



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80401** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 17/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 14129	(72) Винахідник(и): Ротар Олександр Васильович (UA), Ротар Василь Іванович (UA), Ротар Ростислав Васильович (UA)
(22) Дата подання заявки: 11.12.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.05.2013	(73) Власник(и): Ротар Олександр Васильович, вул. Руська, 248-б, кв. 58, м. Чернівці, 58000 (UA), Ротар Василь Іванович, вул. Полетаєва, 6-г, кв. 3, м. Чернівці, 58000 (UA), Ротар Ростислав Васильович, вул. Ольжича, 19, кв. 1, м. Чернівці, 58000 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.05.2013, Бюл.№ 10	

(54) СПОСІБ СЕЛЕКТИВНОЇ ДЕКОНТАМІНАЦІЇ КИШЕЧНИКУ

(57) Реферат:

Спосіб селективної деконтамінації кишечника, в якому в просвіт кишечника вводять мікроколоїдну суспензію хітозану, насичену ципрофлоксацином, два рази на добу.

UA 80401 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме клінічної хірургії, і може бути використана для селективної деконтамінації слизової оболонки кишечника від патогенних мікроорганізмів.

У хірургічних пацієнтів із порушеним системним кровообігом розвивається недостатність кишечника, що супроводжується втратою моторної, секреторної та бар'єрної функції, що зумовлено колонізацією та проліферацією патогенної мікрофлори в ньому [1]. Через функціонально неповноцінну кишкову стінку суттєво полегшується транслокація патогенних мікроорганізмів у внутрішні органи, що лежить в основі виникнення гнійно-септичних ускладнень та розвитку сепсису. Ефективним методом зменшення рівня бактеріальної транслокації кишкової мікрофлори та, відповідно, розвитку гнійно-септичних ускладнень є застосування селективної деконтамінації кишечника - введення в просвіт кишечника антибактеріальних засобів, які знищують патогенні мікроорганізми та мінімально впливають на нормальну (автохтонну) кишкову мікрофлору [2].

Найближчим аналогом є спосіб селективної деконтамінації кишечника шляхом повторного ентерального введення ципрофлоксацину в дозі 3 мг/кг чотири рази на добу [3]. Застосування даного способу дозволило селективно зменшити вміст ентеробактерій у вмісті тонкої та товстої кишок та знизити частоту інфекційних ускладнень у хворих на гострий деструктивний панкреатит.

Однак наведеному способу характерні наступні недоліки:

- ципрофлоксацин добре всмоктується в кишечнику, тому для забезпечення його ефективної концентрації на слизовій поверхні кишечника його необхідно вводити чотири рази на добу в досить високій дозі;

- часте введення ципрофлоксацину в дозі понад 2 мг/кг створює високу внутрішньопросвітну концентрацію препарату, що порушує стан мікрофлори порожнини кишечника та сприяє розвитку дисбактеріозу [4].

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб селективної деконтамінації кишечника, який би забезпечував підтримання ефективної концентрації ципрофлоксацину на слизовій оболонці кишечника з використанням менших доз та без частого введення препарату.

З цією метою пропонується насичати ципрофлоксацином хітозан у вигляді мікроколоїдної суспензії. Хітозан є біоінертним полімером, що має катіонний заряд, за рахунок якого має мукоадгезивні властивості та здатний фіксуватися на слизовій оболонці кишечника [5]. Завдяки полімерній структурі хітозан можна насичати лікарськими засобами та забезпечувати їх утримання в ньому шляхом створення мікроколоїдної суспензії. Завдяки повільному виділенню ципрофлоксацину з мікросуспензії хітозану забезпечується більш рівномірне підтримання його концентрації на слизовій оболонці кишечника.

Спосіб виконується наступним чином. Готують мікроколоїдну суспензію хітозану, що насичена ципрофлоксацином. Приготовлену мікроколоїдну суспензію вводять в кишечник шляхом орального прийому або через зонд два рази на добу з розрахунку 1,5 мг/кг ципрофлоксацину.

Спосіб ґрунтується на проведених експериментальних дослідженнях на 44 щурах. У 1-й групі тваринам 2 рази на добу внутрішньопросвітно вводили мікроколоїдну суспензію хітозану, що був попередньо навантажений ципрофлоксацином, у дозі 1,5 мг/кг ципрофлоксацину, у 2-й групі - 2 рази на добу ципрофлоксацин у дозі 1,5 мг/кг, у 3-й групі - 4 рази на добу ципрофлоксацин у дозі 3 мг/кг, у контрольних тварин - фізіологічний розчин. Через добу після початку лікування моделювали ішемічно-реперфузійне пошкодження тонкої кишки шляхом перитискування верхньої мезентеріальної артерії на 60 хв. із наступним відновленням кровотоку. Після відновлення мезентеріального кровообігу вводили ентерально 3 мл суміші культур штамів ентеробактерій (*E. coli* HLY⁺, *P. mirabilis*, *K. pneumonia*).

У контрольних тварин патогенні ентеробактерії колонізували слизову оболонку тонкої кишки через 6 год., у щурів 2-ї групи - через 12 год., а в 1-й та 3-й групі спостерігалася антибактеріальна резистентність щодо зазначених мікроорганізмів протягом всього періоду спостереження (таблиця).

Таблиця

Популяційний рівень патогенних ентеробактерій слизової оболонки тонкої кишки, M+m

Групи тварин	Тривалість спостереження			
	6 год.	12 год.	24 год.	48 год.
Контрольні тварини, n=10	2,8±0,23	5,8±0,43	6,2±0,34	5,9±0,54
1 група (мікроколоїдна суспензія хітозану з ципрофлоксацином 1,5 мг/кг всередину через 12 год.), n=12	0*	0**	0*#	0*#
2 група (ципрофлоксацин 1,5 мг/кг всередину через 12 год.), n=12	0*	3,1±0,32	2,6±0,16	2,4±0,21
3 група (ципрофлоксацин 3 мг/кг всередину через 12 год.), n=12	0*	0*#	0*#	0*#

Примітки * - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою
- $p < 0,05$ у порівнянні з 2 групою

У той же час у 50 % тварин 3-ї групи через 12 год. проявлялися ознаки дисбактеріозу 2-го ступеня, через 24 та 48 год. - у 100 % спостережень 3-го ступеня, а в 1-й та 2-й групі дисбіотичні явища 1-го ступеня спостерігалися в 25 % щурів тільки через 48 год. ($\chi^2=2,9$; $p < 0,05$).

Приклад клінічного використання. Хворий Ж., 46 роки, був прийнятий у хірургічне відділення № 2 Лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці 15.03.12 з діагнозом тяжкого гострого деструктивного панкреатиту через 6 год. від початку захворювання. У зв'язку з високим ризиком інфікування некротизованих тканин підшлункової залози на фоні інтенсивної терапії розпочато селективну деконтамінацію кишечника ентеральним введенням мікроколоїдної суспензії хітозану, насиченої ципрофлоксацином, в дозі 1,5 мг/кг два рази на добу. Бактеріологічне дослідження зіву та випорожнень не виявило росту патогенних ентеробактерій протягом 24-96 год. Перебіг захворювання сприятливий - через 24 год. відмічалось покращання самопочуття, інфікування панкреонекрозу не спостерігалось, пацієнт виписаний додому через 12 діб у задовільному стані.

Таким чином, застосування запропонованої корисної моделі дозволяє досягнути технічного результату - ефективно забезпечити селективну деконтамінацію кишечника від патогенних мікроорганізмів без розвитку дисбактеріозу кишечника, що запобігає їх транслокації у внутрішні органи.

Джерела інформації:

1. Reintam A. Gastrointestinal Failure score in critically ill patients: a prospective observational study / A. Reintam, P. Parm, R. Kitus et al. // Critical Care-2008. - V. 12. - P. 1-8.

2. Stiefel U. The role of the intestinal tract as a source for transmission of nosocomial pathogens / U. Stiefel, C.J. Donskey // Curr. Infect. Dis. Reports.-2004. - V. 6. - P. 420-425.

3. Мильников А.Г. Энтеральное зондовое питание и селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта в лечении острого деструктивного панкреатита / А.Г. Мильников, С.Г. Шаловальяны, А.Г. Паньков, С.В. Корол// Хирургия.-2012. - С. 37-41.

4. Perrin-Guyomard A. Impact of residual and therapeutic doses of ciprofloxacin in the human-flora-associated mice model/ A. Perrin-Guyomard, J.M. Poul, D.E. Corpet et al. // Reg. Toxicol. Pharmacol.-2005. - V. 42. - P. 151-160.

5. Chopra S. Advances and potential applications of chitosan derivatives as mucoadhesive biomaterials in modern drug delivery / S. Chopra, S. Mahdi, J. Kaur et al. // J. Pharmacy Pharmacology-2006. - V. 58. - P. 1021-1032.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб селективної деконтамінації кишечника, який **відрізняється** тим, що в просвіт кишечника вводять мікроколоїдну суспензію хітозану, насичену ципрофлоксацином, два рази на добу в дозі 1,5 мг/кг.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601