

### Область техники

Настоящее изобретение относится к разновидности микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гинекологическое лекарственное средство, и к его получению.

#### Предшествующий уровень техники

Фиброзные опухоли матки и аденомиоз являются обычными доброкачественными заболеваниями женской репродуктивной системы. Высокая распространенность этих заболеваний определенно влияет на качество жизни женщин. В настоящее время основными вариантами лечения являются медикаментозное лечение и операция. Основным способом операции является гистерэктомия, которая является приемлемой для лиц с сильно выраженными симптомами и для лиц пожилого возраста, для которых не требуется сохранения способности к деторождению. Для молодых женщин, заинтересованных в последующей беременности, людей со слабо выраженными симптомами или в возрасте менопаузы применимо медикаментозное лечение, включающее даназол, гонадотропин, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), мифепристон (Ru486), андроген, гестринон и т.д.

Даназол является искусственно синтезированным производным тестостерона, замещенным в 17 положении ацетиленовой группой, с умеренным андрогенподобным действием. Исследование *in vitro* подтвердило, что даназол может непосредственно действовать на (1) гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, ингибируя высвобождение гонадотропин-рилизинг гормона; (2) яичники, ингибируя синтез гормонов яичника; (3) мембрану матки, приводя к атрофии мембраны и псевдоменопаузе; и (4) эктопическую мембрану, уменьшая экспрессию цитохрома P450 (фермент ароматаза). Однако побочные эффекты, такие как гепатотоксичность даназола, ограничивают его длительное применение в клинической практике.

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) являются разновидностями искусственно синтезируемого декапептидного соединения, которые могут уменьшать секрецию гонадотропина и гормонов яичника путем подавления рецептора аГнРГ в гипофизе, приводя к атрофии мембраны матки. Снижение концентрации эстрогена, вызванное аГнРГ, может уменьшать артериальное кровоснабжение матки, уменьшая просвет кровеносного сосуда, что позднее приводит к уменьшению размеров фиброзных опухолей. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона также оказывают прямое действие на мембрану матки и могут приводить к искусственной менопаузе с ослаблением симптомов, вызванных аденомиозом, и заметно уменьшать размер матки и увеличивать вероятность беременности, а также могут препятствовать росту фиброзных опухолей, и дооперационное применение (т.е. за 3-6 месяцев) может уменьшать кровотечение во время операции. Главными побочными эффектами аГнРГ являются симптомы менопаузы и остеопороз, вызванные пониженным содержанием половых гормонов, помимо этого у аГнРГ отсутствует долговременное действие. Когда прекращают применять аГнРГ, случается более высокая частота рецидива.

Андроген, гестринон и мифепристон (Ru486) действуют на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось как неконкурентные антиэстрогены, приводя к приостановке овуляции, уменьшению уровня прогестерона, уменьшению артериального кровоснабжения матки и атрофии фиброзных опухолей. Гестринон представляет собой производное метилтестостерона, и механизм его действия подобен механизму действия даназола. Андроген и другие указанные соединения также имеют свою терапевтическую функцию. Побочные эффекты, такие как гепатотоксичность вышеупомянутых лекарственных средств, ограничивают их обширное применение в обычной клинической практике.

Быстро развивающаяся интервенционная радиология играет важную роль в современной медицине. В результате для пациентов с фиброзными опухолями и аденомиозом доступен дополнительный выбор помимо гистерэктомии и медикаментозного лечения, а именно интервенционная микроинвазивная терапия.

Особенности и преимущества интервенционной трансартериальной эмболотерапии при лечении фиброзных опухолей и аденомиоза включают следующее.

1. Замена открытой хирургии минимально инвазивным методом может облегчать страдания пациентов не только физически, но также и в психологическом отношении.
2. Замена медикаментозного лечения всего тела на регионарную эмболотерапию с помощью эмболического агента в комбинации с инфузией и биологически разлагаемым эмболическим агентом может увеличивать концентрацию лекарственного средства в целевой области; уменьшать побочные эффекты и токсичность, вызванные медикаментозным лечением; обеспечивать двойной эффект, вызванный эмболизацией и высвобождением лекарственного средства в конкретной области; сохранять возможность наступления беременности благодаря сохранению матки.
3. Уменьшение побочных эффектов, являющихся следствием открытой хирургии.
4. Уменьшение финансовых расходов из-за сокращения сроков госпитализации вследствие минимально инвазивности методики.
5. Увеличение как социальной, так и экономической выгоды.

В частности, возраст пациентов с фиброзными опухолями имеет тенденцию к тому, чтобы становиться все более молодым, и путем гистерэктомии или медикаментозного лечения трудно удовлетворить требованию сохранения матки/способности к деторождению.

Быстро разрабатывающиеся методики интервенционной терапии обеспечивают дополнительную возможность лечения в области гинекологии и акушерства. Интервенционную терапию определяют как суперселективную внутриартериальную инфузию эмболического агента в целевую область под радиологическим контролем, например, с помощью ДСА (дигитальной субтракционной ангиографии), что позволяет получить терапевтическую эффективность, характеризующуюся атрофией/некрозом фиброзных опухолей или целевого очага повреждения. Среди интервенционных терапий фиброзных опухолей и аденомиоза наиболее быстро развивается эмболизация маточных артерий (ЭМА). С 1979 года ЭМА широко используется при лечении послеродовых кровотечений, внематочной беременности и постоперационного кровоизлияния, а в последние годы - также при лечении злокачественных опухолей. Многочисленными исследованиями/публикациями в течение более чем 20-летней клинической практики было доказано, что ЭМА безопасна и эффективна и не вызывает ишемизированного некроза целевого органа. В настоящее время ЭМА широко применяется в международной клинической практике при лечении фиброзных опухолей и аденомиоза. ЭМА может вызывать регионарную ишемию матки и десквамацию (слущивание эпителия) мембраны матки, что приводит к облегчению симптомов и улучшению качества жизни. Также сообщают о 37-85% уменьшении объема фиброзных опухолей, что приводит к улучшению симптомов у 95% пациентов. У выбранных пациентов ЭМА смогла заменить медикаментозное лечение/гистерэктомию у пациентов, которым требовалось облегчение симптомов, вызванных доброкачественными опухолями, например фиброзными опухолями.

Простая эмболизация с помощью эмболического агента может прервать кровоснабжение целевой области (опухоль), что позволяет получить терапевтический эффект, заключающийся в атрофии и некрозе.

Недостатки регионарной инфузии лекарственного средства заключаются в неравномерном высвобождении лекарственного средства и некрозе/повреждении ткани, вызванных высокой концентрацией лекарственного средства.

В настоящее время на родине авторов настоящего изобретения и в других странах нет прецедентов применения альгината натрия в качестве носителя лекарственного средства для инкапсуляции гинекологического лекарственного средства и применения его у гинекологических пациентов в ходе васкулярной эмболотерапии.

### **Сущность изобретения**

Одна цель настоящего изобретения заключается в создании разновидности микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гинекологическое лекарственное средство, который обладает хорошей биологической переносимостью, меньшими побочными эффектами, проявляет терапевтическую эффективность одновременно как в отношении эмболизации, так и в отношении медикаментозного лечения и который обеспечивает равномерное высвобождение, что приводит к улучшенной эффективности при лечении фиброзных опухолей и аденомиоза.

Другая цель настоящего изобретения заключается в создании способа получения указанного микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гинекологическое лекарственное средство.

Еще одна цель настоящего изобретения состоит в разработке применения указанного микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гинекологическое лекарственное средство.

Вышеупомянутая цель настоящего изобретения достигается в соответствии со следующим методическим протоколом.

Разновидность микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гинекологическое лекарственное средство, отличающаяся тем, что она состоит из альгината натрия в качестве носителя лекарственного средства и гинекологического лекарственного средства, которое инкапсулировано с помощью указанного альгината натрия.

Отношение массы указанного альгината натрия и указанного гинекологического лекарственного средства находится в интервале от 1:1 до 90:1.

Указанные гинекологические лекарственные средства включают в себя даназол, гонадотропин, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), мифепристон, гестринон или андроген.

Указанный микросферический васкулярный эмбол на основе альгината натрия, содержащий гинекологическое лекарственное средство, может представлять собой частицы микрогеля или микросферы, хранящиеся в консервирующем растворе.

Указанный микросферический васкулярный эмбол на основе альгината натрия, содержащий гинекологическое лекарственное средство, также может быть представлен в виде порошкообразных гранул.

Диаметр указанных частиц микрогеля или микросфер в консервирующем растворе находится в интервале 200-550 мкм, 400-750 мкм или 600-950 мкм.

Диаметр указанной порошкообразной гранулы находится в интервале 100-350 мкм, 200-550 мкм или 400-750 мкм.

Способ получения указанного микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гинекологическое лекарственное средство, включает в себя следующие стадии:

(1) раствор гинекологического лекарственного средства получают путем растворения определенного количества гинекологического лекарственного средства в растворителе;

(2) раствор альгината натрия получают путем растворения определенного количества альгината натрия;

(3) консервирующий раствор получают путем растворения хлорида кальция, хлорида бария или хлорида магния в концентрации 1-10%;

(4) раствор гинекологического лекарственного средства смешивают с раствором альгината натрия, затем смесь добавляют по каплям к консервирующему раствору в высоковольтном электростатическом капельном устройстве с образованием микросфер альгината натрия или частиц микрогеля, содержащих гинекологическое лекарственное средство.

Вышеупомянутое высоковольтное электростатическое капельное устройство включает электростатическое устройство, причем указанное электростатическое устройство имеет положительные и отрицательные электроды. Положительный электрод соединен с иглой микроинъекционного устройства, а отрицательный электрод соединен с проводами из нержавеющей стали, погруженными в консервирующий раствор, содержащий катион двухвалентного металла. Раствор смеси гинекологического лекарственного средства и альгината натрия из микроинъекционного устройства добавляют по каплям в консервирующий раствор, содержащий катион двухвалентного металла, с образованием микросфер.

Полученные микросферические васкулярные эмболы на основе альгината натрия, содержащие гинекологическое лекарственное средство, хранят в консервирующем растворе в виде микросфер, которые называются влажными микросферами, причем их диаметр может находиться в интервале 200-550 мкм, 400-750 мкм или 600-950 мкм. Влажные микросферы диаметром 300-550 мкм применяют при лечении аденомиоза, 500-750 мкм - при лечении фиброзных опухолей матки, а 700-950 мкм - для лечения пациентов с заинтересованностью в последующей беременности.

Полученные микросферические васкулярные эмболы на основе альгината натрия, содержащие гинекологическое лекарственное средство, декантируют, затем находящиеся внизу частицы микрогеля помещают в печь и хранят в герметичных условиях. Полученные порошкообразные гранулы называют сухими микросферами, и их диаметр может находиться в интервале 100-350 мкм, 200-550 мкм или 400-750 мкм. Сухие микросферы диаметром 100-350 мкм применяют при лечении аденомиоза, 200-550 мкм - при лечении фиброзных опухолей матки, а 400-750 мкм - для лечения пациентов с заинтересованностью в последующей беременности.

При интервенционной радиотерапии или интервенционной ультразвуковой терапии в питающую артерию целевого органа помещают катетер для проведения ангиографии. То, какой диаметр микросферы эмбола следует выбрать, определяют в соответствии с результатами, полученными при ангиографии. Бутылку открывают в асептических условиях и оставляют ее, пока микросферы не оседут на дно бутылки. Консервирующий раствор удаляют шприцем и затем трижды добавляют равное количество изотонического раствора хлорида натрия для промывки микросфер или же консервирующий раствор удаляют шприцем и затем добавляют равное количество изотонического раствора хлорида натрия и наливают изотонический раствор хлорида натрия с микросферами в стерильную емкость. Микросферы промывают один раз, используя 50-60 мл изотонического раствора хлорида натрия, и удаляют промывочный раствор, затем добавляют соответствующее количество контрастной среды или разбавленной контрастной среды для равномерного перемешивания (оставив микросферы в плавающем состоянии, полностью погруженными в контрастную среду) и медленно или медленно и многократно, в зависимости от конкретных условий, проводят инфузию с помощью катетера под контролем флюороскопии (передозировка при эмболии запрещается!), пока расход контрастной среды очевидно не уменьшится, т.е. пока не будет завершена эмболия. Вновь проводят ангиографию, чтобы судить об эффекте эмболии.

Если микросферические васкулярные эмболы на основе альгината натрия, содержащие гинекологическое лекарственное средство, представляют собой порошкообразные гранулы, то сухие микросферы, хранящиеся в герметичном контейнере, растворяют в изотоническом растворе хлорида натрия, чтобы дать им набухнуть (влажная микросфера), затем добавляют соответствующее количество контрастной среды или разбавленной контрастной среды для равномерного перемешивания (оставив микросферы в плавающем состоянии, полностью погруженными в контрастную среду) и затем медленно или медленно и многократно с высокой степенью селективности проводят инфузию смеси в кровеносный сосуд области, подвергающейся эмболии, с помощью катетера под контролем оборудования для видеонаблюдения (передозировка при эмболии абсолютно недопустима!), пока расход контрастной среды очевидно не уменьшится, т.е. пока не будет завершена эмболия. Вновь проводят ангиографию, чтобы судить об эффекте эмболии.

Далее настоящее изобретение будет описано более детально со ссылкой на следующие примеры, которые не предназначены для ограничения объема изобретения.

### Подробное описание изобретения

Пример 1. Получение микросферических васкулярных эмболов на основе альгината натрия, содержащих даназол.

1. Подготовка перед инкапсулированием.

Обеззараживание стеклянной посуды.

Чистую стеклянную посуду сушат, затем выдерживают в печи при 300° в течение 3 ч (источник нагрева не удаляют до тех пор, пока не будут уничтожены бактерии).

Приготовление раствора даназола.

1,5 кг коммерчески доступного даназола взвешивают и помещают в вышеупомянутую стеклянную посуду, добавляют по каплям пропиленгликоль до тех пор, пока даназол полностью не растворится с образованием раствора даназола.

Приготовление раствора альгината натрия.

2,0 кг коммерчески доступного альгината натрия взвешивают и помещают в стеклянную посуду, добавляют изотонический раствор хлорида натрия при перемешивании до тех пор, пока альгинат натрия полностью не растворится.

Приготовление 1%-ного раствора  $\text{CaCl}_2$ .

Вышеупомянутый раствор даназола смешивают с раствором альгината натрия.

Раствор смеси извлекают стерильным шприцем и добавляют в раствор хлорида кальция в высоковольтном электростатическом капельном устройстве. Микросферы альгината натрия диаметром 200-550 мкм, содержащие даназол, осаждаются на дне стеклянной посуды.

Находящийся сверху раствор декантируют из вышеупомянутой посуды, а частицы микрогеля снизу помещают в печь и хранят в герметичных условиях. Диаметр сухих микросфер составляет 100-350 мкм. Перед применением сухие микросферы следует повторно гидратировать с помощью изотонического раствора хлорида натрия в течение нескольких минут.

Альтернативно, влажные микросферы можно использовать непосредственно после декантации надосадочного раствора из упомянутой посуды и двойной промывки.

Что касается пациентов с болезнями желез миометрия, при использовании интервенционной радиотерапии или интервенционной ультразвуковой терапии для проведения ангиографии следует ввести катетер в подающую артерию целевого органа. Микросферы альгината натрия, содержащие даназол, имеющие диаметр в интервале 200-550 мкм, выбирают в соответствии с результатами, полученными при ангиографии. Для проведения стерильной операции ультраселективной эмболизации рекомендуется использовать микрокатетер. Раствор  $\text{CaCl}_2$  удаляют из бутылки, используя инъектор, и добавляют равный объем изотонического раствора хлорида натрия для трехкратной промывки микросфер альгината натрия, содержащих даназол (влажные шарики), или же удаляют указанный раствор  $\text{CaCl}_2$  из бутылки и добавляют равный объем изотонического раствора хлорида натрия и наливают изотонический раствор хлорида натрия с микросферами в стерильный сосуд. Микросферы промывают один раз, используя 50-60 мл изотонического раствора хлорида натрия, и удаляют промывочный раствор, затем добавляют соответствующее количество контрастной среды или разбавленную контрастную среду, добываясь равномерного перемешивания (оставив микросферы в плавающем состоянии, полностью погруженными в контрастную среду), и медленно или медленно и многократно, в зависимости от конкретных условий, проводят инфузию в очаги заболевания с помощью катетера под контролем флюороскопии (передозировка при эмболии запрещается!), пока расход контрастной среды очевидно не уменьшится, т.е. пока не будет завершена эмболия. Вновь проводят ангиографию, чтобы судить об эффекте эмболии.

Пример 2. Получение микросферических васкулярных эмболов на основе альгината натрия, содержащих аналоги гонадотропин-рилизинг гормона.

1. Подготовка перед инкапсулированием.

Обеззараживание стеклянной посуды.

Чистую стеклянную посуду сушат, затем выдерживают в печи при 300° в течение 3 ч (источник нагрева не удаляют до тех пор, пока не будут уничтожены бактерии).

Получение раствора аналогов гонадотропин-рилизинг гормона.

2 кг коммерчески доступных аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) взвешивают и помещают в вышеупомянутую стеклянную посуду, добавляют по каплям изотонический раствор хлорида натрия до тех пор, пока аналоги гонадотропин-рилизинг гормона не растворятся полностью, с получением раствора аналогов гонадотропин-рилизинг гормона.

Получение раствора альгината натрия.

20 кг коммерчески доступного альгината натрия взвешивают и помещают в стеклянную посуду, добавляют изотонический раствор хлорида натрия при перемешивании до тех пор, пока альгинат натрия полностью не растворится.

Получение 10%-ного раствора  $MgCl_2$ .

Раствор аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) смешивают с раствором альгината натрия.

Раствор смеси извлекают стерильным шприцем и добавляют в раствор  $MgCl_2$  в высоковольтном электростатическом капельном устройстве. Микросферы из альгината натрия диаметром 400-750 мкм, содержащие аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, осаждаются на дне стеклянной посуды.

Находящийся сверху раствор декантируют, а частицы микрогеля, находящиеся снизу, помещают в печь и хранят герметично закрытыми. Диаметр сухих микросфер составляет 200-550 мкм. Перед применением сухие микросферы следует повторно гидратировать с помощью изотонического раствора хлорида натрия в течение нескольких минут.

Альтернативно, влажные микросферы можно использовать непосредственно после декантации надосадочного раствора из упомянутой посуды и двойной промывки.

Что касается пациентов с гистеромиомой, при интервенционной радиотерапии или интервенционном ультразвуке для проведения ангиографии следует ввести катетер в подающую артерию целевого органа. Микросферы из альгината натрия, содержащие аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, диаметром в интервале 400-750 мкм выбирают в соответствии с результатами, полученными при ангиографии. Для проведения стерильной операции ультразвуковой эмболизации рекомендуется использовать микрокатетер. Раствор  $MgCl_2$  удаляют из бутылки, используя инъектор, и трижды добавляют равный объем изотонического раствора хлорида натрия для промывки микросфер из альгината натрия, содержащих аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (влажные шарики), или же удаляют указанный раствор  $MgCl_2$  из бутылки и добавляют равный объем изотонического раствора хлорида натрия и наливают изотонический раствор хлорида натрия с микросферами в стерильный сосуд. Микросферы промывают один раз, используя 50-60 мл изотонического раствора хлорида натрия, и удаляют промывной раствор, затем добавляют соответствующее количество контрастной среды или разбавленную контрастную среду для равномерного перемешивания (оставив микросферы в плавающем состоянии, полностью погруженными в контрастную среду) и медленно или медленно и многократно, в зависимости от конкретных условий, проводят инфузию в очаги заболевания с помощью катетера под контролем флюороскопии (передозировка при эмболии запрещается!), пока расход контрастной среды очевидно не уменьшится, т.е. пока не будет завершена эмболия. Вновь проводят ангиографию, чтобы судить об эффекте эмболии.

Пример 3. Получение микросферических васкулярных эмболов на основе альгината натрия, содержащих андроген.

1. Подготовка перед инкапсулированием.

Обеззараживание стеклянной посуды.

Чистую стеклянную посуду сушат, затем выдерживают в печи при  $300^\circ$  в течение 3 ч (источник нагрева не удаляют до тех пор, пока не будут уничтожены бактерии).

Получение раствора андрогена.

2 кг коммерчески доступного андрогена взвешивают, помещают в вышеупомянутую стеклянную посуду и добавляют по каплям ацетон до тех пор, пока андроген полностью не растворится с образованием раствора андрогена.

Получение раствора альгината натрия.

50 кг коммерчески доступного альгината натрия взвешивают и помещают в стеклянную посуду, добавляют изотонический раствор хлорида натрия при перемешивании до тех пор, пока альгинат натрия полностью не растворится.

Получение 6%-ного раствора  $MgCl_2$ .

Вышеупомянутый раствор андрогена смешивают с раствором альгината натрия.

Раствор смеси извлекают стерильным шприцем и добавляют в раствор  $MgCl_2$  в высоковольтном электростатическом капельном устройстве. Микросферы из альгината натрия диаметром 600-950 мкм, содержащие андроген, осаждаются на дне стеклянной посуды.

Находящийся сверху раствор декантируют, а частицы микрогеля, находящиеся снизу, помещают в печь и хранят в герметичных условиях. Диаметр сухих микросфер равен 400-750 мкм. Перед применением сухие микросферы следует повторно гидратировать с помощью изотонического раствора хлорида натрия в течение нескольких минут.

Что касается пациентов с гистеромиомой, при применении интервенционной радиотерапии или интервенционного ультразвукового анализа для проведения ангиографии следует ввести катетер в подающую артерию целевого органа. Микросферы из альгината натрия, содержащие андроген, с диаметром в интервале 600-750 мкм выбирают в соответствии с результатами, полученными при ангиографии. Для проведения стерильной операции ультразвуковой эмболизации рекомендуется использовать микрокатетер. Раствор  $MgCl_2$  удаляют из бутылки, используя инъектор, и трижды добавляют равный объем изотонического раствора хлорида натрия для промывки микросфер альгината натрия, содержащих андроген (влажные шарики), или же удаляют указанный раствор  $MgCl_2$  из бутылки, добавляют равный объем изотонического раствора хлорида натрия и наливают изотонический раствор хлорида натрия с микросферами в стерильный сосуд. Микросферы промывают один раз, используя 50-60 мл изотониче-

ского раствора хлорида натрия, и удаляют промывной раствор, затем добавляют соответствующее количество контрастной среды или разбавленную контрастную среду для равномерного перемешивания (оставив микросферы в плавающем состоянии, полностью погруженными в контрастную среду) и медленно или медленно и многократно, в зависимости от конкретных условий, проводят инфузию в очаги болезни с помощью катетера под контролем флюороскопии (передозировка при эмболии запрещается!), пока расход контрастной среды очевидно не уменьшится, т.е. пока не будет завершена эмболия. Вновь проводят ангиографию, чтобы судить об эффекте эмболии.

Пример 4. Получение микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гестринон.

1. Подготовка перед инкапсулированием.

Обеззараживание стеклянной посуды.

Чистую стеклянную посуду сушат, затем выдерживают в печи при 300° в течение 3 ч (источник нагрева не удаляют до тех пор, пока не будут уничтожены бактерии).

Получение раствора гестринона.

2 кг коммерчески доступного гестринона взвешивают и помещают в вышеупомянутую стеклянную посуду и добавляют по каплям ацетон до тех пор, пока гестринон полностью не растворится; Получение раствора альгината натрия.

150 кг коммерчески доступного альгината натрия взвешивают и помещают в стеклянную посуду, добавляют изотонический раствор хлорида натрия при перемешивании до тех пор, пока альгинат натрия полностью не растворится.

Получение 3%-ного раствора  $\text{CaCl}_2$ .

Вышеупомянутый раствор гестринона смешивают с раствором альгината натрия.

Раствор смеси извлекают стерильным шприцем и добавляют в раствор хлорида кальция в высоковольтном электростатическом капельном устройстве. Микросферы альгината натрия диаметром 500-750 мкм, содержащие гестринон, осаждаются на дне стеклянной посуды.

Надосадочный раствор из вышеупомянутой посуды декантируют, а частицы микрогеля снизу помещают в печь и хранят в герметичных условиях. Диаметр сухих микросфер равен 300-500 мкм. Перед применением сухие микросферы следует повторно гидратировать с помощью изотонического раствора хлорида натрия в течение нескольких минут.

Альтернативно, влажные микросферы можно использовать непосредственно после декантации надосадочного раствора из упомянутой посуды и двойной промывки.

Что касается пациентов с гистериомиомой, при интервенционной радиотерапии или интервенционном ультразвуке для проведения ангиографии следует ввести катетер в подающую артерию целевого органа. Микросферический альгинат натрия, содержащий гестринон, с диаметром в интервале 600-750 мкм выбирают в соответствии с результатами, полученными при ангиографии. Для проведения стерильной операции ультразвуковой эмболизации рекомендуется использовать микрокатетер. Раствор  $\text{CaCl}_2$  удаляют из бутылки, используя инъектор, и добавляют равный объем изотонического раствора хлорида натрия, выполняя трехкратную промывку микросфер альгината натрия, содержащих гестринон (влажные шарики), или же удаляют указанный раствор  $\text{CaCl}_2$  из бутылки, добавляют равный объем изотонического раствора хлорида натрия и наливают изотонический раствор хлорида натрия с микросферами в стерильный сосуд. Промывают микросферы один раз, используя 50-60 мл изотонического раствора хлорида натрия, и удаляют промывной раствор, затем добавляют соответствующее количество контрастной среды или разбавленную контрастную среду для равномерного перемешивания (оставив микросферы полностью погруженными в контрастную среду) и медленно или медленно и многократно, в зависимости от конкретных условий, проводят инфузию в очаги заболевания с помощью катетера под контролем флюороскопии (передозировка при эмболии запрещается!), пока расход контрастной среды очевидно не уменьшится, т.е. пока не будет завершена эмболия. Вновь проводят ангиографию, чтобы судить об эффекте эмболии.

Пример 5. Получение микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего мифепристон.

1. Подготовка перед инкапсулированием.

Обеззараживание стеклянной посуды.

Чистую стеклянную посуду сушат, затем выдерживают в печи при 300° в течение 3 ч (источник нагрева не удаляют до тех пор, пока не будут уничтожены бактерии).

Получение раствора мифепристона.

2 кг коммерчески доступного мифепристона взвешивают и помещают в вышеупомянутую стеклянную посуду, добавляют по каплям пропиленгликоль до тех пор, пока мифепристон полностью не растворится с образованием раствора мифепристона.

Получение раствора альгината натрия.

10 кг коммерчески доступного альгината натрия взвешивают и помещают в стеклянную посуду, добавляют изотонический раствор хлорида натрия при перемешивании до тех пор, пока альгинат натрия полностью не растворится.

Получение 10%-ного раствора  $MgCl_2$ .

Раствор мифепристона смешивают с раствором альгината натрия.

Раствор смеси извлекают стерильным шприцем и добавляют в раствор  $MgCl_2$  в высоковольтном электростатическом капельном устройстве. Микросферы альгината натрия диаметром 550-700 мкм, содержащие мифепристон, осаждаются на дне стеклянной посуды.

Надосадочный раствор декантируют, а частицы микрогеля снизу помещают в печь и хранят в герметичных условиях. Диаметр сухих микросфер равен 250-550 мкм. Перед применением сухие микросферы следует повторно гидратировать с помощью изотонического раствора хлорида натрия в течение нескольких минут.

Альтернативно, влажные микросферы можно использовать непосредственно после декантации надосадочного раствора из упомянутой посуды и двойной промывки.

Что касается пациентов с гистеромиомой, при интервенционной радиотерапии или интервенционном ультразвуке для проведения ангиографии вводят катетер в подающую артерию целевого органа. Микросферический альгинат натрия, содержащий мифепристон, с диаметром в интервале 600-750 мкм выбирают в соответствии с результатами, полученными при ангиографии. Для проведения стерильной операции ультразвуковой эмболизации рекомендуется использовать микрокатетер. Раствор  $MgCl_2$  удаляют из бутылки, используя инжектор, и добавляют равный объем изотонического раствора хлорида натрия, выполняя трехкратную промывку микросфер альгината натрия, содержащих мифепристон (влажные шарики), или же удаляют указанный раствор  $MgCl_2$  из бутылки, добавляют равный объем изотонического раствора хлорида натрия и наливают изотонический раствор хлорида натрия с микросферами в стерильный сосуд. Промывают микросферы один раз, используя 50-60 мл изотонического раствора хлорида натрия, и удаляют промывной раствор, затем добавляют соответствующее количество контрастной среды или разбавленную контрастную среду для равномерного перемешивания (оставив микросферы полностью погруженными в контрастную среду) и медленно или медленно и многократно, в зависимости от конкретных условий, проводят инфузию в очаги заболевания с помощью катетера под контролем флюороскопии (передозировка при эмболии запрещается!), пока расход контрастной среды очевидно не уменьшится, т.е. пока не будет завершена эмболия. Вновь проводят ангиографию, чтобы судить об эффекте эмболии.

### **Промышленная применимость**

Альгинат натрия, используемый в этом изобретении в качестве носителя лекарственного средства, представляет собой природный экстракт, который является разновидностью натриевой соли полисахарида, состоящего из  $\beta$ -D-маннита и  $\alpha$ -L-гулозы, извлекаемого из встречающихся в природе коричневых морских водорослей. Будучи разновидностью линейной макромолекулы, он имеет молекулярную массу 50000-100000 Да, обладает высокой гидрофильностью и может легко растворяться в воде, образуя вязкий коллоид. Затвердевание и поперечное связывание макромолекулярных связей может происходить под действием иона кальция. Его можно обрабатывать с получением твердой микросферы сферической или сфероподобной формы различных размеров согласно клинической потребности. Этот вид микросфер обладает хорошей биологической совместимостью. В условиях живого организма ион кальция может постепенно извлекаться, и микросфера разлагается в течение 3-6 месяцев вследствие расщепления молекулярной цепи, не вызывая токсического действия. При расщеплении не образуются никаких остатков, и это также может привести к "вечной" васкулярной эмболии в целевых органах (когда эмбол остается в кровеносном сосуде в течение 2 месяцев, может образоваться внутрисосудистый тромб, в результате достигается "вечная" эмболия), благодаря чему достигается цель лечения. При операции на практике, используя этот вид "биологических многофункциональных микросферических" материалов для эмболии, путем механической закупорки опухоли или кровеносного сосуда артериолы вокруг органа, подвергающегося лечению, можно вызвать закупорку сосудов, прекращение кровоснабжения и поставки питательных веществ в ткани в этом органе и, таким образом, вызвать атрофию и некроз из-за ишемии и гипоксии. Помимо прочего, таким образом можно обеспечить благоприятные условия для операции, уменьшая кровоснабжение целевых органов. Следовательно, таким образом достигается двойной терапевтический эффект благодаря эмболии и лекарственному средству, когда микросферы используют в качестве носителей лекарственных средств при лечении гинекологических заболеваний, достигая при этом замедленного высвобождения в ткани местных очагов в течение определенного времени, в определенном месте и с определенной направленностью, благодаря чему значительно улучшается терапевтическая эффективность, особенно в случае болезней миометрия и при гистеромиоме.

Настоящее изобретение включает серию микросферических васкулярных эмболов на основе альгината натрия, содержащих гинекологическое лекарственное средство для эмболизации маточных артерий (ЭМА), лечения фиброзных опухолей и аденомиоза путем высвобождения лекарственного средства в определенной области и прекращения кровоснабжения. Настоящее изобретение характеризуется сочетанием гинекологических лекарственных средств, оказывающих прямое терапевтическое воздействие, например даназола, аГнРГ, мифепристона, гестринона, андрогена и альгината натрия (КМГ), причем получают биологически разлагаемую микросферу, содержащую лекарственное средство, которую можно применять в качестве эмболического агента при лечении фиброзных опухолей и аденомиоза с помощью внутриартериальной суперселективной эмболизации маточной артерии под радиологическим контролем. Высвобождение лекарственного средства длится в течение приблизительно 2 месяцев, что приводит к двойной терапевтической эффективности за счет действия лекарственного средства в конкретной области и ишемии. Постепенное высвобождение лекарственного средства может не только увеличить концентрацию лекарственного средства в какой-либо определенной области в качестве первичного эффекта средства, но также и уменьшить побочные эффекты. При этом некоторые из лекарственных средств, высвободившихся в систему кровообращения, могут обеспечить долгосрочный эффект, производя аккомодацию гонадной оси.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Микросферический васкулярный эмбол на основе альгината натрия, содержащий гинекологическое лекарственное средство, отличающийся тем, что указанный эмбол на основе альгината включает альгинат натрия в качестве носителя лекарственного средства и гинекологическое лекарственное средство, причем указанное гинекологическое лекарственное средство инкапсулировано в указанный альгинат натрия.

2. Микросферический васкулярный эмбол на основе альгината натрия, содержащий гинекологическое лекарственное средство, по п.1, отличающийся тем, что отношение массы указанного альгината натрия и указанного гинекологического лекарственного средства находится в интервале от 1:1 до 90:1.

3. Микросферический васкулярный эмбол на основе альгината натрия, содержащий гинекологическое лекарственное средство, по п.1, отличающийся тем, что указанные гинекологические лекарственные средства представляют собой даназол, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), мифепристон, гестринон или андроген.

4. Микросферический васкулярный эмбол на основе альгината натрия, содержащий гинекологическое лекарственное средство, по п.1, отличающийся тем, что указанный микрогелевый микросферический васкулярный эмбол на основе альгината натрия представляет собой частицы микрогеля или микросферы, хранящиеся в консервирующем растворе.

5. Микросферический васкулярный эмбол на основе альгината натрия, содержащий гинекологическое лекарственное средство, по п.1, отличающийся тем, что указанный микрогелевый микросферический васкулярный эмбол на основе альгината натрия представляет собой порошкообразные гранулы.

6. Микросферический васкулярный эмбол на основе альгината натрия, содержащий гинекологическое лекарственное средство, по п.4, отличающийся тем, что диаметр указанных частиц микрогеля или микросфер, хранящихся в консервирующем растворе, находится в интервале от 300 до 550 мкм, от 500 до 750 мкм или от 700 до 950 мкм соответственно.

7. Микросферический васкулярный эмбол на основе альгината натрия, содержащий гинекологическое лекарственное средство, по п.5, отличающийся тем, что диаметр указанной порошкообразной гранулы находится в интервале от 100 до 350 мкм, от 200 до 550 мкм или от 400 до 750 мкм соответственно.

8. Способ получения микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гинекологическое лекарственное средство, включающий следующие стадии:

(1) раствор гинекологического лекарственного средства получают путем растворения определенного количества гинекологического лекарственного средства;

(2) раствор альгината натрия получают путем растворения определенного количества альгината натрия;

(3) консервирующий раствор получают путем растворения хлорида кальция, хлорида бария или хлорида магния с получением раствора с концентрацией 1-10%;

(4) раствор гинекологического лекарственного средства смешивают с раствором альгината натрия, затем смесь добавляют по каплям к указанному консервирующему раствору в высоковольтном электростатическом капельном устройстве с образованием микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гинекологическое лекарственное средство.

9. Способ получения микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гинекологическое лекарственное средство, по п.8, отличающийся тем, что указанное высоковольтное электростатическое капельное устройство включает электростатическое устройство, указанное электростатическое устройство имеет положительные и отрицательные электроды, положительный электрод соединен с иглой микроинъекционного устройства, а отрицательный электрод соединен с проводом.

ми из нержавеющей стали, погруженными в консервирующий раствор, содержащий катион двухвалентного металла, а раствор смеси гинекологического лекарственного средства и альгината натрия в микроинъекционном устройстве добавляют по каплям в консервирующий раствор, содержащий катион двухвалентного металла, с образованием микросфер.

10. Способ получения микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гинекологическое лекарственное средство, по п.8 или 9, отличающийся тем, что указанную микросферу на основе альгината натрия высушивают с получением порошкообразной гранулы.

11. Применение указанного микросферического васкулярного эмбола на основе альгината натрия, содержащего гинекологическое лекарственное средство, по любому из пп.1-7, при котором проводят суперселективную эмболизацию указанным микросферическим васкулярным эмболом на основе альгината натрия, содержащим гинекологическое лекарственное средство, вены большого органа с использованием микрокатетера под контролем устройства для ангиографии.

