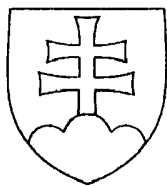


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA SLOVENSKEJ
REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(22) 15.12.93
(31) 07/991 909
(32) 17.12.92
(33) US
(43) 06.07.94
(86)

(21)

1427-93

(13) A3

(51)

A 61 K 49/04

(71) STERLING WINTHROP INC., New York, NY, US;

(72) GEORGE C. Na., Ft. Washington, PA, US; RAJAGOPALAN Natarajan, Phoenixville, PA, US;

(54) **Nové prípravky pre nanočasticové röntgenové krvné
kontrastné činidlá, používajúce povrchovo aktívne
látky s vysokou molekulovou hmotnosťou**

(57) Prípravok obsahujú nanočastice, časťou ktorých je röntgenová diagnostická zlúčenina, ktorá má na svojom povrchu adsorbovanú povrchovo aktívnu látku s vysokou molekulovou hmotnosťou ako modifikátor povrchu a s ňou pripojený modifikátor bodu zákalu. Vhodnou povrchovo aktívnou látkou je poloxamín a vhodnými modifikátormi bodu zákalu sú dimyristoylfosfatidylglycerol a dioktylsulfosukcinát. Ďalej sa popisuje spôsob diagnostického zobrazenia vhodného na použitie v lekárskech postupoch, založených na podaní účinného množstva prípravku obsahujúceho monočastice s röntgenovou diagnostickou zlúčeninou do tela testovaného objektu.

Nové prípravky pre nanočasticové röntgenové krvné kontrastné činidlá, používajúce povrchovo aktívne látky s vysokou molekulovou hmotnosťou

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka röntgenových zobrazujúcich prípravkov s adsorbovanou povrchovo aktívnou látkou a spôsobu ich výroby a použitia.

Doterajší stav techniky

Zobrazovanie röntgenovými lúčmi je dobre známe a je veľmi potrebné na včasnú detekciu a diagnózu rôznych chorobných stavov v ľudskom tele. Použitie kontrastných činidiel na lepšie zobrazenie v medicíálnych postupoch röntgenového zobrazenia je známe a používané. Vynikajúci prehľad kontrastných činidiel a médií v medicíálnom zobrazení poskytuje práca D.P. Swansona a spol., Pharmaceuticals in Medicial Imaging, 1990, MacMillan Publishing Company.

Stručne povedané, v röntgenovom zobrazovaní je transmiťované žiarenie použité na získanie rádiografu, založeného na zoslabovacích charakteristikách všetkých tkanív. Röntgenové lúče prechádzajú rôznymi tkanivami a sú zoslabované rozptylom, t.j. odrazom, lomom alebo absorpciou energie. Avšak určité telesné orgány, cievy a anatomické miesta vykazujú takú malú absorpciu röntgenových lúčov, že je len veľmi ťažké získať rádiograf týchto telesných orgánov. Na prekonanie tohto problému röntgenológovia rutinne zavádzajú do týchto telesných orgánov, ciev a miest tela médium, absorbujúce röntgenové lúče, obsahujúce kontrastné činidlo.

Maximálne zosilnenie majoritných krvných ciev sa dosiahne počas kinetiky tzv. vaskulárnej fázy kontrastného média, ktorá sa prejavuje približne v prvých dvoch minútach po intravaskulárnej infúzii alebo injekcii bolusu kontrastného

média. Dochádza k tomu preto, lebo koncentrácia intravaskulárneho kontrastného média v plazme sa rýchlo znižuje v dôsledku vaskulárneho premiešania, transkapilárnej difúzie média a obehu do intersticiálnych priestorov a reálnych exkrécií. V dôsledku toho zobrazenie krvných ciev musí byť uskutočnené v úzkom časovom rozpätí, typicky počas niekoľko málo minút po infúzii alebo injekcii röntgenového kontrastného činidla.

Bolo by potrebné poskytnúť zlepšené röntgenové kontrastné prípravky na zobrazenie ciev, anatomických miest a telesných orgánov, ako je pečeň a slezina. Navyše by bolo potrebné poskytnúť intravenózne podávané röntgenové kontrastné prípravky, ktoré demonštrujú účinné zobrazenie krvného riečiska počas dlhšej doby.

Povrchovo modifikované kryštalické nanočastice vo vode nerozpustných röntgenových kontrastných činidiel umožňujú zobrazenie nezvyčajnej jasnosti a môžu byť určené na zosilnené doručovanie do špecifického tkaniva alebo kvapalných miest, napr. krvi, pečene, ľadvín, kostnej drene, lymfatických uzlín a sleziny. Navyše, ak sú preferované röntgenové kontrastné činidlá podávané intravenózne, poskytujú účinné zobrazenie krvného poolu vo vaskulárnom systéme počas výrazne dlhšieho časového obdobia.

Nanočastice boli prvýkrát popísané v US patente č. 5145684. Tieto častice tvoria kryštalické liečivé substancie, ktoré majú na povrchu adsorbovaný modifikátor povrchu tak, že priemerná veľkosť je menšia ako približne 400 nm.

Činidlá, obsahujúce jód v nanočasticovej forme, dispergované len v povrchovo aktívnom činidle Tetronic ako T-908, ako bude definované ďalej, môžu zostávať v krvi hodiny a poskytujú bezpečné výsledky zobrazenia.

Pre dosiahnutie autoklávovej sterilizácie je často potrebné aniontové povrchovo aktívne činidlo, ako je dioktylsulfosukcionát (DOSS), alebo aniontový fosfolipid, ako je di-

myristoylfosfatidylglycerol (DMPG). Lenže náboje, poskytované iontovou povrchovo aktívnou látkou/fosfolipidom, vedú k rýchlejšiemu vylúčeniu liečivej substancie a zlým výsledkom substancie.

Čas pôsobenia v krvi je pri intravenózne injektovaných nanočasticiach nepriamo úmerný zeta potenciálu nanodisperzie. Nanočastice so silným zeta potenciálom majú sklon byť odstránené z krvi skôr, pravdepodobne retikuloendoteliálnym systémom (RES).

Na prekonanie tohto nábojového účinku boli testované zeta potenciály nanočastíc, dispergovaných s rôznymi povrchovo aktívnymi látkami z radu Tetronic. Je nevyhnutné uviesť, že potenciály nanočastíc dispergovaných s radom povrchovo aktívnych látok Tetronic, ako sú tu definované, v prítomnosti DOSS alebo DMPG sú nepriamo úmerné molekulovej hmotnosti povrchovo aktívnej látky, t.j. povrchovo aktívnej látky vyššej molekulovej hmotnosti, vykazujú nižšiu (absolútnu hodnotu) zeta potenciály, a tak väčšiu schopnosť maskovať náboje na častici.

Tieto výsledky vedú k nápadu použiť povrchovo aktívne látky s vyššou molekulovou hmotnosťou na prekonanie účinkov náboja, dodaného iontovými druhmi látok, prítomnými v prípravku. Pri teste s ethyl-3,5-diacetoamido-2,4,6-trijódbenzoátom, T-1508- povrchovo aktívnou látkou s najvyššou molekulovou hmotnosťou v rade Tetronic, majú najnižší zeta potenciál nanočastice počas prítomnosti DOSS alebo MPG.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka prípravku, obsahujúceho nanočastice, ktoré obsahujú röntgenovú diagnostickú zlúčeninu, ktorá má na svojom povrchu adsorbovanú povrchovo aktívnu látku s vysokou molekulárnou hmotnosťou, ako modifikátor povrchu, a s ňou spojený modifikátor bodu zákalu.

V ďalšom aspekte vynález oboznamuje o spôsobe prípravy

nanočastíc, obsahujúcich röntgenovú diagnostickú zlúčeninu, ktoré majú na svojom povrchu ako modifikátor povrchu adsorbovanú povrchovo aktívnu látku s vysokou molekulovou hmotnosťou a pripojený modifikátor bodu zákalu, vyznačujúci sa stupňami

- i) uvedenie častíc, obsahujúcich röntgenovú diagnostickú zlúčeninu, do kontaktu s uvedenou povrchovo aktívnou látkou s vysokou molekulovou hmotnosťou na daný čas a pri podmienkach, postačujúcich na vznik nanočastice s modifikátorom povrchu adsorbovaným na jej povrchu a
- ii) kontakt uvedenej nanočastice s modifikátorom povrchu adsorbovaným na jej povrchu s uvedeným modifikátorom bodu zákalu počas a pri podmienkach postačujúcich na tvorbu nanočastice, obsahujúcej röntgenovú diagnostickú zlúčeninu, ktorá má na svojom povrchu adsorbovanú povrchovo aktívnu látku s vysokou molekulovou hmotnosťou, ako modifikátor povrchu, a s ňou spojený modifikátor bodu zákalu.

V inom uskutočnení tohto vynálezu je možný spôsob prípravy nanočastíc, obsahujúcich röntgenovú diagnostickú zlúčeninu, ktorá má neiontovú povrchovo aktívnu látku s vysokou molekulovou hmotnosťou, napríklad poloxaminovú PAL, ktorá má molekulovú hmotnosť približne aspoň 30000, ako modifikátor povrchu adsorbovaný na svojom povrchu, zahrňajúcom kontakt nanočastice, obsahujúcej röntgenovú diagnostickú zlúčeninu s povrchovo aktívnou neiontovou látkou s vysokou molekulovou hmotnosťou počas doby a podmienok, postačujúcich na vznik nanočastice s modifikátorom povrchu adsorbovaným na jej povrchu.

Predložený vynález ďalej poskytuje spôsob diagnostického zobrazenia na použitie v lekárskech postupoch, zahrňajúcich dodanie do tela testovaného subjektu v prípade potreby röntgenovania účinného, kontrast produkujúceho množstva prípravku, obsahujúceho nanočastice s röntgenovou diagnostickou zlúčeninou, ktorá má na svojom povrchu adsorbovanú povrchovo aktívnu látku s vysokou molekulovou hmotnosťou a s ňou spojený modifikátor bodu zákalu.

Röntgenový kontrastný prípravok podľa vynálezu obsahuje častice röntgenového kontrastného činidla, ktoré má na svojom povrchu adsorbovanú povrchovo aktívnu látku s vysokou molekulovou hmotnosťou, výhodne v množstve postačujúcom na udržanie účinnej priemernej veľkosti častice menšej ako 400 nm a s ňou spojený modifikátor bodu zákalu.

Röntgenové kontrastné činidlo použiteľné v praktickom uskutočnení vynálezu je neradioaktívne a existuje ako diskrétna kryštalická fáza organickej substancie. Kryštalická fáza sa líši od amorfnej alebo nekryštalickej fázy, ktorá vzniká technikami zrážania rozpúšťadlami ako je popísané v US patente č. 4826689. Organická substancia môže byť prítomná v jednej alebo vo viacerých kryštalických fázach. Vynález môže byť uskutočnený v praxi s mnohými kryštalickými neradioaktívnymi röntgenovými kontrastnými činidlami. Röntgenové kontrastné činidlo však musí byť zle rozpustné a dispergovateľné aspoň v jednom kvapalnom médiu. Spojenie "zle rozpustný", ako tu bolo použité, znamená, že činidlo má rozpustnosť v kvapalnom dispergačnom médiu, napr. vo vode, menšiu ako približne 10 mg/ml a výhodne menšiu ako približne 1 mg/ml. Preferovaným kvapalným dispergačným médiom je voda. Ďalej môže byť vynález uskutočnený s iným kvapalným médiom, v ktorom je röntgenové kontrastné činidlo zle rozpustné a dispergovateľné, zahŕňajúcim napríklad vodné solné roztoky ako je fosforečnanom pufrovaný soľný roztok (PBS), plazma, zmesové vodné a nevodné roztoky, napríklad voda, alkohol a vhodné nevodné rozpúšťadlá, ako je alkohol, glycerol a podobne.

Diagnostické činidlá použiteľné v prípravkoch podľa predloženého vynálezu sú popísané v US patente č. 5145684 a v popise zverejnenej európskej prihlášky EP-A-0498492. Výhodným diagnostickým činidlom je röntgenové zobrazovacie činidlo - ethyl-3,5-diacetoamido-2,4,6-trijódbenzoát.

Častice použiteľné v uskutočnení uvedeného vynálezu obsahujú modifikátor povrchu. Použité povrchové modifikátory sú fyzikálne adhernované k povrchu röntgenového kontrastného činidla, ale nereagujú chemicky s činidlom alebo vzájomne medzi

sebou. Individuálne adsorbované molekuly povrchového modifikátora sú v podstate zbavené intermolekulárneho zosietenia. Použitý výraz "povrchovo aktívna látka s vysokou molekulovou hmotnosťou" označuje akékoľvek povrchovo aktívne látky s molekulovou hmotnosťou nad 4000. Preferované modifikátory povrchu s vysokou molekulovou hmotnosťou (povrchovo aktívne látky) sú neionogénne s polyethylénovým reťazcom (reťazcami) ako hydrofílnym segmentom. Najviac preferované povrchové aktívne látky obsahujú jeden alebo viac polyethylénglykolových (PEG) reťazcov, tvoriacich hydrofílny segment molekuly s molekulovou hmotnosťou nad 4000 pri PEG reťazci. Hydrofóbnym segmentom povrchovo aktívnej látky môže byť alkylová, acylová, alkyfenolová, polypropylenoxidová alebo diacylfosfatidyllová skupina. Povrchovo aktívne látky s polypropylénoxidovým segmentom obsahujú poloxaminy ako je Tetronic T-1508 a T-908 (tiež známe ako poloxamin 908 a poloxamin 1508), ktoré sú tetrafunkčnými blokovými kopolymérmi, odvodenými z postupného pridávania propylénoxidu a ethylénoxidu k ethyléndiamidu, dostupné od BASF. Povrchovo aktívne látky s alkylfenolovou skupinou ako hydrofóbm, obsahujú CONOLSTM NP-50, NP-70, NP-100, OP-10, OP-30 a OP-40, dostupné od BASF. Povrchovo aktívne látky s fosfatidyllovou skupinou ako hydrofóbm, obsahujú dipalmitylfosfatidylethanolaminopolyethylénoxid-5000, dostupný od Avanti. Preferované povrchovo aktívne látky majú molekulovú hmotnosť nad 4000, výhodne nad 5000, výhodnejšie nad 20000 a najmä nad približne 30000. Napríklad preferované povrchovo aktívne látky môžu obsahovať jeden alebo viac polyethylénoxidových reťazcov, ktoré majú hmotnosť nad 4000, najvýhodnejšie približne nad 30000. Preferované modifikátory povrchu môžu byť vybrané zo známych neiontovaných povrchovo aktívnych látok, zahrňajúcich poloxaminy, ako je T-908 alebo najmä T-1508.

Modifikátory povrchu sú obchodne dostupné a/alebo môžu byť pripravené technikami známymi v odbore. Môže sa použiť kombinácia dvoch alebo viacerých povrchových modifikátorov.

Röntgenové kontrastné prípravky podľa predloženého vynálezu obsahujú vyššie popísané častice a ich nosič. Napríklad

môžu byť častice dispergované vo vodnej kvapaline, ktorá slúži ako nosič röntgenového kontrastného činidla. Iné vhodné nosiče zahŕňajú kvapalné nosiče, ako sú zmesi vodných a nevodných rozpúšťadiel, napríklad voda a alkoholy, a vhodné nevodné rozpúšťadlá, ako sú alkoholy, gely, plyny ako je vzduch a prášky. Röntgenový kontrastný prípravok môže obsahovať približne 1-99,9%, výhodne 2-45% a výhodnejšie 10-25% hmotnostných vyššie popísaných častíc a zvyšok prípravku tvorí nosič, prísady a podobne. Patria sem prípravky s približne až 100% hmotnostnými častíc, ak je prípravok v lyofilizovanej forme.

Nanočastice, vhodné pri praktickom uskutočnení podľa tohto vyálezu, môžu byť pripravené podľa metód popísaných v US patente č. 5145684. Všeobecne je postup prípravy častíc podľa vynálezu nasledovný. Vybrané diagnostické činidlo sa získa obchodne a/alebo sa pripraví technikami známymi v odbore ako bolo popísané vyššie, v konvenčne hrubej forme. Je výhodné, ale nie podstatné, aby veľkosť častíc hrubej diagnostickej substancie, ktorá bola zvolená, bola menšia ako približne 100 μm stanovené sieťovou analýzou. Ak je veľkosť hrubých častíc činidla väčšia ako približne 100 μm , je potom výhodné, aby bola zmenšená veľkosť hrubých častíc diagnostického činidla na menej ako 100 μm použitím zvyčajných mlecích metód, ako je vzduchová tryska alebo fragmentačné mletie.

Zvolené hrubé diagnostické činidlo môže byť potom pridané ku kvapalnému médiu, v ktorom je v podstate nerozpustné, za vzniku premixu. Koncentrácia diagnostického činidla sa môže meniť od približne 0,1 do 60% a výhodne od 5 do 30% (hmotn./hmotn.). Je výhodné, ale nie podstatné, keď modifikátor povrchu je prítomný v premixe. Koncentrácia modifikátora povrchu sa môže meniť od približne 0,1 do 90%, výhodne je približne 1 až 75%, výhodnejšie 10 až 60% a najvýhodnejšie 10 až 30% hmotnostných, vzťahujúc sa na celkovú hmotnosť liekovej substancie a modifikátora povrchu. Zjavná viskozita premixovej suspenzie je výhodne menšia ako približne 1000 centipoisa.

Premix môže byť použitý priamo mokrým mletím na zníženie priemernej veľkosti častíc v disperzii na menej než 400 nm. Je výhodné použitie premixu priamo, ak sa na oter použije guľový mlyn. Alternatívne môže byť diagnostické činidlo a prípadne modifikátor povrchu, dispergované v kvapalnom médiu použitím vhodného miešania, napr. valcového mlyna alebo mixéra typu Cowler, až do zistenia homogénnej disperzie, v ktorej už nie sú voľným okom viditeľné žiadne veľké aglomeráty. Je výhodné, keď sa premix podrobí takému stupňu predmletia disperzie, ak sa pre oter použije mlyn s recirkulujúcim médiom.

Mokrú mletie môže byť vykonané v akejkoľvek vhodnom disperznom mlyne, akým je napríklad guľový mlyn, oterový mlyn, vybračný mlyn a médiové mlyny, ako je pieskový mlyn a guľičkový mlyn. Mediový mlyn je preferovaný pre relatívne kratší čas mletia, ktorý je potrebný na dosiahnutie zamýšľaného výsledku, t.j. požadovaného zníženia veľkosti častíc. Pre mletie média je výhodná zdanlivá viskozita premixu od približne 100 do približne 1000 centipoisa. Pri guľovom mletí je zdanlivá viskozita premixu výhodná od približne 1 do 100 centipoisa. Takéto rozmedzia majú tendenciu dosiahnuť optimálnu rovnováhu medzi účinnou fragmentáciou a eróziou média.

Mletie média na zníženie stupňa veľkosti častíc môžu byť vybrané z tuhých médií, výhodne guľového alebo časticového tvaru, ktoré majú priemernú veľkosť menšiu ako približne 3 mm, výhodnejšie menšiu ako približne 1 mm. Takéto média môžu poskytovať častice podľa vynálezu s kratšími časmi spracovania a spôsobovať menšie opotrebenie mlecieho zariadenia. Výber materiálu pre mletie médium nie je považovaný za podstatný. Napriek tomu majú preferované média hustotu väčšiu ako približne 3 g/cm³. Oxid zirkonový, ako je 95% ZrO₂ stabilizovaný oxidom horečnatým, silikátom zirkonu a skleneným mlecím médiom, poskytuje častice, majúce hladiny kontaminácie, ktoré sú považované za prijateľné na prípravu diagnostických prípravkov. Je však možné použiť aj iné médium, ako nerezová oceľ, oxid titaničitý, oxid hlinitý a 95% Zr stabilizovaný yttriom.

Čas oteru sa môže meniť v širokom rozsahu a závisí hlavne od konkrétneho zvoleného mletia. V guľových mlynoch môže byť požadovaný čas spracovania až päť dní alebo dlhší. Na druhej strane, čas spracovania menší ako jeden deň (čas zdržania približne jedna minúta až niekoľko hodín) poskytuje požadované výsledky použitím médiových mlynov s vysokým strihom.

Veľkosť častíc môže byť znížená pri teplote, ktorá významne nedegraduje diagnostické činidlo. Teploty spracovania menšie ako približne 30 až 40 °C sú zvyčajne preferované. Ak je potrebné, môže byť spracovacie zariadenie chladené zvyčajným chladiacim zariadením. Spôsob sa zvyčajne uskutočňuje pri podmienkach teploty okolia a pri spracovávacích tlakoch, ktoré sú bezpečné a účinné pre mlecí proces. Napríklad spracovávacie tlaky, rovnajúce sa tlakom okolia, sú typické pre guľové mlyny, oterové mlyny a vibračné mlyny. Tlaky, pri spracovaní do približne až 140 kPa, sú typické pre médiové mlyny.

Modifikátor povrchu a modifikátor bodu zákalu, pokiaľ nie sú prítomné v premixe, môžu byť pridané k disperzii po otere v množstve, ako je to popísané pri premixe. Potom môže byť disperzia premiesená, napr. intenzívnym trasením. Prípadne môže byť disperzia podrobená stupňu spracovania ultrazvukom napr. použitím zdroja ultrazvuku. Napríklad môže byť disperzia podrobená ultrazvukovej energii, ktorá má frekvenciu 20 až 80 kHz počas približne 1 až 120 sekúnd.

Relatívne množstvo diagnostického činidla a modifikátora povrchu sa môže veľmi meniť a optimálne množstvo modifikátora povrchu môže závisieť napríklad od jednotlivého diagnostického činidla a modifikátora povrchu, ktoré boli vybrané, kritickej micellovej koncentrácie modifikátora povrchu, ak je vo forme miciel, hydrofilne lipofilnej rovnováhy (HLB) stabilizátora, teploty topenia stabilizátora, jeho rozpustnosti vo vode, povrchového napätia vodného roztoku stabilizátora atď. Je výhodné, ak je modifikátor povrchu prítomný v množstve približne 0,1 až 10 mg/m² plochy povrchu diagnostického či-

nidla.

Veľkosť častíc tu označuje priemernú veľkosť častíc, meranú zvyčajnými technikami na meranie veľkosti častíc, dobre známymi v odbore, ako je prietoková frakčná sedimentácia, fotónová korelačná spektroskopia alebo diskové odstredovanie. Spojenie "účinná priemerná veľkosť častíc menšia ako približne 400 nm" znamená, že aspoň 90% častíc má veľkosť častíc menšiu ako približne 400 nm merané vyššie uvedenými technikami. Pri výhodných uskutočneniach vynálezu je účinná priemerná veľkosť častíc menšia ako približne 300 nm a výhodnejšie menšia ako približne 250 nm. V niektorých vyhotoveniach vynálezu bola dosiahnutá účinná priemerná veľkosť častíc menšia ako približne 20 nm. Pokiaľ ide o účinnú priemernú veľkosť častíc, je preferované, že aspoň 95% a výhodnejšie aspoň 99% častíc, má veľkosť častíc menšiu ako je účinný priemer, napr. 400 nm. Pri výhodných uskutočneniach v podstate všetky častice majú veľkosť menšiu ako 400 nm. Pri niektorých uskutočneniach v podstate všetky častice majú veľkosť menšiu ako 250 nm.

Spôsob prípravy nanočasticového prípravku podľa vynálezu zahŕňa stupne zavedenia diagnostického činidla, kvapalného média, mlecieho média, prípadne aj modifikátora povrchu do mlecej nádoby, mokré mletie na zníženie veľkosti častíc diagnostického činidla na menej ako približne 400 nm a oddelenie častíc, prípadne kvapalného média z mlecej nádoby a od mlecieho média, napríklad saním, filtráciou alebo odparením. Ak modifikátor povrchu nie je prítomný počas mokrého mletia, môže byť zmiešaný s časticami po tomto mletí. Kvapalné médium, najčastejšie voda, môže slúžiť ako farmaceuticky prijateľný nosič. Spôsob sa výhodne uskutočňuje pri aseptických podmienkach. Potom sa nanočasticový prípravok výhodne podrobí sterilizačnému spracovaniu.

Sterilizácia sa môže uskutočňovať v prítomnosti aniontových povrchovo aktívnych látok, ako je DOSS, alebo aniontových fosfolipidov, ako je DMPG.

Bod zákalu je teplota, pri ktorej sa modifikátor povrchu (povrchovo aktívna látka) zráža z roztoku, ako bolo vyššie popísané. Aniontové povrchovo aktívne látky a aniontové fosfolipidy pôsobia ako modifikátory bodu zákalu. Použitý výraz "modifikátor bodu zákalu" označuje zlúčeninu, ktorá ovplyvňuje bod zákalu modifikátora povrchu. Hlavné modifikátory bodu zákalu, použité v uvedenom vynáleze, zvyšujú bod zákalu modifikátora povrchu adsorbovaného na nanočasticách. Týmto spôsobom sa modifikátory povrchu nedisociujú z povrchu nanočastíc pri teplotách použitých počas autoklavovania. Takto modifikované častice neaglomerujú počas sterilizačného postupu, a tak si udržiavajú svoju priemernú účinnú veľkosť častíc menšiu ako približne 400 nm po sterilizácii.

Preferovanými neiontovými modifikátormi bodu zákalu sú polyethylénglykoly, propylénglykoly, ethanol a cyklodextrin. Výhodnými modifikátormi bodu zákalu sú iontové povrchovo aktívne látky, napr. dodecylsulfát sodný, DOSS, cetrimid a nabité fosfolipidy, napr. DMPG, cardiolipin a dimyristoylfoafatidylserin. Modifikátor bodu zákalu môže byť prítomný v množstve približne 0,01 až 20%, výhodne 0,05 až 10% a najvýhodnejšie 0,1 až 10%.

Podávaná dávka kontrastného činidla môže byť vybraná technikami známymi odborníkom tak, že sa získa postačujúci, kontrast zvyšujúci efekt. Typické dávky môžu byť v rozmedzí od 50 do 350 mg jódu/kg hmotnosti tela subjektu pre mnoho zobrazovacích aplikácií. Pre niektoré aplikácie, napr. lymfografiu, môžu byť účinné nižšie dávky, napr. 0,5 až 20 mg I/kg.

Röntgenový kontrastný prípravok môže obsahovať jednu alebo viac konvenčných prísad použitých na riadenie a/alebo zosilnenie röntgenového kontrastného činidla. Môžu byť napríklad pridané zahusťujúce činidlá, ako je dextran alebo ľudský sérový albumin, pufry, činidlá upravujúce viskozitu, suspenlačné činidlá, peptizačné činidlá, zmesové činidlá, iné liečivá a podobne. Čiastočný zoznam určitých špecifických aditív obsahuje gummy, cukry ako je dextran, ľudský sérový al-

bumin, želatinu, alginát sodný, agar dextrin, pektín a sodnú karboxymethylcelulózu. Také aditíva, povrchovo aktívne činidlá, ochranné látky a podobne, môžu byť inkorponované do prípravkov podľa vynálezu.

Spôsob diagnostického zobrazenia na použitie v lekárskejších postupoch podľa uvedeného vynálezu zahŕňa podanie účinného, kontrast zvyšujúceho množstva vyššie popísaného kontrastného prípravku do tela subjektu, ktorý je potrebné röntgenovať. Testovaným subjektom môžu byť okrem ľudských pacientov aj druhy cicavcov, ako sú králiky, psi, mačky, opice, ovce, prasatá, kone, hovädzí dobytok a podobne. Potom sa aspoň časť tela, obsahujúca kontrastné činidlo, vystaví röntgenovým lúčom na získanie röntgenového vyobrazenia, zodpovedajúceho prítomnosti kontrastného činidla. Zobrazenie potom môže byť vizualizované. Zvyčajným spôsobom môžu byť napríklad aplikované akékoľvek röntgenové vizualizačné techniky, výhodne techniky s vysokým kontrastom, ako je napríklad počítačová tomografia. Alternatívne môže byť zobrazovanie pozorované priamo kombináciou na röntgenové lúče citlivej fosforovej zobrazovacej plochy a fotografického materiálu na báze halogenidu striebra.

Prípravky podľa vynálezu môžu byť podávané rôznymi spôsobmi v závislosti od typu postupu a anatomickej orientácie skúmaného tkaniva. Vhodnými spôsobami podania sú intravaskulárne (arteriálne alebo venózne) podania katéterom, intravenóznou injekciou, rektálne podania, subkutánne podania, intramuskulárne podania, intralesionálne podania, intrathekálne podania, intracisternálne podania, orálne podania, podania inhaláciou, podania priamo do telesnej dutiny napr. arthrografia, a podobne. Okrem toho pri vyššie uvedených aplikáciach, t.j. zobrazení krvného poolu, pečene, sleziny a lymfatických uzlín sa predpokladá, že röntgenové kontrastné prípravky podľa uvedeného vynálezu budú tiež vhodné ako angiografické kontrastné média, urografické kontrastné média, myelografické kontrastné média, gastrointestinálne kontrastné média, cholecystografické a cholangiografické kontrastné média, arthrografické kontrastné média, hysterosalpingografické

kontrastné média, orálne kontrastné média a bronchografické kontrastné média.

Vynález bude teraz bližšie vysvetlený nasledujúcimi príkladami, ktoré ho však v žiadnom prípade neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Bol hodnotený vplyv povrchovo aktívnych látok Tetronic s rôznou molekulovou hmotnosťou na maskovanie náboja (zetapotenciál) nanočastíc, pochádzajúceho z nabitého fosfolipidu DPMG. Suspenzie nanočastíc obsahujú 15 % ethyl-3,5-diacetamido-2,4,6-trijódbenzoátu a 0,2 % DPMG. K 0,5 ml suspenzie sa pridá 0,075 ml 20 % zásobného roztoku testovanej povrchovo aktívnej látky. Konečná koncentrácia povrchovo aktívnej látky bola 3 %.

Povrchovo aktívna látka	mol. hmotn.	zeta potenciál (mV)
žiadna	-	-51
T-707	12200	-20
T-908	25000	-18
T-909	30000	-11
T-1107	15000	-25
T-1107	15000	-22
T-1307	18000	-14
T-1508	30000	-6

Príklad 2

Bol hodnotený vplyv povrchovo aktívnych látok Tetronic s rôznymi molekulovými hmotnosťami na maskovanie náboja (zeta potenciál) nanočastíc, pochádzajúceho z aniónovej povrchovej látky DOSS. Suspenzie nanočastíc obsahujú 15 % ethyl-3,5-diacetamido-2,4,6-trijódbenzoátu a 0,2 % DOSS. K 0,5 ml suspenzie sa pridá 0,075 ml 20 % zásobného roztoku

testovanej povrchovo aktívnej látky. Konečná koncentrácia povrchovo aktívnej látky bola 3 %.

Povrchovo aktívna látka	mol. hmotn.	zeta potenciál (mV)
žiadna	-	-6
T-707	12200	-0,5 -0,4
T-908	25000	-0,4 -1,4
T-909	30000	-0,6
T-1107	15000	-0,9
T-1307	18000	-0,8
T-1508	30000	0,2

Príklad 3

Bol hodnotený vplyv rôznych alkylfenolpolyethoxylátových povrchovo aktívnych látok s rôznou molekulovou hmotnosťou na maskovanie náboja (zeta potenciál) nanočastíc, pochádzajúceho z DPMG. Suspenzie nanočastíc obsahujú 15 % ethyl-3,5-diacetamido-2,4,6-trijóodbenzoátu a 0,2 % DOSS. K 0,5 ml suspenzie bolo pridaných 0,075 ml 20 % zásobného roztoku testovanej povrchovo aktívnej látky. Konečná koncentrácia povrchovo aktívnej látky bola 3 %.

Povrchovo aktívna látka	mol. hmotn.	zeta potenciál (mV)
OP-10	550	-45,81
OP-30	1530	-37,40
OP-40	2000	-34,93
NP-50	2500	-27,66
NP-70	3300	-25,50

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Prípravok, obsahujúci nanočastice, vyznačujúci sa tým, že obsahuje röntgenovú diagnostickú zlúčeninu, majúcu povrchovo aktívnu látku s vysokou molekulovou hmotnosťou ako modifikátor povrchu adsorbovaný na svojom povrchu a s ním spojený modifikátor bodu zákalu.
2. Prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že uvedenou röntgenovou diagnostickou zlúčeninou je ethyl-3,5-diacetoamido-2,4,6-trijódbenzoát.
3. Prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že uvedená povrchovo aktívna látka s vysokou molekulovou hmotnosťou je neiónová.
4. Prípravok podľa nároku 3, vyznačujúci sa tým, že uvedenou neiónovou povrchovo aktívnou látkou je poloxamín.
5. Prípravok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že uvedený poloxamín je tetrafunkčný blokový kopolymér, získaný postupnou adíciou propylénoxidu a ethylénoxidu k ethyléndiamínu.
6. Prípravok podľa ktoréhokolvek z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že povrchovo aktívna látka má molekulovú hmotnosť aspoň 4000.
7. Prípravok podľa nároku 6, vyznačujúci sa tým, že povrchovo aktívna látka má molekulovú hmotnosť aspoň 5000.
8. Prípravok podľa nároku 7, vyznačujúci sa tým, že povrchovo aktívna látka má molekulovú hmotnosť aspoň 20000.
9. Prípravok podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že povrchovo aktívna látka má molekulovú hmotnosť aspoň 30000.

10. Prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že uvedeným modifikátorom bodu zákalu je fosfolipid.
11. Prípravok podľa nároku 10, vyznačujúci sa tým, že uvedeným fosfolipidom je dimyristoylfosfatidylglycerol.
12. Prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že uvedeným modifikátorom bodu zákalu je aniónová povrchovo aktívna látka.
13. Prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že uvedeným modifikátorom bodu zákalu je aniónová povrchovo aktívna látka.
14. Prípravok podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že uvedenou povrchovo aktívnou látkou je dioktylsulfosukcinát.
15. Prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že uvedený modifikátor bodu zákalu je vybraný zo skupiny obsahujúcej polyethylénglykol, propylénglykol, ethanol, cyklo-dextrín, dodecylsulfát sodný, dioktylsulfosukcinát, cetrimid, dimyristoylfosfatidylglycerol, kardiolipin a dimyristoylfosfatidylserín.
16. Prípravok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že modifikátor povrchu je prítomný v množstve postačujúcom na udržanie účinnej priemernej veľkosti častíc menšej než 400 nm.
17. Prípravok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že ďalej obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič.
18. Spôsob prípravy nanočastíc, obsahujúcich röntgenovú diagnostickú zlúčeninu, vyznačujúci sa tým, že obsahuje ako modifikátor povrchu povrchovo aktívnu látku s vysokou molekulovou hmotnosťou, adsorbovanou na svojom povrchu, a modifikátor bodu zákalu, ktorý je s ňou spojený, zahrňajúci

- i) kontakt uvedenej nanočastice, obsahujúcej röntgenovú diagnostickú zlúčeninu, s povrchovo aktívnou látkou s vysokou molekulovou hmotnosťou počas doby a podmienok postačujúcich na vznik nanočastice s modifikátorom povrchu adsorbovaným na jej povrchu a
 - ii) kontakt uvedenej nanočastice s modifikátorom povrchu, adsorbovaným na jej povrchu s uvedeným modifikátorom bodu zákalu počas doby a podmienok postačujúcich na tvorbu nanočastice, obsahujúcej röntgenovú diagnostickú zlúčeninu, majúcu ako modifikátor povrchu adsorbovanú na svojom povrchu povrchovo aktívnu látku s vysokou molekulovou hmotnosťou a s ňou spojený modifikátor bodu zákalu.
19. Spôsob podľa nároku 17, vyznačujúci sa tým, že uvedené nanočastice sú v prípravku podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 16.
20. Spôsob výroby nanočastíc, obsahujúcich röntgenovú diagnostickú zlúčeninu, vyznačujúci sa tým, že táto zlúčenina má na svojom povrchu adsorbovanú neiónovú poloxaminovú povrchovo aktívnu látku ako modifikátor povrchu, zahrňajúci kontakt uvedenej nanočastice, obsahujúcej röntgenovú diagnostickú zlúčeninu, s uvedenou neiónovou poloxaminovou povrchovo aktívnou látkou počas doby a podmienok postačujúcich na vznik nanočastice s modifikátorom povrchu adsorbovaným na svojom povrchu.
21. Spôsob diagnostického zobrazenia na použitie v lekárskejších postupoch, vyznačujúci sa tým, že obsahuje podanie telu testovaného subjektu v prípade potreby röntgenovania, účinné, kontrast produkujúce množstvo prípravku podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16.