



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41764 (13) A
(51) B 6 A61B10/00, G01N33/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ТРАНСПОРТУВАННЯ ТА ДЕПОНУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

1

2

(21) 2001031855

(22) 20 03 2001

(24) 17 09 2001

(46) 17.09 2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Бойко Валерій Володимирович, Криворучко Ігор Андрійович, Соханьова Ірина Леонідівна, Лисенко Валерій Вікторович, Краснояружський Андрій Григорович, Белозьоров Ігор Вікторович, Зарудний Олег Олександрович

(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб транспортування та депонування лікарських речовин за допомогою лейкоцитарної маси, насиченої лікарською речовиною, який відрізняється тим, що насичують аутолейкоцити, які спочатку поміщають у гіпертонічний розчин NaCl на 2 – 3 хвилини, потім переміщують у гіпотонічний розчин лікарської речовини на 10 – 15 хвилин, після чого повертають у судинне русло.

Винахід відноситься до медицини, а саме до хірургії і може бути використаний для транспортування лікарських речовин до запальних вогнищ організму хворого.

Так, наприклад, відомий спосіб транспортування лікарських речовин до інфікованих ран та гнійно запальних захворювань м'яких тканин шляхом використання магнітних лікарських форм [Черкасова О.Т. Магнітні полюси і магнітні лікарські форми в медицині // Хім.-фарм. журнал. - 1993. — № 3. — С. 4 – 11].

Використання таких форм дозволяє не тільки транспортувати лікарську речовину до органу - "мішені", а і підсилити фармацевтичну активність цих лікарських речовин. Відомо, що магнітні лікарські форми можуть бути у вигляді магнітних речовин, магнітних матеріалів, магнітних мікрокапсул, магнітних мазей та інші.

Важливою умовою застосування лікарських речовин є цілеспрямованість дії, тобто взаємодія їх з органом-«мішенню» при мінімальній доступності до інших органів і тканин. У ряді випадків необхідно пролонгований вплив лікарських речовин при мінімальній кількості введення. Відомо також для транспортування та депонування лікарських речовин використання ліпосом (закриті одношарові чи багатшарові концентричні ліпідні системи, що містять воду з розчиненими в ній речовинами між шарами) [Ладипна Г.А. і співавт. Використання ліпосом для спрямованої доставки лікарських речовин до органів і тканин // Фармація. - 1978. — № 6. — С. 52 – 57]. Ліпосоми різного ліпідного складу включають різну кількість лікарської речовини. Заряд на поверхні ліпосом впливає на проникність їх для лікарських речовин.

Залежності від ліпідного складу, поверхневого заряду й розмірів змінюються фізико-хімічні властивості ліпосом і їх біофармацевтичні характеристики. Такі як швидкість кліренсу з ділянки ін'єкції і з плазми крові, доставка до органа-«мішені».

Кліренс ліпосом і ув'язнених у них лікарських речовин знаходиться в залежності від ряду факторів.

Одношарові ліпосоми виводяться повільніше багатшарових. Негативно заряджені виводяться швидше і навпаки. Від поверхневих властивостей, зокрема, від заряду ліпосом залежить розподіл в організмі включених у ці ліпосоми лікарських речовин.

У цей же час ізольована доставка лікарських речовин до органів і тканин не вирішує до кінця комплекс проблем, що виникають в організмі хворого, наприклад, гноблення імунної відповіді. У зв'язку з цим високий інтерес дослідників до пошуку методів, що підвищують імунорезистентність.

Відоме застосування з цією метою лейкоконцентрата при гнійно-септичних захворюваннях [Рижков С.В. і співавт. Клінічне застосування лейкоконцентрата // Вісник хірургії ім. І.І. Грекова. - 1992. — Т. 148, № 2. — С. 78 – 82]. При переливанні лейкоконцентрата важливо враховувати наступні фактори: стан хворого, кількість лейкоцитів до переливання, сумісність по HLA-системі, наяв-

(13) A

(11) 41764

(19) UA

ність ізосенсибілізації, кількість лейкоцитів, що переливаються, і послідовних трансфузій.

У зв'язку з нетривалим життям гранулоцитів (напівперіод життя 6,5 годин) їх вводять малими дозами щодня, двічі. Концентрат лейкоцитів вводять повільно (10×10^6 кліток у годину) під захистом антигістамінних препаратів.

Установлено, що переліті лейкоцити циркулюють у кровоносному руслі хворого протягом 24 – 48 годин, потім переходять у тканини, концентруючись у вогнищах запалення, де і знаходяться тривалий час.

Відомий також метод, що дозволяє не тільки транспортувати й депонувати лікарську речовину, але і підвищувати резистентність організму хворого шляхом переливання суспензії, функціонально активних лейкоцитів, отриманих від донорів [Кожухів А. Н. і співавт. Лейкотрансфузії в лікуванні сепсису // Вісник хірургії ім. І. І. Грекова — 1991. — Т. 146, № 6. — С. 72 – 76]. Даний метод полягає в застосуванні комплексного лікування, що включає інтенсивний пошук, дренажування і санацію септичних вогнищ оперативним шляхом, антибактеріальну терапію, детоксикацію. Виділення гемокультури (у 90% хворих це золотавий і епідермальний стафілокок, що підтверджувалося посівом із септичних вогнищ) Лейкоцитну масу заготовлюють методом інтенсивних плазмолейкоцитотрансфузій із застосуванням полімерної апаратури і рефрижераторних центрифуг. Для одержання імунних лейкоцитів, що переливаються хворим стафілококовим сепсисом, донорів попередньо імунізували стафілококовим анатоксином. Лейкотрансфузії здійснювали хворим у катаболічній фазі сепсису з вираженими ознаками ендогенної інтоксикації, поліорганною недостатністю.

Достоїнствами цього методу є виражений імуностимулюючий ефект, детоксикаційний і протизапальний ефект. Специфічний антистафілококовий ефект досягається введенням попередньо «навчених» в організм донорів лейкоцитів.

До недоліків методу можна віднести труднощі в одержанні лікувальних доз кліток, невелику тривалість життя їх, часту потребу в повторних трансфузіях, обмежене кількість донорів, придатних для даного хворого й розвитку посттрансфузійних імунологічних реакцій типу: «Трансплантат проти хазяїна».

Даний спосіб транспортування та депонування лікарських речовин до патологічного вогнища є найбільш близьким по суті та результатам до того, що заявляється. Тому його обрано в якості прототипу.

Основним недоліком даного методу є те, що він потребує використання донорської крові.

У зв'язку з вище викладеним в основу винаходу покладено задачу підвищення ефективності транспортування та депонування лікарських речовин за рахунок запобігання імунного конфлікту.

Задача, яка покладена в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі транспорту-

вання та депонування лікарських речовин за допомогою лейкоцитарної маси, згідно з винаходом, насичують аутолейкоцити, які спочатку поміщають у гіпертонічний розчин NaCl з наступним їх переміщенням у гіпотонічний розчин лікарської речовини та поверненням у судинне русло.

Суть методу полягає в наступних етапах: 1) Забір аутокрові хворого до 375мл (4 рази); 2) Виділення лейкоцитної маси методом лейкофереза за допомогою центрифуг-сепараторів безупинної дії, що підключають за допомогою двох голів до ліктьових вен донора на 2 – 3 години; таким чином, використовується постійний струм крові. Цей метод дозволяє одержати від одного донора до 20млрд (2×10^{10}) лейкоцитів. Терапевтичною дозою в даний час вважається трансфузія $12 - 40 \times 10^9$ кліток; 3) Шляхом переміщення лейкоцитної маси в стерильний гіперосмолярний розчин досягається зниження внутрішньоклітинного тиску, експозиція 2 – 3хв; 4) Лейкоцитна маса з низьким внутрішньоклітинним тиском переміщається в гіпотонічний розчин, попередньо насичений лікарською речовиною (антибіотик, гормон і т.д.), експозиція 10 – 15хв.; 5) Внутрішньовенне введення в периферичне венозне русло насиченої лікарською речовиною аутолейкоцитарної маси. Повільно (10×10^9 кліток у годину).

Стерильність і безперервність процесу виділення й насичення лейкоцитарної маси лікарськими речовинами забезпечується за допомогою поліетиленових, пластикових, стерильних систем фірми «Гемаком» м. Курган.

Спосіб ілюструє такий приклад. Хвора П., 25 років, надійшла в клініку 18.04.2000 р. з приводу загострення хронічного остеомиєліту правої гомілкової кістки. Хворіє протягом 13 років. У минулому 4 рази оперована без ефекту. За останній рік загострення захворювання щомісяця. Стан задовільний. Верхня половина гомілки набрякла і гіперемована, маються множинні утягнені фляки. По передній поверхні гомілки у верхній третині її мається нориця із гнійним відділяємим. Застосування антибіотиків із комплексом вітамінів ефекту не дало. 31.04.2000 р. зроблений аутолейкоцитотферез, насичення лейкоцитарної маси лінкоміцином 160мг х 100 мл лейкомаси. Внутрішньовенне введення насиченої аутолейкоцитарної маси. Через 6 днів зникла гіперемія гомілки, різко зменшилася набряклість. Через 3 тижні закрився свищ. 18.05.2000 р. виписана. Через 1 місяць після інфузії почуває себе добре. Через 6 місяців стан добрий, працює. На рентгенограмах правої гомілки розвиток остеосклерозу, що мався в остеомиєлічній порожнині.

Сприятливі результати перших спостережень дозволяють вважати цілком прийнятним метод інфузії аутоімунних лейкоцитів, насичених лікарськими речовинами, при гнійно-септичних захворюваннях.