



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71854 (13) A
(51) 7 A61K49/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСІБ ДЛЯ РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1

(21) 20031213270

(22) 31.12.2003

(24) 15.12.2004

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Пилипенко Микола Іванович, Розенфельд
Леонід Георгійович, Мамотюк Євгеній Михайлович,
Лукашова Ольга Петрівна(73) ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ.
С.П.ГРИГОР'ЄВА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ

2

(57) Засіб для рентгенологічних досліджень, що містить суміш води і барію сульфату у співвідношенні 1:1, який відрізняється тим, що додатково у суміш додають альгінат натрію до концентрації альгінату натрію у суміші 0,1-0,4% із наступним кип'ятінням та перемішуванням протягом 10-15 хвилин.

Винахід належить до медицини, а саме до рентгенології, і може бути використаний для рентгенологічних досліджень шлунково-кишкового тракту.

Рентгенологічні дослідження посідають провідну роль у комплексній діагностиці захворювань шлунково-кишкового тракту, частота яких нині залишається високою. Між тим, своєчасна діагностика захворювань шлунково-кишкового тракту є запорукою адекватного лікування.

Для рентгенологічних досліджень шлунково-кишкового тракту і досі використовують фармакопейний барію сульфат, який перед дослідженням просто змішують з водою. Ця водно-барієва суміш зі звичайного фармакопейного препарату без внесення добавок має ряд негативних властивостей, які не забезпечують якісні показники рентгенологічних досліджень. Крім того, вживання чистого барію сульфату при рентгенологічних дослідженнях може викликати ускладнення, що свідчить про наявність токсичної дії препарату.

Тому актуальним є пошук можливостей модифікації засобів для рентгенологічних досліджень на основі барію сульфату. Однак основні зусилля вчених спрямовано на підвищення стабільності водних зависей, покращення органолептичних властивостей, підвищення дисперсності часток барію сульфату та зниження в'язкості зависей, що сприяє одержанню більш чіткого і контрастного мікрорельєфу тканин та органів, які підлягають дослідженню.

Відомий засіб для рентгенологічного дослідження на основі барію сульфату, з добавкою кар-

боксиметилцелюлози як стабілізатора-диспергатора водних суспензій (Тихонов КБ., Герасимов ЛА, Пручанский ВС. Физико-химические свойства и способы приготовления бария сульфата // Вестн. рентгенологии и радиологии. - 1976. - № 6. - С. 27-32), який перешкоджає коагуляції і седиментації, що забезпечує зниження в'язкості водної суспензії.

Недоліком відомого засобу є його токсичність на шлунково-кишковий тракт. При цьому його рентгенологічні характеристики не відрізняються від тих, які забезпечує барію сульфат, що випускається у промисловості.

До складу іншого відомого засобу входять: барію сульфат, сорбіт, цитрат натрію, поліметилсилоксан, двоокис кремнію, поліетиленгліколевий ефір моноолеату ангідрітсорбіта, натрій-карбоксиметилцелюлоза та вода, які забезпечують точність діагностики (а. с. №1169661 SU, МПК⁴ А61К49/04. - Рентгеноконтрастное вещество / Московский НИ рентгено-радиологический институт. - З. №3547733/28; Заявл 20.12.1982; Опубл. 30.07.1985). Використання засобу дозволяє підвищити точність діагностики захворювань шлунково-кишкового тракту.

Недоліком вищенаведених відомих засобів є нетривкість комплексів барію сульфату та карбоксиметилцелюлози або інших добавок, які легко руйнуються у середовищі шлункового соку, що не дає змоги захистити слизову оболонку шлунково-кишкового тракту від токсичної дії барію сульфату при рентгенологічних дослідженнях.

(13) A

(11) 71854

(19) UA

Відомий також засіб "БАР-ВИПС", який містить крім барію сульфату, натрій цитрат, сорбіт та інші інгредієнти, які забезпечують спроможність одержання високої концентрації стійкої дрібнодисперсної барієвої зависі при збереженні малої в'язкості, що дає можливість підвищити якість рентгенологічних досліджень шлунково-кишкового тракту (Ратобильский Г.В., Калужский А.А. Исследования желудочно-кишечного тракта с использованием отечественного рентгеноконтрастного средства на основе сульфата бария "БАР-ВИПС" // Вест. рентгенологии и радиологии. - 1997. - № 5. - С. 36-40).

Проте, як виявили ультраструктурні дослідження, ці відомі препарати чинять ушкоджуючу дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, завдяки токсичності барію сульфату.

Найближчим до винаходу, що заявляється за технічною суттю та ефектом, що досягається, є засіб для рентгенологічного дослідження на основі барію сульфату. Відомий засіб для рентгенологічного дослідження є базовим і найбільш поширеним у використанні рентгенівських кабінетів і являє собою білий, тонкий, розсипчастий порошок без запаху і смаку, утримуючий не менш 97,5% барію сульфату, практично не розчинний у воді. Барію сульфат застосовують усередину у вигляді водної суспензії безпосередньо перед рентгенологічними дослідженнями. Для приготування суспензії до 100г порошку поступово додають 100мл дистильованої води і ретельно розмішують (Інструкція по медичному приміненню препарату барію сульфату для рентгенокопії, рег. №000252/01 - 2001.- Тарстан, 2001).

Засіб забезпечує задовільну точність рентгенологічних досліджень стравоходу, шлунка і кишечника.

Однак, токсична дія барію сульфату на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту під час дослідження викликає такі побічні дії, як алергічні реакції, барієвий апендицит, запори тощо. Крім того, використання відомого препарату для рент-

генологічного дослідження через відсутність добавок, які знижують в'язкість зависей, не дозволяє досягти необхідної контрастності для точної оцінки мікрорельєфу поверхні, що досліджується. Усі ці недоліки обмежують використання відомого засобу фахівцями.

Тому гостро стає проблема пошуку можливостей усунення токсичної дії засіб для рентгенологічного дослідження на основі барію сульфату з одночасним збереженням його діагностичних властивостей на високому рівні.

В основу винаходу, що заявляється, поставлене завдання розробити новий засіб для рентгенологічного дослідження, в якому використання добавки дозволить суттєво знизити токсичну дію барію сульфату на епітелій шлунково-кишкового тракту, прискорити евакуацію контрастної маси і тим самим покращити рентгенологічні характеристики засобу.

Поставлене завдання вирішують таким чином: у відомому засобі для рентгенологічних досліджень на основі барію сульфату до суміші води і барію сульфату у співвідношенні 1:1 додають як стабілізатор-антидот альгінат натрію до кінцевої концентрації альгінату у суміші 0,1-0,4% та кип'ятять з перемішуванням 10-15 хвилин.

Додаткове використання альгінату натрію завдяки його здатності утворювати комплекси з важкими катіонами і зокрема, з іонами барію, що практично не руйнуються в шлунковому соку, утримуючому соляну кислоту, дозволить нейтралізувати можливі появи токсичних іонів із барію сульфату і тим самим захистить від ушкоджень клітини слизового епітелію шлунково-кишкового тракту. Цьому також сприяють фармакологічні властивості альгінату натрію, а саме, його противиражкові, кровоузупинні, протипроменеві особливості. Крім того, засіб із запропонованим співвідношенням компонентів забезпечує стабільність полідисперсної композиції, зниження її в'язкості і високі рентгенологічні характеристики (табл. 1-2).

Таблиця 1.

Характеристика впливу концентрації альгінату натрію на седиментаційні процеси водних суспензій барію сульфату

Концентрація альгінату, %	Швидкість седиментації мм/хв		
	за 1 годину	за 3 години	за 24 години
0,0	0,9	1,13	0,06
0,025	0,033	0,050	0,020
0,040	0,020	0,020	0,019
0,10	0	0	0,016
0,25	0	0,022	0,016
0,40	0	0	0
0,60	0	0	0,007

Дані таблиці 1 свідчать про те, що концентрація альгінату натрію, яка помітно зменшує швидкість седиментації, складає 0,025%. При цьому максимальний ефект спостерігається при 0,4%. Подальше збільшення концентрації альгінату не збільшує стабільність суспензії й економічно не

доцільна.

Характеристика впливу концентрації альгінату натрію на такі рентгенологічні характеристики, як контрастність та швидкість евакуації зі шлунка наведена у таблиці 2.

Таблиця 2.

Характеристика впливу концентрації альгілату натрію на рентгенологічні характеристики

Засіб для рентгенологічних досліджень	Контрастність на 120 хв	Швидкість евакуації зі шлунку
Суміш барію сульфату + Альгілат натрію - 0,025%	+	Відсутність евакуації на 120 хв.
Суміш барію сульфату + Альгілат натрію - 0,05%	+	Відсутність евакуації на 120 хв.
Суміш барію сульфату + Альгілат натрію - 0,1%	++	Прискорення пасажу після 30 хв
Суміш барію сульфату + Альгілат натрію - 0,4%	++	Прискорення пасажу після 10 хв

Дані, наведені у таблиці 2, свідчать про те, що застосування засобу для рентгенологічного дослідження (з концентрацією альгілату натрію 0,1-0,4%), який заявляється, забезпечує гарні рентгеноконтрастні характеристики та підвищену швидкість евакуації зі шлунка.

Важливим для рентгенологічного дослідження на основі водних суспензій барію сульфату є такий показник її властивостей, як в'язкість. Зниження в'язкості, що досягається зменшенням дисперсності часток чи додаванням різних стабілізаторів, дозволяє підвищити концентрацію барію сульфату і тим самим збільшити контрастність рентгенологічних досліджень.

Вплив розчинів альгілату натрію на фізико-хімічні властивості суспензії барію сульфату було оцінено за характеристиками в'язкості. Найбільш простий і зручний спосіб порівняльного вивчення різних густих сумішей барію сульфату з водою, що містить різні добавки, полягає в зміні швидкості руху краплі досліджуваної суміші на склі (Герасимов Л.А. и др. Вопросы фтизиатрии в западной Сибири. - М, 1972. - С. 122).

У таблиці 3 представлено результати довжини пробігу крапель за 20с різних суспензій барію сульфату (1:1 по вазі), що містять 0,05%, 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,6% альгілату натрію у порівнянні із суспензією без добавок.

Таблиця 3.

Показники впливу альгілату натрію на властивості в'язкості густих водних сумішей барію сульфату (мм)

№ групи	Концентрація альгілату натрію (%)	Кількість дослідів	X
1	Контроль	14	7,43
2	0,05	10	6,70
3	0,1	14	10,50
4	0,15	10	45,60
5	0,2	11	71,55
6	0,3	11	77,36
7	0,4	10	76,40
8	0,6	12	12,25

З представлених даних випливає, що добавки розчинів з різною концентрацією альгілату натрію, у визначених межах, істотно збільшують показники швидкості руху крапель суспензій барію сульфату, що в даних умовах в основному залежить від зменшення їх в'язкості. Так, у межах 0,15-0,4% альгілату натрію довжина пробігу краплі суміші барію сульфату з водою (1:1 по вазі) зростає в 6,1-10,4 рази, що свідчить про істотне зниження в'язкості і, отже, про можливість підвищення концентрації барію сульфату з метою одержання більшої контрастності при рентгенологічних дослідженнях. За даним показником вже концентрація альгілату натрію 0,1% збільшує його на 1,4 рази, що можна прийняти за нижню концентраційну межу, а конче-

нтрація більше, ніж 0,4% знижує його, мабуть, за рахунок зростання в'язкості від самого альгілату натрію, який додають. З огляду на його дещо проносну дію на шлунково-кишковий тракт, з економічних розумінь, а також доз, що рекомендуються до прийому альгілату натрію для інших медичних цілей, зазначену концентрацію (0,4%) варто вважати граничною.

Визначальною властивістю препаратів барію сульфату є їхня токсичність. Цей показник оцінювався за допомогою електронної мікроскопії за ступенем і характером зміни ультраструктури клітин слизової оболонки шлунка і кишечнику в дослідях на щурах (табл. 4).

Таблиця 4.

Характеристика токсичності засобу для рентгенологічного дослідження, який заявляється, та за прототипом (зміни ультраструктури клітин слизової оболонки шлунка та кишечника)

Рентгеноконтрастні засоби	Показники змін ультраструктури клітин слизової оболонки шлунку та кишечника на 1-шу та 7-му добу дослідження	
	1-ша доба	7-ма доба
За прототипом (барію сульфат)	Шлунок	
	Порушення ультраструктури парієтальних і зимогенних клітин.	Значні зміни ультраструктури головних клітин, набряк, гіпертрофія ворсинок, гіперплазія слизуватої.
	Кишечник	
	Набрякання в стромі ворсинок, інфільтрація лейкоцитів, поява мітозів.	Нагромадження слизу між ворсинками, сильне набрякання стромы, посилення мітозу, ріст популяції плазмоцитів і клітин Панета, поява макрофагів.
Засіб, який заявляється (концентрація альбінату натрію), % 0,05	Шлунок	
	Подібні зміни, але небагато менш помітні. Ефекту захисту немає.	Повна нормалізація відсутня. Нормалізації немає.
0,1	Парієтальні клітки в нормі, помірна стимуляція головних клітин.	Повне відновлення ультраструктури усіх клітин.
0,4	“-”	“-”
0,05	Кишечник	
	Менш виражені зміни. Ефекту захисту немає.	Нормалізації немає
0,1	Активізація келихоподібних клітин, міграція лейкоцитів, відсутність порушень.	Повна нормалізація усіх елементів слизуватої оболонки.
0,4	“-”	“-”

Дані таблиці 4 свідчать про наявність, як мінімум на 1-7 добу, значних порушень ультраструктури клітин слизової оболонки шлунка і кишечника при введенні тваринам (щурам) 40%-ої водної суспензії барію сульфату, за прототипом, які проявляються в шлунку у вигляді гіпертрофії ворсинок внутрішньоклітинних каналців і парієтальних клітин. Це свідчить про подразнення клітин частками барію сульфату, зменшення числа й активності зимогенних клітин, розвиток набряку та інфільтрацію клітинами крові. У кишечнику, при цьому ж впливі у ті ж терміни, відзначається сильне і тривале набрякання стромы ворсинок, нагромадження слизу між ними, збільшення популяції плазмоцитів, клітин Панета і макрофагів, посилення мітозу. Ці зміни можуть бути викликані подразливою токсичною дією іонів барію, що виділяються в кислому середовищі шлункового соку.

Додавання альбінату натрію в концентрації 0,1-0,4% (за засобом, що заявляється) при введенні водної суспензії базового барію сульфату у шлунок істотно зменшує порушення ультраструктури в ранній період у слизовій оболонці шлунка і кишечника і практично цілком нормалізує структурно-функціональний стан клітин до 7-ї доби.

Використання усієї сукупності суттєвих ознак забезпечує зниження токсичної до барію сульфату

на епітелій шлунково-кишкового тракту, підвищення стабільності барієвої суспензії.

Засіб для рентгенологічного дослідження що заявляється, одержують таким чином: барію сульфат змішували з водою у співвідношенні 1:1 з витриманням суміші 10-15 годин при кімнатній температурі, потім додавали альбінат натрію до кінцевої концентрації 0,1-0,4% та кип'ятили з перемішуванням 10-15 хвилин.

Конкретний приклад застосування засобу, що заявляється.

Щурам - самцям лінії Вістар із масою 200-210г вводили внутрішньошлунково спеціальними зондами по 1мл засобу для рентгенологічного дослідження, що заявляється. Оцінювали контрастність і швидкість евакуації ШКТ на рентгенограмах, отриманих на апараті TURD 800 - 1 (DE), проводили електронномікроскопічні дослідження шматочків шлунку та тонкого кишечника на електронному мікроскопі EM - 100. Дані досліджень наведено у таблицях 1-4.

Для доказу переваг засобу для рентгенологічних досліджень, який заявляється, перед прототипом був проведений порівняльний аналіз результатів їх застосування. Результати порівняльного аналізу наведено у таблиці 5.

Таблиця 5.

Порівняльний аналіз засобу, що заявляється та за прототипом

Показники	Засіб для рентгенологічного дослідження	
	відомий спосіб, n=	що заявляється n=
Токсичність	100%	немає
Порушення та ураження слизових оболонок, %: на 1 добу; на 7 добу.	є ураження шлунка та кишечнику	немає немає
В'язкість, одиниць	100	10-16,5
Контрастність	середня	середня

Отже, як свідчать дані, наведені у таблиці, застосування засобу для рентгенологічних досліджень, який заявляється, дозволило:

- цілком зняти токсичний вплив барію сульфату на клітини слизової оболонки шлунково-

кишкового тракту,

- зменшити в'язкість засобу у 6-10 разів;

- зберегти контрастність рентгенологічного дослідження шлунково-кишкового тракту.