

JÓD-FENOXI-ALKILÉN-ÉTEREKET, VALAMINT FILM-KÉPZŐ ANYAGOKAT TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK A GASZTROINTESZTINÁLIS TRAKTUS LÁTHATÓVÁ TÉTELÉHEZ

Sterling Winthrop Inc., New York, NY, US

A bejelentés napja: 1994. 03. 31.

Elsőbbsége: 1993. 03. 31. (029 484) US

K I V O N A T

A találmány tárgya röntgensugár kontraszt készítmény a gasztrointesztinális traktus orális vagy retrográd vizsgálatához, amely készítmény egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagban

egy polimert, amely a gasztrointesztinális traktuson bevonat kialakítására képes, és amely polimer polarizálható elektronokat tartalmazó atomokkal rendelkezik, egy két vegyértékű kationnal kombinációban; és

egy (I) általános képletű röntgensugár kontraszt-képző szert, vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját, ahol a képletben

- Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy 1-20 szénatomos alkil-, cikloalkil-, rövid szénláncú alkoxi-, alkoxi-karbonil- vagy cianocsoport, ahol az alkil- és cikloalkilcsoportok halogénatommal vagy halo-(rövid szénláncú alkil)-csoportokkal szubsztituálva lehetnek;
- R jelentése 1-25 szénatomos alkil-, cikloalkil-, vagy halo-(rövid szénláncú alkil)-csoport, amely csoportok adott esetben halogénatommal, fluor-(rövid szénláncú

alkil)-, aril-, rövid szénláncú alkoxi-, hidroxil-,
karboxil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-,
vagy (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal
helyettesítve lehetnek;

$(CR_1R_2)_p-(CR_3=CR_4)_mQ$ vagy $(CR_1R_2)_p-C\equiv C-Q$; ahol
 R_1, R_2, R_3 és R_4 egymástól függetlenül hidrogénatom
vagy adott esetben halogénatommal szubsztituált rövid
szénláncú alkilcsoport;

x értéke 1-4;

n értéke 1-5;

m értéke 1-15;

p értéke 1-20; és

Q jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid
szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil-, rövid
szénláncú alkilén-, aril- vagy aril-(rövid szénláncú
alkil)-csoport,

tartalmaz.

28585

A
68143

Képviselő:

NEQ AGIK 49/04

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

JÓD-FENOXI-ALKILÉN-ÉTEREKET, VALAMINT FILM-KÉPZŐ ANYAGOKAT TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK A GASZTROINTESZTINÁLIS TRAKTUS LÁTHATÓVÁ TÉTELÉHEZ

Sterling Winthrop Inc., New York, NY, US

Feltalálók:

BACON Edward R., Audubon, PA,

ILLIG Carl R., Phoenixville, PA,

CAULFIELD Thomas J., Audubon, PA,

DOUTY Brent D., Coatesville, PA,

JOSEF Kurt A., Wayne, PA,

US

A bejelentés napja: 1994. 03. 31.

Elsőbbsége:

1993. 03. 31. (029 484) US

79141-6458 TEL

A találmány tárgya röntgensugár kontraszt készítmények, amelyek kontrasztszerként jód-fenoxi-alkilén-étereket tartalmaznak. A találmány tárgya továbbá ezen kontraszt készítmények alkalmazása a gasztrointesztinális traktus diagnosztikus radiológiájában.

Törések, valamint a csontvázrendszerrel kapcsolatos egyéb állapotok letapogatására alkalmas röntgensugarat alkalmazó röntgenográfiás vizsgálatot és a computer tomográfiát (a továbbiakban CT) rutinszerűen alkalmazzák kontrasztszerek alkalmazása nélkül. A lágy szövetet tartalmazó szervek, mint például a gasztrointesztinális traktus (a továbbiakban GI) röntgensugaras láthatóvá tételéhez kontrasztszerek alkalmazására van szükség, amely kontrasztszerek a röntgensugárzást gyengítik. A kontrasztszerek és ezeket tartalmazó készítmények alkalmazásával lefolytatott gyógyászati képzőképzés hátterét kitűnő összefoglalásban találjuk meg a következő irodalmi helyen D. P. Swanson és társai: "Pharmaceuticals In Medical Imaging", 1990, MacMillan Publishing Company.

A GI-traktus röntgenográfiás vizsgálatával jelezhetők az emésztési rendellenességek állapotai, a bélműködés változásai, a hasi fájdalom, a GI-vérzés és ehhez hasonló állapotok. A radiológiai vizsgálat előtt egy sugár-átnemeresztő kontraszt közeg beadagolására van szükség, abból a célból, hogy ez lehetővé tegye a szervi üreg vagy a nyálkahártya megfelelő ábrázolását elkülönülve a körülötte lévő lágy szövetektől. Ennek megfelelően egy kontraszt közeget adagolnak orálisan, hogy láthatóvá tegyék a szájat, garatot, nyelőcsövet, gyomrot, nyombélt és a proximális vékonybélt. A kontraszt

közeget a disztális vékonybél és a vastagbél vizsgálatához rektálisan adagolják.

A GI-traktus láthatóvá tételében mindezideig legszélesebb körben alkalmazott kontrasztszer a bárium-szulfát, amit szuszpenzió formájában orálisan vagy beöntés formájában rektálisan adagolnak (lásd például 2 659 690, 2 680 089, 3 216 900, 3 235 462, 4 038 379 és 4 120 946 US szabadalmi leírásokban). Annak ellenére, hogy az orális vagy rektális adagolást követően a GI-traktusból a bárium-szulfát abszorpciója elhanyagolható és viszonylag jó kontraszt jellemzőkkel rendelkezik, valamint a szervezetből gyorsan kiválasztódik, a bárium-szulfát alkalmazása bizonyos hátrányokkal is jár. A bélfolyadékok jelenlétében homogenitása elvész és a nyálkahártyához gyengén adherálódik, aminek következtében a röntgensugár-kép rossz minőségű lesz. A vastagbélben, abban az esetben, ha beöntés formájában alkalmazzák, flokkulálódik és a széklettel szabálytalan rögöket képez.

Jódozott szerves vegyületeket is alkalmaznak, mint GI kontrasztszereket, mivel a jódatom hatásos röntgensugár abszorber. Ezek a vegyületek igen sokoldalúan, az eljárások széles körében alkalmazhatók. Ezek a vegyületek a röntgensugárra nézve, amellyel a jódatom kölcsönhatásba lép, nagyon abszorptívak és egy u.n. fotoelektromos hatást hoznak létre, amely a jód-tartalmú közegben a fotonelnyelés révén a kontrasztban nagymértékű növekedést okoz. A kontrasztnövekedés meghaladja azt a szintet, ami a viszonylagos sűrűségkülönbség miatt várható. Emiatt a növekedés miatt a kontrasztanyagot viszonylag kis koncentrációban alkalmazhatjuk (lásd a jódozott



kontrasztszerekre vonatkozó következő szabadalmakat:
2 786 055, 3 795 698, 2 820 814, 3 360 436, 3 574 718,
3 733 397, 4 735 795 és 5 047 228).

Az ideális GI kontrasztszerekkel szemben támasztott követelmények magukba foglalják a következőket: jó toxikológiai profil; képesek legyenek a teljes bél/üreg megtöltésére és a bél nyálkahártya egyenletes bevonására, hogy a bél jelenléte detektálható legyen, amikor az üreg nem felfújott; ne irritálják a bél nyálkahártyát; a GI-traktuson úgy haladjanak keresztül, hogy ott ne idézzenek elő szövetelváltozást, vagy ne stimuláljanak élénk bélmozgást.

A fenti követelményeknek megfelelő kontrasztszerek kidolgozása az elmúlt években is a kutatómunkák egyik fő célkitűzése volt. A kontrasztszerekkel szemben támasztott az a követelmény, hogy a bél nyálkahártyát egyenletesen vonják be, és így módon a belek falait hatásosan fedjék be, meglehetősen nehéz probléma elé állította a kutatókat. Ezen követelmények teljesítése nélkül lehetetlen nagy pontosságú röntgensugár felvételeket kapni. Ezen célkitűzés megoldására az alábbiakban részletesen ismertetett polimer adalékanyagok alkalmazását javasolták.

A 4 069 306 számú US szabadalmi leírásban egy olyan röntgensugár kontraszt preparátumot ismertetnek, amely a testüregek falához adherálódik. A preparátum egy finoman elosztott, vízzoldhatatlan, szervetlen röntgensugár kontrasztszerekből és egy hidrofíl polimer, amely vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó, rendkívül kis részecskéiből áll. A testüreget az ilyen készítmény vizes szuszpenziójával kezelik. A röntgensu-

gár kontrasztszer az elegyben a rendkívül kis polimer részecskékekkel elegyben és/vagy azokba bezárva és/vagy azokhoz adherálódva van jelen.

A 4 120 946 számú US szabadalmi leírásban az emésztőrendszer báriumos kontrasztanyaggal való töltéséhez alkalmas gyógyszerészeti készítményt ismertetnek, amely kolloidális bárium-szulfátot és poliakrilsavamidot tartalmaz egy vizes hordozóközegben. A kis koncentrációknál a poliakrilsavamid egy viszkózus oldatot képez, amely lehetővé teszi, hogy a bárium-szulfát szuszpenzióban maradjon és ugyanakkor azt is lehetővé teszi, hogy a preparátum a szerv falaihoz jól odatapadjon, ami a röntgensugár felvételeknél egy fontos kívánalom.

Az 5 019 370 számú US szabadalmi leírásban egy biodegradábilis röntgenfelvételi kontraszt közeget ismertetnek, amely biológiailag lebontható polimer gömbökből áll, amely gömbök egy sugár-átnemeresztő elemet, például jódot, brómot, szamáriumot vagy erbiumot hordoznak. A kontraszt közeget akár száraz, akár folyadék állapotban is elkészíthetik, és intravénásan, orálisan vagy intraarteriálisan adagolhatják.

Hátrányos azonban, hogy míg ezek a polimer anyagok nagymértékben fokozzák az ezekhez kapcsolt kontrasztszereknek a szervek falaihoz tapadását, ami ezeknek a jobb láthatóságát okozza, ezek nem segítik elő az egységes bevonat kialakulását. Ily módon fennáll az az igény, hogy olyan javított tulajdonságú röntgensugár képalkotó közeget állítsunk elő, ami a röntgensugár diagnosztizáló vizsgálatnak kitett lágy szöveteken egyenletes bevonatot tud kialakítani.

Célul tűztük ki emlősök gasztrointesztinális traktu-

sának bevonására alkalmas olyan készítmények kidolgozását, amelyek a GI-traktus diagnosztikus vizsgálatát lehetővé tevő, megfelelő sugár-átnemeresztő bevonatot tudnak képezni. Célkitűzésünket oly módon valósítjuk meg, hogy a láthatóságot biztosító röntgensugár emittáló eszköz alkalmazása előtt a GI-traktus belső felszínén egy vékony bevonatot alakítunk ki. A vékony bevonatot oly módon alakítjuk ki, hogy polimer film-képzőt juttatunk be a GI-traktusba, amely film-képző egy, a GI-traktus bevonására képes röntgensugár kontrasztszert tartalmaz. A bevonat eltávolítása a természetes sejtátalakulás eredményeként következik be, azaz körülbelül 24-48 órán belül. Ezeknek a készítményeknek a következő követelményeket kell ki-elégíteniük: a röntgensugár kontrasztszer és a film-képző anyag nem lehet toxikus; nem tartalmazhatnak a paciensre káros hatású kilugozható vagy emészthető komponenseket; és a film-képzés pH-értékét körülbelül 5 és körülbelül 8 között kell biztosítaniuk.

Célkitűzésünket egy olyan készítmény kidolgozásával valósítottuk meg, amely készítmény egy röntgensugár kontrasztszer; egy polimer, amely legalább részben vízzoldható és polarizálható vagy ionizálható csoportokat tartalmaz; és egy két vegyértékű fémiont, úgy mint Mg^{++} -t, Ca^{++} -t, Zn^{++} -t vagy Ba^{++} -t vagy ezek elegyét, amely fémionok a GI-traktus nyálkahártyán a polimer film-képző hatását elősegítik, tartalmaz.

A GI-traktus röntgensugaras láthatóvá tételéhez emlősök számára történő adagolásnál a kontrasztszert, a polimer film-képzőt és a két vegyértékű fémiont egy szilárd vagy fo-

lyékony hordozó közegbe helyezzük.

A fentieknek megfelelően találmányunk tárgya röntgensugár kontraszt készítmény orális vagy retrográd vizsgálatához. A találmány szerinti készítmény egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagban

egy polimert, amely a gasztrointesztinális traktuson bevonat kialakítására képes, és amely polimer polarizálható elektronokat tartalmazó atomokkal rendelkezik, egy két vegyértékű kationnal kombinációban; és

egy (I) általános képletű röntgensugár kontraszt-képzőszert, vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját, ahol a képletben

Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy 1-20 szénatomos alkil-, cikloalkil-, rövid szénláncú alkoxi-, alkoxi-karbonil- vagy cianocsoport, ahol az alkil- és cikloalkilcsoportok halogénatommal vagy halo-(rövid szénláncú alkil)-csoportokkal szubsztituálva lehetnek;

R jelentése 1-25 szénatomos alkil-, cikloalkil-, vagy halo-(rövid szénláncú alkil)-csoport, amely csoportok adott esetben halogénatommal, fluor-(rövid szénláncú alkil)-, aril-, rövid szénláncú alkoxi-, hidroxil-, karboxil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, vagy (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal helyettesítve lehetnek;

$(CR_1R_2)_p - (CR_3=CR_4)_mQ$ vagy $(CR_1R_2)_p - C \equiv C - Q$; ahol

R_1 , R_2 , R_3 és R_4 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben halogénatommal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport;

- x értéke 1-4;
- n értéke 1-5;
- m értéke 1-15;
- p értéke 1-20; és
- Q jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil-, rövid szénláncú alkilén-, aril- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport

tartalmaz.

Leírásunkban halogénatom (vagy halo-) alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

Leírásunkban cikloalkilcsoport alatt 3-8 szénatomot tartalmazó karbociklusos gyűrűs csoportot értünk, beleértve a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és ciklo-oktilcsoportot, amely csoportok bármelyik gyűrűben lévő szénatomon egy vagy több rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxics csoport(ok)al vagy halogénatom(ok)al helyettesítve lehetnek.

Rövid szénláncú alkil- és rövid szénláncú alkoxics csoport alatt egy vegyértékű alifás csoportokat értünk, beleértve az elágazó szénláncú 1-10 szénatomos alifás csoportokat is. Így rövid szénláncú alkilcsoportra példaként megemlítjük a következő csoportokat: metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, terc-butil-, n-pentil-, 2-metil-3-butil-, 1-metil-butil-, 2-metil-butil-, neopentil-, n-hexil-, 1-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 1-etil-butil-, 2-etil-butil-, 2-hexil-, 3-hexil-, 1,1,3,3-tetrametil-pentil- és 1,1-dimetil-oktil-csoport.



Rövid szénláncú alkenil- és rövid szénláncú alkinil-csoport alatt egy vegyértékű, telítetlen csoportokat értünk, beleértve az elágazó szénláncú 3-10 szénatomos csoportokat is. Ezekre a csoportokra példaként megemlítjük a következő csoportokat: 1-etenil-, 1-(2-propenil)-, 1-(2-butenil)-, 1-(1-metil-2-propenil)-, 1-(4-metil-2-pentenil)-, 4,4,6-trimetil-2-heptenil-, 1-etinil-, 1-(2-propinil)-, 1-(2-butinil)-, 1-(1-metil-2-propinil)- és 1-(4-metil-2-pentinil)-csoport.

Alkiléncsoport alatt telített két vegyértékű csoportokat értünk, beleértve az elágazó szénláncú 2-10 szénatomos olyan csoportokat is, amelyek szabad vegyértékeiket különböző szénatomokon tartalmazzák. Erre a csoportra példaként megemlítjük a következő csoportokat: 1,2-etilén-, 1,3-propilén-, 1,4-butilén-, 1-metil-1,2-etilén- és 1,8-oktilén-csoport.

Leírásunkban arilcsoport alatt 6-10 szénatomos aromás szénhidrogéncsoportot értünk. Előnyös arilcsoportra példaként megemlítjük a fenilcsoportot, a szubsztituált fenilcsoportot és naftilcsoportot, amely 1-3 azonos vagy eltérő következő csoporttal szubsztituált: rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatom, hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-, alkoxil-(rövid szénláncú alkil)- vagy hidroxilcsoport.

A röntgensugár kontraszt vegyületek egy, kettő, három vagy több jódatomot tartalmazhatnak molekulánként. Előnyösek a molekulánként legalább kettő, és még előnyösebbek a legalább három jódatomot tartalmazó vegyületek.

A találmány szerinti készítményben alkalmazható szilárd röntgensugár kontrasztszerek részecskeformái a technika állásából jól ismert módszerekkel állíthatók elő. A szilárd

szereket a kívánt méretre apríthatjuk hagyományos őrlőmódszerek, mint például levegőfúvásos vagy törő őrlő módszerekkel. Úgy találtuk, hogy a hatásos átlagos részecskeméret kevesebb, mint körülbelül $100\ \mu\text{m}$ és ez jó eloszlást és a GI-traktusban jó bevonatképzést tesz lehetővé. Leírásunkban részecskeméret alatt közepes részecskeméretet értünk, amit hagyományos technikákkal, mint például ülepitéses áramlási frakcionálással vagy lemezes centrifugálással határozunk meg. Az alatt, hogy az átlagos részecskeméret kisebb, mint $100\ \mu\text{m}$, azt értjük, hogy a részecskék legalább 90%-ának az átlagos szemcsemérete kisebb, mint $100\ \mu\text{m}$ a technika állásából ismert módszerrel meghatározva.

A GI-traktusban vékony bevonat kialakítására alkalmas polimereket a következő módon osztályozhatjuk: anionos polimerek, kationos polimerek és semleges polimerek. Ezeket a polimereket a következőkben részletesen ismertetjük. A 4 623 539 számú US szabadalmi leírásban ilyen polimereket ismertetnek.

I. Anionos polimerek

Az anionos polimerek negatív töltéseket hordoznak az ionizált formáikban, és képesek a sejtek felületéhez túlnyomórészt elektrosztatikus erőkkel kötődni. Megfelelő anionos polimerek a (II), (III) és (IV) általános képletű polimerek, ahol a képletekben

R jelentése polimer lánc;

(a) és (b) képletű csoportok jelentése anionos ligandum; és

M⁺⁺ jelentése két vegyértékű kation.

A találmányunk szerinti készítményben alkalmazható anionos polimerekre példaként a következőket említjük meg:

(1) (II) általános képletű szulfatált poliszacharidok,
ahol a képletben

R jelentése a D-galaktózhoz C-4-en keresztül kapcsolódó
3,6-anhidro-D-galaktóz; (kappa karragenán)
kapcsolt α -D-galaktóz egy-
ségek (1-3); (lambda karragenán)
D-galaktóz
3,6-anhidro-D-galaktóz; (iota karragenán)
D-galaktóz
3,6-anhidro-L-galaktóz; (Agar - agar)
D-galaktóz
3,6-anhidro-D-galaktóz; (Furcellaren)
D-glukopiranóz; (Laminarin-szulfát)
Galaktán; és (Galaktán-szulfát)
Galaktóz-amino-glukuronánok (Kondroitin-szulfátok);
és

M⁺⁺ jelentése Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, Zn⁺⁺, Ba⁺⁺ vagy ezek elegye.

(2) (III) általános képletű karboxilált poliszachari-
dok, ahol a képletben

R jelentése D-galakturono-glikán; és (Pektin)
anhidro-D-mannuronsav, és
anhidro-L-guluronsav maradékok (Algin)
és

M⁺⁺ jelentése Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, Zn⁺⁺, Ba⁺⁺ vagy ezek elegye.

(3) (V), (VI) és (VII) általános képletű cellulóz-
-származékok, ahol a képletben

R jelentése anhidroglükózcsoport;

R' jelentése -CH₃, -C₂H₅ vagy -C₃H₇;



R" jelentése $-\text{CH}_3$ vagy $-\text{C}_2\text{H}_5$; és

M^{++} jelentése Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++} , Ba^{++} vagy ezek elegye.

A cellulóz-származékokra példaként megemlítjük a következőket: nátrium-etil-cellulóz-szulfát, nátrium-cellulóz-acetát-szulfát és nátrium-karboxi-metil-cellulóz.

(4) (II), (III) és (VIII) általános képletű szulfatált, szulfonált vagy karboxilált szintetikus polimerek, ahol a képletben

R jelentése alifás vagy aromás szénhidrogén, mint például polisztirol, poli(szulfon) gyanta vagy karboxilált (poli)vinil; és

M^{++} jelentése Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++} , Ba^{++} vagy ezek elegye.

II. Kationos polimerek

A kationos polimerek ionizált formájukban pozitív töltéseket hordoznak. A találmány szerinti készítmények kationos polimerként a következő polimereket tartalmazhatják: dermatán-szulfát, keratoszulfát, hialuronsav, heparin és kitin.

III. Semleges polimerek

A semleges polimerek polarizálható elektronokkal rendelkező atomokat tartalmaznak, mint például oxigén-, nitrogén-, kén-, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot. A polimerek kationok, mint például Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++} vagy Ba^{++} jelenlétében részlegesen polarizálódnak, és ezáltal a polimer és a bélfal között intermolekuláris kölcsönhatás jön létre. Ezekre a polimerekre példaként a következőket említjük meg:

(a) poliszacharidok, mint például keményítő, glikogén, glukán, fruktánok, mannánok, galaktomannánok, glukomannánok,

galaktánok, xilánok, glikuranánok, dextrán és keményítő
amilóz;

(b) cellulóz-származékok, mint például metil-cellulóz,
hidroxi-etil-cellulóz, etil-hidroxi-etil-cellulóz, hidroxi-
-propil-metil-cellulóz és hidroxi-propil-cellulóz; és

(c) szintetikus polimerek, mint például poli(vinil-
pirrolidon), poli(vinil-alkohol) és etilén-oxid-polimerek.

A kontrasztszert a polimer anyagba a két vegyértékű
kationnal együtt bármilyen megfelelő technikával, mint például
keveréssel, elegyítéssel, kicsapatással helyezhetjük be, vagy
a kontrasztszert igen kis méretű polimer részecskébe zárhat-
juk.

A kontrasztszert, a polimert, és a két vegyértékű ka-
tionnt összekeverjük, majd ezután fiziológiailag elfogadható
hordozóanyagokkal vagy egyéb segédanyagokkal a technika állá-
sában járatos szakemberek számára ismert módon beadagolásra
alkalmas formára hozzuk. A kontrasztszert gyógyszerészetileg
elfogadható segédanyagokkal együtt (mint például felületaktív
szerekkel és emulgeáló szerekkel) és egyéb segédanyagokkal vi-
zes közegben szuszpendálhatjuk, vagy részlegesen feloldhatjuk,
és ily módon diszperzió, oldat, szuszpenzió vagy emulzió for-
májára hozhatjuk. Az olajos kontrasztszerek előnyösen emulzió
formára hozhatók. Egy másik lehetséges megoldás szerint a kon-
trasztszert, a polimert és a két vegyértékű kationt szilárd
formára, mint például tablettákká vagy kapszulákká alakíthat-
juk.

A találmány tárgya továbbá eljárás a GI-traktusnak, az
orvosi eljárásokban alkalmazható röntgensugaras vizsgálatára,

amely eljárás során a röntgensugaras vizsgálatot igénylő em-
lősnek orálisan vagy rektálisan, megfelelő kontrasztképzéshez
elegendő mennyiségben a találmány szerinti készítményt adagol-
juk. A beadagolás után a beadagolt készítményt tartalmazó GI-
-traktus legalább egy részét röntgensugár hatásának tesszük ki
abból a célból, hogy röntgensugár képet alkossunk, ami a
kontraszt anyag jelenlétének megfelelő, majd a röntgensugár
képet a technika állásából ismert módszerekkel láthatóvá
tesszük és interpretáljuk.

A találmány szerinti vegyületeket az alábbiakban bemu-
tatott reakcióvázlatokon vázolt reakcióval vagy egyéb módsze-
rekkel állíthatjuk elő a kereskedelemben hozzáférhető kiindu-
lási anyagokat, intermediereket és reagenseket alkalmazva. A
kiindulási anyagokat, reagenseket és oldószereket vegyi for-
galmazóktól, mint például Aldrich, Baker and Eastman Chemical
Companies forgalmazóktól szerezhethetjük be, vagy a technika ál-
lásából ismert módon állíthatjuk elő.

A találmány szerinti vegyületeket az 1) reakcióváz-
laton bemutatott reakcióval állíthatjuk elő. A reakcióváz-
latokon Z, I és n jelentése a fentiekben megadottakkal azonos,
X jelentése -Br vagy -OSO₂CH₃ és P jelentése -(CH₂)_pCHR₁-.

A találmány szerinti készítmények a következő összeté-
telben tartalmazzák a gyógyszerészertileg elfogadható kompo-
nenseket:

	g/l
nem-vizes fázis	10-500
polimer	0,01-150
két vegyértékű kation	0,01-150
kontrasztszer	0,01-750
gyógyszerészeti hordozóanyag	0-200
segédanyagok/felületaktív szerek/emul-	0,1-150
geálószer	
víz	kiegészítve 1000 ml-re.

A nem-vizes fázis növényi olajokat, mint például sáfrányolajat; nem-metabolizáló zsír összetevőket, mint például Simplesset; fluorozott szénhidrogéneket, mint például perfluor-dekalint; ásványi olajat és simetikont tartalmaz.

A találmány szerinti készítmények gyógyszerészeti kötőanyagként előnyösen tartalmazhatnak viszkozitást befolyásoló és stabilizáló szereket, mint például mikrokristályos cellulózt, etil-cellulózt, hidroxipropilmetil-cellulózt és gumiarabikumot. A fiziológiailag elfogadható anyagok lehetnek továbbá nátrium-citrát, nátrium-klorid, terápiás anyagok, savmegkötőanyagok és ízesítőszerek. Sok esetben kívánatos, hogy a találmány szerinti készítmények mikrobaellenes/antiszeptikus szereket is tartalmazzanak, mint például metil-parahidroxibenzoátot, etil-parahidroxibenzoátot, propil-parahidroxibenzoátot, benzoésavat vagy szorbinsavat.

A technika állásában járatos szakemberek számára ismert, hogy a felületaktív anyagok vagy emulgeálószer két egymással nem elegyedő fázis, például olaj vizes közegben érintkezési felületénél lévő feszültséget csökkentik. A ta-

találmány szerinti készítmények ezeket a szereket önmagukban vagy egyéb emulgeálószerrel vagy felületaktív anyaggal kombinációban tartalmazhatják. Így például a találmány szerinti készítmény tartalmazhat Dow Corning Medical Antifoam AF készítményt, ami 300 g/l poli(dimetil-sziloxán)-szimetikon és szilícium-dioxid aerogélt, 140 g/l sztearát emulgeálószerrel és 0,75 g/l szorbinsavat, valamint kiegészítő mennyiségben vizet. A találmány szerinti készítmény ezt a készítményt önmagában tartalmazhatja. Az intralipid, ami zsírsavak emulziója, szuszpendálószerrel jelenlétét teszi szükségessé, abból a célból, hogy megfelelő emulzió alakulhasson ki a találmány szerinti kontrasztszerrel. Az ilyen felületaktív anyagok 0,1-150 g/l mennyiségben lehetnek jelen a vizes készítményekben, bár ezek mennyiségét olyan alacsony értéken kell tartani, amennyire csak lehetséges, előnyösen 0,5-50 g/l mennyiség-határok között. A felületaktív anyagok lehetnek kationos, anionos, nemionos, zwitter-ionos felületaktív anyagok, vagy ezen típusú felületaktív anyagok közül kettő vagy többnek az elegye.

A találmány szerinti készítmény kationos felületaktív anyagként előnyösen tartalmazhat cetil-trimetil-ammónium-bromidot és dodecil-dimetil-ammónium-bromidot. A megfelelő anionos szereket a nátrium-lauril-szulfát, nátrium-heptadecil-szulfát, alkil-benzol-szulfonsavak és ezek sói, nátrium-butyl-naf-talin-szulfonát és szulfoszukcinátok. A zwitter-ionos felületaktív szereket olyan anyagok, amelyek vízben oldva diprotikus savakként viselkednek, és ionizált formában mind gyenge bázisként, mind gyenge savként viselkednek. Mivel a két töltés a

molekulában egymást kiegyenlíti a molekula kifelé, mint semleges molekula viselkedik. Az a pH-érték, amelynél a zwitter-ion koncentráció maximális, izoelektromos pontként ismeretes. A vegyületek, mint például bizonyos aminosavak, izoelektromos pontja a találmány szerinti készítmények kívánt pH-tartományába esik, és így módon alkalmasak a találmány szerinti készítményben.

A találmány szerinti készítmények előnyösen nemionos emulgeálószeret vagy felületaktív anyagokat tartalmaznak, amelyek a nemionos kontrasztszerekhez hasonlóan az anionos, kationos vagy zwitter-ionos szerekkel szemben jobb toxikológiai profillal rendelkeznek. A nemionos emulgeálószerekben a hidrofil és hidrofób csoportok részaránya körülbelül kiegyensúlyozott. Ezek a vegyületek az anionos és kationos felületaktív szerektől abban különböznek, hogy molekulájukban nincs töltés, és így módon a kationos és anionos felületaktív anyagokkal szemben kevésbé irritálók. A nemionos felületaktív anyagokra példaként megemlítjük a következő vegyületeket: karbonsav-észterek, karbonsav-amidok, etoxilált alkil-fenolok és etoxilált alifás-alkoholok.

A karbonsav-észter típusú, nemionos felületaktív anyagok egyik tipikus példája, amikor részleges, például mono-észterek képződnek zsírsavak és gyantasavak, mint például 8-18 szénatomos savak és polihidroxi-alkoholok, mind például glicerín, glikolok, ezen belül is mono-, di-, tetra- és hexaetilén-glikol vagy szorbitán reakciójával. Hasonló vegyületek képződnek abban az esetben, ha zsírsavak hidroxilcsoportjára különböző molarányok mellett etilén-oxidot addicionálunk.

A karbonsav-észterek egy másik típusát képezik azok a vegyületek, amelyek zsírsavak és részleges gyantasavak, mint például monosavak etilén-oxiddal kialakított észterei, mint például poli(oxi-etilén)-szorbitán és -szorbitol, zsírsavak és gyantasav észterek, mint például poli(oxi-etilén)-szorbitán, monotallolaj-észterek. Ezek a vegyületek például 3-80 oxi-etilén egységet tartalmazhatnak molekulánként, és a zsír- vagy gyantasavból származó csoportok körülbelül 8-18 szénatomosak. Ilyen savak lehetnek a természetes eredetű zsírsav-elegyek, mint például a kókuszolajból és tallolajból származó zsírsavelegyek, míg az egyszerű savakra példaként megemlítjük a dodekánsavat és olajsavat.

A karbonsav-amid típusú, nemionos felületaktív szerek 8-18 szénatomos acil láncot tartalmazó zsírsavak, és ammónia, mono-etil-aminok és dietil-amidok reakciójából kialakított amidok.

Az etoxililált alkil-fenol típusú, nemionos felületaktív szerek lehetnek például különböző alkil-fenol és poli(etilén-oxid) kondenzátumok, előnyösen monoalkil-fenolok, vagy dialkil-fenolok, ahol az alkilcsoport 6-12 szénatomos és elágazó vagy előnyösen egyenes szénláncú, mint például oktil-krezol, oktil-fenol vagy nonil-fenol és etilén-oxid kondenzációs terméke, ahol a kondenzációs termék egy alkil-fenol molekulára vonatkoztatva 5-25 mol etilén-oxidot tartalmaz.

Etoxilált alifás alkohol típusú, nem-ionos felületaktív anyagok lehetnek 8-18 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alifás alkoholok, mint például olaj- vagy cetil-alkohol, és etilén-oxid adduktumok, ahol az adduktum egy

alkohol molekulára vonatkoztatva körülbelül 30 - 60 mol etilén-oxidot tartalmaz.

Előnyös nemionos felületaktív szerre példaként megemlítjük a szorbitán-észtereket (amelyeket Span márkanév alatt forgalmaznak) és amelyek (S) általános képlettel jellemezhetők, ahol a képletben

szorbitán-monoészterek esetében $R_1 = R_2 = OH$, és $R_3 = R$,

szorbitán-diészterek esetében $R_1 = OH$, $R_2 = R_3 = R$,

szorbitán-triészterek esetében $R_1 = R_2 = R_3 = R$,

ahol $R =$

laurát esetében $(C_{11}H_{23})COO-$,

oleát esetében $(C_{17}H_{33})COO-$,

palmitát esetében $(C_{15}H_{31})COO-$, és

sztearát esetében $(C_{17}H_{35})COO-$.

Előnyösek továbbá a poli(oxi-etilén)-alkil-éterek (Brijs), amelyek a $CH_3(CH_2)_x(O-CH_2-CH_2)_yOH$ általános képlettel jellemezhetők, ahol $(x + 1)$ értéke az alkil-láncban lévő szénatomok száma, amely alkil-láncok általában:

12 lauril- (dodecil-)

14 mirisztil- (tetradecil-)

16 cetil- (hexadecil-)

18 sztearil- (oktadecil-), és

y értéke a hidrofil-láncban lévő etilén-oxid-csoportok száma, általában 10-60.

Előnyös poli(etilén-szorbitán)-zsírsav-észterek a kereskedelemben Poliszorbát 20, 40, 60, 65, 80 és 85 néven forgalmazott vegyületek.

A poli(etilén)-sztearátokra példaként megemlítjük a

következő vegyületeket:

poli(oxi-1,2-etán-diil)- α -hidro- ω -hidroxi-oktadekanoát;

poli(etilén-glikol)-monosztearát; és

poli(oxi-1,2-etán-diil)- α -(1-oxo-oktadecil)- ω -hidroxi-poli-(etilén-glikol)-monosztearát.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott kontrasztszer dózisa a kontrasztszer természetétől függ. Mindazonáltal a dózist olyan alacsony értéken kell tartani, amilyen alacsony értéken csak lehet megfelelő kontrasztkép kialakítása mellett. A kontrasztszer kis mennyiségeinek alkalmazása mellett a toxicitás lehetősége is minimalizálódik. A találmány szerinti kontrasztszereket a GI-traktus szabályos röntgensugaras láthatóvá tételénél általában körülbelül 0,1-16,0 g jód/kg testtömeg dózisban alkalmazzuk, előnyösen körülbelül 0,5-6,0 g jód/kg testtömeg, és legelőnyösebben 1,2-2,0 g jód/kg testtömeg. CT-scanning vizsgálatoknál a találmány szerinti kontrasztszerek dózisa körülbelül 1-600 mg jód/kg testtömeg, előnyösen körülbelül 20 -200 mg jóg/kg testtömeg és legelőnyösebben körülbelül 40-80 mg jód/kg testtömeg.

A készítményben a kontrasztszer koncentrációja körülbelül 0,01-7,5 g/l, előnyösen körülbelül 0,5-500 g/l és még előnyöseben körülbelül 1-200 g/l.

A film-képző polimer koncentrációja a polimer típusától függ, de általában két vegyértékű anyaggal, mint például kalcium-laktáttal kombinációban 0,01-150 g/l vagy ennél magasabb érték. A polimer dózisszintje körülbelül 2-15 g/kg testtömeg, vagy ennél nagyobb érték.

A találmány szerinti készítmények a gasztrointesztii-

nális traktus falaihoz igen jól adherálódnak és azon alapvetően egységes bevonatot alakítanak ki.

A találmány szerinti készítményt és eljárást az alábbi nem korlátozó jellegű példákon keresztül mutatjuk be.

1. példa

Bisz(4-jód-fenil)-poli(etilén-glikol)(400)-éter előállítás

Az előállítást a 2. reakcióvázlaton mutatjuk be.

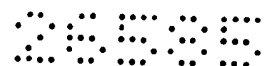
A reakcióvázlaton h az etilén-oxid-egységek számát jelzi.

A) Poli(etilén-glikol)(400)-bisz(mezilát) előállítása

40,0 g (100 mmol) poli(etilén-glikol)(400)-at (PEG-400) és 200 ml diklór-metánt tartalmazó oldatba 4 °C hőmérsékleten 43,5 ml (250 mmol) diizopropil-etil-amint adunk. 10 perc eltelte után a reakcióelegybe 17,0 ml (220 mmol) metánszulfonil-kloridot és 40 ml diklór-metánt tartalmazó oldatot adunk 0,4 óra alatt. 2,5 óra eltelte után a reakcióelegyet 500 ml hideg diklór-metánnal hígítjuk, majd jéghideg 400 ml 1 n vizes sósavoldatba öntjük. A rétegeket szétválasztjuk. A szerves fázist 300 ml vízzel, majd 300 ml sóoldattal mossuk, és ezután nátrium-szulfáton vízmentesítjük. A szerves fázist szűrés után vákuum alkalmazásával bepároljuk. 56,0 g (hozam 99%) bisz(mezilát)-ot kapunk, halványsárga, olajos anyag formájában.

B) Bisz(4-jód-fenil)-poli(etilén-glikol)(400)-éter előállítása

15,3 g (27,5 ml) (PEG-400)-bisz(mezilát)-ot és 100 ml vízmentes DMF-et tartalmazó reakcióelegyet 12,1 g (55,0 mmol)



4-jód-fenol és 7,6 g (55,0 mmol) kálium-karbonáttal reagáltatunk 77 °C hőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában. A reakcióelegyet 16 órán át kevertetjük, majd lehűtjük és DMF-el hígítjuk. A reakcióelegyet celit szűrőn átszűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A maradékot 500 ml etil-acetátban felvesszük, majd a szerves oldatot 200 ml 1 mólós vizes nátrium-hidroxid-oldattal, 200 ml vízzel, majd 200 ml sóoldattal mossuk, és ezután nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldatot szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. Világosbarna színű, szirupos anyagot kapunk, amit szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon kromatografálunk, eluensként 1-5 térfogat% metanolt tartalmazó diklór-metánt alkalmazva. Bisz(4-jód-fenil)-poli(etilén-glikol)(400)-étert kapunk, ami kis mennyiségben reagálatlan mezilát kiindulási anyagot tartalmaz. A terméket tovább tisztítjuk oly módon, hogy 10,5 g terméket 100 ml DMF-ben feloldunk, majd az oldathoz 400 mg nátrium-metoxidot adunk. A lombikot olajfürdőbe merítjük, és 93 °C-ra melegítjük. A reakcióelegyet 16 órán át ezen a hőmérsékleten kevertetjük, majd lehűtjük, és 500 ml etil-acetáttal hígítjuk. A szerves oldatot háromszor 200 ml vízzel, és 200 ml sóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldatot szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. Halványsárga színű szirupos anyagot kapunk, amit szilícium-dioxiddal töltött, kromatográfiás oszlopon kromatografálunk, eluensként 5 térfogat% metanolt tartalmazó diklór-metánt alkalmazva. 8,3 g bisz(4-jód-fenil)-poli(etilén-glikol)(400)-étert kapunk, halványsárga színű szirupos anyag formájában. A termék ^1H (300 MHz) NMR-spektruma alapján a vegyületben lévő

etilén-oxid-egységek száma: 8 ($h = 8$).

A cím szerinti vegyület ^1H (300 MHz) és ^{13}C (75 MHz) NMR-spektruma a kívánt molekulaszervezetet erősíti meg.

2. példa

8-Bisz[O-(2,4,6-trijód-fenil)-tri(propilén-glikol) előállítása

Az előállítást a 3. reakcióvázlaton mutatjuk be.

A) Tri(propilén-glikol)-di(p-tozilát) előállítása

19,3 g (100 mmol) tri(propilén-glikol)-t és 400 ml vízmentes toluolt tartalmazó oldatban 76,5 g (401 mmol) p-toluolszulfonil-kloridot, 62,7 ml (450 mmol) trietil-amint és 1,22 g (10 mmol) dimetil-amino-piridint adunk. A reakcióelegyet tartalmazó lombikot olajfürdőbe süllyesztjük, amit 0,5 óra alatt $66\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegítünk. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában, 20 órán át kevertetjük, majd lehűlni hagyjuk, és 500 ml toluollal hígítjuk. A toluolos oldatot celite szűrőközegen átszűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A kapott maradékot 1 l diklór-metánban feloldjuk, majd az oldatot 500 ml 5 tömeg%-os vizes, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 500 ml vízzel, majd 500 ml sóoldattal mossuk, és ezután nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldatot szűrjük, és vákuum alkalmazásával bepároljuk. A terméket szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon kromatografáljuk, eluensként diklór-metánt alkalmazva. 9,6 g (hozam 19,2%) tri(propilén-glikol)-di(p-tozilát)-ot kapunk, viszkozus, sárga olajos anyag formájában.

B) 1,8-Bisz[O-(2,4,6-trijód-fenil)]-tri(propilén-glikol) előállítás

9,5 g (18,9 mmol) tri(propilén-glikol)-di(p-tozilát)-ot és 76 ml vízmentes DMF-et tartalmazó oldathoz 18,8 g (39,8 mmol) trijód-fenolt és 5,48 g (39,7 mmol) kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet tartalmazó lombikot olajfürdőbe süllyesztjük, amit 76 °C-ra melegítünk. A reakcióelegyet 41 órán át, 76 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután 200 ml DMF-el hígítjuk, majd celit szűrőközegen átszűrjük, és vákuum alkalmazásával bepároljuk. A kapott maradékot 300 ml dietil-éterben feloldjuk, az éteres oldatot 100 ml, 1 mólos, vizes nátrium-hidroxid-oldattal, kétszer 100 ml vízzel, és sóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldatot átszűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A terméket szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon kromatografáljuk, eluensként diklór-metán/hexán elegyét alkalmazva. 14,8 g (13,4 mmol) 1,8-bisz[O-(2,4,6-trijód-fenil)]-tri(propilén-glikol)-t kapunk halványsárga, üveges anyag formájában.

A cím szerinti vegyület ^1H (300 MHz) és ^{13}C (75 MHz) NMR-spektruma a kívánt molekulaszervezetet erősíti meg.

Elemanalízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{I}_6$ összegképletre:

számított: C = 22,93%; H = 2,02%; I = 69,23%;

talált: C = 23,23%; H = 2,00%; I = 69,55%.

3. példa

1,11-Bisz(2,4,6-trijód-fenoxi)-3,6,9-trioxa-undekán előállítás

Az előállítást a 4. reakcióvázlaton mutatjuk be.

15,0 g (29,8 mmol) tetra(etilén-glikol)-di(p-tozilát)-
-ot és 120 ml DMF-et tartalmazó oldathoz 31,0 g (65,7 mmol)
trijód-fenolt és 9,0 g (65,2 mmol) kálium-karbonátot adunk. A
reakcióelegyet tartalmazó lombikot olajfürdőbe merítjük, amit
0,5 óra alatt 74 °C-ra melegítünk. A reakcióelegyet nitrogén-
gáz atmoszférában ezen a hőmérsékleten 17 órán át kevertetjük.
A reakció teljességét vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel
ellenőrizzük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, DMF-el hígít-
juk, majd celit szűrőközegen átszűrjük. A szűrletet vákuum al-
kalmazásával bepároljuk. Világosbarna színű, szilárd anyagot
kapunk, amit etil-acetáttal elkeverünk, majd szűrünk. 21,0 g
világos szürke, szilárd anyagot kapunk. A termékből 10 g-ot
hexánból átkristályosítunk. 9,4 g 1,11-bisz(2,4,6-trijód-
-fenoxi)-3,6,9-trioxa-undekánt kapunk, fehér színű, szilárd
anyag formájában.

Olvadáspont (hexánból): 126-128 °C.

A cím szerinti vegyület ^1H (300 MHz) és ^{13}C (75 MHz)
NMR-spektruma a kívánt molekulaszervezetet erősíti meg.

FAB/MS: MH^+ : 1103.

Elemanalízis a $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{I}_6$ összegképletre:

számított: C = 21,80%; H = 1,83%; I = 69,11%;

talált: C = 22,18%; H = 1,79%; I = 69,41%.

4. példa

1,2-Bisz(2,4,6-trijód-fenoxi)-etán előállítás

Az előállítást a 5. reakcióvázlaton mutatjuk be.

A 9. példa szerint eljárva 1,87 g (3,96 mmol) trijód-
-fenolt, 0,66 g (4,78 mmol, 1,2 mólekvivalens) őrölt kálium-
-karbonátot, 0,18 mmol (1,98 mmol) dibrómetánt és 12 ml

DMF-et alkalmazva kiindulási anyagként és 12 órás reakcióidővel 1,2-bisz(2,4,6-trijód-fenoxi)-etánt állítunk elő, hozam 32%. Az átkristályosítást DMF-ből végezzük. 1,2 g (hozam 32%) cím szerinti vegyületet kapunk, fehér színű, tűkristályos anyag formájában. Nagy vákuum alkalmazásával 110 °C hőmérsékleten végzett szárítás után az olvadáspont: 288-289 °C.

A cím szerinti vegyület ^1H (300 MHz) és ^{13}C (75 MHz) NMR-spektruma a kívánt molekulaszervezetet erősíti meg.

Elemanalízis a $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{I}_6\text{O}_2$ összegképletre:

számított: C = 17,34%; H = 0,83%; I = 78,53%;

talált: C = 17,60%; H = 0,82%; I = 78,30%.

5. példa

Bisz[O-(2,4,6-trijód-fenil)]-poli(etilén-glikol)(400)- -éter előállítása

Az előállítást a 6. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Bisz(4-jód-fenil)-poli(etilén-glikol)(400) előállításánál ismerttetett eljárás szerint 18,7 g (33,6 mmol) poli(etilén-glikol)(400)-bisz-mezilátot reagáltatunk 36,5 g (77,4 mmol) trijód-fenollal és 10,7 g (77,5 mmol) kálium-karbonáttal 13,6 ml vízmentes DMF-ben, azzal a különbséggel, hogy a reakcióelegyet 14 órán át 76 °C-on, majd ezt követően 4 órán át 92 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, majd DMF-el hígítjuk, celit szűrőközegen átszűrjük, és vákuum alkalmazásával bepároljuk. A maradékot 600 ml etil-acetátban felvesszük, 250 ml vízzel, 250 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal, kétszer 250 ml vízzel, majd 250 ml sóoldattal mossuk, és ezután nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldatot átszűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk.

Sötétbarna színű, szirupos anyagot kapunk, amit szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon kromatografálunk, eluensként metil-alkohol/diklór-metán (1:39) - (1:19) elegyet alkalmazva. Barna színű, szirupos anyagot kapunk, amit tovább tisztítunk oly módon, hogy feloldjuk 500 ml etil-acetátban, az oldatot kétszer 200 ml telített vizes, nátrium-tioszulfáttal, majd 200 ml sóoldattal mossuk, és ezután nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldatot átszűrjük, majd 10 g aktív szénnel 0,25 órán át forraljuk. A leszűrt oldatot vákuum alkalmazásával bepároljuk. 29 g bisz[O-(2,4,6-trijód-fenil)-poli(etilén-glikol)(400)-étert kapunk. A termék 1 (300 MHz) NMR-spektruma alapján a vegyületben lévő etilén-oxid-egységek száma: 8 (h = 8).

A cím szerinti vegyület ^1H (300 MHz) és ^{13}C (75 MHz) NMR-spektruma a kívánt molekulaszervezetet erősíti meg.

6. példa

1-(3-Jód-fenoxi)-3,6,9-trioxa-dekán előállítása

Az előállítást a 7. reakcióvázlaton mutatjuk be.

A) Tri(etilén-glikol)-monometil-éter mezilátjának az előállítása

A mezilátot szabványos előírások szerint 8,2 g (50,0 mmol) tri(etilén-glikol)-monometil-étert, 4,6 ml (59,4 mmol) metánszulfonil-kloridot, 11,3 ml (64,9 mmol) diizopropil-etil-amint és 100 ml diklór-metánt alkalmazva állítjuk elő. A hozam 99%.

B) 1-(3-Jód-fenoxi)-3,6,9-trioxa-dekán előállítása

11,6 g (47,9 mmol) 1-[(metánszulfonil)-oxi]-3,6,9-trioxa-dekánt és 145 ml vízmentes DMF-et tartalmazó oldatba



10,6 g (48,2 mmol) 3-jód-fenolt és 6,6 g (47,8 mmol) kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet tartalmazó lombikot olajfürdőbe merítjük, amit 0,5 óra alatt 68 °C hőmérsékletre melegítünk fel. A reakcióelegyet nitrogéngáz atmoszférában 16 órán át ezen a hőmérsékleten melegítjük, majd további 2 órán át 82 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, DMF-en hígítjuk, majd celit szűrőközegen átszűrjük, és vákuum alkalmazásával bepároljuk. A kapott maradékot 500 ml etil-acetátban felvesszük, majd az oldatot 200 ml vízzel, 200 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal és 200 ml sóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldatot átszűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. Világosbarna színű, olajos anyagot kapunk, amit szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon kromatografálunk, eluensként etil-acetát/hexán (1:3) - (1:2) elegyet alkalmazva. 10,8 g (hozam 37,1%) 1-(3-jód-fenoxi)-3,6,9-trioxa-dekánt kapunk, világos sárga, olajos anyag formájában.

A cím szerinti vegyület ^1H (300 MHz) és ^{13}C (75 MHz) NMR-spektruma a kívánt molekulaszervezetet erősíti meg.

Elemanalízis a $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{I}$ összegképletre:

számított: C = 42,52%; H = 5,49%; I = 34,56%;

talált: C = 42,50%; H = 5,13%; I = 34,78%.

7. példa

1,3-Bisz(2,4,6-trijód-fenoxi)-bután előállítása

Az előállítást a 8. reakcióvázlaton mutatjuk be.

5,78 g (12,3 mmol) trijód-fenolt, 0,49 g (12,3 mmol 60 tömeg%-os diszperzió) nátrium-hidridet és 15 ml DMF-et tartalmazó reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverte-

tünk, majd 1,37 g (5,58 mmol) 1,3-bisz(metánszulfonil-oxi)-butánt és 5 ml DMF-et tartalmazó oldatot adunk hozzá. Az így kapott reakcióelegyet 90 °C hőmérsékleten, 6 órán át melegítjük, majd lehűtés után vízbe öntjük. A reakcióelegyhez etil-acetátot adunk, majd az így kapott elegyet 1 éjszakán át állni hagyjuk. A csapadék formájában kivált szilárd anyagot eltávolítjuk, és megszáritjuk. 3,0 g (hozam 54%) kívánt vegyületet kapunk. Olvadáspont 173-175 °C.

A cím szerinti vegyület ^1H (300 MHz) és ^{13}C (75 MHz) NMR-spektruma a kívánt molekulaszervezetet erősíti meg.

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{I}_6\text{O}_2$ összegképletre:

számított: C = 18,26%; H = 1,21%; I = 76,32%;

talált: C = 19,35%; H = 1,16%; I = 76,27%.

8. példa

1-(3-Jód-fenoxi)-6-(2,4,6-trijód-fenoxi)-hexán előállítás

Az előállítást a 9. reakcióvázlaton mutatjuk be.

3,0 g (21,9 mmol, 1,1 mólekvalens) kálium-karbo-nátot, 4,4 g (19,9 mmol) 3-jód-fenolt, 11,75 g (19,9 mmol) 6-(2,4,6-trijód-fenoxi)-1-klór-hexánt és 50 ml DMF-et tartalmazó reakcióelegyet 110 °C hőmérsékleten, 1,5 órán át melegítünk, majd a reakcióelegyet lehűtjük. A reakcióelegyet ezután vízbe öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfátot vízmentesítjük, majd bepároljuk. A kapott szilárd anyagot hexán/etil-acetát elégyében oldjuk, és az oldatot bázikus alumínium-oxidon átszűrjük. A szűrletet vákuum alkalmazásával bepároljuk, a kapott szilárd nyersterméket ciklohexánból kristályosítjuk. 8,29 g (hozam

54%) kívánt terméket kapunk szobahőmérsékleten, nagy vákuum alkalmazásával végzett szárítás után. Olvadáspont 65-66 °C.

A cím szerinti vegyület ^1H (300 MHz) és ^{13}C (75 MHz) NMR-spektruma a kívánt molekulaszervezetet erősíti meg.

Elemanalízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{I}_4\text{O}_2$ összegképletre:

számított: C = 27,93%; H = 2,34%; I = 65,59%;

talált: C = 27,85%; H = 2,16%; I = 65,53%.

9. példa

1,12-Bisz(2,4,6-trijód-fenoxi)-dodekán előállítása

Az előállítást a 10. reakcióvázlaton mutatjuk be.

14,4 g (30,5 mmol) trijód-fenolt, 4,6 g (33,6 mmol, 1,1 mólekvalens) kálium-karbonátot, 5,0 g (15,2 mmol) 1,12-dibróm-dodekánt és 30 ml dimetil-formamidot tartalmazó reakcióelegyet 120 °C hőmérsékleten, 2 órán át melegítünk, majd lehűtünk. A reakcióelegyet 400 ml vízbe öntjük, majd az elegyhez 400 ml etil-acetátot adunk. A csapadék formájában kivált szilárd anyagot elkülönítjük, majd forró metanolban szuszpendáljuk, majd ezután forró vízben. A maradék szilárd anyagot dimetil-formamidból kristályosítjuk. 11,1 g (hozam 66%) cím szerinti vegyületet kapunk, fehér színű, szilárd anyag formájában. A terméket nagy vákuumban (26 Pa) 90 °C hőmérsékleten szárítjuk. Olvadáspont 120 - 121 °C.

A cím szerinti vegyület ^1H (300 MHz) és ^{13}C (75 MHz) NMR-spektruma a kívánt molekulaszervezetet erősíti meg.

Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{I}_6\text{O}_2$ összegképletre:

számított: C = 26,35%; H = 2,66%; I = 67,49%;

talált: C = 26,64%; H = 2,47%; I = 67,38%.

10. példa

	g/l
Bisz(4-jód-fenil)-poli(etilén-glikol)(400)-éter	237,0
Sáfrányolaj	200,0
Kappa-karragenán	20,0
Kalcium-laktát	20,0
Tween 21	25,0
Hidroxi-propil-metil-cellulóz (4 Pa.s)	5,0
Víz 1000 ml-re kiegészítő mennyiségben.	
A komponenseket összerázzuk.	

11. példa

	g/l
1,8-Bisz[O-(2,4,6-trijód-fenil)]-tri(propilén-glikol)	553,0
Dow Corning Medical Antifoam AF (habzásgátló)	400,0
Pektin	40,0
Kalcim-laktát	20,0
Víz 1000 ml-re kiegészítő mennyiségben.	
A komponenseket összerázzuk.	

12. példa

	g/l
1,11-Bisz(2,4,6-trijód-fenoxi)-3,6,9-trioxa-undkán	259,0
Simplesse ^R Diétás zsír-helyettesítő	300,0
Heparin	10,0
Magnézium-karbonát	10,0
Hidroxi-propil-metil-cellulóz (4 Pa.s)	5,0
Víz 1000 ml-re kiegészítő mennyiségben.	
A komponenseket összerázzuk.	

Szabadalmi igénypontok

1. Röntgensugár kontraszt készítmény orális vagy retrográd vizsgálatához, azzal jellemezve, hogy egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagban

egy polimert, amely a gasztrointesztinális traktuson bevonat kialakítására képes, és amely polimer polarizálható elektronokat tartalmazó atomokkal rendelkezik, egy két vegyértékű kationnal kombinációban; és

egy (I) általános képletű röntgensugár kontraszt-képző szert, vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját, ahol a képletben

Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy 1-20 szénatomos alkil-, cikloalkil-, rövid szénláncú alkoxi-, alkoxi-karbonil- vagy cianocsoport, ahol az alkil- és cikloalkilcsoportok halogénatommal vagy halo-(rövid szénláncú alkil)-csoportokkal szubsztituálva lehetnek;

R jelentése 1-25 szénatomos alkil-, cikloalkil-, vagy halo-(rövid szénláncú alkil)-csoport, amely csoportok adott esetben halogénatommal, fluor-(rövid szénláncú alkil)-, aril-, rövid szénláncú alkoxi-, hidroxil-, karboxil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, vagy (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal helyettesítve lehetnek;

$(CR_1R_2)_p-(CR_3=CR_4)_mQ$ vagy $(CR_1R_2)_p-C\equiv C-Q$; ahol

R_1 , R_2 , R_3 és R_4 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben halogénatommal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport;

x értéke 1-4;
n értéke 1-5;
m értéke 1-15;
p értéke 1-20; és
Q jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil-, rövid szénláncú alkilén-, aril- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport, tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy röntgensugár kontraszt-képző szerként bisz(4-jód-fenil)-poli(etilén-glikol)(400)-étert, 1,8-bisz[0-(2,4,6-trijód-fenil)]-tri(propilén-glikol)-t, 1,11-bisz(2,4,6-trijód-fenoxi)-3,6,9-trioxa-undekánt, 1,2-bisz(2,4,6-trijód-fenoxi)-etánt, bisz[0-(2,4,6-trijód-fenil)]-poli(etilén-glikol)(400)-étert, 1-(3-jód-fenoxi)-3,6,9-trioxa-dekánt, 1,3-bisz(2,4,6-trijód-fenoxi)-butánt, 1-(3-jód-fenoxi)-6-(2,4,6-trijód-fenoxi)-hexánt és 1,12-bisz(2,4,6-trijód-fenoxi)-dodekánt tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a polarizálható elektronokat tartalmazó atomok oxigén-, nitrogén- vagy kénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy két vegyértékű kationként Ca^{++} , Mg^{++} , Zn^{++} , Ba^{++} atomokat vagy ezek elegyét tartalmazza.

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jelle-**

mezve, hogy polimerként (II), (III) vagy (IV) általános képletű anionos polimert tartalmaz, ahol a képletekben

R jelentése polimer lánc;

(a) és (b) képletű csoportok jelentése anionos ligandum, és

M⁺⁺ jelentése két vegyértékű kation.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy anionos polimerként egy (II) általános képletű szulfatált poliszacharidot tartalmaz, ahol a képletben

R jelentése a D-galaktózhoz C-4-en keresztül kapcsolódó

3,6-anhidro-D-galaktóz;	(kappa karragenán)
kapcsolt α-D-galaktóz egy-	
ségek (1-3);	(lambda karragenán)
D-galaktóz	
3,6-anhidro-D-galaktóz;	(iota karragenán)
D-galaktóz	
3,6-anhidro-L-galaktóz;	(Agar - agar)
D-galaktóz	
3,6-anhidro-D-galaktóz;	(Furcellaren)
D-glukopiranóz;	(Laminarin-szulfát)
Galaktán; és	(Galaktán-szulfát)
Galaktóz-amino-glukuronánok	(Kondroitin-szulfát);
és	

M⁺⁺ jelentése Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, Zn⁺⁺, Ba⁺⁺ vagy ezek elegye.

7. Az 5. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy anionos polimerként egy (III) általános képletű karboxilált poliszacharidot tartalmaz, ahol a képletben

R jelentése D-galakturono-glikán; és (Pektin)

anhidro-D-mannuronsav, és

anhidro-L-guluronsav maradék (Algin)

és

M⁺⁺ jelentése Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, Zn⁺⁺, Ba⁺⁺ vagy ezek elegye.

8. Az 5. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy anionos polimerként (V), (VI) vagy (VII) általános képletű cellulóz-származékot tartalmaz, ahol a képletben

R jelentése anhidroglükózcsoporthoz;

R' jelentése -CH₃, -C₂H₅ vagy -C₃H₇;

R'' jelentése -CH₃ vagy -C₂H₅; és

M⁺⁺ jelentése Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, Zn⁺⁺, Ba⁺⁺ vagy ezek elegye.

9. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy polimerként egy kationos polimert, úgy mint dermatán-szulfátot, keratoszulfátot, hialuronsavat, heparint vagy kitint tartalmaz.

10. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy polimerként egy poliszacharidot tartalmaz.

11. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy polimerként egy cellulóz-származékot tartalmaz.

12. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy polimerként poli(vinil-pirrolidon)-t, poli(vinil-alkohol)-t vagy egy etilén-oxid-polimert tartalmaz.

13. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagként olyan anyagot tartalmaz, amely legalább egy felületaktív szert tartalmaz.

14. A 13. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy felületaktív szerként egy kationos felületaktív anyagot tartalmaz.

15. A 13. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy felületaktív szerként egy anionos felületaktív anyagot tartalmaz.

16. A 13. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy felületaktív szerként egy zwitter-ionos felületaktív anyagot tartalmaz.

17. A 13. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy felületaktív szerként egy nemionos felületaktív anyagot tartalmaz.

18. Eljárás egy paciens gasztrointesztinális traktusának röntgensugaras vizsgálatára, **azzal jellemezve**, hogy a vizsgálatot igénylő személynek orálisan vagy rektálisan egy, az 1-17. igénypontok bármelyike szerinti röntgensugár kontraszt készítményt adagoljuk.

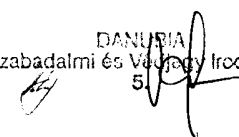
19. A 18. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a gasztrointesztinális traktus szabályos röntgensugaras láthatóvá tételéhez kontraszt-képző szert körülbelül 0,1 - körülbelül 16,0 g jód/kg testtömeg koncentrációban adagoljuk a vizsgálati egyednek.

20. A 18. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a gasztrointesztinális traktus CT-scanning-es láthatóvá tételéhez a kontrasztszert körülbelül 1 - körülbelül 600 mg jóg/kg testtömeg mennyiségben adagoljuk a vizsgálati egyednek.

21. Eljárás az 1. igénypont szerinti készítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy polimert, egy két vegyértékű kationt és egy kontraszt-képző szert egy gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyaggal összekeverünk.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kontraszt-képző szerként egy 2. igénypont szerinti vegyületet alkalmazunk.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Vagyoni Iroda Kft.
5. 

6. lap r/p

5. lap r/p