



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 90577

(13) C2

(51) МПК (2009)
A61K 49/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) МАГНІТОКЕРОВАНИЙ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) a200809837

(22) 28.07.2008

(24) 11.05.2010

(46) 11.05.2010, Бюл.№ 9, 2010 р.

(72) ЛЕВІТІН ЄВГЕН ЯКОВИЧ, КОВАЛЬ АЛЛА
ОЛЕКСАНДРІВНА, ОНОПРИЄНКО ТЕТЯНА ОЛЕК-
СІЇВНА, ВЕДЕРНИКОВА ІРИНА ОЛЕКСІЇВНА, АЛ-
ТУХОВ ОЛЕКСАНДР ЛЕОНІДОВИЧ(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

(56) UA 62825 A, 15.12.2003

RU 2 118 172 C1, 27.08.1998

RU 2 173 173 C2, 10.09.2001

RU 2 275 197 C2, 27.04.2006

US 4 692 325 A, 08.09.1987

US 4 020 152 A, 26.04.1977

JP 2004162239 A, 10.06.2004

(57) Магнітокерований рентгеноконтрастний засіб
з вмістом феромагнітної речовини, рідкого носія та
стабілізатора, який **відрізняється** тим, що як фе-
ромагнітну речовину містить барію гексаферит, як
рідкий носій - 76 % розчин натрію амідотризоату, а
як стабілізатор - 3 % розчин пектину при наступ-
ному співвідношенні компонентів (мас. %):

барію гексаферит	10-30
76 % розчин натрію амідотризоату	28-56
3 % розчин пектину	14-62.

Винахід відноситься до медицини, а саме до створення рентгеноконтрастних засобів для рентгенологічного дослідження порожнистих органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Зазвичай для рентгенодіагностики органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) використовують барій сульфат BaSO₄ [1].

Ефективність рентгенологічних досліджень при захворюваннях органів ШКТ, перш за все, залежить від якісних характеристик препарату барій сульфату. Проста водно-барієва суміш без покращання її фізико-хімічних властивостей дає незадовільне контрастування травного тракту, що знижує дозвільну спроможність рентгенологічного дослідження та не забезпечує своєчасну діагностику захворювань. 30% водно-барієва суміш пересувається шлунково-кишковим трактом за рахунок перистальтики та сил гравітації, при цьому частково контролювати її розподіл та осадження на стінках можливо лише завдяки зміні положення хворого, що не завжди зручно. Такий метод діагностики не дає можливості локалізувати контрастну речовину в зазначеній ділянці ШКТ, що призводить до труднощів при виявленні ерозій, щілиновидних виразок, пухлин, встановленні характеру стенозу вихідного відділу шлунка та ін.

У цих випадках мають переваги рентгеноконтрастні речовини, що мають магнітокеровані властивості. Їх використання дає можливість керування

рухом рентгеноконтрастної суміші за допомогою зовнішнього магнітного поля, виявляти механічні характеристики тканин (метод магнітної пальпації), певний час утримувати рентгеноконтрастну речовину в зазначеній ділянці ШКТ, дозволяє зменшити дозу рентгеноконтрастного засобу, в онкологічній практиці сприяє покращенню діагностики і уточненню локалізації пухлин у порожнинах та органах, рентгенодіагностика яких ускладнена з використанням традиційних контрастних засобів.

Найбільш близьким до винаходу є рентгеноконтрастний засіб [2], що має магнітні властивості, до складу якого входить: 10-30об.% магнетиту, 10-30об.% олеїнової кислоти, 40-60об.% вазелінової олії.

Недоліком відомого засобу є недостатні рентгеноконтрастні властивості: коефіцієнт ослаблення рентгенівських променів з довжиною хвилі 0,02нм не перевищує 0,42см²/г; містить у своєму складі небажаний елемент - олеїнову кислоту, яка здатна викликати алергічні реакції [3].

Завданням винаходу є створення нового магнітокерованого рентгеноконтрастного засобу шляхом введення до його складу барію гексафериту, натрію амідотризоату та пектину, внаслідок чого одержують засіб з високими рентгеноконтрастними властивостями, придатний для рентгенологічного дослідження порожнистих органів ШКТ.

Поставлене завдання вирішується таким чи-

(13) C2

(11) 90577

(19) UA

ном, що магнітокерований рентгеноконтрастний засіб з вмістом феромагнітної речовини, рідкого носія та стабілізатора згідно з винаходом містить в якості феромагнітної речовини барію гексаферит, в якості рідкого носія - 76% розчин натрію амідотризоату, а в якості стабілізатора - 3% водний розчин пектину при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

барію гексаферит	10-30
натрію амідотризоату розчин 76%	28-56
пектину розчин 3%	14-62

До складу заявленого магнітокерованого рентгеноконтрастного засобу вводиться як магнітний наповнювач дрібнодисперсний порошок барію гексаферит $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$, який має необхідний рівень магнітних характеристик (намагніченість насичування 300кА/м) у поєднанні з більш високою рентгеноконтрастністю порівняно з магнетитом Fe_3O_4 . Цей матеріал доступний та дешевий [4]. Важливо, що барію гексаферит має низьку токсичність, практично не розчинний у воді і органічних розчинниках. Завдяки введенню барію гексафериту рентгеноконтрастний засіб набуває магнітокерованості - здатності рухатися за зовнішнім магнітом.

При обґрунтуванні кількісного вмісту барію гексафериту (10-30мас.%) враховувалося, що барію гексаферит повинен своєю певною кількістю забезпечувати магнітні та рентгеноконтрастні властивості заявленого засобу. При зменшенні кількості барію гексафериту знижуються рентгеноконтрастні властивості і магнітокерованість заявленого засобу. Збільшення кількості барію гексафериту суттєво не впливає на рентгеноконтрастні та магнітні властивості заявленого засобу, але зменшує стабільність суспензії магнітокерованого рентгеноконтрастного засобу.

76% розчин натрію амідотризоату виконує роль рідкого носія суспензії магнітокерованого рентгеноконтрастного засобу. Цей компонент також підсилює рентгеноконтрастні властивості заявленого засобу [5]. При зменшенні кількості 76% розчину натрію амідотризоату (менше ніж 28мас.%) знижуються рентгеноконтрастні властивості заявленого засобу. Збільшення кількості 76% розчину натрію амідотризоату (більше ніж 56мас.%) економічно недоцільно.

Введення до складу заявленого засобу пектину надає стабільності суспензії магнітокерованого рентгеноконтрастного засобу та завдяки здатності пектину до комплексоутворення з іонами металів, забезпечує часткове зв'язування іонів Fe^{3+} і

Ba^{2+} , які утворюються при розчиненні у кислому середовищі дрібнодисперсного порошку барію гексафериту, у нерозчинний комплекс та виведення їх з організму [6].

Сукупність якісного та кількісного складу заявленого магнітокерованого рентгеноконтрастного засобу не відомо з літературних джерел, що дозволяє зробити висновок про новизну винаходу.

Одержують запропонований магнітокерований рентгеноконтрастний засіб наступним чином. У скляний стакан вмішують порошок пектин та воду у співвідношенні 3:97мас.%, розчиняють при температурі не вище 80°C. До розчину пектину додають 10-30мас.% дрібнодисперсного порошку барію гексафериту $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$, суміш перемішують при 60°C протягом 15 хвилин. До одержаної суспензії додають 28-56мас.% 76% розчину натрію амідотризоату, наприклад у вигляді препарату "Тріомбаст" (ОАО Фармак, Україна). Проводять диспергування одержаного зразка за допомогою ультразвукового диспергатора УЗДН-2Т при частоті 22-44кГц протягом 1-3 хвилин.

Винахід ілюструється прикладами:

Приклад 1.

У скляний стакан вмішують 14г 3% водного розчину пектину, додають 30г дрібнодисперсного порошку барію гексафериту, суміш перемішують при 60°C протягом 15 хвилин. До отриманої суспензії додають 56г 76% розчину натрію амідотризоату. Проводять диспергування одержаного зразка за допомогою ультразвукового диспергатора УЗДН-2Т при частоті 44кГц протягом 3 хвилин. Одержують 100г магнітокерованого рентгеноконтрастного засобу у вигляді суспензії.

Приклад 2.

Визначення рентгеноконтрастних властивостей запропонованого магнітокерованого рентгеноконтрастного засобу проводили у дослідях *in vitro*. Зразки нового магнітокерованого рентгеноконтрастного засобу, 30%-го розчину барію сульфату та засобу за прототипом вмішували у стандартні скляні пробірки діаметром 15мм. Робили їх рентгенівські знімки на діагностичному приладі Icopos R 100 (Siemens, Німеччина) та KT HiSpeed CT/e Dual (General Electric, США). Цифрова обробка рентгенівських знімків дозволила порівняти оптичну щільність рентгенограм-пробірок з контрастними речовинами та кількісно визначити величину рентгеноконтрастності досліджених речовин в одиницях Хауствілда (табл.1).

Таблиця 1

Визначення рентгеноконтрастності заявленого засобу у порівнянні з відомими засобами

№	Зразок рентгеноконтрастного засобу	Коефіцієнт ослаблення рентгенівських променів, $\text{см}^2/\text{г}$	Порівняльна денситометрія оптичної щільності, %	Величина контрастності, НУ
1	Заявлений засіб (мас.%): барію гексаферит 30% натрію амідотризоату розчин 76% 56% пектину розчин 3% 14%	2,513	100±1	4954,56±99,09

Продовження таблиці 1

Визначення рентгеноконтрастності заявленого засобу у порівнянні з відомими засобами

№	Зразок рентгеноконтрастного засобу	Коефіцієнт ослаблення рентгенівських променів, см ² /г	Порівняльна денситометрія оптичної щільності, %	Величина контрастності, НУ
2	Засіб за прототипом (мас.%): магнетит 30% олеїнова кислота 30% вазелінова олія 40%	0,417	30,91±0,31	1531,21±30,62
3	барію сульфату водний розчин 30%	1,619	64,46±0,64	3193,95±95,82

Аналіз даних табл.1 свідчить, що з трьох досліджених рентгеноконтрастних засобів найбільші рентгеноконтрастні властивості має запропонований новий магнітокерований рентгеноконтрастний засіб: у 5 разів більш ніж у засобу за прототипом та у 2 рази більш ніж у 30%-го розчину барію сульфату.

Приклад 3.

У зв'язку з тим, що розчинні солі барію токсич-

ні вивчена розчинність дрібнодисперсного порошку барію гексафериту, що входить до складу заявленого засобу, порівняно з розчинністю традиційної рентгеноконтрастної речовини BaSO₄ в умовах модельного медико-біологічного експерименту [7] атомно-абсорбційним методом [8]. Дані експериментів наведені у табл.2 та табл.3 відповідно.

Таблиця 2

Розчинність дрібнодисперсного порошку барію гексафериту у кислому середовищі

Час розчинення, хв.	рН розчину	Концентрація, моль/л	
		Fe ³⁺	Ba ²⁺
30	1,6	(1,45±0,04)·10 ⁻⁴	(2,1±0,2)·10 ⁻⁴
60	1,6	(1,63±0,03)·10 ⁻⁴	(2,4±0,3)·10 ⁻⁴
90	1,6	(1,71±0,05)·10 ⁻⁴	(2,5±0,3)·10 ⁻⁴
120	1,6	(1,84±0,02)·10 ⁻⁴	(2,6±0,1)·10 ⁻⁴
150	1,6	(2,13±0,06)·10 ⁻⁴	(2,7±0,3)·10 ⁻⁴
180	1,6	(2,98±0,20)·10 ⁻⁴	(2,72±0,02)·10 ⁻⁴
30	5,0	не знайдено	не знайдено
60	5,0	(6,8±0,9)·10 ⁻⁶	не знайдено

Таблиця 3

Розчинність порошку барію сульфату у кислому середовищі

Час розчинення, хв.	рН розчину	Концентрація Ba ²⁺ , моль/л
60	1,6	(0,36±0,04)·10 ⁻⁴
120	1,6	(0,80±0,05)·10 ⁻⁴
180	1,6	(1,21±0,08)·10 ⁻⁴
30	5,0	не знайдено
60	5,0	не знайдено

Результати досліджень свідчать, що розчинність випробуваних речовин у кислому середовищі, що відповідає умовам шлунку (рН1,6), має один порядок, значення концентрацій Fe³⁺ і Ba²⁺ не перевищує гранично припустимих [9,10]. При більш високих рН, які відповідають іншим відділам ШКТ, наявність іонів Fe³⁺ і Ba²⁺ не знайдена.

Таким чином, заявлено новий нетоксичний магнітокерований рентгеноконтрастний засіб, який має високі рентгеноконтрастні і магнітні властивості, придатний для рентгенологічного дослідження

порожнистих органів ШКТ. Використання нового магнітокерованого рентгеноконтрастного засобу дасть змогу зменшити дозу рентгеноконтрастного засобу і значно поліпшити якість діагностування за рахунок можливості певний час утримувати рентгеноконтрастну речовину в зазначеній ділянці ШКТ за допомогою зовнішнього магнітного поля, в онкологічній практиці сприятиме виявленню механічних характеристик тканин (метод магнітної пальпації) і уточнюванню локалізації пухлин у порожнистих органах ШКТ, рентгенодіагностика

яких ускладнена з використанням традиційних контрастних засобів.

Джерела інформації

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2006. - С.1021-1022.

2. А.с. 1061821. СССР. МКИ А61К49/04 / Амосов И.С., Волкова Л.И., Демидчик Е.П. и др. Рентгеноконтрастное средство - №2887196; Заявл. 29.012.79; Оpubл. 23.12.83, Бюл. №47. - 4с.

3. Химия. Б. Энциклоп. словарь / Гл. ред. И.Л. Кнунянц. - 2-е изд. - Х.46. - Большая Российская Энциклопедия. - 1998. - С.407.

4. Левитин Е.Я., Коваль А.А., Цихановская И.В. и др. Изучение реакции получения гексаферрита бария - основного компонента магнитных коллоидов для фармацевтической промышленности // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. - Запоріжжя: ЗДМУ. - 2006. - Вип.XV, Т.1. - С.161-166.

5. Компендиум. Лекарственные препараты 2007 / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2007. - Т.2. - С.158.

6. Лазарева Е.Б., Меньшиков Д.Д. Опыт и перспективы использования пектинов в лечебной практике // Антибиотики и химиотерапия. - 1999. - №2. - С.37-40.

7. Самура Б.А., Малая Л.Т., Вазир Л.Д. и др. Фармакотерапия. - Х.: Прапор, Изд-во НФАУ, 2000. - Т.1. - С.384.

8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний центр". - 1-е вид. - Х.: РІРЕГ, 2001. - С.32-34.

9. Ершов Ю.А., Плетнева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. - М.: Медицина, 1989. - С.80.

10. Ершов Ю.А., Плетнева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. - М.: Медицина, 1989. - С.129.