

1583069

На правах рукописи

Латышев Алексей Сергеевич

**РАЗРАБОТКА ЛАЗЕРНО-АКУСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
ТРАНСКУТАННОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ**

05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Автореферат

диссертация на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва — 2002 год

Работа выполнена в Московском государственном техническом университете
им. Н. Э. Баумана

Научный руководитель:

д. т. н., профессор Жаров В. П.

Научный консультант:

к. ф.-м. н., доцент Змиевской Г. Н.

Официальные оппоненты:

д. т. н. Квашнин С. Е.

к. т. н. Минаев В. П.

Ведущая организация:

ВНИИ медицинского приборостроения

Защита диссертации состоится «24» апреля 2002 г. в 14⁰⁰ часов на
заседании Д 212.141.14 при МГТУ
им. Н. Э. Баумана, 2-я Бауманская ул., д. 5.

Получить по указанному адресу.

Библиотека МГТУ им. Н. Э. Баумана.

2002 г.

158306



Спиридонов И. Н.

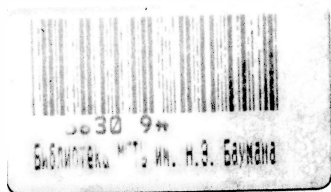
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Анализ, проведенный национальным научным фондом США, показал, что фармацевтические компании тратят на исследования и разработки больше, чем любая другая отрасль промышленности этой страны, причем в настоящее время акцент в исследовательских проектах смещается от разработки новых лекарств к созданию новых методов их чрескожного введения (Лазер-Информ, 1999). Необходимость разработки новых методов транскутанной доставки лекарств определяется тем, что известные методы не в полной мере удовлетворяют современным медицинским требованиям и задачам, в том числе по времени введения, точности воздействия и безболезненности процедуры. В частности, это относится к лечению одного из весьма распространенных заболеваний кожи – акне, которое поражает до 85% лиц в возрасте от 12 до 25 лет. Акне – это инфекционно-воспалительное заболевание сальных желез и волосяных фолликулов, залегающих в коже на глубине примерно от 0,1 до 1 мм. Клинически, они проявляются в виде множества воспалительных (папулезных) и нагноившихся (пустулезных) элементов диаметром порядка 1–5 мм, разбросанных по обширной кожной поверхности. Акне могут приводить к обезображиванию кожи и образованию на ней рубцов.

Существующая терапия акне направлена на подавление роста микробной флоры и снижение воспалительного процесса с помощью перорального приема гормонов и антибиотиков. Больные вынуждены принимать значительные дозы антибиотиков (от 200 до 500 мг в день) в течение 4–6 месяцев. Это связано с тем, что антибиотики плохо доходят до очага заболевания вследствие малого кровотока в эпидермальном слое кожи, в котором располагаются сальные железы.

Локальная терапия акне с помощью антибиотиков и гормонов оказывается эффективной, когда в один элемент акне попадает лекарство объемом 0,1–8 мм³. Лечение акне с помощью локального введения антибиотиков наталкивается на ряд трудностей, основная из которых обусловлена барьерными функциями кожи, что приводит к низкой эффективности лечения. Существующие методы чрескожного введения лекарств, такие как шприцевая инъекция, струйная инъекция, электрофорез и фонофорез имеют существенные ограничения. Шприцевые инъекции являются болезненными и достаточно протяженными во времени, что недопустимо при обкалывании многих очагов поражения на обширной кожной поверхности. Недостатком струйно-кинетических инъекторов



является то, что площадь зоны введения таких инъекторов значительно превышает размеры отдельных акне, а методика их применения еще не отработана. Использование электрофореза при лечении акне недопустимо, поскольку действие электрического тока на очаг заболевания вызывает его дополнительное раздражение и воспаление. Кроме того, введение антибиотиков и гормонов методом электрофореза требует создания буферных растворов, что существенно усложняет терапевтическую процедуру. Основным ограничением применения фонофореза при лечении множества локальных очагов воспаления являются сравнительно большие время введения лекарств в кожу и размеры ультразвукового излучателя.

В середине 70-х годов минувшего века было показано, что ультразвуковые волны могут эффективно возбуждаться в малом объеме вещества с помощью лазерных импульсов. Впоследствии данный эффект был успешно применен для ускоренной локальной доставки лекарств как с помощью шприца (V. P. Zharov, et al., 1987), так и специальной эндоскопической насадки (В. П. Жаров и др., 1988). Проведенные исследования показали, что введение лекарств под действием ультразвуковых волн, возбужденных лазерными импульсами, обладает рядом преимуществ: высокая эффективность, локальность, безболезненность, а также минимальная инвазивность. Вместе с тем, недавно установлено, что эффективность введения лекарств с помощью ультразвуковых волн растет, когда частота ультразвуковых колебаний уменьшается и приближается к верхней границе акустического диапазона (Г. В. Саврасов, 1997; В. П. Жаров и др., 2000; С. Е. Квашнин, 2001; А. В. Нестеров, 2001).

Таким образом, для разработки лазерно-акустических методов транскутанного введения лекарств (ЛАМТВЛ) и внедрения их в медицинскую практику необходимо определить взаимосвязь между параметрами лазерного излучения (длиной волны (λ), длительности импульса (τ), плотности энергии (Φ), площади воздействия (S)) глубиной введения лекарств (h) и объемом введенного лекарства ($V_{\text{лек}}$). Все вышеизложенное обуславливает актуальность исследования ЛАМТВЛ и разработку аппаратных средств для их реализации.

Цель и задачи

Целью диссертационной работы являлось разработка ЛАМТВЛ и создание соответствующей аппаратуры для лечения акне.

Основные задачи работы включали: 1) анализ существующих методов чрескожного введения лекарств; 2) теоретическое и экспериментальное исследование ЛАМТВЛ; 3) разработку принципов и схем; 4) разработку

методики проектирования аппаратуры для лазерно-акустического транскутанного введения лекарств; 5) создание макета для лазерно-акустического введения лекарств; 6) апробацию макета.

Методы исследований

Поставленные задачи решались на основе теории биотехнических систем, методов прикладной и вычислительной математики, теории взаимодействия электромагнитного излучения с веществом, теории нестационарной диффузии, а также методами акустических, гистологических, хроматографических и медико-биологических исследований с последующей обработкой полученных результатов методами математической статистики.

Научная новизна

Разработана математическая модель процесса лазерно-акустического транскутанного введения лекарств, позволяющая описать прохождение лекарства в кожу под действием импульсного лазерного излучения. В результате теоретических и экспериментальных исследований определены длина волны, длительность импульса, диапазон энергий в импульсе и диаметр пучка воздействующего лазерного излучения, а также требования к оптическим и геометрическим характеристикам специальной насадки для транскутанного введения лекарств. Разработан ЛАМТВЛ с использованием специальной насадки и установлена зависимость глубины проникновения лекарств в кожу и объема введенного лекарства от плотности энергии лазерного излучения (Φ), числа лазерных импульсов ($N_{\text{имп}}$), а также прижимного усилия (F) насадки. Разработана методика проектирования специальной насадки для аппаратуры лазерно-акустического транскутанного введения лекарств. Экспериментально установлена устойчивость действующих веществ фармацевтических препаратов: гентамицина, дексаметазона фосфата и гидрокортизона ацетата к используемому лазерному излучению. Показана *in vivo* эффективность ЛАМТВЛ при лечении гнойничковых инфекций.

Практическая значимость

Созданный макет лазерно-акустической установки апробирован в ГУ ЦНИКВИ на экспериментальных животных. Проведенные исследования позволили разработать ЛАМТВЛ для лечения папуло-пустулезных воспалительных акне легкой и средней степени тяжести. Для введения разработанных методов в практику достаточно оснастить имеющиеся в клиниках эрбиевые лазеры разработанными лазерно-акустическими насадками. Результаты работы используются в учебном процессе факультета

Биомедицинская техника МГТУ им. Н. Э. Баумана, включены в Окончательный отчет по теме «Исследование оптических характеристик точек акупунктуры», а также внедрены в научную работу Государственного учреждения Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт (ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ) и используются в научных исследованиях Военного университета радиационной, химической и биологической защиты (ВУ РХБЗ). Практическая ценность диссертационной работы подтверждена актами внедрения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Лазерно-акустические методы транскутанного введения позволяют осуществлять эффективное транскутанное введение лекарств.
2. Глубина введения лекарств пропорциональна плотности энергии лазерного излучения, числу лазерных импульсов и усилию прижатия специальной лазерно-акустической насадки.
3. Действующие вещества антибактериальных и гормональных препаратов, таких как гентамицин, дексаметазона фосфат, гидрокортизона ацетат, устойчивы к воздействию импульсного излучения эрбиевого лазера.
4. Лазерно-акустические методы транскутанного введения лекарств сокращают сроки разрешения гнойничковых инфекций кожи на 20–40% в сравнении с поверхностным нанесением указанных препаратов.

Апробация работы

Основные результаты представлены на Втором международном симпозиуме по тепло- и массопереносу в живых системах *Biotransport'98* (г. Кусадаси, Турция, 1998 г.), на Четвертой международной конференции «Новые информационные технологии в медицине и экологии» (г. Ялта-Гурзуф, Украина, 1998 г.), на Десятой международной конференции по фотоакустике и фототермическим явлениям *Photoacoustics and Photothermal Phenomena* (г. Рим, Италия, 1998 г.), на Десятой международной научно-технической конференции «Лазеры в науке, технике, медицине» (г. Сочи, Россия, 1999 г.), на Международных конференциях по биомедицинской оптике *BiOS'99*, *BiOS'2000* и *BiOS'2001* (г. Сан-Хосе, США, 1999, 2000 и 2001г.), а также представлены на научном семинаре факультета Биомедицинская техника МГТУ им. Н. Э. Баумана.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 научных статей в отечественных и зарубежных изданиях и 3 тезиса докладов.

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав и двух приложений. Основной текст диссертации изложен на 153 страницах. В приложения вошли основные технические требования к лазерно-акустической насадке и конструкторская документация для ее изготовления, а также методика статистической проверки гипотез. Список литературы содержит 157 библиографических источников. Диссертация проиллюстрирована 56 рисунками и 9 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов, сформулированы основные защищаемые положения, а также кратко по главам изложено содержание диссертации.

В первой главе приведено рассмотрение анатомического строения и диффузных свойств кожного покрова, показавший, что основным барьером на пути чрескожного введения лекарств является роговой слой (РС) кожи (толщиной ~10–20 мкм), причем проникновение лекарств в обход РС—через естественные протоки потовых и сальных желез—является чрезвычайно малоэффективным. Представлен сравнительный анализ существующих методов транскутанного введения лекарств: шприцевая инъекция, струйно-кинетическая инъекция, электрофорез, химические катализаторы, лазерная абляция РС, лазерный фотофорез, фонофорез, а также лазерно-ультразвуковое введение лекарств (см. Таблицу).

Таблица.

Сравнение некоторых методов транскутанной доставки лекарств

Метод Введения	Площадь введения, см ²	Время введения	Болезненность
Шприцевая инъекция	0,25–0,4	10–20 сек	+
Струйная инъекция	1–3	10–20 сек	±
Аппликация	10–20	10 часов	–
Химические катализаторы	1–5	6–10 часов	–
Лазерная абляция РС	0,5–1	1–2 часа	–
Электрофорез	10–15	10–15 мин	–
Фонофорез	5–10	10–20 мин	–
ЛАМТВЛ	10 ⁻¹ –10 ⁻³	10 ⁻⁴ –50 сек	–

значения определены на основе теоретических и экспериментальных исследований

Проведенный анализ литературных данных показал, что в последние годы при разработке новых методов транскутанного введения лекарств

наблюдается устойчивая тенденция к использованию лазеров, причем наиболее перспективными являются методы, основанные на использовании лазерно-ультразвуковых и лазерно-акустических волн.

Во второй главе проведен краткий анализ механизмов возбуждения акустических волн под действием импульсного лазерного излучения (стрикционный механизм, давление света, тепловой эффект). Показано, что стрикционный эффект оказывается существенным только при ультракоротких лазерных импульсах, тогда как тепловой механизм при более длинных импульсах доминирует тепловой механизм.

Построена модель лазерно-акустического транскутанного введения лекарств (для случая сильно поглощающих жидкостей: $d \gg 1/\alpha$), которая описывает проникновение лекарства в кожу под действием относительно слабого импульсного лазерного излучения ($\Phi < 10 \text{ Дж см}^{-2}$) (рис. 1).

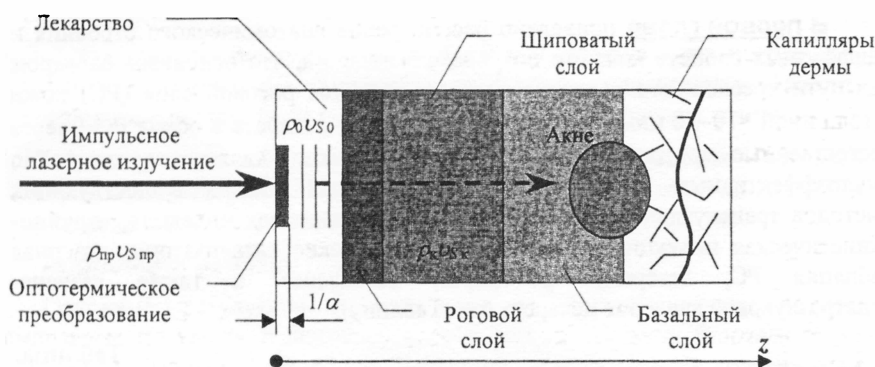


Рис. 1. Модель лазерно-акустического транскутанного введения лекарств для трехслойного эпидермиса с разными коэффициентами диффузии

Особенностью модели является наличие двух взаимосвязанных процессов: 1) возбуждение фотоакустических волн в среде и 2) диффузия лекарства в кожу под действием фотоакустических волн. Составлена система уравнений лазерно-акустического транскутанного введения лекарств:

$$\frac{\partial^2 \varphi}{\partial t^2} - \frac{v_{s0}^2}{\partial z^2} \frac{\partial^2 \varphi}{\partial z^2} = - \left(\frac{\alpha v_{s0}^2 \beta}{\rho_0 c_p \tau} \right) \Phi_0 \exp(-\alpha z) \cdot f(t), \quad (1)$$

$$\frac{\partial c(z,t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z} \left(D(z) \cdot \frac{\partial c(z,t)}{\partial z} \right) - \kappa_{\text{прох}}^v \cdot \left\{ v \cdot \frac{\partial c(z,t)}{\partial z} + c(z,t) \cdot \frac{\partial v}{\partial z} \right\}, \quad (2)$$

$$v = \text{grad } \varphi, \quad (3)$$

где $D(z)$ – коэффициент диффузии лекарства в кожу, $c(z, t)$ – концентрация лекарства, $\kappa_{\text{прох}}^v = 2 / \left(\left(1 + \rho_{\text{к}} v_{\text{ск}} \right) / \rho_0 v_{\text{с0}} \right)$ – коэффициент прохождения акустической волны из лекарства в кожу по скорости, $v_{\text{с0}}$ и $v_{\text{ск}}$ – скорости звука в лекарстве и коже, ρ_0 и $\rho_{\text{к}}$ – равновесные плотности лекарства и кожи, φ – скалярный потенциал поля скоростей в лекарстве, β – температурный коэффициент объемного расширения лекарства, c_p – удельная теплоемкость лекарства, Φ_0 – плотность энергии лазерного излучения на границе лекарства, τ – длительность лазерного импульса, $0 < f(t) \leq 1$ – безразмерная функция, описывающая зависимость плотности энергии от времени, v – колебательная скорость частиц. Данная система описывает лазерно-акустическое транскутанное введение лекарств при падении плоской световой волны ($d \gg 1/\alpha$) при сильном поглощении излучения ($\alpha v_{\text{с0}} \tau \gg 1$), где d – диаметр лазерного пучка, α – коэффициент поглощения излучения.

Исследование уравнений (1)–(3) показало, что при жестких граничных условиях: $R_{\text{ак}} = 1$ и $\partial v(z=0, t) / \partial t = 0$ (например, граница кварц–лекарство) в лекарстве создается направленный акустический поток, способствующий проникновению лекарства в кожу. Из системы уравнений (1)–(3) получено уравнение лазерно-акустического транскутанного введения лекарств при акустически жесткой границе вводимого раствора, связывающее параметры лазерного излучения (Φ , τ и $N_{\text{имп}}$) с физическими параметрами лекарства (c , β , ρ , c_p) и биофизическими параметрами кожи (D):

$$\frac{\partial c(z, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z} \left(D(z) \cdot \frac{\partial c(z, t)}{\partial z} \right) - \kappa_{\text{прох}}^v \langle v \rangle \cdot \frac{\partial c(z, t)}{\partial z}, \quad (4)$$

где угловые скобки обозначают усреднение колебательной скорости частиц:

$$\langle v \rangle = \left(\tau N_{\text{имп}} / T_{\text{возд}} \right) v_{\text{max}} = \left\langle \frac{\beta \Phi_0}{\rho_0 c_p \tau} \right\rangle, \text{ где } N_{\text{имп}} - \text{число импульсов, } T_{\text{возд}} - \text{время}$$

воздействия, а v_{max} – максимальная колебательная скорость частиц. Для его решения построена консервативная разностная схема, с помощью которой данное уравнение исследовалось при различных параметрах лазерного излучения.

Проведенное моделирование позволило определить основные параметры лазерного излучения для эффективного транскутанного введения водных растворов, на основе которых изготавливается большинство антибиотиков и гормонов. Показано, что длина волны лазерного излучения (λ) должна находиться в диапазоне 2,6–3,2 мкм, причем эффективность

введения обратно пропорциональна длительности импульса (τ) и пропорциональна плотности энергии (Φ_0). Длительность лазерного, а следовательно и акустического импульса (τ), определяется, с одной стороны, условием эффективного транскутанного введения лекарств ($\tau \geq 25$ мкс) (граница ультразвукового и акустического диапазонов), а с другой стороны, ограничена сверху условием эффективного оптотермического возбуждения звука ($\tau \leq 100$ мкс). Вместе с тем показано, что Φ_0 ограничена сверху величиной наступления перфорации поверхностного слоя лекарства (~ 10 Дж см $^{-2}$). Результаты моделирования показали, что при указанных параметрах лазерного излучения ($\tau = 100$ мкс, $T_{\text{возд}} = 50$ сек, $N_{\text{имп}} = 5$) лекарство способно преодолеть РС и пройти в подлежащие ткани (рис. 2). Глубина введения лекарства (h) пропорциональна плотности энергии лазерного излучения (Φ) и числу лазерных импульсов ($N_{\text{имп}}$), а количество введенного лекарства (Q) также зависит от площади воздействия (S).

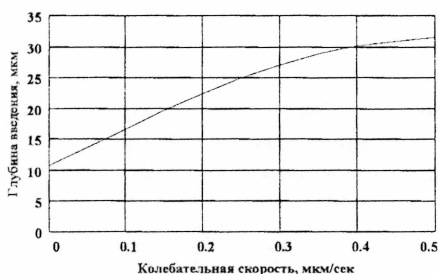


Рис. 2. Расчетная глубина проникновения лекарства в эпидермис для различных $\langle v \rangle$

Приведено теоретическое исследование лазерно-акустического транскутанного введения лекарств под действием относительно мощного лазерного излучения ($\Phi \approx 50\text{--}500$ Дж см $^{-2}$), обусловленного локальной перфорацией лекарства и кожи. Согласно предложенной гипотезе, нагрев и испарение вещества приводит к образованию в нем канала глубиной h . За время действия лазерного импульса масса вещества m нагревается, испаряется и преобразуется в парогазовую смесь. По окончании лазерного импульса парогазовая смесь в канале охлаждается, ее объем уменьшается и в канал засасывается все в пределах радиуса полусферы засасываемого объема.

С другой стороны, введение лекарства может обуславливаться процессом гидродинамического схлопывания канала в лекарственном растворе. В результате такого схлопывания образуются две противоположно

направленных волны, одна из которых направлена внутрь биологической ткани и приводит к введению лекарства в перфорированный в коже канал.

Показано, что при плотности энергии лазерного излучения $50\text{--}500 \text{ Дж см}^{-2}$ возможно бесконтактное лазерно-акустическое транскутанное введение лекарств, причем эффективное введение наблюдается при диаметре лазерного пучка (d) не более $0,4 \text{ мм}$. В этом случае глубина введения лекарства определяется глубиной канала (h), а объем введенного лекарства ($V_{\text{лск}}$) — объемом канала ($V_{\text{канала}} \approx 0,05\text{--}1 \text{ мм}^3$).

Проведенные теоретические исследования показали принципиальную возможность создания биотехнической системы для лазерно-акустического транскутанного введения лекарств применительно к лечению акне и позволили сформулировать основные технические требования к лазерному излучению: диапазон длин волн (λ)— $2,6\text{--}3,2 \text{ мкм}$, длительность импульса (τ)— $25\text{--}100 \text{ мкс}$, плотность энергии (Φ)— $1\text{--}500 \text{ Дж см}^{-2}$ (при энергии в импульсе $E_{\text{имп}} \approx 0,1\text{--}0,7 \text{ Дж}$), а площадь лазерного пучка (S)— $10^{-1}\text{--}10^{-3} \text{ см}^2$.

В третьей главе приведены результаты экспериментальных исследований, проведенных на модельных средах и экспериментальных животных. При проведении исследований использовался АИГ:Er-лазер, параметры которого соответствовали теоретическим величинам: $\lambda \approx 2,94 \text{ мкм}$, $\tau \approx 100 \text{ мкс}$, $\Phi \approx 1\text{--}500 \text{ Дж см}^{-2}$, $E_{\text{имп}} \approx 0,1\text{--}0,7 \text{ Дж}$, $d_{\text{мин}} \approx 0,2 \text{ мм}$. На основе данного лазера был собран экспериментальный стенд.

Для исследования механизмов лазерно-акустического транскутанного введения лекарств с помощью пьезодатчика и запоминающего осциллографа С9-10 производилась регистрация временных и амплитудных параметров акустических импульсов. Измерения производились при акустически свободных и жестких граничных условиях. Последние реализовывались с помощью кварцевой пластиной, имеющей высокий коэффициент пропускания (более $0,95$) в указанном диапазоне длин волн и низкий относительный акустический импеданс ($N \ll 1$). Установлено, что при покрытии раствора кварцевой пластиной амплитуда акустического сигнала увеличивалась примерно в 30 раз; она также возрастала пропорционально усилию прижатия кварцевой пластины к раствору. Применение кварцевой пластины позволило создать в растворе направленный акустический поток.

Дальнейшие исследования лазерно-акустического транскутанного введения лекарств проводились на коже поросенка и морских свинок. В качестве вводимого препарата использовался раствор бриллиантового зеленого ($M=474,6$). При плотности энергии лазерного излучения $\Phi < 10 \text{ Дж см}^{-2}$ введение осуществлялось при акустически жестких

граничных условиях, задаваемых кварцевой пластиной ($\delta_n = 1$ мм, $R_n = 10$ мм). Для фиксации пластины в пространстве она поджималась с помощью разновесовых грузиков. Усилие прижатия кварцевой пластины (F) варьировалось в диапазоне от 0 до 8 Н. После введения делались поперечные срезы образцов кожи (рис. 3).

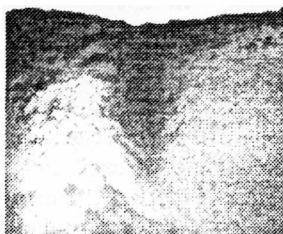


Рис. 3. Фотография среза образца кожи после лазерно-акустического транскутанного введения лекарств ($\Phi \approx 7,5$ Дж см⁻², $N_{\text{имп}} = 20$)

Установлено, что эффективность лазерно-акустического транскутанного введения лекарств пропорциональна числу лазерных импульсов ($N_{\text{имп}}$) и прижимному усилию (F) пластины (рис. 4 и 5). Также установлено, что условия справедливости расчетной модели выполнялись тем лучше, чем больше F .

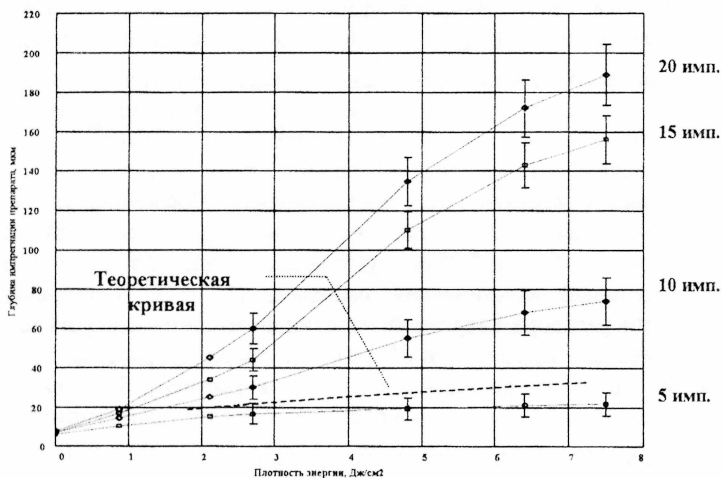


Рис. 4. Глубина проникновения лекарства в кожу при акустически жестких граничных условиях как функция Φ и $N_{\text{имп}}$ ($F = 5$ Н, $n = 32$)

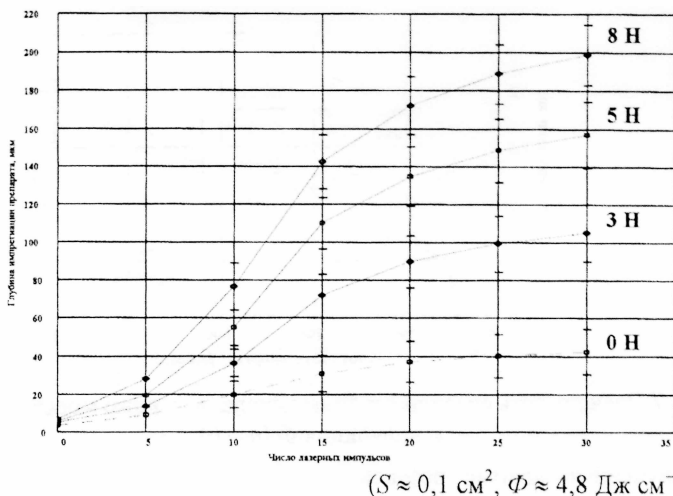


Рис. 5. Глубина проникновения лекарства в кожу при акустически жестких граничных условиях как функция $N_{имп}$ и F ($n = 32$)

Полученные результаты позволили оценить объем введенного в кожу лекарства: он составил от $\sim 0,2 \text{ мм}^3$ (при $\Phi \approx 1 \text{ Дж см}^{-2}$ и $N_{имп} = 5$) до $\sim 2 \text{ мм}^3$ (при $\Phi \approx 7,5 \text{ Дж см}^{-2}$ и $N_{имп} = 20$).

Увеличение плотности энергии лазерного излучения до 100 Дж см^{-2} и более с одновременным уменьшением зоны воздействия позволило осуществить бесконтактное лазерно-акустическое транскутанное введение лекарств под действием «вакуумно-гидродинамических» эффектов (рис. 6). После введения бралась биопсия кожи и измерялась глубина введения (рис. 7).



Рис. 6. Фотография поперечного среза образца кожи в области лазерно-акустического транскутанного введения лекарств ($\Phi \approx 320 \text{ Дж см}^{-2}$)



Рис. 7. Зависимость средней глубины канала (h) в коже морских свинок как функция Φ ($n = 6$)

Полученные данные позволили оценить объем введенного в кожу лекарства: он составил от $\sim 0,2 \text{ мм}^3$ (при $\Phi \approx 50 \text{ Дж см}^{-2}$) до $\sim 1 \text{ мм}^3$ (при $\Phi \approx 500 \text{ Дж см}^{-2}$).

Методом оптической компьютерной томографии также показано, что бесконтактное лазерно-акустическое введение лекарств является принудительным и отличается от простого втекания раствора в перфорированный канал.

Проведенные теоретические исследования позволили сформулировать задание на лазерно-акустическую установку для транскутанного введения лекарств. Для этого рассмотрена БТС транскутанного введения лекарств на основе лазерно-акустического эффекта, основным требованием к которой является возможность осуществления транскутанного введения на глубину от 0,1 до 1 мм в объеме $\sim 0,1\text{--}8 \text{ мм}^3$.

Разработанная методика проектирования лазерно-акустической установки позволила сформулировать требования к оптическим характеристикам пластины (высокий коэффициент пропускания в диапазоне длин волн 2,6–3,2 мкм (более 0,95)), определить акустические параметры пластины (низкий относительный акустический импеданс материала пластины и лекарственного раствора: $N \ll 1$) и выбрать материал пластины (плавленый кварц марки КИ 1-й категории). Данный материал устойчив по отношению к кислым растворам и разрешен для использования в изделиях медицинского назначения.

На основе проведенных теоретических и экспериментальных исследований создан макет лазерно-акустической установки (рис. 8).

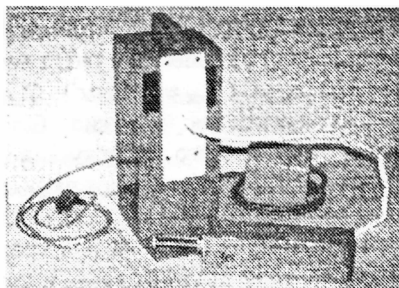


Рис. 8. Фотография макета лазерно-акустической установки

В четвертой главе описаны результаты физико-химических и медико-биологических исследований, проведенных совместно с ВУ РХБЗ МО РФ, ММА им. И. М. Сеченова и ГУ ЦНИКВИ с использованием созданного макета лазерно-акустической установки ($\lambda \approx 2,94$ мкм, $\tau \approx 100$ мкс, $\Phi \approx 1-500$ Дж см⁻², $E_{\text{юмп}} \approx 0,1-0,7$ Дж, $d_{\text{мин}} \approx 0,2$ мм). В ходе экспериментов определялась устойчивость действующего вещества лекарств к лазерному излучению, а также оценивалась медико-биологическая эффективность ЛАМТВЛ.

Для определения устойчивости лекарств использовались три лекарственных вещества: гидрокортизона ацетат ($M = 404,5$), дексаметазона фосфат ($M = 516,4$) и гентамицин ($M = 489,6$), которые были рекомендованы ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ для терапии акне. Изучение целостности действующих веществ проводилось в соответствии с требованиями фармакопейных статей и нормативной документации на данные препараты. Проведенный хроматографический анализ показал, что действующие вещества гидрокортизона ацетата, дексаметазона фосфата и гентамицина устойчивы к излучению эрбиевого лазера с уровнем значимости 0,05.

Апробация лазерно-акустической установки проводилась совместно с ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ на морских свинках при лечении гнойничковых инфекций кожи, моделирующих акне. Все морские свинки разделялись на 2 опытные и 2 контрольные группы. Первой опытной и контрольным группам культура стафилококка вводилась внутрикожно, а вторым – подкожно. По прошествии 2-х и 4-х суток, соответственно, у свинок формировался очаг воспаления (инфильтрат) диаметром 4–5 мм. Лечение проводилось с помощью смеси препаратов гентамицина и дексаметазона, которые наносились на кожу по периметру очага воспаления. В опытных группах облучение производилось лазерными импульсами, причем при внутрикожных поражениях Φ составляла примерно $7,5$ Дж см⁻² ($S \approx 0,1$ см²),

а при подкожных — порядка 300 Дж см^{-2} ($S \approx 10^{-3} \text{ см}^2$). Параметры лазерного облучения определялись глубиной залегания очага воспаления и требуемым объемом введенного лекарства ($V_{\text{лж}} \approx 5\text{--}6 \text{ мм}^3$). В контрольных группах лекарственный препарат наносился на кожу без облучения лазером. Эффективность лазерно-акустического транскутанного введения лекарств оценивалась по клинической картине и срокам разрешения воспалительного процесса. Установлено, что ЛАМТВЛ позволили сократить сроки разрешения инфильтрата примерно на 20–40% с уровнем значимости 0,05. Так, например, сроки ликвидации внутрикожных и подкожных поражений в контрольных группах составили примерно 7 и 12 суток, а в опытных — соответственно 4 и 9,5 суток.

Достоинствами разработанных ЛАМТВЛ являются малое время введения (в пределах стремящееся к 10^{-4} сек), локальность воздействия (зона воздействия сходится к $10^{-3}\text{--}0,1 \text{ см}^2$), сниженный болевой эффект (связанный с кратковременностью лазерного импульса и малой зоной воздействия), а также минимальная инвазивность (обусловленная воздействием только на самые верхние слои эпидермиса). Следует также отметить, что в настоящее время многие дерматологические клиники и косметологические центры уже оснащены эрбиевыми лазерами, параметры которых совпадают с используемыми в настоящей работе. Поэтому для введения ЛАМТВЛ в медицинскую практику, достаточно оснастить имеющиеся в клиниках лазерные системы разработанными насадками.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ:

1. Сравнительный анализ существующих методов транскутанного введения лекарств показал, что с точки зрения скорости, локальности и безболезненности наиболее перспективными являются ЛАМТВЛ.

2. Разработанная математическая модель лазерно-акустического транскутанного введения лекарств позволила определить комплекс параметров лазерного излучения для лазерно-акустического транскутанного введения водных растворов лекарств, а именно: диапазон длин волн (λ)—2,6–3,2 мкм, длительность лазерного импульса (τ)—25–100 мкс, диапазон плотностей энергии (Φ)— $1\text{--}10^3 \text{ Дж см}^{-2}$ и площадь зоны воздействия (S)— $0,1\text{--}10^{-3} \text{ см}^2$ (соответственно).

3. Эффективность лазерно-акустического транскутанного введения лекарств при акустически жесткой границе вводимого лекарства пропорциональна плотности энергии лазерного излучения (Φ), числу лазерных импульсов ($N_{\text{имп}}$), а также прижимному усилию (F) кварцевой пластины с высоким коэффициентом пропускания излучения (более 0,95) и

низким относительным акустическим импедансом для водных растворов ($N \ll 1$).

4. Впервые показано, что относительно мощное лазерное излучение ($\lambda \approx 2,94$ мкм, $\tau \approx 100$ мкс, $\Phi \approx 10^2 - 10^3$ Дж см⁻² и $S \approx 10^{-3}$ см²) позволяет осуществлять бесконтактное лазерно-акустическое транскутанное введение водных растворов лекарств под действием обнаруженного «вакуумно-гидродинамического» эффекта.

5. Разработанная методика хроматографической оценки воздействия импульсного лазерного излучения на лекарства показала, что действующие вещества таких антибактериальных и гормональных препаратов как гентамицин, гидрокортизона ацетат и дексаметазона фосфат устойчивы к воздействию используемого лазерного излучения.

6. Впервые установлено, что ЛАМТВЛ, реализованные с помощью созданного макета лазерно-акустической установки, сокращают срок разрешения гнойничковых инфекций на 20–40% в сравнении с поверхностным нанесением лекарственных препаратов.

7. Предложенные принципы построения ЛАМТВЛ являются универсальными и могут быть использованы при решении других медицинских задач, требующих введения растворов биохимических препаратов на маевой, масляной, гелевой основах (например, для проведения аллергических тестов, вакцинаций и т. д.).

По теме диссертации опубликованы следующие работы:

1. Жаров В. П., Латышев А. С. Лазерные методы транскутанного введения лекарств // В сб.: Новые информационные технологии в медицине и экологии. – М., 1998. – С. 177–182.

2. Жаров В. П., Латышев А. С. Лазерные методы транскутанного введения растворов лекарств // Лазерная медицина. – 1998. – Т. 2, вып. 1. – С. 8–16.

3. Zharov V. P., Latyshev A. S. Laser ultrasonic transport of drugs in living tissues // Annals of the New York Academy of Sciences. – Vol. 858. – 1998. – P. 66–74.

4. Zharov V. P., Latyshev A. S. Laser-acoustic transcutaneous drug delivery: A new trend in administration of drugs // Proceedings of The Tenth International Conference on Photoacoustic and Photothermal Phenomena. – Rome (Italy), 1998. – P. 624–626.

5. Жаров В. П., Латышев А. С. Лазерные комбинированные биомедицинские технологии // Лазер-Информ: Информационный бюллетень

Лазерной ассоциации. Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний. Приложение. – 1998. – Вып. 2. – С. 9–22.

6. Zharov V. P., Latyshev A. S. Laser-ultrasonic technologies for medicine // Proceedings of SPIE. – 1999. – Vol. 3590. – P. 66–77.

7. Жаров В. П., Латышев А. С. Лазерно-ультразвуковые технологии в медицине // Лазерная медицина. – 1999. – Т. 3, вып. 1. – С. 4–12.

8. Zharov V. P., Latyshev A. S. Laser combined biomedical technologies from Russia // Journal of Laser Applications. – 1999. – Vol. 11, No. 2. – P. 80–90.

9. Zharov V. P., Latyshev A. S., Leviev D. O. Photomedicine with laser drug delivery technologies. // Proceedings of SPIE. – 1999. – Vol. 3829. – P. 141–154.

10. Жаров В. П., Латышев А. С. Лазерные бесконтактные методы введения лекарств: Математическое и экспериментальное обоснование // Биомедицинская радиоэлектроника. – 1999. – No. 6. – С. 16–25.

11. Регистрация лекарственных препаратов методом микрокапиллярного электрофореза с фотоакустическим и эмиссионно-люминесцентным детектированием при лазерном транскутанном введении лекарств / А. Н. Житов, В. П. Жаров, Д. В. Власов и др. // Лазеры в науке, технике, медицине. – М., 1999. – С. 122–124.

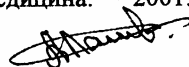
12. Zharov V. P., Latyshev A. S. Role of photoacoustic effects occurring at laser perforation of skin and laser transcutaneous drug delivery // Proceedings of SPIE. – 2000. – Vol. 3916. – P. 198–209.

13. Жаров В. П., Латышев А. С. Устройство для лазерной фотоакустической импрегнации жидких лекарственных препаратов // Лазеры в науке, технике, медицине. – М., 2000. – С. 217–218.

14. Laser hybrid and phototherapeutic technologies for oncology / V. P. Zharov, Yu. A. Menyaev, K. I. Kalinin et al. // Proceedings of SPIE. – 2000. – Vol. 4059. – P. 192–204.

15. Laser-irradiated drug preparations' chromatographic analysis and Er:YAG laser injection of antibiotics to treat staphylococcal lesions of skin / V. P. Zharov, A. S. Latyshev, A. I. Kovsh et al. // Proceedings of SPIE. – 2001. – Vol. 4244. – P. 121–132.

16. Эффективность применения лазерной инъекции антибиотиков при лечении стафилококковых поражений кожи морских свинок / В. П. Жаров, А. С. Латышев, С. А. Разумова и др. // Лазерная медицина. – 2001. – Т. 5, вып. 1. – С. 31–34.



Заказ № 21

20/03/2002 г.

Тираж 100 экз.

ООО «НАКРА ПРИНТ»

www.nakra.ru

лиц. ИД №04016 от 12.02.2001

Балаклавский пр-т, 20-2-93

т. 318-40-68

ИНН 7727185283