



(51) МПК
A61K 49/04 (2006.01)
B82B 1/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011114656/15, 13.04.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 13.04.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.04.2011

(45) Опубликовано: 10.01.2013 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2261114 C1, 12.01.2004. **ВАСИЛЬЕВ В.Г.** Рентгеноконтрастная наножидкость. **КОНФЕРЕНЦИЯ** Коммерциализация и трансфер инновационных разработок, **МАТЕРИАЛЫ.** - Екатеринбург, 1 ноября, 2007, [онлайн]. EP 1368065 B1, 27.06.2007. **ОСМИНИН А.Г.** Новое рентгеноконтрастное средство на основе танталата иттрия. Труды всероссийского совета молодых ученых и (см. прод.)

Адрес для переписки:

620990, г.Екатеринбург, ул. Первомайская, 91, ИХТТ УрО РАН, патентный отдел

(72) Автор(ы):

**Зуев Михаил Георгиевич (RU),
 Соковнин Сергей Юрьевич (RU),
 Ильвес Владислав Генрихович (RU),
 Ларионов Леонид Петрович (RU),
 Стрекалов Илья Михайлович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Учреждение Российской Академии Наук
 Институт химии твердого тела Уральского
 Отделения РАН (RU)**

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ КОНТРАСТИРОВАНИЯ ПРИ РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к рентгеноконтрастному средству для рентгенологических исследований различных органов. Заявленное средство содержит 2,0-9,0 масс.% танталата в виде наночастиц со средним размером 5 нм по крайней мере одного элемента, выбранного из группы, включающей иттрий, лантан, церий, празеодим, неодим,

самарий, европий, гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, тулий, иттербий, лютеций или висмут, 0,3-1,2 масс.% природного полисахарида и воду. Изобретение обеспечивает высокую контрастность во всем интервале энергий рентгеновского излучения, применяемого в медицинской рентгеновской диагностике (10-100 кэВ), и обладает высокой седиментационной устойчивостью. 1 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

специалистов аграрных образовательных и научных учреждений, т.3. Материалы Международной научно-практической конференции «Молодость, талант, знания - ветеринарной медицине и животноводству», 21-24 сентября 2010 г., [онлайн].



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 49/04 (2006.01)
B82B 1/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011114656/15, 13.04.2011**

(24) Effective date for property rights:
13.04.2011

Priority:

(22) Date of filing: **13.04.2011**

(45) Date of publication: **10.01.2013 Bull. 1**

Mail address:

**620990, g.Ekaterinburg, ul. Pervomajskaja, 91,
IKhTT UrO RAN, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Zuev Mikhail Georgievich (RU),
Sokovnin Sergej Jur'evich (RU),
Il'ves Vladislav Genrikhovich (RU),
Larionov Leonid Petrovich (RU),
Strekalov Il'ja Mikhajlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj Akademii Nauk Institut
khimii tverdogo tela Ural'skogo Otdelenija RAN
(RU)**

(54) CONTRAST AGENT FOR X-RAY DIAGNOSING

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to an X-ray agent for X-ray diagnosing of various organs. The declared agent contains 2.0-9.0 wt % of tantalate in the form of nanoparticles of average size 5 nm of at least one element specified in a group consisting of yttrium, lanthanum, cerium, praseodymium, neodymium, samarium, europium, gadolinium, terbium,

dysprosium, holmium, erbium, thulium, ytterbium, lutetium, or bismuth, 0.3-1.2 wt % of natural polysaccharide and water.

EFFECT: invention provides high contrast ratio within the whole range of X-ray powers applied in medical X-ray diagnosing (10-100 keV) and having high sedimentation stability.

2 cl

Изобретение относится к медицине, в частности к рентгенологии, и может быть использовано в качестве рентгеноконтрастного средства при рентгенологических исследованиях различных органов.

Известно средство для рентгенодиагностики, которое представляет собой наночастицы среднего размера от 1 нм до 20 нм, имеющие активное зерно и инертную оболочку. В качестве активного зерна использован оксид тяжелого металла, в частности оксид тантала Ta_2O_5 (патент EP 2121038, МПК А61К 49/04, 2009 год).

Недостатком известного средства является возможность его использования только для энергий рентгеновского излучения, близких К-скачку поглощения соответствующего металла, в частности тантала при 67.4 кэВ.

Известно средство для контрастирования при рентгенодиагностике (патент РФ 2173173, МПК А61К 49/04, 2001 год), содержащее танталат по крайней мере одного элемента, выбранного из группы, включающей иттрий, лантан, церий, празеодим, неодим, самарий, европий, гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, тулий, иттербий, лютеций или висмут, представляющий собой смесь частиц размером 1-5 мкм и размером 5-10 мкм в качестве органической добавки смесь декстрана и диэтиламиноэтил хлорида и воду.

Однако недостатками известного средства являются недостаточная контрастность изображения и низкая седиментационная устойчивость.

Известно средство для контрастирования при рентгенодиагностике (патент РФ 2261114, МПК А61К 51/02, 2005 год) (прототип), содержащее танталат по крайней мере одного элемента, выбранного из группы, включающей иттрий, лантан, церий, празеодим, неодим, самарий, европий, гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, тулий, иттербий, лютеций или висмут, природный полисахарид и воду. В качестве природного полисахарида средство может содержать пектин, ксантановую кислоту, каррагинан.

Однако известное средство обладает рядом недостатков, а именно медленной эвакуацией из полостных органов; невозможность осуществлять выбор необходимой концентрации контрастирующего агента для визуализации внутриполостных конкрементов в зависимости от их расположения и плотности; низкая седиментационная устойчивость.

Таким образом, перед авторами стояла задача разработать средство для контрастирования при рентгенодиагностике, обладающее высокой степенью эвакуации из полостных органов, высокой седиментационной способностью, возможностью осуществлять выбор необходимой концентрации контрастирующего агента для визуализации внутриполостных конкрементов в зависимости от их расположения и плотности, наряду с высокой контрастностью во всем интервале энергий рентгеновского излучения, применяемого в медицинской рентгеновской диагностике (10-100 кэВ).

Поставленная задача решена в предлагаемом средстве для контрастирования при рентгенодиагностике, содержащем танталат по крайней мере одного элемента, выбранного из группы, включающей иттрий, лантан, церий, празеодим, неодим, самарий, европий, гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, тулий, итербий, лютеций или висмут, природный полисахарид и воду, которое содержит танталат в виде наночастиц со средним размером 5 нм при следующем соотношении компонентов, масс. %:

танталат в виде наночастиц
со средним размером 5 нм 2,0-9,0

природный полисахарид	0,3-1,2
вода	остальное.

Кроме того, средство для контрастирования при рентгенодиагностике в качестве
5 природного полисахарида может содержать каррагинан или пектин.

В настоящее время из научно-технической и патентной литературы не известно
рентгеноконтрастное средство, в состав которого входит танталат редкоземельного
элемента в виде наночастиц в заявленном интервале содержания компонентов.

Основная проблема, которую удалось решить авторам, состоит в возможности
10 использования в качестве агента для контрастирования танталатов редкоземельных
элементов в виде наночастиц со средним размером 5 нм в широком интервале энергий
рентгеновского излучения, охватывающем весь диапазон энергий рентгеновского
излучения медицинской рентгеновской диагностики. Экспериментальным путем
15 авторами были установлены условия взаимодействия наночастиц танталатов и
жидкой дисперсионной среды в виде природного полисахарида, например
каррагинана или пектина. Высокая седиментационная устойчивость средства является
следствием, по-видимому, образования на поверхности частиц адсорбционного слоя
20 вследствие осаждения молекул природного полисахарида, наличие которого
затрудняет возможность слипания частиц, а следовательно и образования агрегатов.

Исследования, проведенные авторами, позволили выявить условия, позволяющие
эффективно проводить рентгенологическое исследование. Достижение технического
результата обеспечивается определенным количественным соотношением
25 компонентов. При содержании танталата менее 2 масс.% наблюдается уменьшение
контрастности изображения (см. пример 5). Увеличение содержания танталата более 9
масс.% приводит к быстрому выпадению его в осадок в жидком средстве без
улучшения контрастности (см. пример 6).

Авторы используют в составе средства гель трехмерной структуры, который
30 позволяет удерживать наночастицы танталата в объеме и, в тоже время, свободно
течет при приложении внешнего напряжения. Именно таким гелем, обладающим
необходимыми тиксотропными свойствами, является природный полисахарид,
например каррагинан или пектин. При содержании природного полисахарида
35 менее 0,3 мас.% наблюдается недостаточная коллоидная стабильность и оседание
частиц суспензии, при содержании полимера более 1,2 мас.% наблюдается ухудшение
параметров текучести средства.

Предлагаемое средство может быть получено следующим образом. Берут танталат
40 соответствующего металла со средним размером частиц 5 нм, полученного в
соответствии с патентом RU 2353573, помещают во флакон с водным раствором
природного полисахарида, например каррагинана или пектина, при следующем
соотношении компонентов, масс. %: танталат в виде наночастиц со средним
размером 5 нм 2,0-9,0; природный полисахарид 0,3-1,2; вода - остальное; и тщательно
45 перемешивают до получения однородной массы. Контроль контрастности
проводят *in vitro*. Сквозь флакон пропускают рентгеновское излучение, которое
фиксируют на рентгеновской пленке. Проявляют пленку и определяют поглощение
рентгеновского излучения путем измерения почернения пленки денситометром.
Величина почернения характеризует контрастность изображения. Измеряют время, в
50 течение которого выпадает осадок танталата. В этом же опыте сравнивают
контрастность и время выпадения в осадок с таковыми для известного средства,
содержащего частицы танталата микронного размера.

Пример 1. В стеклянный флакон объемом 10 мл помещают 9,7 мл воды (97 масс.%).

Затем вводят 0,1 г (1 масс.%) каррагинана и тщательно перемешивают до получения однородной массы при комнатной температуре. После чего добавляют 0,2 г (2 масс.%) порошка танталата лантана LaTaO_4 со средним размером частиц 5 нм и снова

5 тщательно перемешивают в тех же условиях до получения однородной массы. Получают средство состава, масс. %: танталат лантана в виде наночастиц со средним размером частиц 5 нм - 2,0; каррагинан - 1,0; вода - 97,0.

Анализ *in vitro* показывает, что контрастность предлагаемого средства в 1,5 раза выше, а длительность выпадения в осадок частиц в 12 раз медленнее, чем у известного средства, содержащего 8,8 масс. % LaTaO_4 с размерами частиц 5-7 мкм в водном растворе каррагинана.

10 Пример 2. В стеклянный флакон объемом 10 мл помещают 9 мл воды (90 масс. %). Затем вводят 0,1 г (1 масс.%) каррагинана и тщательно перемешивают до получения однородной массы при комнатной температуре. После чего добавляют 0,9 г (9 масс.%) порошка танталата лантана LaTaO_4 со средним размером частиц 5 нм и

15 обрабатывают как в примере 1. Получают средство состава, масс. %: танталат лантана в виде наночастиц со средним размером частиц 5 нм - 9,0; каррагинан - 1,0; вода - 90,0. Анализ *in vitro* показывает, что контрастность предлагаемого средства в 2 раза

20 выше, а длительность выпадения в осадок частиц в 7 раз медленнее, чем у известного средства, содержащего 10 масс. % LaTaO_4 с размерами частиц 5-7 мкм в водном растворе каррагинана. Пример 3. В стеклянный флакон объемом 10 мл помещают 9,3 мл воды (93 масс. %). Затем вводят 0,1 г (1 масс.%) каррагинана и тщательно перемешивают до получения

25 однородной массы при комнатной температуре. После чего добавляют 0,6 г (6 масс.%) порошка танталата диспрозия DyTaO_4 со средним размером частиц 5 нм и обрабатывают как в примере 1. Получают средство состава, масс. %: танталат диспрозия в виде наночастиц со средним размером частиц 5 нм - 6,0; каррагинан - 1,0;

30 вода - 93,0. Анализ *in vitro* показывает, что контрастность предлагаемого средства в 1,4 раза выше, а длительность выпадения в осадок частиц в 4 раза медленнее, чем у известного средства, содержащего 10 масс. % DyTaO_4 с размерами частиц 5-7 мкм в водном растворе каррагинана.

35 Пример 4. В стеклянный флакон объемом 10 мл помещают 9,3 мл воды (93 масс. %). Затем вводят 0,1 г (1 масс.%) каррагинана и тщательно перемешивают до получения однородной массы при комнатной температуре. После чего добавляют 0,6 г (6 масс.%) порошка танталата висмута BiTaO_4 со средним размером частиц 5 нм и обрабатывают

40 как в примере 1. Получают средство состава, масс. %: танталат диспрозия в виде наночастиц со средним размером частиц 5 нм - 6,0; каррагинан - 1,0; вода - 93,0. Анализ *in vitro* показывает, что контрастность предлагаемого средства в 1,8 раза выше, а длительность выпадения в осадок частиц в 3 раза медленнее, чем у известного средства, содержащего 10 масс. % BiTaO_4 с размерами частиц 5-7 мкм в водном

45 растворе каррагинана. Пример 5. В стеклянный флакон объемом 10 мл помещают 9,75 мл воды (97,5 масс. %). Затем вводят 0,1 г (1 масс.%) каррагинана и тщательно перемешивают до получения однородной массы при комнатной температуре. После чего добавляют 0,15

50 г (1,5 масс. %) порошка танталата гадолия GdTaO_4 со средним размером частиц 5 нм и обрабатывают как в примере 1. Получают средство состава, масс. %: танталат гадолия в виде наночастиц со средним размером 5 нм - 1,5; каррагинан - 1,0; вода - 97,5.

Анализ *in vitro* показывает, что контрастность предлагаемого средства в 1,6 раза ниже, чем у известного средства, содержащего 4,0 масс.% $GdTaO_4$ с размерами частиц 5-7 мкм в водном растворе каррагинана.

5 Пример 6. В стеклянный флакон объемом 10 мл помещают 8,9 мл воды (89 масс.%). Затем вводят 0,1 г (1 масс.%) каррагинана и тщательно перемешивают до получения однородной массы при комнатной температуре. После чего добавляют 1 г (10 масс.%) порошка танталата иттрия $YTaO_4$ со средним размером частиц 5 нм и обрабатывают как в примере 1. Получают средство состава, масс. %: танталат иттрия в виде
10 наночастиц со средним размером 5 нм - 10,0; каррагинан - 1,0; вода - 89,0.

Анализ *in vitro* показывает, что длительность выпадения в осадок частиц в 1,7 раза быстрее, чем у известного средства, содержащего 3,5 масс.% $YTaO_4$ с размерами частиц 5-7 мкм в водном растворе каррагинана.

15 Пример 7. В стеклянный флакон объемом 10 мл помещают 9,37 мл воды (93,7 масс.%). Затем вводят 0,03 г (0,3 масс.%) пектина и тщательно перемешивают до получения однородной массы при комнатной температуре. После чего добавляют 0,6 г (6 масс.%) порошка танталата иттрия $YTaO_4$ со средним размером частиц 5 нм и обрабатывают как в примере 1. Получают средство состава, масс. %: танталат иттрия
20 в виде наночастиц со средним размером 5 нм - 6,0; пектин - 0,3; вода - 93,7.

Анализ *in vitro* показывает, что контрастность предлагаемого средства в 1,4 раза выше, а длительность выпадения в осадок частиц в 5,5 раз медленнее, чем у известного средства, содержащего 8,8 масс.% $YTaO_4$ с размерами частиц 5-7 мкм в водном
25 растворе каррагинана.

Пример 8. В стеклянный флакон объемом 10 мл помещают 9,28 мл воды (92,8 масс.%). Затем вводят 0,12 г (1,2 масс.%) пектина и тщательно перемешивают до получения однородной массы при комнатной температуре. После чего добавляют 0,6 г (6 масс.%) порошка танталата иттрия $YTaO_4$ со средним размером частиц 5 нм и
30 обрабатывают как в примере 1. Получают средство состава, масс. %: танталат иттрия в виде наночастиц со средним размером 5 нм - 6,0; каррагинан - 1,2; вода - 92,8.

Анализ *in vitro* показывает, что контрастность предлагаемого средства в 1,3 раза выше, а длительность выпадения в осадок частиц в 6 раз медленнее, чем у известного
35 средства, содержащего 10 масс.% $YTaO_4$ с размерами частиц 5-7 мкм в водном растворе каррагинана.

Таким образом, авторами предлагается средство для контрастирования при рентгенодиагностике, обладающее высокой степенью эвакуации из полостных органов, высокой седиментационной способностью, возможностью осуществлять
40 выбор необходимой концентрации контрастирующего агента для визуализации внутриполостных конкрементов в зависимости от их расположения и плотности, при этом обладающее высокой контрастностью во всем интервале энергий рентгеновского излучения, применяемого в медицинской рентгеновской
45 диагностике (10-100 кэВ).

Формула изобретения

1. Средство для контрастирования при рентгенодиагностике, содержащее танталат по крайней мере одного элемента, выбранного из группы, включающей иттрий,
50 лантан, церий, празеодим, неодим, самарий, европий, гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, тулий, иттербий, лютеций или висмут, природный полисахарид и воду, отличающееся тем, что оно содержит танталат в виде наночастиц со средним размером 5 нм при следующем соотношении компонентов, мас. %:

танталат в виде наночастиц со средним размером 5 нм	2,0-9,0
природный полисахарид	0,3-1,2
вода	остальное

5

2. Средство для контрастирования при рентгенодиагностике по п.1, отличающееся тем, что в качестве природного полисахарида оно содержит каррагинан или пектин.

10

15

20

25

30

35

40

45

50