



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80398** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 17/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 14125	(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 РЕГІОНАЛЬНОЇ ДОСТАВКИ ГЛУТАТІОНУ ДО СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ КИШЕЧНИКУ

(57) Реферат:

Спосіб регіональної доставки глутатіону до слизової оболонки кишечника, в якому в просвіт кишечника вводять мікроколоїдну суспензію хітозану, насичену глутатіоном.

UA 80398 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме клінічної хірургії, і може бути використана для регіональної доставки глутатіону в слизову оболонку кишечника.

Глутатіон відіграє провідну роль у багатьох біологічних процесах безпосередньо як ко-фактор у ферментативних реакціях та опосередковано як найбільший тіол-дисульфідний буфер в організмі людини [1]. Глутатіон забезпечує основну лінію захисту клітин від оксидантного та інших видів стресу: зв'язує вільні радикали, відновлює пероксидази та кон'югує електрофільні сполуки. Особливо ефективно захищає клітини людського організму від високотоксичних гідроксильних та нітрозантних радикалів, що дозволяє використовувати глутатіон для лікування алкогольних та медикаментозних отруєнь, цитотоксичної терапії та радіаційної травми.

Найближчим аналогом є спосіб доставки глутатіону до слизової оболонки кишечника шляхом його орального прийому [2]. Застосування даного способу дозволило підвищити вміст глутатіону в слизовій оболонці тонкої кишки щурів при його дефіциті, що був викликаний в експерименті шляхом введення.

Однак наведеному способу характерні наступні недоліки:

- у тонкій кишці глутатіон руйнується під дією гамаглутамілтранспептидази [3], в результаті чого в слизову оболонку кишечника проникають лише його складові частини - цистеїн та глутамат, з яких у подальшому відбувається його синтез в клітинах мукозного шару кишечника;

- внаслідок масивного внутрішньопросвітнього розпаду глутатіону для забезпечення достатньої концентрації його складових компонентів у слизовій оболонці кишечника необхідно використовувати великі дози препарату, що суттєво збільшує вартість застосування найближчого аналога.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб ефективної доставки глутатіону до слизової оболонки кишечника без використання великих доз препарату.

З цією метою пропонується насичати глутатіоном мікроколоїдну суспензію хітозану. Хітозан є біоінертним полімером, що має катіонний заряд, за рахунок якого володіє мукоадгезивними властивостями [4]. Завдяки полімерній структурі хітозан можна насичувати лікарськими засобами та забезпечувати їх утримання в ньому шляхом створення мікроколоїдної суспензії. Глутатіон, що знаходиться в мікрочастотках хітозану, є захищеним від дії гамаглутамілтранспептидази, яка не здатна розщеплювати хітозан або проникати в середину його мікрочасток. За рахунок мукоадгезивних властивостей хітозану його мікрочасточки фіксуються на слизовій оболонці кишечника, чим забезпечується регіональна доставка глутатіону.

Спосіб виконується наступним чином. Готують мікроколоїдну суспензію хітозану, що насичена глутатіоном у концентрації 1 мг/мл. Приготовлену мікроколоїдну суспензію вводять в кишечник шляхом орального прийому або через зонд.

Спосіб ґрунтується на проведених експериментальних дослідженнях на 34 щурах. У тварин моделювали ішемічно-реперфузійне пошкодження тонкої кишки шляхом перетискання верхньої мезентеріальної артерії на 60 хв. з наступним відновленням кровотоку протягом 4 годин. У 1 групі тварин безпосередньо перед зупинкою артеріального кровопостачання внутрішньопросвітньо вводили 3 мл виготовленої мікроколоїдної суспензії хітозану, що був попередньо навантажений глутатіоном у концентрації 1 мг/мл, у 2 групі - 3 мл розчину глутатіону в концентрації 1 мг/мл, у контрольних тварин - 3 мл фізіологічного розчину.

Після внутрішньопросвітнього введення мікроколоїдної суспензії хітозану, насиченої глутатіоном, вміст відновленого глутатіону в слизовій оболонці тонкої кишки статистично не відрізнявся від показників перед оперативним втручанням (таблиця), в той же час як у контрольних тварин та при оральному введенні глутатіону був достовірно нижчим.

Таблиця

Концентрація відновленого глутатіону в слизовій оболонці тонкої кишки, мкг/г, M+m

Групи тварин	Перед операцією	Через 60 хв. ішемії та 4 год. реперфузії
Контрольні тварини, n=10	3,64±0,038	1,12±0,169
1 група (мікроколоїдна суспензія хітозану внутрішньопросвітньо), n=12	3,63±0,028	3,32±0,171*#
2 група (розчин глутатіону ентерально), n=12	3,64±0,022	2,02±0,165

Примітки:

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

- p<0,05 у порівнянні з 2 групою

Приклад клінічного використання. Хворий С., 54 роки, був прийнятий у хірургічне відділення № 2 Лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці 22.01.11 з клінікою гострого панкреатиту через 24 год. від початку захворювання. При гастродуоденофіброскопічному дослідженні виявлено: ерозивний гастродуоденіт, вміст глутатіону в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки 1,6 мкмоль/г. Розпочато регіональне введення мікроколоїдної суспензії хітозану, насиченої глутатіоном. Через 72 год. при контрольному гастродуоденофіброскопічному дослідженні ерозії відсутні, концентрація глутатіону в слизовій оболонці становить 3,1 мкмоль/г ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування запропонованої корисної моделі дозволяє досягнути технічного результату - ефективно забезпечувати доставку глутатіону в тканини слизової оболонки тонкої кишки, що дозволяє її використовувати для профілактики та лікування її стресових пошкоджень у хірургічних пацієнтів.

Джерела інформації:

1. Valencia E. Glutathione-Nutritional and Pharmacologic Viewpoints/ E. Valencia, A. Marin, G. Hardy // Nutrition.-2001. - V. 17. - P. 783-784.

2. Aw T.E. Oral glutathione increases tissue glutathione in vivo / T.E. Aw, G. Wierzbicka, D.P. Jones // Chem. - Biol. Interactions.-1991. - V. - P. 89-97.

3. Kariya C. A role for CFTR in the elevation of glutathione levels in the lung by oral glutathione administration / C. Kariya, H. Leitner, E. Min et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.-2007. - V. 292. - P. 1590-1592.

4. 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 регіональної доставки глутатіону до слизової оболонки кишечника, який **відрізняється** тим, що в просвіт кишечника вводять мікроколоїдну суспензію хітозану, насичену глутатіоном.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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