

3488/93

14438

Szemcsés diagnosztikai leképező kontrasztanyagok, szabályozott  
kicsapása  
STERLING WINTHROP INC., New York, NY,

67446

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 12. 08.

Elsőbbsége: 1992. 12. 15. (990 873),

Amerikai Egyesült Államok

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

### K I V O N A T

A találmány tárgyát egy olyan készítmény képezi, amely egy oldószerben viszonylag oldható szerves anyag, és egy oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves anyag koprecipitátumát tartalmazza, amelyből az oldószerben viszonylag oldható szerves anyag szelektíven kioldott, így a készítmény üregeket tartalmazó részecskékből áll. Az üregek előnyösen levegővel töltöttek, az oldószerben viszonylag oldható szerves anyag előnyösen egy karbonsav, például benzoesav, szalicilsav vagy diatrizoésav, és az oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves anyag előnyösen egy diatrizoésav-észter, például az etil-észter.

A találmány tárgyát képezi az üregeket tartalmazó részecské előállításának eljárása, valamint egy diagnosztikai eljárás is, amely abban áll, hogy egy emulsióba az üregeket tartalmazó vagy levegővel töltött üregeket tartalmazó részecskékből álló fenti készítményt kontraszt fokozása tekintetében hatékony mennyiségben adják be.

78546-6458-GÁ/mzs

3488/93

14438

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTEL PÉLDÁNY

67446

A

AGIK51/12

NSZO<sup>6</sup>: ~~6044~~

// AGIK 101:02, 123:00

*Budapest*  
Szemcsés diagnosztikai ~~lekepező~~ kontrasztanyagok *egyedülálló*  
~~szabályozott kicsapása~~ *előállítására és alkalmazására vonatkozó feltalálással*

STERLING WINTHROP INC., New York, NY,

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

McINTIRE, Gregory L.

West Chester, PA

LIVERSIDGE, Gary G.

West Chester, PA

Van ORMAN, Barbara B.

West Chester, PA

ILLIG, Carl R.

Phoenixville, PA

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 12. 08.

Elsőbbsége: 1992. 12. 15. (990 873),

Amerikai Egyesült Államok

78546-6458-GÁ/mzs

A találmány tárgyát két szerves anyag együttes kicsapása képezi, amely szerves anyagok közül az egyik szelektíven oldhatóvá tett.

Az ultrahangos leképezéshez egy adott térfogatú befogott levegő vagy más gáz jelenléte szükséges, hogy a környező szövetekkel kielégítő kontraszt jöjjön létre annak érdekében, hogy ultrahang kép képződjön. A szokásos ultrahangos leképezésnél mikrobuborékokat képező szereket alkalmaznak az ultrahangos szerek hatásának fokozására (lásd a 4 681 119 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban).

Hasonló módon, a Rtg-sugár leképezés Rtg-sugárzás számára átlátszatlan szer alkalmazásán múlik. A Rtg-sugár leképezésnél az átbocsátott sugárzást alkalmazzák Rtg-kép létrehozására a szövetek gyengítő jellemzői alapján. A Rtg-sugár a különböző szöveteken áthalad, és szóródás révén gyengül, azaz reflexió, refrakció vagy energia abszorpció révén. Azonban, a szervezet bizonyos szervei, véredények és bizonyos anatómiai helyek olyan kis mértékben nyelik el a Rtg-sugárzást, hogy ezen testrészek Rtg-képét nehéz létrehozni. Ennek a problémának a megoldására a radiológusok a mindennapi gyakorlatban egy Rtg-sugár elnyelő közeget visznek be az ilyen szervekbe, véredényekbe és anatómiai helyekre, amely közeg egy kontrasztanyagot tartalmaz.

A mágneses rezonancia (MR) leképezés a különböző szövetekben lévő protonok spin-rács ( $T_1$ ) és/vagy spin-spin ( $T_2$ ) relaxációs idejétől függ. A MR leképezés céljára szolgáló kontrasztanyagok körébe tartoznak paramágneses anyagok, például gadolínium-kelátok és mágneses momentummal bíró anyagok.

A találmány tárgyát olyan új szemcsés készítmények képezik, amelyek Rtg-sugár és MR leképezésnél hasznosítható nagy kontrasztot adnak, valamint ultrahangos leképezésnél hasznos módon levegőt vagy más gázt fognak be.

A találmány tárgyát olyan kompozíciók képezik, amelyek két együtt kicsapott szerves anyagot tartalmaznak, amelyek közül az egyik egy későbbi időben szelektíven kioldásra kerül, ezzel üreget tartalmazó részecskéket létrehozva. Egy előnyös megvalósítási mód esetén az üreget tartalmazó részecskéket fagyasztva-szárazítjuk, hogy az üregeket levegővel töltsük meg, és ezzel levegő töltetű részecskéket hozunk létre.

A találmány tárgyát képezi egy eljárás is az üreget tartalmazó részecskék előállítására, amely eljárás abban áll, hogy két szerves anyagot együtt csapunk ki olyan körülmények mellett és annyi idő alatt, hogy koprecipitátumot képezzenek, és ezt a koprecipitátumot egy oldószerrel olyan időtartamon át és olyan körülmények mellett hozzuk érintkezésbe, amely elegendő ahhoz, hogy a szerves anyagok egyikét kioldja, és így üreget tartalmazó részecskéket hozzon létre. Egy előnyös megvalósítási mód szerint az üreget tartalmazó részecskéket ezt követően fagyasztva-szárazításnak tesszük ki olyan időtartamon át és olyan körülmények mellett, hogy levegővel töltött részecskéket nyerjünk. Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint az üreget tartalmazó részecskék méretét csökkentjük, ezt például nedves őrléssel valósítjuk meg.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy diagnosztikai eljárás, amely abban áll, hogy az emlősnek az üreget tartalmazó

részecskék kontrasztot kiváltó szempontból hatásos mennyiségét adjuk be, és az emlősről egy diagnosztikai képet hozunk létre. Egy előnyös megvalósítási mód szerint a diagnosztikai kép egy Rtg-sugár kép. Egy másik megvalósítási mód szerint a diagnosztikai kép egy mágneses rezonancia kép.

A találmány tárgyát képezi tovább egy diganosztikai eljárás, amely abban áll, hogy az emlősnek a levegővel töltött részecskéket kontraszt létrehozása szempontjából hatékony mennyiségben adjuk be, és az emlősről egy diagnosztikai képet hozunk létre. Egy előnyös megvalósítási mód szerint a diagnosztikai kép egy ultrahang kép.

A találmány szerinti üreget tartalmazó részecskéket a következőkben előnyös hasznosítási módjukkal kapcsolatosan, azaz diagnosztikai szerekként írjuk le. Ezen kívül a találmány szerinti részecskék hasznosak más alkalmazási területeken is, például terápiás és kozmetikai szerekként.

A találmány tárgyát olyan kompozíciók képezik, amelyek egy oldószerben viszonylag oldható szerves anyag és egy oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves anyag koprecipitátumát tartalmazzák, és az oldószerben viszonylag oldható szerves anyag selektíven kioldható, ezáltal üreget tartalmazó részecskék hozhatók létre.

Koprecipitátum képződik, ha egy szerves anyagot egy másik szerves anyag oldatába viszünk be, úgy, hogy csapadék képződik, amely mindkét szerves anyagot tartalmazza. Amint az szakember számára jól ismert, a koprecipitátum képződés elsősorban a koprecipitátum létrehozására alkalmazott szerves anyagok kon-

centrációjától függ, befolyásolják ezen kívül más tényezők, például a hőmérséklet, a pH, valamint az idő.

Az "oldószerben viszonylag oldható szerves anyag" megjelölésen egy olyan szerves anyagot értünk, amely egy adott oldószer-rendszerben oldható egy másik szerves anyaghoz viszonyítva, amely ebben az oldószer-rendszerben oldhatatlan. Egy előnyös megvalósítási mód szerint az oldószerben viszonylag oldható szerves anyag egy karbonsav, például benzoésav, szalicilsav vagy diatrizoésav.

Analóg módon, az "oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves anyag" megjelölésen egy olyan szerves anyagot értünk, amely abban az oldószer-rendszerben, amelyben a másik szerves anyag oldható, ahhoz viszonyítva oldhatatlan. Egy előnyös megvalósítási mód szerint a viszonylag oldhatatlan szerves anyag egy rosszul oldódó Rtg-sugár kontrasztanyag, például egy észter, például diatrizoésav etil-észtere.

Az oldhatóság, amint az szakember számára jól ismert, számos tényezőtől függ, köztük a pH-tól, hőmérséklettől és az alkalmazott oldószertől. Ennek megfelelően a találmány szerint használható szerves anyagok oldhatósága ezektől a tényezőktől függ, elsődleges hangsúly az adott esetben alkalmazott oldószeren van.

Az oldószer értelemszerű megválasztásával a találmány szerint alkalmazott szerves anyagok egyike (az oldószerben viszonylag oldható szerves anyag) szelektíven kioldható, miáltal olyan részecskék maradnak vissza, amelyek elsődlegesen az oldószerben viszonylag oldhatatlan anyagból állnak, és az oldó-

szerben viszonylag oldható anyagnak a koprecipitátumból való kioldását megelőzően elfoglalt helyén üregeket tartalmaznak.

Ezek az üregek levegővel vagy más gázzal lehetnek töltve. A találmány egy előnyös megvalósítási módja szerinti az üregek levegővel töltöttek. Ez könnyen megvalósítható az üreget tartalmazó részecskék fagyasztva-szárításával (azaz liofilizálásával) olyan időtartamon át és olyan körülmények mellett, amelyek az üregek levegővel vagy gázzal, előnyösen levegővel való megteléséhez elegendőek. Így a fagyasztva-szárítás lényegében az üreget tartalmazó részecskék vákuumban történő szárítása. A fagyasztva-szárított részecskék rekonstituálásakor az üregek levegővel telnek meg. Hasonló módon, ha a fagyasztva-szárított részecskéket más gáz, például argon jelenlétében rekonstituáljuk, az üregeket tartalmazó részecskék üregei argongázzal telnek meg.

Ultrahang leképezéshez a részecskék átlagos átmérőjét 1 és mintegy 20  $\mu\text{m}$ , előnyösen 1 és mintegy 12  $\mu\text{m}$  között választjuk meg.

Egy előnyös megvalósítási mód esetén Rtg-sugár és MR leképezésre a találmány szerinti részecskék mintegy 400 nm alatti méretűek. Értelmezésünk szerint a részecskeméret a részecskék tömeg szerinti átlagos mérete, amint azt szakember számára jól ismert szokásos részecskeméret meghatározási eljárásokkal, például ülepitő térben való áramlásos fracionálással, fotonkorrelációs spektroszkópiával vagy tárcsás (diszk) centrifugálással kapjuk. A "mintegy 400 nm alatti átlagos részecskeméret" megjelölésen azt értjük, hogy a részecskék legalább 90 %-ának

tömeg szerinti átlagos részecskemérete mintegy 400 nm alatti, ha az előzőekben ismertetett eljárásokkal mérjük. A találmány egy előnyös megvalósítási módja esetén a hatékony átlagos részecskeméret mintegy 300 nm alatti, még előnyösebben mintegy 250 nm alatti. A találmány bizonyos megvalósítási módja esetén mintegy 200 nm alatti hatásos átlagos részecskeméretet értünk el. A hatásos átlagos részecskeméret vonatkozásában előnyös, ha a részecskéknek legalább 95 %-a, még előnyösebben legalább 99 %-a a hatásos átlag, például 400 nm alatti méretű. Egy különösen előnyös megvalósítási mód esetén lényegében a részecskék mindegyike 400 nm alatti méretű. Bizonyos megvalósítási módoknál lényegében a részecskék mindegyike 250 nm alatti méretű.

A találmány körébe tartoznak az egy vagy több nem-toxikus, fiziológiás szempontból elfogadható hordozóanyaggal, segédanyaggal vagy vivőanyaggal - amelyeket a továbbiakban közös néven hordozóanyagnak nevezünk - parenterális injekciókká, orális adagolásra szolgáló szilárd vagy folyékony formára, végbélben vagy helyi adagolásra vagy inhalálásra alkalmas készítményekké formált, üreget vagy levegőt tartalmazó részecskék.

A készítmények embereknek és állatoknak orálisan, rektálisan, parenterálisan (intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután), intraciszternálisan, hüvelyen át, intraperitoneálisan, helyileg (porok, kenőcsök vagy cseppek formájában), szájjüregen át vagy orron át permetként adagolhatók.

A parenterális injekciók céljára alkalmas készítmények lehetnek fiziológiás szempontból elfogadható steril vizes vagy nemvizes oldatok, diszperziók, szuszpenziók vagy emulziók, va-



lamint steril, injektálható oldatokká vagy diszperziókká rekonstituálható porok. A megfelelő vizes és nemvizes hordozóanyagok, higítóanyagok, oldószerek vagy vivőanyagok példáulként említjük a vizet, etanolt, poliolokat (propilénglikolt, polietilénglikolt, glicerint), ezek megfelelő elegyeit, növényi olajokat (például olivaolajat), valamint injektálható szerves észtereket, például etil-oleátot. A megfelelő fluiditás fenntartható például bevonóanyag, például lecitin alkalmazásával, diszperziók esetén a szükséges részecskeméret fenntartásával, és felületaktív anyagok használatával.

Ezek a készítmények tartalmazhatnak segédanyagokat is, például tartósító-, nedvesítő-, emulgeáló-, és diszpergálószereket. A mikroorganizmusok hatásának megelőzésére különböző antibakteriális és antifungális szereket, például parabéneket, klór-butanolt, fenolt vagy szorbinsavat is tartalmazhatnak. Kíváncos lehet ezen kívül a készítményt izotóniássá tevő szerek, például cukrok vagy nátrium-klorid alkalmazása.

Az orális adagolásra szolgáló szilárd dózisformák közé tartoznak kapszulák, tabletták, pilulák, porok és granulumok. Az ilyen szilárd dózisformák esetén az aktív vegyületet legalább egy inert, szokásos kötőanyaggal (vagy hordozóanyaggal), például nátrium-citráttal vagy dikalcium-foszfáttal elegyítjük, vagy (a) töltőanyagokkal vagy terjedelmesítő anyagokkal, például keményítővel, laktózzal, szacharózzal, glükózzal, mannittal vagy kovasavval,

(b) kötőanyagokkal, például karboxi-metil-cellulózzal, alginátokkal, zselatinnal, poli(vinil-pirrolidon)-nal, szacha-

rózzal és akácmézgával,

(c) nedvesítőszerekkel, például glicerinnel, (d) szétesést elősegítő szerekkel, például agar-aggarral, kalcium-karbonáttal, burgonya- vagy tápiókakeményítővel, alginasavval, bizonyos komplex szilikátokkal, vagy nátrium karbonáttal, (e) oldódást késleltető anyagokkal, például paraffinnal, (f) abszorpciót gyorsító anyagokkal, például kvaterner ammóniumszármazékokkal, (g) nedvesítőszerekkel, például cetil-alkohollal vagy glicerín-monosztearáttal, (h) adszorbensekkel, például kaolinnal vagy bentonittal és (i) csúszást elősegítő szerekkel, például talkummal, kalcium-sztearáttal, magnézium-sztearáttal, szilárd polietilénglikollokkal, nátrium-lauril-szulfáttal vagy ezek elegyeivel keverjük. Kapszulák, tabletták és pilulák esetén a dózisformák tartalmazhatnak pufferolóanyagokat is.

Hasonló típusú szilárd kompozíciók alkalmazhatók töltőanyagként lágyszil vagy keményszil kapszulákban is kötőanyagok, például laktóz vagy tejcukor, valamint nagy molekulasúlyú polietilénglikolok és hasonló anyagok alkalmazásával.

A szilárd dózisformák, például a tabletták, drázsék, pilulák és granulátumok elkészíthetők bevonattal vagy héjjal burkolt formában is, például bélben oldódó bevonattal vagy más, szakember számára ismert bevonattal ellátva. Tartalmazhatnak a készítmények átlátszóságot megszüntető szereket, és formálhatók olyan készítményekké is, amelyek az aktív vegyületet vagy vegyületeket a bél valamely részén késleltetett módon teszik szabadbá. Azon beágyazó kompozíciók példái, amelyek ilyen célra használhatók a polimer anyagok és viaszok.

A hatóanyagok mikrokapszulázott formában is formálhatók, ha szükséges, a fentiekben említett kötőanyagok közül egy vagy több alkalmazásával.

Az orális adagolásra szolgáló folyékony dózisformák körébe tartoznak a gyógyászati szempontból elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek. A hatóanyagon kívül a folyékony dózisformák tartalmazhatnak szokásosan alkalmazott inert hígítóanyagokat, például vizet vagy más oldószereket, oldhatóságot javító és emulgeáló szereket, például etil-alkoholt, izopropil-alkoholt, etil-karbonátot, etil-acetátot, benzil-alkoholt, benzil-benzoátot, propilén-glikolt, 1,3-butilén-glikolt, N,N-dimetil-formamidot, olajokat, különösen gyapotmagolajat, földimogyoróolajat, kukoricacsíra-olajat, olívaolajat, ricinusolajat és szezámolajat, glicerint, tetrahydrofurfuril-alkoholt, polietilén-glikolokat és szorbitán zsírsav-észtereit vagy ezen anyagok elegyeit.

Az ilyen ismert hígítóanyagokon kívül a készítmények tartalmazhatnak még segédanyagokat is, például nedvesítőszereket, emulgeáló- és szuszpendálószeret, édesítőszereket, ízesítő és illatosító anyagokat.

A szuszpenziók a hatóanyag mellett tartalmazhatnak még szuszpendálószeret, például etoxilált izosztearil-alkoholokat, poli(oxi-etilén-szorbit)-ot, szorbitán-észtereket, mikrokristályos cellulózt, alumínium-metahidroxidot, bentonitot, agar-agart és tragangyantát vagy ezek elegyeit.

A rektális adagolásra szolgáló kompozíciókat előnyösen kúpokká formáljuk, ezek elkészíthetők a találmány szerinti vegyü-

letnek nem-irritáló kötőanyagokkal vagy hordozóanyagokkal, például kakaóvajjal, polietilén-glikollal vagy kúp-viasszal való elegyítésével, ezeknek a kötőanyagoknak szokásos hőmérsékleten szilárdnak, de a test hőmérsékletén folyékonnak kell lenniük, ezért a végbélben vagy a hüvely üregében megolvadnak és a hatóanyagot szabadon engedik.

A találmány szerinti vegyületek helyi alkalmazásra szolgáló dózisformái körébe tartoznak kenőcsök, porok, permetek és inhalálószeresek. A hatóanyagot steril körülmények között fiziológiásan elfogadható hordozóanyaggal és valamely tartósítószerrel, pufferrel vagy kívánt esetben hajtóanyaggal elegyítjük. A szem kezelésére szolgáló készítmények, például szemkenőcsök, porok és oldatok ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A hatóanyag aktuális dózisszintje a találmány szerinti készítményekben úgy változtatható, hogy a hatóanyag mennyisége egy adott készítményben az adott adagolási mód mellett a kívánt terápiás hatás elérésére hatékony legyen. Ez a megválasztott dózisszint ezért a kívánt terápiás hatástól, az adagolás útjától és a kezelés kívánt tartamától, valamint további tényezőktől függ.

A találmány szerinti vegyületek napi dózisa egyszeri vagy felosztott adagolás esetén például mintegy 1 nanomól és mintegy 5 mikromól közötti testtömeg kilogrammonként. Az egységdózis készítmények olyan mennyiségben és olyan alegységekben tartalmazhatják a hatóanyagot, hogy az a napi dózist kitegye. Megjegyezzük azonban, hogy az egyes betegek számára szükséges saját-

tos dózis számos tényezőtől függ, többek között a testtömegtől, az általános egészségi állapottól, a nemtől, a táplálkozástól, az adagolás idejétől és útjától, az abszorpció és a kiválasztás sebességétől, más hatóanyagokkal való kombinálástól és a kezelendő betegség súlyosságától.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás az üreget tartalmazó részecskék előállítására, amely eljárás abban áll, hogy egy oldószerben viszonylag oldható szerves anyagot és egy oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves anyagot olyan körülmények mellett és olyan időtartamon át, hogy koprecipitátumot képezzenek, együtt csapunk ki, és a kapott koprecipitátumot egy oldószerrel hozzuk érintkezésbe olyan időtartamon át és olyan körülmények mellett, amelyek elegendőek ahhoz, hogy az oldószerben viszonylag oldható szerves anyag kioldódjon, és így üreget tartalmazó részecske képződjön.

A koprecipitátum létrehozásához alkalmazott oldószerben viszonylag oldható anyag mennyisége számos körülménytől függ, ezek körében tartozik például a hőmérséklet, az oldhatóság, az oldószerben viszonylag oldhatatlan anyag moláris koncentrációja és hasonló tényezők. Az oldószerben viszonylag oldható anyag előnyös mennyisége 5 % és mintegy 90 % közötti, még előnyösebben 10 % és mintegy 80 % közötti.

A találmány szerinti koprecipitátum képzéséhez szükséges oldószerben viszonylag oldhatatlan anyag mennyisége hasonló módon a fenti körülményektől függ, ebben az esetben a körülmények körébe tartozik az oldószerben viszonylag oldható anyag moláris koncentrációja. Az oldószerben viszonylag oldhatatlan anyag

előnyös mennyisége 10 % és mintegy 95 % közötti, még előnyösebben 20 % és mintegy 90 % közötti.

Az oldószerben viszonylag oldható anyagot és az oldószerben viszonylag oldhatatlan anyagot tartalmazó koprecipitátumot ezután a szerves anyag kioldására megfelelő oldószerrel hozzuk érintkezésbe. Azaz, az az oldószer, amellyel a koprecipitátumot érintkezésbe hozzuk, azon oldószerek egyike, amelyek az oldószerben viszonylag oldható szerves anyagot oldják, míg az oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves anyagot nem oldják. Egy előnyös megvalósítási mód szerint oldószerben viszonylag oldható komponensként egy karbonsavat, például benzoetsavat alkalmazunk, és ezt egy 7 fölötti pH-jú vizes oldószerrel oldjuk ki.

Ha a koprecipitátumot a kiválasztott oldószerrel érintkezésbe hoztuk, az oldószerben viszonylag oldható szerves anyag a körülötte lévő oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves anyagból álló környezetből kioldódik, ezáltal üregek képződnek az oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves anyagban.

A találmány különös előnye, hogy egyes esetekben az oldószerben oldható anyag kioldása után kapott üreget tartalmazó részecskék törékeny szerkezetűek. Ennek eredményeként a részecskék mérete különböző aprítási eljárásokkal, előnyösen az alábbiakban leírt nedves őrléssel tovább csökkenthető.

Egy megvalósítási mód esetén a találmány szerinti részecskék, amelyek lehetnek üreget vagy levegőt tartalmazó részecskék, 400 nm alatti átlagos részecskeméretűek, amint azt máshol tárgyaljuk. A találmány szerinti gyakorlatban hasznos részecskék - amelyeket esetenként nanorészecskékként nevezünk - elő-

állíthatók az 5 145 684 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint. Röviden, a nanorészecskéket gyengén oldódó terápiás vagy diagnosztikus szerek folyékony diszperziós közegben való diszpergálásával és a szernek egy őrlő közeg jelenlétében való nedves őrlésével készítjük, ezzel a kontrasztanyag részecskéinek méretét mintegy 400 nm alatti hatásos átlagos részecskeméretre csökkentjük. A részecskék mérete csökkenthető felületmódosítók jelenlétében.

A találmány szerinti gyakorlatban hasznos részecskék általános előállítási eljárása a következő. A kiválasztott terápiás vagy diagnosztikai szert kereskedelmi forgalomban beszerezzük és/vagy szakember számára ismert eljárással előállítjuk egy szokásos durva formában. Előnyös, de nem lényeges, hogy a kiválasztott durva terápiás vagy diagnosztikai anyag részecskemérete mintegy 100  $\mu\text{m}$  alatti legyen (szitaanalízissel meghatározva). Ha a durva részecske mérete nagyobb 100  $\mu\text{m}$ -nél, előnyös, ha ennek a durva részecskékből álló terápiás vagy diagnosztikai szernek a részecskeméretét szokásos aprítási eljárásokkal, például légsugár vagy fragmentációs őrléssel 100  $\mu\text{m}$  alá csökkentjük.

A kiválasztott durva terápiás vagy diagnosztikai szert ezután egy folyékony közegbe adhatjuk, amelyben ez lényegében oldhatatlan, és premixet képez. A terápiás vagy diagnosztikai szer koncentrációja a folyékony közegben mintegy 0,1-60 tömeg%, előnyösen 5-30 tömeg%. Előnyös, de nem lényeges, ha a premix egy felületmódosító anyagot tartalmaz. A felületmódosító anyag koncentrációja mintegy 0,1-90 tömeg%, előnyösen 1-75 tömeg%,

még előnyösebben 10-60 tömeg%, legelőnyösebben 10-30 tömeg% a hatóanyag és a felületmódosító anyag össz-tömegére vonatkoztatva. A premix szuszpenzió látszólagos viszkozitása előnyösen mintegy 1000 centipoise alatti.

A premix felhasználható közvetlenül nedves őrlésre a diszperzió átlagos részecskeméretének 400 nm alá való csökkentésére. Előnyös, ha a premixet közvetlenül alkalmazzuk, ha az aprításra golyós malmot használunk. Más megoldás szerint a terápiás vagy diagnosztikai szer, és adott esetben a felületi módosító megfelelő keverés mellett diszpergálható a folyékony közegben - például egy hengermalomban vagy egy Cowles-típusú keverőben - a diszperzió homogénné válásáig, azaz addig az állapotig, amikor nagy agglomerátumok szabad szemmel már nem láthatók. Előnyös, ha a premixet olyan előaprító diszperziós lépésnek tesszük ki, amelyben recirkuláltatott tápközegű malmot alkalmazunk a surlódás (ezzel aprítás) kiváltására.

A nedves őrlés bármely megfelelő diszperziós malomban végrehajtható, ezek között például golyós malomban, köves malomban, vibrációs malomban és valamely közeggel, például homokkal vagy gyönggyel működő malomban. A közeggel működő malom előnyös annak folytán, hogy viszonylag rövidebb őrlési idő szükséges a kívánt eredmény elérésére, azaz a részecske méretének kívánt csökkentésére. A közeggel működő malomban való alkalmazásra a premix előnyös látszólagos viszkozitása 100 és 1000 centipoise közötti. A golyós malomban felhasználandó premix előnyös látszólagos viszkozitása mintegy 1-100 centipoise. Ezekben a tartományokban látszik megvalósulni az optimális egyensúly a haté-



kony részecske-aprítás és a közeg eróziója között.

A részecskeméret csökkentési lépésben alkalmazott őrlő közeget a merev, előnyösen gömb alakú vagy szemcsés, átlagosan 3 mm alatti átlagos méretű, előnyösen 1 mm alatti átlagos méretű részecskék köréből választhatjuk ki. Az ilyen közegek célszerűen a találmány szerinti részecskék rövidebb feldolgozási idejét teszik lehetővé, és az őrlőberendezés kisebb kopása valósul meg alkalmazásukkor. A őrlő közeg anyagának megválasztását nem tartjuk kritikusnak. Az előnyös közeg sűrűsége azonban nagyobb, mint  $3 \text{ g/cm}^3$ . Úgy véljük, hogy a cirkónium-oxid, például a magnézium-oxiddal stabilizált 95 %-os cirkónium-oxid, a cirkónium-szilikát és az üveg őrlő közeg bír olyan részecskékkel, amelyeknek szennyezettségi szintje elfogadható terápiás vagy diagnosztikai kompozíciók készítésekor. Alkalmasnak hisszük azonban az olyan közegeket is, mint például a rozsdamentes acél, a titán-oxid, az alumínium-oxid és az ittriummal stabilizált 95 %-os cirkónium-oxid.

Az őrlési idő széles körben változhat, elsősorban az adott esetben alkalmazott nedves őrlőmalom típusától függ. Golyós malmok esetén a feldolgozási idő 5 napig terjedő vagy ennél hosszabb is lehet. Mésrészt, 1 napnál rövidebb feldolgozási időt (1 perc és néhány óra közötti tartózkodási időt) alkalmazva is elérhetjük a kívánt eredményt nagy nyíróerejű, közeggel működő malomban (média mill). Egy különös előny az, hogy a nanorészecskék a találmány szerinti, üreget tartalmazó részecskék alkalmazásával rövidebb őrlési idővel nyerhetők.

A részecskék méretének csökkentését olyan hőmérsékleten

kell megvalósítani, amely nem okoz jelentős lebomlást a terápiás vagy diagnosztikai szerben. Általában előnyös a mintegy 30-40 °C alatti feldolgozási hőmérséklet. Kívánt esetben a feldolgozó berendezés szokásos hűtőberendezéssel hűthető. Az eljárást célszerűen a környezet hőmérsékletén hajtjuk végre, és olyan nyomást alkalmazunk, amely az őrlési folyamat szempontjából biztonságos és hatékony. Például a környezet nyomásának alkalmazása jellemző a golyósmalmoknál, a surlódással működő malmoknál és a vibrációs malmoknál. A közeg alkalmazásával működő malmok nyomása működéskor mintegy 1,4 kg/cm<sup>2</sup> értékig terjedhet.

A felületi módosítót - ha a premixben nincs jelen - a diszperzióhoz a surlódással végzett aprítást követően adjuk a premixre előírt mennyiségben. Ezt követően a diszperziót elegyítjük, például erőteljes rázással. Adott esetben a diszperziót ultrahangos kezelési műveletnek tehetjük ki például egy ultrahangos energiaforrás alkalmazásával. Kitehetjük például a diszperziót 20-80 kHz frekvenciájú ultrahang energiának mintegy 1-120 s időtartamon át.

A terápiás vagy diagnosztikai szer és a felületmódosító anyag relatív mennyisége széles körben változhat, a felületmódosító anyag optimális mennyisége például az adott esetben alkalmazott terápiás vagy diagnosztikai szertől, a kiválasztott felületmódosító anyagtól, a felületmódosító anyag - ha micellákat képez - kritikus micellakoncentrációjától, a stabilizálószer hidrofíli-lipofíli egyensúlyától (HLB), a stabilizálószer olvadáspontjától, vízben való oldhatóságától, a stabilizáló-

szer vizes oldatának felületi feszültségétől és egyéb tényezőktől függ. A felületmódosító anyag előnyösen a terápiás vagy diagnosztikai szer felületére vonatkoztatva 0,1-10 mg/m<sup>2</sup> mennyiségben van jelen.

A találmány tárgyát képezi egy olyan diagnosztikai eljárás is, amelynek során az emlősnek kontrasztot létrehozó hatás szempontjából hatékony mennyiségű üreget tartalmazó vagy levegőt tartalmazó részecskét adunk be, amelyet az előzőekben ismertettünk, fiziológiásan elfogadható hordozóanyagban oldva vagy diszpergálva, és az emlősről diagnosztikai képet hozunk létre.

A találmány szerint a gyógyászati célra alkalmazott diagnosztikai leképezési eljárás abban áll, hogy a diagnosztikai leképezésre szoruló vizsgálandó szervezetbe a fentiekben ismertett üreget tartalmazó kompozíciót a kontraszt létrehozása szempontjából hatékony mennyiségben adjuk be. A vizsgálandó lény emberen kívül lehet valamely emlős faj, például nyúl, kutya, macska, majom, birka, sertés, ló és marha.

Ezt követően - egy előnyös megvalósítási mód szerint - annak a szervezetnek legalább egy részét, amelybe a kontrasztanyagot beadtuk, Rtg-sugárnak, ultrahang energiának vagy mágneses térnek tesszük ki, hogy Rtg-sugár vagy mágneses rezonanciaképet nyerjünk a kontrasztanyag jelenlétében. A létrehozott kép vizuálissá tehető.

A Rtg-sugár leképezésnél az átvitt sugárzást a szövetek gyengítő jellemzői alapján Rtg-kép létrehozására használják. Minden Rtg-sugár láthatóvá tételi technika, előnyösen nagy

kontrasztot kiváltó technika, például komputertomográfia, használható a szokásos módon. Más megoldás szerint, a leképezett minta közvetlenül egy Rtg-sugár érzékeny foszforernyő - ezüst-halogenid fotográfias filmkombináción észlelhető. A mágneses rezonancia leképező rendszer láthatóvá tétele kereskedelmi forgalomban kapható mágneses leképező rendszerek alkalmazásával valósítható meg, ilyen például a General Electric 1.5 T Sigma leképező rendszer (1H rezonancia frekvencia 63,9 MHz). A kereskedelmi forgalomban kapható mágneses rezonancia leképező rendszerekre szokásosan jellemző az alkalmazott mágneses tér erőssége, ahol a térerő az áram maximumaként 2,0 Tesla, minimumaként 0,2 Tesla.

Egy adott térerő mellett minden meghatározott magnak jellemző frekvenciája van. Például 1,0 Tesla térerő mellett a hidrogén rezonancia frekvenciája 42,57 MHz; a foszfor-31 rezonancia frekvenciája 17,24 MHz és a nátrium-23-é 11,26 MHz.

Egy további előnyös megvalósítási mód szerint a vizsgálandó szerkezetet ultrahangos energiának tesszük ki ultrahangos láthatóvá tétel céljából. Bármely ultrahang láthatóvá tételi technika alkalmazható a szokásos módon.

A találmány szerinti készítmény kontraszt kialakítása szempontjából hatékony mennyisége az a mennyiség, amely a szövetek láthatóvá tételéhez szükséges például mágneses rezonancia leképezés, Rtg-sugár leképezés vagy ultrahangos leképezés esetén. A kontraszt létrehozása szempontjából hatékony mennyiség egy adott személyben szakember számára jól ismert tényezőktől, például a mágneses reaktív anyag természetétől, annak a lénynek a

testtömegétől, amelyről a képet kívánjuk alkotni, a mágneses rezonancia vagy Rtg-sugár leképező rendszer érzékenységtől és további tényezőktől függ.

A találmány szerinti készítmény beadagolása után megfelelő időt hagyunk arra, hogy a kezelt emlősből a beadagolt készítmény teljesen eloszoljon, és az emlős szöveteibe bejusson. Egy jellemzően megfelelő időtartam a mintegy 20 perc és mintegy 90 perc közötti, előnyösen mintegy 20 perc és mintegy 60 perc közötti időtartam.

A továbbiakban a találmányt példákból mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

#### 1. Példa

##### Etil-3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoát/diatrizoészav együttes kicsapása

4,13 g, 6,43 mmól etil-3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoát és 5,92 g, 9,64 mmól 1,5 ekvivalens diatrizesav 20,1 ml dimetil-formamidban (DMF) (2:1 ml DMF/g vegyület) készült oldatát erőteljes keverés mellett 20 °C hőmérsékleten 0,5 ml 6 mól/l-es hidrogén-kloridot tartalmazó sóoldatba öntjük. Az elegyet 10 °C hőmérsékletre hűtjük, szűrjük, majd a csapadékot foszfor-pentoxidon 18 órán át 70 °C hőmérsékleten 13,3 Pa nyomáson szárítjuk, így 8,31 g fehér, szilárd anyagot nyerünk.

A kapott koprecipitátumból üreget tartalmazó részecskéket készítünk a 2. példában leírt módon.

#### 2. Példa

##### Etil-3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoát/diatrizoészav együttes kicsapása

Vizsgálatsorozatot végzünk a fenti diatrizoészav-etil-észter és diatrizoészav DMF-ban készült oldatának felhasználásával a reagenseket vizes fázisba szivatva. A vizsgált változók a hőmérséklet, az áramlási sebesség és só adalékok hozzáadása a vizes oldathoz.

Az 1. példa szerint előállított csapadékot az alábbiakban ismertetett műveletsoron visszük át, majd pásztázó (scanning) elektronmikroszkóppal (SEM) vizsgáljuk meg. Az eljárás a következő:

1. A kicsapással kapott elegyet 30 percig 3500 fordulat/perc sebességgel centrifugáljuk.
2. A felülúszót dekantáljuk.
3. Az üledéket mintegy 30 ml ionmentes vízzel öblítjük és újra szuszpendáljuk.
4. Az 1. és 2. lépéseket megismételjük.
5. Az üledéket mintegy 30 ml ionmentes vízben újraszuszpendáljuk és pH-ját 0,1 n nátrium-hidroxiddal mintegy 10-re állítjuk.
6. Az elegyet éjszakán át rázatjuk.
7. Az 1. és 2. lépéseket kétszer megismételjük.
8. Üledéket 10 ml megfelelő felületaktív szerben újra szuszpendáljuk 10 %-os szuszpenziót készítve.
9. A minta alikvot részét 24 órán át 1,1 mm-es cirkónium-szilikát gyöngyökkel őröljük.
10. Az őrletlen és az őrölt mintákat SEM analízisre küldjük.

Az analízis eredményét az 1. táblázatban ismertetjük.

# 1. Táblázat

| Vizsgálat                                   | Eredmény                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 ml/min;<br>szobahőmérséklet               | 250 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol)<br>SEM: szinte sima felületű tömbök                                                                                         |
| 5 ml/min;<br>szobahőmérséklet               | 290 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol)<br>SEM: gödrös felület, poligonális                                                                                         |
| 1 ml/min; hideg                             | 240 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol)<br>SEM: lyukakkal bíró lemezek                                                                                              |
| 5 ml/min; hideg                             | 290 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol)<br>SEM: repedt, aggregált,<br>poligonális                                                                                   |
| 1 ml/min;<br>0,5 mól/l TBAP*                | 360 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol)<br>SEM: poligonális lemezek                                                                                                 |
| 1 ml/min;<br>0,5 mól/l NaHPO <sub>4</sub>   | 310 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol)<br>SEM: mozaikos darabok<br>Kisebbre aprítva, monodiszperz<br>amint az foton korrelációs<br>spektroszkópiával (PCS) látható |
| 0,5 ml/min;<br>0,5 mól/l NaHPO <sub>4</sub> | 400 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol)<br>SEM: poligonális, sima lemezek                                                                                           |

|                                               |                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,15 ml/min;<br>0,5 mól/l $\text{NaHPO}_4$    | 440 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol)<br>SEM: poligonális, sima lemezek                                                                    |
| 0,5 ml/min;<br>0,5 mól/l TBAP                 | 400 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol/0,5 % AOT**)<br>SEM: poligonális, vékony, mart<br>lemezek                                             |
| 1 ml/min;<br>0,5 mól/l TBAP                   | 400 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol/0,5 % AOT<br>SEM: poligonális, repedt lemezek                                                         |
| 2 ml/min;<br>0,5 mól/l TBAP                   | 400 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol/0,5 % AOT)<br>SEM: sima, vékony lemezek                                                               |
| 1 ml/min; 0,5 mól/l<br>$\text{NaHPO}_4$       | 440 nm-re aprítva<br>(3 % Tyloxapol)<br>SEM: minden lépés után mintavétel.<br>A végső minta: vékony, repedt<br>lemezek, poligonális       |
| 1,0 ml/min; 0,5 mól/l<br>$\text{NaHPO}_4$ *** | 450 nm-re áprítva<br>(3 % Tyloxapol)<br>SEM: minden lépés után mintavétel.<br>A végső minta: vékony lemezek,<br>poligonális, enyhén mart. |

\* TBAP = tetrabutyl-ammónium-perklorát

\*\* AOT = Aerosol OT<sup>TM</sup>, nátrium-szulfoborostyánkősav diok-  
til-észtere, az American Cyanamid cég terméke

\*\*\* A fenti 5-7. lépéseket ebben a vizsgálatban nem hajtottuk



vége, hogy elkerüljük a diatrizoésav kioldását.

Az eredményekből látható, hogy a kezdeti kicsapást követően a minták mindegyike 1  $\mu$ m-nél nagyobb volt. 24 órás őrléssel a szemcsék mérete 240 nm-re csökkent. Hosszabb őrléssel a részecskék mérete még kisebbre lett volna csökkenthető.

### 3. Példa

#### Etil-3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoát/szalicilsav együttes kicsapása

Az 1. példában leírthoz hasonló módon különféle koprecipitátumokat hozunk létre az etil-3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoát/szalicilsav reagensek 2:1, 1:1 és 1:2 tömegarányainak alkalmazásával. A DMF aránya a reagensekhez (ml/g) 2:1. A víz aránya a DMF-hez (ml/ml) 7:1.

### 4. Példa

#### Etil-3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoát/benzoésav együttes kicsapása

Az 1. példában leírthoz hasonló módon két koprecipitátumot képezünk etil-3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoát/benzoésav 1:1 és 1:2 tömegarányú alkalmazásával. Üreget tartalmazó részecskéket készítünk a koprecipitátumnak az 5. példában leírt módon való kezelésével.

### 5. Példa

#### Röntgensugár leképezés

Az etil-3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoát/szalicilsav 1:2 tömegarányú elegyéből a 3. példa szerint előállított koprecipitátumot vízben szuszpendáljuk, és 0,1 n nátrium-hidroxidot adunk hozzá addig, míg a szuszpenzió pH-ja stabilan a 8

és 10 közötti értéken marad. A kapott szuszpenziót ezután 5 percre 3500 fordulat/perc mellett centrifugáljuk, hogy a visszamaradó szilárd részecskéket kiülepítsük. A felülúszót elöntjük, majd a műveletet friss vízzel megismételjük. A második centrifugálást követően a szilárd részecskéket egy stabilizálószer, jelen esetben Tyloxapol vizes oldatának alkalmazásával újra szuszpendáljuk. A szuszpenziót ezután 1 mm-es cirkónium-dioxid közeggel együtt üveg berendezésbe helyezzük, és 24 órán át őrljük.

A kapott nanorészecske-szuszpenzió szemcséinek mérete mintegy 170 nm. A leképezési vizsgálatokat a Center for Imaging and Pharmaceutic Research (CIPR) a Massachusetts General Hospitalban (Boston, MA, USA) végeztük. Nyulak első mancsába 0,5 ml szubkután injekciót adtunk be, a szuszpenzió a nyirokcsomókon vándorolva a injekció helyének beadásával kapcsolatos helyi nyirokcsomókat megtölti. Ez komputertomográfiás (CT) leképezéssel kimutatható. A leképezés intenzitása kielégítő volt ahhoz, hogy a betegség diagnosztikai meghatározását elősegítse.

## Szabadalmi igénypontok

1. Készítmény, **azzal jellemezve**, hogy egy oldószerben viszonylag oldható szerves anyag és egy oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves anyag koprecipitátuma, amely koprecipitátum az oldószerben viszonylag oldható szerves anyag kioldásával üreget tartalmazó részecskékké alakított.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy az üreget tartalmazó részecskék üregei levegővel töltöttek.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy oldószerben viszonylag oldható anyagként egy karbonsavat tartalmaz.

4. A 3. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy karbonsavként benzoesavat, diatrizoesavat vagy szalicilsavat tartalmaz.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves anyagként egy diatrizoésav-észtert tartalmaz.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy diatrizoésav-észterként etil-észtert tartalmaz.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a részecskék átlagos részecskemérete mintegy 400 nm alatti.

8. Eljárás üreget tartalmazó részecskék előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy oldószerben viszonylag oldható szerves anyagot és egy oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves any-

got olyan körülmények között és olyan időtartam alatt csapunk ki együtt, hogy egy koprecipitátum képződjön, és a kapott koprecipitátumot egy oldószerrel olyan időtartamon át és olyan körülmények mellett hozzuk érintkezésbe, hogy kioldja az oldószerben viszonylag oldható szerves anyagot, így üreget tartalmazó részecskéket hozva létre.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az üreget tartalmazó részecskéket fagyasztva-szárítjuk olyan időtartamon át és olyan körülmények mellett, hogy az üregek levegővel teljenek meg.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az oldószerben viszonylag oldható szerves anyag és az oldószerben viszonylag oldhatatlan szerves anyag a 3-6. igénypontok bármelyikében megadott.

11. Diagnosztikai eljárás, **azzal jellemezve**, hogy egy emlősnek az 1. vagy 2. igénypont szerinti üreget tartalmazó részecskéket kontraszt fokozása szempontjából hatékony mennyiségben adjuk be egy fiziológiás szempontból elfogadható hordozóanyagban oldva vagy diszpergálva, és egy diagnosztikai képet hozunk létre az emlősről.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a diagnosztikai kép egy Rtg-sugár kép, egy ultrahang kép vagy egy mágneses rezonancia kép.

A meghatalmazott:

DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy koda Kft.  
7.

For Topolcs