl này tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, và C₁-C₃-alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl nêu trên tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm được chọn từ:

C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, và C₁-C₃-alkoxy,

X là nhóm C(=O)O⁻, và

mỗi M là ion Gd³⁺,

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hồ biến, muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

chế phẩm này còn chứa

chelate dưới hệ số tỷ lệ, như được mô tả ở đây, với tỷ phần nồng độ từ 0,01 đến 1,25 %mol [với sự tham chiếu đến tổng nồng độ mol Gd], trong đó chelate dưới hệ số tỷ lệ này được chọn từ một hoặc nhiều trong số chelate được dẫn xuất từ Gd₃-DO3A, chelate được dẫn xuất từ Gd₂-DO3A, chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A, và tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A, hoặc các hỗn hợp của chúng hoặc các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hồ biến, các muối của chúng, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng,

trong đó một, hai hoặc ba phối tử DO3A của các chelate dưới hệ số tỷ lệ này, mà không được tạo phức với các ion Gd³⁺, và bốn phối tử DO3A của tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A, có thể có mặt dưới dạng các phức chất hoặc các muối với các ion Ca²⁺, ion Na⁺, ion Zn²⁺, ion Mg²⁺, hoặc ion meglumin hoặc dưới dạng các axit carboxylic tự do,

dung môi được dùng, và

tùy ý chứa chất đệm,

trong đó tetra-chelate được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I) có nồng độ trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 1 mmol Gd³⁺/L đến 1000 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị

đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Cụ thể là do sự liên kết của kim loại thuận từ tự do bởi BT-DO3A (Butrol) hoặc phối tử tự do bất kỳ khác như DOTA (axit 1,4,7,10-tetraazaxyclododecan tetraaxetic), DTPA (axit diethylentriamin pentaaxetic), và HP-DO3A (axit 2-hydroxypropyl-1,4,7,10-tetraazaxyclododecan triaxetic), theo các phương án nhất định, chế phẩm mà là đối tượng của một hoặc nhiều trong số các phương án khác nhau theo sáng chế, có thể còn chứa phức chất giữa BT-DO3A hoặc phối tử tự do bất kỳ khác và kim loại liên kết yếu, tùy ý bao gồm meglumin hoặc tác nhân cation khác, cụ thể là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), tỷ phần này là liên quan đến tổng nồng độ ion kim loại thuận từ, như nồng độ Gd^{3+} , trong chế phẩm này. Cụ thể là, phức chất giữa BT-DO3A hoặc phối tử tự do bất kỳ khác và ion kim loại thuận từ là chelat kim loại thuận từ. Bản chất của kim loại được chelat hóa bởi BT-DO3A hoặc phối tử tự do bất kỳ khác chủ yếu là giống như bản chất của kim loại thuận từ được chelat hóa bởi phối tử chelat hóa của phức chất có công thức (I). Tuy nhiên, chế phẩm theo các phương án khác nhau của sáng chế cũng có thể bao gồm tỷ phần nhỏ của BT-DO3A tự do và/hoặc phức chất giữa BT-DO3A và kim loại khác với kim loại được chelat hóa bởi phối tử chelat hóa của phức chất có công thức (I). Do đó, chế phẩm này có thể còn chứa phức chất giữa BT-DO3A và ion của kim loại bất kỳ mà có thể được chiết ra từ đồ chứa, ví dụ, từ bề mặt của thủy tinh, nhựa, hoặc phản ứng kim loại hoặc đồ chứa bảo quản, trong đó chế phẩm được điều chế và/hoặc dự trữ, ví dụ, ion sắt, đồng, và/hoặc magie.

Các chế phẩm được lòng chứa các tetra chelat được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A có công thức chung (I), như được định nghĩa trên đây, biểu thị độ giãn cao, độ giãn này là số đo hiệu quả trong quy trình chụp MRI, và hiệu quả khối lượng được cải thiện (chi phí sản xuất). Theo các phương án khác nhau, các chế phẩm có thể thể hiện giá trị độ giãn

đối với r_1 nằm trong khoảng từ 10 đến 14 L mmol⁻¹ s⁻¹ Gd⁻¹ (ở 1,41 T, huyết tương người). Các độ giãn quan sát được có thể cao hơn từ 2 đến 3 lần so với các độ giãn của các chế phẩm chứa các chất tương phản MRI thông thường, cụ thể là gadobutrol và gadopentetat dimeglumin. Các tetra chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I) khá thích hợp cho việc chụp từ trường cao (ví dụ các từ trường 3 Tesla). Độ giãn cao quan sát được đối với các chế phẩm dược chứa các tetra chelat được dẫn xuất từ Gd⁴⁺-DO3A có thể cho phép chất lượng hình ảnh được cải thiện ở các mức liều nồng độ kim loại thuận từ thấp hơn. Hơn nữa, theo các phương án nhất định, liều dùng chất tương phản thấp hơn có thể cho phép đối với các chế phẩm có nồng độ mol của các chất tương phản giảm trong dung môi dược dụng. Theo các phương án này, các chế phẩm với nồng độ mol của các chất tương phản giảm có thể biểu thị độ nhớt giảm so với các chế phẩm tương phản MRI thông thường có nồng độ mol chất tương phản cao hơn. Các chế phẩm có độ nhớt giảm có thể cho phép dùng dễ dàng hơn các lượng tương đương của ion kim loại thuận từ với đặc tính trộn tốt hơn với các dung dịch nước muối được dùng đồng thời và không có sự thay đổi bất thường đáng kể về dòng chất lỏng, ví dụ khi chuyển từ việc tiêm các chế phẩm tương phản có độ nhớt cao sang các dung dịch nước muối có độ nhớt thấp hơn.

Các tetra chelat được dẫn xuất từ Gd⁴⁺-DO3A có công thức chung (I) thể hiện một số đặc tính chức năng mà đặc biệt nổi bật bởi bản thân chúng hoặc dưới dạng kết hợp bất kỳ:

Cụ thể là, các tetra chelat được dẫn xuất từ DO3A nêu trên theo các phương án khác nhau của sáng chế đã được phát hiện là thể hiện một hoặc nhiều trong số:

- độ giãn cao
- biên dạng dược động học mong muốn,
- bài tiết nhanh và hoàn toàn
- độ ổn định cao
- độ hòa tan cao
- có khả năng giảm liều đáng kể và có khả năng chụp toàn bộ cơ thể.

Các hợp chất được mô tả trong EP 1931673B1 và Fries P. et al., Invest. Radiol., 2015 Dec; 50(12):835-42 đang có số hydrat hóa trung bình lớn hơn 1 ($q > 1$). Mức tăng số phân tử nước cầu trong được biết là làm tăng độ giãn nhưng nó cũng được biết là làm

giảm độ ổn định của các Gd-chelat (Caravan P., Chem. Soc. Rev., 2006, 35, 512-523; Raymond et al, Bioconjugate Chem., 2005, 16, 3-8).

Các hợp chất theo các phương án khác nhau của sáng chế chỉ có một phân tử nước phối trí trực tiếp với gadolini trong phức chất và có độ ổn định rất cao ($q=1$).

Độ nhớt của các chế phẩm theo các phương án khác nhau của sáng chế đã được phát hiện là chỉ cao hơn một chút so với dung dịch natri clorua. Theo các phương án nhất định của sáng chế, độ thẩm thấu của chế phẩm có thể là tương tự như dung dịch natri clorua đẳng trương hoặc huyết thanh (từ 275 đến 295 mOsm/kg, *Pediatr. Nephrol.* 13/09/2018); tức là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mOsm/kg (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mOsm/kg (gồm cả giá trị đầu mút), và được xem như là thấp so với các chất tương phản MRI thông thường khác. Các chế phẩm đẳng trương để dùng trong tĩnh mạch của các chất tương phản có thể có lợi nhờ việc không có tác động đáng kể lên sự phân bố nước giữa các không gian nội bào và ngoại bào so với các dung dịch không đẳng trương, như các dung dịch nhược trương hoặc ưu trương. Việc so sánh độ nhớt và độ thẩm thấu của các phương án của các chế phẩm theo sáng chế và các chất tương phản MRI thông thường khác được thể hiện trên bảng 1. Sự kết hợp giữa độ nhớt thấp và tính đẳng trương với máu theo các phương án khác nhau của chế phẩm theo sáng chế dẫn đến khả năng dung nạp cục bộ tốt đối với việc áp dụng bolus trong tĩnh mạch và cho phép việc áp dụng thuận tiện và có thể lặp lại thông qua một ống thông dài và mảnh trong quá trình tiêm tay (cần ít áp lực hơn) và biên dạng dòng chảy nhất quán hơn, ví dụ trong quá trình chuyển đổi dòng chất lỏng giữa chất tương phản và nước muối.

Bảng 1: Độ nhớt và độ thẩm thấu của chế phẩm chứa Gd₄- tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I-a) và môi trường tương phản có trên thị trường:

Sản phẩm	Độ nhớt 20°C [mPas]	Độ nhớt 37°C [mPas]	Độ thẩm thấu [mOsm/kg]
0,9% (khối lượng/thể tích) natri clorua	1,03*	0,74*	287**
Chế phẩm chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd ₄ -DO3A có công thức (I-a)	1,87*	1,22*	294*
Gadovist® 1.0	8,86***	4,96***	1603***
Dotarem®	3,4 [#]	2,4 [#]	1350 [#]
ProHance®	2,0 ^{##}	1,3 ^{##}	630 ^{##}
Magnevist®	4,9 ^{##}	2,9 ^{##}	1960 ^{##}
Omniscan®	2,0 ^{##}	1,4 ^{##}	789 ^{##}
OptiMARK®	3,1 ^{##}	2,0 ^{##}	1110 ^{##}
MultiHance®	9,2 ^{##}	5,3 ^{##}	1970 ^{##}

* Phân thử nghiệm, Ví dụ 3

** Pediatr. Nephrol. 13/09/2018

*** Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®

[#] Điểm nổi bật về thông tin kê đơn
(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204781s001lbl.pdf)

^{##} J. Magn. Res. Imaging, 25, 884-899, 2007

Theo phương án thứ ba mươi một của khía cạnh thứ nhất, độ pH của chế phẩm có thể nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5 (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 6,6 đến 8,0 (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 6,9 đến 7,9 (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,6, cụ thể hơn nữa là trong đó độ bằng 7,4. Các chế phẩm có độ pH nằm trong các khoảng này khiến có thể tạo ra dung dịch cân bằng nước so với các điều kiện in vivo (pH bằng 7,4).

Theo phương án thứ ba mươi hai của khía cạnh thứ nhất, các chế phẩm theo các phương án khác nhau của sáng chế có thể được tạo đệm, tức là nó chứa ít nhất một chất đệm được chọn từ các chất đệm được thiết lập đối với độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5 (gồm cả giá trị đầu mút), các chất đệm này được chọn từ xitrat, lactat, axetat, tartrat, malat, maleat, phosphat, succinat, ascorbat, cacbonat, trometamol (TRIS, axit 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol), HEPES (2-[4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazin]etansulfonic) và MES (axit 2-morpholinoetansulfonic) và các hỗn hợp của chúng, và cụ thể là chất đệm là trometamol.

Quy trình điều chế chế phẩm được chứa chất tương phản

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm quy trình điều chế chế phẩm được lỏng theo sáng chế, quy trình này bao gồm các bước sau:

- a) cung cấp dung môi được dụng;
- b) tùy ý hòa tan chất đệm, nhờ đó thu được dung dịch được đệm và tùy ý điều chỉnh độ pH của dung dịch đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,6 đến 8,2 (gồm cả giá trị đầu mút);
- c) tùy ý hòa tan hợp chất có khả năng tạo thành chelat với ion kim loại thuận từ M tự do bất kỳ;
- d) hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) như được định nghĩa trên đây, với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), trong đó ion của kim loại thuận từ này không là Gd^{3+} ; và với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), trong đó ion của kim loại thuận từ này cũng có thể là Gd^{3+} , cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là

nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút).

- e) tùy ý hòa tan chất đặng trương trong dung dịch;
- f) tùy ý điều chỉnh độ pH của dung dịch đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5 (gồm cả giá trị đầu mút);
- g) tùy ý điều chỉnh nồng độ của chelat có công thức (I) nêu trên bằng cách bổ sung lượng bổ sung của dung môi được dụng; và
- h) tùy ý tiết trùng dung dịch này.

Theo phương án thứ hai của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm quy trình điều chế chế phẩm theo các phương án khác nhau của sáng chế, quy trình này bao gồm các bước sau:

- a) cung cấp dung môi được dụng;
- b) tùy ý hòa tan chất đệm, nhờ đó thu được dung dịch được đệm và tùy ý điều chỉnh độ pH của dung dịch đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,6 đến 8,2 (gồm cả giá trị đầu mút);
- c) hòa tan hợp chất có khả năng tạo thành chelat với ion kim loại thuận từ M tự do bất kỳ;
- d) hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) như được định nghĩa trên đây, với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol ion

kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút);

- e) tùy ý hòa tan chất đẳng trương trong dung dịch;
- f) tùy ý điều chỉnh độ pH của dung dịch đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5 (gồm cả giá trị đầu mút);
- g) tùy ý điều chỉnh nồng độ của chelat có công thức (I) nêu trên bằng cách bổ sung lượng bổ sung của dung môi được dụng; và
- h) tùy ý tiệt trùng dung dịch này.

Theo các phương án khác nhau, thứ tự của các bước b), c), d) và e) là có thể thay đổi. Tức là, khi thực hiện phương pháp này, các chữ cái đề mục (tức là, a), b), c), v.v.) không được dự tính là để chỉ thứ tự cụ thể của việc thực hiện các bước của phương pháp.

Theo các phương án khác nhau, thứ tự của các bước f) và g) là có thể thay đổi.

Thuật ngữ "dung môi được dụng" được dự tính bao gồm các dung môi mà thích hợp với các ứng dụng dùng ngoài đường tiêu hóa, tức là tiêm trong tĩnh mạch. Cụ thể là, dung môi này có thể là nước để tiêm, hoặc dung dịch nước muối, cụ thể hơn là nước để tiêm.

Thuật ngữ "dung dịch đệm" được dự tính là dung dịch trong dung môi được dụng mà chứa chất đệm được thiết lập để có độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5 (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 6,6 đến 8,0 (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 6,9 đến 7,9 (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,6. Thậm chí cụ thể hơn là độ pH được điều chỉnh đến giá trị bằng 7,4. Chất đệm được sử dụng trong bước b) được chọn từ xitrat, lactat, axetat, tartrat, malat, maleat, phosphat, succinat, ascorbat, cacbonat, trometamol (TRIS, 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol), HEPES (axit 2-[4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazin]etansulfonic), và MES (axit 2-morpholinoetansulfonic) và các hỗn hợp của chúng, và cụ thể là chất đệm là trometamol.

Việc điều chỉnh độ pH, ví dụ ở bước b), có thể được thực hiện bằng cách bổ sung một trong số các chất đệm được nêu trên đây và/hoặc làm tăng độ pH bằng cách bổ sung dung dịch nước bazơ (ví dụ, natri hydroxit hoặc meglumin) hoặc làm giảm độ pH bằng cách bổ sung dung dịch nước axit (ví dụ, axit clohydric).

Hợp chất có khả năng tạo thành chelat với ion kim loại thuận từ M tự do bất kỳ được bổ sung trong bước c) được chọn từ Ca-BT-DO3A (Calcobutrol), Ca-DOTA, Ca-HP-DO3A và Ca-DTPA hoặc từ các phối tử tự do tương ứng, hoặc các muối của chúng với các kim loại kiềm, các kim loại kiềm thổ, kim loại chuyển tiếp liên kết yếu hoặc các bazơ hữu cơ. Cụ thể là, hợp chất có khả năng tạo thành phức chất với ion kim loại thuận từ M tự do bất kỳ là Ca-BT-DO3A (Calcobutrol), tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), được đo dưới dạng tỷ phần so với tổng nồng độ Gd trong chế phẩm.

Bước c) bổ sung Ca-BT-DO3A được thực hiện một cách có lợi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 60°C (gồm cả giá trị đầu mút), tốt hơn là từ 15°C đến 40°C (gồm cả giá trị đầu mút).

Tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) được bổ sung trong bước d) tốt hơn là tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A, cụ thể là được chọn từ các chelat có các công thức (I-a), (I-b) và (I-c), như được định nghĩa trên đây, cụ thể hơn là tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) là tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a), như được định nghĩa trên đây.

Tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) được bổ sung trong bước d) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 60°C (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là từ 15°C đến 40°C (gồm cả giá trị đầu mút), với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm được lỏng có nồng độ của tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút) trong đó ion kim loại thuận từ không là Gd³⁺, hoặc nếu hợp chất có khả năng tạo thành phức chất với ion kim loại thuận từ M tự do bất kỳ được bổ sung trong bước c) thì ion kim loại thuận từ này có thể là Gd³⁺; và với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm được có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), trong đó ion kim loại thuận từ cũng có thể là Gd³⁺, cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả

giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Thực tế là bước trộn d) có thể được thực hiện mà không có sự gia nhiệt là có lợi vì tránh được các phản ứng hóa học / phân hủy mà sẽ dẫn đến các sản phẩm độc tố tiềm năng.

Chất đẳng trương được bổ sung trong bước e) cụ thể là natri clorua.

Lượng natri clorua được bổ sung trong bước e) được bổ sung để tạo ra chế phẩm, mà tốt hơn là đẳng trương với huyết tương.

Độ pH của dung dịch trong bước f) được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5 (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 6,6 đến 8,0 (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 6,9 đến 7,9 (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,6. Thậm chí cụ thể hơn là độ pH được điều chỉnh đến giá trị bằng 7,4.

Bước f) điều chỉnh độ pH cụ thể được thực hiện bằng cách bổ sung một trong số các chất đệm nêu trên và/hoặc bằng cách bổ sung dung dịch nước bazơ (ví dụ, natri hydroxit hoặc meglumin) hoặc dung dịch nước axit (ví dụ axit clohydric).

Bước g) điều chỉnh nồng độ của chelat có công thức (I) nêu trên đặc biệt được thực hiện sau khi đo tỷ trọng của chế phẩm, bằng cách bổ sung dung môi được dụng. Nồng độ đích của chelat có công thức (I) trong chế phẩm là nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút) trong đó ion của kim loại thuận từ không là Gd^{3+} , hoặc nếu hợp chất có khả năng tạo thành phức chất với ion kim loại thuận từ M tự do bất kỳ được bổ sung trong bước c) thì ion kim loại thuận từ này có thể là Gd^{3+} ; và với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm được lỏng có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), trong đó ion của kim loại thuận từ này cũng có thể là Gd^{3+} , cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là

nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Bước g) điều chỉnh nồng độ của chelat có công thức (I) như được định nghĩa trên đây đặc biệt là bước điều chỉnh thể tích bằng cách bổ sung dung môi được dùng để điều chỉnh tỷ trọng của chế phẩm lỏng đến tỷ trọng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,3 g·cm⁻³ (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,2 g·cm⁻³, cụ thể hơn là đến tỷ trọng nằm trong khoảng từ 1,075 đến 1,125 g·cm⁻³.

Bước h) tiệt trùng chế phẩm được thực hiện theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Theo phương án thứ ba của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm quy trình điều chế chế phẩm được lỏng, trong đó bước hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) bao gồm:

hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) như được định nghĩa trên đây, trong dung môi được dùng hoặc dung dịch đệm để tạo ra dung dịch đầu tiên, trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) được hòa tan với lượng đủ để tạo ra chế phẩm được lỏng có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), trong đó ion của kim loại thuận từ này không là Gd³⁺; và nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), trong đó ion của kim loại thuận từ này cũng có thể là Gd³⁺, cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol ion kim loại thuận từ/L

(gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Theo phương án thứ tư của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm quy trình điều chế chế phẩm theo sáng chế, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

hòa tan một lượng hợp chất có khả năng tạo thành chelat với ion kim loại thuận từ M tự do nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút) với sự tham chiếu đến tổng nồng độ của ion kim loại thuận từ trong chế phẩm trong dung môi được dụng hoặc dung dịch đệm để tạo ra dung dịch đầu tiên;

hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) như được định nghĩa trên đây, trong dung dịch đầu tiên với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm được lỏng có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 1 mmol ion kim loại thuận từ/L đến 1000 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol ion kim loại thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Theo phương án thứ năm của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm quy trình điều chế chế phẩm được lỏng, trong đó bước hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) bao gồm:

hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I) như được định nghĩa trên đây, trong dung môi được dụng hoặc dung dịch đệm để tạo ra dung dịch đầu tiên, trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I) được hòa tan với lượng đủ để tạo ra chế phẩm được lỏng có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị

đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Theo phương án thứ sáu của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm quy trình điều chế chế phẩm theo sáng chế, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

hòa tan một lượng hợp chất có khả năng tạo thành phức chất với ion kim loại thuận từ M tự do nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút) với sự tham chiếu đến tổng nồng độ của ion kim loại thuận từ trong chế phẩm trong dung môi được dụng hoặc dung dịch đệm để tạo ra dung dịch đầu tiên;

hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4-DO_3A có công thức (I) như được định nghĩa trên đây, với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm được lỏng có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ DO_3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 1 mmol Gd^{3+}/L đến 1000 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Theo phương án thứ bảy của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm quy trình điều chế chế phẩm theo sáng chế, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

hòa tan một lượng $Ca-BT-DO_3A$ nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút) với sự tham chiếu đến tổng nồng độ của ion kim loại thuận từ

trong chế phẩm, trong dung môi được dụng hoặc dung dịch đậm để tạo ra dung dịch đầu tiên;

hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4-DO3A có công thức (I) như được định nghĩa trên đây, với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm được lỏng có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4-DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 1 mmol Gd^{3+}/L đến 1000 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Theo phương án thứ tám của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm quy trình điều chế chế phẩm được lỏng, trong đó bước hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ $DO3A$ có công thức (I) bao gồm:

hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4-DO3A có công thức (I-a) như được định nghĩa trên đây, trong dung môi được dụng hoặc dung dịch đậm để tạo ra dung dịch đầu tiên, trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4-DO3A có công thức (I-a) được hòa tan với lượng đủ để tạo ra chế phẩm được lỏng có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4-DO3A có công thức (I-a) nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Theo phương án thứ chín của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm quy trình điều chế chế phẩm theo sáng chế, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

hòa tan một lượng hợp chất có khả năng tạo thành phức chất với ion kim loại thuận từ M tự do nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút) với sự tham chiếu đến tổng nồng độ của ion kim loại thuận từ trong chế phẩm, trong dung môi được dụng hoặc dung dịch đệm để tạo ra dung dịch đầu tiên;

hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a) như được định nghĩa trên đây, trong dung dịch đầu tiên với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm được lỏng có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a) nằm trong khoảng từ 1 mmol Gd³⁺/L đến 1000 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Theo phương án thứ mười của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm quy trình điều chế chế phẩm theo sáng chế, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

hòa tan một lượng Ca-BT-DO3A nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút) với sự tham chiếu đến tổng nồng độ của ion kim loại thuận từ trong chế phẩm, trong dung môi được dụng hoặc dung dịch đệm để tạo ra dung dịch đầu tiên;

hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a) như được định nghĩa trên đây, trong dung dịch đầu tiên với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm được lỏng có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a) nằm trong khoảng từ 1 mmol Gd³⁺/L đến 1000 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 80 đến 650 mmol Gd³⁺/L (gồm cả giá trị đầu mút),

cụ thể là nằm trong khoảng từ 90 đến 600 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), và thậm chí cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 250 đến 350 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút).

Theo phương án thứ mười một của khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm quy trình điều chế chế phẩm theo sáng chế, trong đó quy trình này còn bao gồm các bước:

điều chỉnh độ pH của dung dịch tương phản đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5 (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể là nằm trong khoảng từ 6,6 đến 8,0, (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 6,9 đến 7,9 (gồm cả giá trị đầu mút), cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,6, cụ thể hơn là điều chỉnh độ pH đến bằng 7,4.

Theo phương án thứ mười hai của khía cạnh thứ hai, quy trình bao gồm các bước a) và d), và tùy ý bước bất kỳ trong số các bước b), c), e), f), g) và h) hoặc các kết hợp của chúng, các bước này là như được định nghĩa trên đây.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế bao hàm chế phẩm được lỏng thu được theo quy trình điều chế chế phẩm theo các phương án khác nhau của sáng chế.

Sử dụng chế phẩm và môi trường tương phản

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế bao hàm việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế để chụp y tế, hoặc để theo dõi chẩn đoán hiệu lực của việc điều trị, bao gồm việc sử dụng lượng chấp nhận được về mặt dược lý của chế phẩm được như được mô tả ở trên.

Do đó, các phương án của sáng chế đề cập đến môi trường tương phản để chụp y tế, chứa chế phẩm được lỏng này.

Theo phương án thứ hai của khía cạnh thứ tư, sáng chế bao hàm việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế hoặc môi trường tương phản đã được mô tả cho việc chụp MRI tăng cường độ tương phản đối với tất cả các vùng cơ thể. Các ứng dụng đối với chế phẩm theo sáng chế bao gồm các chỉ định tim mạch, ung thư và viêm đối với các vùng cơ thể khác nhau.

Theo phương án thứ ba của khía cạnh thứ tư, sáng chế bao hàm việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế hoặc môi trường tương phản đã được mô tả để phát hiện và đặc trưng hóa các tổn thương CNS, các tổn thương của gan và vùng bụng, tổn thương ở thận và vùng chậu, trong chụp mạch MR, cũng như đối với các chỉ định ở các cơ quan/các vùng khác (tức là lưỡi, đầu và cổ, hệ tim mạch, vú, ngực, tứ chi, khớp).

Theo phương án thứ tư của khía cạnh thứ tư, sáng chế bao hàm việc sử dụng chế phẩm hoặc môi trường tương phản đã được mô tả trong chẩn đoán các bệnh, cụ thể là bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh thần kinh hoặc bệnh về mạch máu.

Các phương án khác nhau của sáng chế cũng đề cập đến các chế phẩm hoặc môi trường tương phản đã được mô tả trên đây, để sử dụng trong phương pháp chụp, cụ thể là phương pháp như được mô tả dưới đây.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề cập đến phương pháp chụp toàn bộ cơ thể của một đối tượng hoặc chụp một bộ phận của cơ thể, bao gồm bước thu một hoặc nhiều hình ảnh của toàn bộ cơ thể hoặc một bộ phận của cơ thể của một đối tượng bằng kỹ thuật chụp y tế, trong đó toàn bộ cơ thể hoặc một bộ phận của cơ thể của đối tượng đó có chứa chế phẩm như được mô tả ở trên, trong đó độ tương phản hình ảnh của một hoặc nhiều hình ảnh được kết hợp với sự hiện diện của tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I).

Theo một phương án khác, phương pháp chụp theo sáng chế bao gồm bước tiêm trước hoặc dùng trước chế phẩm của môi trường tương phản cho đối tượng, tốt hơn là dùng ngoài đường tiêu hóa, tốt hơn là tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong động mạch hoặc tiêm trong khớp.

Trong các phương pháp chụp y tế được định nghĩa trên đây, các hình ảnh tốt hơn là thu được bằng cách chụp cộng hưởng từ (MRI).

Để chẩn đoán bằng MRI, việc dùng trong tĩnh mạch bằng cách tiêm điển hình là được thực hiện ở liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,3 mmol Gd/kg thể trọng (gồm cả giá trị đầu mút). Các liều được dùng sẽ phụ thuộc vào đường dùng, và cả vào bệnh nhân và cụ thể là phụ thuộc vào bản chất của rối loạn được nghiên cứu.

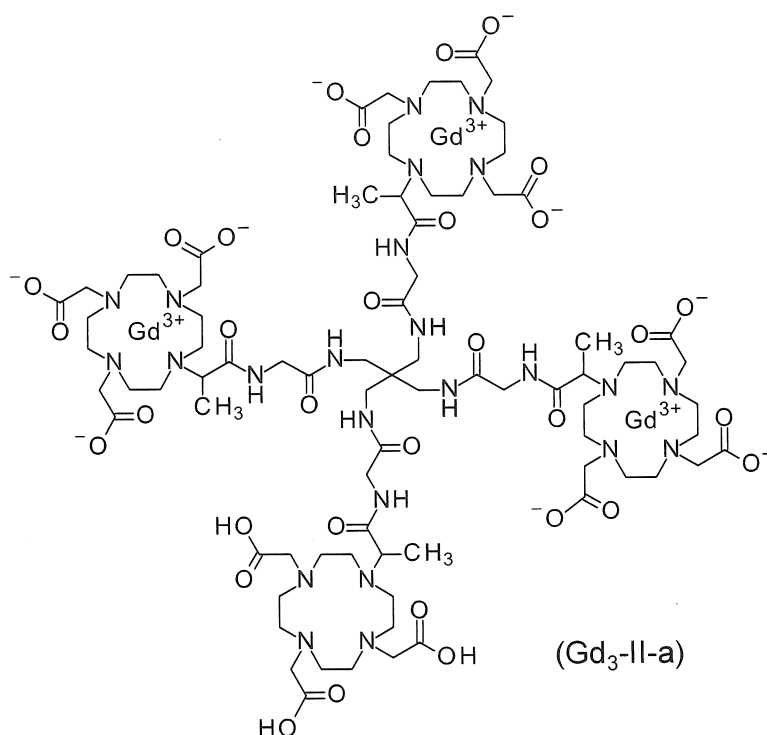
Đối với việc tiêm trong tĩnh mạch và quan sát bằng MRI, nồng độ của chế phẩm điển hình là nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mmol Gd/L (gồm cả giá trị đầu mút), và

liều được dùng cho bệnh nhân theo trọng lượng cơ thể của người đó sẽ là, nếu thích hợp, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,3 mmol Gd/kg thể trọng (gồm cả giá trị đầu mút) và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 mmol Gd/kg thể trọng.

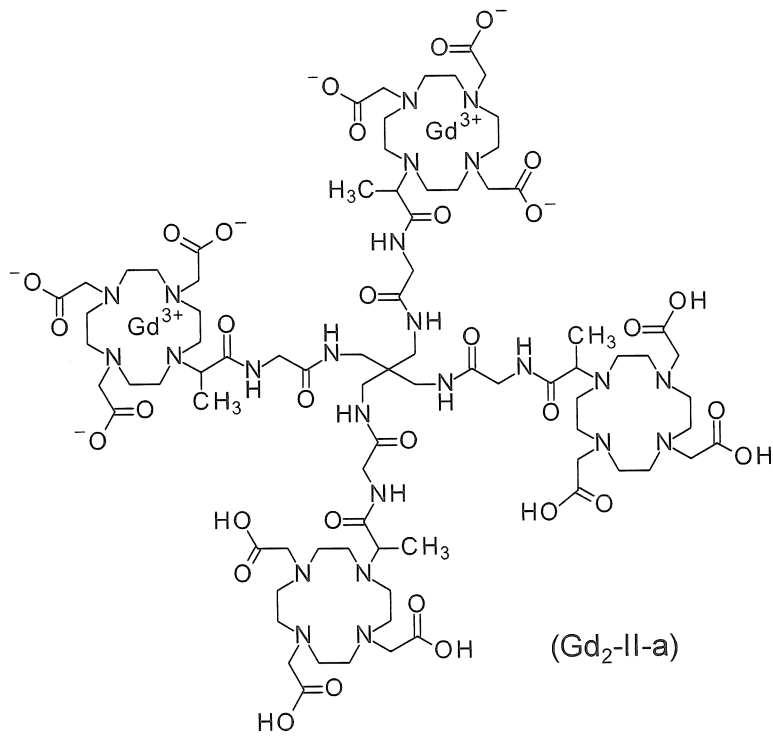
Trong số các chỉ định chẩn đoán có lợi, các chỉ định chẩn đoán có lợi được đề cập đến là các chỉ định đã được sử dụng trên lâm sàng và các chỉ định mà kết quả chẩn đoán được cải thiện bằng cách sử dụng các chất tương phản.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế bao hàm các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini (Gd^{3+}), mà được chọn từ nhóm bao gồm:

chelate được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd_3 -II-a),

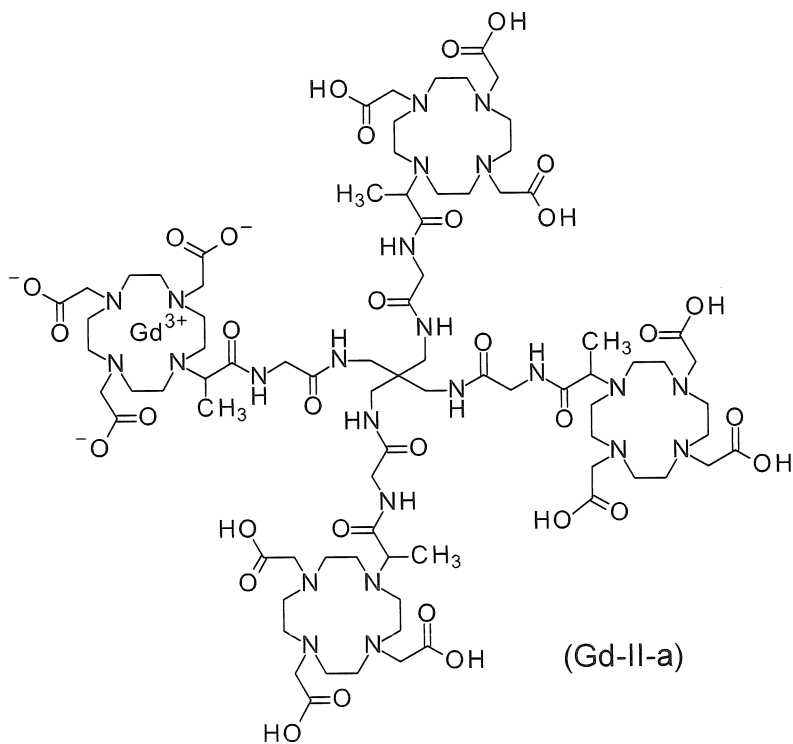


chelate được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd_2 -II-a),



và

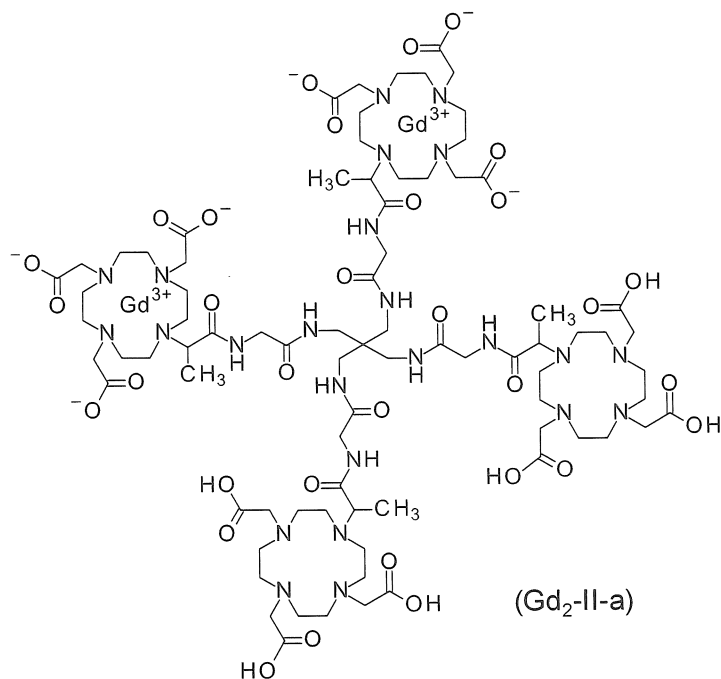
chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-a),



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hỗn hợp, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

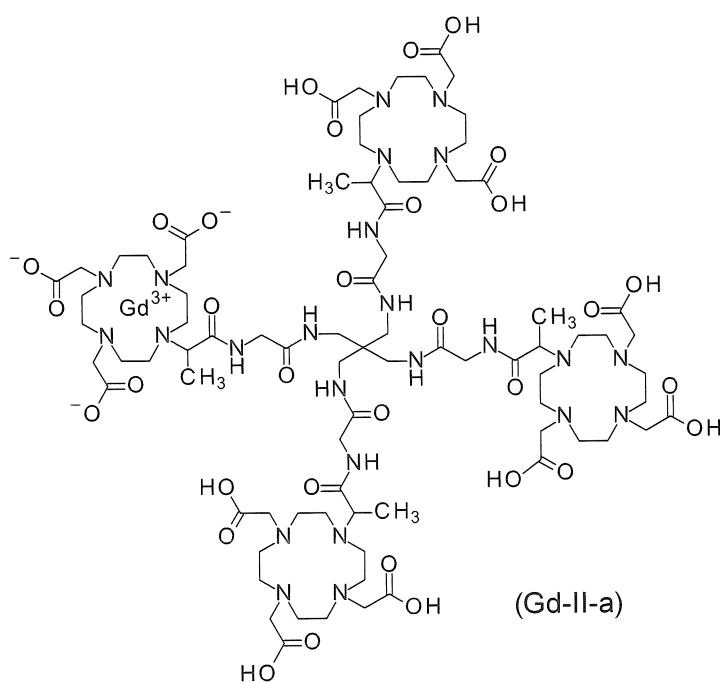
Theo phương án thứ hai của khía cạnh thứ sáu, sáng chế bao hàm các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini (Gd^{3+}), mà được chọn từ nhóm bao gồm:

chelate được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd_2 -II-a),



và

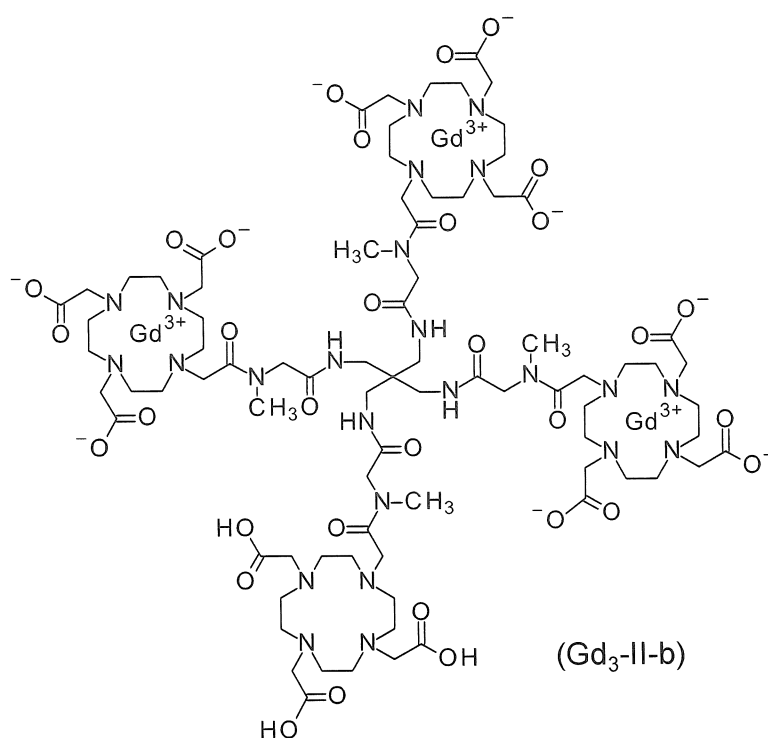
chelate được dẫn xuất từ Gd -DO3A có công thức (Gd -II-a),



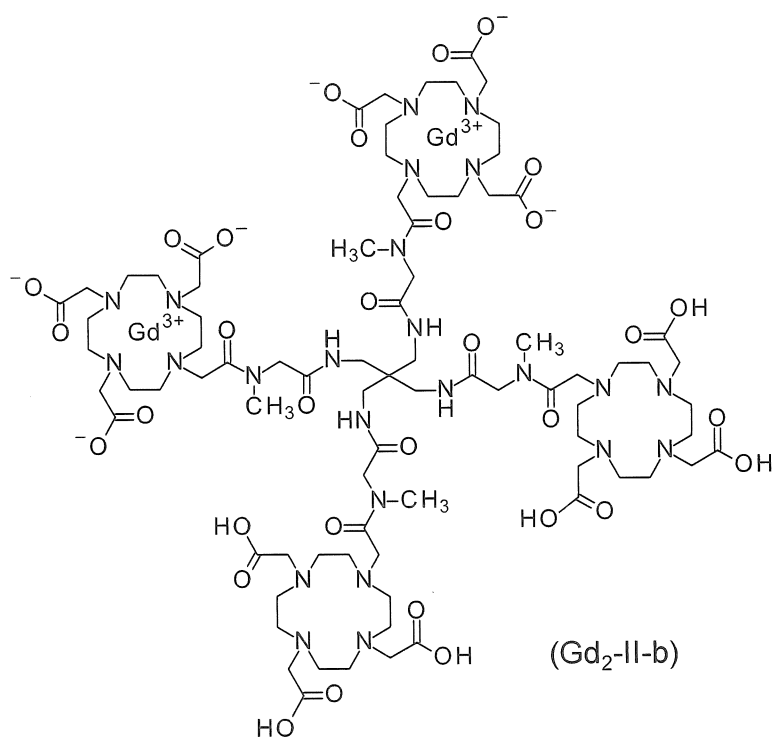
hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hồ biến, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo biến thể của khía cạnh thứ sáu, sáng chế bao hàm các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini (Gd^{3+}), mà được chọn từ nhóm bao gồm:

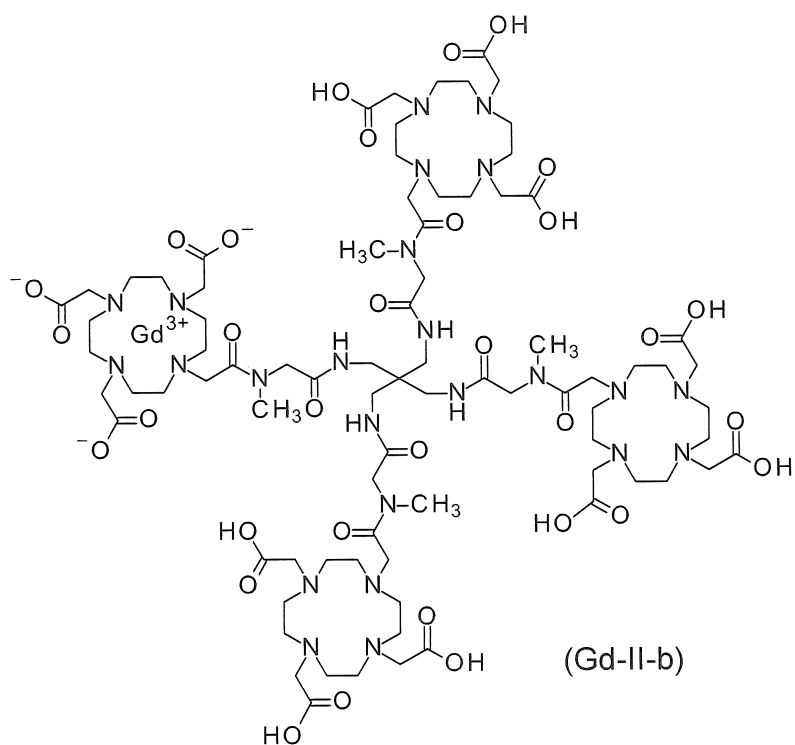
chelate được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd_3 -II-b),



chelate được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd_2 -II-b),

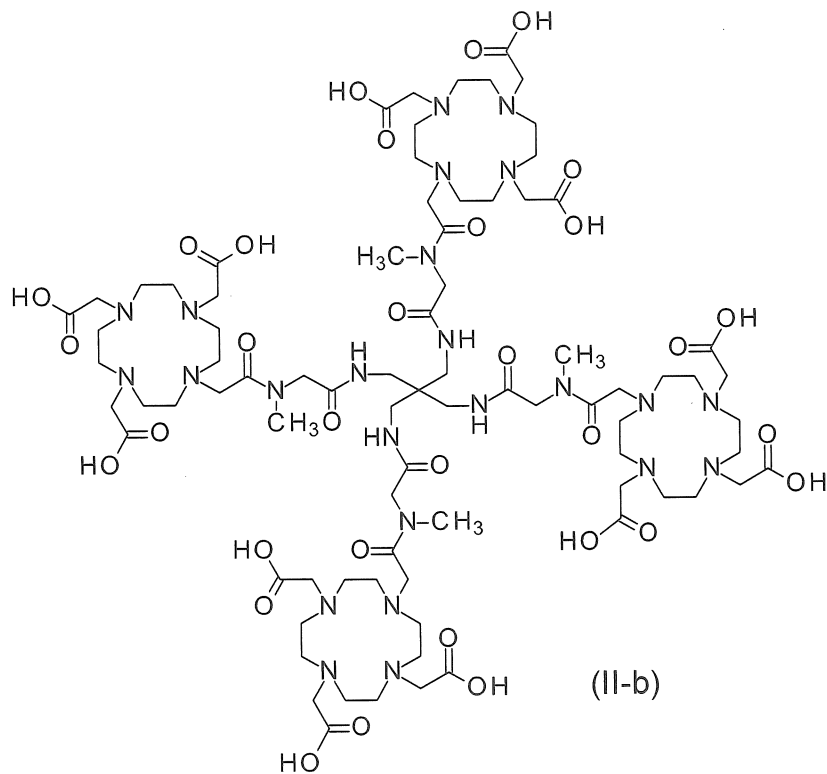


chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-b),



và

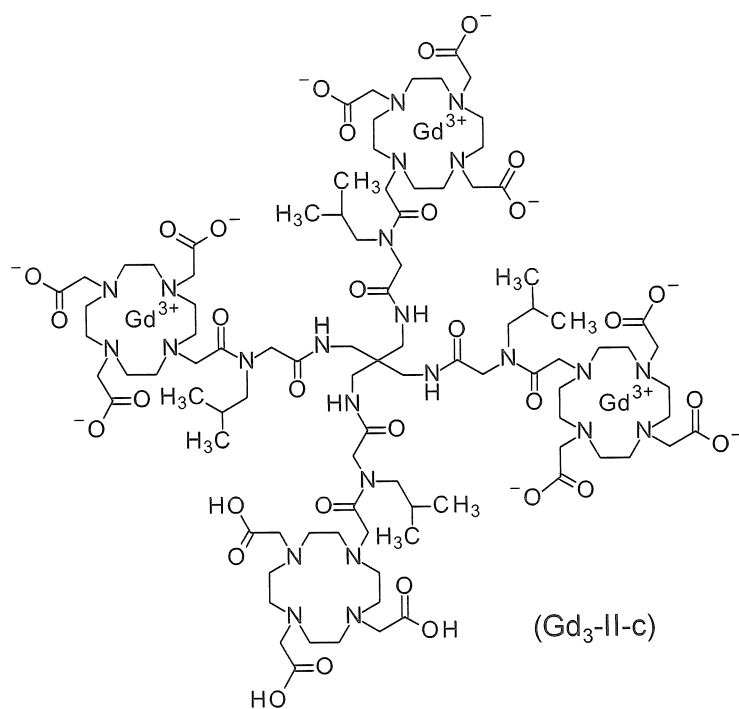
tetra-phối tử được dẫn xuất từ Gd DO3A có công thức (II-b),



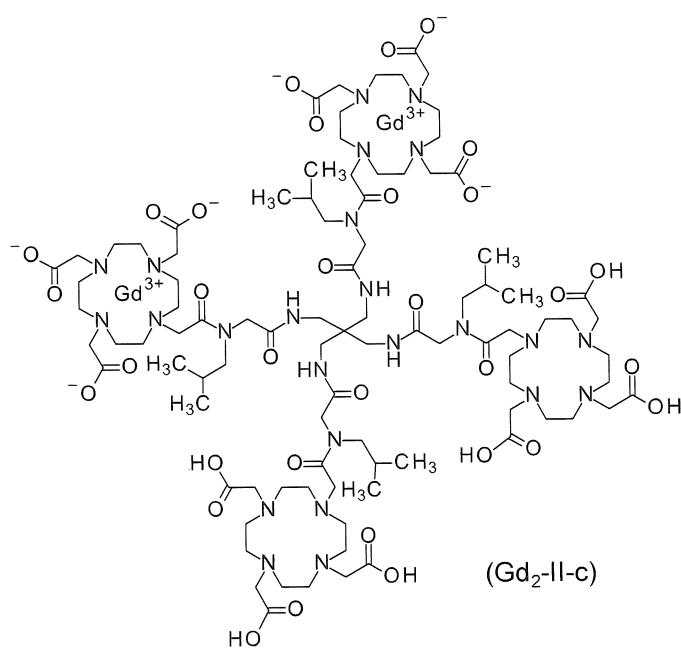
hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hỗn hợp, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo biến thể khác của khía cạnh thứ sáu, sáng chế bao hàm các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini (Gd^{3+}), mà được chọn từ nhóm bao gồm:

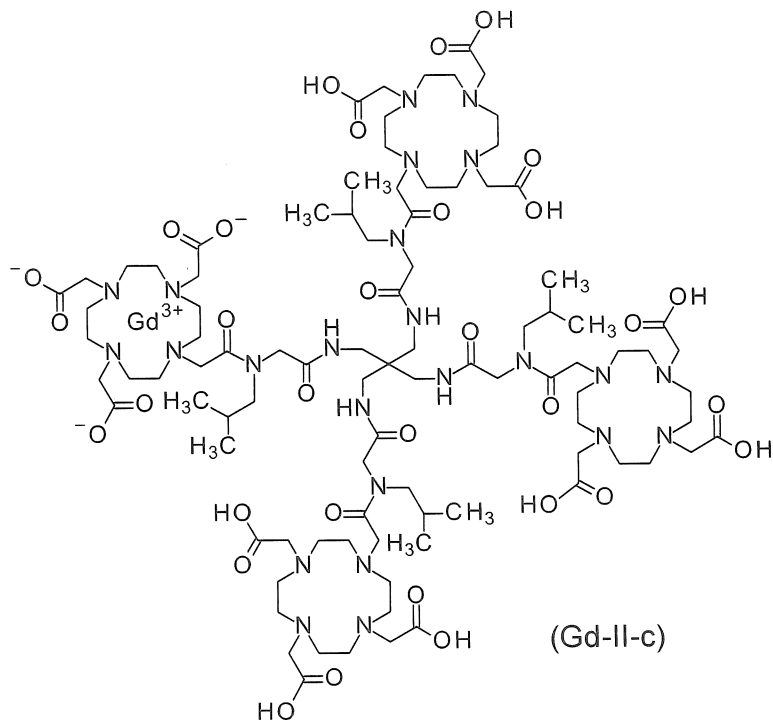
chelate được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd_3 -II-c),



chelate được dẫn xuất từ Gd₂-DO3A có công thức (Gd₂-II-c),

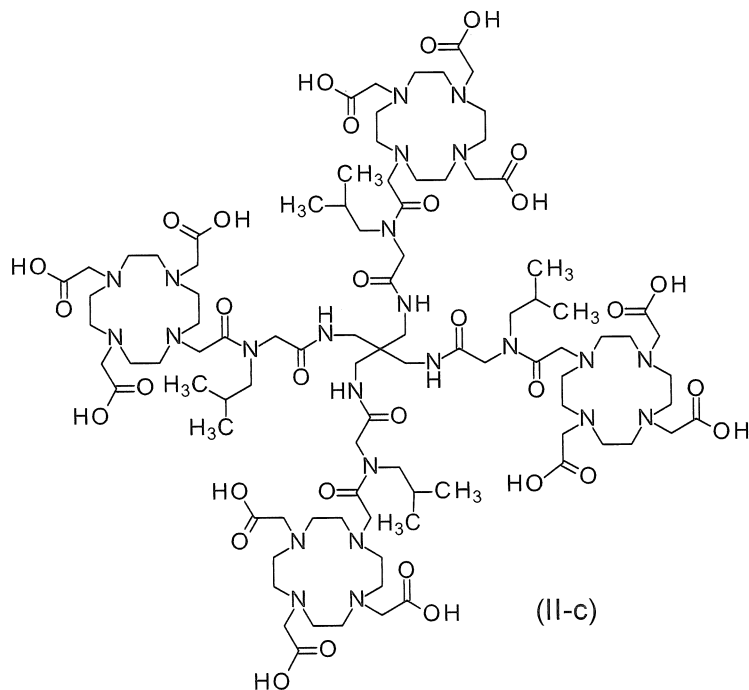


chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-c),



và

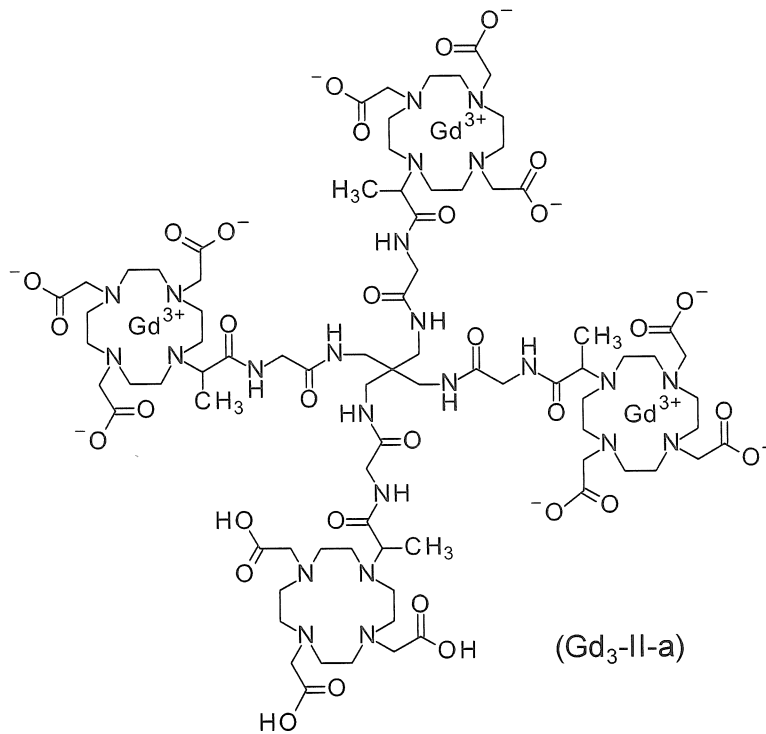
tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-c),



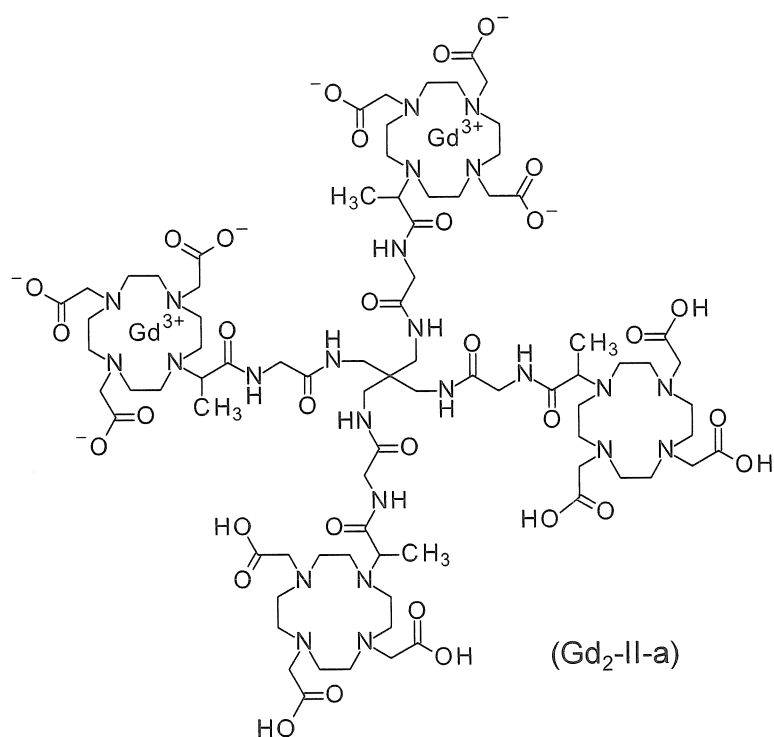
hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hữ biến, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế bao hàm việc sử dụng các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini (Gd^{3+}), mà được chọn từ nhóm bao gồm:

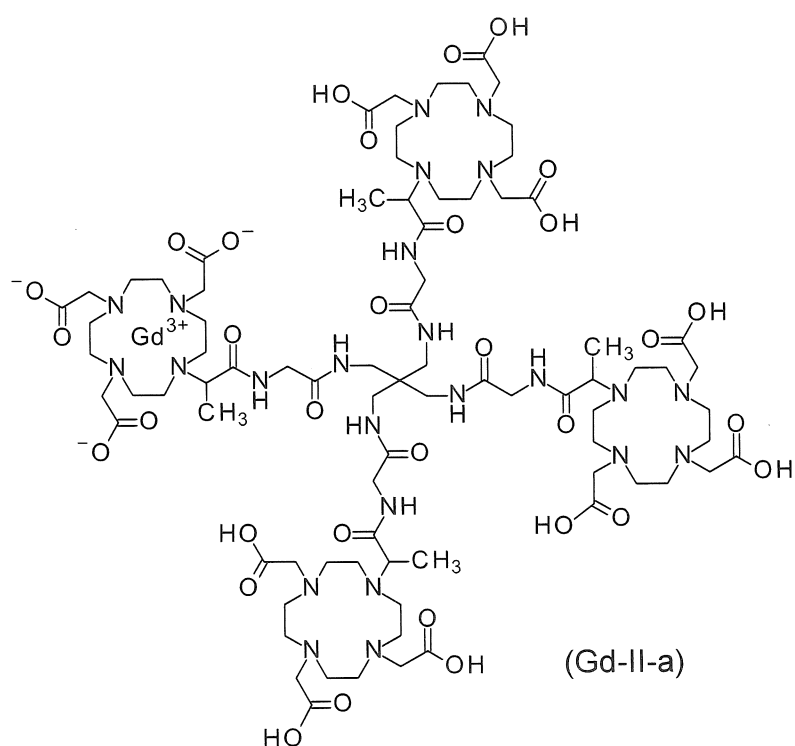
chelate được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd_3 -II-a),



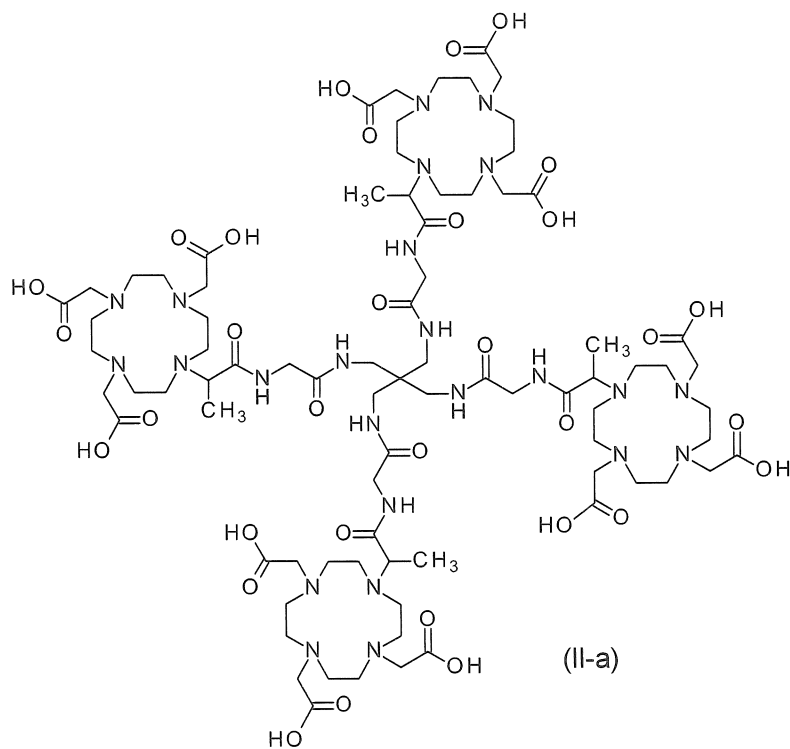
chelate được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd_2 -II-a),



chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-a),



và tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-a),

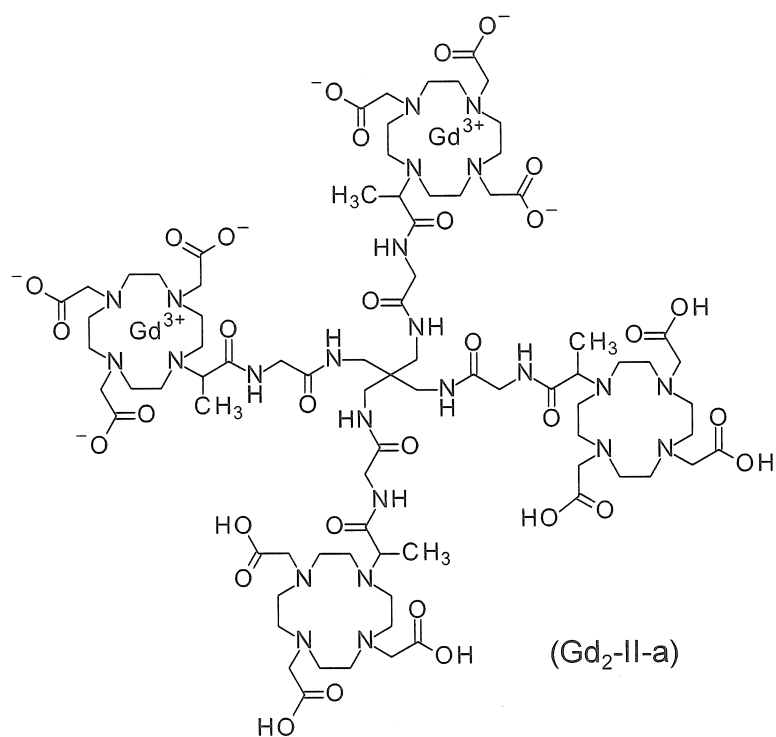


hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hỗn hợp, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

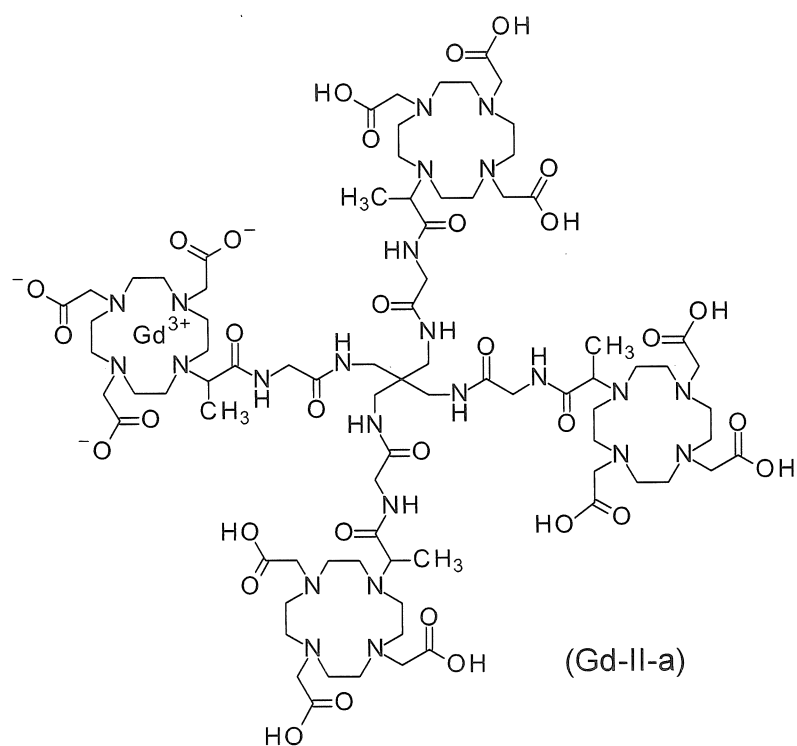
để sản xuất các chất tương phản để chụp cộng hưởng từ.

Theo phương án thứ hai của khía cạnh thứ bảy, sáng chế bao hàm việc sử dụng các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini (Gd^{3+}), mà được chọn từ nhóm bao gồm:

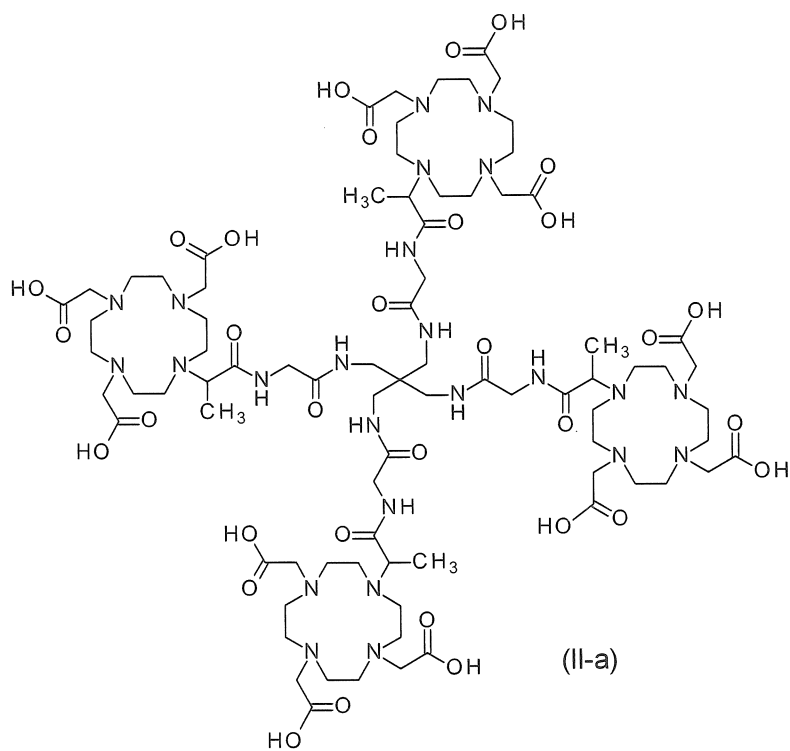
chelate được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd_2 -II-a),



chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-a),



và tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-a),

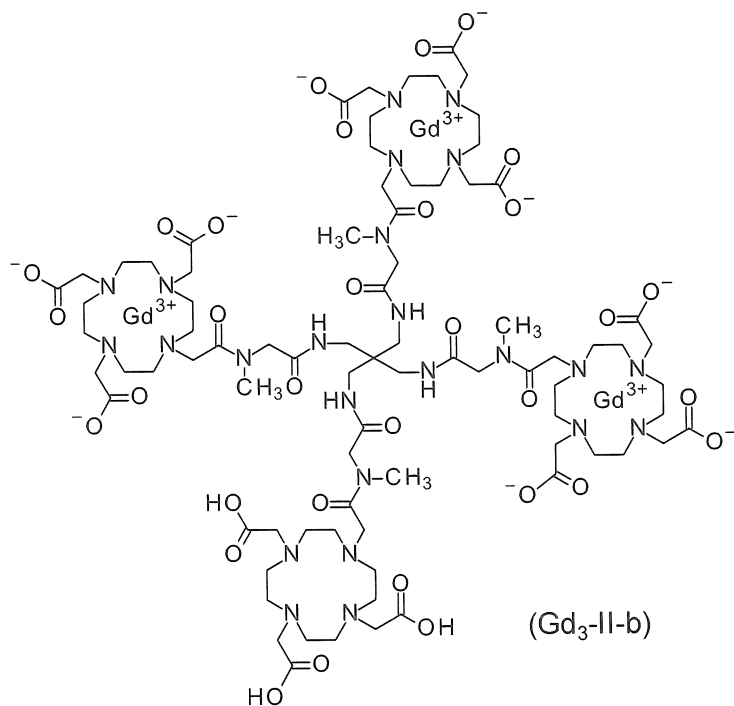


hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hữ biến, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

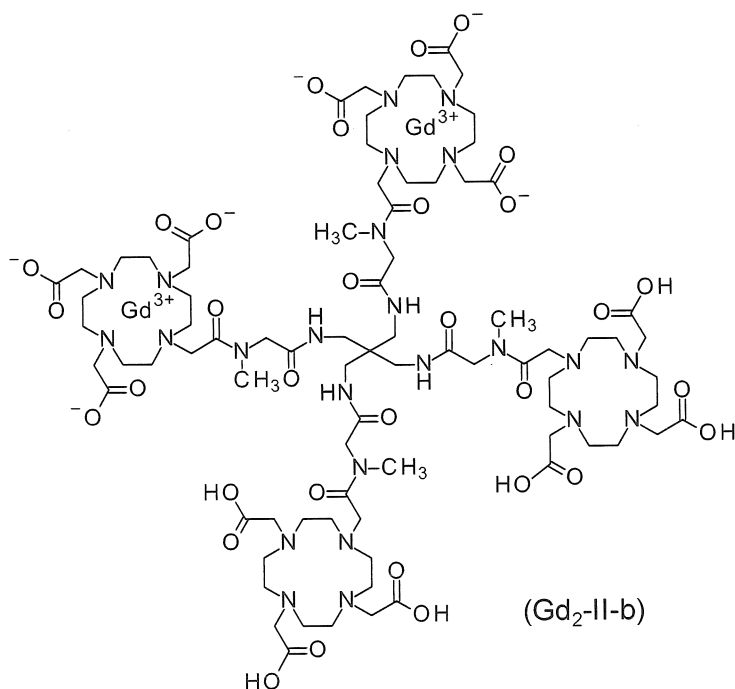
để sản xuất các chất tương phản để chụp cộng hưởng từ.

Theo biểu thể của khía cạnh thứ bảy, sáng chế bao hàm việc sử dụng các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với các lượng dưới hệ số tỷ lệ của các ion gadolini (Gd^{3+}), mà được chọn từ nhóm bao gồm:

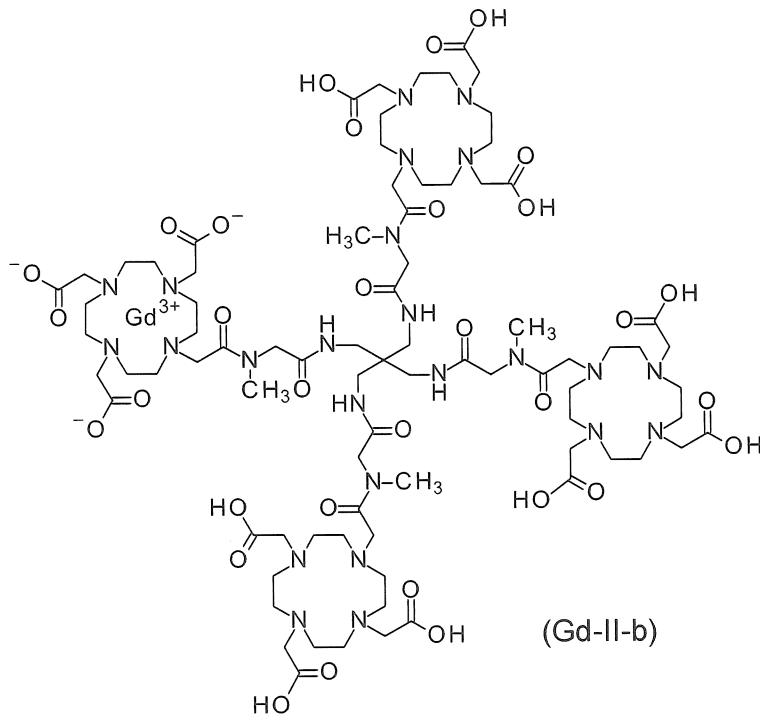
chelate được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd_3 -II-b),



chelate được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd_2 -II-b),

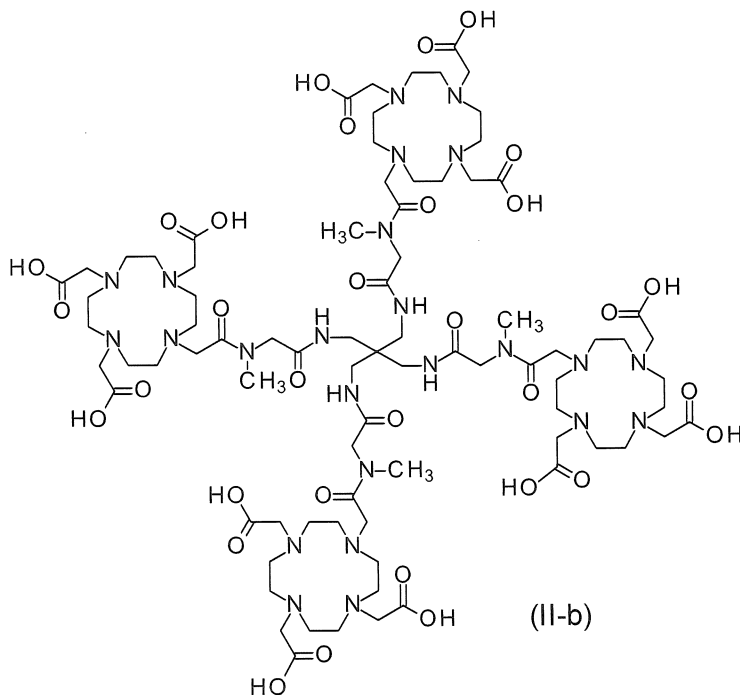


chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-b),



và

tetra-phối tử được dẫn xuất từ Gd DO3A có công thức (II-b),

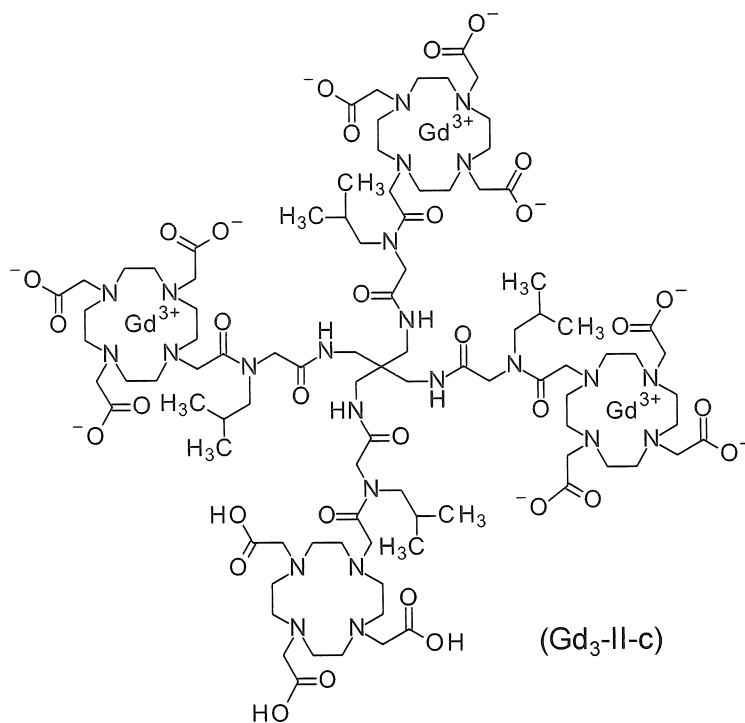


hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hỗn hợp, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

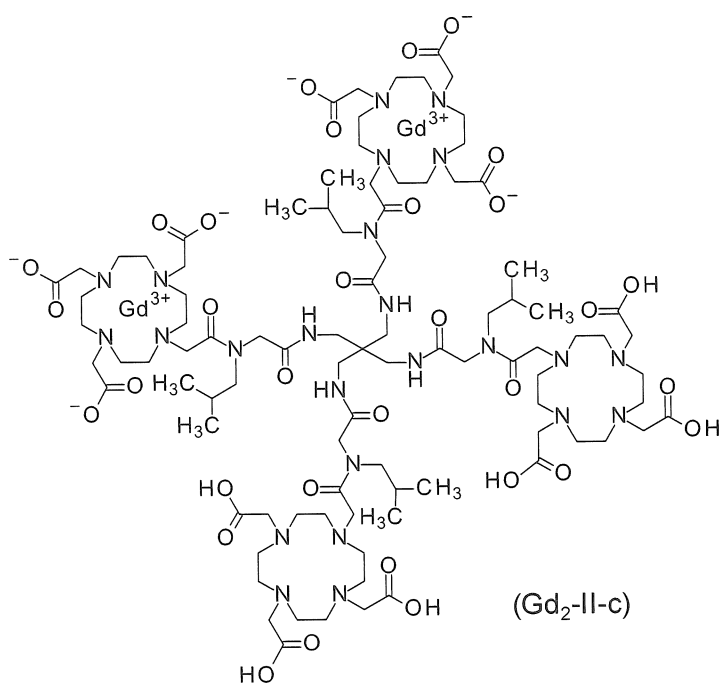
để sản xuất các chất tương phản để chụp cộng hưởng từ.

Theo biến thể khác của khía cạnh thứ bảy, sáng chế bao hàm việc sử dụng các tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A với các lượng dưới hệ số tỷ lệ lượng của các ion gadolini (Gd^{3+}), mà được chọn từ nhóm bao gồm:

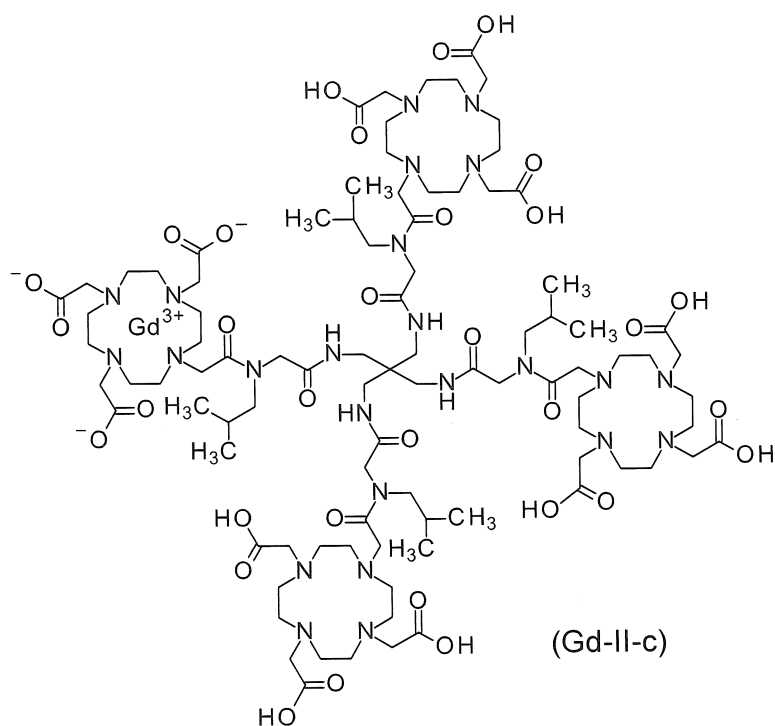
chelate được dẫn xuất từ Gd_3 -DO3A có công thức (Gd_3 -II-c),



chelate được dẫn xuất từ Gd_2 -DO3A có công thức (Gd_2 -II-c),

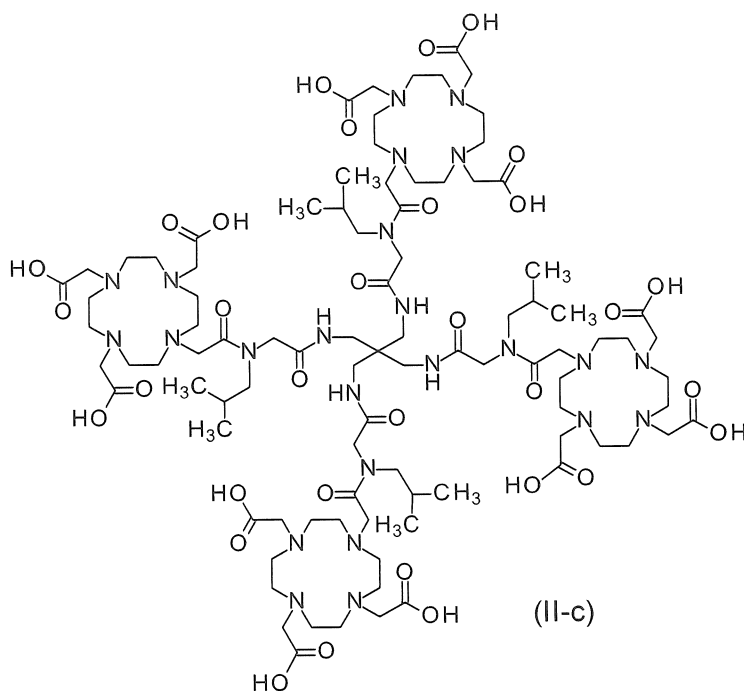


chelate được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-c),



và

tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-c),



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hỗn hợp, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

để sản xuất các chất tương phản để chụp cộng hưởng từ.

Các phương án khác nhau của sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ không giới hạn dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 – Sản xuất chế phẩm dược lỏng chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a) và Ca-BT-DO3A (Calcobutrol)

Quy trình sản xuất chế phẩm dược lỏng được thực hiện theo các bước sau:

- a) Bình sản xuất được nạp 720,5 g nước để tiêm và 1,217 g trometamol được hòa tan trong khi khuấy. Độ pH của dung dịch thu được trong bước a) được điều chỉnh đến bằng từ 7,6 đến 8,2 bằng cách giảm độ pH bằng cách bổ sung dung dịch axit clohydric 0,1N.
- b) 0,147 g [tức là 0,1% mol/mol tính trên tổng nồng độ Gd] của Ca-BT-DO3A được bổ sung và hòa tan trong khi khuấy.
- c) 193,4 g (tức là 0,075 M) tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a) được bổ sung vào dung dịch thu được trong bước b) và được hòa tan trong khi khuấy.

d) 4,4 g natri clorua được bổ sung vào dung dịch thu được trong bước c) và được hòa tan trong khi khuấy.

e) Độ pH của dung dịch thu được trong bước d) được điều chỉnh đến bằng từ 7,2 đến 7,6 bằng cách giảm độ pH bằng cách bổ sung dung dịch axit clohydric 0,1N. Tỷ trọng của dung dịch được điều chỉnh đến giá trị đích là 1,0998 g/mL bằng cách bổ sung nước. Sau đó dung dịch được lọc qua máy lọc tiệt trùng với cỡ lỗ 0,2 μm và được cho vào đồ chứa, đồ chứa này đã được tiệt trùng ở 121°C trong ít nhất 15 phút để tạo ra chế phẩm được lỏng.

Bảng quy trình được mô tả trên đây, thu được chế phẩm dưới đây:

Bảng 2: Các tỷ phần trong chế phẩm của tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a)

Các thành phần	Các tỷ phần trong chế phẩm
Tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd ₄ -DO3A có công thức (I-a)	193,4 g (0,3 mol Gd/L)
Ca-BT-DO3A	0,147 g (0,3 mmol/L, tức là 0,1% mol/mol so với Gd)
trometamol	10 mmol/L
natri clorua	4,4 g
HCl	vừa đủ, pH bằng 7,4 $\pm$ 0,5
nước để tiêm	vừa đủ 1 L (thể tích cuối cùng của chế phẩm = 1 L)

Sự thử gadolini tự do được thực hiện bằng phép so màu với Xylenol Orange. Xylenol Orange tạo thành, với gadolini tự do, phức chất màu có độ hấp thụ đặc hiệu (Barge et.al. Contrast Media & Molecular Imaging, 2006; 1; 184). Thử nghiệm được tiến hành so với dung dịch gadolini sulfat chứa 2 ppm (khối lượng/thể tích) gadolini. Chế phẩm cuối cùng chứa gadolini tự do với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 2 ppm (khối lượng/thể tích).

Ví dụ 2 – Độ ổn định và độ thẩm thấu

Các nghiên cứu độ ổn định và các phép đo độ thẩm thấu được thực hiện đối với chế phẩm thu được như được mô tả trong ví dụ 1.

Các phép đo, theo thời gian, nồng độ của tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a), gadolini tự do và độ thẩm thấu được thực hiện.

Bảng 3: Độ ổn định và độ thẩm thấu

	Thời gian bảo quản [tháng]	2 – 8°C/--	25°C/ độ ẩm tương đối 60%	30°C/ độ ẩm tương đối 75 %	40°C/ độ ẩm tương đối 75 %
Nồng độ của tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd ₄ -DO3A có công thức (I-a) [g/L]	Ban đầu	187,7	187,7	187,7	187,7
	1	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	187,7
	3	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	193,0
	6	193,2	194,5	không được thử nghiệm	194,9
	9	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	192,1	không được thử nghiệm
	12	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	194,2	không được thử nghiệm
	18	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	192,7	không được thử nghiệm
	Ban đầu	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2

	Thời gian bảo quản [tháng]	2 – 8°C/--	25°C/ độ ẩm tương đối 60%	30°C/ độ ẩm tương đối 75 %	40°C/ độ ẩm tương đối 75 %
Lượng gadolini tự do [ppm (khối lượng/thể tích)]	1	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	≤ 2
	3	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	≤ 2
	6	≤ 2	≤ 2	không được thử nghiệm	≤ 2
	9	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	≤ 2	không được thử nghiệm
	12	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	≤ 2	không được thử nghiệm
	18	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	≤ 2	không được thử nghiệm
Độ thẩm thấu của tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd ₄ -DO3A có công thức (I-a) [mOsm/kg]	Ban đầu	294	294	294	294
	1	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	288
	3	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	283
	6	283	284	không được thử nghiệm	283
	9	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	282	không được thử nghiệm

	Thời gian bảo quản [tháng]	2 – 8°C/--	25°C/ độ ẩm tương đối 60%	30°C/ độ ẩm tương đối 75 %	40°C/ độ ẩm tương đối 75 %
	12	không được thử nghiệm	296	306	không được thử nghiệm
	18	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	280	không được thử nghiệm

Việc định lượng tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a) được thực hiện bằng HPLC-UV so với các dung dịch ngoại chuẩn. Độ thẩm thấu được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đo độ thẩm thấu áp suất hơi tự động.

Sự thử gadolini tự do được thực hiện bằng phép so màu với Xylenol Orange. Xylenol Orange tạo thành, với gadolini tự do, phức chất màu có độ hấp thụ đặc hiệu (Barge et.al. Contrast Media & Molecular Imaging, 2006; 1; 184). Thử nghiệm được tiến hành so với dung dịch gadolini sulfat chứa 2 ppm (khối lượng/thể tích) gadolini.

Lượng tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a) duy trì ổn định sau sáu tháng ở 25°C (độ ổn định thời gian dài) và cũng sau sáu tháng ở 40°C (điều kiện bảo quản gia tăng). Gadolini tự do là nhỏ hơn hoặc bằng 2 ppm (khối lượng/thể tích) trong chế phẩm. Chế phẩm là đẳng trương với huyết tương.

Ví dụ 3 – Độ nhớt

Các phép đo độ nhớt được thực hiện với chế phẩm thu được như được mô tả trong ví dụ 1, ở 20°C và 37°C.

Bảng 4: Độ nhớt

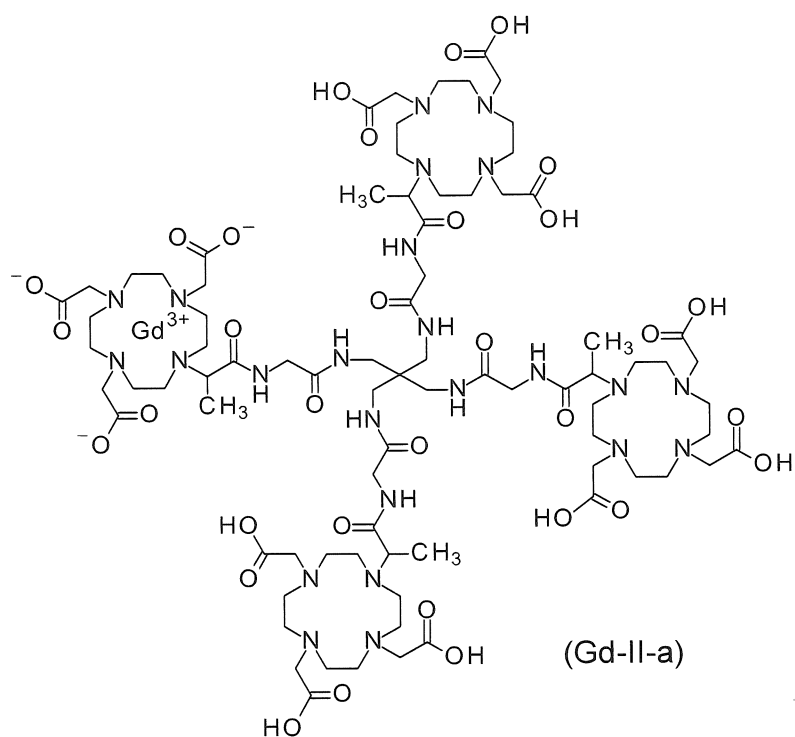
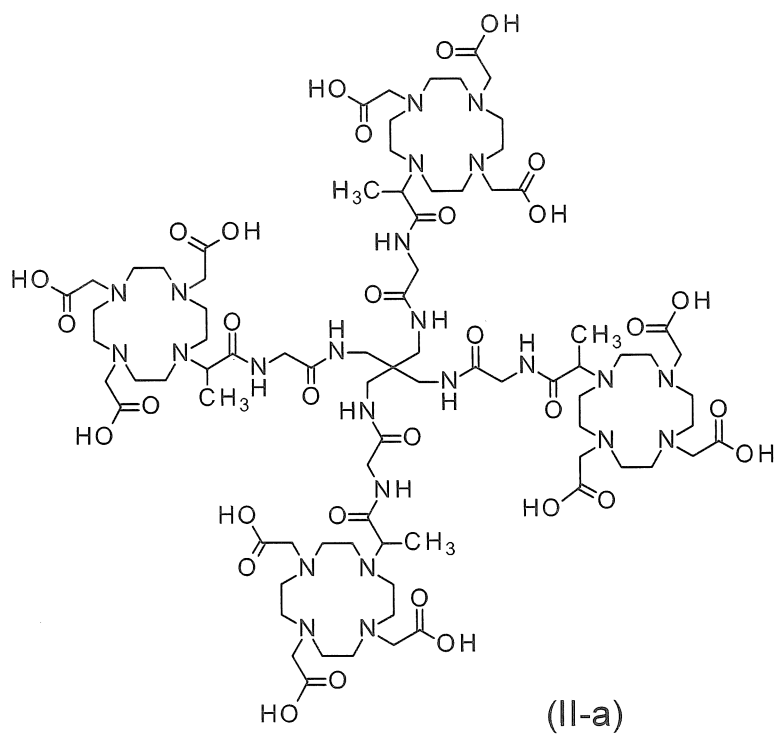
Sản phẩm	Độ nhớt 20°C [mPas]	Độ nhớt 37°C [mPas]
Chế phẩm chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd ₄ -DO3A có công thức (I-a), như được mô tả trong ví dụ 1	1,87	1,22
natri clorua 0,9% (khối lượng/thể tích)	1,03	0,74
Gadovist® 1.0	8,86*	4,96*

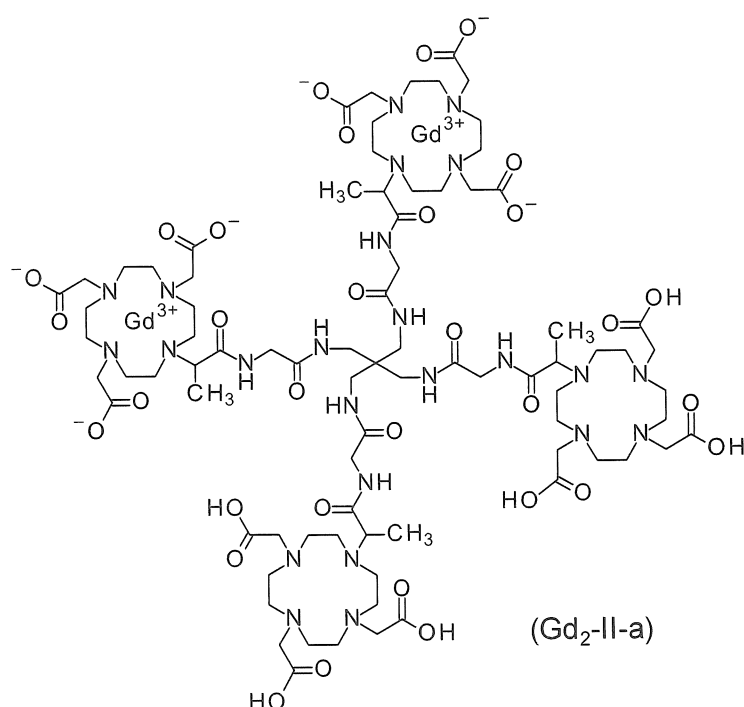
* Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®

Độ nhớt được xác định bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt vi lỏng (m-VROC, RheoSense). Độ nhớt chỉ cao hơn một chút so với dung dịch natri clorua đẳng trương nhưng nhỏ hơn đáng kể so với Gadovist® 1.0 và có thể được xem như là thấp.

Ví dụ 4 – Tổng hợp tetra-phối tử được dẫn xuất từ DO3A có công thức (II-a), chelat được dẫn xuất từ Gd-DO3A (Gd-II-a), chelat được dẫn xuất từ Gd₂-DO3A (Gd₂-II-a)

Axit [4,10-bis(carboxylatometyl)-7-{3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris-(carboxylatometyl)-1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-1-yl]-9,9-bis({[(2-[4,7,10-tris-(carboxylatometyl)-1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-1-yl]propanoyl}amino)axetyl]amino}metyl)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-yl}-1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-1-yl]axetic (II-a)





Dung dịch chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a), tetragadolini [4,10-bis(carboxylatometyl)-7-{3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxylatometyl)-1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-1-yl]-9,9-bis({[(2-[4,7,10-tris(carboxylatometyl)-1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-1-yl]propanoyl}amino)axetyl]amino}metyl)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-yl}-1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-1-yl]axetat (WO 2016193190, Ví dụ 3; 1,00 đương lượng, 5,60 g, 2,12 mmol) trong nước (470 mL) được xử lý với axit oxalic dihydrat (16,0 đương lượng, 4,29 g, 34,0 mmol) và được khuấy ở 100°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh được lọc (Microfilter PTFE 1,2 µm) và làm khô lạnh. Vật liệu thô thu được được hòa tan trong nước (200 mL) và độ pH được điều chỉnh đến 4,5 bằng cách bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2M). Dung dịch thu được được siêu lọc với nước (18x100 mL) sử dụng màng 1 kDa và phần giữ lại cuối cùng được làm khô lạnh để thu được 2,98g bột rắn màu trắng, bột này được phân tích bằng cách sử dụng ¹H-NMR và HPLC.

¹H-NMR:

(400 MHz, D₂O): δ [ppm]: 1,18-1,20 (m, 12H), 2,60-2,75 (m, 7H), 2,87-3,54 (m, 85H), 3,67-3,95 (m, 31H), 4,03 (q, 5H).

HPLC:

Thiết bị: Agilent 1290 HPLC-ESI-MS G6130; cột: Hypercarb (Thermo) 5 μ m, 100x4,6 mm; Dung môi rửa giải A: nước + 0,1% axit formic, dung môi rửa giải B: axetonitril + 0,1% axit formic; gradien: 0-7 phút 0-50% B, 7-8 phút 100% B; lưu lượng 1 mL/phút; nhiệt độ: 60°C; tiêm: 20 μ L; quét DAD: 200-300 nm; ESI-MS.

Bảng 5: HPLC

Hợp chất	Thời gian lưu [phút]	Lượng tương đối [% diện tích đỉnh]	Lượng thành phần [g]	Lượng các gốc DO3A không có Gd [mmol]	Khối lượng phân tử [g/mol]	MS (ES ⁺ và ES ⁻)
II-a	4,0	0,596	1,77	5,41	1961	m/z (z = 2) = +982 (M + 2H) ²⁺ ; m/z (z = 3) = +655 (M + 3H) ³⁺
Gd-II-a	4,6	0,313	0,93	1,32	2116	m/z (z = 3) = +706 (M + 3H) ³⁺ ; m/z (z = -2) = -1057 (M - 2H) ²⁻
Gd ₂ -II-a	5,5	0,091	0,27	0,32	2271	m/z (z = 3) = +758 (M + 3H) ³⁺ ; m/z (z = -2) = -1134 (M - 2H) ²⁻
Tổng cộng	---	1,00	2,98	6,96	---	---

MS bộc lộ rằng sản phẩm điều chế chứa hợp chất (II-a) nêu ở đề mục này cùng với chelat được dẫn xuất từ Gd-DO3A có công thức (Gd-II-a) và chelat được dẫn xuất từ Gd₂-DO3A có công thức (Gd₂-II-a) với tỷ lệ (II-a) : (Gd-II-a) : (Gd₂-II-a) = 59,6 : 31,3 : 9,1, dựa trên diện tích đỉnh tương đối ở 200 nm.

Lượng mỗi thành phần được tính từ % diện tích đỉnh (%PA) và tổng khối lượng (w) của hợp chất: %PA * w.

Tổng lượng mol của các gốc DO3A không chứa trong hợp chất được tính cho mỗi thành phần dựa trên số lượng các ion Gd của chúng trên một tetrame (nGd), khối lượng của chúng (a) và khối lượng phân tử của chúng (mw): (4-nGd) * a / mw.

Ví dụ 5 – Điều chế chế phẩm được để tiêm chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I-a) với lượng dư được xác định của các gốc DO3A tự do (có mặt trong các chelat dưới hệ số tỷ lệ), sử dụng hỗn hợp của các hợp chất theo ví dụ 4.

29,8 g tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd₄-DO3A có công thức (I-a), hàm lượng nước là 4,5% khối lượng/khối lượng, được hòa tan trong 115 mL dung dịch đệm Tris-HCl 10 mM, độ pH bằng 7,4 trong nước để tiêm. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 7,4 bằng cách sử dụng dung dịch natri hydroxit loãng và axit clohydric loãng. Nồng độ được đo bằng ICP-OES: 334 mmol Gd/L. Thể tích của dung dịch được xác định bằng cách xác định khối lượng và xem xét tỷ trọng của dung dịch (1,10 g/mL): 132 mL. Dung dịch chứa 44,1 mmol Gd.

0,018 g hỗn hợp của các hợp chất được mô tả trong ví dụ 4, tương đương với 0,044 mmol các gốc DO3A tự do, được bổ sung ($0,018 \text{ g} \cdot 6,96 \text{ mmol} / 2,98 \text{ g} = 0,044 \text{ mmol}$). Thể tích được điều chỉnh đến 176 mL bằng dung dịch đệm Tris-HCL, độ pH bằng 7,4.

Độ thẩm thấu của chế phẩm được đo và lượng thích hợp của natri clorua được bổ sung để thu được 312 mOsm/kg đây là mức đẳng trương với máu người.

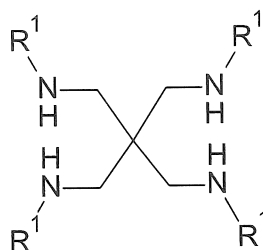
Cuối cùng, dung dịch được lọc qua cỡ lọc 0,22 µm trong các chai thủy tinh, các chai này được bịt kín và được hấp tiệt trùng bằng hơi nước. Số đo cuối cùng nồng độ Gd được xác nhận là 252 mmol Gd/L.

Kết quả là, điều chế được chế phẩm tiêm đẳng trương chứa 252 mmol Gd/L và lượng dư 0,1 %mol của phối tử tự do dựa trên tổng nồng độ của Gd và trên các gốc DO3A tự do ($0,044 \text{ mmol} / 44,1 \text{ mmol} = 0,1 \text{ %mol}$).

Độ nhớt của chế phẩm tiêm này, như được xác định bằng thiết bị đo độ nhớt bị lẫn (Paar) ở 37°C, là 1,2 mPas.

YÊU CẦU BẢO HỘ

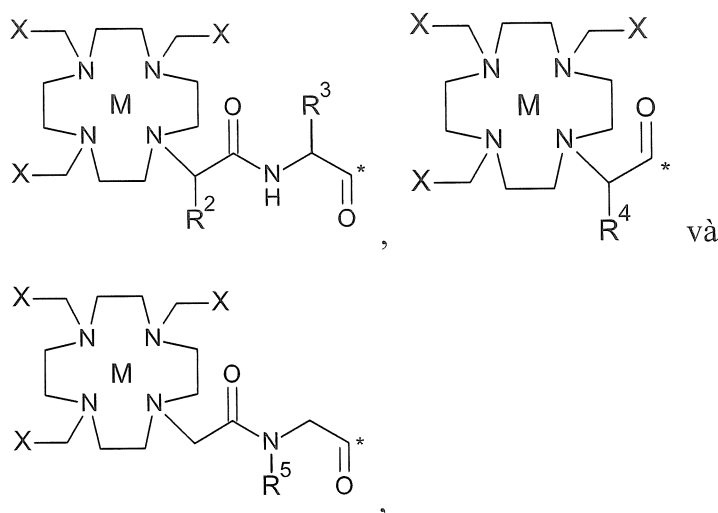
1. Chế phẩm dược lỏng chứa tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức chung (I):



(I),

trong đó

R¹ là nhóm được chọn từ:



trong nhóm này, * biểu thị điểm gắn kết của nhóm với phần còn lại của phân tử, R², R³, và R⁴ độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm được chọn từ: C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, (C₁-C₂-alkoxy)-(C₂-C₃-alkyl)-, và phenyl,

trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, trong đó nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, và C₁-C₃-alkoxy, và trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, và C₁-C₃-alkoxy,

R^5 là nhóm được chọn từ: C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, $(C_1$ - C_2 -alkoxy)-(C_2 - C_3 -alkyl)- và phenyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, trong đó nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy,

X là nhóm $C(=O)OH$ hoặc $C(=O)O^-$,

và

M là Gd^{3+} ,

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hổ biến, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó chế phẩm này còn chứa dung môi được dụng; và

ít nhất một hợp chất có khả năng tạo thành chelat với ion kim loại thuận từ tự do M, trong đó ít nhất một hợp chất là Ca-BT-DO3A (Calcobutrol) trong khoảng nồng độ từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút), được đo dưới dạng tỷ phần so với tổng nồng độ của ion Gd^{3+} trong chế phẩm,

trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có nồng độ trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol Gd^{3+} thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút).

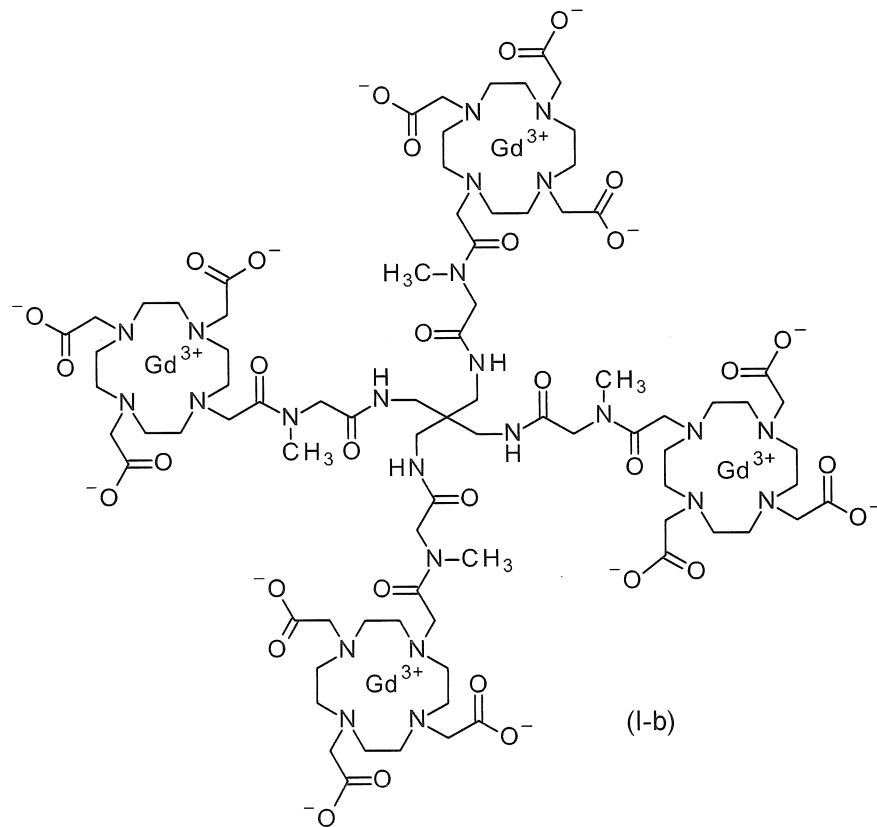
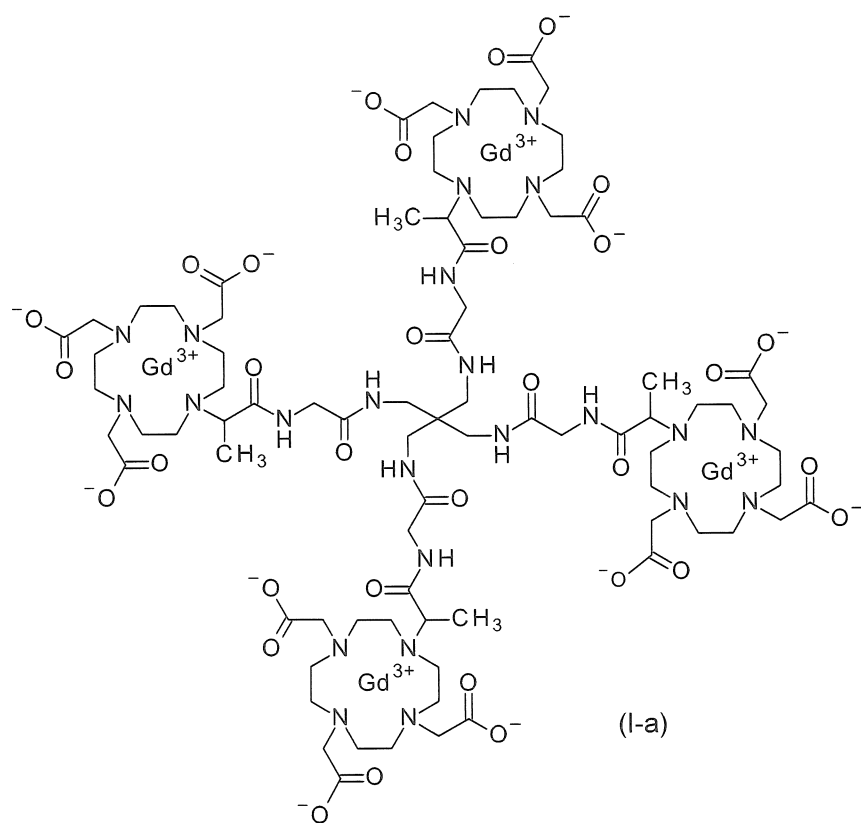
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó:

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl,

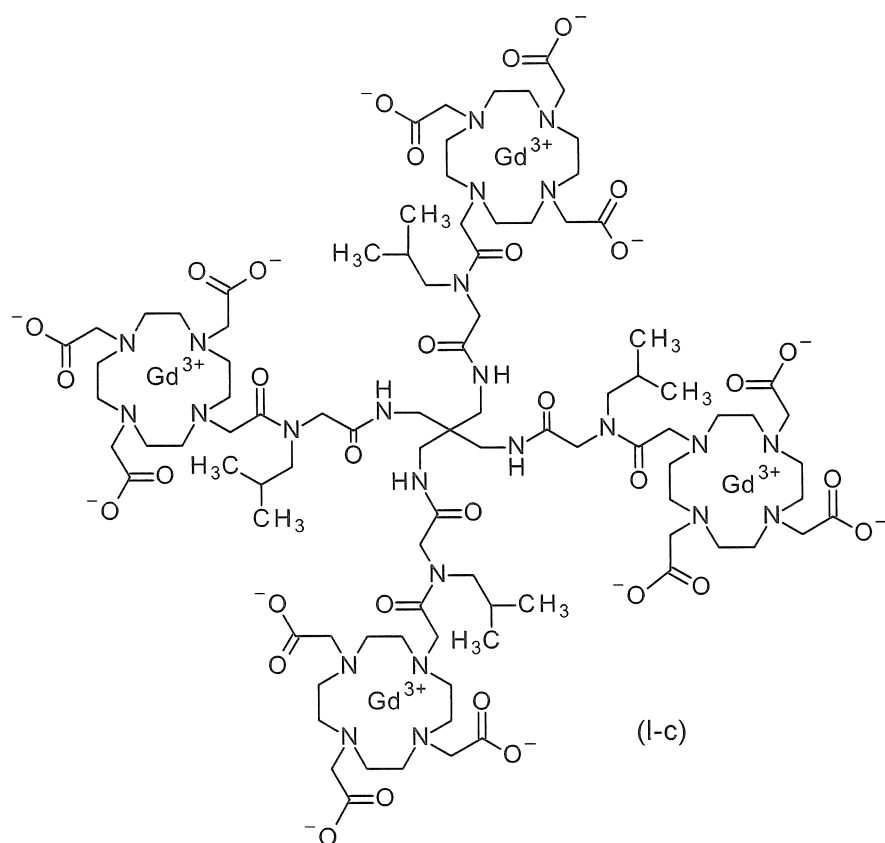
mỗi R^3 và R^4 là nguyên tử hydro, và

R^5 là nhóm được chọn từ: metyl, etyl, isopropyl, 2-metylpropyl, benzyl, xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 2-metoxyletyl, 2-etoxyletyl, và phenyl.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) có cấu trúc được chọn từ các chelat có công thức (I-a), (I-b), và (I-c):

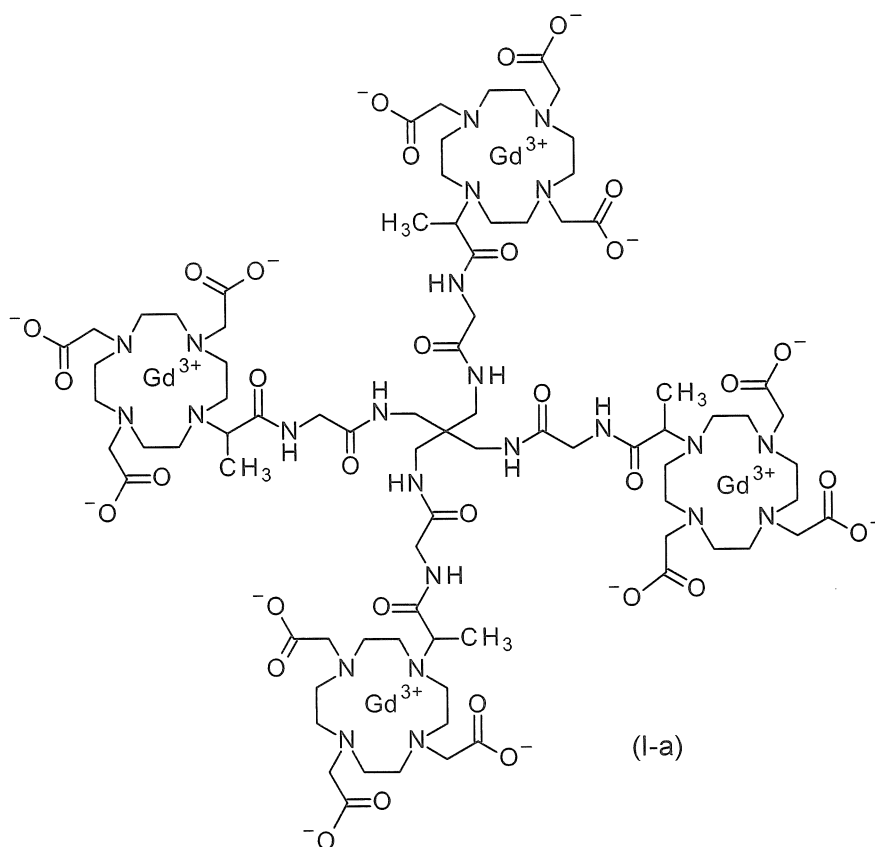


, và



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hỗn hợp, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

4. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) có công thức (I-a):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hỗn hợp, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

5. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I-a) có hóa học lập thể tại cacbon không đối xứng của bốn nhóm thế methyl được chọn từ nhóm bao gồm các chất đồng phân lập thể RRRR, SSSS, RSSS, RRSS, và RRRS, và các hỗn hợp triệt quang và không đối quang của các chất đồng phân bất kỳ trong số các chất đồng phân này.

6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm có nồng độ Gd^{3+} thuận từ tự do nhỏ hơn hoặc bằng 5 ppm (khối lượng/thể tích).

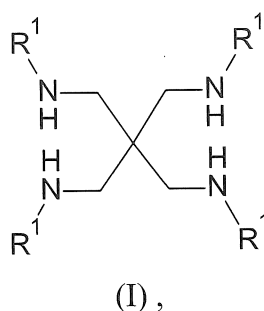
7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5 (gồm cả giá trị đầu mút).

8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa chất đệm, trong đó chất đệm này được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm xitrat, chất đệm lactat, chất đệm axetat, chất đệm tartrat, chất đệm malat, chất đệm maleat, chất đệm phosphat, chất đệm succinat, chất đệm ascorbat, chất đệm cacbonat, chất đệm trometamol (TRIS, 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol), chất đệm HEPES (axit 2-[4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazin] etansulfonic) và chất đệm MES (axit 2-morpholinoetansulfonic), và các hỗn hợp của chúng.

9. Quy trình điều chế chế phẩm dược lỏng, quy trình này bao gồm các bước sau:

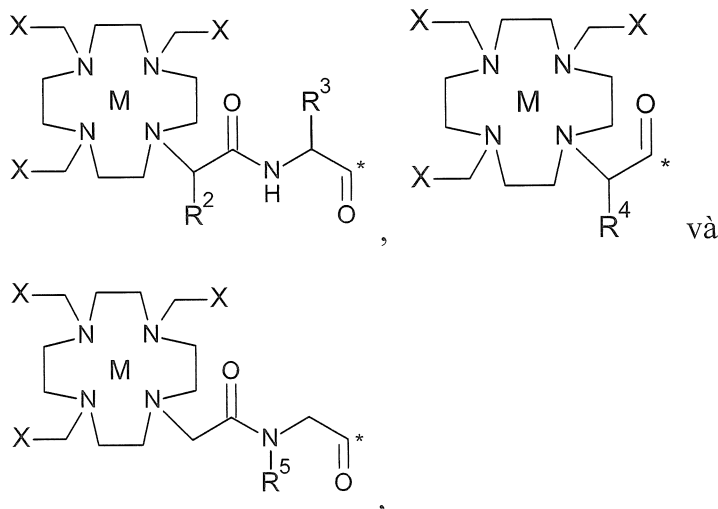
cung cấp dung môi được dụng;

hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I):



trong đó

R¹ là nhóm được chọn từ:



trong nhóm này, * biểu thị điểm gắn kết của nhóm với phần còn lại của phân tử, R^2 , R^3 , và R^4 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm được chọn từ: C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, $(C_1$ - C_2 -alkoxy)- $(C_2$ - C_3 -alkyl)-, và phenyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, trong đó nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy,

R^5 là nhóm được chọn từ: C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, $(C_1$ - C_2 -alkoxy)- $(C_2$ - C_3 -alkyl)- và phenyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, trong đó nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy,

X là nhóm $C(=O)OH$ hoặc $C(=O)O^-$,

và

M là Gd^{3+} ,

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hỗn biến, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, trong dung môi được dụng với lượng đủ để tạo ra dung dịch của chế phẩm có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 60 đến 750 mmol ion Gd^{3+} thuận từ/L (gồm cả giá trị đầu mút), và

hòa tan ít nhất một hợp chất có khả năng tạo thành chelat với Gd^{3+} với lượng đủ để tạo ra dung dịch có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút) với sự tham chiếu đến tổng nồng độ của ion Gd^{3+} , trong đó hợp chất có khả năng tạo thành chelat với Gd^{3+} là Ca-BT-DO3A (Calcobutrol).

10. Quy trình theo điểm 9, trong đó quy trình này còn bao gồm một hoặc nhiều bước bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm:

hòa tan chất đệm trong dung môi được dụng hoặc dung dịch, nhờ đó thu được dung dịch được đệm và điều chỉnh độ pH của dung dịch được đệm này đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,6 đến 8,2 (gồm cả giá trị đầu mút);

hòa tan Ca-BT-DO3A (Calcobutrol) trong dung dịch;

hòa tan chất đẳng trương trong dung dịch;

điều chỉnh độ pH của dung dịch đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5 (gồm cả giá trị đầu mút);

điều chỉnh nồng độ của tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) bằng cách bổ sung lượng bổ sung của dung môi được dụng; và

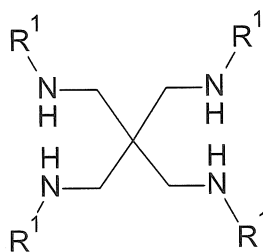
tiệt trùng dung dịch này.

11. Quy trình điều chế chế phẩm được lỏng, quy trình này bao gồm các bước sau:

cung cấp dung môi được dụng;

hòa tan Ca-BT-DO3A (Calcobutrol) trong dung môi được dụng này; và

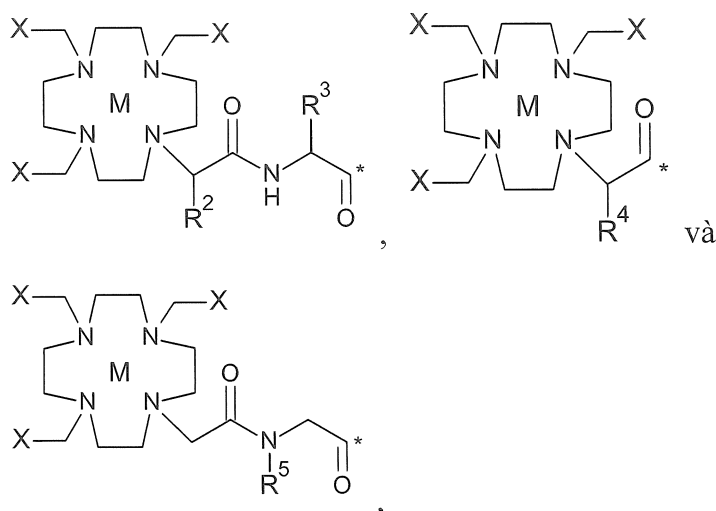
hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I):



(I) ,

trong đó

R^1 là nhóm được chọn từ:



trong nhóm này, * biểu thị điểm gắn kết của nhóm với phần còn lại của phân tử, R^2 , R^3 , và R^4 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm được chọn từ:

C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, (C_1 - C_2 -alkoxy)-(C_2 - C_3 -alkyl)-, và phenyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, trong đó nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy,

R^5 là nhóm được chọn từ:

C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, (C_1 - C_2 -alkoxy)-(C_2 - C_3 -alkyl)- và phenyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl tùy ý được thế, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm thế phenyl, trong đó nhóm thế phenyl này tùy ý được thế, một, hai hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy, và

trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế, một, hai, hoặc ba lần, giống hoặc khác nhau, bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, và C_1 - C_3 -alkoxy,

X là nhóm $C(=O)OH$ hoặc $C(=O)O^-$,

và

M là Gd^{3+} ,

hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hữ biến, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, trong dung môi được dụng với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng của chế phẩm có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút), và

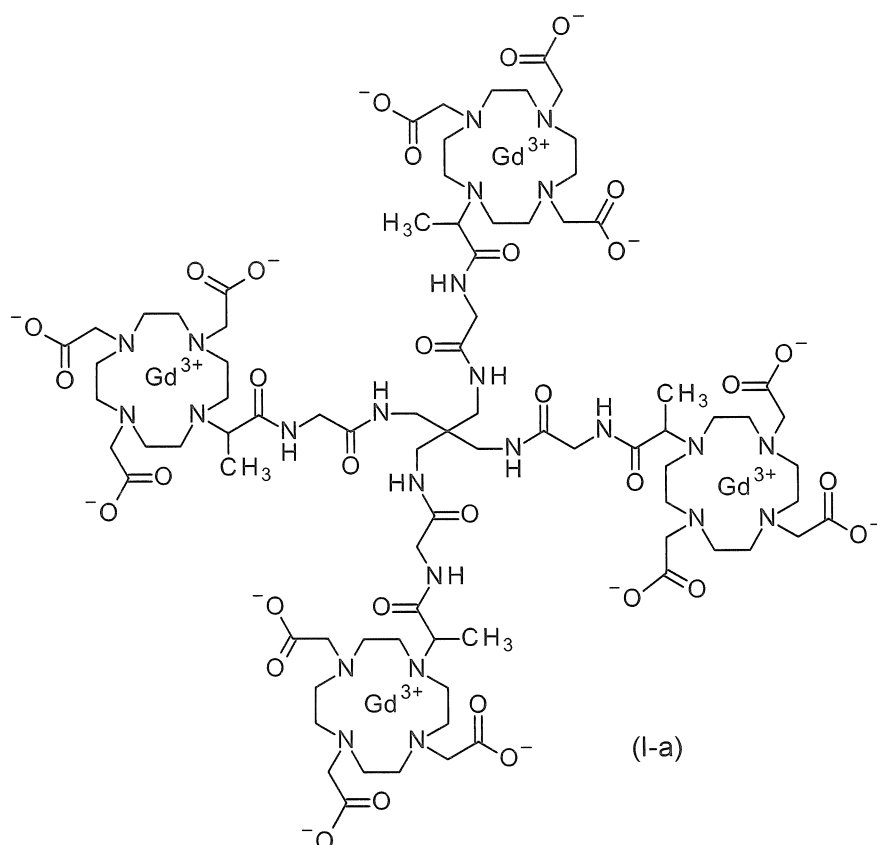
trong đó Ca-BT-DO3A được hòa tan trong dung môi được dụng với lượng đủ để tạo ra dung dịch có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút) với sự tham chiếu đến tổng nồng độ của ion Gd^{3+} .

12. Quy trình theo điểm 11, còn bao gồm:

hòa tan một lượng Ca-BT-DO3A (Calcobutrol) nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút) với sự tham chiếu đến tổng nồng độ của Gd^{3+} trong chế phẩm trong dung môi được dụng để tạo thành dung dịch đầu tiên; và

hòa tan tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) trong dung dịch đầu tiên với lượng đủ để tạo ra dung dịch cuối cùng có chứa chế phẩm được lỏng có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) nằm trong khoảng từ 1 mmol ion kim loại thuận từ/L đến 1000 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút).

13. Quy trình theo điểm 11, trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ DO3A có công thức (I) là tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A có công thức (I-a):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hỗn hợp, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A có công thức (I-a) được hòa tan với lượng đủ để tạo ra chế phẩm được lỏng có nồng độ tetra-chelat được dẫn xuất từ Gd_4 -DO3A có công thức (I-a) nằm trong khoảng từ 1 mmol Gd^{3+}/L đến 1000 mmol Gd^{3+}/L (gồm cả giá trị đầu mút).

14. Quy trình theo điểm 12, trong đó bước hòa tan lượng CaBT-DO3A (Calcobutrol) bao gồm:

hòa tan lượng Ca-BT-DO3A nằm trong khoảng từ 0,002% đến 5% mol/mol (gồm cả giá trị đầu mút) với sự tham chiếu đến tổng nồng độ của ion Gd^{3+} trong chế phẩm trong dung môi được dụng hoặc dung dịch đậm để tạo ra dung dịch đầu tiên.