

104 00 10

Készletű példány

00440

Jód-anilin-származékokat tartalmazó vizes diagnosztikai készítmények a gasztrointesztinális traktus vizsgálatához, valamint a készítményekben alkalmazott jód-anilin-származékok
STERLING WINTHROP INC., New York, New York,

Amerikai Egyesült Államok

68191

A bejelentés napja: 1994. 03. 01.

Elsőbbsége: 1993. 03. 01. (024 555)

Amerikai Egyesült Államok

K I V O N A T

A találmány tárgyát az (I) általános képletű kontraszt-szerek és e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sói képezik, az (I) általános képletben

Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1 - 20 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-csoport vagy cianocsoport, ahol az alkil- és cikloalkil-csoportok adott esetben halogénatommal vagy halogén-(rövid szénláncú alkil)-csoporttal lehetnek szubsztituálva;

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül 1 - 25 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport vagy halogén-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyek adott esetben halogénatommal, fluor-(rövid szénláncú alkil)-, aril-, rövid szénláncú alkoxi-, hidroxil-, karboxil-, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil- vagy (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal lehetnek helyettesítve;

n értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám;

y értéke 1-től 4-ig terjedő egész szám; és

x értéke 1 vagy 2.

A találmány tárgyához tartoznak az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó kontraszt készítmények, ~~valamint ezek~~ gyógyászati alkalmazása is.

~~Bismarck~~

2 +

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

68191

NSZ 06

0070 24/52 233/15

ACK 47/04

Jód-anilin-származékokat tartalmazó vizes diagnosztikai
készítmények a gasztrointesztinális traktus vizsgálatához,
valamint a készítményekben alkalmazott jód-anilin-származékok
STERLING WINTHROP INC., New York, New York,

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

ILLIG Carl R.,

Phoenixville

CAULFIELD Thomas J.,

Audubon

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1994. 03. 01.

Elsőbbsége:

1993. 03. 01. (024 555)

Amerikai Egyesült Államok

A találmány tárgyát kontrasztszerként (I) általános képletű jód-anilin-származékokat tartalmazó vizes diagnosztikai készítmények képezik; a találmány tárgyához tartozik ezen készítmények alkalmazása a gastrointestinális traktus röntgensugárzással végzett diagnosztikájában, valamint maguk az (I) általános képletű vegyületek.

Az (I) általános képletben

Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1 - 20 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, rövid szénláncú alkoxicsoporthoz vagy cianocsoport, ahol az alkil- és cikloalkilcsoportok adott esetben halogénatommal vagy halogén-rövid szénláncú alkilcsoporttal lehetnek szubsztituálva

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül 1 - 25 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport vagy halogén-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyek adott esetben halogénatommal, fluor- (rövid szénláncú alkil)-, aril-, rövid szénláncú alkoxi-, hidroxil-, karboxil-, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil- vagy (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal lehetnek helyettesítve;

n értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám;

y értéke 1-től 4-ig terjedő egész szám; és

x értéke 1 vagy 2.

A töréseknek és a csontváz egyéb elváltozásainak röntgensugár alkalmazásával végzett röntgenográfiás, valamint komputer tomográfiás (a továbbiakban CT-vel jelölve) vizsgálata rutinszerűen történik kontrasztanyagok alkalmazása nélkül. A lágy szöveteket tartalmazó szerveknek, így például a gastrointestinális traktusnak (a továbbiakban GI-vel jelölve) rönt-

gensugárral történő képi megjelenítése azonban szükségessé teszi olyan kontrasztszerek alkalmazását, amelyek legyengítik a röntgensugárzást. Swanson D. P. és munkatársai ["Pharmaceuticals In Medical Imaging" MacMillan Publishing Company, (1990)] által készített monográfiában kiváló háttérismertetést kapunk a kontrasztszereknek és az ezekkel készült készítményeknek a gyógyászati felvételek készítésénél való szerepéről.

A GI traktusnak röntgenfelvételekkel történő vizsgálatát emésztési rendellenességek, a bélműködésben bekövetkező változások, hasi fájdalom, gastrointestinális vérzés és hasonló állapotok indokolhatják. A radiológiai vizsgálatot megelőzően sugárzást elnyelő kontrasztanyagot kell a betegnek beadni a megfelelő üregeknek vagy a nyálkahártya felületeknek a környező lágy szövetektől való elhatárolására. Ennek értelmében a száj, garat, nyelőcső, gyomor, duodenum és a proximális vékonybél láthatóvá tételére orális úton egy kontrasztanyagot adnak be. A distális vékonybél és a vastagbél vizsgálatára a kontrasztanyagot rektálisan adják be.

A GI traktus képi megjelenítésére (láthatóvá tételére) legáltalánosabban alkalmazott kontrasztszer a bárium-szulfát, amit szuszpenzió formájában orálisan vagy beöntésként rektálisan adnak. (Lásd például a 2 659 690, 2 680 089, 3 216 900, 3 235 462, 4 038 379 és a 4 120 946 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat). A viszonylag kedvező kontraszt tulajdonságok, az orális és rektális beadást követően a GI traktusból végbemenő elhanyagolható mértékű abszorpció és a testből való gyors kiürülés ellenére a bárium-szulfátnak

vannak bizonyos hátrányai. Az intestinális folyadékok jelenlétében a bárium-szulfát ugyanis elveszíti homogenitását és nem eléggé tapad a nyálkahártyához, ami meg nem felelő röntgen felvételeket eredményezhet. A vastagbélben, amennyiben a bárium-szulfátot beöntésként adjuk a betegnek, pelyhes kicsapódás lép fel és a fekális anyaggal szabálytalan csomókat képez.

Ismeretes, hogy GI kontrasztszerként jódtartalmú szerves vegyületeket is alkalmaznak, minthogy a jódatom hatásosan abszorbeálja a röntgen sugarakat. E vegyületek igen sokfélék lehetnek és számos művelethez alkalmazhatók. E vegyületek a röntgensugarakat jól abszorbeálják, a jódatom a röntgensugárral kölcsönhatásba lép, ily módon egy úgynevezett fotoelektromos hatás jön létre, minthogy a jódtartalmú közegben elakadt fotonok révén a kontraszt maga jelentékenyen megnövekszik. A kontraszthatás növekedése nagyobb, mintsem azt a sűrűség viszonylagos változása alapján várni lehetne. A kontraszthatás ezen növekedése következtében a kontrasztszereket elegendő viszonylag alacsony koncentrációban alkalmazni; (jódtartalmú szereket ismertetnek például a 2 786 055, 3 795 698, 2 820 814, 3 360 436, 3 574 718, 3 733 397, 4 735 795 továbbá az 5 047 228 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások).

Az ideális kontrasztszerrel szemben az alábbi követelményeket támasztjuk: a szer mutasson kedvező toxikológiai tulajdonságokat, legyen képes a teljes bél/és egyéb üregeket kitölteni, egyenletesen vonja be a bélnyálkahártyát úgy, hogy a be-

lek észlelhetők legyenek akkor is, ha az üreg nincs kitágítva; ne irritálja az intestinális nyálkahártyát; úgy haladjon át a GI traktuson, hogy ne okozzon elváltozást és ne idézzon elő közben erőteljes bélmozgást.

Azt találtuk, hogy azon vegyületeket alkalmazhatjuk orális és rektális gyógyászati készítmények előállítására, amelyek a gastrointestinális traktusban a fent felsorolt és az alábbi egyéb kedvező tulajdonságokat mutatják:

- a célszerűen alkalmazandó vegyületektől elvárjuk, hogy folyékony kontrasztszert tartalmazó röntgen készítmények esetében a vegyület megoszlásioefficiense, vagyis a hidrofób résznek a hidrofil részhez viszonyított aránya legalább 10 vagy ennél nagyobb, célszerűen mintegy 10^2 és 10^8 között legyen;
- a vegyület molttömege legalább 200, de előnyösen mintegy 200 és 2000 között legyen;
- szilárd részecskékből álló kontraszt szert tartalmazó röntgen kontraszt készítmények esetében a vegyület olvadáspontja mintegy $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt, célszerűen $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt legyen.

Némely vegyületről megállapítottuk, hogy rendelkeznek a fenti kedvező tulajdonságokkal, és így orális és rektális úton beadásra szánt vizes készítmények formájában alkalmazhatók a gyomor/bél traktus röntgen sugárral és komputer tomográfiás letapogatással végzett vizsgálatához.

A találmány szerinti megoldáshoz kontraszt szerként alkalmazhatók az (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1 - 20 szénatomos

alkilcsoport, cikloalkilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-csoport vagy cianocsoport, ahol az alkil- és cikloalkil-csoportok adott esetben halogénatommal vagy halogén-(rövid szénláncú alkil)-csoporttal lehetnek szubsztituálva;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül 1 - 25 szénatomos alkilcsoport, cikloalkil- vagy halogén-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyek adott esetben halogénatommal, fluor-(rövid szénláncú alkil)-, aril-, rövid szénláncú alkoxi-, hidroxil-, karboxil-, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil- vagy (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal lehetnek helyettesítve;

n értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám;

y értéke 1-től 4-ig terjedő egész szám; és

x értéke 1 vagy 2.

A halogénatom megjelölésen fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atomot értünk.

A cikloalkil megjelölés 3 - 8 szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportra vonatkozik, ezek közül említjük meg a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és a ciklooktil-csoportot, amelyek bármely gyűrűs szénatomon egy vagy több szubsztituenszt hordozhatnak, szubsztituensként jelen lehet egy vagy több rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxi-csoport vagy halogénatom.

A rövid szénláncú alkil- és a rövid szénláncú alkoxicsoporthoz megjelölés egyértékű alifás csoportot jelent, ezek egyenes vagy elágazó láncú 1 - 10 szénatomos csoportok lehetnek. A rövid szénláncú alkilcsoportok közül megemlítjük példaként a

metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butyl-, szek-butyl-, terc-butyl-, n-pentil-, 2-metil-3-butyl-, 1-metil-butyl-, 2-metil-butyl-, neopentil-, n-hexil-, 1-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 1-etil-butyl-, 2-etil-butyl-, 2-hexil-, 3-hexil-, 1,1,3,3-tetrametil-pentil-, 1,1-dimetil-oktil-, valamint a hasonló csoportokat.

A fentiekben alkalmazott aril megjelölésen 6 - 10 szénatomos aromás szénhidrogéneket értünk. Az előnyös arilcsoportok közül megemlítjük a fenil-, szubsztituált fenil-, valamint a szubsztituált naftilcsoportot, ahol szubsztituensként szerepelhet 1 - 3 azonos vagy eltérő rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatom, hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-, alkoxi-(rövid szénláncú alkil)- vagy hidroxilcsoport.

A röntgen kontrasztvegyület egy, kettő, három vagy több jódatomot tartalmazhat molekulánként; az előnyös vegyületek legalább két jódatomot tartalmaznak, még előnyösebb, ha molekulánként három jódatom van jelen.

A találmány szerinti megoldáshoz alkalmazható szemcsés alakú szilárd röntgen kontrasztszereket ismert módon állíthatjuk elő. A szilárd anyagokat kívánt méretre őröljük, e művelethez hagyományos őrlő módszereket, így például légáramlással vagy darabolással végzett őrlést alkalmazunk. Azt találtuk, hogy előnyös esetben az átlagos részecskeméret 100 μm -nél kisebb, ez esetben a szer kedvező eloszlása és a GI traktus bevonása eredményesen biztosítható. A részecskeméretet jelen esetben átlagos részecskeméretre vonatkoztatjuk, ezt hagyományos módszerrel mérjük; ezek közül említjük meg az

áramlásban végzett szedimentációs frakcionálást, valamint a lemezes centrifugálást. Az esetben, ha az átlagos részecskeméret értéke mintegy $100\ \mu\text{m}$ alatt van, ez azt jelenti, hogy a részecskéknek legalább mintegy 90 %-a mintegy $100\ \mu\text{m}$ méret alatt van, aholis a méréseket elfogadott ismert módszerrel végezzük.

A találmány szerinti megoldás értelmében a GI traktusnak röntgensugárral végzett vizsgálatához hatásos mennyiségben legalább egy alábbiakban ismertett kontraszt szert tartalmazó készítményt adunk orálisan vagy rektálisan az emlősökhöz tartozó kezelt betegnek. A beadást követően a készítményt tartalmazó GI traktusnak legalább egy részét röntgensugár hatásának tesszük ki, így a kontrasztszer jelenlétével összhangban álló röntgenképet kapunk, majd a röntgenképet láthatóvá tesszük és ismert módon értékeljük.

A találmány szerinti kontrasztszerekhez alkalmazható vegyületeket ismert módszerrel állíthatjuk el; az előállításához kereskedelemben beszerezhető kiindulási anyagokat, közbenső termékeket és reagenseket alkalmazunk. A kiindulási vegyületeket, reagenseket és oldószereket olyan vegyszereket gyártó cégektől, mint Aldrich, Baker és Eastman Chemical Companies szerezhethetjük be, vagy e vegyületeket ismert eljárások segítségével állíthatjuk elő.

A kontrasztszerek formulázásához fiziológiai szempontból megfelelő segéd- és vivőanyagokat alkalmazunk, a formulázást ismert módon végezzük. A kontraszt hatású vegyületeket gyógyászatilag megfelelő segédanyagokkal (így például felületaktív

anyagokkal és emulgeálószerekkel), valamint vivőanyagokkal elkeverve vizes közegben szuszpendáljuk vagy részben feloldjuk, így diszperziót, oldatot vagy szuszpenziót kapunk. Az olajos kontrasztszereket azonban előnyösen emulziók formájában állítjuk elő.

A találmány szerinti készítmények az alábbi gyógyászatilag megfelelő komponenseket tartalmazhatják, az adatokat tömeg/térfogat% értékekben adjuk meg:

Nem-vizes fázis	1 - 50
Kontrasztszer	0,001 - 75
Vivőanyagok	0 - 20
Segédanyagok (felületaktív anyagok/ emulgeálószer)	0,01 - 15
Víz	ad 100

A nem-vizes fázis tartalmazhat növényi olajokat, mint például pórsáfrányolajat (*Carthamus tinctorius*), nem metabolizálódó zsír komponenseket (mint például Simplese), fluortartalmú szénhidrogéneket (mint például perfluor-dekalint), továbbá ásványi olajat vagy szimetikont [poli-(dimetil-sziloxán)].

A készítményekhez felhasznált segédanyagok közül előnyösen használhatunk viszkozitást befolyásoló és stabilizáló szereket, mint például mikrokristályos cellulózt, etil-cellulózt, hidroxipropil-metil-cellulózt vagy gumiarábikumot. Használhatunk egyéb, fiziológiailag megfelelő anyagokat is, mint például nátrium-citrátot, nátrium-kloridot, gyógyászati anyagokat, sav-

közömbösítő vegyületeket, valamint íz anyagokat. Némely készítményhez célszerű, ha anti-mikróbás/antiszeptikus szereket adunk, ezek közül említjük meg a para-hidroxil-benzoészter, para-hidroxil-benzoészter, p-hidroxil-benzoészter, a benzoészter, a benzoészter, valamint a szorbinsavat.

A szakember számára ismert, hogy a felületaktív anyagok, valamint az emulgeálószer két egymással nem elegyedő fázis között - így például olaj és víz elegyénél - csökkentik a felületi feszültséget. Ezen szereket alkalmazhatjuk önmagukban vagy egyéb emulgeálószerrel és felületaktív anyagokkal kombinálva. Így például a Dow Corning Medical Antifoam AF megnevezésű készítményt - amely 30 tömeg/térfogat% poli(dimetil-sziloxán)-t (szimetikon) és szilícium-dioxid aerogélt, 14 tömeg/térfogat% sztearát alapú emulgeálószer és 0,075 tömeg/térfogat% szorbinsavat tartalmaz - minthogy a fennmaradó rész vízből áll, önmagában is alkalmazhatjuk. Az Intralipid megnevezésű készítmény zsírsavak emulziójából áll, így ehhez szuszpendálószer is kell alkalmazni, amennyiben ennek segítségével kívánunk a tálmány szerinti kontrasztszerekből megfelelő emulziót előállítani. E felületaktív anyagokból 0,01 - 15 tömeg/térfogat%-ot használhatunk a vizes készítményekhez, általában az alkalmazott mennyiséget a lehető legalacsonyabb értéken, célszerűen 0,05 - 5 tömeg/térfogat%-on tartjuk. A felületaktív anyagok lehetnek kationosak, anionosak, nemionosak, de belső só is képezhetnek; ezen anyagokat alkalmazhatjuk külön-külön vagy használhatjuk ezen szereket elegyét is.

A megfelelő kationos felületaktív anyagokhoz tartozik a

cetil-trimetil-ammónium-bromid, valamint a dodecil-dimetil-ammónium-bromid. A célszerűen alkalmazható anionos szerek közül említjük meg a nátrium-laurilszulfátot, nátrium-heptadecilszulfátot, az alkil-benzolszulfonsavakat és ezek sóit, a nátrium--butil-naftilszulfonátot, valamint a szulfoszukcinátokat. A belső sót képező felületaktív anyagok olyan vegyületek, amelyek vízben feloldva diprotonos savként viselkednek, majd amikor iont képeznek, egyidejűleg gyenge bázisként és gyenge savként jelennek meg. Minthogy a molekulában lévő két töltés egymást kiegyensúlyozza, kifelé a molekula semleges vegyületként mutatkozik. Azt a pH-t, amelynél a belső só ionjainak koncentrációja maximális, izoelektromos pontnak nevezzük. A találmány szerinti megoldáshoz tartozó készítményekhez célszerűen olyan vegyületeket használunk, amelyek a találmány szerinti készítmény kedvező pH-értékénél izoelektromos ponttal rendelkeznek, ilyen vegyületek például az aminosavak.

A találmány szerinti készítmények előállításához célszerűen olyan nemionos emulgeálószeret vagy felületaktív anyagokat használunk, amelyek a nemionos kontrasztszerekhez hasonlóan, kedvező toxikológiai profilt mutatnak az anionos, kationos vagy belső só jellegű szerekhez képest. A nemionos emulgeálószerekben a hidrofil és hidrofób csoportok aránya kiegyensúlyozott. E vegyületek annyiban különböznek az anionos és kationos felületaktív anyagoktól, hogy a molekula nem rendelkezik töltéssel és ennek következtében általában kevésbé irritálóak, mint a kationos vagy anionos felületaktív anyagok. A nemionos felületaktív anyagokhoz tartoznak a karbonsav-ész-

terek, a karbonsav-amidok, az etoxilezett alkil-fenolok, valamint az etoxilezett alifás alkoholok.

A nemionos felületaktív anyagokhoz tartozó karbonsav-észterek egy speciális típusát képezik a parciális észterek, például a mintegy 8 - 18 szénatomos zsírsavaknak és gyantasavaknak a több hidroxilcsoportot tartalmazó alkoholokkal, így például glicerinnel, glikolokkal, mint például mono-, di-, tetra- és hexaetilén-glikollal, szorbitánnal vagy hasonló vegyületekkel képzett parciális, így például mono-észterei; hasonló típusú vegyületeket kapunk, amennyiben a zsírsavak hidroxilcsoportjára számítva különböző molarányban etilén-oxidot adunk a reagáltatott elegyhez.

A karbonsav-észtereknek egy további típusát képezik a zsírsavak és gyantasavak kondenzációs termékei, így például az etilén-oxid-monoészterek, mint például a poli(oxi-etilén)-szorbitánnak és -szorbitnak zsírsavakkal vagy gyantasavval képzett észterei, mint például a poli(oxi-etilén)-szorbitán-mono-tallolaj-észterek. Ezek molekulánként mintegy 3 - 80 oxi-etilén egységet, valamint mintegy 8 - 18 szénatomos zsírsav vagy gyantasav-csoportokat tartalmazhatnak. A természetben előforduló zsírsav elegyekre példaként említjük meg a kókuszolajat és a faggyút. Az egykomponensű zsírsavakra példaként említjük meg a dodekánsavat vagy olajsavat.

A karbonsavamid típusú nemionos felületaktív szerek közül említjük meg a mintegy 8 - 18 szénatomos zsírsavaknak ammóniával, monoetil-aminokkal és dietil-amidokkal képzett származékait.

A nemionos felületaktív anyagokhoz tartozó etoxilezett

alkil-fenolok közül említjük meg az alkil-fenoloknak különféle arányban polietilén-oxiddal képzett kondenzációs termékeit, például a monoalkil-fenolok és dialkil-fenolok etilén-oxiddal képzett kondenzációs termékeit, ahol az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú 6 - 12 szénatomos csoport, mint például az oktil-krezol, oktil-fenol vagy nonil-fenol és ahol az etilén-oxiddal képzett kondenzációs termékben az alkil-fenol moljaira számítva az etilén-oxid aránya mintegy 5 és 25 mol között van.

A nemionos felületaktív szerekhez tartozó etoxilezett alifás alkoholok közül megemlítjük a mintegy 8 - 18 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alifás alkoholok, így például az olajsavból leszármaztatható oleinalkohol (cisz-9-oktadecenol) vagy a cetil-alkohol etilén-oxidjait. E vegyületekben az etilén-oxid csoportok mennyisége az alkohol molekulák moljaira számítva mintegy 30 és 60 mol között van.

A nemionos felületaktív szerek közül igen előnyösek a (II) általános képletű szorbitán-észterek (amely vegyületeket Span megjelöléssel hozzák forgalomba), ahol a képletben

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

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

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

ahol a képletben R jelentése $(C_{11}H_{23})COO$ a laurátnál,

$(C_{17}H_{33})COO$ az oleátnál,

$(C_{15}H_{31})COO$ a palmitátnál,

$(C_{17}H_{35})COO$ a sztearátnál.

A polioxietilén-alkil-éterek (Brij) a (III) általános

képlettel írhatók le, ahol a képletben

$(x + 1)$ értéke az alkil-láncban lévő szénatomokat jelöli,
ez az érték

12, a laurilcsoportnál (dodecil),

14, a mirisztilcsoportnál (tetradecil),

16, a cetilcsoportnál (hexadecil),

18, a sztearilcsoportnál (oktadecil),

y a hidrophil láncban lévő etilén-oxid-csoportok számát jelöli, ez általában 10 és 60 között van.

A polietilén-szorbitán-zsírsav-észtereket a kereskedelemben Poliszorbát 20, 40, 60, 65, 80 és 85 megjelöléssel hozzák forgalomba.

A polietilén-sztearátok közül megemlítjük:

a poli(oxi-1,2-etándiil)- α -hidro- ω -hidroxil-oktadekanoátot;

a polietilén-glikol-monosztearátot; és

a poli(oxi-1,2-etán-diil)- α -(1-oxo-oktadecil)- ω -hidroxil-polietilén-glikol-monosztearátot.

A találmány szerinti módszerhez alkalmazandó kontrasztszerek dózisa függ az alkalmazott kontrasztszer jellegétől. Célszerűen azonban a dózis értéket olyan alacsonyan kell tartani, amivel a képkontraszt javítása még lehetővé válik. A kontrasztszer beadott mennyiségét csökkentve mérsékelhető a toxicitás lehetősége is. A találmány szerinti megoldáshoz alkalmazott kontrasztszerek dózisértéke általában mintegy 0,1 és 16,0 g jód/kg testtömeg között van, előnyösen ez az érték mintegy 0,5 és 6,0 g jód/kg testtömeg, legelőnyösebb, ha ez az

érték mintegy 1,2 és 2,0 g jód/kg testtömeg között van a GI traktusnak röntgensugárral végzett átvilágításánál. A CT vizsgálathoz a találmány szerinti kontrasztszereket mintegy 1 és mintegy 600 mg jód/kg testtömeg mennyiségben alkalmazzuk, ez az érték célszerűen mintegy 20 és 200 mg jód/kg testtömeg, legelőnyösebb, ha ez az érték mintegy 40 és 80 mg jód/kg testtömeg között van.

A készítményben a kontrasztszer tömege mintegy 0,001 tömeg/térfogat% és 75 tömeg/térfogat% között van, célszerűen ez az érték mintegy 0,05 - 50 tömeg/térfogat%; legelőnyösebb, ha ez az érték mintegy 0,1 - 20 tömeg%/térfogat%.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik a korlátozás szándéka nélkül.

1. Példa

N-acetil-N-2'-oktil-4-jód-anilin

1. reakcióvázlat

1,50 g (4,5 mmol) N-(4'-jód-fenil)-2-amino-oktánt tartalmazó lombikhoz 15 ml ecetsavat és 15 ml ecetsavanhidridet adunk. A lombikot olajfürdőbe helyezzük, az olajfürdőt fél óra alatt hagyjuk 70 °C hőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet 19 óra hosszat keverjük, majd hagyjuk lehűlni, 200 ml éterrel meghígítjuk, 2 x 50 ml vízzel, 4 x 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 2 x 50 ml vízzel, majd 50 ml sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Flash-kromatográfiával tisztítást végzünk, ehhez szilikagéllel töltött oszlopot, és eluálószerként EtOAc:hexán 1:4 arányú elegyét alkalmazzuk; így

1,48 g (70 %) N-acetil-N-2'-oktil-4-jód-anilint kapunk fehér színű szilárd termék formájában. Olvadáspont: 60 - 62 °C. A cím szerinti vegyület: ^1H (300 MHz) és ^{13}C (75 MHz) NMR spektrum adatai a várt szerkezettel összhangban vannak. FAB/MS $\text{MH}^+ = 374$.

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NIO}$ összegképletre számítva:

Számított: C % = 51,48, H % = 6,48, N % = 3,75; I % = 34,00;

Talált: C % = 51,68, H % = 6,46, N % = 3,67; I % = 33,87.

2. Példa

N-(4'-jód-fenil)-2-amino-oktán

2. reakcióvázlat

11,0 g (50,2 mmol) 4-jód-anilint tartalmazó lombikhoz 125 ml vízmentes diklór-etánt, 7,9 ml (50,0 mmol) 2-oktanont és 13,8 g (65 mmol) nátrium-triacetoxi-bórhidridet adunk. Az elegyet 10 percig keverjük, majd fecskendő segítségével 2,9 ml (50,7 mmol) ecetsavat adagolunk hozzá mintegy 5 perces időtartam alatt. A reakcióelegyet nitrogén atmoszférában 16 óra hosszat keverjük. Ezután a reakciót 100 ml telített vizes ammónium-klorid-oldat óvatos adagolásával leállítjuk. Az elegyet fél óra hosszat keverjük, majd 250 ml éterhez öntjük, ezt követően a fázisokat elkülönítjük. Az éteres fázist 100 ml telített vizes ammónium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Flash-kromatográfiát végzünk, ehhez szilikagéllal töltött oszlopot, és eluálószerként EtOAc:hexán 1:39 arányú elegyét alkalmazzuk. 14,6 g (88 %) N-(4'-jód-fenil)-2-amino-oktánt kapunk halványsárga színű olajos termék formájában.

A cím szerinti vegyület: A ^1H (300 MHz) és ^{13}C (75 MHz)

NMR spektrum adatai a várt szerkezettel összhangban vannak.

Elemanalízis a $C_{14}H_{22}NI$ összegképletre számítva:

Számított: C % = 50,97, H % = 6,69, I % = 38,31;

Talált: C % = 51,19, H % = 6,72, N % = 37,94.

3. Példa

	(tömeg/térfogat%)
N-acetil-N-2'-oktil-4-jód-anilin	23,7
Pórsáfrány (<i>Carthamus tinctorius</i>) olaj	20,0
Tween 21	2,5
Hidroxil-propil-metil-cellulóz (4000 cps)	0,5

Fenti összetétel szerint kapott elegyet vízzel 100 % térfogatra feltöltjük, majd rázzuk.

4. Példa

	(tömeg/térfogat%)
N-(4'-jód-fenil)-2-amino-oktán	55,3
Habzágátló (Dow Corning Medical Antifom AF)	40,0

Fenti összetétel szerint kapott elegyet vízzel 100 % térfogatra feltöltjük, majd rázzuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű jód-anilin-származékok és ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1 - 20 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-csoport vagy cianocsoport, ahol az alkil- és cikloalkil-csoportok adott esetben halogénatommal vagy halogén-(rövid szénláncú alkil)-csoporttal lehetnek szubsztituálva;

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül 1 - 25 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport vagy halogén-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyek adott esetben halogénatommal, fluor-(rövid szénláncú alkil)-, aril-, rövid szénláncú alkoxi-, hidroxil-, karboxil-, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil- vagy (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal lehetnek helyettesítve;

n értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám;

y értéke 1-től 4-ig terjedő egész szám; és

x értéke 1 vagy 2.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közül az N-acetil-N-2'-oktil-4-jód-anilin és az N-(4'-jód-fenil)-2-amino-oktán.

3. Orális vagy rektális beadásra alkalmas röntgenkontraszt készítmények a gasztrointesztinális traktus láthatóvá tételére, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a készítmények kontrasztszerként valamely 1. vagy 2. igénypont szerint meghatározott (I) általános képletű jód-anilin-származékokat vagy ennek gyógyá-

szatilag megfelelő sóját tartalmazzák gyógyászatilag megfelelő vizes vivőanyagban.

4. A 3. igénypont szerinti készítmények, azzal jellemezve, hogy legalább egy felületaktív anyagot tartalmaznak.

5. A 4. igénypont szerinti készítmények, azzal jellemezve, hogy legalább egy kationos felületaktív anyagot tartalmaznak.

6. A 4. igénypont szerinti készítmények, azzal jellemezve, hogy felületaktív anyagként anionos felületaktív anyagot tartalmaznak.

7. A 4. igénypont szerinti készítmények, azzal jellemezve, hogy felületaktív anyagként belső só-t tartalmaznak.

8. A 4. igénypont szerinti készítmények, azzal jellemezve, hogy felületaktív anyagként nemionos felületaktív anyagot tartalmaznak.

9. A 4. igénypont szerinti készítmények, azzal jellemezve, hogy mintegy 0,01 tömeg/térfogat% - 15 tömeg/térfogat% felületaktív anyagot tartalmaznak vizes készítményben.

10. Eljárás a kezelt betegek gastrointestinális traktusának röntgensugárral végzett vizsgálatára, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kezelt betegnek orálisan vagy rektális úton a 3-9. igénypont szerint definiált (I) általános képletű röntgenkontraszt készítményt adunk, amely valamely 1. vagy 2. igénypont szerint definiált röntgenkontraszt szert vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazza.

11. A 10. igénypont szerinti kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kontraszt szert a kezelt betegnek körülbelül 0,1 - 16,0 g jód/kg testtömeg mennyiségben adjuk a

gasztrointesztinális traktus röntgensugárral végzett szokásos átvilágításánál.

12. A 10. igénypont szerinti kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kezelt betegnek a kontraszt szert körülbelül 1 - 600 mg jód/kg testtömeg mennyiségben adjuk a gasztrointesztinális traktus CT módszerrel végzett vizsgálatához.

13. Eljárás az (I) általános képletű jód-anilin-származékok és ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1 - 20 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-csoport vagy cianocsoport, ahol az alkil- és cikloalkil-csoportok adott esetben halogénatommal vagy halogén-(rövid szénláncú alkil)-csoporttal lehetnek szubsztituálva;

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül 1 - 25 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport vagy halogén-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyek adott esetben halogénatommal, fluor-(rövid szénláncú alkil)-, aril-, rövid szénláncú alkoxi-, hidroxil-, karboxil-, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil- vagy (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal lehetnek helyettesítve;

n értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám;

y értéke 1-től 4-ig terjedő egész szám; és

x értéke 1 vagy 2 -

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelően N-szubsztituált analóg származékot ismert módon a megfelelő R₁

és/vagy R_2 szubsztituenst hordozó reagenssel reagáltatjuk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás a 2. igénypontban definiált vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e - m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

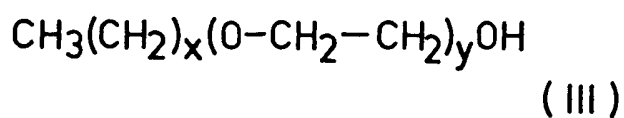
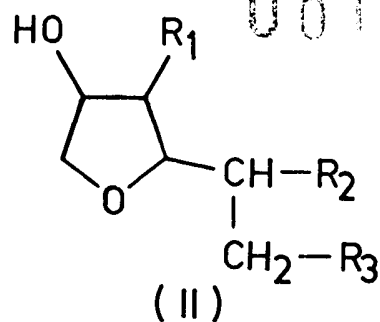
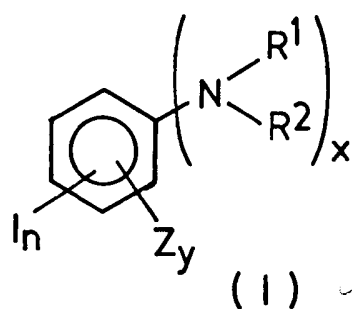
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
1023

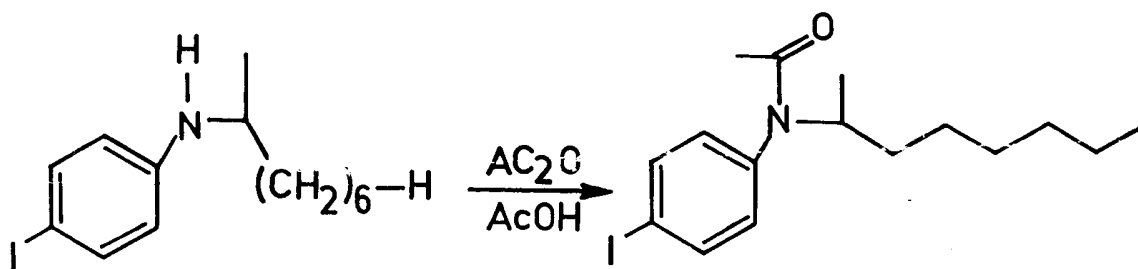
Alaprajz
Burok

11.1

68191^{1/1}



1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

