



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: действует (последнее изменение статуса: 18.05.2022)
Пошлина: учтена за 12 год с 18.05.2022 по 17.05.2023. Установленный срок для уплаты пошлины за 13 год с 18.05.2022 по 17.05.2023. При уплате пошлины за 13 год в дополнительный 6-месячный срок с 18.05.2023 по 17.11.2023 размер пошлины увеличивается на 50%.

(21)(22) Заявка: [2011119851/15](#), 17.05.2011(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.05.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.05.2011

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2013 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: [27.06.2013](#) Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2008/028917 A1, 13.03.2008. RU 2351144 C1, 10.04.2009. SonoVue, 24.04.2006 [онлайн]. RU 2181998 C2, 10.05.2002. RU 2345793 C2, 10.02.2009. RU 2204415 C2, 20.05.2003.

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГОУ
ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России,
отдел ИС и В, Н.Г. Зубаревой

(72) Автор(ы):

Завадовская Вера Дмитриевна (RU),
Юсубов Мехман Сулейманович (RU),
Дрыгунова Лариса Александровна (RU),
Фомина Светлана Викторовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
"Сибирский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации
(ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития
России) (RU)

(54) Контрастное средство для ультразвуковой визуализации

(57) Реферат:

Изобретение относится к контрастному средству для ультразвуковой визуализации в виде дозированной препаративной формы. Заявленное средство содержит микрочастицы, твердая оболочка которых выполнена из стабилизирующего состава, включающего мелкодисперсный лецитин и полиэтиленгликоль с молекулярной массой 6000, заполненные гексафторидом серы, при определенном соотношении компонентов. Препаративная форма может быть суспендирована в физиологически приемлемой жидкой суспензионной среде, а ее доза составляет 0,025-2,0 мг микрочастиц на 100 г массы тела животного. Заявленное изобретение обеспечивает улучшенные ультразвуковые изображения в течение не менее 5 мин, повышение экзогенности исследуемой ткани. 4 з.п. ф-лы, 2 пр.

Изобретение относится к медицине, области ультразвуковой диагностики и касается контрастных средств, обеспечивающих получение улучшенного изображения при проведении ультразвуковых исследований.

Ультразвуковое исследование относится к широко используемым методам медицинской визуализации и основано на отражении ультразвука от тканей с различным акустическим сопротивлением с последующей регистрацией отраженного эхосигнала ультразвуковым датчиком, преобразующим его в электрический сигнал, и последующей цифровой обработкой и получением изображения в серошкальном режиме.

Ультразвуковое исследование осуществляется в В-режиме, двумерное серошкальное сканирование, при котором получение ультразвукового изображения основано на эффекте отражения ультразвука от границы раздела сред, в режиме Доплера при котором регистрируются ультразвуковые сигналы с измененной частотой при отражении от движущихся предметов. Возможности ультразвука расширились после совершенствования программного обеспечения УЗ-аппаратов и внедрения режимов ЦДК, энергетического доплеровского картирования, тканевой гармоники.

На сегодняшний день ультразвуковое исследование является неотъемлемой составляющей частью современной лучевой диагностики и в отечественной медицине и относится к наиболее широко используемым методам медицинской визуализации.

Современная лучевая диагностика неразрывно связана с использованием контрастных препаратов. С 1968 года эхоконтрастные препараты стали

использоваться в ультразвуковом исследовании. Необходимость использования ЭКП возникает тогда, когда исследуемая структура имеет практически одинаковое акустическое сопротивление с окружающими тканями. В современной мировой клинической практике использование искусственного контрастирования при ультразвуковом исследовании стало обязательным условием исследования больных любого клинического профиля.

Контрастные препараты для ультразвуковой диагностики представляют собой стабильные коллоидные системы, состоящие из относительно стабильных, например, газообразных частиц с определенным размером (до 7-10 мкм), сопоставимым с диаметром легочных капилляров, свободно циркулирующих в просвете всех уровней и не образующих сливающихся конгломератов, что обеспечивает свободную микроциркуляцию в сосудах любого уровня.

В качестве основного субстрата эхоконтрастных препаратов используются микрочастицы - пузырьки газа, заключенные в оболочку которые обеспечивают эхоусиливающий эффект за счет акустического сопротивления газообразующих структур и усиления рассеивания энергии в разных направлениях.

Известно контрастное средство для ультразвуковой диагностики, представляющее специфическую препаративную форму с использованием полимерных микросфер, содержащих введенный в них перфторуглерод (патент RU №2344833, 27.01.2009). Препаративные формы содержат микросферы, образованные биологически совместимым полимером, предпочтительно содержащие включенные в полимер липиды и содержащие перфторуглерод, который при температуре тела представляет собой газ. Микросферы вводят пациенту в количестве, эффективном для улучшения ультразвуковой визуализации. Препарат в форме сухого порошка, который перед использованием восстанавливают стерильной водой, добавляя воду в ампулу или шприц с сухим порошком и встряхивая до получения изотонической или изотонической суспензии микросфер. Однако область применения известного средства ограничена и оно может быть использовано для ультразвуковой визуализации сердечно-сосудистой области.

Наиболее близким к предлагаемому по технической сущности является контрастный препарат для ультразвуковой диагностики - Соновью (SonoVue), представляющий собой гетерогенную фосфолипидную систему, содержащую микропузырьки газа-гексафторида серы, стабилизированные пальмитиновой кислотой (ПАВ, фосфолипиды, пальмитиновую кислоту, полиэтиленгликоль) и обладающие временем эхоконтрастного усиления в течение 8 мин. Вещества, входящие в его состав (ПАВ, фосфолипиды-дистеарилфосфотидилдхолин, дипальмитоилфосфотидилглицерат натрия, пальмитиновую кислоту, полиэтиленгликоль), оказывают стабилизирующий эффект и повышение контрастного усиления при проведении УЗИ исследования в течение 8 мин. Несмотря на очевидную эффективность эхоконтрастного усиления в отечественной клинической практике, указанный эхоконтрастный препарат не нашел широкого применения в связи с высокой себестоимостью, результатом чего, явилось полное исключение его поставок в Россию и привело к выпадению важного звена в диагностической цепи исследования больных.

Новая техническая задача - расширение ассортимента контрастных препаратов для проведения УЗИ исследования.

Для решения поставленной задачи в контрастном средстве для ультразвуковой визуализации, представляющем дозированную препаративную форму, содержащую микрочастицы, твердая оболочка которых выполнена из стабилизирующего состава, включающего фосфолипиды и полиэтиленгликоль, заполненные гексафторидом серы, стабилизирующий состав содержит мелкодисперсный лецитин и полиэтиленгликоль с молекулярной массой 6000, при следующем соотношении компонентов, (мас. %):

мелкодисперсный лецитин	15-100 мг (66,58-74,44)
полиэтиленгликоль ПЭГ-6000	5-50 мг 24,81-33,28)
гексафторид серы	0,15-0,20 мг (0,14-0,75)

Также контрастное средство содержит препаративную форму, суспендированную в физиологически приемлемой жидкой суспензионной среде. Также физиологически приемлемая суспензионная среда является водой или физиологическим электролитным раствором в количестве 5-30 мл. Также доза препаративной формы составляет 0,025-2,0 мг микросфер на 100 г массы тела животного. Также препаративная форма обеспечивает улучшенные ультразвуковые изображения в течение не менее 5 мин. Стандартная препаративная форма имеет форму сухого порошка, который перед использованием восстанавливают стерильной средой.

Препаративная форма состоит из неполимерных микрочастиц, содержащих внутри газ - гексафторид серы, который обладает слабой растворимостью и обеспечивает долговременное значительное усиление изображения. Оболочка микропузырьков представляет собой стойкую и гибкую мембрану из фосфолипидов, позволяет

стабилизировать газ и сохранять гибкость, в результате чего микропузырьки легко изменяют размер и форму. Данный состав стабилизирующей системы увеличивает экономическую доступность препарата.

Стерильная среда представляет собой физиологически приемлемую жидкую суспензионную среду, в которую в случае необходимости вводят обычные добавки, используемые в фармацевтической технологии.

Эхоконтрастное средство готовят для проведения исследований следующим образом: препаративная форма в виде сухого порошка находится в ампуле или в шприце, куда для восстановления добавляется стерильная жидкая среда. Смесь встряхивают до получения изотонической или изотонической суспензии микросфер. При этом средний размер частиц составляет 1,8-3,0 мкм.

Получение микрочастиц для использования в качестве контрастного средства для ультразвуковых исследований.

В сосуд вносили мелкодисперсный лецитин (15-100 мг) и полиэтиленгликоль (ПЭГ-6000, 5-50 мг) и герметично закупоривали. Далее, с помощью шприца добавляли физиологический раствор (5-30 мл). С помощью насоса откачивали воздух и затем с помощью газового дозатора вносили 25-35 мкл, что соответствовало 0,15-0,20 мг гексафторида серы (SF_6). Смесь встряхивали в течение 20-30 сек до получения суспензии.

Микрочастицы вводили исследуемому животному в дозе от 0,025 до 2,0 мг на 100 г веса животного. Доза эхоконтрастного средства, обеспечивающая эффективную визуализацию, была подобрана эмпирически на основании анализа результатов экспериментальных исследований.

Примеры

Получение микрочастиц для использования в качестве контрастного средства для ультразвуковых исследований

В сосуд вносили мелкодисперсный лецитин (15-100 мг) и полиэтиленгликоль (ПЭГ-6000, 5-50 мг) и герметично закупоривали. Далее, с помощью шприца добавляли физиологический раствор (5-30 мл). С помощью насоса откачивали воздух и затем с помощью газового дозатора вносили 25-35 мкл гексафторида серы (SF_6). Смесь встряхивали в течение 20-30 сек до получения суспензии.

Исследования проводились в фантоме и биологическом объекте:

1. Фантом представлял стационарную систему, которая была представлена пластиковым контейнером емкостью 50 мл, в который помещали все компоненты опытного образца эхоконтрастного препарата: гексафторид серы (SF_6 , 0,15-0,20 мг), лецитин (15-100 мг), полиэтиленгликоль (ПЭГ-6000, 5-50 мг), физиологический раствор (5-30 мл), затем производили взбалтывание в течение 20-30 с, до получения однородной суспензии. Оценку контрастного усиления производили на ультразвуковом сканере премиум класса Sonix XR. В результате проведенного исследования было отмечено, что исследуемый образец в виде гомогенной суспензии имел повышенную эхогенность, факт контрастного усиления достигал 90% по серошкальной шкале, время контрастирования составило 5,8 мин.

2. Исследование выполнено на биологическом объекте - белых беспородных крысах (n=5, m=180-250 г). Исследования проводили на ультразвуковом сканере премиум класса Sonix XR. Объект исследования - паренхиматозный орган - печень. Все исследования на животных проводились под эфирным наркозом по стандартной методике. До введения образца эхоконтрастного препарата была произведена оценка однородности структуры и эхогенности печеночной ткани, которая составляла 18% по серошкальной шкале. Далее, в хвостовую вену вводили приготовленный по ранее описанному методу образец эхоконтрастного препарата, в дозе от 0,025 до 2,0 мг на 100 г веса животного. Ультразвуковая оценка печеночной ткани показала, что после введения образца ткань сохраняет однородную структуру, однако, ее эхогенность возрастает, в результате был зафиксирован факт контрастного усиления, проявляющийся повышением эхогенности паренхимы и трабекулярных структур печени. В течение 4,7 мин контрастность нарастала и максимальная величина составила 43% по серошкальной шкале, после чего начала снижаться. Общее время контрастирования составило 8,1 мин. В ходе эксперимента и по его окончанию животные остались живыми. Через 30 мин животные были забиты и проведено гистологическое исследование легочной ткани, факт жировой тромбоэмболии зафиксирован не был.

В результате проведенных экспериментальных исследований был подтвержден факт высокой контрастности предлагаемого средства, подобрана его доза для получения необходимой диагностической информации за необходимый для этого период времени, что доказывает перспективность в использовании предлагаемого средства в клинической практике.

1. Контрастное средство для ультразвуковой визуализации, представляющее дозированную препаративную форму, содержащую микрочастицы, твердая оболочка которых выполнена из стабилизирующего состава, включающего фосфолипиды и полиэтиленгликоль, заполненные гексафторидом серы, отличающееся тем, что стабилизирующий состав содержит мелкодисперсный лецитин и полиэтиленгликоль с молекулярной массой 6000 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

мелкодисперсный лецитин	66,58-74,44
полиэтиленгликоль ПЭГ-6000	24,81-33,28
гексафторид серы	0,14-0,75

2. Контрастное средство для ультразвуковой визуализации по п. 1, отличающееся тем, что препаративная форма суспензирована в физиологически приемлемой жидкой суспензионной среде.

3. Контрастное средство по п. 2, отличающееся тем, что физиологически приемлемая суспензионная среда является водой или физиологическим электролитным раствором в количестве 5-30 мл.

4. Контрастное средство по п. 1, отличающееся тем, что доза препаративной формы составляет 0,025-2,0 мг микрочастиц на 100 г массы тела животного.

5. Контрастное средство по п. 1, отличающееся тем, что препаративная форма обеспечивает улучшенные ультразвуковые изображения в течение не менее 5 мин.

ИЗВЕЩЕНИЯ

ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе

Дата прекращения действия патента: **18.05.2013**

Дата публикации: [10.04.2014](#)

NF4А Восстановление действия патента

Дата, с которой действие патента восстановлено: **10.06.2015**

Дата внесения записи в Государственный реестр: **25.05.2015**

Дата публикации: [10.06.2015](#)