Beschreibung

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft eine wäßrige Zubereitung zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel.

Stand der Technik

Da Ultraschall von in Flüssigkeiten suspendierten Gasbläschen stark reflektiert wird, wurden als Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik schon frühzeitig wäßrige Zubereitungen vorgeschlagen, die stabilisierte Mikrogasbläschen enthalten. Mikrogasbläschen lassen sich in wäßrigen Zubereitungen durch Herabsetzung der Oberflächenspannung, d.h. durch Zusatz geeigneter Tenside stabilisieren.

In der EP-B-0077752 wird angegeben, daß wäßrige Lösungen, die ein Tensid oder ein Tensidgemisch und zusätzlich eine viskositätserhöhende Substanz enthalten, vorteilhafte kontrasterzeugende Eigenschaften aufweisen. Als in Frage kommende Tenside werden u.a. nicht ionogene Lecithine und Lecithinfraktionen sowie Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere angegeben. In den sechs Herstellungsbeispielen der EP-B-0077752 werden Zubereitungen angegeben, die als Tensid jeweils ein Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres und als viskositätserhöhende Substanz Glucose oder Dextran oder das Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere selbst enthalten. Eine Nacharbeitung der Herstellungsbeispiele hat gezeigt, daß die kontrastgebende Wirkung nicht befriedigend ist. So eignen sich die Zubereitungen der EP B-0077752 nicht für Linksherzdarstellungen. In der EP-A-0,318081 wird vorgeschlagen wäßrige Lösungen von Antikörpern durch Zusatz von Polyoxyethylenpolyoxyproplen-Polymere und Phospholipide zu stabilsieren.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß wäßrige Zubereitungen, die neben Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeren negativ geladene Phospholipide enthalten, sich in überragender Weise zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen eignen.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind daher wäßrige Zubereitungen zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und negativ geladene Phospholipide mit Ausnahme von wäßrigen Lösungen von Antikörpern enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und Phospholipide.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

Als Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere werden solche mit einem mittleren Molekulargewicht von 8350 bis 14000 bevorzugt. Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere werden auch als Poloxamere bezeichnet und sind z.B. unter dem Warenzeichen Pluronics® (Wyandotte Chemicals Corp.) im Handel erhältlich. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten 0,1 bis 10 %, vorzugsweise 1 bis 5 %, Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere. Die negativ geladenen Phospholipide sind in einer Menge von 0,01 bis 5 %, vorzugsweise 0,5 bis 2 % enthalten. Prozentangaben beziehen sich jeweils auf Gewicht/Volumen.

Als negativ geladene Phospholipide kommen Phosphatidylglycerole, Phosphatidylinositole, Phosphatidylethanolamine und Phosphatidylserine und deren Lysoformen in Frage. Unter Lysoformen der negativ geladenen Phospholipide werden negativ geladene Phospholipide verstanden, die nur einen Acylrest enthalten. Bevorzugt sind Lysoformen der negativ geladenen Phospholipide, bei denen die Acylgruppe am Sauerstoff des Kohlenstoffatoms 1 des Glycerinmoleküls gebunden ist. Besonders bevorzugte negativ geladene Phospholipide sind Dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG) und Distearoylphosphatidylglycerol (DSPG), wobei Distearoylphosphatidylglycerol (DSPG) ganz besonders bevorzugt ist.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich gegenüber dem Stand der Technik dadurch aus, daß mit geringem mechanischen Aufwand Mikrogasbläschen enthaltende Echokontrastmittel erzeugt werden können, die wegen ihrer großen Stabilität einen lang anhaltenden Kontrast erzeugen und sich ausgezeichnet auch zur Linksherzdarstellung eignen. Besonders hervorzuheben ist, daß sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen ausgezeichnet zur Darstellung von inneren Oberflächenstrukturen eignen, da die Mikrogasbläschen anscheinend gut an Oberflächen haften und so auch nach Ausspülen der im Lumen von Gefäßen befindlichen Mikrogasbläschen einen aufschlußreichen Kontrast erzeugen. Dadurch ist es beispielsweise möglich, die Dynamik des Herzens auch nach Auswaschen des Kontrastmittels deutlicher darzustellen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist unproblematisch und kann erfolgen, indem die einzelnen Komponenten zusammen oder nacheinander in Wasser eingetragen und nötigenfalls unter Erwärmen und Rühren gelöst werden. Gewünschtenfalls kann noch sterilisiert werden, beispielsweise durch

Hitzesterilisation.

Als besonders gut geeignet zur Einstellung der Isotonie der erfindungsgemäßen Zubereitungen haben sich Glycerin, Mannit und Ammoniumsalze von Aminosäuren, vorzugsweise Glycin, erwiesen.

Die Erzeugung der Mikrogasbläschen erfolgt zweckmäßigerweise erst kurz vor Verabreichung an die zu untersuchenden Patienten und wird auf an sich bekannte Weise vorgenommen. Wird z.B. die erfindungsgemäße Zubereitung in einer Durchstechflasche zur Verfügung gestellt, so kann die Lösung zusammen mit der gewünschten Menge Luft in eine übliche Spritze aufgezogen werden und wieder mit möglichst hohem Druck über eine enge Kanüle in die Durchstechflasche eingespritzt werden. Nötigenfalls wird das Aufziehen und Ausspritzen mehrmals wiederholt. Alternativ können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch zwischen zwei Spritzen über ein Verbindungsstück mit engem Querschnitt oder eine zwischen die beiden Spritzen geschaltete Mischkammer hin- und hergedrückt werden. Das letztgenannte Verfahren führt zu besonders informativen Ultraschallbildern, wobei gleichzeitig die Ergiebigkeit weiter erhöht wird.

Als Gase zur Erzeugung der Mikrogasbläschen kommen alle physiologisch verträglichen Gase in Frage. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden pro 1 ml mit 0,01 bis 0,1, vorzugsweise mit 0,04 bis 0,06 ml Gas aufgeschäumt. Sie werden nach Erzeugung der Mikrogasbläschen vorzugsweise intravenös verabreicht. Je nach Anwendungszweck werden 1 bis 20 ml, vorzugsweise 2 bis 8 ml, und besonders bevorzugt 5 ml der erfindungsgemäßen Zubereitungen verabreicht.

Besonders hervorzuheben ist, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen wegen ihrer im Vergleich zum Stand der Technik erhöhten Ergiebigkeit niedriger dosiert werden können.

Beispiele

1. 3,0 g Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres mit einem mittleren Molekulargewicht von 8400 (Pluronic®F68), 1,0 g Dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG) und 3,6 g Glycerin werden in 80 ml Wasser eingetragen. Man erwärmt auf ca. 80 °C und rührt, bis eine vollständige Auflösung stattgefunden hat. Nach dem Abkühlen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.
2. Man verfährt wie in Beispiel 1, mit dem Unterschied, daß statt DPPG 1,0 g Sojaphosphatidylglycerol (Fa. Lucas Meyer, Hamburg) verwendet wird.
3. In 80 ml Wasser werden 1,1 g Glycin eingetragen. Mit verdünntem Ammoniak und wird ein pH von 6 bis 7 eingestellt. In die Lösung werden 3,0 g Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres mit einem mittleren Molekulargewicht von 8400 (Pluronic®F68) und 1,0 g DPPG gegeben. Man erwärmt auf ca. 80 °C und rührt bis eine vollständige Auflösung stattgefunden hat. Nach dem Abkühlen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.
4. Man verfährt wie in Beispiel 3, mit dem Unterschied, daß statt DPPG 1,0 g Sojaphosphatidylglycerol (Fa. Lucas Meyer) verwendet wird.
5. In 80 ml Wasser werden 4,0 g Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres (Poloxamer 188, Pluronic® F68), 1,0 g Distearoylphosphatidylglycerol und 5,4 g Mannit eingetragen. Man erwärmt auf ca. 80 °C und rührt bis zur vollständigen Auflösung. Nach dem Abkühlen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

Vergleichsversuche

Die Untersuchungen wurden an wachen männlichen Beagle-Hunden (18,2-30,5 kg Körpergewicht) durchgeführt. Den Hunden wurden jeweils 5 ml i.v. der nachfolgend beschriebenen Kontrastmittelzubereitungen appliziert:

A: Eine pro 1000 ml 35 g vernetzte Polypeptide enthaltende Infusionslösung zur Plasmasubstitution (Haemaccel® der Fa. Behringwerke)

B: Echovist® (Echokontrastmittel der Fa. Schering)

C: Eine wässrige Lösung enthaltend 4 Gew.-% Poloxamer 188 (Pluronic® F68) und 4 Gew.-% Glucose (Beispiel 1 in EP 0 077 752)

D: Eine wässrige Lösung enthaltend 2 Gew.-% Poloxamer und 4 Gew.-% Glucose (Beispiel 2 in EP 0 077 752)

E: Eine wässrige Lösung enthaltend 1 Gew.-% Poloxamer und 4 Gew.-% Glucose (Beispiel 3 in EP 0 077 752)

F: Erfindungsgemäße Zubereitung nach Beispiel 5

Die Lösungen A, C, D, E und F werden luftfrei in einer ersten Spritze aufgezogen. Diese Spritze wird sodann mit dem freien Ende einer fest mit einer zweiten Spritze verbundenen, 0,18 ml Luft enthaltenden Mischkammer konnektiert. Unmittelbar vor der Applikation werden die Lösungen fünfmal aus der ersten

Spritze über die Mischkammer in die Zweite Spritze und wieder zurück gepumpt.

Das handelsübliche Kontrastmittel B wird nach den Anweisungen der Packungsbeilage bereitet.

Die echokardiographischen Ultraschallaufnahmen wurden mit einem Ultraschallgerät Sonoscope 4 mit mechanischem Kopf bei 3,5 MHz durchgeführt. Die Videoprints der erhaltenen Ultraschallbilder wurden bezüglich der Kontrastintensität densitometrisch ausgewertet. Das verwendete Densitometer (Gretag D182) bestimmt die Änderungen der Helligkeit (brightness) in 100 Schritten in einem Bereich von 0,00 bis 2,50 Dichteeinheiten (density units). Die Kalibrierung erfolgt anhand der herstellerseitig bereitgestellten Kalibrierungskarte nach DIN 16536 (calibration reference), wobei dem hellsten Weiß der Wert 1,64 und dem dunkelsten Schwarz der Wert 0,00 zugeordnet wird. Das Mittel aus vier einzelnen Bestimmungen auf einer Fläche von 1 cm x 1 cm ergibt den Wert für jedes Tier für die applizierte Zubereitung.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben.

5 ml	rechter Ventrikel			linker Ventrikel		
	Kontrast	Intensität		Kontrast	Intensität	
		max	10sec		max	10sec
A	ja	1,18	0,86	nein	0,00	0,00
B	ja	1,09	0,65	nein	0,00	0,00
C	ja	1,20	0,78	nein	0,00	0,00
D	ja	1,23	0,87	nein	0,00	0,00
E	ja	1,22	0,93	nein	0,00	0,00
F	ja	1,19	0,82	ja	0,78	0,72
Intensität in Density Units (DU)						

Aus den Ergebnissen ergibt sich, daß die erfindungsgemäßen Echokontrastmittel im Gegensatz zu den Echokontrastmitteln nach dem Stand der Technik lungengängig sind und daher sich ausgezeichnet zur Linksherzdiagnostik eignen. Die Anwendbarkeit der Ultraschallbildgebung in der Herzdiagnostik wird durch die erfindungsgemäßen Echokontrastmittel erheblich erweitert.

Darüberhinaus wurde gefunden, daß die Mikrobläschen der erfindungsgemäßen Echokontrastmittel anscheinend eine erhebliche Affinität zu den inneren Oberflächen von Gefäßen und Hohlräumen des Körpers aufweisen. Das hat zur Folge, daß die Umrisse von Gefäßen und Hohlräumen sehr viel besser und damit informativer dargestellt werden als dies mit Kontrastmitteln nach dem Stand der Technik möglich war. Besonders vorteilhaft ist hierbei, daß diese stark verbesserte Darstellung der Oberflächen von Gefäßen und Hohl räumen auch noch bestehen bleibt, wenn das Lumen des Gefäßes oder Hohlraumes bereits frei von Echokontrastmittel ist. Diese überraschende Kontrastierung von Oberflächen läßt sich zum Beispiel zur Beobachtung des Endocards nutzen.

In den Abbildungen 1 und 2 ist das Ergebnis eines Versuches zur Belegung dieser neuartigen Kontrastierung von Oberflächenstrukturen dargestellt.

Abbildung 1 zeigt das echokardiographische Bild des Endocards eines wachen Beagle-Hundes im sogenannten Vierkammerblick unmittelbar vor Erscheinen des ersten Kontrastes nach Verabreichung von 1 ml Echokontrastmittel nach Beispiel 1.

Abbildung 2 zeigt das Endocard des Tieres, nachdem das Echokontrastmittel bereits wieder aus dem Herzen ausgewaschen war.

Aus dem Vergleich der beiden Abbildungen ergibt sich, daß mit den erfindungsgemäßen Echokontrastmitteln eine unerwartete Zeichnung des Endocards möglich ist, die für diagnostische Zwecke einen hohen Informationsgewinn bedeutet.

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, LI, DE, DK, FR, GB, IT, LU, NL, SE, PT

1. Wäßrige Zubereitung zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und negativ geladene Phospholipide mit Ausnahme von wäßrigen Lösungen von Antikörpen enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und Phospholipide.

* C L M S *

Spritze über die Mischkammer in die Zweite Spritze und wieder zurück gepumpt.

Das handelsübliche Kontrastmittel B wird nach den Anweisungen der Packungsbeilage bereitet.

Die echokardiographischen Ultraschallaufnahmen wurden mit einem Ultraschallgerät Sonoscope 4 mit mechanischem Kopf bei 3,5 MHz durchgeführt. Die Videoprints der erhaltenen Ultraschallbilder wurden bezüglich der Kontrastintensität densitometrisch ausgewertet. Das verwendete Densitometer (Gretag D182) bestimmt die Änderungen der Helligkeit (brightness) in 100 Schritten in einem Bereich von 0,00 bis 2,50 Dichteeinheiten (density units). Die Kalibrierung erfolgt anhand der herstellerseitig bereitgestellten Kalibrierungskarte nach DIN 16536 (calibration reference), wobei dem hellsten Weiß der Wert 1,64 und dem dunkelsten Schwarz der Wert 0,00 zugeordnet wird. Das Mittel aus vier einzelnen Bestimmungen auf einer Fläche von 1 cm x 1 cm ergibt den Wert für jedes Tier für die applizierte Zubereitung.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben.

5 ml	rechter Ventrikel			linker Ventrikel		
	Kontrast	Intensität		Kontrast	Intensität	
		max	10sec		max	10sec
A	ja	1,18	0,86	nein	0,00	0,00
B	ja	1,09	0,65	nein	0,00	0,00
C	ja	1,20	0,78	nein	0,00	0,00
D	ja	1,23	0,87	nein	0,00	0,00
E	ja	1,22	0,93	nein	0,00	0,00
F	ja	1,19	0,82	ja	0,78	0,72
Intensität in Density Units (DU)						

Aus den Ergebnissen ergibt sich, daß die erfindungsgemäßen Echokontrastmittel im Gegensatz zu den Echokontrastmitteln nach dem Stand der Technik lungengängig sind und daher sich ausgezeichnet zur Linksherzdiagnostik eignen. Die Anwendbarkeit der Ultraschallbildgebung in der Herzdiagnostik wird durch die erfindungsgemäßen Echokontrastmittel erheblich erweitert.

Darüberhinaus wurde gefunden, daß die Mikrobläschen der erfindungsgemäßen Echokontrastmittel anscheinend eine erhebliche Affinität zu den inneren Oberflächen von Gefäßen und Hohlräumen des Körpers aufweisen. Das hat zur Folge, daß die Umrisse von Gefäßen und Hohlräumen sehr viel besser und damit informativer dargestellt werden als dies mit Kontrastmitteln nach dem Stand der Technik möglich war. Besonders vorteilhaft ist hierbei, daß diese stark verbesserte Darstellung der Oberflächen von Gefäßen und Hohl räumen auch noch bestehen bleibt, wenn das Lumen des Gefäßes oder Hohlraumes bereits frei von Echokontrastmittel ist. Diese überraschende Kontrastierung von Oberflächen läßt sich zum Beispiel zur Beobachtung des Endocards nutzen.

In den Abbildungen 1 und 2 ist das Ergebnis eines Versuches zur Belegung dieser neuartigen Kontrastierung von Oberflächenstrukturen dargestellt.

Abbildung 1 zeigt das echokardiographische Bild des Endocards eines wachen Beagle-Hundes im sogenannten Vierkammerblick unmittelbar vor Erscheinen des ersten Kontrastes nach Verabreichung von 1 ml Echokontrastmittel nach Beispiel 1.

Abbildung 2 zeigt das Endocard des Tieres, nachdem das Echokontrastmittel bereits wieder aus dem Herzen ausgewaschen war.

Aus dem Vergleich der beiden Abbildungen ergibt sich, daß mit den erfindungsgemäßen Echokontrastmitteln eine unerwartete Zeichnung des Endocards möglich ist, die für diagnostische Zwecke einen hohen Informationsgewinn bedeutet.

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, LI, DE, DK, FR, GB, IT, LU, NL, SE, PT

1. Wäßrige Zubereitung zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und negativ geladene Phospholipide mit Ausnahme von wäßrigen Lösungen von Antikörpen enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und Phospholipide.

* C L M S *

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere mit einem mittleren Molekulargewicht von 8350 bis 14000 verwendet werden.

3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere in einer Menge von 0,1 bis 10 % (Gewicht/Volumen) enthalten sind.

4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere in einer Menge von 1 bis 5 % (Gewicht/Volumen) enthalten sind.

5. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als negativ geladene Phospholipide Phosphatidylglycerole, Phosphatidylinositole, Phosphatidylethanolamine und/oder Phosphatidylserine enthalten sind.

6. Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als negativ geladenes Phospholipid Distearoylphosphatidylglycerol enthalten ist.

7. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß negativ geladenes Phospholipid in einer Menge von 0,01 bis 5 % (Gewicht/Volumen) enthalten ist.

8. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 3 % (Gewicht/Volumen) Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere mit einem mittleren Molekulargewicht von 8400 und 1 % (Gewicht/Volumen) Distearoylphosphatidylglycerol enthält.

9. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die negativ geladenen Phospholipide als Lysoform zugegen sind.

10. Verfahren zur Herstellung einer wäßrigen Zubereitung zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrobläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere zusammen mit einem negativ geladenen Phospholipid und für zur Erreichung der Isotonie üblichen Hilfsstoffe in Wasser löst.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung wäßriger Zubereitungen zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel mit Ausnahme von wäßrigen Lösungen von Antikörpern enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und Phospholipide, dadurch gekennzeichnet, daß Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und negativ geladene Phospholipide in Wasser gelöst werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere mit einem mittleren Molekulargewicht von 8350 bis 14000 verwendet werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere in einer Menge von 0,1 bis 10 % (Gewicht/Volumen) gelöst werden.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere in einer Menge von 1 bis 5 % (Gewicht/Volumen) gelöst werden.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als negativ geladene Phospholipide Phosphatidylglycerole, Phosphatidylinositole, Phosphatidylethanolamine und/oder Phosphatidylserine verwendet werden.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als negativ geladenes Phospholipid Distearoylphosphatidylglycerol verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß negativ geladenes Phospholipid in einer Menge von 0,01 bis 5 % (Gewicht/Volumen) gelöst wird.

* C L M S *

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 3 % (Gewicht/Volumen) Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere mit einem mittleren Molekulargewicht von 8400 und 1 % (Gewicht/Volumen) Distearoylphosphatidylglycerol gelöst werden.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die negativ geladenen Phospholipide als Lysoform verwendet werden.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zusätzlich für zur Erreichung der Isotonie übliche Hilfsstoffe in Wasser löst.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, LI, DE, DK, FR, GB, IT, LU, NL, SE, PT

1. Aqueous preparation for receiving and stabilizing micro gas bubbles for use as echo contrast media containing polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers and negatively charged phospholipids with the exception of aqueous solutions of antibodies containing polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers and phospholipids.

2. Preparation according to Claim 1, characterised in that polyoxyethylene/polyoxpropylene polymers with an average molecular weight of 8,350 to 14,000 are used.

3. Preparation according to Claim 1, characterised by containing polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers in an amount of 0.1 to 10% (weight/volume).

4. Preparation according to Claim 3, characterised by containing the polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers in an amount of 1 to 5% (weight/volume).

5. Preparation according to Claim 1, characterised by containing phosphatidylglycerols, phosphatidylinositols, phosphatidylethanolamines and/or phosphatidylserines as negatively charged phospholipids.

6. Preparation according to Claim 5, characterised by containing distearoylphosphatidylglycerol as negatively charged phospholipid.

7. Preparation according to Claim 1, characterised by containing negatively charged phospholipid in an amount of 0.01 to 5% (weight/volume).

8. Preparation according to Claim 1, characterised by containing 3% (weight/volume) of polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers with an average molecular weight of 8,400 and 1% (weight/volume) of distearoylphosphatidylglycerol.

9. Preparation according to Claim 1, characterised in that the negatively charged phospholipid(s) are present as lyso form.

10. Process for the preparation of an aqueous preparation for receiving and stabilising micro bubbles for use as echo contrast media, characterised in that polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers are dissolved together with a negatively charged phospholipid and customary auxiliaries for achieving isotonicity in water.

Claims for the following Contracting States : ES, GR

1. Process for the preparation of aqueous preparations for receiving and stabilising micro bubbles for use as echo contrast media with the exception of aqueous solutions of antibodies containing polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers and phospholipids, characterised in that polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers are dissolved in water together with negatively charged phospholids.

* C L M S *

2. Process according to claim 1, characterised in that polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers with an average molecular weight of 8,350 to 10 % (weight/volume) are used.

3. Process according to claim 1, characterised in that polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers are dissolved in an amount of 0,1 to 10 % (weight/volume).

4. Process according to claim 3, characterised in that polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers are dissolved in an amount of 1 to 5 % (weight/volume).

5. Process according to claim 1, characterised in that phosphatidylglycerols, phosphatidylinositols, phosphatidylethanolamines and/or phosphatidylserines are used as negatively charged phospholipds.

6. Process according to claim 5, characterised in that distearoylphosphatidylglycerol is used as negatively charged phospholipid.

7. Process according to claim 1, characterised in that negatively charged phospholipid is dissolved in an amount of 0.01 to 5 % (weight/volume).

8. Process according to claim 1, characterised in that 3 % (weight/volume) of polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers with an average molecular weight of 8,400 and 1 % (weight/volume) of distearoylphosphatidylglycerol are dissolved.

9. Process according to claim 1, characterised in that the negatively charged phospholipid(s) are used as lyso form.

10. Process according to claim 1, characterised in that in addition customary auxiliaries for achieving isotonicity are dissolved in water.

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, LI, DE, DK, FR, GB, IT, LU, NL, SE, PT

1. Préparation aqueuse pour l'absorption et la stabilisation de microbulles gazeuses en vue de l'utilisation comme agent d'échocontraste, contenant des polymères de polyoxyéthylènepolyoxyproylène et des phospholipides négativement chargés, à l'exception de solutions aqueuses d'anticorps contenant des polymères de polyoxyéthylènepolyoxypropylène et des phospholipides.

2. Préparation suivant la revendication 1, caractérisée en ce que l'on utilise des polymères de polyoxyéthylènepolyoxypropylène d'un poids moléculaire moyen de 8350 à 14000.

3. Préparation suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient les polymères de polyoxyéthylènepolyoxypropylène en une proportion de 0,1 à 10% (poids/volume).

4. Préparation suivant la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle contient les polymères de polyoxyéthylènepolyoxypropylène en une proportion de 1 à 5% (poids/volume).

5. Préparation suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de phospholipides négativement chargés, des phosphatidylglycérols, des phosphatidylinositols, des phosphatidyléthanolamines et/ou des phosphatidylsérines.

6. Préparation suivant la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient du distéaroylphosphatidylglycérol à titre de phospholipide négativement chargé.

7. Préparation suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient le phospholipide négativement chargé en une proportion de 0,01 à 5% (poids/volume).

8. Préparation suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 3% (poids/volume) de polymères de polyoxyéthylènepolyoxypropylène d'un poids moléculaire moyen de 8400 et 1%

(poids/volume) de distéaroylphosphatidylglycérol.

9. Préparation suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le ou les phospholipides négativement chargés sont présents sous la forme lyso.

10. Procédé d'obtention d'une préparation aqueuse pour l'absorption et la stabilisation de microbulles gazeuses à utiliser à titre d'agent d'échocontraste, caractérisé en ce que l'on dissout des polymères de polyoxyéthylènepolyoxpropylène en même temps qu'un phospholipide négativement chargé et des adjuvants usuels pour parvenir à l'isotonie, dans de l'eau.

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

1. Procédé d'obtention de préparations aqueuses pour l'absorption et la stabilisation de microbulles gazeuses à employer comme agent d'échocontraste, à l'exclusion de solutions aqueuses d'anticorps contenant des polymères de polyoxyéthylènepolyoxypropylène et des phospholipides, caractérisé en ce que l'on dissout des polymères de polyoxyéthylènepolyoxypropylène et des phospholipides négativement chargés dans de l'eau.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise des polymères de polyoxyéthylènepolyoxypropylène d'un poids moléculaire moyen de 8350 à 14000.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on dissout les polymères de polyoxyéthylènepolyoxypropylène en une proportion de 0,1 à 10% (poids/volume).

4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que l'on dissout les polymères de polyoxyéthylènepolyoxypropylène en une proportion de 1 à 5% (poids/volume).

5. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise, à titre de phospholipides négativement chargés, des phosphatidylglycérols, des phosphatidylinositols, des phosphatidyléthanolamines et/ou des phosphatidylsérines.

6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que l'on utilise le distéaroylphosphatidylglycérol à titre de phospholipide négativement chargé.

7. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on dissout le phospholipide négativement chargé en une proportion de 0,01 à 5% (poids/volume).

8. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on dissout 3% (poids/volume) de polymères de polyoxyéthylènepolyoxypropylène d'un poids moléculaire moyen de 8400 et 1% (poids/volume) de distéaroylphosphatidylglycérol.

9. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise le ou les phospholipides négativement chargés sous la forme lyso.

10. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on dissout complémentairement des adjuvants dans de l'eau en vue de parvenir à l'isotonie.