

2694/91

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



72982

javított kontrasztanyagok

KIVONAT

A találmány tárgyát ultrahang kontrasztanyagokként hasznos olaj-a-vízben emulziók képezik, amelyek olaj fázisa kondenzált vagy oldott olajban oldható gázt/folyadékot vagy gáz prekuzort tartalmaz. Az ilyen termékek tárolt formájukban jelentéktelen mennyiségű szabad gázbuborékot vagy mikrobuborékot tartalmaznak, jó tárolási stabilitással bírnak, de közvetlen adagolás előtt vagy adagoláskor gyors mikrobuborék képzésre alkalmasak.

jell. d' Bone, w. w. w.
Gerald

2694/95

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4.8.8.8.

#

Új javított kontrasztanyagok

A találmány tárgyát új kontrasztanyagok képezik, közelebbről a diagnosztikai ultrahang leképezésben hasznos új kontrasztanyagok.

Az ultrahang leképezés az ultrahang hullámoknak, például az 1-10 MHz frekvenciájú ultrahang hullámoknak az emberi vagy állati szervezetbe egy transzduktor révén való behatolásán és az ultrahangoknak a test szövet és folyadék felületeivel való kölcsönhatásán alapszik. Az ultrahang leképezés során a kontraszt a hanghullámok ilyen felületeken való eltérő reflexiójából/abszorpciójából származik, az eredmények Doppler eljárásokkal, köztük a véráramlás értékelésére szolgáló szín Doppler alkalmazásával javíthatók.

Régóta ismert, hogy a különböző szövetek/folyadékok akusztikai tulajdonságai különbségének növelésére előnyös lehet kontrasztanyagok alkalmazása, és az indocianin zöldnek 1968-ban első ultrahang kontrasztanyagként való alkalmazása óta számos más lehetséges anyagot vizsgáltak meg. Ezek körébe tartoznak emulziók, szilárd részecskék, vízzoldható anyagok, szabad gáz buborékok és különféle kapszulázott gáztartalmú rendszerek. Általánosan elfogadott, hogy különösen hatásosak az általuk keltett akusztikus visszaverődés tekintetében az alacsony sűrűségű kontrasztanyagok, amelyek könnyen összenyomhatók; így a gáztartalmú és gázfejlesztő rendszerek lényegesen nagyobb hatékonyságúaknak tűnnek, mint más típusú kontrasztanyagok.

A kereskedelmi forgalomban jelenleg három ultrahang kontrasztanyag kapható, továbbá a klinikai vizsgálatok késői szakaszában lévő ultrahang anyagok is ismertek, ilyenek az Echovist[®], amely galaktóz mikrokristályokat tartalmazó gáz alapú; a Levovist[®], amely zsírsav bevonatú galaktóz mikrokristályokat tartalmazó gázból áll; valamint az Albunex[®], amely részlegesen denaturált humán szérum albuminba kapszulázott gázbuborékokból áll. Ezen anyagok klinikai alkalmazhatósága azonban korlátozott rövid kontraszt-

-féléletidejük folytán (azaz in vivo stabilitásuk viszonylagos hiánya miatt), továbbá korlátozott eltarthatóságuk miatt. Ennek folytán folytonos igény áll fenn olyan ultrahang kontrasztanyagok iránt, különösen a szív- és nem-szív perfúziós vizsgálatokban alkalmazható ultrahang kontrasztanyagok iránt, amelyek egyesítik a jó tárolási stabilitást és az in vivo stabilitást, előnyösen szívbe történő injektálás esetén legalább néhány keringési cikluson át stabilak.

A mikrorészecskés ultrahang kontrasztanyagok, például az Echovist® és a Levovist® további hátránya az, hogy adagolás előtt ezeket formálni kell, például megfelelő folyékony hordozóanyag adagolásával és rázással történő keveréssel. Ez nyilvánvalóan némi késedelmet okoz, így fennáll az igény javított ultrahang kontrasztanyagok iránt, amelyek jelentős időtartamon (például legalább 12 hónapon, előnyösen 2 - 3 éven át) tárolhatók "felhasználásra kész" formában.

A találmány azon a felismerésen alapszik, hogy a fenti cél elérhető olyan olaj-a-vízben típusú emulzió alapú kontrasztanyaggal, amely olajban oldható gáz/folyadék tartalmú, vagy a diszpergált olajfázisban kondenzált vagy oldott gáz prekursorokat tartalmaz.

Így a találmány egyik szempontja szerint egy olyan ultrahang kontrasztanyagra vonatkozik, amely olaj fázisában egy olajban oldható gázt/folyadékot vagy gáz prekuzort tartalmaz.

A találmány szerinti kontrasztanyagok egy jellemző vonása abban áll, hogy lényegében teljesen mentesek szabad gázbuborékoktól/mikrobuborékoktól adagolás előtti tárolási formájukban; az adagolást követően azonban gyors mikrobuborék képződés következhet be, például intravénás vagy intraartériás injekció formájában való beadáskor, vagy kiváltható a mikrobuborék képződés közvetlenül adagolás előtt, például a következőkben részletesebben leírt módon. Ebben a tekintetben a találmány sze-

rinti termékek eltérnek a létező ultrahang kontrasztanyagoktól, mivel azok általában tárolt formájukban szabad gázt tartalmaznak, például kristály szerkezetük üregeibe zárt és/vagy felületükhöz tapadt formában, mint az Echovist® és Levovist® esetén vagy kapszulázott formában, mint az Albunex® esetén.

A találmány szerinti kontrasztanyagokban alkalmazott gázok előnyösen vízben kevésbé oldódóak, hogy biztosítva legyen az emulzió lipofil olaj fázisában való előnyös oldhatóságuk, és hogy a kontrasztanyagok intravénás vagy intraartériás beinjektálását követően a véráram vizes környezetében fokozódjon a képződött mikrobuborékok stabilitása. Megjegyezzük azonban, hogy a gáznak az olaj fázisban való oldhatósága előnyösen nem lehet olyan nagy, hogy gátolja az adagolást követő mikrobuborék képződést, bár a mikrobuborék képződés kívánt esetben az ilyen helyzetben fokozható például az emulzióknak adagolást megelőzően való előmelegítésével, például a következőkben ismertetésre kerülő módon. A megfelelő gázok körébe tartoznak ennek megfelelően például inert gázok, például a hélium, neon, argon, kripton vagy xenon; szénhidrogének, például a metán, acetilén vagy 3-metil-but-1-én; halogénezett szénhidrogének, köztük halogénezett alkánok, például a metil-bromid, az 1 - 4 szénatomos hidrogén-fluor-alkánok, például a hexafluor-propán, még előnyösebben a perfluor-alkánok, például a perfluor-metán vagy perfluor-bután és a kén-halogenidek, például a kén-hexafluorid, stb.

A "gáz" megjelölésen bármely olyan anyagot értünk, amely a normál, 37 °C emberi testhőmérsékleten gázállapotú, így ez a kör számos olyan olajban oldható anyagot foglal magában, amely szobahőmérsékleten, például 20 - 25 °C hőmérsékleten folyékony. Az emulzió olajfázisával elegyítettként tekinthető, abban oldott megfelelő anyagok körébe tartoznak például az adott esetben halogénezett és/vagy más módon helyettesített szénhidrogének, alifás

és gyűrűs éterek, szilánok, arzinek és kén-halogenidek, például a következő anyagok:

<u>Anyag</u>	<u>Forráspont (°C)</u>
4-metil-1,3-dioxolán-2-on	24,2
dibróm-difluor-metán	24,5
1-nitro-heptafluor-pentán	25,0
tetrametil-szilán	26,5
but-2-in	27,0
2-metil-bután	27,8
diszulfur-dekafluorid	29,0
perfluor-pent-1-én	29-30
pent-1-én	30,0
1,2-difluor-etán	30,7
2-metil-but-1-én	31,2
furán	31,4
n-butil-fluorid	32,5
metil-izopropil-éter	32,5
trisz(trifluor-metil)-arzin	33,3
2-metil-buta-1,3-dién	34,1
propilén-oxid	34,2
dietil-éter	34,5
izopropil-klorid	35-36
pentán	36,1
pent-2-én (transz, cisz)	36,3-36,9

A "folyadék" megjelölésen illékony szerves anyagokat értünk, előnyösen olyanokat, amelyek forráspontja nem haladja meg a 60 °C hőmérsékletet. Megjegyezzük, hogy az ilyen folyadékokra vonatkozó fenti követelmény, a vízben való gyenge oldhatóság és előnyös (de célszerűen nem túlzott)

olajban való oldhatóság az elegyedésre vonatkozó követelményként értelmezendő, és hogy az emulzió olaj fázisában való oldhatóság követelménye azzal való elegyíthetőségként értelmezendő.

Ennek megfelelő folyadékok többek között például az 1,1-diklór-etilén, a 2-metil-but-2-én, a 3,3-dimetil-but-1-in, a dimetil-amino-aceton, a perfluor-pentán, a ciklopentán, a ciklopentén és a 2,3-pentadién. Megjegyezzük, hogy az ilyen 37 °C fölötti forráspontú folyadékok általában nem képeznek az adagolást követően gáz mikrobuborékokat. Ezek a folyadékok azonban viszonylag alacsony sűrűségük folytán folyadék mikrobuborékokat képeznek, amelyek ultrahang kontraszt hatást nyújtanak.

Az olajban oldható gáz prekursorok példái között említjük a szerves karbonátokat, például az

RO-CO-OM

általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése egy lipofil szerves csoport és M egy fiziológiás szempontból elfogadható kation. Az ilyen anyagok mintegy 7 vagy ez alatti pH-értékeken, például intravénás vagy intraartériás adagolásukat követően a véráramban uralkodó körülmények mellett szén-dioxidot fejlesztenek. Ha ilyen, a pH aktiváláson alapuló prekursorokat alkalmazunk, előnyös lehet, ha az emulzióba egy ionofort, például nigericint építünk be az olajfázison át való proton transzfer megkönnyítésére.

Más gáz prekursorok nitrogénfejlesztő anyagokat foglalnak magukban, ilyenek például a pirazolinok, pirazolok, triazolinok, diazoketonok, diazóniumsók, tetrazolok, azidok és azid/karbonát elegyek, amelyek például besugárzással, például UV fénnel aktiválhatók, például közvetlenül az adagolást megelőzően. Hasonló módon hasznosak lehetnek az olyan anyagok, amelyek fotolízis révén szén-dioxidot fejlesztenek, például bizonyos ketonok, laktonok és karbonátok.

Az oxigénfejlesztő gáz prekursorok körébe tartoznak persavak, például a perbenzoesav.

Használhatunk hőhatásra lebomló gáz prekursorokat is, amelyek az adagolást követően a test melegétől aktiválódnak, ilyenek például a hőhatásra lebomló karbonsavak, például a 2-metil-tejsav.

A gáz prekursorok további osztályába olyan anyagok tartoznak, amelyek in vivo enzimesen lebomlanak gázfejlődés mellett. Ilyenek például a metilén-diészterek (például a WO-A-9317718 és WO-A-9318070 közzétételi számú PCT szabadalmi leírásokban ismertetett eljárásokkal előállítottak, a fenti szabadalmi leírásokat leírásunkba referenciaként építjük be), amelyek közönséges észterázok hatására hasadva szén-dioxid fejlődéssel bomlanak. Egy másik hasznos anyag a hidrogén-peroxid, amely lipofil közegben, például éterekben oldódik, és amely in vivo oxigén fejlődése mellett enzimesen bomlik. Ha hidrogén-peroxidot alkalmazunk, előnyösen egy antioxidáns stabilizálószer is beépítünk a készítménybe.

Az emulzió olaj fázisa lényegében gáz/folyadék összetevőkből áll, amelyekkel együttesen jelen lehet bármely szükséges biológiailag kompatibilis emulgeálószer olyan körülmények mellett, amelyeknél a gáz vagy folyadék önmaga stabil emulzió képzésére képes; ezekben az esetekben az a kritikus követelmény, hogy a jelenlévő gáz vagy folyadék inkább kondenzált, mint gáz állapotú legyen, például szükséges esetben nyomás alkalmazása révén.

Szokásosabban az olaj fázis lényegében legalább egy lipofil oldószer komponensben oldott gázból/folyadékból vagy gáz prekurból áll, és emellett tartalmaz bármely szükséges, biológiailag kompatibilis emulgeálószer, ezen belül felületaktív szereket vagy más stabilizálószereket. Megjegyezzük, hogy az ilyen emulgeálószer előnyösen vagy az olaj fázisban

vagy a vizes fázisban az adott emulzió rendszertől megkívánt módon oldottak vagy diszpergáltak.

A találmány szerint az emulzió olajos fázisa lipofil oldószer komponenseinek egyik hasznos osztálya erősen fluorozott szerves vegyületeket foglal magában, például olyanokat, mint a "művér" komponensként javasoltak, amelyeket például az EP-A-0231091 számú szabadalmi leírásban és a WO-A-8910118 számú PCT közzétételi iratban ismertetnek, amelyek tartalmát leírásunkba referenciaként építünk be. Megjegyezzük, hogy ezek a fluorozott vegyületek mesterséges vérként alkalmazva az oxigén molekulákkal komplexet képezve az oxigén transzportban fejtenek ki hatást, ezzel ellentétben a találmány szerint a lipid-oldható gáz/folyadék oldó közegeként hatnak.

A találmány szerint alkalmas erősen fluorozott szerves vegyületek körébe tartoznak alifás és cikloalifás perfluor-szénhidrogének, például a legfeljebb 20 szénatomot tartalmazóak, például a perfluor-2,2,4,4-tetrametil-pentán, perfluor-oktán, perfluor-dekán, perfluor-trimetil-ciklohexán, perfluor-izopropil-ciklohexán, perfluor-dekalin, perfluor-indán, perfluor-trimetil-biciklo[3.3.1]nonán, perfluor-biciklo[5.3.0]dekán, perfluor-metil-adamantán és perfluor-dimetil-adamantán; az előzőekben említett vegyületek brómmal helyettesített analógjai, például a perfluor-oktil-bromid; alifás és cikloalifás perfluor-aminok, például a legfeljebb 20 szénatomot tartalmazók, például a perfluor-tripropil-amin, perfluor-tributil-amin, perfluor-N-metil-dekahidrokinolin, perfluor-4-metil-oktahidrokinolizidin és perfluor-1-azatriciklo aminok; perfluor-éterek és az előzőek bármely elegye. Ezen vegyületek körén belül előnyösek a perfluor-oktil-bromid és a perfluor-dekalin, amely utóbbi alkalmazható például perfluor-tripropil-ammal kombinálva, mint például a Fluosol DA[®] termékben.

Az emulziók stabilizálására emulgeálószerként használhatunk felületaktív szereket, vagy használhatjuk a felületaktív szereket önmagukban

lipofil oldószer komponensként, amelyben a gáz/folyadék vagy gáz prekursor oldott. A megfelelő, ilyen módon használható biológiailag kompatibilis felületaktív szerek körébe tartoznak anionos felületaktív szerek, például zsírsavak alkálifémsói, például nátrium-dodekanoát, alkálifém-alkil-szulfátok, például nátrium-lauril-szulfát és alkálifém-szulfonát-észterek, például nátrium-dioktil-szulfoszukcinát (dokuzát) és, még előnyösebben, nemionos vagy ikerionos felületaktív szerek. Ez utóbbi kategória példái körébe tartoznak zsíralkoholok, például az n-dekanol, a poli(oxi-etilén) - poli(oxi-propilén) kopolimerek (például a poloxamerek, például a Pluronic® F68), szorbitán zsírsav-észterek, például a Span típusú anyagok és poli(oxi-etilált) analógjaik, például a Tween típusú anyagok, foszfolipidek (például a foszfatidil-kolin, azaz lecitin, vagy dioleoil-foszfatidil-dietanolamin), és zsírsavak polietilénglikol-észterei, például a Cremaphor® termékek).

Felületaktív szerekként használhatók polimerizálható amfifilek, például olyanok, mint a WO-A-9217212 számú PCT közzétételi iratban ismertetettek (a közzétételi irat tartalmát leírásunkba referenciaként építjük be); kívánt esetben az emulgeálást követően az ilyen amfifilek polimerizálhatók például UV besugárással vagy más megfelelő iniciálási mód alkalmazásával.

A megfelelő felületaktív szerek alkalmazhatók például többrészes hólyagocskák formájában, például a Biochim. Biophys. Acta 728, 339 (1983) szakirodalmi helyen és az EP-A-0280503 számú szabadalmi leírásban ismertett módon. Ezek úgy tekinthetők, mint lipid kettősréteg membránok, amelyek nem-koncentrikus magok sokaságát zárják be, azaz kvázi-lépsejt szerkezetűek. Célszerűen amfipatikus lipidek sokaságát használhatjuk, ezek közül legalább egy előnyösen összességében negatív töltésű; jelen lehet egy vagy több neutrális lipid is. Így a jellemző komponensek körébe tartoznak a foszfatidil-serinek, a foszfatidil-glicerinek, például a dimirisztoil-foszfatidil-glicerin, a foszfatidinsavak, például a dimirisztoil-foszfatidinsav, a foszfatidil-

-kolinok, például a dioleoil-foszfátidil-kolin vagy a dipalmitoil-foszfátidil-kolin, a foszfátidil-etanolaminok, a dioleoil-lecitin, a koleszterin, a triolein, a trioktanoin és más olajok/trigliceridek és ezek származékai.

További, az emulziókban használható lipofil anyagok, például stabilizáló komponensként használható anyagok körébe tartoznak antioxidánsok, például tokoferolok vagy tioktánsav, perfluorozott felületaktív szerek, amelyek egyidejűleg oldják és stabilizálják a lipid-oldható gázt vagy gáz prekuzort, folyadék kristályok, Langmuir-Blodgett filmeket képező vegyületek és lipofil, biológiailag lebomló polimerek, például blokk kopolimerek (például a WO-A-9204392 vagy WO-A-9317718 közzétételi számú PCT szabadalmi leírásokban ismertetettek). Használhatók a gáz/folyadék hordozójaként szolgáló olajban oldható molekulák is; ilyen célra megfelelő hordozók lehetnek a porfirinek.

Ugyancsak használhatók adalékok, például felületaktív szert segítő anyagok, például viszkozitást fokozók, például cukrok, így például szacharóz.

Az emulziók egy különösen hasznos köre zsír alapú emulziókat foglal magában, mint például a kereskedelmi forgalomban kapható, intravénás adagolásra szolgáló Liposyn® (Abbot Laboratories), Intralipid® (Kabi Vitrum) és Soyacal® (Alpha Therapeutic) emulziók. Az ilyen emulziók jellemzően szójabab olaj, tojássárgája foszfolipid, glicerín és injekciós minőségű víz alapúak, és jellemzően 0,5 µm átmérő alatti részecskéjű emulziók, méretükben hasonlóak a természetben előforduló kilomikronokhoz. Alkalmazásuk előnyei közé tartozik a hosszú tárolhatósági idő, a javult hólyagocska kontraszt féléletidő és a gáz nyújtott szabaddá válása.

Kívánt esetben a találmány szerinti kontrasztanyag olaj fázisa tartalmazhatja továbbá egy vagy több biológiailag elfogadható ásványi anyag szuszpendált szilárd mikrorészecskéit, például 1 mikron alatti, előnyösen 0,2 mikron alatti méretű részecskéit. Az ilyen mikrorészecskék, amelyek például

szilícium-dioxidot vagy vas-oxidot tartalmaznak, magképző helyekként működhetnek, elősegítik a gáz képződését a kontrasztanyag beadását követően a szilárd/folyadék határfelületen.

A találmány szerinti kontrasztanyagok pontos összetétele széles körben változhat olyan tényezőktől függően, mint az adott esetben alkalmazott komponensek, a tervezett sajátos alkalmazás és az adagolást követően megkívánt mikrobuborékok mérete.

Így például az adagolást követően képződő mikrobuborékok mérete általában növekszik a gáz/folyadék koncentrációjának növelésével, befolyásolja méretüket az olaj fázist alkotó anyagok természete is. Ha a kontrasztanyag oldott gázt tartalmaz, ez általában a telítettségig vagy akár túltelítettségig terjedő bármely szintű lehet, például a kontrasztanyag tárolható nyomás alatt.

A nyomás alatt tárolt kontrasztanyagok esetén a mikrobuborék képződés bekövetkezhet a szer adagolását megelőzően, például amint a fiolát vagy más formájú tartályt átlukasztjuk, és a mikrobuborék képződés in vivo folytatódik az adagolást követően. A nyomás alatt nem lévő kontrasztanyagból a mikrobuborékok in vivo képződnek például a kontrasztanyagnak a testhőmérsékletre való melegedése, a vér komponenseinek a stabilizáló anyagba való diffúziója és/vagy az emulzió fokozatos bomlása folytán. Más megoldás szerint a mikrobuborék képződés megindítható az adagolást megelőzően, például az emulzió előmelegítésével, például mikrohullámmal való melegítésével.

Amint azt az előzőekben megjegyeztük, előnyös olajban oldódó gázok azok, amelyeknek vízben való oldhatósága alacsony. Ez elősegíti, hogy a gáz az emulzió lipofil komponensével társuljon, ezáltal tovább fokozza a mikrobuborékok stabilitását, és ez flexibilis mikrobuborék/lipofil mátrix képződéséhez is vezethet, például bevonattal bíró mikrobuborékok formájában.

A szakmában ismert, hogy a flexibilis szerkezetek különösen előnyösek a merevebb kapszulázott mikrobuborék rendszerekhez hasonlított fokozott ultrahang kontraszt hatásuk folytán.

A találmány szerinti kontrasztanyagok bármely ismert módszerrel elkészíthetők. Így például egy gáz/folyadék tartalmú vagy gáz prekuzort tartalmazó olaj fázis, például egy kondenzált olajban oldható gáz/folyadék tartalmú fázis vagy egy olajban oldható gáz/folyadék vagy gáz prekuzor legalább egy lipofil oldószeres közegen készült oldata egy vizes fázisban emulgeálva olaj-a-vízben emulzió formára hozható például olyan szokásos eljárásokkal, mint a homogenizálás vagy ultrahangos kezelés, vagy a kívánt gáz/folyadék vagy gáz prekuzor bevihető egy előre elkészített olaj-a-vízben emulzió olaj fázisába.

Ha olajban oldható gázt alkalmazunk, ezt például egy kiválasztott lipofil oldószer közegben oldhatjuk, például emelt nyomáson, a kapott olajat ezután, előnyösen feleslegben lévő gáz nyomása alatt, szükséges vagy kívánt esetben egy vagy több biokompatibilis emulgeálószer jelenlétében emulgeáljuk. Analóg eljárásokat alkalmazhatunk, ha olajban oldható folyadékot vagy gáz prekuzort alkalmazunk. Más megoldás szerint a gáz bevihető egy előre elkészített emulzióba, ez megvalósítható például a gáznak az emulzión való átáramoltatásával és/vagy az emulziónak a gáz emelt nyomása alatt való tartásával.

A találmány szerinti ultrahang kontrasztanyagok adagolhatók például enterálisan vagy parenterálisan, bár bizonyos alkalmazási módok esetén előnyös lehet közvetlenül testüregekbe, például a petevezetékbe való adagolás. Általában azonban az intravaszkuláris adagolás, szokásosabban az intravénás injekció a legszokásosabb alkalmazási mód annak érdekében, hogy az erek leképezését fokozzuk, beleértve ebbe a szíven belüli és szíven kívüli perfúziót.

Megjegyezzük, hogy az intravénás adagolásra szolgáló kontrasztanyagoknak elegendően kicsi mikrobuborékokat kell fejleszteniük ahhoz, hogy ezek a tüdőrendszer kapilláris ágán áthaladjanak. Ezeknek a szereknek ezért előnyösen olyanoknak kell lenniük, hogy 10 μm alatti, előnyösen 0,2 - 8 μm , például 0,3 - 7 μm átmérőjű mikrobuborékokat fejlesszenek.

A következőkben a találmányt példákbán mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

1. Példa

0,1021 g Span 20-t 10 ml n-pentánban oldunk. Az oldathoz 40 ml vízben oldott 0,5466 g Tween 60-t adunk, és az elegyet 0 °C hőmérsékleten Ystral homogenizátoron emulgeáljuk. Így finom, stabil emulziót nyerünk. Az ultrahang csillapítást úgy mérjük, hogy az emulzióból 2 ml-t 5 ml 37 °C hőmérsékletű desztillált vízbe injektálunk, amely hőmérséklet az n-pentán forráspontját meghaladja. A kapott ultrahang csillapítás 20 percig volt stabil.

2. Példa

0,1193 g Span 20-t 10 ml tetrametil-szilánban (TMS) oldunk. 0,9535 g Tween 60-t 40 ml vízben oldunk, és az oldatot a fenti oldathoz adjuk, majd az elegyet 0 °C hőmérsékleten Ystral homogenizátoron emulgeáljuk. Finom, stabil emulziót nyerünk. Az ultrahang csillapítást az emulzió 2 ml-ének 5 ml 37 °C hőmérsékletű desztillált vízbe való injektálásával mérjük, ez a hőmérséklet a TMS forráspontját meghaladja. Erős ultrahang csillapítást nyerünk, a jel 20 percig stabil.

3. Példa

0,35 ml 2. példa szerinti emulziót 6,65 ml 37 °C hőmérsékletű desztillált vízbe injektálunk, ez a hőmérséklet a TMS forráspontját meghaladja. 4 perc-nél maximumot mutató echogén hatást észlelünk, a jel 20 percig stabil.

4. Példa

2 ml, a 2. példa szerinti emulziót 5 ml 0 °C hőmérsékletű vízbe injektálunk, és a hígított emulziót lassan 37 °C-ra melegítjük. A melegítés során mérjük az ultrahang csillapítást, és azt találjuk, hogy a kontraszt hatás egy 20 perces időtartamon át lassan növekszik, ami arra utal, hogy az idő során gáz válik szabaddá.

5. Példa

10 ml furánhoz 0,0987 g Span 20-t adunk. Az oldathoz 40 ml vízben oldott 1,0098 g Tween 60-t adunk, és az elegyet 0 °C hőmérsékleten Ystral homogenizátorban emulgeáljuk, így finom, stabil emulziót nyerünk. Az ultrahang csillapítást 2 ml emulziónak 5 ml 37 °C hőmérsékletű vízbe való injektálásával mérjük, ez a hőmérséklet a furán forráspontját meghaladja. Echogén hatást nyerünk, a jel 20 percig stabil.

6. példa

5 ml pentánt adunk 0,68 g didodecil-dimetil-ammónium-bromid 40 ml vízben készült oldatához, és az elegyet 0 °C hőmérsékleten Ystral homogenizátoron emulgeáljuk, így finom emulziót nyerünk, amely lemezes folyadékkristály fázissal stabilizált. Az ultrahang csillapítást 2 ml emulziónak 5 ml 37 °C hőmérsékletű desztillált vízbe való injektálásával mérjük. Echogén hatást nyerünk, a jel 20 percig stabil.

7. példa

0,56 g nátrium-dodecil-szulfát és 0,60 g 1-dekanol 40 ml vízben készült oldatához 5 ml pentánt adunk, és az elegyet 0 °C hőmérsékleten emulgeáljuk Ystral homogenizátor alkalmazásával, finom emulziót nyerünk, amely lemezes folyékony kristályos fázissal stabilizált. Az ultrahang csillapítást 2 ml emulziónak 50 ml 37 °C hőmérsékletű desztillált vízbe való injektálásával mérjük. Echogén hatást nyerünk, a jel 20 percig stabil.

8. Példa

0,10 g Span 20-t 4 ml perfluor-dekalinban diszpergálunk, majd a diszperziót 4 °C hőmérsékleten kén-hexafluoriddal telítjük. 0,45 g Tween 60-t 36 ml vízben oldunk, az oldatot 4 °C hőmérsékletre hűtjük, és a két fenti oldatot 4 °C hőmérsékleten Ystral homogenizátor alkalmazásával 20 000 fordulat/perc mellett 30 másodpercig emulgeáljuk. Az ultrahang csillapítást 2 ml emulziónak 6 ml 4 °C hőmérsékletű vízbe való injektálásával, és az elegynek lassan 37 °C hőmérsékletre való melegítésével mérjük. 2 dB/cm vagy ezt meghaladó csillapítást észlelünk mintegy 120 s időtartamon át.

9. Példa

0,5 ml n-dekanolt és 0,50 g nátrium-dodekanoátot diszpergálunk 36 ml vízben. 4 ml perfluor-dekalint 4 °C hőmérsékletre hűtünk, és kén-hexafluoriddal telítünk. A két oldatot 4 °C hőmérsékleten Ystral homogenizátor alkalmazásával 20 000 fordulat/perc mellett 30 másodpercig emulgeáljuk. Az ultrahang csillapítást 2 ml emulziónak 6 ml 37 °C hőmérsékletű desztillált vízzel való elegyítésével mérjük. Erős (> 2 dB/cm) csillapítást észlelünk mintegy 30 s időtartamon át.

10. Példa

2 ml, a 9. példa szerinti emulziót 6 ml 4 °C hőmérsékletű desztillált vízzel elegyítünk, és a hígított emulziót lassan 37 °C hőmérsékletre melegítjük. Mérjük az ultrahang csillapítást, a maximális 2,7 dB/cm csillapítást mintegy 30 s elteltével észleljük.

11. Példa

0,5 ml n-dekanolt és 0,50 g nátrium-dodekanoátot 36 ml vízben diszpergálunk. 4 ml perfluor-dekalint 4 °C hőmérsékletre hűtünk, és xenonnal telítünk. A két oldatot 4 °C hőmérsékleten emulgeáljuk Ystral homogenizátor alkalmazásával 20 000 fordulat/perc mellett 30 s időtartamon át. Az ultrahang

csillapítást 2 ml emulzió és 6 ml desztillált víz 37 °C hőmérsékleten való elegyítésével mérjük. Az ultrahang csillapítást 1 dB/cm értékről mintegy 3 dB/cm értékre nőtt 5 perc alatt.

12. Példa

0,5 ml n-dekanolt és 0,50 g nátrium-dodekanoátot 36 ml vízben diszpergálunk. 4 ml perfluor-oktil-bromidot 4 °C hőmérsékletre hűtünk, és xenonnal telítjük. A két oldatot 4 °C hőmérsékleten Ystral homogenizátor alkalmazásával emulgeáljuk 20 000 fordulat/perc mellett 30 s időtartamon át. Az ultrahang csillapítást 2 ml emulziónak 6 ml desztillált vízzel 37 °C hőmérsékleten való elegyítésével mérjük.

13. Példa

10 ml Intralipid®-et (Kabi Vitrum, Stockholm, Svédország), Fluosol®-t (Alpha Therapeutic Ltd., UK) vagy perfluor-oktil-bromidot 4 °C hőmérsékletre hűtünk autoklávban. Az emulziókat $19,6 \times 10^5$ Pa xenon nyomás alatt tartva 16 órán át keverjük. A keverést leállítjuk, és a nyomást lassan elengedjük. Az ultrahang csillapítást minden egyes emulzióból 2 ml mennyiségnek 6 ml desztillált vízzel 37 °C hőmérsékleten való keverésével mérjük.

14. Példa

0,4 g -5 °C hőmérsékletre hűtött perfluor-dekalinhoz $2,45 \cdot 10^5$ Pa nyomás alatt 1,6 g perfluor-n-butánt adunk, a -5 °C hőmérséklet a perfluor-n-bután forráspontja (mintegy -2 °C) alatti érték. A kapott olajat 1 tömeg% Pluronic F68-t és 30 tömeg% szacharózt tartalmazó vizes oldat 40 ml-ével emulgeáljuk 20 percen át, hűtött, zárt műanyag tartályban történő ultrahang kezeléssel. Az így kapott olaj-a-vízben emulzió cseppecskéinek átmérőjét mikroszkópos megfigyelés szerint mintegy 1 mikronosnak észleltük; 1 hetes tárolás után nem észleltünk jelentős változást. Az emulzióból 5 ml-t egy 15 ml-es tartályban egy 800 W-os mikrohullámú sütőben 80 °C hőmérsékletre

melegítünk (a jellemző melegítési idő 8-10 s), majd lehűtjük, és 10 μm -es Millipore szűrőn szűrjük. Mikroszkópos vizsgálat tanulsága szerint perfluor-dekalin stabilizáló bevonattal bíró perfluor-n-bután mikrobuborékok képződnek. Az ilyen mikrobuborék diszperzió 0,2 tömeg% olajtartalomra hígított formájának in vitro akusztikus csillapítása nagyobb, mint 10 dB/cm egy 1 - 6 MHz frekvenciatartományban, és több mint 10 percig stabil. Hasonló mintát készítünk az emulzió előmelegítése nélkül, és 37 °C hőmérsékleten vizsgáljuk, ennek a mintának az in vitro akusztikus csillapítása 7 perc alatt 2 dB/cm értékről 6 dB/cm értékre nő, miközben a mikrobuborékok spontán képződnek.

Szabadalmi igénypontok

1. Biokompatibilis olaj-a-vízben emulzióból álló ultrahang kontrasztanyag, amelynek olaj fázisa egy olajban oldható gáz/folyadék vagy gáz prekursor tartalmú.

2. Az 1. igénypont szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy a gáz/folyadék egy inertgáz, egy adott esetben halogénezett vagy más módon helyettesített szénhidrogén, alifás vagy gyűrűs éter, szilán, arzin vagy kén-halogenid.

3. Egy a 2. igénypont szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy a gáz/folyadék egy perfluor-alkán.

4. Egy a 2. igénypont szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy a gáz/folyadék xenon, n-pentán, furán, tetrametil-szilán, kén-hexafluorid és/vagy perfluor-n-bután lehet.

5. Egy az 1. igénypont szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy a gáz prekursor egy szerves karbonát; egy pirazolin, pirazol, triazolin, diazoketon, diazóniumsó, tetrazol, azid vagy azid/karbonát elegy; egy fotolizálható gyűrűs keton, lakton vagy karbonát; egy persav; egy hő hatására lebomló karbonsav; egy enzimesen lebomló metilén-diészter vagy hidrogén-peroxid.

6. Egy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy az emulzió olaj fázisa lényegében kondenzált gáz/folyadék bármely szükséges biokompatibilis emulgeálószerrel együtt.

7. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy az emulzió olaj fázisa lényegében gáz/folyadék vagy gáz prekursor, amely legalább egy lipofil oldószer komponensben van oldva, és ezzel együtt bármely szükséges biokompatibilis emulgeálószer.

8. A 7. igénypont szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy a lipofil oldószer komponens egy alifás vagy cikloalifás perfluor-szénhidrogén vagy brómmal helyettesített analógja, alifás vagy cikloalifás perfluor-amin, perfluor-éter, valamint ezek elegyei.

9. A 8. igénypont szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy lipofil oldószer komponense perfluor-oktil-bromid, perfluor-dekalin vagy perfluor-dekalin és perfluor-tripropil-amin elegye.

10. A 6-9. igénypontok bármelyike szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy emulgeálószerként egy vagy több felületaktív szert tartalmaz, és a felületaktív szerek zsírsavak alkálifémsói, alkálifém-alkil-szulfátok és szulfonát-észterek, poli(oxi-etilén) - poli(oxi-propilén) kopolimerek, szorbitán-zsírsav-észterek és polioxietilált analógjaik, foszfolipidek, zsírsavak polietilén-glikol-észterei, polimerizálható amfifilek és többrészes hólyagocskák felületaktív rendszerek.

11. A 7-10. igénypontok bármelyike szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy az emulgeálószer egyidejűleg lipofil oldószer komponensként is működik.

12. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy emulziójának olaj fázisa szójabab olajat és tojássárgája foszfolipidet tartalmaz, vizes fázisa glicerint és injekciós minőségű vizet tartalmaz.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti kontrasztanyag, azzal jellemezve, hogy egy vagy több biológiailag elfogadható ásványi anyag mikrorészecskéi vannak az olaj fázisban szuszpendálva.

14. Eljárás az 1. igénypont szerinti ultrahang kontrasztanyag előállítására, azzal jellemezve, hogy (i) egy olaj fázist, amely kondenzált olajban oldható gázt/folyadékot vagy gáz prekuzort tartalmaz legalább egy lipofil oldószer komponensben, egy vizes fázisban emulgeálva olaj-a-vízben

emulziót képzünk, vagy (ii) a kívánt olajban oldható gázt/folyadékot vagy gáz prekuzort az olaj fázisból előzetesen készített olaj-a-vízben emulzióba visszük be.

15. Eljárás emberi vagy nem-ember állati test javított leképezésére, azzal jellemezve, hogy a testbe az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti javított kontrasztanyagot visszük be, és legalább a test egy részéről ultrahang képet hozunk létre.

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.



Válas Györgyné dr.

szabadalmi ügyvivő

