

рефлекторные зоны и аккупунктурные точки импульсами электрического тока, форма которых зависит от величины электрического сопротивления (импеданса) поверхности кожи в под электродном участке. В основе лечебного действия ДЭНАС лежат рефлекторные механизмы, запускающиеся раздражением рецепторов в рефлекторных зонах и аккупунктурных точках. В результате в ответ на ДЭНАС воздействие возникает каскад ответных реакций, конечное действие которого направлено на оптимизацию нарушенных регуляторных способностей организма вследствие заболеваний и травм.

ДЭНАС терапия впервые применена у 27 больных в комплексе реабилитации больных с сочетанной челюстно-лицевой травмой.

Эффективность применения ДЭНАС терапии в комплексном лечении воспалительных осложнений ЧЛЮ (табл.2), позволяют нам рекомендовать эту методику при остром и реабилитационном периодах травматической болезни у больных с СЧЛТ.

Таким образом, ДЭНАС – терапия значительно улучшает результаты лечения при включении ее в комплексную терапию больных с травматологической патологией, неврологическими и воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Это позволяет нам рекомендовать применять эту методику в остром и реабилитационном периодах травматической болезни у больных с СЧЛТ.

T.U.Batirov, D.M.Kasenov

NEW TECHNOLOGIES IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH TRAUMAS OF MAXILLOFACIAL AREA

Astana, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT:

ДЭНАС- терапия значительно улучшает результаты лечения травматической, патологической, неврологической и воспалительной процессов в области челюстно-лицевой области в комплексной терапии.

© I.M.Bushmakina, N.I.Drozдова, N.S.Golenko, M.A.Martynova, 2007

И.М.Бушмакина, Н.И.Дроздова, Н.С.Голенко, М.А.Мартынова

ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА БУТАМИНОФЕНА

ГНУ "Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси"

Минск, Беларусь,

АБСТРАКТ

Определены физико-химические условия эффективного инкорпорирования бутаминофена в мульти- и униламеллярные липосомы. Полученные липосомальные субстанции могут быть использованы как для разработки препарата направленного на подавление герпетической инфекции при пероральном введении в желатиновых капсулах (мультиламеллярные липосомы), так и для получения инъекционной лекарственной формы пригодной к стерилизации методом мембранной фильтрации на фильтрах с размером пор 220 нм и 450 нм (униламеллярные липосомы).

Ключевые слова:

герпетическая инфекция, мультиламеллярные липосомы, униламеллярные липосомы, бутаминофен, вортексирование, ультразвуковое диспергирование.

Вирусные заболевания зачастую отличаются тяжестью течения и сложностью терапии, требующей, как правило, комплексного подхода для локализации и подавления очага поражения. К числу наиболее известных и широко распространенных возбудителей вирусной инфекции относится вирус герпеса. Инфицировано этим вирусом около 90% населения земного шара. Лечение герпеса включает специфические противовирусные препараты в сочетании с иммуномодулирующими средствами, повышающими иммунный ответ, местное лечение, витаминотерапию. Однако следует отметить, что традиционные средства на основе ацикловира, применяемые в соответствии с европейскими стандартами лечения, не всегда способны подавлять очаг поражения, тем более, что они используются уже более 20 лет.

Несколько лет назад на фармацевтическом рынке в спектре лекарственных препаратов, направленных на

лечение вирусных, в том числе и герпетических, заболеваний появилось новое эффективное средство фенольной природы - бутаминофен (РУП "Белмедпрепараты"). Соединение представляет собой 4,6-ди-трет-2-фениламинофен, полученный химическим синтезом в реакции трет-бутирования пирокатехина с последующим взаимодействием полученного полупродукта с анилином.

Коммерческой лекарственной формой является мазь бутаминофеновая 2%. В ходе проведения клинических испытаний нового лекарственного препарата было обнаружено, что на слизистых оболочках бутаминофен проявил себя значительно эффективнее ацикловира, более того, в тех случаях, когда ацикловир не проявлял терапевтической активности в отношении герпес-вируса, мазь бутаминофеновая 2% оказалась единственным шансом для пациентов добиться излечения.

Однако разработанная в настоящее время лекарственная форма бутаминофена в виде мази на основе масла вазелинового и вазелина медицинского для наружного применения существенно ограничивает терапевтиче-

Contact Information:

Dr. Irina Bushmakina

E-Mail: lbpm@biobel.bas-net.by

ские возможности новой лекарственной субстанции. В связи с тем, что локализация очагов поражения вирусом герпеса зачастую исключает применение мазевых форм препаратов, становится очевидной необходимость разработки других лекарственных форм, которые можно применять внутрь. Нами ведется разработка способа инкапсулирования бутаминафена в липосомы с целью получения новой лекарственной формы.

В настоящее время установлено, что липосомы способны предохранять лекарственные средства от быстрой инактивации в сосудистом русле, пролонгировать их действие и легко проникать через клеточные мембраны, в особенности клетки системы фагоцитирующих мононуклеаров, обеспечивая их эффективный транспорт к органам-мишеням. Весьма существенным является тот факт, что липосомы, как переносчики лекарственных средств, не являются инертными в физиологическом отношении частицами. Сам основной фосфолипидный компонент липосом (чаще всего фосфатидилхолин или лецитин) обладает иммуностимулирующей, антиоксидантной и радиопротекторной активностью. Это обстоятельство представляется особенно важным при формировании лекарственного препарата для лечения вирусной инфекции, поскольку в такой терапии наряду со специфическими средствами противовирусной природы протокол предусматривает дополнительное использование витаминов и средств, повышающих иммунитет пациента. В последние годы на фармацевтическом рынке нашли применение коммерческие липосомальные формы препаратов: "амбизом", "липин", "доксил", "даунозом", "сурфактант BL", "экзосурф" и т.д. Таким образом востребованность препаратов этого ряда не вызывает сомнений.

Целью настоящей работы является исследование влияния физико-химических факторов (температуры, длительности диспергирования, компонентного состава липосомообразующей смеси и стабилизирующих бислой добавок) на уровень инкорпорирования бутаминафена в липосомы и размер везикул полученной липосомальной суспензии.

Материалы и методы. Бутаминафен инкорпорировали в мультисамельные липосомы (МЛЛ) методом вортексирования и в унисамельные липосомы (УЛЛ) методом ультразвукового диспергирования. В качестве основных липосомообразующих компонентов использовали яичный фосфатидилхолин и холестерин, стабилизирующий липосомальную мембрану. Количественную оценку размеров МЛЛ проводили в счетной камере Горяева под световым микроскопом "Amplival" (Германия), а размеры УЛЛ определяли с помощью метода электронной микроскопии.

Результаты. Изучено влияние соотношения компонентов липосомообразующей смеси на эффективность инкапсулирования субстанции в липосомы. Установлено, что максимальной степени включения бутаминафена в липосомальный конверт (70-80 %) удалось добиться при использовании фосфатидилхолина и холестерина в молярном соотношении 10:0.5.

Определена оптимальная концентрация суммарных липидов, равная 100 мг/мл суспензии, и активного вещества - 0,075 мг/мг липидов при формировании мультисамельных липосом механическим вортексированием и, соответственно, 50 мг/мл суспензии с исходной концентрацией препарата 0,0375 мг/мг суммарных липидов при получении унисамельных липосом УЗ-обработкой.

Установлено, что важным условием сохранения стабильности липосомальной субстанции является наличие в составе липосом антиоксиданта DL-токоферола в концентрации 0,01 мг/мг суммарных липидов, несмотря на то обстоятельство, что бутаминафен сам является фенольным антиоксидантом.

Показано, что формирование МЛЛ при повышенной температуре (60°C) с последующей инкубацией суспензии при температуре 40°C для стабилизации липосомальных мембранных структур позволяет добиться более высокого уровня инкапсулирования лекарственного препарата, чем в условиях комнатной температуры 18-20°C.

Определены условия эффективного включения бутаминафена в МЛЛ размером преимущественно до 5 мкм. Наиболее гомогенной по размеру везикул является липосомальная суспензия, полученная при механическом вортексировании в течение 2-5 минут и последующей инкубации в течение 0,5 часа. При ее хранении в течение 2-х месяцев липосомы сохраняют свои размеры и не агрегируют. Такая липосомальная субстанция может быть использована для разработки препарата направленного на подавление герпетической инфекции при пероральном введении в желатиновых капсулах и в виде мазевых форм.

Определена комбинация длительности механического вортексирования и последующей УЗ-обработки, которая позволяет получать субстанцию липосомального бутаминафена для разработки инъекционной лекарственной формы, пригодную к стерилизации методом мембранной фильтрации на фильтрах с размером пор 220 нм и 450 нм: 5 мин вортексирования + от 90 до 150 сек УЗ-диспергирования. При использовании комбинации: 5 мин вортексирования + последующая УЗ-обработка в течение 180 сек большая часть липосом (более 70 %) оказывается на порядок меньше и имеет размеры 20 - 50 нм.

I.M.Bushmakina, N.I.Drozdova, N.S.Golenko, M.A.Martynova

FORMATION OF LIPOSOMAL ANTIVIRUS DRUG BUTAMINOPHRN

*The Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Belarus*

ABSTRACT:

The physicochemical condition of butaminophen incorporation into poly- and monolayered liposomes were determined. These liposomal substances can be used to peroral gelatinous drug designing (polylayered liposomes) and to the designing of injection drug which can be sterilization by membrane filtration (monolayered liposomes).

Key words:

herpetic infection, polylayered liposomes, monolayered liposomes, butaminophen, vortexing techniques, US-dispersion techniques.