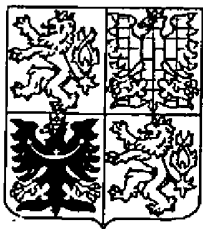


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 1916-95

(13) A3

6(51)

A 61 K 49/00

(22) 19.01.94

(32) 25.01.93, 08.11.93

(31) 93/008172, 93/148284

(33) US, US

(40) 15.05.96

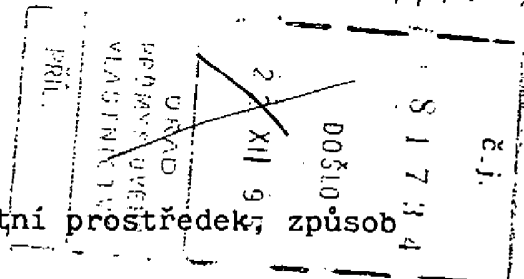
(71) SONUS PHARMACEUTICALS, INC., Bothell, WA, US;

(72) Steven C. Quay, Edmonds, WA, US;

(54) **Biokompatibilní kontrastní činidlo, způsob jeho výroby a způsob zobrazování ultrazvukem**

(57) Řešení spočívá v biologicky kompatibilním kontrastním prostředku, tvořeném stálou koloidní disperzí, prostředek obsahuje kapalnou dispergovanou fázi a kontinuální vodnou fázi, přičemž dispergovaná fáze obsahuje kapalinu s teplotou varu nižší než 40°C. Mimoto může prostředek obsahovat amfifilní materiály a látky pro úpravu viskozity nebo osmotického tlaku. Prostředek je možno získat smísením složek s jejich následným důkladným mechanickým zpracováním nebo zpracováním působením ultrazvuku za vzniku disperze částic se středním průměrem nižším než 5000 nm.

Biologicky kompatibilní kontrastní prostředek, způsob jeho výroby a koloidní disperze



Oblast techniky

Vynález se týká kontrastních agens pro biomedicínské použití, zahrnujících vodní koloidní disperze. Při bližší specifikaci týká se předložený vynález emulzí tvořených kapalinou v kapalině, ve kterých probíhá v dispergované kapalině teplem nebo tlakem aktivovaný posun z dispergované kapaliny na dispergovaný plyn, který působí prostřednictvím reflexní ultrazvukové energie způsobem, který je diagnosticky použitelný.

Dosavadní stav techniky

Byla popsána různá kontrastní agens vhodná pro ultrazvukové diagnostické použití, včetně echokardiografie. Přehled týkající se této problematiky byl publikován v časopise Ultrasound in Med. and Biol.; 15 : 319-333/1989/; autoři Ophir a Parker. Akustický zpětný odraz indukovaný těmito agens, vykazujícími vlastnosti typické pro kontrastní efekt, lze připisat unikátním vlastnostem, které se projevují jak u pevných látek, tak i kapalin nebo plynů. Zatímco pevné látky a kapaliny odrážejí zvuk s podobnou intenzitou, o plynech je známo, že jsou mnohem účinnější a jsou při vývoji ultrazvukových kontrastních agens výhodnějšími medii.

Známá kapalná agens pro ultrazvukové použití zahrnují emulze a vodné roztoky, o kterých autoři výše zmíněného článku prohlásili, že „myšlenka o použití kapalných emulzí určitých lipidů ve vodném prostředí byla experimentálně prověřována Finkem se sp.,

(1985). Bohužel žádné zintenzivnění zpětného odrazu nebylo v těchto experimentech pozorováno."

Známa pevná agens zahrnují kolagenové mikročástice, ale slabý akustický zpětný odraz fázového rozhraní systému pevná látka-kapalina, zabráňuje jejich širšímu uplatnění.

Známa plynná agens zahrnují mikrobublínky stabilizované přidávkou různých emfifilních materiálů k vodnému prostředí, t.j. materiály, které zvyšují viskozitu a fungují jako plynné prekursor, buď ve formě pevných částic nebo liposomů. Ačkoliv liposomy mohou obsahovat jen ve vodě rozpustné plyny a jejich použití je tedy limitováno stabilitou mikrobublinek, které mohou vytvářet, protože jedna z charakteristických fyzikálních vlastností řady chemikálií, které produkují zvláště stabilní mikrobublínky, je jejich nemísitelnost s vodou. Pevné částice musí být rekonstituovány bezprostředně před použitím pomocí značně náročné přípravy a musí být použity rychle, protože mikrobublínky po úplném rozpuštění částic brzy mizí. Moje vlastní U.S. patentová přihláška S.N. 07/761,311 je směřována na postupy stanovení relativní použitelnosti plynů jako ultrazvukových kontrastních agens s identifikací zvláště použitelných plynů pro tento účel.

Byla zjištěna jedna studie, v rámci které byla za účelem zesílení ultrazvukového Dopplerova signálu (Ziskin M.C., Bonakdarpour A., Weinstein D.P., Lynch P.R.,: Contrast Agents for Diagnostic Ultrasound., Investigative Radiology, 7 : 500-505, 1972) použita injekční aplikace kapaliny vroucí při teplotě nižší než by byla teplota varu ve studovaném organismu. V této studii byla řada roztoků nebo kapalin aplikována psům injekčně intraarteriálně a Dopplerův signál byl detegován 5 cm pod místem injekčního vpichu.

Ve jmenované studii je publikováno i zjištění, že „ether, který je zdrojem největšího kontrastního účinku kteréhokoliv ze zkoumaných agens, vře intenzivně při tělesné teplotě a funguje tedy jako vysoce aktivní zdroj bublinek“.

V této zprávě se dále praví, že „ether je však při injekční aplikaci většího množství toxická látka. Injekce 20 ml etheru ukázala se být v našich pokusech fatální“. Zmíněný referát nediskutuje stabilizační postupy jakýchkoliv materiálů vhodných pro pozdější použití jako ultrazvuková agens. Nekoloidní ether je při intravenózní aplikaci také toxický v případě, kde je větší potřeba použitelného kontrastního agens.

Biokompatibilita emulzí, které zahrnují fluorované uhlovodíky, představuje z hlediska bezpečnosti závažnou hrozbu. Na př. Clark se sp., (Clark L.C.; Becattini F., Kaplan S.,: Can fluorocarbon emulsion be used as artificial blood?; Triangle, 11:115-122, 1972) při diskuzi o volbě fluorovaných uhlovodíků prohlašují, „že jejich tenze par se pohybuje od nuly do 85,33 KPa a nelze tedy použít páry nad 53,33 KPa vzhledem k tomu, že by mohly vřít už při infúzi do krevního řečiště.“

V další části jmenovaného článku stejní autoři prohlašují: „Jestliže fluorované uhlovodíky s tenzí par nad 6,67 KPa jsou aplikovány intravenózně, nastává v několika hodinách smrt a v případě otevření hrudníku, plíce nezkolabují“.

Stejný autor, L.C.Clark, informuje o podobných závěrech přesně o 20 let později: „V případě, že nebyly vyvinuty praktické postupy, které preventivně zabráňují nebo eliminují HNCL (dokonale vzduchem zásobené nezkolabovatelné plíce) a jestliže se HNCL objevuje i u jiných savčích druhů, poté lze považovat

za bezpečné pouze fluorované uhlovodíky vroucí výše než je teplota 150°C; Clark C.L., Hoffmann R.E., Davis S.L.,: Response of the rabbit lung as a criterion of safety for fluorcarbon breathing and blood substitutes; Biomat., Art. Cells and Immob. Biotech., 20: 1085-1099(1992).

Jiný problém představuje stabilita emulzí kapalina-kapalina. Podstatná část poznatků se týká stability emulzí a předvídání stability z rozpustnosti; tato teorie je nazývána Ostwaldova teorie dozrávání (Kabalnov A.S., Shchukin E.D.,: Ostwald Ripening Theory: Applications To Fluorcarbon Emulsion Stability; Advances in Colloid and Interface Science; 38 : 69-97, 1972).

Tato publikace jednoduše konstatuje, že čím rozpustnější je dispergovaná kapalná fáze emulze v kontinuální fázi, tím méně stabilní je emulze.

Stejní autoři testovali stabilitu dodekafluor-pentanové emulze při teplotě 25°C (Kabalnov A.S., Makarov K.N., Shcherbakova O.V.: Solubility of fluorocarbons in water as a key parameter determining fluorcarbon emulsion stability.: J. Fluorine Chemistry, 50:271-284, 1990). Zmínění autoři zjistili, že jejich emulze vykazovala Ostwaldovu rychlost dozrávání v hodnotách $1,4 \times 10^{-18} \text{ cm}^3/\text{s}$. Při převodu této rychlostní konstanty do použitelných časových úseků se prokázalo, že dodekafluor-pentanová emulze Kabalnova a jeho spolupracovníků, která měla původní průměrnou velikost 211 nm, by mohla vykazovat průměrnou rychlost nárůstu částic 11 nm/sek. nebo 660 nm/minuta. Při této rychlosti nárůstu částic může tento typ emulze vykazovat dobu životnosti kratší než jednu minutu a tedy z aspektů praktické zpracovatelnosti je jako komerční produkt nepoužitelná.

Je tedy zapotřebí účinné ultrazvukové kontrastní

kompozitní agens s delší životností, které lze relativně snadno vyrobit a které je biokompatibilní a vhodné pro praktické použití.

Podstata vynálezu

Aby mohly být splněny výše zmíněné požadavky, je cílem předloženého vynálezu příprava stabilních koloidních disperzí typu kapalina v kapalině. Tyto koloidy jsou složeny z kapalně disperzní fáze, která vykazuje teplotu varu nižší než je teplota organismu, se kterým má být ultrazvuková kontrastní studie prováděna, převážně kolem teploty 37 - 40°C. Tyto emulze mají výhodnější složení disperzní kapalně fáze, která má teplotu varu mezi minus 20°C a +37°C.

Výhodnější je volba disperzní tekuté fáze ze skupiny chemikálií obsahujících alifatické uhlovodíky, organické halogeny nebo ethery, nebo kombinace obou, které se skládají ze 6 nebo méně uhlíkových atomů a mají horní hranici molekulové hmotnosti okolo 300. Mezi organickými halogeny jsou výhodnější fluor obsahující chemikálie, protože vytvářejí stabilní emulze a jsou relativně netoxické. Zvláště výhodné jsou n-pentan, isopentan, neopentan, cyklopentan, butan, cyklobutan, dekafluorbutan, dodekafluorpentan, dodekafluorneopentan, perfluorcyklopentan a jejich směsi.

Je výhodnější, když koloidní disperze obsahuje dispergovanou fázi v koncentraci 0,05 až 5,0% (hmotnost/objem). Optimální koncentrace se pohybuje v rozmezí 0,5% až 3,5% (hmotnost/objem).

Koloidní disperze může být stabilizována přidáním různých amfifilních materiálů, včetně aniontových, neiontových, kationtových a obojetně iontových (zwiterionových) povrchově aktivních látek, které

typicky snižují mezifázové napětí mezi dispergovanou kapalinou a vodou až pod 26 dynů/cm. Je optimální, když tyto materiály jsou neiontové směsi ^{synthetických} povrchově aktivních látek s obsahem fluor obsahující povrchově aktivní složky, jako jsou na př. známkové serie Zonyl a polyoxypropylen-polyoxyethylenglykolový neiontový blokový kopolymer.

Kapalná kontinuální fáze koloidní disperze obsahuje vodné prostředí. Toto prostředí může obsahovat různé přísady, které přispívají ku stabilitě disperzní fáze nebo usnadňují zpracování na biokompatibilní aplikační formu.

Přijatelné přísady (editiva) zahrnují okyselující agens, alkalizační agens, antimikrobiální konzervační látky, antioxidanty, ústojná (pufrovací) agens, chelatační agens, tvorbu suspenzí stimulující a/nebo viskozitu zvyšující agens, včetně derivátů trijodbenzenu, jako je jodhexol nebo jopemidol a tonicitní agens. Výhodnější jsou agens, která mají schopnost udržovat pH, tonicitu a zvyšovat viskozitu. Optimální je případ, kdy tonicitu o hodnotě nejméně 250 mOsm lze docílit s agens, které spouštějí zvyšování viskozity, jako jsou na př. sorbitol a sacharosa.

Koloidní disperze lze typicky vytvořit rozmělněním suspenze dispergované fáze v kontinuální fázi za použití mechanické, ruční nebo akustické energie. Akceptovatelné je také zahuštění dispergované fáze do kontinuální fáze. Výhodnější je způsob použití vysokotlakového rozmělnění.

Vynález se vztahuje na agens, která zvyšují kontrast při vytvořeném ultrazvukovém zobrazení určenému pro použití v diagnostice humánní a veterinární medicíny. Tato agens se skládají z biokompatibilních koloidních disperzí, ve kterých disperzní fáze je

kapalina použitelná v podmínkách výrobního procesu a u které v důsledku fázového posunu dochází v okamžiku aplikace nebo v jejím průběhu do studovaného organismu ku vzniku dispergovaného plynu nebo pěnových kuliček.

V zájmu jasného a logického pochopení předloženého vynálezu a nároků, včetně porozumnění používaných termínů, jsou dále uvedeny definice, týkající se předloženého vynálezu.

Koloidní disperze

Jedná se o systém, obsahující alespoň jednu substanci, jako je na př. kapalina nebo plyn (disperzní fáze), která je ^{ne}mísitelná a jemně rozdělená a stejnoměrně rozptýlená v alespoň ^vjedné další druhé látce, která tvoří disperzní prostředí nebo spuvislou kapalinovou fázi.

Kapalina

Je to stav hmoty, ve kterém látka nebo látky vykazují charakteristickou schopnost téci, melou nebo žádnou tendenci se dispergovat a relativně vysokou odolnost vůči stlačitelnosti.

Plyn

Je to stav hmoty, ve kterém se látka nebo látky liší od pevného nebo kapalného stavu velmi nízkou hustotou a viskozitou, relativně vysokou rozpínatostí a kontrakcí v důsledku změn teploty a tlaku a spontánní tendencí rozprostírat se rovnoměrně v nějaké nádobě.

Fázový posun

Změna stavu mezi kapalinou a plynem v důsledku změn teploty a/nebo tlaku.

Pěna ve formě kuliček

Pěna ve formě kuliček je jedna ze dvou forem pěn dle klasifikace Manegolda (Manegold E., Schaum, Strassenbau, Chemie und Technik", Heidelberg, 1953). Název publikace je také zařazen mezi odkazy na odbornou literaturu a uváděných v předloženém vynálezu. Podrobněji popsána, skládá se pěna ve formě kuliček nebo jinak, sfericky tvarovaná pěna, ze sferických, od sebe značně vzdálených bublinek, které se liší od polyedrických pěn, které obsahují bublinky, které jsou sice téměř polyedrického tvaru, mající tenký lamelární film o velmi mírném zakřivení, oddělujícím disperzní fázi.

Nízkovroucí kapalina

Je to kapalina, vykazující ze standardních tlakových podmínek teplotu varu nižší jak 40°C . Nízkovroucí kapaliny použitelné v rámci vynálezu, zahrnují uhlovodíky, na které se ale neomezuji, organické halogeny a ethery, u kterých má molekula v každém případě 6 nebo méně uhlíkových atomů.

Alifatické uhlovodíky

Skupina alkanu, alkenu, alkynu, cykloalkanu, a cykloalkenových organických sloučenin. Z nich pouze sloučeniny o teplotě varu pod cca 40°C (na př. takové, které mají 6 nebo méně uhlíkových atomů) a které mohou proto přecházet, po působení látek uvedených v části tohoto vynálezu, z kapalně do plynné fáze.

Alifatické uhlovodíky použitelné v rámci vynálezu zahrnují, nikoliv ale nutně všechny, sloučeniny zvolené z následující chemické skupiny:

Isobutan ; isobutylen; 1-buten; 1,3-butadien; n-butan; 2-buten(trans); 2-buten(cis); vinylacetylen; 1-butyn; neopentan ; butadiyn; 1,2-butadien; cyklobutan; 3-methyl-1-buten; 1,1-dimethyl-cyklopropan; 4-methyl-1,3-dioxolan-2-on; 4-fenyl(trans)-3-buten-2-on; 1,5-heptadiyn ; 1,4-pentadien; 2-butyn; 2-methylbutan; trans-2,1-1,1-dimethylcyklopropan; 3-methyl-1-butyn; 1-penten; 2-methyl-1-buten; 2-methyl-1,3-butadien; 2-methyl-1-buten-3-yn; isopren; ethylcyklopropan; n-pentan; methylcyklobutan; 2-penten(trans); 2-penten (cis); cis-1,2-dimethylcyklopropan; 1-nonen-3-yn.

Organické halogeny

Jedná se o skupinu sloučenin obsahujících alespoň jeden atom uhlíku nebo síry a alespoň jeden atom halogenu, t.j. chlor, brom, fluor nebo jod. Z nich, pouze členové skupiny mající teplotu varu nižší jak cca 40°C (na př. se 6 nebo méně uhlíkovými atomy), z nichž jen ty, které jsou schopné fázového přechodu po aplikaci do organismu s tělesnou teplotou do 40°C, tvoří část předloženého vynálezu.

Příklady takových organických halogenů zahrnují:

tetrafluormethan; chlortrifluormethan; hexafluorethan; perfluorethan; fluormethan; tetrafluorethylen; hexafluorid sírový; bromtrifluormethan; difluormethan; a podobné sloučeniny.

Ethery

Jedná se o skupinu organických sloučenin, u kterých jsou dvě uhlovodíkové skupiny nebo jejich

deriváty spojeny s atomem kyslíku. Pro účely předloženého vynálezu jsou uvedeny některé příklady sloučenin tohoto typu, nikoliv ale nezbytně všechny.

Ethery, které mohou být použity:

Methylether; ethylmethylether; methylvinylether; methylisopropylether; 1,2-epoxypropylether; diethylether; ethylvinylether; a vinylether.

Fluor obsahující sloučeniny

Jedná se o sloučeniny obsahující alespoň jeden atom fluoru. Některé použitelné, fluor obsahující sloučeniny, jsou uvedeny výše mezi organickými halogeny. Viz také příklady uvedené dále.

Koloidní disperze, týkající se vynálezu, mohou být emulze nebo mikroemulze.

Emulze

Je to koloidní disperze jedné ^{ne} mísitelné kapalin y dispergované v jiné kapalině ve formě kapiček, jejichž průměr se obecně pohybuje mezi 100 až 3000 nm a které jsou typické optickou neprůsvitností, pokud není u dispergovaných kontinuálních fází upraven index lomu. Takové systémy vykazují jen omezenou stabilitu, obecně určenou dle aplikace nebo příslušného referenčního systému, která může být zvýšena přidávkou amfifilních složek nebo aktivátory působícími zvýšení viskozity.

Mikroemulze

Je to stabilní kapalná, monofázická a opticky isotropní, koloidní disperze vody a s vodou ^{ne} mísitelných kapalin, stabilizovaných amfifilními složkami, ve kterých disperze vykazují příslušné vlastnosti

pro rozptyl světla (to znamená, že se mohou proje-
vovat jako opticky průhledné nebo zakalené a které
při pozorování procházejícím světlem se projevují
začervenalým nebo zažloutlým nádechem) a jejich průmě-
r^{né} velikosti částic se pohybují obecně mezi 5 a
přibližně 140 nm.

Ve zvýhodněném začlenění v rámci předloženého
vynálezu obsahuje koloidní disperze jednu nebo více
amfifilních složek s cílem zlepšení stability apli-
kační formy.

Amfifilní materiál

Je to látka silně absorbovaná v mezifázi⁸, která
normálně dramaticky snižuje mezifázové napětí, jen
s malými výkyvy v celkové koncentraci fáze.

Jako příklady lze uvést syntetické povrchově
aktivní látky, přírodní materiály, jako na př. bio-
kompatibilní proteiny, lipidy, steroly, algináty, de-
riváty celulosy a jemně rozmělněné částice organíc-
kých nebo anorganických pevných látek.

Organické pevné částice

Zahrnují cukry, proteiny, aminokyseliny, lipidy, nu-
kleinové kyseliny a další složky.

Anorganické pevné částice

Zahrnují hlinitany, uhličitany, hydrogenuhličitany,
silikáty, hlinitokřemičitany, fosfáty a další složky.

Mezifáze

Je to oblast nebo hraniční oblast fyzikálních dis-
ciplin, která se nalézá mezi dvěma odlišnými a

identifikovatelnými fázemi hmoty, v tomto případě omezené na soustavy kapalina-kapalina, kapalina - pevná látka, pevná látka-plyn a kapalina-plyn.

Stabilita

Je to časový interval, který uplyne mezi zahájením přípravy a zabalením, kdy koloidní disperze stále ještě splňuje všechny chemické a fyzikální specifikace vzhledem k její identitě, kvalitě a čistotě, požadovaných v zásadách Správné výrobní praxe, které byly stanoveny příslušnými vládními schvalovacími orgány.

Povrchově aktivní látky

Je to skupina amfifilních materiálů, vyráběných chemickými postupy nebo přečištěním z přírodních zdrojů, nebo procesů, které mohou být aniontové, kationtové, neiontové a obojetně iontové (zwiterionové) a jejichž zpracování je v odborných profesích velmi dobře známo. Tyto sloučeniny jsou popsány v publikaci *Emulsions: Theory and Practice*; Paul Becher, Robert E. Krieger Publishing, Malabar, Florida, zařazené také mezi odkazy na odbornou literaturu a uváděných v předloženém vynálezu.

Kontinuální fáze koloidní disperze je v předloženém vynálezu uvažována ve vodném prostředí.

Vodné prostředí

Je to voda obsahující kapalina, která může obsahovat farmaceuticky vhodné pomocné složky, jako na př. okyselující agens, alkalizační agens, antimikrobiální konzervační látky, antioxidanty, tlumivá (pufrovací) agens, chelatační agens, komplexní agens, ztekucovačle,

smáčedla, rozpouštědla, agens zvyšující tvorbu suspenzí a/nebo viskozitu, tenizační agens, zvlhčovačla nebo jiné biokompatibilní materiály.

Seznam pomocných složek výše jmenovaných kategorií lze nalézt v publikaci U.S. Pharmacopeia National Formulary, 1990, strany 1857-1859 a zařazené také mezi odkazy na odbornou literaturu a uváděných v předloženém vynálezu.

Zvýhodněné využití v rámci předloženého vynálezu zahrnuje použití alespoň jedné amfifilní látky ze skupin obsahujících biokompatibilní proteiny, fluor obsahující povrchově aktivní látky, polyoxypropylen-polyoxyethylenglykolové neiontové blokové kopolymery a povrchově aktivní složky.

Polyoxypropylen-polyoxyethylenglykolové neiontové blokové kopolymery

Jedná se o komerčně dostupné povrchově aktivní látky od firmy BASF Performance Chemicals, Parsippany, New Jersey, dodávaných pod obchodním názvem Pluronic, které se skládají ze skupiny povrchově aktivních látek označených názvy CFTA; poloxamer 108, 188, 217, 237, 238, 288, 338, 407, 101, 105, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 212, 231, 282, 331, 401, 402, 185, 215, 234, 235, 284, 333, 334, 335 a 403.

Povrchově aktivní látky s obsahem fluoru

Jedná se o povrchově aktivní látky s jednou nebo více molekulami fluoru. Některé, nikoliv ale nutně všechny fluor obsahující povrchově aktivní látky, použitelné v rámci předloženého vynálezu, mohou být zvoleny ze skupiny obsahující:

Telomer B obsahující fluorované povrchově aktivní látky, komerčně dostupné od firmy DuPont, Wilmington, DE, pod obchodním názvem Zonyl (včetně Zonylu FSA, FSP, FSE, UR, FSJ, FSN, FSO, FSC, FSK a TBS); fluorované povrchově aktivní látky od firmy 3M Industrial Chemical Products Division, St. Paul, MN, pod obchodním názvem Fluorad (včetně FC-95, FC-98, FC-143, FC-170 C, FC-171, FC-430, FC-99, FC-100, FC-120, FC-129, FC-135, FC-431, FC-740); perfluoralkylpoly(oxyethylen) povrchově aktivní látky, popsané Mathiasem se spolupracovníky v časopise J. Am. Chem. Soc.; 106, 6162-6171 (1984) a zařazeného mezi odkazy na odbornou literaturu a uváděných v předloženém vynálezu; fluoralkylthioetherpoly(oxyethylen) povrchově aktivní látky, popsané Serratricem se spolupracovníky v časopise J. Chim. Phys., 87, 1969-1980 (1990) a zařazeném mezi odkazy na odbornou literaturu a uváděných v předloženém vynálezu; perfluoralkylované polyhydroxylované povrchově aktivní látky popsané Zarifem se spolupracovníky v časopise J. Am. Oil Chem. Soc., 66, 1515 - 1523 (1989) a zařazeném mezi odkazy na odbornou literaturu a uváděných v předloženém vynálezu; fluorované povrchově aktivní látky, komerčně dostupné od firmy Atochem North America, Philadelphia, PA, pod obchodním názvem Forofac.

Biokompatibilní proteiny

Jedná se o skupinu proteinů bez ohledu na původ, t.j. zde byly získány extrakcí ze zvířecích, rostlinných nebo mikrobiálních tkání, nebo připraveny postupy genetického inženýrství, a které jsou schopné fungovat přijatelným způsobem jako stabilizační faktory koloidních disperzí v rámci předloženého vynálezu, aniž se projeví nežádoucí toxické nebo fyziologické,

nebo farmakologické efekty.

Některé přijatelné biokompatibilní proteiny mohou být zvoleny ze skupiny obsahující albumin, alfa-1-antitrypsin, alfa-fetoprotein, aminotransferázy, amylázu, C-reaktivní protein, karcinoembryonální antigen, ceruplasmin, komplement, kreatinovou fosfokinázu, ferritin, fibrinogen, fibrin, transpeptidázu, gastrin, sérové globuliny, hemoglobin, myoglobin, imunoglobuliny, laktátovou dehydrogenázu, lipázu, lipoproteiny, kyselou fosfatázu, alkalickou fosfatázu, frakci alfa-1-sérového proteinu, frakci alfa-2-sérového proteinu, beta-proteinovou frakci, gamma-proteinovou frakci, gamma-glutamyllovou transferázu a další proteiny.

Zvýhodněný postup pro přípravu koloidních disperzí tohoto sdělení spočívá v rozmělnění. Alternativní postup přípravy je zahuštění.

Rozmělnění

Jedná se o postup přípravy koloidní disperze vzájemným smícháním dispergované kapaliny a kontinuálních fází a poté zmenšením velikostí částic dispergované fáze z velkých částic na částice požadované velikosti za použití mechanické energie produkované ručním mícháním, mechanicky nebo působením ultrazvuku.

Příslušné mísení může být prováděno v mikrofluidní přístroji firmy Microfluid, Model 110, který je popsán v U.S. Patentu číslo 4,533.254, zařazeném mezi odkazy na odbornou literaturu a uváděných v předloženém vynálezu. Přijatelnou alternativou je vysokotlakový laboratorní homogenizátor (Rannie), Model Mini-Lab., Typ 8.30 H, nebo podobné zařízení.

Zahuštění

Jedná se o postup přípravy koloidní disperze zahájením s disperzní fází ve formě plynu, umístěnou tak, aby byla v kontaktu s kapalinovou kontinuální fází a poté zvětšováním velikosti částic disperzní fáze z molekulárního souboru na požadovanou velikost, obecně indukcí fázových přeměn dispergovaného plynu na kapalinu v teplotním, nebo tlakovém systému, nebo v obou.

Vynálezu lze lépe porozumět prostřednictvím následujících Příkladů:

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Postup zhodnocení, zda nízkovroucí kapalina je přítomna ve formě jemně rozptýlené disperze, spíše než v čisté kapalně formě, tak jak bylo popsáno Ziskinem se spolupracovníky (odkaz uveden výše), sestává z měření akustického zpětného odrazu dvou stavů.

Dva roztoky byly připraveny s cílem realizace modelové aplikace do organismu, buď koloidní disperze nízkovroucí kapaliny nebo čisté kapaliny bez příměsí, které byly hodnoceny při 5,0 Hz ultrazvukovým záznamovým přístrojem (model Hewlett Packard 77020) a záznam byl registrován na pásce VHS Sony ES. Analogové záznamy z pásky byly poté převedeny do digitální formy za použití softwarové soupravy Global Lab.Image Software (Data Translation, Marlboro, MA). Intenzita škály šedi v oblasti 4900 pixelů (velikost pixelu 70 x 70) ve sledované oblasti, byla poté měřena před a po injekční aplikaci koloidní disperze z Příkladu 19 nebo množstvím čistého dodekafluorpentanu

v kádince o obsahu 1000 ml, vytemperované vodou na teplotu 37°C.

Měření bylo provedeno ve škále šedi v rozmezí od 2 do 254. Intenzita zobrazení před injekční aplikací 0,1 ml alikvotního množství emulze z Příkladu 19, uvedeného dále (obsahujícího 3,4 mikromoly dodekafluorpentanu), byla 4,27. Injekce 0,1 ml této emulze vyvolala změny intenzity až na 236 za pět minut po injekci a na 182 padesátdvě sekundy po injekci.

Stejný experiment byl proveden s 0,2 ml injekčně aplikovaného čistého dodekafluorpentanu, odpovídajících 1111 mikromolům dodekafluorpentanu, t.j. 300násobné množství ve srovnání s experimentem popsaným výše. Intenzita zobrazení před injekcí byla 4,9. Po 5,0 sekundách bylo zaznamenáno zvýšení na 7,7 a 52 sekundy po injekci na 5,0.

Porovnání uvedených dvou experimentů (intenzita/množství) naznačuje, že koloidní disperze je 27.000x účinnější při difrakci ultrazvukového paprsku než při prosté aplikaci kapaliny, která prochází také přeměnou z kapalně na plynou fázi.

P ř í k l a d 2

Výběr vhodné chemikálie pro kapalnou disperzní fázi je posuzován, alespoň zčásti, tělesnou teplotou organismu, který má být použit v rámci ultrazvukových studií. Na příklad, vzhledem k tomu, že tělesná teplota lidí je 37°C, kapaliny, které přecházejí z kapalně na plynnou fázi, na př. vřou při teplotě 37°C nebo nižší, jsou zvláště vhodné pro použití v koloidních disperzích týkajících se vynálezu. Podobným způsobem byla sestavena dále uvedená Tabulka, jako vodítko pro výběr kapalinové disperzní

fáze v závislosti na organismu, který má být studován.

O r g a n i s m u s :	Rektální teplota (stupně °C)
Prase (<i>Sus scrofa</i>)	38,6 - 39,2
Ovce (<i>Ovis sp.</i>)	38,3 - 39,4
Králík (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	38,9 - 39,7
Potkan (<i>Tattus morvegicus</i>)	37,5 - 38,1
Opice (<i>Macaca mulatta</i>)	38,3 - 38,9
Myš (<i>Mus musculus</i>)	36,7 - 38,3
Koza (<i>Capra hircus</i>)	38,3 - 39,4
Morče (<i>Cavia porcellus</i>)	38,9 - 40,0
Křeček (<i>Mesocricetus sp.</i>)	38,3 - 39,4
Člověk (<i>Homo sapiens</i>)	37,0 - 38,0
Kůň (<i>Equus sp.</i>)	38,3 - 39,2
Pes (<i>Canin familiaris</i>)	38,3 - 38,9
Pavián (<i>Papio</i>)	36,7 - 37,8
Kočka (<i>Felis catus</i>)	38,3 - 38,9
Skot (<i>Bos taurus</i>)	38,6 - 39,2
Šimpanz (<i>Pen</i>)	35,6 - 37,8

P ř í k l a d 3

Kolidní suspenze byla připravena z organického halogenu rozmělněním, za použití postupu a podmínek uvedených v Příkladu 45, publikovaném dále.

Při podrobném rozepsání obsahovalo množství 100 ml připravené aplikační formy následující složky: poloxamer 488 ; 2,5%(objem/objem); fluor obsahující povrchově aktivní látka Zonyl FSN, 2,5%ní (objem/objem); perfluoroktenoát sodný, pH 7,0; 0,1%ní (hmotnost/objem) ; chlorid sodný, 0,9%ní (hmotnost/objem) a dodekafluorpentan, 2%ní (objem/objem).

Po promísení v nízkootáčkovém nůžkovém mísicím zařízení byly uvedené složky při teplotě 4°C rozmělněny v mikrofluidním přístroji, Model 110 Y, tak, že jednotlivá operace byla 8x opakována. Zakalená emulze byla rozdělena stejným dílem do sérových ampulek a zatavena.

Během 72 hodin byla stanovena při teplotě 19°C velikost částic a jejich distribuce pomocí přístroje, Nicomp, Model 370 (firma Nicomp Particle Sizing, Santa Barbara, CA) ; vážený střední průměr částic byl při Gaussově analýze u emulze 90,1 nm se standardní odchylkou 48%. Vážený objemový střední průměr byl 316 nm.

P ř í k l a d 4

Velikost částic a jejich distribuce byla stanovena v různých stupních nebo za odlišných podmínkách během přípravy aplikační formy emulze.

Bylo připraveno 20 ml emulze, která obsahovala perfluoroktenoát sodný, pH 7,2, 2,5%ní (hmotnost/objem) a dodekafluorpentan, 2%ní (hmotnost/objem).

Tyto přísady byly přidány do vody a suspenze byla ochlazena na teplotu 4°C. Pro „předběžné rozmíchání“ roztoku před konečným rozmělněním byl použit přístroj Emulsiflex-1.000 (firma Avestin Inc., Ottawa, Kanada).

Po 20násobných operacích provedených mezi soustavou ^{dvou} injekčních stříkaček o obsahu 10,0 ml, byla bílá, zakalená suspenze, předložena do přístroje Nicomp 370 za účelem stanovení velikosti částic. „Předmíchaná“ suspenze vykazovala průměrnou velikost částic (vážený střední průměr) 452 nm a vážený objemový střední průměr 2398 nm.

Finální forma emulze byla připravena rozmělněním s osminásobnými operacemi za použití přístroje Emulsiflex-1.000 (firma Avestin Inc., Ottawa, Kanada) při ruční manipulaci ze tlaku až 7 MPa. Částice v emulzi byly mnohem menší, s váženým středním průměrem 201 nm a s váženým objemovým středním průměrem 434 nm.

Aseptické plnění tohoto materiálu bylo provedeno pomocí filtrace přes sterilní filtr (0,45 mikromů) (firma Gelman Acrodisc, Ann Arbor, MI).

Finální forma sterilní koloidní disperze vykazovala vážený střední průměr 160 nm.

P ř í k l a d 5

Měření průměrné velikosti částic emulze bezprostředně po rozmělnění je použitelný test pro stanovení konečné stability aplikační formy.

Tuto problematiku názorně demonstruje příprava následující emulze:

Byla připravena emulze dodekafluorpentanu (2%ní/objem/objem), obsahující 2% Fluoronicu P-123 a 2,6% Zonylu FSO, dle postupu popsaného v Příkladu 19, a uvedeného dále. Střední hodnota průměru částic byla 151 nm se standardní 35%ní úchytkou. Tato emulze byla stálá přinejmenším 6 týdnů, jak bylo možno také posoudit na základě fyzikálního vzhledu a rozměru

částic.

K takto připravené aplikační formě byl přidán 0,25%ní perfluoroktonoát sodný. I když se vyskytly úvahy o další možné stabilizaci tohoto přípravku, vzhledem k tomu, že přídavek perfluoroktonoátu sodného snižuje mezifázové napětí, může vysoká hustota aniontového náboje zmíněné povrchové aktivní látky, která se projevuje v mezifázích emulze, zabránit ve skutečnosti vzniku malých částic.

Skutečně také při bezprostředním měření velikosti částic byla zjištěna střední průměrná hodnota velikosti částic 1060 nm, se standardní úchylkou 106%.

Emulze se rozložila na (pevnou) hmotu během několika dní.

P ř í k l a d 6

Rozložení částic v emulzi dle velikosti může být zjištěno centrifugací. Vzorek emulze z dále uvedeného Příkladu 19, byl umístěn v analyzátoru částic Horiba CAPA-700 (firma Horiba Instruments, Irvine, CA).

Rozložení částic dle velikosti, založené na předpokládané hustotě částic $1,66\text{g/cm}^3$, bylo následující:

Rozmezí velikosti částic v mikronech	Objemová procenta
0,0 - 0,50	12
0,5 - 1,00	26
1,0 - 1,50	22
1,5 - 2,00	15
2,0 - 2,50	7
2,5 - 3,00	0

P ř í k l a d 7

Byla stanovena dlouhodobá stabilita emulzí uváděných v předloženém vynálezu.

Emulze popsaná v dále uvedeném Příkladu 19, byla skladována při teplotě 19°C a velikost částic byla stanovena v určitých časových intervalech za použití přístroje Nicomp 370.

Výsledky jsou uvedeny v následující Tabulce:

Č a s (dny)	Střední hodnota průměru částic nm
5	194
13	216
19	245
27	258
33	289
41	283
47	306
61	335
89	305

V průběhu prvního měsíce tato emulze rychle narůstala ze 194 nm na 289 nm. Od té doby byl nárůst emulze z velké části zastaven. Extrapolace průběhu křivky na grafu průměr versus čas, podporuje u jmenované emulze předpoklad pro dosažení alespoň jedno-
roční stability.

P ř í k l a d 8

K testování zobrazovací účinnosti koloidních disperzí byla použita emulze připravená v rámci Příkladu 42, uvedeného dále, aplikovaná různými způsoby. Pes smíšené rasy o hmotnosti přibližně 20 kg byl anestetizován barbiturátem sodným a byl připraven pro vyšetření ultrazvukem dle postupu popsaného v Příkladu 38.

Intravenózní injekce 0,2 ml/kg vyvolala během prvé minuty po injekční aplikaci silný kontrastní signál v pravé a levé srdeční komoře. Dávka 0,5 ml/kg vyvolává silný Dopplerův signál ve všech testovaných orgánech, včetně vaskulárního systému, jater, ledvin, myokardu a cév centrálního nervového systému

Injekce 0,5 ml, aplikovaná buď intradermálně, intrakutánně nebo intramuskulárně, vyvolává lokální kontrast, umožňující vyšetření muskuloskeletárního systému.

Roztok o objemu 1000 ml, připravený zředěním 50 ml emulze, popsané v Příkladu 42, s 950 ml fyziologického roztoku, byl aplikován orálně, účinnější byla ale aplikace nitrožaludeční a intraduodenálně intraluminální. Lumen gastrointestinálního systému byl zvětšen a tím bylo dosaženo lepší zviditelnění jater, sleziny a vnitřních reprodukčních orgánů.

Intracystická aplikace emulze z dále uvedeného Příkladu 42 umožňuje silnější zviditelnění močového měchýře.

Výše uvedené specifikované příklady by mohly být využity pro docílení použitelného ultrazvukového kontrastu koloidních disperzí, uvedených v předloženém vynálezu, dalšími formami aplikace.

Výslovně by emulze mohly být aplikovány některými z následujících způsobů, mezi jinými:

intraabdominálně, intraarteriálně, intraartikulárně, intrakapsulárně, intracervikálně, intrakraniálně,

intraduktálně, intradurálně, přímo do lézí, intraokulárně, intralumbálně, intramurálně, přímo do operačního pole, intraperietálně, intraperitoneálně, intrapleurálně, intrapulmonárně, intraspinálně, intraathorálně, intratracheálně, intratympanově, intrauterinárně, a intraventrikulárně.

Formy zmíněných aplikací lze nalézt v rámci standardních publikací zabývajících se radiologií, jako na př. „Pharmaceuticals in Medical Imaging“, redakčně zpracovanou D.P.Swansonem, H.M.Chiltonem a J.H.Threllem; McMillen Publishing Co., Inc., 1990, zařazené mezi odkazy na odbornou literaturu a uváděných v předloženém vynálezu.

Kromě výše uvedených orgánů nebo studovaných orgánových systémů, lze známými postupy studovat i plíce, prsa, prostatu a endokrinní systémy. Existuje řada typů zdravotních stavů vhodných pro studie s agens týkajících se předloženého vynálezu, které zahrnují metabolické, traumatické, kongenitální, neoplastické nebo infekční onemocnění.

Popis použití ultrazvukového zobrazení při uvedených stavech lze nalézt v publikaci „Diagnostic Ultrasound“, kterou redakčně zpracoval C.M.Rumack, S.R.Wilson a J.W.Charboneau; Mosby Year Book; Boston, 1991 a zařazené mezi odkazy na odbornou literaturu a uvedenou v předloženém vynálezu.

P ř í k l a d 9

Kolidní disperze týkající se předloženého vynálezu mohou vykazovat kontrastní efekty ultrazvukového signálu v rozmezích koncentrací od 0,00001% (hmotnost/objem) až do 166% (hmotnost/objem).

V případě, že je 1% emulze (na př. emulze z Příkladu 42) zředěna 10x (přidáním 1,0 ml ku

Ku stabilizaci koloidních disperzí uvedených v předloženém vynálezu lze použít proteiny. Ze použití ultrazvuku o vysoké intenzitě lze syntetizovat vodné suspenze proteínových mikrokuliček naplněných nevodnými kapalinami (t.j. mikrokapalinky), které se liší od ultrazvukových kontrastních agens, uvedených v US patentových spisech číslo 4,718,433 a 4,774,958, které obsahují pouze plyny a využívají postupy popsané Suslickem K.S. a Grinstaffem M.W. (Protein microcapsulation of nonaqueous liquids;

Příklady 10

9,0 ml usojného roztoku) a poté byl přidán sliktot 0,1 ml ku 1000 ml vody vytemperované na teplo-37°C a je změřena intenzita zvukového signálu, projevící se podstatně zvýšením zpětného odrazu, což vysloveně znamená, že intenzita signálu měřena dle postupu popsaného v Příkladu 1, se zvýší během jeho minuty po výše uvedeném přidání z 2,7 na 9,8. Při větším zředění je zpětný odraz nerozpoznatelný od pozadí. Nižší hranice pro koncentraci fáze dispergovaného materiálu je tedy 0,00001%.

Je-li přidáno 5,0 ml dodekylfluorpentanu ku 5,0 ml vody obsahující směs povrchově aktivních látek, jak je popsáno v dále uvedeném Příkladu 25, a suspenze je rozmělněna během 5 minut dle postupu popsaného v Příkladu 4, získá se 166% (hmotnost/objem) emulze, která může být bezprostředně aplikována, například orálně tek, aby se získal vynikající ultrazvukový kontrast. Uvedené množství představuje nejvyšší hranici koncentrace fáze dispergovaného materiálu, protože při vyšších koncentracích vzniká při-
prevek, který má tendence k nestabilitě.

/ J.Amer.Chem.Soc., 112,7807-7809,1990 /). Tento odkaz popisuje použití pouze vysokovroucích nevodných kapalin (které jsou jako ultrazvuková kontrastní-agens ~~nevhodné~~) a nazmiňuje se o použití buď nízkovroucích kapalin obecně nebo organických halogenů, zejména ve formě nevodných kapalin.

Proteinové mikrokuličky mohou být připraveny pomocí vysoce výkonného ultrazvukového zdroje (Heat Systems, W375, 20 kHz, 0,5 palce, Ti čidlo) z lidského sérového albuminu nebo hemoglobinu.

Na př. 5%ní pentan nebo 3%ní diethylether a 5% albuminu se při teplotě 23°C a pH 7,0 vystaví působení akustické energie o intenzitě cca 150 W/čtver. cm.(cm²). Vzniklá disperze odpovídá rozložení dle Gaussovy křivky a středním hodnotám průměru částic cca 2,3 mikronu. Ve zmíněné disperzi si uvedený typ částic zachová při teplotě 4°C svoji velikost po dobu až 2 měsíců.

Kromě albuminu a hemoglobinu mohou být použity následující proteiny:

alfa-1-antitrypsin; alfa-fetoprotein; aminotransferázy; amyláza; reaktivní C-protein; karcinoembryální antigen; ceruloplasmin; komplement; kreatinová fosfokináza; ferritin; fibrinogen; fibrin; transpeptidáza; gastrin; sérové globuliny; myoglobin; immunoglobuliny; laktázová dehydrogenáza; lipáza; lipoproteiny; kyselá fosfatáza; alkalická fosfatáza; alfa-1-sérová proteinová frakce; alfa-2-sérová proteinová frakce; beta- proteinová frakce; gamma-proteinová frakce; gamma - glutamylóvá transferáza.

Kromě pentanu nebo diethyletheru mohou být použity další alifatické uhlovodíky, organické halogeny a ethery stejným postupem, který je popsán u pentanu.

P ř í k l a d 11

Vztahy mezi velikostí částic koloidní disperze ve formě emulze, nebo mikroemulze a velikostí mikrobublinek, vzniklých po fázovém posunu, lze stanovit.

Alikvotní podíl emulze popsané v dále uvedeném Příkladu 27, byl umístěn do přístroje Nicomp 370, používaném při teplotě 19°C a střední hodnota velikosti částic kapalné emulze byla stanovena na 231,7 nm. Termostat přístroje byl nastaven na teplotu 37°C a po vytemperování, které trvalo cca 5 minut, byla velikost částic stanovena znovu. Střední hodnota velikosti částic vzniklé disperze mikrobublinek byla stanovena na 1701,5 nm, t.j. zvýšení velikosti 7,34x.

Lze také uvažovat s očekávanými změnami velikosti disperze, jestliže je známa relativní hustota dispergované kapaliny ve formě plynu a kapaliny. Na příklad, publikace Gas Data Book, (sutoři, Braker W. a A. Mossman, Matheson,), takové údaje obsahuje.

Při studiu oktafluorcyklobutanu bylo zjištěno, že 1,0 litr kapaliny vyprodukuje 188,0 litrů plynu při tlaku 96,226 KPa a teplotě 15°C. Protože objem kuliček je ve vztahu k průměru kuliček vyjádřený třetí odmocninou objemu, fázová přeměna částic oktafluorbutanové emulze způsobí 5,7 násobné zvýšení průměru.

P ř í k l a d 12

Bezpečnost použití emulzí uváděných v předloženém vynálezu je drametickým způsobem demonstrována u mini-praset. Nově vyvíjené známkové ultrazvukové kontrastní agens Albunex, chráněné US patenty číslo 4,718.433 a 4,774.958, vykazuje u praset závažné hemodynamické efekty (Ostensen J., Hede R.,

Myreng Y., Ege T., Holtz E.). Intravenózní injekce mikrokuliček Albunexu je příčinou thromboxanem vyvolané plicní hypertenze u prasat, nikoliv ale u opic nebo králíků (Acta Physiol.Scand., 144; 307-315, /1992/). Hypotenze se už projevuje při dávkách nižších jak 0,001 - 0,05 ml/kg. Jedno mini-prase uhynulo po pomalé infúzi 0,05 ml/kg.

Byl proveden experiment u mini-prasete o hmotnosti 30 kg, anestheziovaném halothanem, za použití postupu, uvedeného ve výše zmíněném odkaze.

Výsledky jsou shrnuty v následující Tabulce, publikované na další straně.

U všech dávek byl zjištěn dobrý kontrast na myokardu. Dávky vyšší jak 0,4 ml/kg vyvolávaly stejné zvýšení Dopplerova efektu také na játrech.

Souhrnně lze konstatovat, že injekční aplikace emulzí uvedených v předloženém vynálezu ve 40násobné lethální dávce albuminových mikročástic, vykazuje u mini-praset minimální přechodné efekty. Prahová koncentrace dávky postačující pro vyvolání působení Albunexu je 0,001 ml/kg albuminových mikrokuliček nebo 2000x nižší podprahová dávka pro vyvolání účinků koloidních disperzí uvedených v předloženém vynálezu.

Dávka/ml/kg	Souhrnná dávka (ml/kg)	Hemodynamický efekt
0,01	0,01	žádný
0,02	0,03	žádný
0,05	0,08	žádný
0,10	0,18	žádný
0,20	0,38	žádný
0,30	0,68	žádný
0,40	1,08	žádný
0,50	1,58	žádný
0,60	2,18	žádný
0,60	2,78	žádný
0,80	3,58	žádný
0,30	3,88	žádný
2,00	5,88	namáhevě dýchání

P ř í k l a d 13

Volba emfifilních materiálů s příslušným hydrofilním-lipofilním číslem rovnováhy (HLB) pro zvolenou disperzní fázi je pro stabilitu kolo-
loidní disperze důležitá. Jeden způsob stanovení HLB čísla spočívá v měření mezifázového napětí různých směsí povrchově aktivních látek (vhodný celkový

přehled metod pro stanovení HLB lze nalézt v publikaci: Emulsions: Theory and Practice; Paul Becher; zmíněné už výše (strany 232 - 252).

Připravená směs z přípravků Pluronic F-123 a Pluronic F-127 poskytuje 1% roztok (objem/objem) s postupně se zvyšujícími čísly HLB a mezifázovým napětím (MN) roztoků ve srovnání s dodekafluoropentanem, stanoveným při teplotě 4°C, za použití Krussova kapkového objemového tenziometru DVT-10; firma Kruss USA, Charlotte; N.C.).

Zjištěné výsledky jsou uvedeny v následující Tabulce:

P - 123	F- 127	HLB	MN (dyny/cm)
1,00	0,00	8	27,07
0,86	0,14	10	23,94
0,75	0,25	12	23,58
0,60	0,40	14	22,48
0,50	0,50	15	22,80
0,40	0,60	16	23,16
0,25	0,75	19	23,61
0,00	1,00	22	26,36

V případě grafického vyjádření výše uvedených dat lze zjistit, že HLB dodekafluoropentanu je cca 15. Použití amfifilních materiálů, jako ne př. aniontových, neiontových, kationtových nebo zwitterionových povrchově aktivních látek s číslem HLB 14, zajistí vyšší stabilitu emulzí výše uvedené kapalně disperzní fáze.

P ř í k l a d 14

Mezifázové napětí mezi kapalnou disperzní fází a kapalnou kontinuální fází může být využito při vývoji aplikačních forem vzhledem k tomu, že tato vlastnost významně ovlivňuje stabilitu koloidní disperze.

Ostwaldova theorie dozrávání předpokládá silnou závislost stability velikosti částic na mezifázovém napětí (Přehledně uvedeno ve článku: Ostwald ripening theory: Application to fluorocarbon emulsion stability ; autoři Kabanov A.S., Shchukin E.D.; časopis Advances in Colloid and Interface Science; 38, 69-97/1992/), zařazeném mezi odkazy na odbornou literaturu a předložených v tomto vynálezu.

Theorie předpokládá, že stabilita a mezifázové napětí jsou vzájemně nepřímo úměrné. Na příklad při přidání emfifilních materiálů, které snižují mezifázové napětí 5x, dosílí se pětinasobné zvýšení stability.

Mezifázová napětí různých emfifilních materiálů ve vodných roztocích (všechny jsou vyjádřeny jako roztoky objem/objem) byly ve srovnání s dodekafluorpentanem měřeny při teplotě 4°C a byly připraveny z jednotlivých přípravků emulze tak, jak je uvedeno v Příkladu 13.

Pluronic P-123 (1%ní) a dodekafluorpentan, vykazují mezifázové napětí 27,1 dynu/cm a nevytvářejí stabilní emulzi.

Pluronic F-127 (1%ní) a dodekafluorpentan, vykazují mezifázové napětí 26,4 dynu/cm a nevytvářejí stabilní emulzi.

Zonyl FSO (1%ní) a dodekafluorpentan, vykazují mezifázové napětí 5,8 dynu/cm a vytvářejí stabilní emulzi.

Pluronic P-123 (0,33%ní), Pluronic P-127 (0,33%ní) a Zonyl FSN (0,33%ní) a dodekafluorpentan, vykazují mezifázové napětí 14,1 dynu/cm a vytvářejí stabilní emulzi.

Pluronic P-123 (1%ní), Zonyl FSO (1,0%ní), chlorid sodný (1%ní) a perfluoroktonoát^{sodný} (0,5%ní) a dodekafluorpentan, vykazují mezifázové napětí 2,71 dynu/cm a vytvářejí stabilní emulzi.

Pro přípravu stabilních emulzí jsou tedy zapotřebí amfifilní materiály s hodnotami mezifázových napětí nižšími jak 26 dynu/cm. Podobné výsledky by bylo možné dosílit s ostatními organickými halogeny nebo alifatickými uhlovodíky nebo ethery.

Přík l a d 15

Při vývoji aplikačních forem lze využít viskozitu kapalně kontinuální fáze, protože tato vlastnost významně ovlivňuje stabilitu koloidní disperze.

Ostwaldova teorie dozrávání předpokládá silnou závislost na stabilitě velikosti částic a viskozitě (viz Kabanov A.S. se sp., v Příkladu 14). Tato teorie předpokládá, že stabilita a viskozita jsou vzájemně přímo úměrné. Na příklad, jestliže se přidají viskogeny (agens zvyšující viskozitu), které zvyšují parametry viskozity 5x, lze obecně docílit pětinasobné zvýšení stability.

Příklady viskogenů, které nejsou však limitovány, zahrnují karboxymethylcelulosu, sorbitol, jodhexol, ostatně jodované rtg.kontrastní látky, dextrosu, polyethylenglykoly.

Emulze popisované dále uvedeném Příkladu 38 byla připravena za přítomnosti nebo absence 5% polyethylenglykolu (PEG) 200, který vytváří viskozitu

o hodnotě 1,1 cP a zmíněnou stabilitu.

Bylo zjištěno, že emulze obsahující 5%ní PEG 200 vykazují větší stabilitu.

P ř í k l a d 16

Ultrazvukový zpětný odraz disperze z emulzí, popisovaných v dále uvedených Příkladech 44 a 18, byl zaznamenán ultrazvukovým snímacím přístrojem Hewlett Packard, Model 77020, za účelem zjištění relativní účinnosti fázového posunu koloidů uváděných v předloženém vynálezu, které při teplotě místnosti představují emulzní disperze kapeline-kapalina a které se přecházejí v mikrobublínky po aplikaci buď stabilních emulzí, popsaných na př. Longem a dalšími autory (U.S. patenty čísla 7,767.610 ; 4,987.154 a japonský patent číslo 2196730); Davis a ostatní (Evropský patent číslo 245019) a japonský patent číslo 1,609.986 a japonský patent číslo 63060943), nebo s pravými vzduchovými bublinkami, popsanými v Evropském patentu číslo 467.031, Evropském patentu 458.745, Mezinárodní patentová přihláška 9115244, US patent číslo 5,088.499; číslo 5,123.414; US patent číslo 4,844.882; US patent číslo 4,832.941; US patent číslo 4,466.442 a US patent číslo 4,276.885, které jsou všechny zařezeny jednotlivě v odkazech na odbornou literaturu a uvedených v předloženém vynálezu.

Vzduchové mikrobublínky byly připraveny následujícím postupem:

Do injekční stříkačky o obsahu 10,0 ml se neseje 0,5 ml vzduchu a do další injekční stříkačky, také o obsahu 10,0 ml, která je spojena s prvou injekční stříkačkou trojcestným kohoutem, se nasaje

10,0 ml 1%ní (objem/objem) roztoku přípravku Pluronic F-68. Kapalina a vzduch se rychle promísí rychlým protažením sem a tam mezi oběma stříkačkami a po pátém promísení jsou vzduch i kapalina promíchány a je připraven bíle zbarvený, zekalený roztok.

Výše uvedená operace se opakuje tak, že vzájemné promísení se provede celkem 20x. Vzorek 0,1 ml plynové disperze, přičaný ku 250 ml vody, poskytuje ultrazvukové zobrazení o intenzitě podobné jako v játerní tkáni (čtyřnásobné zesílení).

Je překvapující, že intenzita zpětného odrazu vyplněného vzduchovými mikrobublínkami rychle klesá, takže během 5 minut se zpětný odraz ustálí opět na základní linii. Nedostatečná časová stabilita diagnostické použití vzduchových mikrobublinek tedy omezuje.

Ale naopak, 1,0 až 10,0 ml perfluorhexanové emulze ve 250 ml vody vykazuje při teplotě 37°C ultrazvukové zobrazení podobné jako u prodící krve v řečišti (0 - jednonásobné zesílení), které naznačuje, že tyto aplikační formy mohou vykazovat ultrazvukový kontrast pouze v extrémně vysokých dávkách které ale limitují jejich obecné použití.

Vzorek 1,0 ml dodekafluorpentanové emulze zředěné při teplotě 37°C ve 250 ml vody poskytuje ultrazvukové zobrazení v intenzitě roztoku mikrobublinek (čtyřnásobné zesílení), které přetrvává po dobu 10 minut, tedy čas, pro diagnostické účely přijatelný.

Poznámka: Všechny tři experimentální roztoky byly vizuálně zakalené s téměř stejnou turbiditou. Tyto experimenty dokazují, že ultrazvuková kontrastní agens uváděná v předloženém vynálezu, vykazují větší stabilitu v čase a/nebo účinnost vhodnou pro rozsáhlejší diagnostické využití, než dřívější typy ultrazvukových kontrastních agens.

P ř í k l a d 17

Vzorek 1,0 ml kontrastního agens z Příkladu 19 byl nassát z ampulky injekční stříkačkou o obsahu 1,0 ml, opatřenou s 21-kalibrací jehly a přibližně 0,2 ml bylo umístěno na skleněné podložní sklíčko. Krycí sklíčko bylo poté položeno na kapalinu a vzorek byl umístěn na podložku optického mikroskopu opatřeného okulárním mikrometrem, komůrkou s možností temperace, kamerou 35 mm a Panasonicou videokamerou.

Emulze byla pozorována v olejové immerzi při teplotě 20°C, při které se emulze skládala z částic o velikosti 0,2 - 0,3 mikronů, které rychle reagovaly na základě Brownova pohybu.

Po vytemperování na teplotu 37°C, byla emulze pozorována a současný stav byl zaregistrován. Tak, jak se teplota zvyšovala, částice se náhle individuálně zvětšovaly až do teploty 37°C, kdy se emulze transformovala do souboru bublinek o velikosti 1 - 3 mikronů. Na rozdíl od kapalně emulze se bublinky snadno deformovaly, ale, zřejmě nesplývaly. Po 40 minutovém průběhu tohoto experimentu zůstaly mikrobublinky nedotčené a stabilní.

P ř í k l a d 18

Pro posouzení, zde určitá část kapalně disperzní fáze přechází při tělesné teplotě organismu vyšetřovaného ultrazvukovým zobrazením do plynné fáze, byla v tomto případě použita modelová teplota 37°C, při které byla testována použitelnost ultrazvukového kontrastního agens pro ultrazvukové zobrazení při teplotě 37°C tak, že kontrastní ultrazvukové agens bylo vystaveno vlivu serií emulzí,

z nichž každá vykazovala odlišné kapalinové disperzní fáze.

Dále uvedené emulze byly buď připraveny nebo získány z jiných zdrojů a byly použity ekvotní podíly po 1,0 ml, které byly naředěny při teplotě 37°C v 1000 ml vody.

Z 1-jodperfluoroktanu byla připravena emulze postupem dle Longa a dalších (U.S. patenty číslo 4,767.610; číslo 4,987.154 a japonský patent číslo 2,196.730).

Z perfluorodekalínu byla připravena emulze dle postupu uvedeného v japonských patentech číslo 1,609.986 a číslo 63060943.

Emulze s trioleenem byla připravena dle postupu vypracovaném Davisem a dalšími (Evropský patent číslo 254.019) .

Obsahy každého ze zmíněných patentů jsou zařazeny mezi odkazy odborné literatury a uvedených v předloženém vynálezu.

Ultrazvuková zobrazení byla získána pomocí roztoku před a po přidání uvedených agens a výsledky byly vyjádřeny jako procentické zvýšení pronásobené časem, během kterého bylo zvýšení registrováno, jak je uvedeno v následující Tabulce, publikované na další straně.

Jak je už uvedeno výše, výhodnějšími přípravky jsou emulze, u kterých dochází k úplnému fázovému posunu při teplotě 37°C, nebo nižší.

Kapaliny o vysoké tenzi par, perfluorhexan a perfluoroktan, vykazující při teplotě místnosti tenzi par okolo 2666 Pa , poskytovaly při srovnání s promíchávaným fyziologickým roztokem nebo perfluorodekalínem, vykazujícím při teplotě místnosti tenzi par okolo 2666 Pa stejný kontrast, což může naznačovat určité výhody z hledisek použití uvedených sloučenin

Disperzní fáze	Amfifilní materiál třída D.C.	Teplota varu. (°C)	Procentické zvýšení (minuty x 1000)
Dodekafluorbutan	oktadecylamin.HCl/ kationtový	5,8	625
Dodekafluorpentan	poloxamer-Zonyl/ neiontový	29,0	740
Perfluorhexan	dodecylsulfát/ aniontový	59,0	178
Perfluoroktan	poloxamer-Zonyl/ neiontový	98,0	24
Perfluorodekalin	poloxamer-fosfolipid- oleát- / smíšený	141,0	8
1- Jodperfluoroktan	fosfolipid/ zwiterionový	160,0	6
Triolean	fosfolipid/ zwiterionový	235,0	0,2
Fyziologický roztok	neaplikovatelný	míchání	0,006

jako ultrazvukových agens, i když mechanismus zmíněného zvýšení uvedenými materiály není zcela objasněn a není uvažováno ani praktické využití těchto materiálů vzhledem k jejich teplotě varu okolo 40°C , nebo nižší.

P ř í k l a d 19

Ultrazvuková kontrastní agens uváděná v předloženém vynálezu lze připravovat pomocí následujícího přístrojového vybavení a následujícími postupy:

Mikrofluidní přístroj; Model 110 Y; interakční tlaková komora (84 MPa); tlakové nádoby, ocel 316, objem 5 litrů a 12 litrů; filtr z acetátové celulosy 0,22 mikronů; držáky filtračního zařízení 142 mm.

Byly připraveny následující roztoky:

25%ní (hmotnost/objem) sorbitol, 12 litrů;
2,5%ní (hmotnost/objem) perfluoroktonoát sodný
(firma PCR Inc., Gainesville, FL);

60 g Pluronic P-123

60 g Zonyl FSO

7,0 ml 2,5%ní perfluoroktonoát sodný,

1,0 litr ,sonikovaný pro usnadnění disoluce

(zásobní roztok povrchově aktivních látek).

Mikrofluidní přístroj byl ^{vypláchnut} roztokem sorbitolu. Interaktivní komora, soustava hadiček a chladící spirála jsou během rozmělnovacího procesu pokryty drčeným ledem.

Do tlakové nádoby, opatřené míchadlem a umístěné v ledové lázni, se postupně přidá:

500,0 ml roztoku sorbitolu
500,0 ml zásobního roztoku povrchově aktivních látek
800,0 ml vody
200,0 g dodeksofluoropentanu

Tlaková nádoba se naplní dusíkem při tlaku 10 Psi v časovém úseku 45 minut. Suspenze se zpracovávají v mikrofluidním přístroji při 14.000 Psi po dobu 45 minut. Poté byla emulze přemístěna do nádoby obsahující 8,0 litrů 25%ního sorbitolu, vychlazeného na teplotu 4°C a byla důkladně promíchána. Poté byla emulze ze přetlaku přemístěna do ampulek o obsahu 100 ml a během této operace byla přefiltrována přes filtr o velikosti 0,22 mikronů. Poté byly ampulky uzavřeny a zastaveny.

Amfifilní materiál uváděný v tomto Příkladě, včetně fluor obsahujících povrchově aktivních látek a polyoxypropylen-polyoxyethylenglykolových neiontových blokových kopolymerů, poskytne přípravek přijatelné stability.

P ř í k l a d 20

Ku 2,0 ml vody, vychlazené na teplotu 4°C, bylo přidáno 0,4 ml n-pentenu (firma Aldrich Chemical, Milwaukee, WI). Vznikly dvě zřetelně oddělené fáze. Poté byl celkový objem doplněn na 2,8 ml s 0,4 ml 10%ního (hmotnost/objem) roztoku chloridu sodného.

K takto připravenému roztoku bylo za míchání přidáno přibližně 135 mg fosfatidyllecithinu (firma Sigma Chemical, St.Louis, MO) a výsledná směs kašovitě konzistence byla intenzivně, vířivě míchána.

Ku zakalenému, bíle zbarvenému roztoku, který se po stání v klidu během 5 minut rozdělil na dvě fáze, byl ze stálého míchání přidáván po 0,1 ml

ethanol, až se celkový objem zvýšil na 1,74 ml.

Ve vzhledu dvojfázové směsi nenastaly žádné změny.

Zmíněný přípravek z tohoto Příkladu vykazoval in vitro dobré charakteristiky ultrazvukového zpětného odrazu a prokázal tak použitelnost alifatických uhlovodíků se 6 nebo menším počtem uhlíkových atomů v molekule a s celkovým počtem 17 atomů.

P ř í k l a d 21

Zakalená suspenze byla připravena smícháním

1,80 ml vody

0,20 ml 10%ního roztoku chloridu sodného

0,10 ml ethanolu a

100,0 mg lecithinu

Poté bylo přidáno

0,10 ml dodeksofluorpentanu (firmy PCR, Gainesville, FL)

a po následném smíchání byly získány dvě fáze, ku kterým bylo přidáno

0,10 ml n-pentanu

a poté ještě

0,20 ml alikvotních podílů dodeksofluorpentanu

tek, aby celkový obsah dodeksofluorpentanu se upravil na 20% (objem/objem).

Vzniklá výsledná suspenze se po míchání rozdělila na 3 fáze, z nichž 2 byly zakalené fáze a jedna menší fáze byla čirá.

Poté byl přidán další chlorid sodný, aby koncentrace v roztoku byla upravena na 7% a po přidání alikvotního podílu 1,0 ml ethanolu nenastaly v charakteristice suspenze žádné změny.

Přípravek z tohoto stupně vykazoval in vitro dobré charakteristiky zpětného odrazu a dokazuje tak použitelnost směsí uhlovodíků a fluorovaného uhlovodíku.

P ř í k l a d 22

Ku 2,0 ml dodekafluorpentanu bylo přidáno 330,0 mg lecithinu. Po následném promíchání bylo přidáno 1,0 ml vody a vzniklá suspenze byla dále míchána.

Vytvořila se zakalená koloidní disperze, která dokazuje použitelnost jednotlivé povrchově aktivní látky jako amfifilní složky, v tomto případě přírodně se vyskytující zwitterionové povrchově aktivní látky. Použitelná kontrastní agens by mohla být v této formě připravena nahražením dodekafluorpentanové složky etherem.

Bylo zjištěno, že zejména diethylether poskytuje použitelný kontrastní signál.

Lze předpokládat, že podobné sloučeniny, jako na př. methylether a vinylether, by mohly být stejně dobře použitelné.

P ř í k l a d 23

Ku 0,72 ml vody a 8,0 ml dodekenu bylo přidáno 0,46 g dodecylsulfátu sodného (SDS) a poté byl pomalu přidán elikvot 1,47 ml pentanolu.

Z počátku suspenze obsahovala bíle zbarvený „vláknitý“ SDS v čiré tekutině. Po přidání 1,0 ml pentanolu a šetrném míchání, nastalo podstatné rozpouštění SDS. Po přidání dalších 0,5 ml pentanolu byla za míchání

získána během 10 - 15 minut při teplotě místnosti čirá, monofázická ^{mikro}emulze, která vytváří poněkud slabší akustický zpětný odrez kapalinové disperzní fáze o teplotě varu vyšší jak cca 40°C, v tomto případě dokumentovaném dodekanem (teplota varu 216°C).

Z hledisek předloženého vynálezu je tato forma jako ultrazvukové kontrastní agens nevhodná.

P ř í k l a d 24

Směs vody, pentanolu, dodekanu, mikroemulze dodecylsulfátu sodného z Příkladu 23, byla z hledisek stanovení kompozičních hraničních parametrů ^{mikroemulze} variabilní.

Následující směsi byly připraveny při teplotě místnosti a po 30 minutovém míchání byl zaznamenán jejich vzhled, uvedený v Tabulce, publikované na další straně.

Mikroemulze z experimentu 5-9 se zakalily po zahřátí (vyšším jak cca 45°C) a opět se po ochlazení na teplotu místnosti vyčeřily s modrým nádechem.

Tato reverzibilní změna vzhledu mohla být opakována přinejmenším při 6 posunech teplotních cyklů.

P ř í k l a d 25

Ku 1,0 ml vody bylo přidáno 0,51 ml oktyleminu (firma Sigma Chemical Corp., St.Louis, MO) a vznikl čirý roztok, který se po přidání 1,0 ml oktanu zakalil. Po dalším přidání 0,49 ml kyseliny oktanové ku zmíněnému roztoku vznikl gel, který se po přidání 0,17 ml elikvotu 3,6M roztoku hydroxidu draselného rozpustil na čirou mikroemulzi.

Tabulka údajů z Příkledu 24 uvedeného na předcházejících stránkách

Zvýšení objemu (ml)

Pokus	Voda	Pentanol	Dodekan	S D S	V z h l e d
5 - 1	1,00	1,00	1,00	372 mg	čirý
5 - 2	1,10	1,00	1,00	372 mg	čirý
5 - 3	1,20	1,00	1,00	372 mg	čirý
5 - 4	1,30	1,00	1,00	372 mg	čirý
5 - 5	1,50	1,00	1,00	372 mg	zakalený
5 - 6	1,50	1,10	1,00	372 mg	zakalený
5 - 7	1,50	1,30	1,00	372 mg	zakalený
5 - 8	1,50	1,50	1,00	372 mg	slabě zakalený
5 - 9	1,50	1,60	1,00	372 mg	čirý, modrý nádech

Pateronásobné přidání po 0,1 ml vody ze míchání vedlo ku vzniku čiré mikroemulze. Po šestinásobném přidání se čirá emulze konvertovala na zakalenou koloidní disperzi.

Tento Příklad demonstruje přípravu emulze obsahující alifatický uhlovodík s emfifilním materiálem, obsahujícím kationtové povrchově aktivní látky.

P ř í k l a d 26

Po přidání 1,0 ml dodekafluorheptanolu (PCR) ku 1,0 ml dodekafluorpentanu, vznikl čirý, homogenní roztok. Stejná množství oktafluorpentanolu v dodekafluorpentanu poskytla dvě čiré, nemísitelné fáze.

Přidání 2,0 až 4,0 ml vody ku směsi dodekafluorheptanol-dodekafluorheptanu poskytlo dvě nemísitelné fáze. Po ochlazení na teplotu 4°C se dvě čiré fáze rozdělily na tři čiré fáze.

P ř í k l a d 27

Roztok 10%ního (objem/objem) Fluoradu FC-430 (firmy 3M Chemical, St. Paul, MN) ve vodě byl připraven ze míchání při teplotě místnosti po přidání 10,0 ml FC-430 ku 100,0 ml vody.

Ku 5,0 ml tohoto roztoku byl přidán 1,0 ml dodekafluorpentanu a 1,0 ml oktafluorpentanolu a byla získána emulze.

P ř í k l a d 28

Po přidání dávky 2,0 ml 10%ního (objem/objem)

roztoku FC-430 ku 2,0 ml dodekafluorpentanu se vytvořily dvě fáze.

Po přidání 0,3 ml dodekafluorheptanolu vznikla zakalená, bíle zbarvená emulze.

P ř í k l a d 29

Dávka 1,0 ml 1,26M 2-amino-2-methyl-1-propanolu (AMP) perfluoroktanoátu byla přidána ku 1,0 ml dodekafluorpentanu a po přidání 1,0 ml 25% Pluronicu-F-68 vznikla dvoufázová, zakalená kapalina. Po přidání 0,05 ml dodekafluorheptanolu vznikla jednofázová koloidní disperze.

P ř í k l a d 30

Dávka 2,0 ml 15%ního (objem/objem) roztoku Pluronicu F-68 byla za chlazení ledem postupně přidána ku 2,0 ml dodekafluorheptanolu.

Tato směs byla převedena do skleněné injekční stříkačky o obsahu 5 ml napojené na třicestný kohout a druhou skleněnou injekční stříkačku o obsahu 5 ml a po intenzivním promíchání sem a tam mezi oběma stříkačkami byla získána hustá, bíle zbarvená, emulze.

P ř í k l a d 31

Dále uvedená směs byla připravena při teplotě 4°C postupným smícháním následujících složek:

2,0 ml 5%ní Pluronic F-68
2,0 ml dodekafluorpentan
2,0 ml 0,2M AMP perfluoroktonoát
0,1 ml dodekafluorheptanol

Uvedená směs byla nasáta do skleněné injekční stříkačky o obsahu 5,0 ml, opatřené trojcestným kohoutem a spojené s další skleněnou injekční stříkačkou o obsahu 5,0 ml a po intenzivním promíchání sem a tam mezi oběma stříkačkami, byla získána hustá, bíle zbarvená emulze.

P ř í k l a d 32

Dále uvedená směs byla připravena při teplotě 4°C postupným smícháním následujících složek:

2,0 ml 15%ní Pluronic F-68
0,42 g D-sorbitol (Sigma), rozpuštěný v 0,5 ml vody
0,20 ml dodekafluorheptanol
2,0 ml dodekafluorpentan

Uvedená směs byla nasáta do skleněné injekční stříkačky o obsahu 5,0 ml, opatřené trojcestným kohoutem a spojené s další skleněnou injekční stříkačkou o obsahu 5,0 ml a po intenzivním promíchání sem a tam mezi oběma stříkačkami, byla získána hustá, bíle zbarvená emulze.

P ř í k l a d 33

Dále uvedená směs byla připravena při teplotě 4°C postupným smícháním následujících složek:

2,0 ml 15%ní (objem/objem) Pluronic F-68
0,4 ml 0,1M tris(hydroxymethyl)aminomethan
(tris)- perfluoroktonoát, pH 7,2
2,0 ml dodekafluorpentan

Uvedená směs byla nassáta do skleněné injekční stříkačky o obsahu 5,0 ml opatřené trojcestným kohoutem a spojené s delší skleněnou injekční stříkačkou o obsahu 5,0 ml a po intenzivním promíchání sem a tam mezi oběma stříkačkami byla získána bíle zbarvená, koloidní disperze.

P ř í k l a d 34

Dále uvedená směs byla připravena při teplotě 4°C postupným smícháním následujících složek:

60,0 ml 25%ní Pluronic F-68
24,0 ml 1,1,7H- dodekafluorheptanol
75,8 g dodekafluorpentan

Tato směs byla homogenizována po várákách mísením pomocí soustavy injekčních stříkaček o obsahu 30,0 cm³, opatřených trojcestným kohoutem a to celkem čtyřicetinasobným opakovaným, manuálním promícháním.

Poté byla směs postupně naředěna 1 : 10 dvakrát, s roztokem následujícího složení:

6,0 ml 25%ní Pluronic FS-68
2,0 ml 50%ní sorbitol
1,0 ml 0,1M tris perfluoroktonoát, pH 7,2

a dalším ruzmělněním pomocí zmíněných operací s injekčními stříkačkami.

Tento přípravek byl aplikován intravenózně myším o hmotnosti 20-30 g do ocasní žíly a pokusná zvířata byla po dobu 7 dní pozorována.

Zjištěné výsledky jsou uvedeny v následující
Tabulce:

D á v k a (ml/kg)	Závěry pozorování:
20	přežití
25	morbidity, ale přežití
30	morbidity, ale přežití
40	uhynutí

Tato biokompetibilní koloidní disperze byla stá-
lá nejméně dva týdny po ukončení přípravy.

P ř í k l a d 35

Dále uvedená aplikační forma byla připravena
ze použití následujících složek:

- 1,0 ml 25%ní polyethylenglykol 3550
- 1,0 ml 50%ní sorbitol
- 3,0 ml 15%ní (hmotnost/objem) Pluronic F-68
- 3,0 ml 20%ní (hmotnost/objem) fluorovaný, povrchově
aktivní přípravek FC 430
- 0,40ml 0,1 tris perfluoroktanoát a
- 1,0% (objem/objem) dodekafluorpentan

Uvedená směs byla rozmělněna při teplotě 4°C
ve vodní lázni ze použití akustické energie sonizač-
ním přístrojem operací trvající 10 minut.

Byla získána zakalená, koloidní disperze.

P ř í k l a d 36

Byla připravena a otestována serie roztoků vodného prostředí, z nichž každý roztok obsahoval různý poměr emfifilních materiálů, a které tvoří základ pro další přípravky.

R o z t o k A

Čirý roztok, obsahující následující složky:

- 6,0 ml 25%ní roztok Pluronic F-68
- 6,0 ml 50%ní roztok polyethylenglykolu 3350
- 0,60 ml tris-perfluoroktonoát a
- 2,40 ml voda

R o z t o k B

Čirý roztok obsahující následující složky:

- 1,18 ml 25%ní roztok Pluronic F-68
- 6,0 ml 50%ní roztok polyethylenglykolu 3350
- 0,12 ml tris- perfluoroktonoátu a
- 7,7 ml vody

R o z t o k C

Zakalený roztok, obsahující sraženinu ve formě gelu, byl připraven smícháním následujících složek:

- 6,0 ml 50%ní polyethylenglykol 3350
- 0,75 ml tris-perfluoroktonoát
- 1,50 ml vody

Tento roztok není biokompatibilní při intravaskulární aplikaci, ale je biokompatibilní při orální, intraperitoneální, rektální a nitroděložní aplikaci

R o z t o k D

Čirý roztok byl připraven smícháním následujících složek:

6,0 ml 25%ní (hmotnost/objem) Pluronic F-68
6,0 ml 50%ní (hmotnost/objem) polyethylenglykol 3350
0,6 ml tris-perfluoroktonoát (0,1 M)
2,4 ml vody

R o z t o k E

Čirý roztok byl připraven smícháním následujících složek:

6,0 ml 50%ní (hmotnost/objem) polyethylenglykol 3350
7,5 ml 20%ní (hmotnost/objem) FC-430
0,75ml tris-perfluoroktonoát a
0,75ml vody

R o z t o k F

Čirý roztok byl připraven smícháním následujících složek:

1,8 ml 25%ní (hmotnost/objem) Pluronic F-68
6,0 ml 50%ní (hmotnost/objem) polyethylenglykol 3350
0,12ml tris-perfluoroktonoát (0,1 M) a
7,7 ml vody

R o z t o k G

Čirý roztok, obsahující drobnou sraženinu, byl připraven smícháním následujících složek:

3,0 ml Pluronic F-68
3,75 ml (hmotnost/objem) FC-430
6,0 ml polyethylenglykol 3350
0,68 ml tris-perfluoroktonoát a
1,75 ml vody

Ku 7,0 ml roztoků A- G byla při teplotě 4°C přidána dávka 0,14 ml dodekafluorpentanu. Koloidní disperze vznikly po 40 operacích mezi dvěma injekčními stříkačkami za použití trojcestného kohoutu.

Přípravek D byl aplikován myším injekcí do ocasní žíly a byla zjištěna LD50 = 20,0 ml/kg.

Přípravky F a G byly toxické v koncentracích 10 ml/kg.

P ř í k l a d 37

Emulze uvedená v tomto Příkladě byla připravena smícháním následujících složek:

45,0 ml polyethylenglykol 3350
237,0 mg Pluronic F-68
0,225 ml Fluorad FC-171
2,25 ml 0,1M tris-perfluoroktonoát a
2,25 ml 10%ní (objem/objem) dodekafluorpentan

Zmíněná směs byla rozmělněna smícháním v zařízení sestávajícím ze soustavy dvou injekčních stříkaček opatřených trojcestným kohoutem.

V testu hemolýzy byl výše zmíněný přípravek biokompatibilní. Krev byla odebrána potkanům intrekardiální punkcí (2,0 ml) do evakuované, sběrné zkumavky, obsahující EDTA.

Alikvotní podíl 0,10 ml krve byl přidán ku alikvotnímu podílu 0,20 ml výše zmíněného přípravku za

účelem namodelování maximálních hladin v krvi po předchozí intravenózní aplikaci dávky 100 ml/kg.

Krev byla promíchávána s výše uvedeným příprevkem po dobu 2,0 minut a poté byl vzorek centrifugován.

Supernatant byl čirý a kuličky sraženiny byly temně rudé a tím byla prokázána absence hemolýzy i při této extrémně vysoké dávce.

Zmíněný přípravek byl také biokompatibilní při testu akutní toxicity a vyvolával u myši po intravenózní aplikaci dávky 20 ml/kg jen menší, namáhavé dýchání.

P ř í k l a d 38

Přípravek obsahující dodekafluorpentan a amfifilní materiály ve vodném prostředí, byl testován z aspektů biokompatibility a použitelnosti jako kontrastní ultrazvukové agens. Zásobní roztok byl připraven z následujících složek:

90,0 ml 20%ní polyethylenglykol 3350
747 mg Pluronic F-68
0,45 ml Fluorad FC-171
4,50 ml tris-perfluoroktanoát (0,1M)

Výše uvedené složky byly smíchány a byl získán čirý roztok, z něhož bylo odděleno 9,0 ml a k tomuto podílu bylo přidáno 0,18 ml dodekafluorpentanu.

Koloidní disperze byla připravena rozmělněním mezi dvěma injekčními stříkačkami o obsahu 5,0 ml.

Studie ultrazvukového vyšetření myokardu byla provedena u psa o hmotnosti 32 kg, dle postupu popsaného Kellerem M.W., Feinsteinem S.B., Watsonem D.D. ve článku „Successful left ventricular opacification following peripheral venous injection on sonicated

contrast: An experimental evaluation", publikovaném v časopise Am.Heart J., 114, 570d /1987/) a zařazeném mezi odkazy na odbornou literaturu a uváděných v předloženém vynálezu.

Bylo realizováno celkem 11 intravenózních aplikací výše uvedeného přípravku v dávkách od 0,05 do 0,75 ml/kg.

Dávka 0,05 ml/kg vykazala bezprostředně po injekci jen slabé zesílení kontrastu pravé a levé komory. Všechny dávky v rozmezí od 0,10 do 0,75 ml/kg vykazovaly diagnosticky použitelné zvýraznění srdečních komor. Injekce ovlivňovaly jen minimálně hemodynamické parametry.

Příprava 10%ní dodekafluorpentánové emulze byla provedena ve výše zmíněném vodném prostředí a kontrastní zvýraznění bylo srovnatelné s 2%ním přípravkem.

Při dávce 0,20 a 0,25 ml/kg uvedeného přípravku se po intravenózní aplikaci projevila intenzivní opacita srdeční komory s minimálními hemodynamickými změnami.

P ř í k l a d - 39 -

Byla připravena emulze obsahující jako kontinuální fázi vodné prostředí o vysoké hustotě, viskozitě a biokompatibilitě, následujícího složení:

- 0,06 ml 15%ní Pluronic F-68
- 0,06 ml Zonyl FSC-100
- 0,12 ml 5%ní Zonyl FSN-100
- 0,146 ml 0,1M tris-perfluoroktanoát, pH 7,2
- 4,47 ml 76%ní (hmotnost/objem) jodhexol
(Omnopaque 350, firma Sterling Winthrop, New York).
- a
- 0,6 ml dodekafluorpenten

Stabilní přípravek byl připraven následujícím rozmělněním mezi dvěma injekčními stříkačkami.

Další, jodované rtg.kontrastní materiály o vysoké hustotě, jako jopamidol, jodversol, jodpentol, jodiximol a ostatní podobné sloučeniny, by mohly jodhexol nahradit.

Použití samotné vody jako kontinuálního fázového prostředí poskytovalo kontrastní agens, která se po přípravě rychle v nádobě usazovala.

Tento příklad dokazuje použitelnost vodného prostředí o vysoké hustotě, vysoké viskozitě a biokompatibilitě, jako kontinuální fáze.

P ř í k l a d 40

V rámci testování použitelnosti amfifilních materiálů při stabilizaci přípravků s obsahem dodekefluorpentánových emulzí typu kapalina-kapalina, byla použita serie polyoxypropylen-polyoxyethylglykolových neiontových blokových kopolymerů.

Byly připraveny následující roztoky:

- | | | |
|----|-----------------------------|---|
| A. | 1,90 ml 25%ní Pluronic F-68 | a |
| | 0,04 ml dodekefluorpentan | |
| B. | 1,90 ml Pluronic L-121 | a |
| | 0,04 ml dodekefluorpentan | |
| C. | 1,90 ml Pluronic L-122 | a |
| | 0,04 ml dodekefluorpentan | |
| D. | 1,90 ml Pluronic L-121 | a |
| | 0,04 ml dodekefluorpentan | |
| E. | 1,90 ml Pluronic L-101 | a |
| | 0,04 ml dodekefluorpentan | |

F.	1,90 ml Pluronic L-92	a	0,04 ml dodekylfluoridan
G.	1,90 ml Pluronic L-81	a	0,04 ml dodekylfluoridan
H.	1,90 ml Pluronic F-123	a	0,04 ml dodekylfluoridan

Vše uvedené roztoky byly umístěny v zatevených skleněných zkumavkách a vlivě míchány při teplotě 40°C po dobu 10 minut.

Velikost a množství částic disperzní dodekylfluor-pentánové fáze bylo možno pozorovat vizuálně. Roztok H obsahoval nejmenší částice.

Příklady

Relativní-hydrofilní-lipofilní rovnováha (rela-

tive hydrophilic-lipophilic balance) (HLB) je metoda vhodná pro optimalizaci roztoku neiontových povrchově aktivních látek, kterou lze docílit největší stability a která je podrobně popsána v publikaci „Emulsion: Theory and Practice“, Paul Becher, 1965, Robert E. Krieger Publishing Company, Melabar, FL; kde jsou uvedeny i další odkazy a odkaz na výše zmíněnou publikaci je zatezen v seznamu odborné literatury uvedeném v předložném vynálezu.

Roztoky Pluronic L-61 (HLB 3,0) a F-68 (HLB 29) byly smíchány a byly docíleny průměrné hodnoty HLB dle následující rovnice:

$$HLB = F_{L61} / HLB \text{ přípravku L-61} + F_{F68} / HLB \text{ přípravku F-68}$$

Použité roztoky, kalkulace hodnot HLB a stability finálních přípravků ($\approx$ 2% objem/objem emulze dodekafluorhexanu) jsou uvedeny v Tabulce publikované na delší straně.

Relativní HLB pro perfluorhexan stanovená tímto postupem je 6-8. Nejvyšší stabilitu perfluorhexanových emulzí lze docílit použitím amfifilních materiálů s relativními HLB hodnotami v oblasti 6 - 8, bez ohledu na jejich chemickou strukturu.

P ř í k l a d 42

Široká škála způsobů přípravy ultrazvukových kontrastních agens uváděných v předloženém vynálezu zahrnuje následující přístrojové vybavení a postupy: Mikrofluidní přístroj, Model 110 Y; interakční tlakovou komoru o tlaku 84 MPa); tlakové nádoby, ocel 316, objem 5 litrů a 12 litrů; filtr z acetátové celulozy 0,22 mikronů; držáky filtračního zařízení 142 mm.

Byly připraveny následující roztoky z těchto složek:

12 litrů 25%ní (hmotnost/objem) sorbitol

60 g Pluronic P-123

60 g Zonyl FSO,

1,0 litr, který byl sonifikován za účelem snadnějšího rozpouštění (zásobní roztok povrchově aktivních látek).

Mikrofluidní přístroj byl vypláchnut roztoke^m/sorbitolu. Interakční komora, soustava hadiček a chladičí spirála jsou během rozměňování pokryty drceným ledem.

Do tlakové nádoby s vířivým míchadlem umístěné v ledové lázni byly přidány následující složky:

Tabulka údajů z příkladu 41 uvedeného na předcházejících stranách

Pluronic L-61	Pluronic F-68	Relativní HLB	Stabilita
9,6 ml	0,4 ml	4	0
8,8	1,2	6	+++
8,1	1,9	8	+++
7,3	2,7	10	+
6,5	3,5	12	0
5,8	4,2	14	0
5,0	5,0	16	0
4,2	5,8	18	0

Poznámka:

0 = žádná stabilita; + = určitá stabilita;

+++ = největší stabilita

500,0 ml roztok sorbitolu
500,0 ml zásobní roztok povrchově aktivních látek
800,0 ml voda
200,0 g dodekafluoropentan

Tlaková nádoba byla naplněna dusíkem při tlaku 10 Psi v časovém úseku 45 minut. Suspenze se zpracovávají v mikrofluidním přístroji při 84 MPa po dobu 45 minut. Poté se emulze přemístí do nádoby vychlazené na teplotu 4°C, ve které bylo předloženo 8,0 litrů 25%ního sorbitolu a směs se při teplotě 4°C důkladně promíchá.

Poté se emulze přefiltruje za přetlaku filtrem o velikosti 0,22 mikronů do ampulek, které se uzavřou a zateví.

P ř í k l a d 43

Příprava dále uvedené emulze, zahrnuté do předloženého vynálezu, vyžaduje následující přístrojové vybavení a následující postupy:

Mikrofluidní přístroj, Model 110 Y; interakční tlaková komora (84 MPa), tlakové nádoby, ocel 316, objem 5 litrů a 12 litrů; filtr z acetátové celulosy, 0,22 mikrom.; držáky filtračního zařízení, 142 mm.

Byly připraveny následující roztoky:

10,0 litrů 62,5%ní (hmotnost/objem) sorbitol
41,75 g Pluronic P-123
41,75 g Zonyl FSQ,
2,5 litru, který byl sonifikován za účelem snadnějšího rozpouštění (zásobní roztok povrchově aktivních látek).

Mikrofluidní přístroj byl vypláchnut roztokem sorbitolu. Interaktivní komora, soustava hadiček a

chladicí spirála jsou během rozmělnovacího procesu pokryty drceným ledem.

Do tlakové nádoby o obsahu 5,0 litrů, opatřené míchací tyčinkou, se v lázni chlazené ledem, postupně vnese:

1800,0 ml zásobního roztoku povrchově aktivních látek
a

200,0 g dodekafluorpentanu

Tlaková nádoba byla za současného míchání naplněna při tlaku 0,07 MPa v časovém úseku 45 minut, dusíkem.

Poté se suspenze zpracovává na mikrofluidním přístroji po dobu 30 minut při tlaku 35 MPa a po dobu 60 minut při tlaku 84 MPa.

Poté se emulze převede při teplotě 4°C do nádoby s předloženými 8,0 litry 62,5%ního sorbitolu a důkladně se promíchá.

Poté se přefiltruje ^{za přetlaku} (filtr velikosti 0,22 mikronů) do ampulek o obsahu 100,0 ml, které se uzavřou a zataví.

Příklad 44

Příprava dále uvedeného prostředku vyžaduje následující přístrojové vybavení a postupy: mikrofluidizační přístroj model 110Y, interakční tlaková komora při tlaku 84 MPa, tlakové nádoby z oceli 316 s objemem 5 litrů a 12 litrů, filtry z acetátu celulozy, 0,22 mikrometrů, držáky filtru 142 mm.

Byly připraveny následující roztoky: 20 litrů roztoku s obsahem 33,3 g sacharozy/100 ml, 2,5 litru roztoku s obsahem 150,0 g Pluronic P-123 a 150,0 g Zonyl F50, roztok byl zpracován ultrazvukem k dosažení úplného rozpuštění, čímž byl získán zásobní roztok smáčedel. Mikrofluidizační přístroj byl vypláchnut roztokem sacharozy. Komora, potrubí

chladičí spirála byly v průběhu drcení pokryty drceným ledem. Do tlakové nádoby s objemem 5 litrů s míchadlem bylo do lázně, chlazené ledem postupně přidáno 1800 ml zásobního roztoku smáčedla a 333 g dodekafluorpentanu. Pak byla tlaková nádoba naplněna za míchání na 60 minut dusíkem při tlaku 0,07 MPa. Suspenze procházela mikrofluidizačním přístrojem při tlaku 84 MPa celkem 160 minut, přičemž komora byla chlazená obíhající chladičí lázní na -3°C . Pak byla emulze přenesena do nádoby s obsahem 18 litrů sacharosy o koncentraci 33,3 % hmotnostních při teplotě 4°C a směs byla míchána celkem 45 minut. Pak byla emulze přenesena do předchlazených nádobek s objemem 20 ml při použití pozitivního tlaku, materiál byl zfiltrován v průběhu postupu filtrem s průměrem otvorů 0,22 mikrometru. Pak byly nádoby opatřeny víčkem a uzavřeny.

Příklad 45

Dispergovaná fáze podle vynálezu by měla obsahovat jakýkoliv biologicky kompatibilní chemický materiál s teplotou varu nejvýše rovnou teplotě organismu, kterému má být prostředek podán a na němž má být provedeno ultrazvukové vyšetření tak, aby se dostatečné množství chemické látky změnilo na disperzi plynu a bylo tak možno zajistit diagnosticky příznivou změnu údajů, získaných pomocí ultrazvuku v průběhu vyšetření. V příkladu 2 je uvedena tabulka teploty těla různých čeledí tak, aby bylo možno zvolit příslušně dispergovanou fázi pro přípravu příslušného prostředku.

Za určitých podmínek, například v případě vysoké horečky nebo v případě, že se vyšetření provádí ve speciálních odborných zařízeních, v nichž je možno zajistit snížení tlaku vzduchu, je možno použít chemické látky s teplotou varu až 18°C nad normální teplotou těla vyšetřovaného organismu v případě ultrazvukového vyšetření.

Zatímco horní teplotní hranice pro volbu fáze, dispergované v kapalině s nízkou teplotou varu je určena svrhu uvedenými hledisky, spodní hranice je obvykle určována způsobem zpracování. V případě, že dostupné zařízení obsahuje pouze uzavřené nádoby a není možno zvýšit v reakční nádobě tlak v průběhu tvorby koloidní disperze, je možno použít pouze dispergované fáze s teplotou varu, rovnou teplotě tuhnutí kontinuální fáze nebo vyšší. Například kontinuální fáze s obsahem 25 % ionexolu má teplotu tuhnutí přibližně -6°C . Při použití takové kontinuální fáze je tedy možno použít jakoukoliv kapalinu, jejíž teplota varu je vyšší než 6°C vzhledem k tomu, že takovou kapalinu je možno zkapalnit pomocí pouhého zchlazení.

Avšak v případě, že je možno užít v reakční nádobě zvýšený tlak, například při použití tanku, který může pracovat pod tlakem dusíku přibližně 0,021 MPa, je možno zkapalnit a pak dispergovat jakoukoliv kapalinu s nízkou teplotou varu i v případě, že teplota varu této kapaliny leží pod teplotou tuhnutí kontinuální fáze.

Příklad 44 popisuje způsob výroby emulze s kapalnou dispergovanou fází a s teplotou varu nad teplotou tuhnutí kontinuální fáze, kdežto příklad 48 popisuje způsob tvorby emulze při použití tlaku a chlazení, přičemž kapalná dispergovaná fáze má teplotu varu nižší než je teplota tuhnutí kontinuální kapalné fáze. Je zřejmé, že jakoukoliv chemickou látku je možno účinněji dispergovat při použití pozitivního tlaku tak, aby bylo možno snížit odpařování těchto materiálů za tlaku par, který se zvyšuje se snižováním teploty varu.

Dále budou uvedeny některé chemické látky typu kapalin s nízkou teplotou varu, které je možno použít, tyto látky jsou seřazeny podle teploty varu.

Chemický název	molekulová hmotnost	teplota varu	chemická skupina
neon	20,18	-246,0	11
dusík (N ₂)	28,01	-196,0	11
argon	39,98	-189,4	10
kyslík (O ₂)	32	-183,0	11
methan	16,04	-164,0	1
krypton	83,8	-153,0	11
oxid dusičný	30,01	-151,6	11
tetrafluormethan	88	-129,0	3
xenon	131,29	-108,0	11
ethylen	28,05	-103,7	1
ethan	30,07	-88,6	1
oxid dusný	44,01	-88,5	11
acetylen	26,04	-84,0	1
nitrosotrifluormethan	99,01	-84,0	3
trifluormethan	70,02	-84,0	3
fluoridkarbonyl	66,01	-83,0	9
1,2-difluorethylen	64	-83,0	3
1,1-difluorethylen	64,04	-83,0	3
trifluormethan	70,01	-82,2	3
chlortrifluormethan	104,46	-81,4	3
hexafluorethan	138,01	-79,0	3
perfluorethan	138,01	-79,0	3
fluormethan	34,03	-79,0	3
oxid uhličitý	44,01	-78,6	11
fluormethan	34,03	-78,4	3
butylnitril	103,12	-77,8	11
tetrafluorethylen	100,02	-76,3	3
fluorid sírový	146,05	-64,0	11
trifluoracetonitril	95,02	-64,0	10
bromtrifluormethan	148,91	-57,9	3
difluormethan	52,02	-51,6	3

chemický název	molekulová hmotnost	teplota varu	chemická skupina
trifluorethylen	82,03	-51,0	3
karbonylsulfid	60,08	-50,0	11
3,3,3-trifluorpropin	94,04	-48,3	3
pentafluorethan	120	-48,0	3
propen	42,08	-47,4	1
1,1,1-trifluorethan	84,04	-47,3	3
propan	44,1	-42,1	1
nitrosopentafluorethan	149,02	-42,0	3
chlordifluormethan	86,47	-40,8	3
1,1,1,2,3,3-hexafluor-2,3- difluorpropan	221	-39,03	3
tetrafluorallen	112,03	-38,0	3
1-chlor-1,1,2,2,2-pentafluor- ethan	154,47	-38,0	3
chlorpentafluorethan	154,47	-38,0	3
fluorethan	48,06	-37,7	3
perfluordimethylamin	171,02	-37,0	10
perfluorpropan	188,02	-36,0	3
perfluorethylamin	171,02	-35,0	10
allen	40,06	-34,5	1
cyklopropan	42,08	-32,7	1
trifluormethylperoxid	170,01	-32,0	11
hexafluorazomethan	166,03	-31,6	11
nitrotrifluormethan	115,01	-31,1	3
chloracetylen	60,48	-30,0	3
dichlordifluormethan	120,91	-29,8	3
perfluorpropylen	150,02	-29,4	3
hexafluoraceton	166,02	-28,0	3
1,1,2,2-tetrafluorethan	102,03	-27,0	3
1,1,1,2-tetrafluorethan	102,03	-26,5	3
1-chlor-1,2,2-trifluorethylen	116,47	-26,2	3
chlortrifluorethylen	116,47	-26,2	3
methylether	46,07	-25,0	6

chemický název	molekulová hmotnost	teplota varu	chemická skupina
1,1-difluorethan	66,05*	-24,7	3
perfluor-2-butin	162,03	-24,6	3
1-chlor-1-fluorethylen	80,5	-24,0	3
propin	40,06	-23,2	1
jodtrifluormethan	195,91	-22,5	3
trifluormethylsulfid	170,07	-22,2	11
trifluormethansulfonylfluorid	152,06	-21,7	3
3,3,3-trifluorpropen	96,05	-21,0	3
1,1,1,3,3-pentafluorpropen	132,04	-21,0	3
(pentafluorthio)trifluormethan	196,06	-20,0	3
1,1,2,2-tetrafluorethan	102,04	-19,7	3
2-chlor-1,1-difluorethylen	98,5	-17,7	3
2-H-heptafluorpropan	170,03	-15,0	3
1,1,1-trifluorpropan	98,07	-13,0	3
bromdifluornitrosomethan	159,92	-12,0	3
nitrilmethyl	61,04	-12,0	11
heptanfluor-1-nitrosopropan	199,03	-12,0	3
2-chlor-1,1,1,2-tetrafluorethan	136,48	-12,0	3
isobutan	58,12	-11,6	1
1-chlor-1,1,2,2-tetrafluorethan	136,48	-10,0	3
2-fluorpropan	62,09	-10,0	3
chlorfluormethan	68,48	-9,1	3
isobutylen	56,11	-6,9	1
hexafluordimethylamin	153,03	-6,7	10
1-buten	56,11	-6,3	1
nitrosylchlorid	65,47	-5,5	11
1,3-butadien	54,09	-4,4	1
oktafluorcyklobutan	200,03	-4,0	3
3-fluorpropylen	60,07	-3,0	3
dimethyloxoniumchlorid	82,53	-2,0	3
2-chlorheptafluorpropan	204,47	-2,0	3
1,1,1,2,2,3-hexafluorpropan	152,04	-1,4	3
1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan	152,05	-1,1	3

chemický název	molekulová hmotnost	teplota varu	chemická skupina
trifluormethansulfenylchlorid	136,52	-0,7	3
n-butan	58,12	-0,5	1
2,2-difluorpropan	80,08	-0,4	3
2-chlor-1,1-difluorethan	100	-0,1	3
nitropentanfluorethan	165,02	0,0	3
perfluor-2-buten	200,03	0,0	3
isopropylacetylen	68	0,0	1
2-buten (trans)	56,11	0,9	1
4-methyl-1,2-benzanthracen	242,32	1,0	2
1,1,1,2,2,3-hexafluorpropan	152,04	1,2	3
oktafluor-2-buten	200,04	1,2	3
azomethan	58,08	1,5	11
kyselina tetrachlorftalová	303,91	2,0	3
trimethylamin	59,11	2,9	10
perfluorcyklobuten	162,03	3,0	3
3,3,4,4,4_pentafluor-1-buten	146	3,0	3
1,2-dichlor-1,1,2,2-tetrafluor- ethan	170,92	3,0	3
1,1-dichlor-1,2,2,2-tetrafluor- ethan	170,92	3,6	3
2-buten (cis)	56,11	3,7	1
1,2-dichlortetrafluorethan	170,92	3,8	3
dekafluorbutan	238,03	4,0	3
methylcyklopropan	56,11	4,0	1
dichlortrifluorethan	152	4,0	3
bromacetylen	104,93	4,7	3
perfluor-1-buten	200,03	4,8	3
pentachlorbenzoylchlorid	312,79	5,0	3
1,1,2-trifluorethan	84,04	5,0	3
vinylacetylen	52,08	5,1	1
hexafluor-1,3-butadien	162,03	6,0	3
2-trifluormethylpropen	110,08	6,0	3

chemický název	molekulová hmotnost	teplota varu	chemická skupina
methanthiol	48,1	6,2	11
1,1,1,2,3,3-hexafluorpropan	152,04	6,5	3
oxid uhelnatý	68,03	6,8	11
2-chlor-1,1,1-trifluorethan	118,49	6,9	3
fulven	78,11	7,0	11
dimethylamin	45,08	7,4	10
2-chlor-1,3-difluorpropan	114,51	8,0	3
1-butin	54,09	8,1	1
dichlorfluormethan	102,92	9,0	3
neopentan	72,15	9,5	1
1-chlor-2-fluorethylen	80,5	10,0	3
butadiyn	50,06	10,3	1
1,2-butadien	54,09	10,8	1
ethylmethylether	60,1	10,8	6
2-fluor-1,3-butadien	72,08	12,0	3
krotonnitril	67,09	12,0	11
cyklobutan	56,11	12,0	1
1,2-epoxyisobutan	106,55	12,0	3
methylvinylether	58,08	12,0	6
1-bromheptafluorpropan	248,9	12,0	3
diopentafluorethan	245,9	12,0	3
2-(trifluormethyl)-1,1,1,3,3,3- -hexafluorpropan	211	12,03	
chlorethan	64,51	12,3	3
1,1,1-trifluordiazoethan	110,04	13,0	3
3-methyl-2-buten	68	14,0	1
disilanmethan	76,25	14,7	11
ethylnitrit	75,07	16,0	11
ethylamin	45,08	16,6	10
hexafluorid wolfram	298	17,5	11
2,3-dimethyl-2-norborbab	140,23	19,0	11
1,1-dichlor-2,2-difluorethylen	133	19,0	3
bromfluormethan	112,93	19,0	3

chemický název	molekulová hmotnost	teplota varu	chemická skupina
3-methyl-1-buten	70,13	20,0	1
trimethylbor	55,91	20,0	11
Fluorinert, FC-87 (3M)	neuvedeno	20,0	3
1,1-dimethylcyklopropan	70,13	20,6	1
acetyldehyd	44,05	20,8	7
fluoridacetyl	62,04	20,8	9
dimethylmethoxybor	71,19	21,0	11
1,2-dichlor-1,2-difluorethylen	132,92	21,1	3
dichlordifluorethylen	132,92	21,1	3
difluorjodmethan	177,92	21,6	3
diacetylen	50,08	22,0	1
2-chlorpropylen	76,53	22,6	3
Carvone- (d)	150,22	23,0	11
trichlorfluormethan	137,37	23,7	3
4-methyl-1,3-dioxolan	102,09	24,2	1
dibromdifluormethan	209,82	24,5	3
4-amino-4-methyl-2-pentanon	115,18	25,0	10
chlordifluornitromethan	131,47	25,0	3
heptafluor-1-nitropropan	215,03	25,0	3
3-chlorcyklopenten	102,56	25,0	3
1,4-pentadien	68,12	26,0	1
1,5-heptadiyn	92,14	26,0	1
4-fenyl(trans)3-buten-2-on	146,19	26,0	2
1,1,2,2,3-pentafluorpropan	134,06	26,0	3
2-butin	54,09	27,0	1
2,2-dichlor-1,1,1-trifluorethan	152,9	27,0	3
oktafluorcyklopenten	211,05	27,0	3
1-nonen-3-in	122,21	27,0	1
2-methylbutan	72,15	27,8	1
1,2-dichlortrifluorethan	152,9	28,0	3
difluormethyl-2,2,2-trifluor- ethylether	150,05	28,0	3
1,2-dimethylcyklopropan (trans, 1)	70,13	28,0	1

chemický název	molekulová hmotnost	teplota varu	chemická skupina
vinylether	70	28,0	6
1,2-dimethylcyklopropan (trans, dl)	70,13	29,0	1
2,4-diaminotoluen	122,17	29,0	2
perfluor-1-penten	250,04	29,0	3
3-methyl-1-butin	68,12	29,5	1
1-penten	70,13	30,0	1
3,3,4,4,5,5,5-heptafluor- -1-penten	196	30,0	3
jodtrifluorethylen	207,9	30,0	3
3-fluorstyren	122,14	30,0	11
3-brom-1-penten	149,03	30,5	3
perfluorpentan	288,04	30,5	3
1,2-difluorethan	66,05	30,7	3
3-methyl-1,1,1-trifluorbutan	126,12	31,0	3
2-methyl-1-buten	70,13	31,2	1
methylester kyseliny mravenčí	60,05	31,5	9
trifluormethansulfonylchlorid	168,52	31,6	3
1,1-dichlor-1-fluorethan	116,95	32,0	3
1-fluorpentan	90,14	32,0	3
dijodacetylen	277,83	32,0	3
2-aminopropan	59,11	32,4	10
1-fluorbutan	76,11	32,5	3
methylišopropylether	74,12	32,5	6
1-chlorpropylen	76,53	32,8	3
2-brombutylaldehyd	151	33,0	3
2-chlor-1,1,1,4,4,4-hexafluor- -2-buten	198,5	33,0	3
1,2,3-trichlor-1,3-butadien	157,43	33,0	3
2-chlor-1,1,1,4,4,4-hexafluor- buten	199	33,0	3
bis-(dimethylfosfin)amin	137,1	33,5	10
2-methyl-1,3-butadien	68,12	34,0	1

chemický název	molekulová hmotnost	teplota varu	chemická skupina
2-methyl-4-buten-3-in	66,1	34,0	1
isopren	68,12	34,0	1
chlordinitromethan	140,48	34,0	3
1,2-epoxypropan	58,08	34,3	6
ethylcyklopropan	70,13	34,5	1
ethylether	74,12	34,5	6
hexafluordimethyldisulfid	202,13	34,6	11
1,2-dichlor-1-fluorethylen	115	35,0	3
1,2-dichlorhexafluorpropan	220,93	35,0	3
ethylvinylether	72,11	35,0	6
2-chlorpropan	78,54	35,7	3
bromchlorfluormethan	147,37	36,0	3
2,3,6-trimethylpiperidin	127,23	36,0	11
kyseliny 2-hydroxy-1,2,3-			
-nonadekantrikarboxylové	500,72	36,0	9
dimethylethylamin	73,14	36,0	10
n-pentan	72,15	36,1	1
2-penten (trans)	70,13	36,3	1
methylcyklobutan	70,13	36,3	1
ethylmethylamin	59,11	36,7	10
2-penten (cis)	70,13	36,9	1
1,2-dimethylcyklopropan (cis)	70,13	37,0	1
1,1-dichlorethylen	96,94	37,0	3
1-chlorpropylen (trans)	76,53	37,4	3
1,1-dichlor-2-fluorethylen	114,93	37,5	3
dichlormethan	84,93	40,0	3
jodmethan	141,94	42,4	3
1,1-dichlorethan	98	57,3	3

Označení chemických skupin:

- 1 alifatické uhlovodíky a/nebo jejich deriváty.
- 2 aromatické uhlovodíky a/nebo jejich deriváty
- 3 organické halogenidy a/nebo jejich deriváty
- 4 ethery a/nebo jejich deriváty
- 5 aldehydy a/nebo jejich deriváty
- 9 karboxylové kyseliny a/nebo jejich deriváty
- 10 aminy a/nebo jejich deriváty
- 11 různé.

Příklad 46

Dispergovanou fází je možno vybírat také z azeotropních směsí na základě principů a hledisek, uvedených v příkladu 45. Dále budou uvedeny některé binární azeotropní směsi a jejich teploty varu:

21 % acetonu a 79 % pentanu, 32 °C, 48 % ethyletheru a 52 % isoprenu, 33 °C, 44 % ethyletheru a 56 % methylmravenčanu, 28 °C, 98,8 % ethyletheru a 1,2 % vody, 34 °C, 86 % isoprenu a 14 % 2-methyl-2-butanu, 34 °C, 99 % isopropylchloridu a 1 % vody, 35 °C, 99,1 % methylvinylchloridu a 0,9 % vody, 33 °C, 98,6 % pentanu a 1,4 % vody, 34 °C a 98,5 % vinylethyletheru a 1,5 % vody, 34 °C.

Dále budou uvedeny ještě některé ternární azeotropní směsi a jejich teploty varu:

7,6 % acetonu, 92 % isoprenu a 0,4 % vody, 32 °C, směs sirouhlíku, methanolu a methylacetátu, 37 °C, 55 % sirouhlíku, 7 % methanolu a 38 % methylalu, 35 °C.

Příklad 47

Koloidní disperze podle vynálezu se odlišují od známých emulzí, užívaných pro zobrazování ultrazvukem v tom smyslu, že alespoň podíl dispergované fáze se vyskytuje v plynné formě nebo se odpaří po podání do organismu. Přítomnost dispergovaného materiálu se zřetelným rozhraním mezi kapalinou a plynem způsobuje silný odraz zvukových vln.

Zkouškou na přítomnost emulze s dispergovanou plynnou fází je odpověď na odraz ultrazvukových vln disperzí při změně tlaku. Právě kapalně disperze nejsou na působení tlaku citlivé, avšak u koloidních disperzí s obsahem plynu dojde k poklesu odrazu zvukových vln při zvýšení tlaku vzhledem ke stlačení plynné fáze a zmenšení plochy, na níž může dojít k účinnému odrazu.

Při použití pokusného systému z příkladu 1 byly provedeny zkoušky na odraz zvukových vln v uzavřené nádobě při použití akustického okénka. Pak byl v systému zvýšen tlak a znovu byl zaznamenán odraz akustických vln. Vzhledem k tomu, že se tento odraz významným způsobem změnil po zvýšení tlaku systému, je možno uzavřít, že určitý podíl dispergované fáze se nachází v plynném stavu.

Příklad 48

Prostředek podle vynálezu je možno připravit kondenzací dispergované fáze z plynného stavu při použití následujícího zařízení a postupu. Ze zařízení se užije mikrofluidizační zařízení, model 110Y, interakční tlaková komora při tlaku 84 MPa, tlakové nádoby z oceli 316 s objemem 5 litrů a 12 litrů, filtry z acetátu celulosy s otvory 0,22 mikrometrů a držáky filtrů 142 mm.

Byly připraveny následující roztoky: 10 litrů 36% iohexolu, 2,5 litrů roztoku s obsahem 41,75 g Pluronic P-123 a 41,75 g Zonyl F50, roztok se zpracuje ultrazvukem k dosažení úplného rozpuštění, získá se zásadní roztok smáčedla. Pak se mikrofluidizační zařízení propláchne roztokem iohexolu a zchladí na -6°C . Interakční tlaková komora, potrubí a chladicí spirála jsou v průběhu kondenzace překryty drceným ledem. Do tlakové nádoby s objemem 5 litrů a s míchadlem v ledové lázni se přidá 1800 ml zásobního roztoku smáčedla. Na tlakovou komoru se napojí nádrž s propanem (teplota varu -45°C) pomocí plynotěsného příslušenství a do komory se přivede 200 g propanu. Tlaková nádoba se uvede na tlak dusíku 0,07 MPa a na tomto tlaku se udržuje za míchání 45 minut. Pak se suspenze nechá 30 minut procházet mikrofluidizačním zařízením při tlaku 35 MPa a pak 60 minut při tlaku 84 MPa. Pak se emulze přenesení do nádoby s obsahem 8 litrů vody s teplotou 4°C , směs se důkladně promíchá a pak se přenesení za pozitivního tlaku do nádobek s objemem 100 ml, materiál se v průběhu postupu zfiltruje přes filtr s průměrem otvorů 0,22 mikrometrů. Nádobky se opatří uzávěrem a uzavřou.

Další emulze, obsahující jiný materiál s nízkou teplotou varu z příkladu 45 je možno připravit obdobným způsobem tak, že se mění povaha dispergované fáze, přičemž je nutno dbát toho, aby bylo použito dostatečného tlaku a dostatečné teploty pro zkapalnění materiálu v dispergované fázi.

Příklad 49

Dispergovaná fáze může být obecně tvořena jakoukoliv chemickou látkou, jejíž teplota varu je při běžných tlakových podmínkách nižší než tělesná teplota organismu, jemuž

má být prostředek podáván a který pak má být podroben vyšetření ultrazvukem. V příkladu 45 je podrobně rozebráno, jakým způsobem je možno volit vhodné chemické látky pro dispergovanou fázi na bazi teplotního rozmezí, přičemž je nutno brát v úvahu teplotu varu zvolené chemické látky a podmínky při výrobě.

Jakmile bylo stanoveno, že teplota varu má být při běžných tlakových podmínkách s výhodou nižší než 37 °C, bylo prokázáno, že je možno podrobit chemické látky selekci také na bazi celkového počtu přítomných atomů vzhledem k tomu, že i tento postup vede k výběru materiálů, vhodných pro použití jako kontrastní látky při vyšetření ultrazvukem. V následující tabulce bude uveden seznam vhodných chemických látek, které jsou v tomto případě seřazeny podle celkového počtu přítomných atomů. Je zřejmé, že výhodné chemické látky obsahují celkem 4 až 17 atomů.

název	počet atomů	molekulový vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
brommethan	4	CH_3Br	94,94	3,2
bromdifluormethan	5	CHBrF_2	130,92	-14,15
chlorfluormethan	5	CH_2ClF	68,48	-9,15
bromtrideuteriomethan	5	CD_3Br	12	2,8
propandiendion	5	C_3O_2	68,03	6,8
dichlorfluormethan	5	CHCl_2F	102,92	8,9
methanselenol	5	CH_3Se	95	12
difluorjodmethan	5	CHF_2I	177,92	21,6
dibromdifluormethan	5	CBr_2F_2	209,82	22,79
trichlorfluormethan	5	CCl_3F	137,7	23,65
bromchlorfluormethan	5	CHBrClF	147,37	36,11
2-chlor-1,1-difluorethen	6	C_2HClF_2	98,48	-18,6
trifluormethanselenol	6	CHF_3Se	148,97	-14,5
chlorethen	6	$\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}$	62,5	-13,9

název	počet atomů	molekulový vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
oxalylfluorid	6	$C_2F_2O_2$	94,02	-2,7
formamid	6	CH_3NO	45,04	2,18
2-brom-1,1-difluorethen	6	C_2HBrF_2	142,93	5,7
methanthiol	6	CH_4S	48,1	5,9
butadiyn	6	C_4H_2	50,06	9
bromethen	6	C_2H_3Br	106,95	15,6
1,1-dichlor-2,2-difluor- ethen	6	$C_2Cl_2F_2$	132,92	18,9
trans-1-brom-2-fluor- ethylen	6	C_2H_2BrF	124,94	19,8
brommethan	4	CH_3Br	94,94	3,2
1,1-dichlor-2,2-difluor- ethen	6	$C_2Cl_2F_2$	132,92	20
1,1-dichlorethen	6	$C_2H_2Cl_2$	96,94	31,8
trans.1,2-dichlorfluor- ethylen	6	C_2HCl_2F	114,93	37
cis dichlorfluorethylen	6	C_2HCl_2F	114,93	37
1,1-dichlor-2-fluorethen	6	C_2HCl_2F	114,93	37
methyldifluoramin	7	CH_3F_2N	67,02	-16
methylester kyseliny				
difluorfosforečné	7	CH_3F_2OP	100	-15,5
methylamin	7	CH_5N	31,06	-6,5
dichlormethylboran	7	CH_3BCl_2	96,75	11,5
tetrachlor-1,2-difluor- ethan	8	$C_2Cl_4F_2$	203,83	-37,5
1,1,2-trichlorethan	8	$C_2H_3Cl_3$	133,4	-24
1,1,1,2-tetrachlorethan	8	$C_2H_2Cl_4$	167,85	-16,3
1-chlor-1,1-difluorethan	8	$C_2H_3ClF_2$	100,5	-9,8
1,2-dibrom-1,1-dichlor- ethan	8	$C_2H_2Br_2Cl_2$	256,75	1,78
1,1-dichlortetrafluorethan	8	$C_2Cl_2F_4$	170,92	3
1,1,2-trifluorethan	8	$C_2H_3F_3$	84,04	3
1,2-dichlortetrafluor- ethan	8	$C_2Cl_2F_4$	170,92	3,5

název	počet atomů	molekulový vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
tetrafluor-(methylnethyl- amin)	8	C_2HF_4N	115,03	5
butenin	8	C_4H_4	52,08	5,11
2-chlor-1,1,1-trifluor- ethan	8	$C_2H_2ClF_3$	118,49	6
fluorkarbonyltrifluor- methylsulfan	8	C_2F_4OS	148,08	8
chlormethylsilan	8	CH_5ClSi	80,59	8
1,2-difluorethan	8	$C_2H_4F_2$	66,05	10
chlorethan	8	C_2D_5Cl	64,51	12
pentanfluorjodethan	8	C_2F_5I	245,92	12,5
2-diazo-1,1,1-trifluor- ethan	8	$C_2HF_3N_2$	110,04	13
1-chlor-1-fluorethan	8	C_2H_4ClF	82,31	16
1,1,2-tetrachlorethan	8	$C_2H_2Cl_4$	167,85	16,3
1,1,2-trichlorethan	8	$C_2H_3Cl_3$	133,4	24
2-brom-1,1,1-trifluorethan	8	$C_2H_2BrF_3$	162,94	26
chlormethyltrifluorsilan	8	CH_2ClF_3Si	134,56	26
1,2-difluorethan	8	$C_2H_4F_2$	66,05	30,7
2-chlor-1,1-difluorethan	8	$C_2H_3ClF_2$	100,05	35,1
tetrachlor-1,2-difluor- ethan	8	$C_2Cl_4F_2$	203,83	37,5
brompentadeuterioethan	8	C_2BrD_5	114	38
dimethylsilan	9	C_2H_8Si	60,1	-20
pentafluorcyklopropan	9	C_3HF_5	132,03	-9
difluormethyltrifluor- methylsulfid	9	C_2HF_5S	152,08	0,8
1,1,2,3,3-pentafluorpropan	9	C_3HF_5	132,03	1,8
chlorpentafluorcyklo- propan	9	C_3ClF_5	166,48	3
germylacetylen	9	C_2H_4Ge	100,84	3,85
trans-1,1,2,3-tetrafluor- cyklopropan	9	$C_3H_2F_4$	114,04	6

název	počet atomů	molekulový vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
2-chlorpentafluorpropen	9	C_3ClF_5	166,48	6,7
3-chlorpentafluorpropen	9	C_3ClF_5	166,48	7,3
1-chlorpentafluorpropen	9	C_3ClF_5	166,48	8
fluormethylmethylether	9	C_2H_5FO	64,06	19
brompentafluorcyklopropan	9	C_3BrF_5	210,93	20,5
vinyl oxyacetylen	9	C_4H_4O	68,06	22
2-chlorpropen	9	C_3H_5Cl	76,53	22,6
cis-trans-1-chlor-1,2,2,3- -tetrafluorcyklopropan	9	C_3HClF_4	148,49	24,5
3-brompentafluorpropen	9	C_3BrF_5	210,93	26,5
2,2-dichlor-1,1,1-trifluor- ethan	9	$C_2HCl_2F_3$	152,93	27
furan	9	C_4H_4O	68,08	31
1-chlorpropen	9	C_3H_5Cl	76,53	32,1
2-chlorvinyltrifluorsilan	9	$C_2H_2ClF_3Si$	146,57	33
cis-1,1,2,3-tetrafluor- cyklopropan	9	$C_3H_2F_4$	114,04	34
3-brom-1,1,3-tetrafluor- propen	9	C_3HBrF_4	192,94	34
ethanthiol	9	C_2H_6Si	62,13	35
dimethylsulfid	9	C_2H_6S	62,13	36
(chlorfluormethyl)tri- fluormethylsulfid	9	C_2HClF_4S	168,54	37
1-terc.chlorpropan	9	C_3H_5Cl	76,53	37,2
buta-1,3-dien	10	C_4H_6	54,09	-4,6
1,5-dikarbaclostriboran	10	$C_2H_5B_3$	61,49	-3,7
omega-nitrosoperfluorpro- pionnitril	10	$C_3F_4N_2O$	156,04	2
pentafluorpropionaldehyd	10	C_3HF_5O	148,03	2
1,1-difluorbuta-1,3-dien	10	$C_4H_4F_2$	90,07	3,5
methylvinylether	10	C_3H_6O	58,08	5
hexafluorbuta-1,3-dien	10	C_4F_6	162,03	5,8
but-1-in	10	C_4H_6	54,09	7,9

název	počet atomů	molekulový vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
1-deutero-1-butan	10	C_4H_5D	55,1	8
methylencyklopropan	10	C_4H_6	54,09	8,8
buta-1,2-dien	10	C_4H_6	54,09	10,84
2-fluorbuta-1,3-dien	10	C_4H_5F	72,08	11,5
1H-pentafluor-but-1-yn	10	C_4HF_5	144,04	12
pentafluoraceton	10	C_3HF_5O	148,03	13,5
difluoraminoethan	10	$C_2H_5F_2N$	81,07	14,9
tetra-B-fluor-B,B'- -ethendiyl-bis-boran	10	$C_2H_2B_2F_4$	123,65	15
cis-1-fluor-1,3-butadien	10	C_4H_5F	72,08	15,6
trans-1-fluor-1,3-butadien	10	C_4H_5F	72,08	16
ethylamin	10	C_2H_7N	45,08	16,6
dimethylfosfin	10	C_2H_7P	62,05	20
N-methyliminothiotetra- fluorid	10	CH_3F_4NS	137,1	21,8
methylthiopentafluorid	10	CH_3F_5S	142,09	26
but-2-in	10	C_4H_6	54,09	26,97
brompentafluoraceton	10	C_3BrF_5O	226,93	31
bromdimethylboran	10	C_2H_6BBr	120,78	31,75
1-chlor-2,3,3,4-penta- fluorcyklobuten	10	C_4ClF_5	178,49	33
bis-trifluormethaldisulfid	10	$C_2F_6S_2$	202,13	34
(±)(1)1,2-epoxypropan	10	C_3H_6O	58,08	34,23
ethylsilan	11	C_2H_8Si	60,17	-14
1,1,1-trifluorpropan	11	$C_3H_5F_3$	98,07	-13
2-fluorpropan	11	C_3H_7F	62,09	-11
perfluormethoxyacetyl- fluorid	11	$C_3F_6O_2$	182,02	-9,7
ethyltrifluorsilan	11	$C_2H_5F_3Si$	114,14	-4,4
1-fluorpropan	11	C_3H_7F	62,09	-3
2,2-difluorpropan	11	$C_3H_6F_2$	80,08	-0,6
1,1,1,3,3,3-hexafluor- propan	11	$C_3H_2F_6$	152,04	-0,5

název	počet atomů	molekulový vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
perfluorcyklobutanon	11	C_4F_6O	178,03	1
1,1,1,2,2,3-hexafluor-				
propan	11	$C_3H_2F_6$	152,04	1,2
2-chlorheptafluorpropan	11	C_3ClF_7	204,47	2,2
dideuteriodimethylgerman	11	$C_2H_6D_2Ge$	106,69	6,5
1,1-difluorpropan	11	$C_3H_5F_2$	80,08	7
ethyltrideuteriogerman	11	$C_2H_5D_3Ge$	107,69	11,3
disilanylmethan	11	CH_8Si_2	76,25	14
1-chlor-1,1,2,2-tetrafluor-				
propan	11	$C_3H_3ClF_4$	150,5	19,93
trifluorosilyldimethylamin	11	$C_2H_6F_3NSi$	129,16	21
ethylidenmethylamin	11	C_3H_7N	57,1	27,5
didilanylmethan	11	CH_3Si_2	76,25	28
divinylether	11	C_4H_6O	70,09	28
1,1,1,3-tetrafluorpropan	11	$C_3H_4F_4$	116,06	29,4
1-sila-3-germapropan	11	CH_8GeSi	120,75	30
2-chlor-1,1,1-trifluor-				
propan	11	$C_3H_4ClF_3$	132,51	30
2-methylbut-1-en-3-in	11	C_5H_6	66,1	32
bis-trifluorsilyldichlor-				
methan	11	$CCl_2F_6Si_2$	253,08	34
1,2-dichlorhexafluor-				
propan	11	$C_3Cl_2F_6$	220,93	34,8
2-chlorpropan	11	C_3H_7Cl	78,54	34,8
ethylvinylether	11	C_2H_8O	72,11	35
3-methylenoxetan	11	C_4H_6O	70,09	35
2-chlor-2-fluorpropan	11	C_3H_6ClF	86,53	35,2
bis-trifluorsilylmethan	11	$CH_2F_6Si_2$	184,19	35,5
chlordimethylsilan	11	C_2H_7ClSi	94,62	35,7
1,3-dichlorhexafluorpropan	11	$C_3Cl_2F_6$	220,93	36,1
bis-trifluorsilylchlor-				
methan	11	$CHClF_6Si_2$	218,63	37
heptafluor-1-nitrosopropan	12	C_3F_7NO	199,03	-9,5

název	počet atomů	molekulový vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
1,1,2,2,3-pentafluor-3- -trifluormethylcyklo- propan	12	C_4F_8	200,03	-9
2-methylpropen	12	C_4H_8	56,11	-6,9
oktafluorcyklobutan	12	C_4F_8	200,03	-6,42
but-1-en	12	C_4H_8	56,11	-6,3
1,1,2,2-tetrafluor-2- -trifluormethoxyethan	12	C_3HF_7O	186,03	-2
cis-oktafluorbuten-(2)- -methylcyklopropan	12	C_4H_8	56,11	0,7
but-2-terc.en	12	C_4H_8	56,11	0,88
buten-(2)	12	C_4H_8	56,11	1
heptafluorbutyronitril	12	C_4F_7N	195,04	1
oktafluor-but-2-en	12	C_4F_8	200,03	1,2
1,1-difluor-but-1-en	12	$C_4H_6F_2$	92,09	3,71
but-2-en	12	C_4H_8	56,11	3,72
oktafluor-but-1-en	12	C_4F_8	200,03	4,8
1,1,1,4,4,4-hexafluor- -2-buten	12	$C_4H_2F_6$	164,05	5,4
trifluormethylethylether	12	$C_3H_5F_3O$	114,07	5,5
2H,3H-hexafluor-but-2-en	12	$C_4H_2F_6$	164,05	6
3,3,3-trifluor-2-methyl- propen	12	$C_4H_5F_3$	110,08	6
ethylmethylether	12	C_3H_8O	60,1	6,6
2H-heptafluorbuten-(1)	12	C_4HF_7	182,04	10
cyklobutan	12	C_4H_8	56,11	12
pentafluor-2-methylpropen	12	$C_4H_3F_5$	146,06	12,8
methylvinylsilan	12	C_3H_8Si	72,18	13,7
1,1,1-trifluor-but-2-en	12	$C_4H_5F_3$	110,08	20
allyltrifluorsilan	12	$C_3H_5F_3Si$	126,15	21
1,1,2-trifluor-2-trifluor- methylcyklopropan	12	$C_4H_2F_6$	164,05	21,5

název	počet atomů	molekulový vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
1,1,2-trifluor-1-chlor-2-				
-trifluormethoxyethan	12	C_3HClF_6O	202,48	23
heptafluorpropan-1-thiol	12	C_3HF_7S	202,9	23,7
(2-brom-1,1,2,2-tetra- fluorethyl)trifluor-				
methylether	12	C_3BrF_7O	264,93	24
cyklopropylsilan	12	C_3H_8Si	72,18	26,8
3,3-difluor-2-methylpropen	12	$C_4H_6F_2$	92,09	28,1
1,1,2,2-tetrafluorethyldi- fluormethylether	12	$C_3H_2F_6O$	168,04	28,5
2,2,2-trifluorethyldifluor- methylether	12	$C_3H_3F_5O$	150,05	29
1,1,1-trifluor-2-methoxy- ethan	12	$C_3H_5F_3O$	114,07	31
2-chlorheptafluor-but-				
-2-en	12	C_4ClF_7	216,49	32,2
pentafluornitroaceton	12	$C_3F_5NO_3$	193,03	32,6
2H,3H-hexafluor-but-2-en	12	$C_4H_2F_6$	164,05	33,2
2-chlor-3H-hexafluor- -but-2-en	12	C_4HClF_6	198,5	34,4
tetra-B-fluor-B,B'-ethan-				
diyl-bis-boran	12	$C_2H_4B_2F_4$	125,67	35
ethyltrifluormethylsulfid	12	$C_3H_5F_3S$	130,13	35
methyl-(1,1,2,2-tetrafluor- ethyl)ether	12	$C_3H_4F_4O$	132,06	36,5
(chlordifluormethyl)-(2,2,2- -trifluorethyl)ether	12	$C_3H_2ClF_5O$	184,49	37
1,1,2-trifluor-1,2-di- chlor-2-trifluormethoxy- ethan	12	$C_3Cl_2F_6O$	236,93	37
1-nitroso-2-trifluor- methoxytetrafluorethan	13	$C_3F_7NO_2$	215,03	-10
nonafluor-2-azabutan	13	C_3F_9N	221,03	-3,8

název	počet atomů	molekulový vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
trimethylamin	13	C_3H_9N	59,11	3,5
3,3-dimethylcyklopropen	13	C_5H_8	68,12	18
penta-1,4-dien	13	C_5H_8	68,12	24
3-methylbut-1-in	13	C_5H_8	68,12	26
3-methylcyklobuten	13	C_5H_8	68,12	27,5
trifluormethanazo-2,2,2-				
-trifluorethan	13	$C_3H_2F_6N_2$	180,05	28
2-methylbuta-1,3-dien	13	C_5H_8	68,12	30
alfa-nitrosoperfluoriso-				
butyronitril	13	$C_4F_6N_2O$	206,05	31
isopropylamin	13	C_3H_9N	59,11	31,7
2-methoxyperfluorpropen	13	$C_4H_3F_5O$	162,06	32
dimethylethynylsilan	13	C_4H_8Si	84,19	32
1,1,2,2-tetradeuterospiro-				
pentan	13	$C_5H_4D_4$	72,14	33
dimethoxysilan	13	$C_2H_8O_2Si$	92,17	33,5
isopropenylmethylether	13	C_4H_8O	72,11	34
terc.butylsilan	13	$C_4H_{12}Si$	88,22	34,4
spiropentan	13	C_5H_8	68,12	35
3,4,4-trifluorisopren	13	$C_5H_5F_3$	122,09	35
1-methylcyklobuten	13	C_5H_8	68,12	37
2-methylpropán	14	C_4H_{10}	58,12	-13,3
dekafluorbutan	14	C_4F_{10}	238,03	-1,7
1-deuteriobutan	14	C_4H_9D	59,13	-0,5
butan	14	C_4H_{10}		-0,5
perfluorethoxyacetyl-				
fluorid	14	$C_4F_8O_2$	232,3	0
trimethylsilan	14	$C_3H_{10}Si$	74,2	6,7
trifluormethylpentafluor-				
-2-ixapropylketon	14	$C_4F_8O_2$	232,03	8
2-fluor-2-methylpropan	14	C_4H_9F	76,11	11
pentafluorethyltetrafluor-				
ethylidenamin	14	C_4F_9N	233,04	12,8

název	počet atomů	molekulový vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
2-trifluormethylpropan	14	$C_4H_7F_3$	112,09	13
perfluor-2-azapenten-(2)	14	C_4F_9N	233,04	13,2
fluortrimethylsilan	14	C_3H_9FSi	92,19	16
1,1,1-trifluorbutan	14	$C_4H_7F_3$	112,09	16,74
dimethylvinylboran	14	C_4H_9B	67,93	17,1
tris-(trifluormethyl)- germaniumfluorid	14	$C_3F_{10}Ge$	298,61	19,1
fluortrimethylsilan	14	C_3H_9FSi	92,19	20
propylsilan	14	$C_3H_{10}Si$	74,2	21,3
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2- -methylpropan	14	$C_4H_4F_6$	166,07	21,5
2-fluorbutan	14	C_4H_9FF	76,11	24
1,1,1,4,4,4-hexafluor- butan	14	$C_4H_4F_6$	166,07	24,5
methoxydimethylboran	14	C_3H_9BO	71,91	24,6
trifluorpropylsilan	14	$C_3H_7F_3Si$	128,17	25
deuteriotrimethylgerman	14	C_3H_9DGe	119,71	26
trimethylgerman	14	$C_3H_{10}Ge$	118,7	26
trimethylhydroxylamin	14	C_3H_9NO	75,11	30
2,2-difluorbutan	14	$C_4H_8F_2$	94,1	30,92
1-fluorbutan	14	C_4H_9F	76,11	31
tris-(trifluormethyl)- germaniumchlorid	14	C_3ClF_9Ge	315,06	37
nonafluor-1-nitrosobutan	15	C_4F_9NO	249,04	16
3-methylbut-1-en	15	C_5H_{10}	70,13	20
1,1-dimethylcyklopropan	15	C_5H_{10}	70,13	20
3-methylbut-1-en	15	C_5H_{10}	70,13	20
1,1-dimethylcyklopropan	15	C_5H_{10}	70,13	20,6
dekafluorcyklopentan	15	C_5F_{10}	250,04	22,48
1,1,1,3,3,3-hexafluor-2- -nitroso-2-trifluormethyl-15 propan	15	C_4F_9NO	249,04	24
±-trans-1,2-dimethylcyklo- propan	15	C_5H_{10}	70,13	28,2

název	počet molekulový atomů vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
1,2-dimethylcyklopropan	15 C_5H_{10}	70,13	28,8
pent-1-en	15 C_5H_{10}	70,13	29
1-nitroso-4-monohydrookta- fluorbutan	15 C_4HF_8NO	231,05	30
(bis-trifluormethylamid)- kyseliny trifluoroctová	15 C_4F_9NO	294,04	30
isopropylmethylether	15 $C_4H_{10}O$	74,12	30,77
2-methylbut-1-en	15 C_5H_{10}	70,13	30,95
perfluorpropylmethylether	15 $C_4H_3F_7O$	200,06	34
diethylether	15 $C_4H_{10}O$	74,12	34,6
ethylcyklopropan	15 C_5H_{10}	70,13	35,8
methylcyklobutan	15 C_5H_{10}	70,13	36
pent-2-en	15 C_5H_{10}	70,13	36,15
pent-2-en	15 C_5H_{10}	70,13	36,55
cis-1,2-dimethylcyklo- propan	15 C_5H_{10}	70,13	37,03
2-methyl-but-2-en	15 C_5H_{10}	70,13	37,2
beta-nitrosononafluor- diethylether	16 $C_4F_9NO_2$	265,04	15
ethylester kyseliny dusité	16 $C_2H_5NO_2$	75,07	17,4
perfluordiethylamin	16 $C_4F_{11}N$	271,03	23,9
perfluor-2-azapentan nitril kyseliny 4-methyl-	16 $C_4F_{11}N$	271,03	24,3
pent-4-enkarboxylové	16 C_6H_9N	95,14	30
butyldifluorboran	16 $C_4H_9BF_2$	105,92	35
ethyldimethylamin	16 $C_4H_{11}N$	73,14	36,4
3,3-dimethylbut-1-in	16 C_6H_{10}	82,15	37
2,2-dimethylpropan	17 C_5H_{12}	72,15	0,95
(-)(S)-1-fluor-2-methyl- butan	17 $C_5H_{11}F$	90,14	14,1

název	počet atomů	molekulový vzorec	molekulová hmotnost	teplota varu
(-)(R)-2-chlorpentain	17	$C_5H_{11}Cl$	106,59	24,7
tetramethylstannan	17	$C_4H_{12}Sn$	178,83	26
2-methylbutan	17	C_5H_{12}	72,15	27,85
nonafluor-2-trifluormethyl- butan	17	C_4F_{12}	288,04	30,12
tetrakis(trifluormethyl)- german	17	$C_4F_{12}Ge$	384,61	31,7
pentan	17	C_5H_{12}	72,15	36

Příklad 50

Ve výhodném provedení může být dispergovaná fáze tvořena jakoukoliv chemickou látkou, jejíž teplota varu je za běžných tlakových podmínek nižší než teplota těla organismu, jemuž má být prostředek podán a který pak má být vyšetřen pomocí ultrazvuku. V příkladu 45 je rozebráno, jak je možno volit vhodné chemické látky pro dispergovanou fázi na bázi teplotního rozmezí, získaného v závislosti na teplotě varu zvolené chemické látky a na parametrech způsobu výroby.

Teplota varu pentanu (dodekahydropentanu) a perfluoropentanu (dodekafluoropentanu) je 36 až 37 °C v prvním případě a 28 až 28 °C ve druhém případě. Jde o velmi výhodné teplotní rozmezí pro chemické látky, které se při této teplotě mohou nacházet v dispergované fázi. Chemické látky s obsahem 5 atomů uhlíku a různého počtu atomů vodíku a fluoru budou mít teploty tání v rozmezí 28 a 37 °C a budou vytvářet vhodnou dispergovanou fázi. Dále uvedený seznam vhodných chemických látek obsahuje některé chemické látky s obsahem 5 atomů uhlíku a různým počtem atomů vodíku a fluoru, jde tedy o látky, které je všechny možno vyjádřit obecným vzorcem $C_5H_XF_Y$:

5,5-difluor-1,3-cyklopentadien, 1-fluor-3-methylencyklobutan, 2H-fluorinium, fluormethylencyklobutan, cyklobutylfluormethylen, 2-fluor-2,4-cyklopentadien-1-yl, 2H-fluoriniový ion (-1), (deloc-2,3,4,5,6)-2H-fluorinium, 6-fluoriniabicyklo(3.1.0)hexan, 6-fluoriniabicyklo(3.1.0)-hex-2-en, vnitřní sůl ve formě hydroxidu, 1,3-pentadien-1-yl-5-ylidenfluor (2+), komplex 1,3-pentadienu a fluoru, fluoranium, 4-fluorcyklopentin, 3-(trifluormethyl)cyklobuten, 1,1,2,2,3,3-hexafluorcyklopentan, fluortricyklo(1.1.1.01,3)-pentan, ion (1-), fluorspiro(2,2-pentan- ion (-1), fluortricyklo(1.1.1.01,3)pentan, 1,2-difluortranscyklopentan, 1,1-difluor-3-methylencyklobutan, 2-fluor-1,3-cyklopentadien, 1-fluor-1,3-cyklopentadien, 1,3-difluor-bicyklo(1.1.1)pentan, 1,2,3,4,5-pentafluor-1,3-cyklopentadien ve formě dimeru, 1,2,3,4-tetrafluor-1,3-cyklopentadien, 1,2,3,4,5-pentafluor-1,3-cyklopentadien, 1,2,3,3,4,5-hexafluorcyklopenten, 1,1,2,2,3-pentafluor-3-(trifluormethyl)cyklobutan, 3,3,4,4-tetrafluor-1-methylcyklobuten, 1-fluor-1-methylcyklobutan, 2,2,3,3-tetrafluorbicyklo(2.1.0)pentan, 3,3-difluorcyklopenten, 5-fluor-1,3-cyklopentadien, 2-(difluormethylen)-1,1,3,3-tetrafluorcyklobutan, 1,1,2,2,4,4-hexafluorspiro(2.2)pentan, 1-fluor-bicyklo-(1,1,1)pentan, 4,4-difluorcyklopenten, (difluormethylen)cyklobutan, 1,1-difluor-2-methylencyklobutan, 1,1-difluorspiro(2.2)pentan, 1,1,3,3-tetrafluor-2-methylencyklobutan, 2-(difluormethylen)-1,1-difluorcyklobutan, 1,1,4,4-tetrafluorspiro(2.2)pentan, 1,1,bis(trifluormethyl)cyklopropan, 1,1,2,2-tetrafluorspiro(2.2)pentan, (trifluormethyl)tricyklo(1.1.0.02.4)-butan, 1,4-difluorspiro(2.2)pentan, 1,2-difluorspiro(2.2)-pentan, fluorspiro(2.2)pentan, 1-(trifluormethyl)bicyklo(1.1.1)butan, 1,2-difluorciscyklopentan, (1,1,2-trifluorethyl)cyklopropan, (1,1-difluorethyl)cyklopropan, (1,2,2-trifluorethyl)cyklopropan, (2,2-difluorethyl)cyklopropan, (2-fluorethyl)cyklopropan, 1-fluor-2,2-dimethylcyklopropan,

1-fluor-2,3-dimethylcis-cyklopropan, (trifluormethyl)-
cyklobutan, trimethylfluoriranium, 1-fluorcyklopentilium,
1,1-difluor-2-methyl-2-(trifluormethyl)cyklopropan,
1-fluor-2,3-dimethyl-(1-alfa,2alfa,3alfa)cyklopropan,
1-fluor-2,3-dimethyl-(1alfa,2beta,3beta)cyklopropan,
1-ethyl-2-fluorcyklopropan, 1-ethyl-2-fluor-transcyklopropan,
1-fluor-2,3-dimethyl-(1alfa,2alfa,3beta)cyklopropan,
1,1,2-trifluor-2-(trifluormethyl)cyklobutan, 1-(difluor-
methyl)-1-fluor-2-methyl-trans-cyklopropan, 1-(difluor-
methyl)-1-fluor-2-methyl-ciscyklopropan, 1,1,2,2,3-penta-
fluor-3-methylcyklobutan, 1,1,2,3-tetrafluor-2-trifluor-
methyl)cyklobutan, (2-fluorethenyl)cyklopropan, (1-fluor-
ethenyl)cyklopropan, 5,5-difluorbicyklo(2.1.0)pentan,
1,4,4-trifluor-3-methylencyklobuten, 2-ethinyl-1-difluor-
cyklopropan ve formě homopolymeru, 3-(difluormethylen)-
-1,1-difluorcyklobutan, 1,1,2-trifluor-2-(trifluorvinyl)-
cyklopropan, 1-fluorcyklopenten, 2-ethyl-1,1-difluorcyk-
lopropan, 3,3-difluor-1-(pentafluorethyl)cyklopropan,
1-methyl-2-(trifluormethyl)ciscyklopropan, 1-methyl-2-
-(trifluormethyl)transcyklopropan, 1-methylen-2-(trifluor-
methyl)cyklopropan, 1,1,2,2,3,3,4,5-oktafluorcyklopentan,
1-(difluormethyl)-1-fluor-2-methyl-ciscyklopropan, 1-(difluor-
methyl)-1-fluor-2-methyl-transcyklopropan, 1,1,2,2,3,3,4-
oktafluorcyklopentan, dimer 1,2,4,5,5-pentafluor-1,3-cyklo-
pentadienu, dimer 1,2,3,5,5-pentafluor-1,3-cyklopentadienu,
1,2,3,5,5-pentafluor-1,3-cyklopentadien, 1,2,4,5,5-pentafluor-
cyklopentadien, stereoisomer 1,2,3,4,5-pentafluorcyklopentanu,
stereoisomer 1,1,2,3,4,5-hexafluorcyklopentanu, 3-fluor-1-
-methylcyklobuten, 1,4,5,5-tetrafluorcyklopenten, 3,3,4,4-
-tetrafluorcyklopenten, 3,3,4,4,5-pentafluorcyklopenten,
1,4,4,5,5-pentafluorcyklopenten, 1,3,3,4,4,5-hexafluorcyklo-
penten, (2,2,2-trifluorethyl)cyklopropan, 1,1,2,3,3,4,5-
-heptafluorcyklopentan, 2,3,3-trifluor-1-(trifluormethyl)-
cyklobuten, 1,2,3,3,4,5,5-heptafluorcyklopenten, 1,2,3,3,4,4,5-
-heptafluorcyklopenten, 3,3,4,4-tetrafluor-1-(trifluormethyl)-

cyklobuten, 1,3,3,4,4,5,5-heptafluorcyklopenten, 2-fluor-
-1,1-dimethylcyklopropan, 1,1,2,2,3,4,5-heptafluorcyklo-
pentan, 1,1,2,2-tetrafluor-3-(trifluormethyl)cyklobutan,
fluorcyklopentan, 1,2,3,3,4,5-hexafluortranscyklopenten,
1,1-difluorcyklopentan, stereoisomer 1,1,2,3,3,4,5-heptafluor-
cyklopentanu, stereoisomer 1,1,2,3,3,4,5-heptafluorcyklo-
pentanu, cis,cis-1,1,2,3,3,4,5-heptafluorcyklopentan,
1,3,3,4,5,5-hexafluorcyklopenten, cis-1,2,3,3,4,5-hexa-
fluorcyklopenten, stereoisomer 1,1,2,3,4,5-hexafluorcyk-
lopentanu, (2-alfa,3-alfa,4-beta,5-alfa)-1,1,2,3,4,5-hexa-
fluorcyklopentan, stereoisomer 1,1,2,3,4,5-hexafluorcyklo-
pentanu, 1,3,4,4,5,5-hexafluorcyklopenten, 3,3,4,4,5,5-
-hexafluorcyklopenten, 1,2,3,4,5-pentafluorcyklopenten,
1,3,4,5,5-pentafluorcyklopenten, 1,1,2,2,3,3,4,5-oktafluor-
cyklopentan, 1,1,2,2,3,4,4,5-oktafluorcyklopentan, 1,1,2,3,
4,5-hexafluorcyklopentan, 2-ethenyl 1,1-difluorcyklopropan,
1,1-difluor-2,3-dimethyl-transcyklopropan, 1,1-difluor-2,3-
-dimethyl-ciscyklopropan, 1,1,2,2-tetrafluor-3-methylen-
cyklobutan, 1,1,2,2,3,4-hexafluor-3-(trifluormethyl)-cyklo-
butan, nonafluorcyklopentan, 1,1,2,2-tetrafluor-3-methyl-
cyklobutan, 1,2-bis(trifluormethyl)cyklopropan, 1,3,3,4,4-
-pentafluor-2-methylcyklobuten, 1,1-difluor-2,3-dimethyl-
cyklopropan, 1-methyl-1-(trifluormethyl)cyklopropan, 1,1-
-difluor-2,2-dimethylcyklopropan, 1,3,4,4,4-pentafluor-3-
(trifluormethyl)-1-butin, 1,1,2,3,4,5,5,5-oktafluor-1,3-
-pentadien, 1,2,3,3,4-pentafluor-4-(trifluormethyl)cyklo-
buten, 1,1,2,3,4,5,5,5-oktafluor-1,3-pentadien, oktafluor-
spiro(2,2)pentan, oktafluorpentadien, 1,1,4,4,4-pentafluor-
-3-(trifluormethyl)-1,2-butadien, 1,1,3,4,4,5,5,5-oktafluor-
-1,2-pentadien, pentafluor-(trifluorvinyl)cyklopropan,
1,1,2,3,4,5,5,5-oktafluor-1,3-pentadien, 1,1,2,3,3,4,5,5-
-oktafluor-1,4-pentadien, 3,3-difluor-1,2-bis(trifluormethyl)-
cyklopropan, oktafluorcyklopenten, 1,1,2,4,4-pentafluor-
-3-(trifluormethyl)-1,3-butadien, 1,3,3,4,4-pentafluor-2-

-(trifluormethyl)cyklobuten, 1,1,1,4,4,5,5,5-oktafluor-
-2-pentin, 1,1,1,2,3,4,4,5,5,5-dekafluor-2-penten,
1,1,3,3,4,4,4-heptafluor-2-(trifluormethyl)-1-buten,
1,1,2,3-tetrafluor-2,3-bis(trifluormethyl)ciscyklopropan,
1,1,2,3-tetrafluor-2,3-bis(trifluormethyl)transcyklopropan,
1,1,1,2,3,4,4,5,5,5-dekafluor-2-penten, pentafluor(penta-
fluorethyl)cyklopropan, 1,1,2,3-tetrafluor-2,3-bis(tri-
fluormethyl)cyklopropan, 1,1,2,2-tetrafluor-3,3-bis(tri-
fluormethyl)cyklopropan, dekafluorcyklopentan ve formě ion-
tového radikálu (-1), 1,1,1,2,3,4,4,5,5,5-dekafluor-2-penten,
1,1,1,2,4,4,4-heptafluor-3-(trifluormethyl)-2-buten,
1,2,2,3,3,4,4,5,5,5-dekafluorpentyliden, 1,1,2,3,4,4,4-hepta-
fluor-3-(trifluormethyl)-1-buten, dekafluorpenten, hepta-
fluor(trifluormethyl)cyklobutan, 1,1,2,3,3,4,4,5,5,5-deka-
fluor-1-penten, dekafluorcyklopentan, 2,3,4,4-tetrafluor-
-2-cyklobuten-1-on, tetrafluorfuran, tetrakis(trifluormethyl)-
silan, trifluor(nonafluorbutyl)silan, 1,1,1,2,2,4,5,5,5-
-nonafluorpentan, 1,1,1,2,2,3,5,5,5-nonafluorpentan,
1,1,1,2,2,3,3,4,5-nonafluorpentan, 1,1,1,2,3,3,5,5,5-nona-
fluorpentan, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-methyl-2-(trifluormethyl)-
propan, 1,1,1,2,4,4-hexafluor-2-(trifluormethyl)butan,
1,1,2,2,3,3,4,4,4,5-nonafluorpentan, 1,1,1,4,4,4-hexafluor-
-2-(trifluormethyl)butan, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2,2-dimethyl-
propan, 1,1,3,3,5,5-hexafluorpentan, 1,1,1,2,3,3-hexafluor-
-2-methylbutan, hexafluorpentan, 1,2,3,3,4,5-hexafluor-
pentan, 2-(difluormethyl)-1,1,1,2-tetrafluorbutan, 1,1,1-
-trifluor-2-(trifluormethyl)-butan, 4,4,4-trifluor-3-(tri-
fluormethyl)butan-1 (^{13}C), 1,1,1,5,5,5-hexafluorpentan,
1,1,1,2,3,3-hexafluorpentan, 2,2,3-trifluorpentan, 2,2,4-
-trifluorpentan, 1,1,1-trifluor-2-methylbutan, 1,2,2-tri-
fluor-3-methylbutan, 1,3,3-trifluor-2-methylbutan, 2,2,3-
-trifluor-3-methylbutan, 1,1,1-trifluor-2-methylbutan,
1,1,2-trifluor-3-methylbutan, 1,1,2-trifluorpentan, 1,1,1-
-trifluor-2,2-dimethylpropan, 1,1,1-trifluorpentan,

1,1,1-trifluor-3-methylbutan, (nonafluorbutyl)silan, dimethylbis(trifluormethyl)silan, (difluormethyl)(fluormethyl)-methyl(trifluormethyl)silan, bis(difluormethyl)bis(fluormethyl)silan, (3,3,3-trifluor-2-(trifluormethyl)propyl)silan, trimethyl(trifluormethyl)silan, trifluor(1-methylpropyl)silan, (difluormethyl)(fluormethyl)dimechylsilan, tris(fluormethyl)methylsilan, (1,1-dimethylethyl)trifluorsilan, trifluor(2-methylpropyl)silan, methyl-(3,3,3-trifluorpropyl)silan, a butyltrifluorsilan.

Příklad 51

Ve výhodném provedení může být dispergovaná fáze tvořena jakoukoliv chemickou látkou, která má za běžných tlakových podmínek teplotu varu nižší než teplota těla organismu, kterému má být prostředek podán a který pak má být vyšetřen pomocí ultrazvuku. V příkladu 45 je popsána možnost volby této chemické látky na základě teplotního rozmezí, získaného na bazi teploty varu chemické látky a parametrů způsobu výroby.

Fluorované uhlovodíky jsou zvláště vhodnými chemickými látkami pro toto použití vzhledem ke své nízké toxicitě, dobré emulgovatelnosti a nízké rozpustnosti ve vodě. Na základě uvedených vlastností vytvářejí uvedené látky přetrvávající mikrobublínky. Dále budou uvedeny zvláště vhodné fluorované uhlovodíky pro toto použití.

1,2,2-tris(trifluormethyl)propan, 2,2-bis(trifluormethyl)propan, 2-methyl-2-trifluormethylpropan, tetrakis(trifluormethyl)silan, methyltris(trifluormethyl)silan, bis(trifluormethyl)dimechylsilan, trifluormethyltrimethylsilan, 1,1-bis(trifluormethyl)-2,2,3,3-tetrafluorcyklopropan, 1,1-bis(trifluormethyl)cyklopropan, 1,1-bis(trifluormethyl)-2,2-difluorcyklopropan, 1,1-dimethyl(2,2,3,3)-tetrafluor-

cyklopropan, 2,2-difluor-1-methyl-1-trifluormethylcyklopropan, 1,2-bis(difluormethyl)-1,2,3,3-tetrafluorcyklopropan (cis i trans), 1,2-bis(trifluormethyl)-1,2-difluorcyklopropan (cis i trans), 1,2-bis(trifluormethyl)-3,3-difluorcyklopropan, 1,2-bis(trifluormethyl)cyklopropan (cis i trans), 1,1,2,2,4,4,5,5-oktafluorspiro-(2,2)pentan, 1,1,2,2-tetrafluorspiro(2,2)pentan, 1,1,4,4-tetrafluorspiro(2,2)pentan, 1,1,5,5-tetrafluorspiro(2,2)pentan, 3,3,4,5-tetrafluorfuran, tris(trifluormethyl)fosfin, 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5-dekafluorcyklopentan, 1,2,2,3,4,4,5,5-oktafluorbicyklo(1.1.1)pentan, 2,2,4,4,5,5-hexafluorbicyklo(1.1.1)pentan, 1,2,2,3,4,4-hexafluorbicyklo(1.1.1)pentan, 1,2,2,3-tetrafluorbicyklo(1.1.1)pentan, 2,2,3,3-tetrafluorbicyklo(1.1.1)pentan, 1,2,2,3,3,4,4-pentafluor-1-trifluormethylcyklobutan, 2,2,3,4,4-pentafluor-1-trifluormethylbicyklo(1.1.0)butan, 2,2,4,4-tetrafluor-1-trifluormethylbicyklo(1.1.0)butan, a bicyklo(2.1.0)pentan.

Příklad 52

Následující emulze byly vytvořeny a podrobeny zkouškám způsobem podle příkladu 18.

Všechny roztoky byly připraveny jako 2% roztoky ve fyziologickém roztoku chloridu sodného. 0,1 ml každé chemické látky bylo důkladně promícháno s 5 ml fyziologického roztoku 25 průchody třicestným kohoutem. Pak byl okamžitě 1 ml této směsi vstříknut pomocí injekční stříkačky přes filtr s průměrem ok 1,2 mikrometru do míchané vodní lázně s obsahem 1000 ml vody s teplotou 37 °C. Pak byl výsledný zpětný odraz zaznamenáván ultrazvukovým zařízením (Hewlett-Packard 77020A) při 5,0 MHz.

chemická látka	teplota varu °C	tlak par kPa	mol. hmot.	poměr persis- tence	poměr intensity
fyziologický roztok + vzduch				1	0,0
nonan	151	1,33 20 °C	128,3	9	0,5
1,2-dichlorethan	83	10,6 25 °C	98,9	6	0,25
halothan	50	40,0 25 °C	197,4	6	0,25
perfluorodekalin	141	0,88 25 °C	462,1	9	2,0
dodekafluorpentán	29	86,0 25 °C	288,1	24	5,0

Je zřejmé, že chemická látka s nejnižší teplotou varu a nejvyšším tlakem par, dodekafluorpentán, vyvolávala nejvyšší zpětný odraz a tím i největší kontrast, který také měl nejdelší trvání a pomalu vymizel v průběhu 4 až 5 minut. Sloučeniny s vyšší teplotou varu a nižším tlakem par, nonan a perfluorodekalin sice vyvolaly určitý méně výrazný odraz, tento odraz však rychle vymizel v průběhu 1,5 minuty, přičemž perfluorodekalin vyvolal vyšší odraz než nonan. Ethanové deriváty dichlorethan a halothan rovněž vyvolaly malý odraz, který však vymizel v průběhu 1 minuty. Při použití fyziologického roztoku chloridu sodného se vzduchem došlo k nejménší míře odrazu, který přetrvával pouze 5 až 10 sekund.

V případě, že se přetrvávání účinku směsi fyziologického roztoku se vzduchem považuje za hodnotu 1, bude účinek dodekafluorpentanu 24x větší. V případě, že se intenzita

zpětného odrazu hodnotí podle stupnice 0 až 5, pak je nutné přiřadit směsi fyziologického roztoku se vzduchem 0 a dodekafluorpentanu hodnotu 5, přičemž odpovídající hodnoty pro nonan, 1,2-dichlorethan, haloethan a perfluordekalin budou 0,5, 0,25, 0,25 a 2,0.

Příklad 53

Předmětem další zkoušky bylo vyhodnotit po nitrožilním podání emulze podle vynálezu kontrast, vzniklý při vyšetření ultrazvukem. Použiti byli bílí králíci (New Zealand) se syndromem převzdušněných plic s nemožností jejich kolapsu (syndrom HNCL). Syndrom HNCL byl vyvolán řadou emulzí s fluorovanými uhlovodíky včetně prostředku Fluosol^R, který byl ve formě 25% roztoku podáván nitrožilně, účinná látka je doporučena pro tyto zkoušky F.D.A. a byla popsána v japonském patentovém spisu č. JP 1 609 986. Dále je možno použít emulze s obsahem perfluoroktylbromidu (US 4 987 154), nebo také další emulze s obsahem fluorovaných uhlovodíků, tak jak byly popsány v patentových spisech č. EP 231 091, JP 63060943, US 4 859 363, US 5 171 755, a JP 21196730. Mechanismus vzniku syndromu HNCL, jeho potenciální reversibilita ani klinický význam nejsou známy. Syndrom je charakterizován plicemi se zvětšeným celkovým objemem a sníženou hustotou, plíce ani po vyjmutí nekolabují a obsahují prokazatelná množství podaného fluorovaného uhlovodíku ve tkáni. V publikaci objevitele tohoto syndromu, Clark L.C., a další, Biomat., Art. Cells and Immob. Biotech., 20, 1085 - 1099, 1992 se uvádí, že "v případě, že syndrom HNCL vzniká u jiných druhů, například u člověka, je možno považovat za bezpečné pouze fluorované uhlovodíky s teplotou varu nad 150 °C".

Pokus byl prováděn tím způsobem, že čtyřem skupinám bílých králíčích samců (tři králíci ve skupině) byla nitrožilně podána emulze z příkladu 44 v dávce 0,2 nebo 1,0 ml/kg.

Jako účinná látka byl podán Fluosol (Alpha Therapeutic Corp.) v celkové dávce 24 ml/kg nebo fyziologický roztok ve stejné dávce. Dávky byly zvoleny v závislosti na dávkách, při nichž je možno vyvolat kontrast při vyšetření ultrazvukem. U králíků byla sledována hmotnost a spotřeba krmiva a ihned po vyšetření byl zaznamenán jejich stav. 24 hodin po pokusu byli králíci usmrceni, plíce byly vyjmuty, zváženy, byl stanoven jejich objem a stupeň naplnění plynem, mimoto byla plynovou chromatografií s analyzátozem stanovena přítomnost perfluorovaných uhlovodíků ve tkáni.

Plíce králíků, jimž byl podán fyziologický roztok nebo emulze z příkladu 44, byly normální a po vyjmutí z dutiny hrudní zkolabovaly. Plíce králíků, jimž byl podán Fluosol, byly v různé míře naplněny plynem.

Nebylo možno pozorovat žádné změny, způsobené pokusem mezi skupinami, pokud jde o hmotnost plic a o poměr této hmotnosti k celkové tělesné hmotnosti. Objem plic, poměr objemu plic k tělesnému objemu a hustota plic u králíků, jimž byla podána emulze z příkladu 44, byly nezměněny ve srovnání s kontrolami. Po podání Fluosolu však došlo ke 175% zvýšení objemu plic, 185% zvýšení poměru hmotnosti plic k hmotnosti celého těla a ke 45% snížení hustoty plic ve srovnání s kontrolami, přičemž všechny tyto změny byly statisticky vysoce významné ($p=0,001$).

V průběhu vyšetření nebylo možno prokázat přítomnost dodekafluorpentanu u žádného ze zvířat, jimž byla podána emulze z příkladu 44. Fluosol vytváří při analýze plynovou chromatografií čtyři hlavní vrcholy a jeden menší. Všech pět vrcholů bylo prokázáno ve vzorcích tkáně zvířat, jimž byl podán Fluosol.

Za podmínek, při nichž byl pokus prováděn, nemělo jediné podání emulze z příkladu 44 v dávkách, schopných zajistit výjimečně dobrý kontrast při vyšetření ultrazvukem žádný vliv na hmotnost, hustotu nebo provzdušnění plic, ani nebylo možno prokázat zjistitelné množství dodekafluorpentanu v plicní tkáni, takže je možno uzavřít, že v případě podání uvedené emulze nedošlo ke vzniku syndromu HNCL u králíků.

Na druhé straně dříve známé emulze vyvolávaly uvedený syndrom v dávkách, potřebných pro vyvolání kontrastu při vyšetření ultrazvukem. Skutečnost, že emulze fluorovaných uhlovodíků s teplotou varu 29 °C podle vynálezu uvedený syndrom nevyvolávaly.

Příklad 54

Farmakokinetické zkoušky byly prováděny na malých stavčích psech, jimž byla podána nitrožilně jediná dávka emulze z příkladu 44 v průběhu 5 až 8 sekund, celková dávka byla 0,05, 0,10 nebo 0,15 ml/kg. Pak byly v různých časových úsecích odebírány vzorky krve a množství dodekafluorpentanu bylo stanoveno plynovou chromatografií. Bylo užito 24 psů, 12 samců a 12 samic ve třech skupinách podle velikosti dávky.

Údaje byly statisticky zpracovány a nebylo možno pozorovat žádný statisticky významný rozdíl mezi samci a samicemi žádné z použitých dávek.

Fáze distribuce trvala 0,9 až 1,3 minut. Vylučovací fáze trvala 30 až 48 minut. Doba $t_{\max}$ (doba do dosažení maximální koncentrace) se měnila v rozmezí 5,1 až 6,6 minut. Tyto doby vylučování byly srovnávány s časovými údaji pro emulze známých fluorovaných uhlovodíků, které je však nutno měřit v měsících (podle svrchu uvedené publikace). Je zcela zřejmé, že výhodné jsou látky, které organismus opustí do několika hodin.

Příklad 55

Byly vytvořeny emulze dodekafluorpentanu s teplotou varu 28 až 29 °C, směsi dodekafluorpentanu a dekafluorbutanu s teplotou varu 20,0 °C a perfluorcyklopentanu s teplotou varu 22,5 °C a pak byly emulze podrobeny zkouškám na odraz ultrazvuku. Emulze obsahovaly jako smáčedlo Fluorad 170C a byly vytvořeny ve vodní lázni zpracováním ultrazvukem. Pak bylo přeneseno 0,2 ml každé emulze do 1000 ml vody s teplotou 37 °C přes filtr s průměrem ok 1,2 mikrometrů a kontrast byl měřen způsobem podle příkladu 1. Emulze s obsahem dodekafluorpentanu vytvořila po podání 58,5 jednotek (pozadí 2,9) šedý kontrast, při použití směsi uhlovodíků došlo ke vzestupu 3,0 až 133,3 za stejných podmínek, nejlepšího výsledku bylo dosaženo při použití perfluorcyklopentanu, v rozmezí 3,6 až 158,9. Je zřejmé, že při použití fluorovodíků s nízkou teplotou varu bylo možno dosáhnout lepších výsledků než při použití uhlovodíků s vyšší teplotou varu.

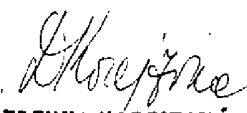
Příklad 56

Použitelné prostředky pro kontrastní znázornění působením ultrazvuku je možno vytvořit tím způsobem, že se disperze chemické látky s nízkou teplotou varu stabilizuje emulzí s obsahem dispergované fáze, tvořené chemickými látkami, které se samy o sobě nemění ve větším rozsahu na páry při tělesné teplotě organismu, který má být vyšetřen s použitím ultrazvuku. Například emulze, tvořené fluorovanými uhlovodíky nebo obsahující tyto uhlovodíky s dispergovanou fází s vysokou teplotou varu, tak jak byly popsány například v patentových spisech č. US 4 767 410, US 4 987 154, JP 2196730, JP 1609986, JP 63060943 a EP 245 019 mohou tvořit základ pro prostředky, jejichž schopnost odrazu ultrazvuku je možno podstatně zvýšit přidáním chemické látky s vysokým tlakem par.

Například emulze perfluoroktylbromidu, stabilizované lecithinem mají zvýšenou schopnost kontrastu po přidání perfluorocyklopentanu s teplotou varu 22°C k dispergované fázi před emulgací. Další halogenidy, uhlovodíky nebo ethery s nízkou teplotou varu mají stejný účinek.

Přestože byl vynález popsán v souvislosti s některými specifickými výhodnými provedeními, je zřejmé, že by bylo možno navrhnout ještě řadu variací a modifikací, rovněž spadající do oboru vynálezu. Je tedy zřejmé, že popsaná provedení byla uvedena pouze pro ilustraci a nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Zastupuje:


Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ

č.j.	81734
DOŠLO	22 XII 95
URAD PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ	PŘÍL.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Biologicky kompatibilní kontrastní prostředek, tvořený stálou koloidní disperzí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kapalnou dispergovanou fázi a kontinuální vodnou fázi, přičemž dispergovaná fáze obsahuje kapalinu s teplotou varu nižší než 40 °C.

2. Koloidní disperze podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kapalná dispergovaná fáze se volí ze skupiny alifatických uhlovodíků, organických halogenidů a etherů o nejvýše 6 atomech uhlíku.

3. Koloidní disperze podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kapalná dispergovaná fáze je tvořena sloučeninou s obsahem fluoru.

4. Koloidní disperze podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kapalná dispergovaná fáze je tvořena sloučeninou s obsahem fluoru s molekulovou hmotností nižší než 300.

5. Koloidní disperze podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se kapalná dispergovaná fáze volí ze skupiny n-pentan, isopentan, neopentan, cyklopentan, butan, cyklobutan, dekafluorbutan, dodekafluorpentan, dodekafluor-neopentan nebo perfluorcyklopentan.

6. Koloidní disperze podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje amfifilní materiál.

7. Koloidní disperze podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako amfifilní materiál obsahuje HLB, odpovídající kapalně dispergované fázi.

8. Koloidní disperze podle nároku 6, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že jako amfifilní materiál obsahuje
biologicky kompatibilní bílkovinu.

9. Koloidní disperze podle nároku 6, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že jako amfifilní materiál obsahuje
alespoň jedno smáčedlo.

10. Koloidní disperze podle nároku 8, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že obsahuje bílkoviny ze skupiny albu-
min, fibrinogen, fibrin, sérové globuliny, hemoglobin, myo-
globin a imunoglobuliny.

11. Koloidní disperze podle nároku 6, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že jako amfifilní materiál obsahuje
neiontový sledový kopolymer polyoxypropylenu a polyoxy-
ethylenglykolu.

12. Koloidní disperze podle nároku 7, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že jako amfifilní materiál obsahuje
smáčedlo s obsahem fluoru.

13. Koloidní disperze podle nároku 7, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že se amfifilní materiál volí ze sku-
piny aniontových, kationtových, neiontových smáčedel nebo
amfoterních molekul.

14. Koloidní disperze podle nároku 7, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že amfifilní materiál je tvořen alespoň
jedním smáčedlem ze skupiny smáčedel, která jako hydrofilní
skupinu obsahuje jednu nebo větší počet chemických skupin
ze skupiny sulfonáty, sulfáty, karboxyláty, fosfáty, amonné
nebo kvarterní amoniové soli, betainy, silfobetainy, poly-
oxyethyleny, polyoly, alkoholy, ethery, polypeptidy nebo
polyglycidyllové skupiny a jako hydrofobní skupiny obsahují

masné kyseliny, parafiny, olefiny, alkylbenzeny, alkoholy, alkylfenoly, polyoxypropyleny, polypeptidy, fluorované uhlovodíky nebo silikony.

15. Koloidní disperze podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují amfifilní materiál v koncentraci, při níž je napětí na rozhraní mezi vodou a kapalnou dispergovanou fází nižší než 26 dyn/cm.

16. Koloidní disperze podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje amfifilní materiál v koncentraci vyšší než 0,001 g/100 ml.

17. Koloidní disperze podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje viskogen.

18. Koloidní disperze podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako viskogen obsahuje glukosu, iohexol, iopamidol, iopentol, sorbitol, sacharosu nebo polyethylenglykol.

19. Koloidní disperze podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje viskogen v koncentraci pro zajištění viskócity vyšší než 1,1 cP.

20. Koloidní disperze podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje viskogen v množství 0,001 až 75 g/100 ml.

21. Koloidní disperze podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dispergovaná kapalná fáze je tvořena částicemi se středním průměrem menším než 1000 nm.

22. Koloidní disperze podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kapalnou dispergovanou fází v množství 0,00001 až 166 g/100 ml.

23. Koloidní disperze podle nároku 1, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že vodné prostředí obsahuje při-
sady ze skupiny látek, sloužících k okyselení nebo alkaliza-
ci, antimikrobiálních konzervačních prostředků, antioxidač-
ních látek, pufrů, chelatačních činidel, činidel pro tvorbu
komplexů, solubilizačních činidel, zvlhčujících látek, roz-
pouštědel, činidel, napomáhajících vzniku suspenze, látek
zvyšujících viskozitu a látek, které zvyšují osmotický tlak.

24. Koloidní disperze podle nároku 23, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že se přísada přidává do koncen-
trace, při níž je osmotický tlak vodného prostředí nejméně
250 mOsm.

25. Koloidní disperze podle nároku 1, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že dispergovaná kapalná fáze ob-
sahuje chemickou látku s obsahem 4 až 17 atomů.

26. Koloidní disperze podle nároku 1, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že dispergovaná kapalná fáze ob-
sahuje chemickou látku obecného vzorce $C_5H_XF_Y$.

27. Stabilní biologicky kompatibilní koloidní disper-
ze pro použití při zobrazování ultrazvukem u živočicha s
tělesnou teplotou T, v y z n a č u j í c í s e t í m , že
je tvořena dispergovanou kapalnou fází a kontinuální vod-
nou fází, přičemž dispergovaná fáze obsahuje chemickou lát-
ku, jejíž tlak par je takový, že část chemické látky se při
teplotě T nachází v plynné formě.

~~28. Způsob zobrazování ultrazvukem pro použití u živo-
čichů, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se
1) připraví stálá, biologicky kompatibilní koloidní dis-
perze s dispergovanou kapalnou fází a kontinuální vod-
nou fází, přičemž dispergovaná fáze je tvořena kapali-~~

nou s teplotou varu nižší než je teplota varu živočicha, který má být vyšetřen,

- 2) disperze se aplikuje živočichovi a vyčká se po dobu, v průběhu níž se z dispergované kapalně fáze vytvoří mikrobublínky, načež se
- 3) zobrazí pomocí ultrazvuku ta část těla živočicha, v níž došlo k distribuci mikrobublinek.

29. Způsob podle nároku 28, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se dispergovaná kapalná fáze volí ze skupiny alifatických uhlovodíků, organických halogenidů a etherů s nejvýše 6 atomy uhlíku.

~~28~~ 28. Způsob výroby a skladování stálého kontrastního prostředku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

- a) smísí alespoň jeden amfifilní materiál s vodou za vzniku kontinuální vodné fáze,
- b) k této kontinuální fázi se přidá kapalina s teplotou varu nižší než 40°C ,
- c) směs se ručně důkladně promísí nebo se promísí mechanicky nebo působením ultrazvuku po dobu dostatečnou pro tvorbu kapalně disperze částic se středním průměrem nižším než 5000 nm.

~~29~~ 29. Způsob výroby a skladování stálého kontrastního prostředku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

- a) smísí alespoň jeden amfifilní materiál s vodou za vzniku kontinuální vodné fáze,
- b) ke kontinuální fázi se přidá plyn s teplotou varu nižší než 40°C a

- c) tento plyn se kondenzuje za vzniku kapalné koloidní disperze, v níž mají částice dispergované fáze střední průměr nižší než 5000 nm.

Zastupuje:

Zdenka Korejzová
Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ