

3P45/92

67164

ultrahang-diagnosztikában alkalmazható

DIAGNOSZTIKAI CÉLÚ KÉPALKOTÓ SZEREK ÉS ELJÁRÁS

ELŐÁLLÍTÁSUKRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Sterling Winthrop Inc., New York, N. Y.,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1992. 12. 04.

Elsőbbsége: 1991. 12. 04. (803 293)

Amerikai Egyesült Államok

K I V O N A T

A találmány tárgya 12 mikrométernél kisebb átlagos átmérőjű részecskéket tartalmazó ^{ultrahang}diagnosztikai célú képalkotó szer, melynek részecskéi humán szérum albuminba kapszulázott egy vagy több zsírsavból álló magot tartalmaznak, valamint eljárás ~~ez részecskék~~ e képalkotó szer alkalmazására

Bevezető

3845/92

4953

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

67164

NSZC⁵: AGIK 49/00
GGIN 29/00

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

ultrahangdiagnosztikában alkalmazható
DIAGNOSZTIKAI CÉLÚ KÉPALKOTÓ SZEREC ÉS ELJÁRÁS
ELŐÁLLÍTÁSUKRA

Sterling Winthrop Inc., New York, N. Y.,

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

YUDELSON Joseph, Rochester, N. Y.,

POWER Susan E., Rochester, N. Y.,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1992. 12. 04.

Elsőbbsége: 1991. 12. 04. (803 293)

Amerikai Egyesült Államok

76352-6458 TEL

A találmány tárgya diagnosztikai célú képalkotó szerek. Közelebbről a találmány tárgya képalkotást javító kontrasztanyagok, melyek ultrahangos képalkotási technika néven ismert diagnosztikus eljárásokban alkalmazhatók.

Az ultrahangos vizsgálat ismert diagnosztikai eljárás emberek és állatok belső szerveinek vizsgálatánál. Az eljárás azon alapszik, hogy a megahertzes frekvencia tartományba (1 MHz felett) tartozó ultrahang hullámok a különböző típusú szövetek közötti határfelületekről visszaverődnek. A visszavert ultrahangot erősítés után képszerűen megjelenítik. Különösen fontos diagnosztikai eljárás a kontraszt közeget alkalmazó echo-kardiográfia. A szívbetegségek echo-kardiográfiás diagnosztizálását mind az u.n. M-módszerrel, mind a kétdimenziós echo-kardiográfiás módszerrel el lehet végezni.

Az ultrahangos képalkotás során ultrahang energiát bocsátunk át egy anyagon. Az anyag akusztikus sajátosságaitól függően az irányított ultrahang sugárzás egy része visszaverődik (szóródik) és bekerül a leképezni kívánt terület felületén elhelyezett érzékelőbe. A szórt sugárzás intenzitása nagymértékben függ a szóródást okozó részek méretétől, valamint a visszaverő centrumok és az őket körülvevő közeg sűrűségében és kompresszibilitásában meglévő különbségektől. A kép, amit a visszavert sugárzás elektromos jellé alakításával kapunk, és amelyet egy ernyőn jelenítünk meg, gyakran nem éles, és nem tiszta. Ez az oka a biológiailag összeférhető kontrasztanyagok előállítása iránti fokozott érdeklődésnek. Ezek az anyagok a véráramba juttatva növelik a szórt sugárzás intenzitását, ezáltal a kapott ultrahang kép élességét és tisztaságát. Ja-

vítják a szíven és az egyéb szerveken áthaladó véráramok megfigyelhetőségét.

Különféle ultrahangos echo-kardiográfiában használható kontrasztanyagok ismereteseek, mint például stabilizálatlan hidrogén-peroxid, szén-dioxiddal dúsított stabilizálatlan nátrium-klorid-oldat, zselatinba kapszulázott mikrobuborékok és egyéb módszerekkel stabilizált mikrobuborékok. A fent említett kontrasztanyagokra vonatkoznak a 4 572 203, a 4 718 433, a 4 774 958 és a 4 844 882 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak. Valamennyi eddig ismert hatóanyag stabilizált (vagy nem stabilizált) mikrobuborékokat tartalmazott.

A Molecular Biosystems által ALBUNEX márkanéven forgalmazott mikrobuborékokat tartalmazó kontrasztanyagot humán szérum albumin (HSA) oldat ultrahangos kezelésével állítják elő. Az Európában vizsgálat alatt álló egyéb képalkotást segítő anyagok, például a ECHOVIST és a LEVOVIST bizonyos mennyiségű levegőbuborék zárványt és szuszpendált galaktóz részecskéket tartalmaznak. A buborékos rendszerek hátrányos tulajdonsága, hogy a szisztolés vérnyomás nagyságrendjébe eső nyomásoknál, azaz 17,3 kPa-nál, vagy annál nagyobb nyomásoknál nem stabilak. Meltzer és munkatársai kimutatták, hogy HSA mikrobuborékok élettartama 16 kPa nyomásnál 10 s és, hogy az ECHOVIST aktivitásának felét 1-2 perc alatt elveszti. Nagyobb nyomásoknál az aktivitáscsökkenés sebessége jelentősen megnő (Meltzer R. S. és munkatársai: Advances in Echocardiography Conference, 10/4-5/90, Chicago, IL).

Fentiek alapján megállapítható, hogy olyan ultrahangos kontrasztanyagokra van szükség, amelyek a véráramokban előfor-

duló nyomásoknak is ellenállnak. Ilyen anyagok alkalmazása mellett lehetővé válna azoknak a szerveknek és szöveteknek a vizsgálata, melyek megfigyelésére az előzőekben ismertetett buborékot tartalmazó kontrasztanyagok alkalmazása mellett nem volt lehetőség. Például kontrasztanyag bejuttatása után egy távoli, periférikus vénába, vagy artériába láthatóvá lehet tenni a vér áthaladását a sziven, a májon vagy egyéb szerveken. A kontrasztanyagnak biológiailag összeférhető anyagokból kell állnia, olyan részecskeméret eloszlással, hogy az anyag szabadon át tudjon áramolni a tüdő kapillárisain.

Felismertük, hogy lehet HSA-ból és zsírsavakból álló olyan részecskéket készíteni, amelyeknek stabilitása a véráramok nyomásán is nagyon nagy. Ezeken a részecskéken például az ultrahang sugárzás szóródása hasonló vagy nagyobb, mint a jelenleg ismert mikrobuborékokat tartalmazó anyagokon. Felismerésünk alapján HSA-ba kapszulázott zsírsavból álló ultrahangos képalkotó szert állítottunk elő.

A találmányunk szerinti 12 mikrométernél nem nagyobb átlagos átmérőjű részecskéket tartalmazó diagnosztikai célú képalkotó szer humán szérumban albuminba kapszulázott egy vagy több zsírsavat tartalmaz.

A találmányunk szerinti képalkotó szer részecskéinek átlagos átmérője 0,1 - 12 mikrométer, előnyösen 0,1 - 10 mikrométer, legelőnyösebben 0,1 - 8 mikrométer.

Találmány tárgya továbbá, eljárás 12 mikrométernél nem nagyobb átmérőjű szemcséket tartalmazó diagnosztikai képalkotó szer előállítására, mely részecskék humán szérumban albuminba kapszulázott zsírsavakból állnak. Eljárásunk során fi-

nom, humán szérum albuminnal bevont zsírsav részecskékből álló diszperziót állítunk elő, majd a kapott diszperziót a humán szérum albumin koagulálása céljából melegítjük.

A találmányunk szerinti diagnosztikai képalkotó szer, például ultrahangos képalkotó szer előállítására alkalmas eljárás, a következő lépésekből áll:

(a) egy zsírsav oldószeres feloldásával zsírsavoldatot állítunk elő;

(b) a zsírsavoldatot HSA oldattal keverjük össze, és így módon HSA-val bevont finom zsírsav részecskékből álló diszperziót állítunk elő;

(c) a kapott diszperziót hatékony kevertetés mellett 90 °C feletti hőmérsékletre melegítjük, és így módon a HSA-t koaguláltatjuk. A melegítés hatására az adott esetben alkalmazott alacsony forráspontú (szerves) oldószer eltávozik, és az albumin molekulák stabil térhálós szerkezetté kapcsolódnak össze. Általában vízzel elegyedő szerves oldószereket választunk, de vízzel nem elegyedő oldószerek használata is lehetséges.

A találmányunk szerinti eljárás egy másik megvalósítási módja szerint, a zsírsav diszperziót úgy állítjuk elő, hogy a zsírsav egy sójának, általában nátriumsójának, oldatához savat adunk. Ilyenkor zsírsav emulzió képződik. Ezután az emulzióhoz HSA-t adunk, majd az oldatot a HSA koagulálása céljából melegítjük. Ezzel a módszerrel a zsírsav oldására szolgáló oldószer alkalmazása elkerülhető. Az eljárás előnyös megvalósítási módja szerint a HSA beadagolása előtt a zsírsavoldaton át egy gázt buborékoltatunk.

A képkalkotó szerek jelen találmány szerinti előállítás eljáráásánál alkalmazható zsírsavak 6-18 szénatomosak. Lehetnek telítettek, $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}]$, mely képletben n értéke 4 és 16 közötti egész szám] vagy telítetlenek, egyenes vagy elágazó szénláncúak. Előnyösek azok a zsírsavak, amelyek a test hőmérsékletén (32°C) cseppfolyósak. Zsírsavkeverékek ugyancsak alkalmazhatóak. A zsírsavkeverékek alkotórészei között lehetnek olyan zsírsavak is, amelyek 32°C -on szilárdak, de olyanok is, amelyek cseppfolyósak. Előnyösek azok a zsírsavkeverékek, amelyek 32°C -on cseppfolyósak.

A képkalkotó szerek találmányunk szerinti előállításánál használható zsírsavak például a kapronsav, mirisztinsav, olajsav, hexánsav, sztearinsav, kaprilsav, izosztearinsav, palmitinsav és laurinsav.

A jelen találmány szerinti képkalkotó szer zsírsav része a zsírsav tömegének legfeljebb 50%-át kitevő mennyiségben fiziológiailag összeférhető adalékanyagokat tartalmazhat, előnyösen olyanokat, amelyek 32°C -on cseppfolyós halmazállapotúak. Az adalékanyagok lehetnek olajok, például koleszterin és felületaktív anyagok. Ezek az anyagok például növelhetik az ultrahang visszaverő képességet, illetve befolyásolhatják a részecskeméretet.

Nem kívánt immunreakció elkerülése céljából, illetve, hogy növeljük a szer tartózkodási idejét a vizsgált szervben, a HSA-t poli(alkilén-glikol)-hoz kapcsolhatjuk, és tulajdonságait így módosíthatjuk.

Előnyösen a HSA rész mennyiségének aránya a zsírsav részhez a képkalkotó szer részecskében 10:1 aránytól 1:1 tömeg-

arányig terjedhet. Előnyösen 6:1 tömegaránytól 3:1 tömegarányig, a legelőnyösebb tömegarány 4:1.

A találmány szerinti eljárás egyik megvalósítási módja szerint a kétalkotó szert úgy állítjuk elő, hogy a zsírsavat HSA oldatban kicsapatjuk, és az oldat melegítésével a HSA-t koaguláltatjuk. A kívánt részecskeméret eloszlás eléréséhez az oldatot szükséges mértékben keverjük, illetve rázzuk. Az eljárás előnyös megvalósítási módja szerint a zsírsavat a HSA-oldatba fecskendezve csapatjuk ki, miközben a szükséges mértékű rázatást ultrahangos kezeléssel érjük el. Az alkalmas keverési sebesség bármilyen lehet, az előnyösen használható sebesség 60-600 fordulat/perc. Azt tapasztaltuk, hogy az ultrahang visszaverő sajátosságok a keverés sebességének növelésével javíthatók.

A találmányunk szerinti eljárás megvalósításának egy másik lehetséges módja szerint a képalakító szer előállításánál először a zsírsav vizes diszperzióját állítjuk elő a sav nátriumsó oldatának savanyításával, ezután a diszperziót HSA-val keverjük és a HSA koaguláltatása céljából melegítjük.

Az eljárás előnyös megvalósítási módja szerint a zsírsav diszperzió a HSA hozzáadása előtt egy gázt buborékoltatunk át abból a célból, hogy a kapott részecskék ultrahang visszaverő képességét növeljük. Előnyösen oxigéngázt alkalmazunk, de egyéb, biológiailag összeférhető gázok is használhatók. Ennél az eljárásnál előnyösen a gázt legalább 8 órán keresztül buborékoltatjuk a diszperzió keresztül, még előnyösebben legalább 24 órán keresztül. Egy kísérletnél (6. példa) az oxigéngázt 6 napon át buborékolattuk a diszperzió

át. Azt tapasztaltuk, hogy az ultrahang visszaverő képesség jelentős mértékben megnövekedett.

Előnyösen a kicsapatási lépés után a melegítést fokozatosan végezzük, és legalább 45 percen át folytatjuk, még előnyösebben a melegítési idő legalább 1 óra.

A gyakorlatban a találmány szerinti képkalkotó szer részecskét diszperzió formában, egy fiziológiailag összeférhető folyadékban juttatjuk be a vizsgálati alanyba. A diszperzió szilárd anyag tartalma általában 0,1 - 3% (tömeg/térfogat), előnyösen 0,1 - 2% (tömeg/térfogat), legelőnyösebben körülbelül 1,5% (tömeg/térfogat).

A találmány szerinti szert és eljárást a következő példákon keresztül mutatjuk be.

1. példa

HSA-t és mirisztinsavat tartalmazó ultrahangos kontraszt anyag előállítása

25 ml 2%-os humán szérum albuminba 3,5 ml 7%-os tetrahidrofurános mirisztinsav oldatot adagolunk, miközben az oldatot ultrahangos kezelésnek tesszük ki. Az ultrahang generátor típusa Heat Systems WP 375. Az ultrahangos kezelés ideje 3 perc. A kezelés után az oldat hőmérséklete 51 °C, azaz sokkal alacsonyabb, mint a HSA koagulációs hőmérséklete. A diszperziót ezután keverés közben (körülbelül 60 fordulat/perc) hozzávetőleg 95 °C-ra melegítjük. A melegítésre fordított idő körülbelül 55 perc. Ezen a ponton a diszperzió lényegében tetrahidrofurántól mentes és áttetsző. A részecskék átlagos átmérője körülbelül 6 mikrométer. A diszperzió mintát 7 MHz sugárzásnál vizsgáljuk szórási (ultrahang visszaverési) tu-

lajdonságai nagyon jók, a szórás szintje körülbelül 11 mV. Ez legalább egy nagyságrenddel nagyobb, mint a vízre vonatkozó érték.

2. példa

Nagy keverési sebességek alkalmazása

Az 1. példa szerinti HSA/mirisztinsav képkalkotó szer előállítást ismételjük meg. A kapott képkalkotó szer ultrahang visszaverésének szintje 19 mV. Egy hasonló készítmény előállításánál a keverési sebességet egy nagyságrenddel megnöveljük (körülbelül 60 fordulat/perc-ről körülbelül 600 fordulat/percre). A változtatás eredményeként nagy mennyiségű levegőt kevertetünk az oldatba. A nagy levegőzárványok képződését úgy kerüljük el, hogy a diszperziót 24 órán át állni hagyjuk. Ez alatt az idő alatt a nagy buborékok a folyadék felszínére emelkednek. Ezt követően az edény aljáról mintát veszünk. A készítmény ultrahang visszaverésének szintje 57 mV. Mint említettük, különös gonddal figyelünk arra, hogy a mérés ne nagy buborék zárványok jelenlétében történjen. A buborékok átmérőjét 3000-szeres nagyítás mellett mikroszkóppal vizsgáljuk. Buborékok jelenléte nem kimutatható, noha ennél a nagyításnál a 0,2 mikrométernél nagyobb átmérőjű buborékok már megkülönböztethetők. A részecskék átmérője az 1-12 mikronos tartományba esik. Egy hónapos szobahőmérsékletű tárolás után az ultrahang visszaverés szintje gyakorlatilag változatlan marad (54 mV).

Összehasonlításként HSA 2%-os oldatát nagy sebességgel, körülbelül 600 fordulat/perc sebességgel kevertetjük. Kezdetben (rögtön a keverést követően) az ultrahang visszaverés ér-

téke magas (nagyobb, mint 50 mV). A szórás intenzitása viszont időben igen gyorsan csökken, néhány perc elteltével a kapott jel alig nagyobb a háttér értéknél (körülbelül 2 mV).

3. példa

HSA/zsírsav kontraszt anyagok előállítása különböző zsírsavak alkalmazásával

Az 1. példánál ismertetett módszert követjük, a következő zsírsavakkal állítunk elő HSA diszperziókat: palmitinsav, olajsav, laurinsav és sztearinsav. Valamennyi készítmény ultrahang visszaverő képessége nagyon magas (nagyobb, mint 30 mV).

4. példa

Vízzel nem elegyedő szerves oldószerek alkalmazása

Tetrahidrofurán helyett oldószerként hexánt alkalmazva az 1. példa szerinti eljárással HSA/mirisztinsav diszperziót készítünk. Ennél az eljárásnál a hexános oldat és a HSA összekeverésekor olaj-víz emulzió képződik. Az ezt követő melegítéskor a hexán eltávozik, és visszamarad a HSA-ban diszpergált zsírsav. Az így előállított diszperzió, melynek szilárd anyag koncentrációja körülbelül 1,9 tömeg%, lényegében ugyanolyan ultrahang visszaverő tulajdonságú, mint a tetrahidrofurán alkalmazásával előállított diszperzió (27 mV).

5. példa

Előállítási eljárás szerves oldószer alkalmazása nélkül

50 ml 0,5%-os vizes nátrium-oleát-oldatot 0,1 n sósav-oldattal titrálunk úgy, hogy a végső pH-érték 3,5 legyen. Az olajsav szuszpenzió képződése következtében az oldat megzava-

rosodik. Az optikai mikroszkóppal mért részecskeméret a 0,1 mikrométer tartományban van.

Az emulzióhoz annyi 30%-os vizes humán szérum albumint adunk, hogy az albumin végső koncentrációja 2,0% legyen. A keveréket 60 percen át enyhe keverés mellett melegítjük. A keverék végső hőmérséklete 94 °C. A készítmény ultrahang visszaverésének szintje 15,9 mV, mely szintet a víz 1,2 mV-os értékével kell összevetni.

6. példa

Az ultrahang visszaverő képesség növelése oxigéngáz alkalmazásával

Az 5. példában ismertetett eljárással olajsav emulziót készítünk, 6 napon át tiszta oxigéngázt buborékoltatunk az emulzión át. Humán szérum albumin hozzáadása után az elegyet melegítés közben 30 percen át enyhén kevertetjük. Az elegy végső hőmérséklete 94 °C. Az ultrahang visszaverés mért szintje 93 mV.

Bár a találmánnyal kapcsolatban semmiféle elméletre nem kívánunk utalni, meg kell jegyezzük, hogy az oxigéngáz sebesen abszorbeálódik az olajsavban. Kézenfekvőnek látszik, hogy az oldott oxigén a melegítés során az olajsav részecskék felületén gyűlik össze, ahol (a koaguláció hőmérséklete fölötti hőmérsékleten végrehajtott melegítés következtében) az olajsav cseppeket körülzáró albuminhoz kötődik. Törvényszerű, hogy ezek a gázbuborékok igen kicsik (3000-szeres nagyításnál nem láthatók) és nyilvánvalóan igen stabilak a képző szerben. Egyéb gázok, mint például az argon-, nitrogén-, szén-dioxid-, kripton- és dinitrogén-oxid-gáz hatása nyilvánvaló-

an nagyon hasonló.

Az is lehetséges, hogy a jelen példa szerinti oxigénes hatékonyságnövelő eljárás alkalmazása nélkül is a jelen találmány szerinti képalkotó szer részecskék ultrahang visszaverő képessége az oxigén mikrobuborék zárványoknak köszönhető, melyek valószínűleg a zsírsav és a HSA közötti határfelületen kötődtek meg.

7. példa

A hígítás hatása

A 6. példában ismertetett eljárás szerint diszperziót készítünk. Az átlagos részecskeméret 8 mikrométer. A 2,5% (tömeg/térfogat) szilárd anyagot tartalmazó diszperzió ultrahang visszaverésének szintje 35 mV. Víz hozzáadásával az eredeti koncentrációt felére csökkentjük, és az ultrahang visszaverés szintjét mérjük. A hígítást addig ismételjük, amíg a végső koncentráció a kiindulási koncentráció 1/32 része lesz. A kísérlet sorozatra vonatkozó adatokat az alábbiakban mutatjuk be:

Koncentráció, % (tömeg/térfogat)	Ultrahang visszaverés szintje, mV
2,5	35
1,25	87
0,625	78
0,31	27
0,155	17
0,078	7,5

Az adatok azt mutatják, hogy a rendszer ultrahang szórásának szintje még 0,1%-osnál kisebb koncentrációknál is ki-
elégítő.

8. példa

Kis mennyiségű nátrium-oleát beadagolásának hatása az olajsav és HSA diszperzióra

A diszperziót a 6. példában ismertetett eljárással állítjuk elő. A részecskeméret 6-10 mikrométer. 2% (tömeg/térfogat) szilárd anyag tartalomnál a diszperzió ultrahang visszaverésének szintje 20 mV. Egy másik diszperziót is készítünk, amelybe melegítés előtt kis mennyiségű nátrium-oleátot adunk (a HSA 2 tömeg%-a). Azonos szilárd anyag tartalom mellett a készítmény ultrahang visszaverésének szintje 36 mV-ra nő meg.

9. példa

A nyomás hatása

Egy 2. példa szerinti eljárással előállított HSA/palmitinsav részecske diszperzió mintát 30 percig, 21,3 kPa nyomásnak teszünk ki. Az ultrahang visszaverés szintje a nyomás alkalmazása előtt és után alig különbözött (70 mV mindkét esetben). Ez a kísérlet a kontraszt anyag nyomás változással szemben mutatott stabilitását demonstrálja.

10. példa

A zsírsav hígításának hatása

Az 1. példában ismertetett módon diszperzió sorozatot állítunk elő, de a zsírsav jelen esetben mirisztinsav egy részét koleszterinnel helyettesítjük. A koleszterin mirisztinsav arányok 1:1, 2:1 és 1:2. Csak azok a minták mutatnak magas

szintű szórást, amelyekben a mirisztinsav szint magas volt, azaz a nem-zsírsav olajok, például a koleszterin affinitása a HSA-hoz nem elegendő stabil ultrahang visszaverő sajátosságú részecskék képződéséhez. Sokkal inkább olyan tulajdonságaik, mint a hígítószerrek, melyek jelenléte csak igen kis mennyiségben engedhető meg.

11. példa

A zsírsav alkohol alkalmazásának a hatása (összehasonlító példa)

Az 1. példában ismertetett eljárással diszperziót állítunk elő annyi módosítással, hogy a mirisztinsavat mirisztil-alkohollal helyettesítjük. Az alkohol más néven, mint 1-tetradekanol ismert. A szórás szintje sokkal kisebb, mint a mirisztinsavas készítményé. Ez arra utal, hogy a találmány szerinti eljárásoknál a zsírsavak zsír-alkoholokkal nem helyettesíthetők.

12. példa

A HSA helyettesítése dextránnal

Az 1. példában ismertetett eljárással diszperziót készítünk annyi módosítással, hogy a HSA helyett dextrán polimer alkalmazunk. Kiváló mirisztinsav diszperzió keletkezik, de a készítmény ultrahang visszaverése nagyon kicsiny (2,8 mV). Ez a kísérlet arra utal, hogy a találmány szerinti eljárásoknál a HSA kivételes tulajdonságaira van szükség.

13. példa

Összehasonlító készítmény zsírsav alkalmazása nélkül

Egy ellenőrző kísérletben az 1. példa szerinti eljárást követtük, de zsírsavat nem használtunk. Szóródást nem

tapasztaltunk, ez ismét arra mutat, hogy a találmány szerinti eljárásoknál a zsírsav nélkülözhetetlen.

14. példa

Képalkotás bemutatása a szív bal oldaláról

Egy nyúl jobb oldali szívkamrájába az 1. példa szerinti eljárással előállított diszperziót injektálunk, és a szív bal oldaláról alkotott képet figyeljük meg. Ez a kísérlet azt mutatja meg, hogy a kontraszt anyag áthalad a légzőrendszer kapillárisain, át a tüdőn és bekerül a szív bal kamrájába. Ezen túlmenően ugyanennél a kontraszt anyag injektálásnál kiválóan megfigyelhető a májat átjáró fluidum is. Jó szív bal oldali képalkotást kaptunk akkor is, ha az injektálást a füli vénán keresztül hajtjuk végre. Ezeknél a kísérleteknél 7,5 MHz-es sugárzást, és egy Acuson képalkotót használunk. A kísérletek helyszíne Center for Pharmaceutical and Imaging Research at the Massachusetts General Hospital.

Szabadalmi igénypontok

1. 12 mikrométernél kisebb átlagos átmérőjű részecskéket tartalmazó diagnosztikai célú képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a
részecskék humán szérum albuminba kapszulázott egy vagy
több zsírsavból álló magot tartalmaznak.

2. Az 1. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a részecskék átlagos átmérője 0,1 és 12 mikrométer közötti tartományban van.

3. A 2. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a részecskék átlagos átmérője 0,1 és 10 mikrométer közötti tartományban van.

4. A 3. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a részecskék átlagos átmérője 0,1 és 8 mikrométer közötti tartományban van.

5. Az 1. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy zsírsavként 6-18 szénatomos zsírsavat tartalmaznak.

6. Az 1. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy zsírsavként telített zsírsavat tartalmaznak.

7. Az 1. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy zsírsavként egyenes szénláncú zsírsavat tartalmaznak.

8. Az 1. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy zsírsavként
telítetlen zsírsavat tartalmaznak.

9. Az 1. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy zsírsavként
elágazó szénláncú zsírsavat tartalmaznak.

10. Az 1. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a zsírsav
komponenssel összeférhető további adalékanyagokat tartalmaz.

11. Az 10. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy adalékanyagként
fiziológiailag elfogadható olajokat és felületaktív anyagokat
tartalmaz.

12. A 11. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy adalékanyagként
koleszterint tartalmaz.

13. A 10. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az adalékanyag
mennyisége a zsírsav mennyiségének kevesebb, mint 50 tömeg%-a.

14. Az 1. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a humán szérum
albumin zsírsav arány 10:1 és 1:1 arányok között van.

15. A 14. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a humán szérum
albumin zsírsav arány 6:1 és 3:1 arányok között van.

16. A 15. igénypont szerinti képalkotó szer
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a humán szérum
albumin zsírsav arány 4:1.

17. Eljárás diagnosztikai célokra használható képalkotó szer előállítására, mely szer 12 mikrométernél kisebb átlagos átmérőjű részecskéket tartalmazz, melyek humán szérum albuminnal kapszulázott egy vagy több zsírsavból álló magot tartalmaznak a z z a l j e l l e m e z v e , hogy humán szérum albuminnal bevont, finom zsírsav részecskékből álló diszperziót állítunk elő, és a kapott diszperziót a humán szérum albumin koagultatására melegítjük.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a diszperziót 90 °C hőmérséklet fölé melegítjük.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a diszperziót legalább 45 percen át melegítjük.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a diszperziót legalább 1 órán át melegítjük.

21. A 17. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a diszperziót 60 és 600 fordulat/perc közötti keverési sebességgel kevertetjük.

22. A 17. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

- a) egy zsírsavat oldószerben feloldunk és zsírsav oldatot állítunk elő;
- b) a kapott zsírsav oldatot humán szérum albumin oldattal keverjük; majd
- c) a kapott humán szérum albuminnal bevont finom zsírsav részecskékből álló diszperziót a humán szérum albu-

min koaguláltatására gyors kevertetés mellett 90 °C fölötti hőmérsékletre melegítjük.

23. A 17. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a) egy zsírsavsó oldat savanyításával zsírsav emulziót állítunk elő;

b) ehhez hozzáadjuk a humán szérum albumint és

c) a humán szérum albumint melegítéssel koaguláltatjuk.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a zsírsav oldaton a b) lépést megelőzően egy gázt buborékoltatunk keresztül.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy gázként oxigént alkalmazunk.

26. A 24. vagy 25. igénypontok szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a gázbuborékoltatását legalább 8 órán át végezzük.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a gáz buborékoltatását legalább 24 órán át végezzük.

28. A 27. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a gáz buborékoltatását 6 napon át végezzük.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
5.

Dr. J. M. K. K.