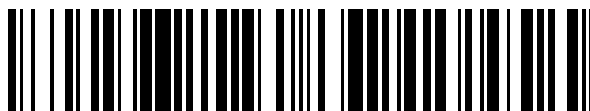


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 633**

51 Int. Cl.:
A61K 49/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05731581 .4**
- 96 Fecha de presentación: **11.03.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1725268**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.11.2006**

54 Título: **FORMULACIÓN DE CONTRASTE POR RAYOS X QUE COMPRENDE UNA MEZCLA DE MONÓMERO Y DÍMERO YODADO.**

30 Prioridad:
11.03.2004 US 552240 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.02.2012

73 Titular/es:
**Mallinckrodt LLC
675 McDonnell Boulevard
Hazelwood, MO 63042, US**

72 Inventor/es:
**PERIASAMY, Muthunadar, P. y
DOTY, Brian, D.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 633 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Formulación de contraste por rayos X que comprende una mezcla de monómero y dímero yodado.

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere de forma general a formulaciones de medios de contraste y, más particularmente, a formulaciones de medios de contraste por rayos X no iónicas, composiciones radiológicas que contienen dichas formulaciones y procedimientos para la visualización por rayos X usando dichas composiciones.

10 La investigación para medios de contraste ideales para estudios de radiodiagnóstico por rayos X se ha extendido durante muchas décadas. El subnitrito de bismuto fue el primer agente de radiocontraste usado para la visualización del tracto alimentario. Posteriormente, se introdujo el sulfato de bario, un agente más seguro. El sulfato de bario se ha mantenido como el agente radiográfico el más ampliamente usado para el tracto alimentario (W.H. Strain, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Section 76, Vol.1, Radiocontrast Agents, Chapter 1, Historical Development of Radiocontrast Agents, Pergamon Press, (1971)). Los agentes orales insolubles, inorgánicos, del tipo de subnitrito de bismuto y sulfato de bario sirven como herramientas valiosas para la radiodiagnos

15 A diferencia de la radiodiagnos

20 A diferencia de la radiodiagnos

25 A diferencia de la radiodiagnos

30 A diferencia de la radiodiagnos

El progreso en el desarrollo de los medios de contraste por rayos X ha sido extensamente documentado; por ejemplo, U. Speck, X-ray Contrast Media, Medical Division Publication, Department of Medical Information, Schering A.G.; D.P. Swanson y otros, Pharmaceuticals in Medical Imaging, McMillan Publishing Co., (1990); M. Sovak, Radiocontrast Agents, Springer Verlag, (1984). Los agentes de contraste por rayos X intravasculares preferidos poseen una combinación de propiedades deseables. Dichas propiedades incluyen los siguientes diversos grados: (1) máxima opacidad a los rayos X; (2) seguridad biológica; (3) alta solubilidad en agua; (4) estabilidad química; (5) baja osmolalidad; y (6) baja viscosidad. En particular, los estudios han mostrado que la alta osmolalidad puede estar relacionada con reacciones adversas fisiológicas no deseables hacia los medios de contraste por rayos X, por ejemplo, náuseas, vómitos, calor y dolor.

35 Un avance significativo en el área de los medios de contraste por rayos X basados en triyodobenceno ha sido el desarrollo de derivados del ácido triyodobenzoico no iónicos tales como iopamidol, iohexol e ioversol. En general, las soluciones acuosas de estos agentes no iónicos tienen menos osmolalidad que los agentes anteriores y, por tanto, proporcionan mayor confort al paciente cuando se inyectan. Las reacciones adversas, especialmente en la sensación de dolor, calor, y efectos hemodinámicos, se han reducido grandemente en comparación con los derivados de ácido triyodobenzoico iónicos. Sin embargo, a igualdad de concentraciones de yodo, los valores de viscosidad de estas formulaciones no iónicas son superiores que para las formulaciones de agentes de contraste a base de ácido triyodobenzoico iónico.

40 La reducción adicional de la osmolalidad de los medios de contraste por rayos X ha sido el resultado de la introducción de agentes dímeros no iónicos, tal como iotrolan e iodixanol. Estos agentes, debido a sus valores de isosmolalidad, en comparación con los agentes monómeros no iónicos, proporcionan confort incluso mayor al paciente mediante la reducción de náuseas y de vómitos tras la inyección intravenosa y causan mucho menos dolor tras la inyección por arterias periféricas. Sin embargo, la frecuencia e intensidad de reacciones secundarias retardadas en pacientes son superiores para dichos dímeros no iónicos. La viscosidad de dichas formulaciones a base de agentes dímeros no iónicos es también substancialmente mayor que para los análogos monómeros correspondientes. En consecuencia, sigue existiendo una necesidad de formulaciones seguras de medios de contraste por rayos X con baja viscosidad y baja osmolalidad.

45 En la Patente de EE.UU. No. 5.698.739 (Sovak), Sovak describe una clase separada de medios de contraste por rayos X no iónicos dímeros con al menos un grupo carboxamida primario como un sustituyente, siendo un ejemplo de esta clase de dímeros el losmin. De acuerdo con Sovak, la presencia del grupo carboxamida primario confirió mayor contenido de yodo y expuso estéricamente el carácter hidrófobo de las moléculas de yodo adyacentes asegurando la formación de agregados y, de esta forma, disminuyendo la osmolalidad.

50 Otro intento para optimizar las formulaciones implica la combinación de un monómero con bajo valor de viscosidad con un dímero de bajo valor de osmolalidad, en la que los sustituyentes sobre los grupos aromáticos yodados son similares. La Patente de EE.UU. No. 5.695.742, divulga composiciones acuosas inyectables que comprenden mezclas de monómeros aromáticos yodados no iónicos y dímeros aromáticos yodados no iónicos que tienen un valor de osmolalidad intermedia en comparación con las soluciones puras, en la que se divulga también que las mezclas tienen una viscosidad menor que la esperada.

Con el fin de disminuir las reacciones secundarias retardadas observadas con los dímeros no iónicos, la Solicitud de Patente Alemana DE 19627409 divulga mezclas que comprenden monómeros y dímeros de compuestos triyodoaromáticos no iónicos, así como compuestos complejos de gadolinio. Puesto que las mezclas incluyen un agente de contraste iónico, la osmolalidad de una mezcla de este tipo sería superior al valor de osmolalidad para el agente de contraste dímero no iónico puro.

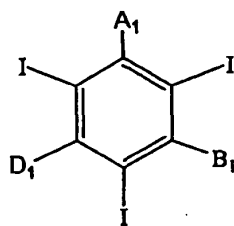
El losimenol se describe como un un dímero no iónico de baja viscosidad por M. Sovak y otros, en Investigative Radiology, vol. 29 (Suplemento 1), pág. S4-S14, (1994).

Los autores de la presente invención han descubierto, de manera sorprendente, nuevas mezclas monómero-dímero que tienen propiedad mejorada, por ejemplo, osmolalidad y viscosidad, perfiles en los cuales el dímero tiene al menos un grupo carboxamida primario en los núcleos triyodobenceno y el monómero no tiene grupos carboxamida primarios en los núcleos triyodobenceno.

Sumario de la invención

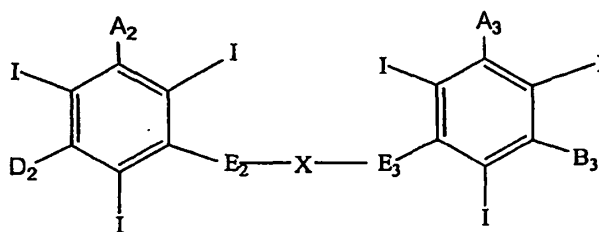
Entre los diversos aspectos de la presente invención, se puede citar el suministro de agentes de contraste no iónicos, composiciones radiológicas y procedimientos para la visualización por rayos X; y el suministro de dichos agentes con osmolalidad y viscosidad mejoradas, los cuales son substancialmente no tóxicos. La presente invención proporciona composiciones de acuerdo con la reivindicación 1.

En resumen, la presente invención está dirigida a mezclas que comprenden al menos un monómero y al menos un dímero, ambos obtenidos de derivados de benceno triyodado. El monómero corresponde a la Fórmula I y el dímero corresponde a la Fórmula II:



5

Fórmula (I)



Fórmula (II)

20

25 en la que,
con respecto a la Fórmula I:

A₁ y B₁ son -CON(R₃)R₁,

D₁ es -N(R)C(O)R₂;

30 cada R y R₂ es independientemente H, metilo, hidroximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 1-metoxi-2-hidroxipropilo o dihidroxipropilo;

cada R₁ es independientemente H, metilo, hidroximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, hidroxipropilo o dihidroxipropilo;

cada R₃ es independientemente metilo, hidroximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, hidroxipropilo o dihidroxipropilo;

y en la que con respecto a la Fórmula II:

A₂ y A₃ son -CONH₂,

B₃ y D₂ son -CON(R)R₁,

E₂ y E₃ están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -CON(R)-, -N(R)C(O)- y -N(COR₂)-;

5 cada R es independientemente H, un resto alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos, o un miembro de un resto cíclico (C₃-C₇), estando dicho resto cíclico opcionalmente interrumpido por -O-, -S- o -NR₄-, y/o opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos, comprendiendo el resto cíclico R, el átomo de nitrógeno al cual está unido y R₁,

10 cada R₁ es independientemente (i) hidrógeno, (ii) un resto alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos, (iii) el resto de un carbohidrato, o (iv) un miembro de un resto cíclico (C₃-C₇), estando dicho resto cíclico opcionalmente interrumpido por -O-, -S- o -NR₄-, y/o opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos, comprendiendo el resto cíclico R₁, el átomo de nitrógeno al cual está unido y;

cada R₂ es independientemente (i) un resto alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos;

15 cada R₄ es independientemente hidrógeno o un resto alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos; y

X es un enlace o una cadena alquileo (C₁-C₈) lineal o ramificada, la cual está opcionalmente sustituida por hasta seis grupos hidroxilo, estando dicha cadena alquileo opcionalmente interrumpido por grupos -O-, -S-, -NR₄- o -N(R)C(O)-.

20 La presente invención está dirigida además a mezclas que comprenden un monómero, un dímero, y al menos un grupo de agente para la obtención de imágenes distinto del monómero y del dímero, en el que el monómero corresponde a la Fórmula I y el dímero corresponde a la Fórmula II.

25 La presente invención está dirigida además a las composiciones descritas para uso en un procedimiento para la obtención de imágenes de diagnóstico, comprendiendo el procedimiento la administración a un individuo de un agente de contraste que comprende una mezcla de al menos un monómero y al menos un dímero, correspondiendo el monómero a la Fórmula I y correspondiendo el dímero a la Fórmula II, y la realización de un procedimiento de obtención de imágenes sobre dicho individuo.

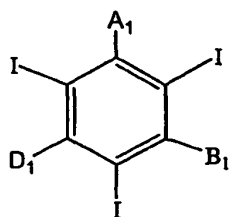
Otros aspectos y características de la presente invención resultarán, en parte obvios, y, en parte, puestos de relieve más adelante en la presente descripción.

30 **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que las composiciones de medios de contraste que corresponden a mezclas de al menos un monómero de la Fórmula I y al menos un dímero de la Fórmula II, en las que los dímeros de Fórmula II contienen al menos un sustituyente carboxamida primario y los monómeros de Fórmula I no contienen ningún sustituyente carboxamida primario, tienen de manera inesperada y favorablemente valores de viscosidad y osmolalidad más baja que la predicha basada únicamente en la contribución del monómero y el dímero a la mezcla. En una realización actualmente preferida, la composición de medios de contraste corresponde a una mezcla de un monómero de Fórmula I y un dímero de Fórmula II. Sin desear teorizar, a la vista de la naturaleza de las diferencias en los sustituyentes sobre el monómero y el dímero, es sorprendente encontrar que las composiciones que surgen de dichas mezclas monómero-dímero tengan atracciones intermoleculares favorables entre los dímeros de Fórmula II y los monómeros de Fórmula I que parece ser el resultado de la agregación molecular y, en consecuencia, se reduce el número efectivo de partículas presentes en solución y, en consecuencia, la osmolalidad de la mezcla.

45 De manera ventajosa, los medios de contraste por rayos X que comprenden una mezcla de al menos un monómero y al menos un dímero de la presente invención, pueden prepararse con ambas características mejoradas de viscosidad y osmolalidad. De acuerdo con ello, las mezclas de la presente invención comprenden preferiblemente monómero y dímero en una relación en peso de yodo en el monómero y dímero, respectivamente, en base a la concentración de yodo en la mezcla (por ejemplo, en mg/ml de formulación). De una manera general, la relación en peso de yodo en el monómero a yodo en el dímero es de aproximadamente 1:20 hasta aproximadamente 20:1. En una realización, la mezcla comprende el monómero y el dímero en una relación en peso de aproximadamente 1:9 hasta aproximadamente 9:1. En una realización preferida, por ejemplo, la mezcla comprende el monómero y el dímero en una relación en peso de aproximadamente 1:5,7 hasta aproximadamente 5,7:1. En otra realización preferida, la mezcla comprende el monómero y el dímero en una relación en peso de aproximadamente 1:9 hasta aproximadamente 1.1. En otra realización preferida aún, la mezcla comprende el monómero y el dímero en una relación en peso de aproximadamente 1:3 hasta aproximadamente 1:1.

Tal como previamente se ha descrito, los medios de contraste de la presente invención comprenden un monómero que corresponde a la Fórmula I:

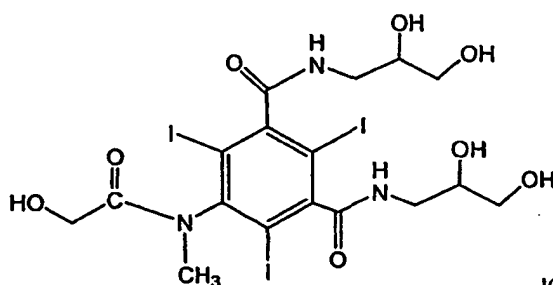


Fórmula (I)

5 en la que A₁, B₁ y D₁ son tal como previamente se han definido. En la presente invención, A₁ y B₁ son cada una -C(O)N(R₃)R₁ y D₁ es -N(R)C(O)R₂, estando cada R₁, R₂ y R₃ de A₁, B₁ y D₁, independientemente seleccionados entre la gama de sustituyentes originalmente identificados en relación con la Fórmula I. Por ejemplo, A₁ y B₁ pueden ser -CONHR₃ en la que cada R₃ de A₁ y B₁ es independientemente metilo, hidroximetilo (-CH₂OH), etilo, hidroxietilo (-CH₂CH₂OH ó -CH(OH)CH₃), propilo, hidroxipropilo (-CH₂CH₂CH₂OH) o dihidroxipropilo (-CH₂CH(OH)CH₂OH); más preferiblemente, cada R₃ de A₁ y B₁ es independientemente hidroxietilo (-CH₂CH₂OH ó -CH(OH)CH₃), hidroxipropilo (-CH₂CH₂CH₂OH) o dihidroxipropilo (-CH₂CH(OH)CH₂OH). Los sustituyentes R y R₂ de D₁ son independientemente hidrógeno, metilo, hidroximetilo (-CH₂OH), etilo, hidroxietilo (-CH₂CH₂OH ó -CH(OH)CH₃), propilo, hidroxipropilo (-CH₂CH₂CH₂OH), 2-metoxietilo (-CH₂CH₂OCH₃), 1-metoxi-2-hidroxipropilo (-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃) o dihidroxipropilo (-CH₂CH(OH)CH₂OH); más preferiblemente, los sustituyentes R y R₂ de D₁ están preferiblemente seleccionados entre metilo, hidroximetilo (-CH₂OH), hidroxietilo (-CH₂CH₂OH), 2-metoxietilo (-CH₂CH₂OCH₃) y dihidroxipropilo (-CH₂CH(OH)CH₂OH). A modo de ejemplo adicional, A₁ y B₁ pueden ser -CON(CH₃)R₃, en la que cada R₃ de A₁ y B₁ es independientemente metilo, hidroximetilo (-CH₂OH), etilo, hidroxietilo (-CH₂CH₂OH ó -CH(OH)CH₃), propilo, hidroxipropilo (-CH₂CH₂CH₂OH) o dihidroxipropilo (-CH₂CH(OH)CH₂OH); más preferiblemente, cada R₃ de A₁ y B₁ es independientemente hidroxietilo (-CH₂CH₂OH ó -CH(OH)CH₃), hidroxipropilo (-CH₂CH₂CH₂OH) o dihidroxipropilo (-CH₂CH(OH)CH₂OH). A modo de ejemplo adicional, los sustituyentes R y R₂ de D₁ pueden ser independientemente hidrógeno, metilo, hidroximetilo (-CH₂OH), etilo, hidroxietilo (-CH₂CH₂OH ó -CH(OH)CH₃), propilo, hidroxipropilo (-CH₂CH₂CH₂OH), 2-metoxietilo (-CH₂CH₂OCH₃), 1-metoxi-2-hidroxipropilo (-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃) o dihidroxipropilo (-CH₂CH(OH)CH₂OH); más preferiblemente, los sustituyentes R y R₂ de D₁ están preferiblemente seleccionados entre metilo, hidroximetilo (-CH₂OH), hidroxietilo (-CH₂CH₂OH), 2-metoxietilo (-CH₂CH₂OCH₃) y dihidroxipropilo (-CH₂CH(OH)CH₂OH).

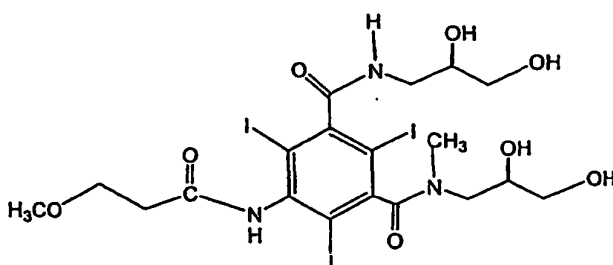
25 En una realización preferida, los medios de contraste comprenden un monómero seleccionado entre el grupo que consiste en:

iomeprol {C₁₇H₂₂I₃N₃O₈; N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-[(hidroxiacetil)metilamino]-2,4,6-triyodo-1,3-benceno-dicarboxamida; CAS [RN] [78649-41-9]},



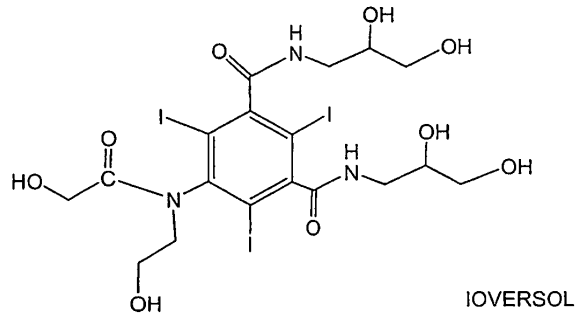
IOMEPROL

30 **iopromida** {C₁₈H₂₄I₃N₃O₈; N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-5-[(metoxiacetil)amino]-N-metil-1,3-bencenodicarboxamida; CAS [RN] [73334-07-3]},

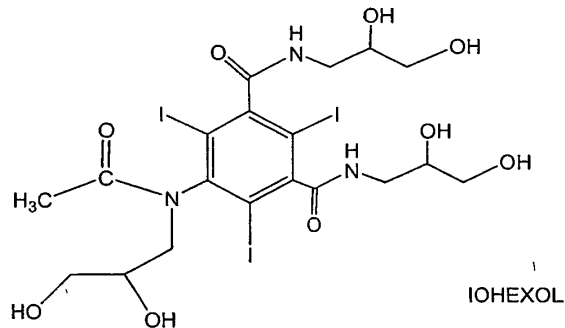


IOPROMIDA

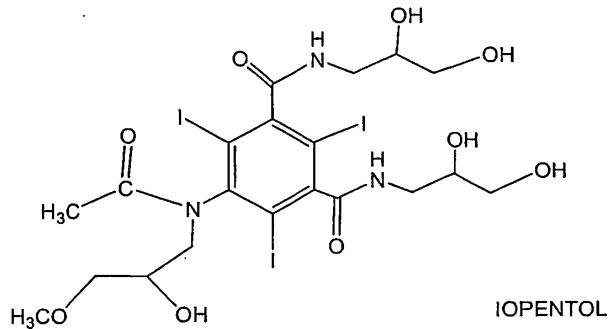
ioversol { $C_{18}H_{24}I_3N_3O_9$; N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-[(hidroxiacetil)-(2-hidroxietyl)amino]-N-metil-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida; CAS [RN] [87771-40-2]},



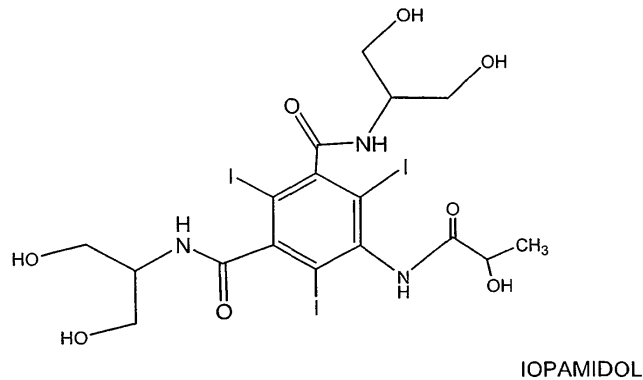
5 **iohexol** { $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$; 5-[acetil(2,3-dihidroxiopropil)amino]-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida; CAS [RN] [66108-95-0]},



iopentol { $C_{20}H_{28}I_3N_3O_9$; 5-[acetil(2-hidroxi-3-metoksiopropil)amino]-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida; CAS [RN] [89797-00-2]},

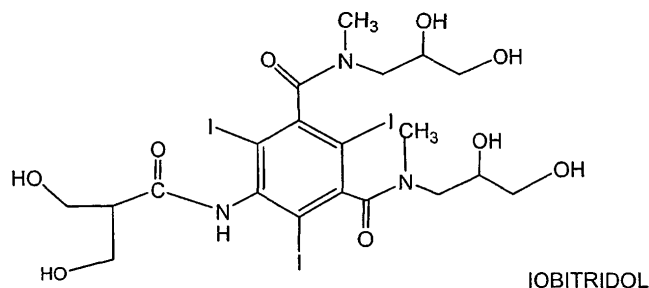


10 **iopamidol** { $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$; 5-[(2-hidroxi-1-oxopropil)amino]-N,N'-bis(2-hidroxiometil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida; CAS [RN] [60166-93-0]},

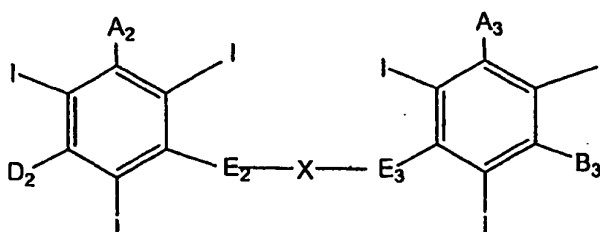


e

iobitridol { $C_{20}H_{28}I_3N_3O_9$; N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-oxopropil]amino]-2,4,6-triyodo-N,N'-dimetil-1,3-bencenodicarboxamida; CAS [RN] [136949-58-1]},

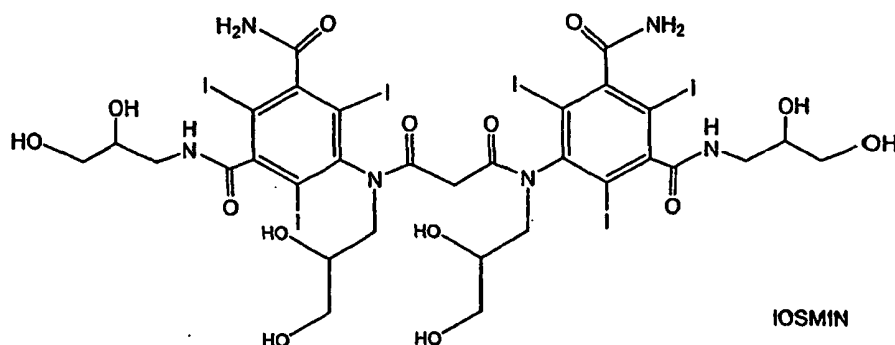


5 Los medios de contraste de la presente invención contienen igualmente un dímero que corresponde a la Fórmula II:



Fórmula (II)

en la que A_2 , A_3 , B_3 , D_2 , E_2 , E_3 y X son tal como previamente se han definido. En una realización, X es metileno ($-CH_2-$) o etileno ($-CH_2CH_2-$), preferiblemente metileno, y A_2 , A_3 , B_3 , D_2 , E_2 y E_3 son tal como originalmente se han definido en relación con las Fórmulas I y II. En la presente invención, cada A_2 y A_3 es $-C(O)NH_2$, cada B_3 y D_2 es $-C(O)N(R)R_1$, y E_2 , E_3 y X y cada R y R_1 son tal como originalmente se han definido en relación con las Fórmulas I y II. En otra realización, cada A_2 y A_3 es $-C(O)NH_2$, cada B_3 y D_2 es $-CONHR$, y E_2 , E_3 y X y cada R son tal como originalmente se han definido en relación con las Fórmulas I y II. En otra realización, cada A_2 y A_3 es $-C(O)NH_2$, cada B_3 y D_2 es $-C(O)NHR_1$, y $-E_2-X-E_3-$ es $-N(R)C(O)CH_2C(O)N(R)-$ y cada R y R_1 es tal como originalmente se han definido en relación con las Fórmulas I y II. En otra realización, cada A_2 y A_3 es $-C(O)NH_2$, cada B_3 y D_2 es $-CONHR$, y $-E_2-X-E_3-$ es $-N(R)C(O)CH_2C(O)N(R)-$ y cada R y R_1 está independientemente seleccionado entre hidrógeno, metilo, hidroximetilo ($-CH_2OH$), etilo, hidroxietilo ($-CH_2CH_2OH$ ó $-CH(OH)CH_3$), propilo, hidroxipropilo ($-CH_2CH_2CH_2OH$) o dihidroxipropilo ($-CH_2CH(OH)CH_2OH$); más preferiblemente, en esta realización, cada R y R_1 es independientemente hidroxietilo, hidroxipropilo, o dihidroxipropilo. En otra realización aún, los medios de contraste comprenden **iosmin (también conocido como iosimenol)** ($C_{31}H_{36}I_6N_6O_{14}$; 5,5'-[(1,3-dioxo-1,3-propanodii)-bis[(2,3-dihidroxiopropil)imino]]-bis[N-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida; CAS [RN] [181872-90-2]) en forma de un dímero:



En una realización preferida, los medios de contraste comprenden el dímero de Fórmula II, preferiblemente iosmin, conjuntamente con uno o más monómeros seleccionados entre el grupo que consiste en iomeprol, ioversol, iohexol, iopamidol, iopromida, iobitridol e iopentol, preferiblemente ioversol, iohexol, e iopamidol, y más preferiblemente ioversol.

Opcionalmente, los medios de contraste de la presente invención comprenden además un agente para obtención de imágenes de una clase que no corresponde ni a la Fórmula I ni a la Fórmula II. Por ejemplo, los medios de contraste pueden comprender adicionalmente agentes para la obtención de imágenes por rayos X que no corresponden a la

Fórmula I o la Fórmula II. Como alternativa, los medios de contraste pueden comprender otros tipos de agentes para la obtención de imágenes tales como agentes para la obtención de imágenes por ultrasonidos, resonancia magnética (RM), radionúclidos y ópticos y pueden ser usados para otras aplicaciones para la obtención de imágenes. Otros tipos de agentes para la obtención de imágenes están descritos por H.S. Thomsen, R.N. Muller y R.F. Mattrey, Editors, en Trends in Contrast Media, (Berlin, Springer-Verlag, (1999)); y E.M. Sevick-Muraca, y otros, en Near-Infrared Imaging with Fluorescent Contrast Agents, M.-A. Mycek y B.W. Pogue, Editors, Handbook of Biomedical Fluorescence, (New York: Marcel-Dekker, capítulo 14, (2003)); y en Textbook of Contrast Media, editado por Peter Dawson, David Cosgrove y Ronald Grainger, ISIS Medical Media, (1999). De una general, la cantidad de dicho agente para la obtención de imágenes opcional es de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 15 por ciento en mol en base a los moles totales de monómero y dímero en la mezcla.

Pueden prepararse composiciones radiológicas conteniendo las mezclas anteriormente mencionadas de compuestos no iónicos yodados, como un agente de contraste por rayos X, conjuntamente con un vehículo radiológico aceptable farmacéuticamente, siguiendo procedimientos establecidos usados para la fabricación de dichas formulaciones inyectables. Los vehículos radiológicos aceptables farmacéuticamente incluyen aquellos que son adecuados para inyección tales como soluciones tampón acuosas; por ejemplo, tris(hidroximetil) amino metano (y sus sales), fosfato, citrato, bicarbonatos, agua estéril para inyección, solución salina fisiológica, y soluciones iónicas equilibradas conteniendo sales de cloruro y/o bicarbonato de cationes del plasma sanguíneo normales tales como Ca, Na, K y Mg, y otros haluros, carbonatos, sulfatos, fosfatos de Na, K, Mg, Ca. Otras soluciones tampón son las descritas en el Remington's Practice of Pharmacy. Eleven Edition, por ejemplo, en la página 170. De manera ventajosa, los vehículos pueden contener una pequeña cantidad (por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 15,0% en mol) de un agente quelante tal como ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), EDTA cálcico disódico, u otros agentes quelantes aceptables farmacéuticamente tales como DTPA-BMEA monosódico cálcico (Versetamida; Mallinckrodt Inc.). La composición comprende además aditivos no radiográficos seleccionados entre el grupo que consiste en excipientes, tales como, por ejemplo, glicerol, polietileno glicol o dextrano, y agentes anticoagulantes, tales como, por ejemplo, heparina o hirudina.

La concentración del agente de contraste por rayos X de la presente invención en el vehículo aceptable farmacéuticamente, por ejemplo, agua, variará con el campo particular de uso. Está presente una cantidad suficiente como para proporcionar visualización por rayos X satisfactoria. Por ejemplo, cuando se usan soluciones acuosas para angiografía, la concentración de yodo es, de manera general, de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 mg/ml, preferiblemente aproximadamente 140 hasta aproximadamente 400 mg/ml, y la dosis está dentro del intervalo de 25-300 ml. La composición radiológica se administra de manera tal que el agente de contraste permanece en el cuerpo animal vivo durante aproximadamente 0,5 hasta 3 horas, aunque son aceptables periodos de permanencia más cortos o más largos, según necesidad. Así, para visualización vascular, la mezcla descrita en la presente invención y mezclas análogas pueden formularse de manera conveniente en viales, botellas, ampollas o jeringuillas previamente rellenas, conteniendo 10 a 2000 ml de una solución acuosa. Estos envases pueden estar fabricados de vidrio, plástico u otros materiales adecuados para productos farmacéuticos.

En una realización, las mezclas de la presente invención pueden formularse como micelas, liposomas y micro/nano partículas. Estas formulaciones pueden potenciar el suministro y la localización de las composiciones de la invención hasta/o al órgano o sitio deseado. La especificidad diana de estas formulaciones puede potenciarse mediante la incorporación de moléculas diana adecuadas, tales como péptidos, sacáridos, ácidos grasos. La preparación y usos de estas formulaciones son bien conocidas en la técnica.

Las composiciones de diagnóstico de la invención se usan de la manera convencional. Las composiciones pueden administrarse a un paciente, típicamente un animal de sangre caliente, o bien sistémicamente o bien localmente al órgano o tejido a obtenerse mediante imagen, de manera óptima usando un inyector impulsor cuando sea apropiado y, a continuación, sometiendo al paciente al procedimiento de obtención de imágenes. Por ejemplo, en el caso de arteriografía coronaria selectiva, una cantidad de la composición radiológica, suficiente para proporcionar la adecuada visualización, se inyecta dentro del sistema coronario y el sistema se escanea con un dispositivo adecuado tal como un fluoroscopio. El agente puede usarse en otros diversos procedimientos radiográficos, por ejemplo, en cardiografía, arteriografía coronaria, aortografía, angiografía cerebral y periférica, ortografía, pielografía intravenosa y urografía.

En Albert A. Moss, M.D., Gordon Gamsu, M.D., y Harry K. Genant, M.D, Computed Tomography of the Body, (Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, (1992)) y M. Sovak, Editor, Radiocontrast Agents, (Berlin: Springer-Verlag, (1984)), se encuentran Procedimientos para la obtención de imágenes de contraste por rayos X.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. En cada uno de los ejemplos, la osmolalidad se determinó a 37°C usando el Wescor 5500 Vapor Pressure Osmometer. La viscosidad se determinó a 25°C y 37°C usando el Bookfield Analog Micro Viscometer Model LVT o el Digital Model DV-II+ Cone/Plate Viscometer.

Ejemplo 1

1A. Formulación para inyección de losimenol de 320 mg/ml: Se mezclaron 62,13 gramos de **losimenol**, 0,224 gramos trometamina, 0,1 gramos de edetato cálcico sódico y 0,22 gramos de NaCl en 75 ml de agua para inyección

(API) a temperatura ambiente hasta completa disolución. El pH se ajustó a ~6,8 usando solución de ácido clorhídrico 1 N o solución de hidróxido sódico 1 N y la formulación se llevó hasta el volumen final de 100 ml con API. Una parte alícuota de 50 ml de la formulación anterior contenida en una botella se trató en autoclave a 121°C durante 20 minutos. Tanto las muestras tratadas en autoclave como las no tratadas en autoclave se ensayaron para determinar sus valores de osmolalidad (a 37°C) y viscosidad (a 25°C y 37°C) usando procedimientos establecidos.

1B. Formulación XRCM mezclada: Se mezclaron cantidades iguales (sobre una base en volumen) de la formulación para inyección de losimanol tratada en autoclave anterior y 320 mg/ml de formulación comercial de loversol (OPTIRAY-320; comercializada por Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO, USA). Un mililitro de OPTIRAY-320 contiene 678 mg de ioversol con 3,6 mg de trometamina como un tampón, 0,2 mg de edetato cálcico disódico como un estabilizador con un pH ajustado entre 6 y 7,4 con ácido clorhídrico o hidróxido sódico. Una porción de esta formulación mezclada se trató en autoclave a 121°C durante 20 minutos.

Las muestras tratadas en autoclave y las no tratadas en autoclave se ensayaron para determinar sus valores de osmolalidad (a 37°C) y viscosidad (a 25°C y 37°C) usando procedimientos establecidos y los valores se tabularon (Tabla 1). La Tabla 1, resume la osmolalidad y la viscosidad del **losimanol** para inyección, Experimento 1A, antes y después del tratamiento en autoclave (Nos. 1 y 2, respectivamente), y de la formulación MRCM mezclada, Experimento 1B, antes y después del tratamiento en autoclave (Nos. 3 y 4, respectivamente). Los valores de osmolalidad y viscosidad para las muestras tratadas en autoclave y no tratadas en autoclave son comparables. Por ello, las muestras posteriores no se trataron en autoclave.

Tabla 1. Formulación XRCM mezclada - 320 mg/ml

No.	loversol 320 mg/ml	losimanol inyección	Tratada en autoclave	Osmolalidad (mOs,/kg) 37°C	Viscosidad (cps) 25°C	Viscosidad (cps) 37°C
1.	0%	100%	No	286	15,5	8,9
2.	0%	100%	Si	288	15,2	8,7
3.	50%	50%	No	485	10,1	6,3
4.	50%	50%	Si	486	10,2	6,2

Ejemplo 2

Se preparó una formulación de **losimanol** de 320 mg/ml siguiendo el procedimiento definido en el Ejemplo 1A, excepto que no se agregó NaCl. La formulación no se trató en autoclave.

Una formulación de loversol de 320 mg/ml (OPTIRAY-320) se mezcló con la formulación de losimanol anterior en diferentes proporciones. Se midieron la osmolalidad (a 37°C) y la viscosidad (a 25°C y 37°C) para las muestras de partida y las muestras mezcladas, no tratadas en autoclave, siguiendo procedimientos establecidos. Los resultados se resumen en la Tabla 2. Para las muestras indicadas con los Nos. 1, 3 y 4, las muestras individuales (losimanol e loversol) y las muestras mezcladas se ensayaron el mismo día. Para la muestra indicada con el No. 2, las muestras individuales y las muestras mezcladas se ensayaron también el mismo día, pero un día diferente del día de ensayo para las muestras indicadas con los Nos. 1, 3 y 4. La Tabla 2 lista igualmente los valores teóricamente esperados de osmolalidad y viscosidad para las mezclas (Teoría). Estos valores teóricos se calcularon en base a las aportaciones en porcentaje a partir de las muestras puras.

Tabla 2. Formulación XRCM mezclada - 320 mg/ml

No.	loversol 320 mg/ml	losimanol sin NaCl	losimanol	Osmolalidad (mOs,/kg) 37°C	Viscosidad (cps) 25°C	Viscosidad (cps) 37°C
1.	100%	0%		680	9,2	6,0
	0%	100%		201	11,5	6,8
	30%	70%		338	10,0	6,2
			Teoría	345	10,8	6,56

Tabla 2. (Cont.)I

No.	loversol 320 mg/ml	losimenol sin NaCl	losimenol	Osmolalidad (mOs./kg) 37°C	Viscosidad (cps) 25°C	Viscosidad (cps) 37°C
2.	100%	0%		702	9,2	5,7
	0%	100%		194	11,8	6,5
	50%	50%		430	9,6	5,8
			Teoría	448	10,5	6,1
3.	100%	0%		680	9,2	6,0
	0%	100%		201	11,5	6,8
	70%	30%		534	9,3	6,0
			Teoría	536	9,9	6,24
4.	100%	0%		680	9,2	6,0
	0%	100%		201	11,5	6,8
	90%	10%		640	9,43	6,08
			Teoría	632	9,43	6,08

Ejemplo 3

5 La muestra de formulación por inyección (FI) de losimenol tratada por autoclave procedente del Ejemplo 1A se diluyó hasta una concentración de 300 mg/ml con API. Se obtuvieron muestras de 300 mg/ml comerciales de loversol (OPTIRAY-320, comercializado por Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO, USA), de lopamidol (ISOVUE-300 comercializado por Bracco, Milan, Italia) y de lohexol (OMNIPAQUE-300 comercializado por Amersham, Londres, UK).

10 Cada mililitro de OPTIRAY-300 contiene 636 mg de loversol con 3,6 mg de trometamina como un tampón, 0,2 mg de edetato cálcico disódico como un estabilizador y el pH ajustado entre 6 y 7,4 con ácido clorhídrico o hidróxido sódico. Cada mililitro de ISOVUE-300 contiene 612 mg de lopamidol con 1 mg de trometamina como un tampón, 0,39 mg de edetato cálcico disódico como un estabilizador y el pH ajustado entre 6,5 y 7,5 con ácido clorhídrico o hidróxido sódico. Cada mililitro de OMNIPAQUE-300 contiene 647 mg de lohexol con 1,21 mg de trometamina, 0,1 mg de edetato cálcico disódico y el pH ajustado entre 6,8 y 7,7 con ácido clorhídrico o hidróxido sódico.

15 La formulación para inyección (FI) de losimenol (300 mg/ml) se mezcló con formulaciones comerciales individuales de 300 mg/ml de loversol (OPTIRAY-300), lopamidol (ISOVUE-300) e lohexol (OMNIPAQUE-300) en cantidades iguales (sobre una base en volumen). Los valores de osmolalidad (a 37°C) y la viscosidad (a 25°C y 37°C) se midieron para todas las muestras (N=7) siguiendo procedimientos establecidos. En la Tabla 3 se resumen los resultados. Los valores para "Teoría" son tal como se han descrito para el Ejemplo 2.

Tabla 3. Formulación XRCM mezclada - 320 mg/ml

No.	Composición	Osmolalidad, (mOsm/kg) 37°C	Viscosidad (cps) 25°C	Viscosidad (cps) 37°C
1.	Inyección de losimenol (IF)	273	10,9	6,3
	loversol	657	7,6	4,8
	IF al 50% + loversol al 50%	444	8,2	5,2

Tabla 3. (Cont.)

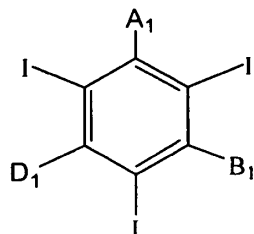
No.	Composición	Osmolalidad, (mOsm/kg) 37°C	Viscosidad (cps) 25°C	Viscosidad (cps) 37°C
	Teoría	465	9,25	5,55
2.	Inyección de losimenol (IF)	273	10,9	6,3
	lopamidol	654	7,1	4,6
	IF al 50% + lopamidol al 50%	463	7,9	5,0
	Teoría	463	9,0	5,45
3.	Inyección de losimenol (IF)	273	10,9	6,3
	lohexol	691	9,5	5,9
	IF al 50% + lohexol al 50%	478	9,1	5,7
	Teoría	482	10,2	6,1

Ejemplo 4

- 5 Se preparó una formulación para inyección de **losimenol** de 320 mg/ml tal como se ha descrito en el Ejemplo 1A. 10 ml de la formulación de **losimenol** se mezclaron con 1,059 gramos de loversol en polvo, proporcionando 370 mg/ml de formulación mezclada (13,5% de yodo procedente del monómero/86,5% de yodo procedente del dímero). La osmolalidad a 37°C se determinó que era de 277 mOsm/kg. El valor de la viscosidad a 37°C se determinó que era de 9,1 centipoises (cps).

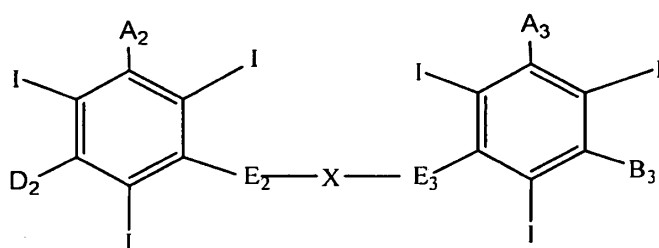
REIVINDICACIONES

1. Una composición radiológica inyectable para visualización por rayos X durante exámenes radiológicos, comprendiendo la composición un vehículo aceptable farmacéuticamente y una mezcla de al menos un monómero y al menos un dímero, correspondiendo el monómero a la Fórmula I y correspondiendo el dímero a la Fórmula II:



Fórmula (I)

5



Fórmula (II)

en la que, con respecto a la Fórmula I

A₁ y B₁ son -CON(R₃)R₁,

10 D₁ es -N(R)C(O)R₂;

cada R y R₂ es independientemente H, metilo, hidroximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 1-metoxi-2-hidroxipropilo o dihidroxipropilo;

cada R₁ es independientemente H, metilo, hidroximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, hidroxipropilo o dihidroxipropilo;

15 cada R₃ es independientemente metilo, hidroximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, hidroxipropilo o dihidroxipropilo;

y en la que con respecto a la Fórmula II:

A₂ y A₃ son -CONH₂,

B₃ y D₂ son -CON(R)R₁,

20 E₂ y E₃ están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -CON(R)-, -N(R)C(O)- y -N(COR₂)-;

cada R es independientemente H, un resto alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos;

25 cada R₁ es independientemente (i) hidrógeno, (ii) un resto alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos, o (iii) el resto de un carbohidrato;

o R y R₁ son cada uno miembros de un resto cíclico (C₃-C₇), que comprende además el átomo de nitrógeno al cual cada R y R₁ está unido, estando dicho resto cíclico opcionalmente interrumpido por -O-, -S- o -NR₄-, y/o opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos;

30

cada R₂ es independientemente (i) un resto alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos;

cada R₄ es independientemente hidrógeno o un resto alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos;

X es un enlace o una cadena alquileo (C_1 - C_8) lineal o ramificada, la cual está opcionalmente substituida por hasta seis grupos hidroxilo, estando dicha cadena alquileo opcionalmente interrumpida por grupos -O-, -S-, -NR₄- o -N(R)C(O)-.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que con respecto a la Fórmula I, R₁ es H o metilo.

5 3. La composición de la reivindicación 1, en la que con respecto a la Fórmula I:

A₁ y B₁ son -CON(R₃)R₁,

D₁ es -N(R)C(O)R₂;

cada R y R₂ es independientemente H, metilo, hidroximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 1-metoxi-2-hidroxipropilo o dihidroxipropilo;

10 cada R₁ es independientemente H o metilo;

cada R₃ es independientemente metilo, hidroximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, hidroxipropilo o dihidroxipropilo;

y en la que con respecto a la Fórmula II,

A₂ y A₃ son -CONH₂;

15 B₃ y D₂ son -CON(R)R₁;

E₂ y E₃ están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -CON(R)-, -N(R)C(O)- y -N(COR₂)-;

cada R es independientemente H, un resto alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado opcionalmente substituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos;

20 cada R₁ es independientemente (i) hidrógeno, (ii) un resto alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado, opcionalmente substituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos, o (iii) el resto de un carbohidrato;

25 o R y R₁ son cada uno miembros de un resto cíclico (C_3 - C_7), que comprende además el átomo de nitrógeno al cual cada R y R₁ está unido, estando dicho resto cíclico opcionalmente interrumpido por -O-, -S- o -NR₄-, y/o opcionalmente substituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos;

cada R₂ es independientemente (i) un resto alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado, opcionalmente substituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos;

30 cada R₄ es independientemente hidrógeno o un resto alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado, opcionalmente substituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos; y

X es un enlace o una cadena alquileo (C_1 - C_8) lineal o ramificada, la cual está opcionalmente substituida por hasta seis grupos hidroxilo, estando dicha cadena alquileo opcionalmente interrumpida por grupos -O-, -S-, -NR₄- o -N(R)C(O)-.

4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que X es metileno.

35 5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que A₁ y B₁ son -CONHR₃.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que cada R₁ y R₃ de A₁ y B₁ es independientemente metilo, hidroximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, hidroxipropilo, o dihidroxipropilo.

7. La composición de la reivindicación 1, en la que los substituyentes R₁ y R₃ de D₁ son independientemente metilo, hidroximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, hidroxipropilo, 1-metoxi-2-hidroxipropilo, o dihidroxipropilo.

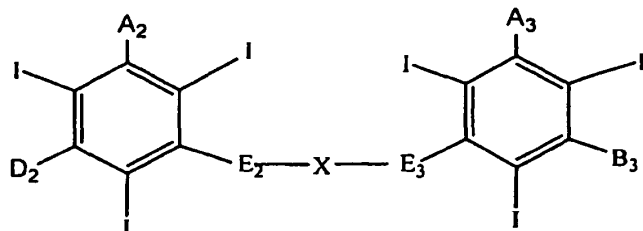
40 8. La composición de la reivindicación 7, en la que A₁ y B₁ son -CONHR₃.

9. La composición de la reivindicación 7, en la que cada R₁ y R₃ de A₁ y B₁ es independientemente metilo, hidroximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, hidroxipropilo, o dihidroxipropilo.

10. La composición de la reivindicación 1, en la que R₁ es hidrógeno.

11. La composición de la reivindicación 1, en la que B₃ y D₂ son -CONHR.

12. Una composición radiológica inyectable para visualización por rayos X durante exámenes radiológicos, comprendiendo la composición un vehículo aceptable farmacéuticamente y una mezcla de al menos un monómero seleccionado entre el grupo que consiste en iomeprol, iopromida, ioversol, iohexol, iopentol, iopamidol e iobitridol y al menos un dímero que corresponde a la Fórmula II:



Fórmula (II)

5

en la que:

A_2 y A_3 son $-\text{CONH}_2$,

B_3 y D_2 son $-\text{CON}(\text{R})\text{R}_1$,

10

E_2 y E_3 están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{CON}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{N}(\text{COR}_2)-$;

cada R es independientemente H, un resto alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos;

15

cada R_1 es independientemente (i) hidrógeno, (ii) un resto alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos, o (iii) el resto de un carbohidrato;

o R y R_1 son cada uno miembros de un resto cíclico (C_3 - C_7), que comprende además el átomo de nitrógeno al cual cada R y R_1 está unido, estando dicho resto cíclico opcionalmente interrumpido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}_4-$, y/o opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos;

20

cada R_2 es independientemente (i) un resto alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos;

cada R_4 es independientemente hidrógeno o un resto alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos; y

25

X es un enlace o una cadena alquilenos (C_1 - C_8) lineal o ramificada, la cual está opcionalmente sustituida por hasta seis grupos hidroxilo, estando dicha cadena alquilenos opcionalmente interrumpida por grupos $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}_4-$ o $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$.

30

13. La composición de la reivindicación 1, 3 ó 12, en la que con respecto a la Fórmula II, cada R es independientemente H o un resto alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos; y cada R_1 es independientemente (i) hidrógeno, (ii) un resto alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi o hidroxialcoxi o combinaciones de los mismos o mediante $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}_1$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{R}$, o (iii) el resto de un carbohidrato.

14. La composición de la reivindicación 1 ó 12, en la que el dímero es iosimenol.

15. La composición de la reivindicación 1 ó 12, en la que el monómero está seleccionado entre el grupo que consiste en ioversol, iohexol, e iopamidol, y el dímero es iosimenol.

35

16. La composición de la reivindicación 15, en la que el monómero es ioversol y el dímero es iosimenol.

17. La composición de la reivindicación 1 ó 12, en la que la composición comprende además vehículos radiológicos aceptables farmacéuticamente seleccionados entre el grupo que consiste en soluciones tampón acuosas, agua estéril para inyección, solución salina fisiológica, soluciones iónicas equilibradas, agentes quelantes, y otros aditivos no radioactivos que comprenden excipientes y agentes anticoagulantes.

40

18. La composición de la reivindicación 17, en la que dichas soluciones tampón acuosas comprenden tris(hidroxietil)amino metano y sus sales, fosfato, citrato y bicarbonatos; en la que dichas soluciones iónicas equilibradas comprenden cloruros y bicarbonatos de cationes seleccionados entre el grupo que consiste en Ca, Na, K, y Mg, y otros haluros, carbonatos, sulfatos, fosfatos de Na, K, Mg y Ca; en la que dichos agentes quelantes consisten

en H₄EDTA, EDTACaNa₂ y DTPA-BMEA cálcico monosódico; en la que dicho excipiente es glicerol, polietileno glicol o dextrano; y en la que dicho agente anticoagulante es heparina o hirudina.

- 5 **19.** La composición de la reivindicación 1 ó 12, en la que la composición comprende además un agente de contraste seleccionado entre el grupo que consiste en otros agentes de contraste por rayos X, agentes para la obtención de imágenes por resonancia magnética, agentes para la obtención de imágenes por radionúclidos, agentes para la obtención de imágenes por ultrasonidos y agentes para la obtención de imágenes ópticos.
- 20.** La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para uso en un procedimiento de obtención de imágenes de diagnóstico, comprendiendo dicho procedimiento la administración de la composición a un individuo y la realización de un procedimiento de obtención de imágenes sobre dicho individuo.
- 10 **21.** La composición de la reivindicación 20, en la que dicha composición comprende una mezcla de ioversol e iosimenol.
- 22.** La composición de la reivindicación 19, para uso en un procedimiento de obtención de imágenes de diagnóstico, comprendiendo dicho procedimiento la administración de la composición a un individuo y la realización de un procedimiento de obtención de imágenes sobre dicho individuo.