

Є.Я. Левітін¹, О.І. Панасенко², А.О. Коваль¹, І.О. Ведернікова¹

Концепція створення рентгеноконтрастних засобів нового покоління

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків,²Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: барій гексаферрит, рентгенодіагностика, магнітокерований рентгеноконтрастний засіб.

Ключевые слова: барий гексаферрит, рентгенодиагностика, магнитоуправляемое рентгеноконтрастное средство.

Key words: barium hexaferrite, x-ray diagnostic, magnetic x-ray contrast medicine.

Обґрунтовано склад рентгеноконтрастного засобу нового покоління на основі високодисперсного барій гексафериту для рентгенодіагностики порожнистих органів шлунково-кишкового тракту, рентгеноконтрастність якого у 1,55 разів більша ніж у традиційної водної суспензії барій сульфату з масовою часткою 30%; завдяки магнітним властивостям він здатний локалізувати контрастну речовину у зазначеній ділянці шлунково-кишкового тракту.

Обоснован состав рентгеноконтрастного средства нового поколения на основе высокодисперсного барий гексаферрита для рентгенодиагностики полых органов желудочно-кишечного тракта, рентгеноконтрастность которого в 1,55 раз больше чем у традиционной суспензии барий сульфата с массовой долей 30%; благодаря магнитным свойствам оно способно локализовать контрастное вещество в необходимой области желудочно-кишечного тракта.

The composition of novel preparation for X-ray diagnostics of GIT diseases based on superfine barium hexaferrite was developed. The radio-opacity of mentioned substance in 1.55 times more than traditional barium sulfate suspension with mass fraction of 30%. Thanks to its magnetic properties, it can localize the contrast substance in the required area of GIT.

Рак шлунка (РШ) – одне з найпоширеніших онкологічних захворювань, смертність від РШ протягом багатьох років постійно посідає друге місце, поступаючись тільки раку легень [1,2]. Як видно з *рис. 1*, захворюваність на РШ в Україні, на жаль, має високі показники [2]. Своєчасна діагностика захворювання є основою його подальшого ефективного лікування. Якщо здатність хворих виживати протягом 5 років після хірургічного втручання на РШ становить 9,6–11,7%, то при хірургічному втручанні на початкових фазах РШ цей показник сягає 80–100% [3,4].

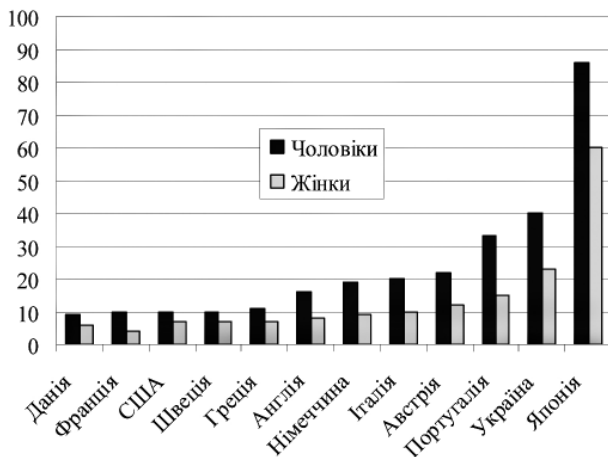


Рис. 1. Захворюваність на РШ у різних країнах (на 100 тис. населення відповідної статі).

В останні десятиріччя виникли досить вагомі зміни у діагностиці РШ: настало практично безроздільне панування ендоскопії, що заснована на фіброволоконній оптиці й дозволяє брати біопатії зі слизової оболонки для гістологічних випробувань. Однак аналіз даних

довів, що своєчасна діагностика РШ за цей період не стала задовільною [5]. Багато авторів [4,5] пояснюють це тим, що в останні роки в гастроонкології значно збільшилась кількість випадків захворювань (до 46%) на дифузні форми РШ, що локалізуються зазвичай всередині стінок і майже не виявляють себе на поверхні слизової оболонки шлунка, суттєво знижуючи діагностичні можливості ендоскопії та значно підвищуючи роль класичної рентгеноскопії [6]. Досвід Японії, де основним засобом скринінгової діагностики РШ обрано не ендоскопію, а модифіковані рентгенологічні методики, свідчить про ефективність рентгенівських досліджень: 47% випадків РШ діагностується на початкових фазах [6].

Взаємнопроникаюча еволюція технологій на межі тисячоліть змінила статус традиційного рентгенологічного розділу променевої діагностики за рахунок кращого сучасного технічного забезпечення. Застосування сучасної техніки, цифрових технологій, комп'ютерна обробка зображень дозволяють значно знизити променеве навантаження на пацієнта [4–6].

Ефективність рентгенодіагностики можна збільшити у кілька разів за допомогою штучного контрастування: використання певних хімічних сполук, що дозволяють отримувати зображення необхідних анатомічних структур, що підвищує цінність отриманої інформації [2–5].

Зазвичай для рентгенодіагностики органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) використовують водні суспензії барій сульфату з масовою часткою 30% [7]. Проста водна суспензія барій сульфату, без покращення її фізико-хімічних властивостей, дає незадовільне контрастування травного тракту, що знижує дозвільну спроможність рентгенологічного дослідження та не забезпечує своєчасну діагностику захворювання.

У цих випадках переваги мають рентгеноконтрастні речовини з магнітокерованими властивостями [8]. Їх використання дає можливість керувати рухом рентгеноконтрастної суміші за допомогою зовнішнього магнітного поля (МП), цілеспрямовано пересувати, утримувати в необхідній зоні ураженого шлунка, дозволяє зменшити дозу рентгеноконтрастного засобу (РКЗ), виявляти механічні характеристики тканин (метод магнітної пальпації). В онкологічній практиці це сприятиме покращенню діагностики й уточненню локалізації пухлин у порожнинах та органах, рентгенодіагностика яких ускладнена, з використанням традиційних контрастних засобів.

Мета роботи

Для діагностики захворювань порожнистих органів ШКТ обґрунтувати склад і створити РКЗ нового покоління з задовільними магнітокерованими властивостями у поєднанні з вищою рентгеноконтрастністю порівняно з традиційною водною суспензією барій сульфату з масовою часткою 30%.

Матеріали і методи дослідження

Для створення зразків магнітокерованих рентгеноконтрастних засобів (МРКЗ) як магнітний наповнювач використовували синтезований нами високодисперсний порошок барій гексафериту $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ [9], водний розчин натрій амідотризоату з масовою часткою 76% у вигляді препарату «Тріомбрат» (ВАТ «Фармак», Україна) [7], яблучний пектин [10]. Отримували зразки МРКЗ у наступний спосіб. У скляний стакан вміщували від 14 до 70 г водного розчину пектину з масовою часткою 3%, додавали від 10 до 35 г високодисперсного порошку барій гексафериту, суміш перемішували при 60°C протягом 15 хвилин. До отриманої суспензії додавали від 0 до 56 г препарату «Тріомбрат» (ВАТ «Фармак», Україна). Проводили диспергування зразка МРКЗ за допомогою ультразвукового диспергатора УЗДН-2Т при частоті 44 кГц протягом 1–3 хвилин.

Для дослідження магнітних характеристик зразків МРКЗ використовували мостовий метод. Експериментальні порівняльні дослідження рентгеноконтрастних властивостей діагностичних засобів проведено в дослідках *in vitro* на базі Інституту терапії ім. Л.Т. Малої АМН України. Зразки нового МРКЗ, водної суспензії барій сульфату з масовою часткою 30% і запропонованого російськими вченими МРКЗ (склад: 30% магнетиту, 30% олеїнової кислоти, 60% вазелінової олії) [11] вміщували у стандартні скляні пробірки діаметром 15 мм. Робили їх рентгенівські знімки на діагностичному приладі Iconos R 100 (Siemens, Німеччина) та КТ HiSpeed CT/e Dual (General Electric, США).

Результати та їх обговорення

При обґрунтуванні концентрації барій гексафериту враховували, що він повинен своєю певною кількістю забезпечувати магнітні й рентгеноконтрастні характеристики МРКЗ: має необхідний рівень магнітних

характеристик (намагніченість насичування 300 кА/м) у поєднанні з вищою рентгеноконтрастністю порівняно з магнетитом Fe_3O_4 . Коефіцієнтів ослаблення рентгенівських променів для $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ дорівнює 1,746 $\text{см}^2/\text{г}$, для Fe_3O_4 – 0,869 $\text{см}^2/\text{г}$. Завдяки введенню барій гексафериту РКЗ набуває магнітокерованості – здатності рухатись за зовнішнім МП. Як видно з графічної залежності (рис. 2), намагніченість зразків МРКЗ зростає зі збільшенням величини зовнішнього МП, досягаючи певного насичення (пряма залежність). Значення намагніченості насичення зразка №1 (25%) відповідає 15 кА/м, для інших зразків №2 і №3 (з концентрацією 30% і 35%) – 19 кА/м і 21 кА/м відповідно. Різниця в значенні намагніченості насичення для зразків №1 і №2 становить 21%, а для зразків №2 і №3 – 9,5%. Зменшення різниці намагніченості насичення зумовлене більшою магнітною дипольною взаємодією частинок, що пов'язано з їх значною концентрацією. Суттєвий вплив внутрішнього МП магнітного наповнювача призводить до компенсування власних магнітних моментів частинок, що впливає на значення намагніченості насичення і спричиняє зменшення стабільності суспензії. На цьому явищі вже наголошували багато авторів [12].

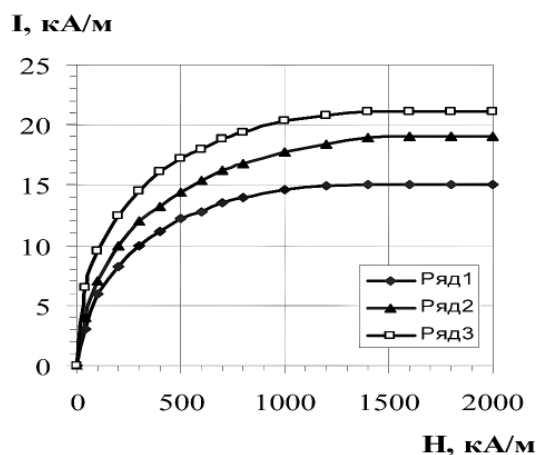


Рис. 2. Криві намагнічення зразків МРКЗ

- 1 – конц. барій гексафериту 25%,
- 2 – конц. барій гексафериту 30%,
- 3 – конц. барій гексафериту 35%.

На підставі проведених експериментальних досліджень запропоновано ввести барій гексаферит у склад нового МРКЗ у кількості не більше ніж 30 масових відсотків: збільшення кількості $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ суттєво не впливає на магнітні властивості МРКЗ, але зменшує стабільність суспензії.

У новому МРКЗ магнітний наповнювач барій гексаферит застосовують у високодисперсному стані. При зменшенні розміру частинок збільшується їх поверхнева енергія і посилюється агрегація. Якщо ввести ПАР у дисперсійне середовище суспензії барій гексафериту, можна прискорити диспергування речовини, поліпшити змащуваність і забезпечити агрегативну стійкість

суспензії. Вимоги до стабілізаторів нового МКРЗ дуже високі: вони не мають подразнювати слизову оболонку шлунка, повинні бути індиферентними, не впливати на рН середовища. На наш погляд, цим вимогам відповідає яблучний пектин – високомолекулярна сполука, за хімічною структурою є полігалактуроновою кислотою, що частково етерифікована метанолом [10]. Розчини пектинів, на відміну від метилцелюлози та натрій карбоксиметилцелюлози, стійкі до кислого середовища шлункових соків. До того ж, розчини пектинів мають приємний смак, бактерицидні властивості до збудників патології ШКТ (*Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*), не відомі випадки розвитку підвищеної чутливості до нього.

Введення нового МКРЗ пектину у склад суспензії надає їй стабільності. Найбільш зручними і технологічними виявились 3% водні розчини пектину. Завдяки здатності пектину до комплексоутворення з іонами металів, забезпечується зв'язування іонів Fe^{3+} і Ba^{2+} , що утворюються при розчиненні у кислому середовищі високодисперсного порошку барій гексафериту, у нерозчинний комплекс і виведення їх з організму.

Роль рідкого носія суспензії МКРЗ відіграє розчин натрій амідотризоату з масовою часткою 76% у вигляді препарату «Тріомбаст» (ВАТ «Фармак», Україна). Цей компонент також потенціє рентгеноконтрастні властивості запропонованого МКРЗ, бо належить до водорозчинних трийодованих рентгеноконтрастних засобів. За значенням DL_{50} (11,75 г/кг) цей препарат належить до групи «практично нетоксичних» речовин. Препарат «Тріомбаст» використовують внутрішньовенно для ангіографії та екскреторної урографії. Можливе введення 76% розчину «Тріомбаста» при розведенні водою (1:2) внутрішньопорожнинно при рентгенівських дослідженнях сечового міхура, ниркових мисок і виривної виразки шлунка.

Враховуючи, що при рентгенівських дослідженнях порожнистих органів ШКТ 76% розчин «Тріомбаста» використовується при розведенні водою (1:2), запропоновано ввести його до складу нового МКРЗ у кількості не більше ніж 50 масових відсотків.

Отже, обґрунтовано наступний склад нового МКРЗ для рентгенологічного дослідження порожнистих органів ШКТ, який захищено патентом України №90577:

Барій гексаферит	30,0
76% розчин натрій амідотризоату у вигляді препарату «Тріомбаст» (ВАТ «Фармак», Україна)	50,0
3% водний розчин пектину	20,0
Загалом	100,0

Цифрова обробка рентгенівських знімків контрастних агентів (рис. 3) дозволила порівняти оптичну щільність рентгенограм-пробірок з контрастними речовинами та кількісно визначити величину рентгеноконтрастності досліджених речовин (в одиницях Хауствілда) (табл. 1).



Рис. 3. Рентгенограма зразків контрастних агентів *in vitro* (зліва направо): порожня пробірка; зразок №1; зразок №2; зразок №3; зразок №4; зразок №5.

Таблиця 1

Рентгеноконтрастні властивості діагностичних засобів

№	Зразок рентгеноконтрастного засобу	Порівняльна денситометрія оптичної щільності, %	Величина контрастності, HU
1.	Магнетит 30 г олеїнова кислота 30 г вазелинова олія 40 г	16,9 ± 0,5	840 ± 17
2.	Барій гексаферит 30 г 3% водний розчин пектину 70 г	26,7 ± 0,8	1323 ± 26
3.	76% «Тріомбаст» (розведення водою 1:2)	69,6 ± 2,0	3450 ± 69
4.	30% водна суспензія барій сульфату	64,5 ± 1,9	3194 ± 96
5.	Барій гексаферит 30 г 76% «Тріомбаст» 50 г 3% водний розчин пектину 20 г	100,0 ± 3,0	4955 ± 99

Результати досліджень показали, що найбільші рентгеноконтрастні властивості має запропонований новий МКРЗ: у 5,8 разів більші ніж у розробленого російськими вченими МКРЗ та у 1,55 разів більші ніж у водній суспензії барій сульфату з масовою часткою 30% – традиційного рентгеноконтрастного засобу для рентгенодіагностики органів ШКТ.

Висновки

На підставі проведених досліджень обґрунтовано склад РКЗ нового покоління із задовільними магнітними властивостями для рентгенодіагностики порожнистих органів ШКТ.

Експериментальні порівняльні дослідження рентгеноконтрастних властивостей діагностичних засобів у дослідах *in vitro* довели, що найефективнішим є запропонований РКЗ нового покоління: порівняно з розробленим російськими вченими МКРЗ – у 5,8 рази, порівняно з традиційною водною суспензією барій сульфату з масовою часткою 30% – у 1,55 рази.

Література

1. Cytokine gene polymorphisms and the risk of adenocarcinoma of the stomach in the European prospective investigation into cancer and nutrition / A. Crusius, F. Canzian, G. Capella et al. // *J. Ann. Onc.* – 2008. – Vol. 19, №11. – P. 1894–1902.
2. Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe / F. Levi, F. Lucchini, E. Negri et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 14, №4. – P. 497–502.
3. *Портной Л.М.* Новые взгляды на лучевую диагностику рака желудка / Л.М. Портной, Л.В. Вятчанин, Г.А. Сташук. – М.: Видар, 2004. – 117 с.
4. *Ставицкая Н.П.* Компьютерная томография в диагностике рака желудка: обзор литературы / Н.П. Ставицкая, А.И. Шехтер // *Радиология-практика.* – 2008. – №4. – С. 50–59.
5. *Линденбрaten Л.Д.* Лучевая диагностика: достижения и проблемы нового времени // *Радиология-практика.* – 2007. – №3. – С. 4–16.
6. Prospective study of screening for stomach cancer in Japan / T. Mizoue, T. Yoshimura, N. Tokui et al. // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 99, №1. – P. 103–107.
7. Компендиум. Лекарственные препараты 2007 / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2007. – Т. 2. – 1580 с.
8. *Wilfried A.* Magnetism in medicine / A. Wilfried, W. Andrä, H. Nowak. – Berlin: Wiley-VCH, 2006. – 631 p.
9. Изучение реакции получения гексаферрита бария – основного компонента магнитных коллоидов для фармацевтической промышленности / А.А. Коваль, Е.Я. Левитин, И.В. Цихановская и др. // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2006. – Вип. XV, т. 1. – С. 161–166.*
10. *Потиевский Э.Г.* Медицинские аспекты применения пектина / Э.Г. Потиевский, А.И. Новиков. – М.: Новая волна, 2002. – 96 с.
11. Рентгеноконтрастное средство: А.с. №1061821. СССР. кл. 5 А 61 К 49/04 / Амосов И.С., Волкова Л.И., Демидчик Е.П. и др. – № 2887196; Заявл. 29.012.79; Опубл. 23.12.83.
12. *Zubarev A.* Rheological properties of magnetic suspensions / A. Zubarev, L. Iskakova // *J. Phys.: Condens. Matter.* – 2008. – Vol. 20, №1. – P. 38–41.

Відомості про авторів:

Левитин Є.Я., д. фарм. н., проф., зав. каф. неорганічної хімії НФаУ.

Панасенко О.І., д. фарм. н., проф., зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

Коваль А.О., к. фарм. н., доц. каф. неорганічної хімії НФаУ.

Ведернікова І.О., к. фарм. н., доц. каф. неорганічної хімії НФаУ.

Адреса для листування:

Левитин Євген Якович. 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Тел.: (057) 67 92 07.