



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0033513

(51)⁷ A61K 31/728; A61K 33/30

(13) B

(21) 1-2012-01591

(22) 18/11/2010

(86) PCT/HU2010/000125 18/11/2010

(87) WO2011/061554 26/05/2011

(30) P09 00717 18/11/2009 HU

(45) 25/10/2022 415

(43) 27/08/2012 293A

(73) RICHTER GEDEON NYRT. (HU)

Gyömrői út 19-21, H-1103 Budapest, Hungary

(72) Lovász, Sándor (HU); FURKA, Beáta (HU); Székely, Ákosné (HU); FORRAI, Gáborné (HU); Rodenné Juhász, Maria (HU); Sényi, Lajos (HU).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) KIT BAO GỒM DƯỢC PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN BÀNG QUANG

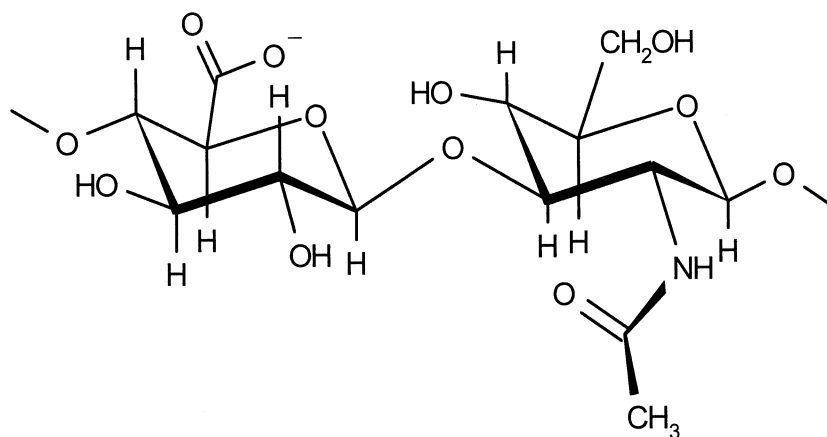
(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm có hoạt tính chống rối loạn trong hệ tiết niệu-sinh dục của động vật có vú chứa hoạt chất là phức hợp kẽm-hyaluronan và chất mang và/hoặc chất phụ gia dược dụng. Dược phẩm này được sử dụng để điều trị và ngăn ngừa các bệnh liên quan đến các bất thường và thiếu hụt lớp glucosaminoglycan (GAG) trong hệ tiết niệu-sinh dục ở động vật có vú. Kit bao gồm dung dịch kẽm hyaluronat, ống thông để đưa dược phẩm vào trong bàng quang và tùy ý bóng để làm giãn bàng quang cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm có hoạt tính chống rối loạn trong hệ tiết niệu-sinh dục của động vật có vú chứa hoạt chất là phức hợp kẽm-hyaluronan và chất mang và/hoặc chất phụ gia dược dụng. Dược phẩm này được sử dụng để điều trị và ngăn ngừa các bệnh liên quan đến các bất thường và thiếu hụt lớp glucosaminoglycan (GAG) trong hệ tiết niệu-sinh dục ở động vật có vú. Kit bao gồm dung dịch kẽm hyaluronat, ống thông để đưa dược phẩm vào trong bàng quang và tùy ý bóng để làm giãn bàng quang cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hyaluronan (HA) là polyme đồng nhất thuộc nhóm glucosaminoglycan được cấu thành từ các đơn vị lặp lại là disacarit của axit N-axetylglucosamin-glucuronic có công thức (I).



(I)

Trong HA, các monosacarit được liên kết theo kiểu $\beta(1\rightarrow3)$, còn các đơn vị disacarit được liên kết theo kiểu $\beta(1\rightarrow4)$, do đó tạo ra polysacarit mạch thẳng với các liên kết theo kiểu $\beta(1\rightarrow3)$ và theo kiểu $\beta(1\rightarrow4)$ xen kẽ.

Ở sinh vật sống, HA có mặt dưới dạng muối với cation, thường là natri, và trọng lượng phân tử của nó có thể nằm trong khoảng từ 10-20 kDa đến vài nghìn kDa. Sự có mặt của nhóm carboxyl trong gốc axit glucuronic của HA và các nhóm carbonyl và amino trong nhóm N-axetyl của glucosamin, cũng như sự có mặt của các nhóm hydroxyl tạo thuận lợi cho việc tạo ra một số cầu hydro. Do các liên kết hydro nội phân tử và các cầu hydro được tạo ra nhờ

tương tác giữa HA và nước có mặt trong hệ sinh học, HA có cấu trúc ba chiều phức tạp (C. L. Hew et al., Eur. J. Biochem. 203, 33-42. (1992); Q. Liu et al. J. Am. Chem. Soc 118, 12276-12286. (1996)). Do khả năng gắn kết đặc biệt với nước này, nên ngay cả dung dịch nước HA tương đối loãng cũng có độ nhớt cao. Trong dung dịch nước, các đặc tính lưu biến của nó phụ thuộc nhiều vào kích thước của phân tử; ví dụ, trong dung dịch nước 1%, HA có kích thước phân tử 1000 kDa có độ nhớt 3000 mPa, còn HA có kích thước phân tử 4000 kDa có độ nhớt 400000 mPa ở nồng độ tương tự (H. B. Wik và O. Wik: Rheology of Hialuronan, The Chemistry, Biology and Medical Applications of Hialuronan and its Derivatives (ed. T. C. Laurent) trang 25-32. Portland Press, London, (1998)). Do đó, hai đặc điểm vật lý quan trọng nhất của HA là độ nhớt và kích thước phân tử của nó.

Là thành phần chủ yếu của chất nền ngoại bào, HA có mặt trong tất cả các phần cơ thể. Một số cơ quan và mô (mô liên kết, da, hoạt dịch, dịch thủy tinh, và thành mạch máu) chứa HA với lượng lớn. Từ lâu đã cho rằng vai trò sinh học của HA có nguồn gốc từ các đặc tính vật lý. Ví dụ, nó có thể tạo ra tác dụng bảo vệ cơ học cho khớp nhờ bản chất lưu biến của nó. Do khả năng gắn kết đặc biệt với nước, HA có thể kiểm soát mức cân bằng nước nhờ áp suất thẩm thấu của nó và bằng cách tạo tính kháng dòng chảy. HA cũng đóng vai trò quan trọng trong việc làm đầy gian bào và bảo vệ các tế bào khỏi các tác động vật lý khác nhau. Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng tương tác giữa HA và một số đại phân tử có mặt trong cơ thể có thể có liên quan với một số quá trình sinh lý học. Ví dụ về các đại phân tử này là các proteoglycan (aggrecan, versican, brevican, v.v.) được định vị trong chất nền ngoại bào và có nhiệm vụ chính là chiếm giữ không gian giữa các tế bào và tạo thuận lợi cho việc vận chuyển nguyên liệu. Các đại phân tử tham gia vào tương tác với HA có thể là protein xuyên màng nội bào (CD44, RHAMM), cũng như các protein thụ thể có mặt trong tế bào chất (C1q, P-32, TSG-6, v.v.). Nhờ các protein nêu trên, HA đóng vai trò quan trọng trong một số quá trình kiểm soát diễn ra ở mức tế bào hoặc cơ thể.

Kích thước phân tử và nồng độ HA trong dung dịch nước - giống như trường hợp các đặc tính vật lý - ảnh hưởng đáng kể đến tác dụng sinh học của nó. Do đó, tùy thuộc vào kích thước phân tử, HA có thể có tác dụng dương tính hoặc âm tính trên cùng một quá trình tế bào. Cũng quan sát thấy sự thay đổi tác dụng tương tự khi nồng độ HA trong dung dịch thay đổi. Tác dụng tối ưu mong muốn có thể hy vọng đạt được khi cả hai thông số đồng thời được xem xét (E. A. Balázs, The Chemistry, Biology and Medical Applications of Hialuronan and its Derivatives (ed. T. C. Laurent) trang 185-204. Portland Press, London (1998)).

Do HA tham gia vào các quá trình sinh lý học nêu trên, nó có thể được sử dụng thành công trong một số lĩnh vực trị liệu (làm liền vết thương, điều trị chứng viêm mạn tính, phẫu thuật mắt).

Phạm vi áp dụng HA trong trị liệu ở người - ngoài phạm vi nêu trên - có thể được mở rộng bằng cách biến đổi cấu trúc hóa học. Về vấn đề này, hiện có hai xu hướng chủ yếu. Theo một trong hai xu hướng này, liên kết ngang được tạo ra giữa hai vị trí xa nhau của phân tử HA bằng cách sử dụng hợp chất béo (thường là dihydrazit) để tạo ra hydrogel. Liên kết ngang này làm tăng độ nhớt đàn hồi của HA cải biến hóa học, dẫn đến tăng tính kháng với các tác dụng phân hủy xảy ra trong cơ thể. Nó sẽ có lợi cho các bệnh nhân bị bệnh viêm khớp dạng thấp được điều trị trong việc lấy lại hoạt dịch hoặc cho các bệnh nhân bị dính hậu phẫu. Theo một phương thức quan trọng khác, các hoạt chất khó hấp thu hoặc cần được chuyển chính xác đến vị trí tác dụng được gắn kết hóa học với HA (ví dụ, taxol, pilocarpin, insulin). Trong các trường hợp này, HA lần lượt làm cải thiện mức hấp thu của các hoạt chất được gắn với HA và trợ giúp việc đưa hoạt chất này chính xác đến vị trí đích.

Các phức hợp của HA được tạo ra với kẽm và coban được mô tả trong EP 413016 (Burger và các đồng tác giả, 1989), và trong hai chất này thì phức hợp kẽm-HA được sử dụng làm hoạt chất trong chế phẩm để điều trị vết thương. Các nghiên cứu khác về hoạt chất này cho thấy rằng do sự có mặt của kẽm nên có thể mở rộng mục đích trị liệu, vì phức hợp kẽm có tác dụng mới hoặc thể hiện nhiều tác dụng hơn so với muối natri-HA (J. Illés et al., Acta Pharm. Hung. 72, 15-24 (2002)). Ngoài các tác dụng khác, các tác dụng này là hoạt tính chống oxy hóa của kẽm-HA tăng (Gy. T. Balogh et al., Arch. Biochem. Biophys. 410, 76-82. (2003)); tác dụng ức chế trên enzym phá hủy mô (chất nền metalloproteinaza, đặc biệt là MMP-9) được tạo ra với lượng tăng dần bởi các tế bào xâm lấn, trong khi muối natri-HA không thể hiện tác dụng thứ hai (WO 00/53194, Illés et al. 1999). Tác dụng bảo vệ dạ dày (điều trị loét đường tiêu hóa) của kẽm-HA được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế WO 98/48815, tác dụng kháng khuẩn của hoạt chất kẽm-HA được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 98/10773.

Lớp glycosaminoglycan (GAG) chứa một lượng lớn axit hyaluronic nằm ở mặt bên trong của bàng quang. Lớp GAG nhớt cao, ưa nước cao này bảo vệ biểu mô bàng quang chống lại các chất kích thích trong nước tiểu gồm có, nhưng không giới hạn ở, các vi sinh vật, mầm bệnh, vi tinh thể, protein, canxi, ure và các chất sinh ung thư.

Khi lớp GAG bị tổn thương, biểu mô bàng quang trở nên dễ thấm các chất kích thích trong nước tiểu. Điều này gây đau tức thì và đây cũng là điểm bắt đầu của quá trình phá hủy. Sự phá

hủy hàng rào bảo vệ này làm tăng nguy cơ phát triển các bệnh nhiễm trùng và các khuyết tật khối u. Sự biến dạng của lớp GAG có thể được xác định bằng sinh thiết.

Các bệnh sau có liên quan đến tổn thương của lớp GAG:

- Bệnh viêm bàng quang kẽ
- Viêm bàng quang do vi khuẩn và không do vi khuẩn tái diễn mạn tính
- Viêm bàng quang do chiếu xạ và viêm bàng quang do hóa chất

Bệnh viêm bàng quang kẽ là tình trạng dẫn đến sự khó chịu hoặc đau tái diễn ở bàng quang và vùng chậu xung quanh. Các triệu chứng này cũng gồm cảm giác muốn đi tiểu gấp và tăng tần suất đi tiểu. Tại thời điểm này, vi khuẩn không được xác định.

Các cá thể bị bệnh viêm bàng quang kẽ có thể bị mất khả năng hoạt động đáng kể, và các cá thể bị bệnh viêm bàng quang kẽ tái diễn có thể cần được đại phẫu để phục hồi chức năng. Mặc dù nguyên nhân của bệnh viêm bàng quang kẽ vẫn chưa được biết rõ, nhưng có ý kiến cho rằng các thiếu sót ở lớp GAG có thể là yếu tố cơ bản. Do các triệu chứng là tương tự với triệu chứng của các rối loạn khác của hệ tiết niệu, nên việc chẩn đoán bệnh viêm bàng quang kẽ là rất khó và trong hầu hết các trường hợp cần một khoảng thời gian dài (5-8 năm).

Viêm bàng quang do chiếu xạ và viêm bàng quang do hóa chất có thể xuất hiện sau chiếu xạ và hóa trị liệu khối u ở các cơ quan trong khung chậu (tuyến tiền liệt, bàng quang, tử cung, buồng trứng, âm đạo, ruột kết, trực tràng). Một trong các tác dụng chủ yếu của xạ trị là phá hủy biểu mô bàng quang. Thời gian mắc bệnh thường là từ 3 đến 6 tháng, nhưng có thể là 24 tháng hoặc lâu hơn. Trong hầu hết các trường hợp trầm trọng, các triệu chứng làm thay đổi lối sống có thể xuất hiện. Khi không được trị liệu đầy đủ, chứng viêm trong bàng quang có thể trở nên trầm trọng hơn và các triệu chứng có thể xấu hơn.

Viêm bàng quang tái diễn do vi khuẩn được xác định là tình trạng nhiễm khuẩn tiết niệu đáng kể tái diễn, khi không có bệnh ở đường tiết niệu trên. “Tái diễn” thường có nghĩa là có hơn ba lần viêm bàng quang do vi khuẩn xác định được trong một năm. Viêm bàng quang cấp do vi khuẩn là bệnh nhiễm trùng rất phổ biến ở phụ nữ có sinh hoạt tình dục. Từ 30% đến 50% phụ nữ đã từng bị bệnh trong cuộc đời họ và trong số đó có từ 25% đến 40% bị tái phát. Việc điều trị phổ biến là trị liệu lâu dài bằng thuốc kháng sinh. Trong trường hợp hội chứng niệu đạo, không tìm thấy vi khuẩn trong nước tiểu. Trong cả hai trường hợp, có thể là do sự phá hủy của lớp GAG.

Gần đây, natri hyaluronat được sử dụng trong điều trị các bệnh của hệ tiết niệu-sinh dục, đặc biệt là trong điều trị bệnh viêm bàng quang kẽ và viêm bàng quang do chiếu xạ, nó được đưa vào trong bàng quang bằng cách sử dụng ống thông niệu đạo (Binoche WO 96/25168 và WO 00/24387). WO 96/25168 mô tả việc sử dụng natri hyaluronat trong điều trị

bệnh viêm bàng quang kẽ. Hiệu lực của dung dịch natri hyaluronat được đưa vào trong bàng quang được chứng minh bằng các thử nghiệm lâm sàng. Các tiêu chuẩn đánh giá kết quả của nghiên cứu này là mức độ cải thiện các triệu chứng dựa trên mức giảm chứng đau và tiểu gấp. Bệnh nhân được cho dùng natri hyaluronat bằng cách truyền qua đường trong bàng quang một lần mỗi tuần trong 4 tuần, tiếp theo duy trì việc truyền một lần mỗi 4 tuần trong khoảng thời gian 20 tuần. Mỗi lần, bệnh nhân được truyền 50 ml dung dịch natri hyaluronat 0,08% qua đường trong bàng quang. Chế phẩm HA được truyền vào bàng quang bằng cách sử dụng ống thông niệu đạo. Sau đó, bệnh nhân tiếp tục được truyền dung dịch HA trong ít nhất 30 phút. 14 bệnh nhân được giám sát. Cuối nghiên cứu, 5 trong số họ báo cáo là có cải thiện đáng kể về các triệu chứng. Những bệnh nhân khác không thấy hoặc chỉ có cải thiện ít.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến được phẩm có hoạt tính chống rối loạn trong hệ tiết niệu-sinh dục của động vật có vú chứa hoạt chất là phức hợp kẽm-hyaluronan và chất mang và/hoặc chất phụ gia được dùng. Quy trình bào chế được phẩm này cũng như việc sử dụng chúng để điều trị và ngăn ngừa các bệnh liên quan đến các bất thường và thiếu hụt lớp glucosaminoglycan (GAG) trong hệ tiết niệu-sinh dục ở động vật có vú cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: mô tả thiết bị có ống thông gắn bóng thích hợp để đưa hoạt chất vào dưới áp suất

Fig. 2: thể hiện điểm trên thang đau trực quan tương tự và lượng nước tiểu trung bình hằng ngày của bệnh nhân thứ nhất (Ví dụ 5) dưới dạng hàm số theo thời gian

Fig. 3: thể hiện điểm trên thang đau trực quan tương tự và lượng nước tiểu trung bình hằng ngày của bệnh nhân thứ hai (Ví dụ 5) dưới dạng hàm số theo thời gian

Fig. 4: là ống thông gắn bóng được dùng làm giãn bàng quang

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Sáng chế mô tả việc sử dụng phức hợp kẽm hyaluronat để bào chế thuốc điều trị và ngăn ngừa các bệnh liên quan đến các bất thường và thiếu hụt lớp glucosaminoglycan (GAG) của hệ tiết niệu-sinh dục ở động vật có vú.

Các tác giả sáng chế thấy rằng việc sử dụng kẽm hyaluronat để trị liệu trong bàng quang không chỉ tái tạo lớp GAG mà còn làm cải thiện các lớp sâu hơn của biểu mô bàng quang.

Theo các nghiên cứu, các tác giả sáng chế đã thấy rằng trước khi sử dụng kềm hyaluronat, việc điều trị tình trạng nhiễm khuẩn là không cần thiết. Dấu hiệu của sự tái tạo lớp GAG có thể quan sát thấy trên các mẫu sinh thiết mặc dù tình trạng nhiễm khuẩn chưa được điều trị.

Các quan sát nêu trên là bất ngờ do trước khi trị liệu bằng natri hyaluronat thì việc điều trị nhiễm khuẩn là cần thiết vì độc tố và các chất chuyển hóa có hại của vi khuẩn trong nước tiểu có thể ức chế quá trình tái tạo. Việc trị liệu kết hợp dung dịch kềm hyaluronat và thuốc kháng sinh có thể có tác dụng hiệp đồng, nó có thể làm giảm thời gian trị liệu và có thể kéo dài thời gian thuyên giảm.

Theo một phương án mong muốn của sáng chế, dung dịch kềm hyaluronat được đưa vào trong bàng quang.

Theo một phương án mong muốn khác, việc đưa dung dịch kềm hyaluronat vào trong bàng quang được kết hợp với việc làm giãn bàng quang bằng bóng, đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân bị bệnh viêm bàng quang kẽ. Dung dịch kềm hyaluronat được đưa vào bàng quang qua ống thông, sau đó tiến hành làm giãn bàng quang bằng hydro nhờ bóng.

Các triệu chứng của bệnh viêm bàng quang kẽ gồm có giảm sức chứa của bàng quang. Khi bệnh phát triển, mức độ đàn hồi của thành bàng quang trở nên kém hơn. Làm giãn bàng quang bằng hydro là phương pháp phổ biến trong khoa tiết niệu. Phương pháp theo sáng chế gồm có dùng dung dịch kềm hyaluronat kết hợp với làm giãn bàng quang. Dung dịch kềm hyaluronat trong bàng quang chịu áp suất sau khi bóng được bơm căng. Dung dịch này nằm giữa thành bàng quang và bóng. Áp suất trong bàng quang ức chế nước tiểu tạo ra đi vào bàng quang, và vì vậy nồng độ dung dịch không giảm. Các ưu điểm khác của phương pháp này là bề mặt của thành bàng quang mở rộng, niêm mạc trở nên mỏng hơn và hoạt chất có thể khuếch tán vào các lớp sâu hơn của niêm mạc. Trong suốt quá trình điều trị, ống thông được gắn vào thành bàng quang và sau khi rút hết nước tiểu còn lại, đưa dung dịch hoạt chất vào bàng quang thông qua ống thông này. Sau đó, tháo bỏ ống thông và đưa bóng vào bàng quang để làm giãn bàng quang. Bơm căng bóng giúp cho dung dịch hoạt chất phân tán đều lên thành bàng quang.

Ống thông gắn bóng theo sáng chế được dùng làm giãn bàng quang, có thể bao gồm ống thông bằng chất dẻo và bóng mỏng, hình cầu (khi được bơm căng) tốt hơn là dài 5 cm ở đầu ống thông.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là ở dạng dung dịch và nồng độ kềm hyaluronat nằm trong khoảng 0,01-5 mg/ml. Dung dịch kềm hyaluronat có thể được bào chế theo một số cách.

Dung dịch này có thể được bào chế bằng cách hòa tan kẽm hyaluronat dạng rắn trong nước vô trùng. Các chất khác (chất đẳng trương, chất bảo quản) cũng có thể được bổ sung vào dung dịch này.

Dung dịch này cũng có thể được bào chế tại chỗ từ dung dịch nước natri hyaluronat.

Khi hợp chất kẽm thích hợp được bổ sung vào dung dịch nước natri hyaluronat, các ion kẽm chiếm chỗ các ion natri và tạo ra dung dịch kẽm hyaluronat. Các chất nêu trên cũng có thể được bổ sung vào dung dịch này.

Dược phẩm theo sáng chế chứa hoạt chất là phức hợp kẽm hyaluronat trong chất mang lỏng thích hợp, ví dụ, trong dung môi dạng nước vô trùng. Dược phẩm này cũng có thể chứa các chất đẳng trương tan trong nước như natri clorua hoặc sorbit, và các chất khác, ví dụ, chất bảo quản như natri bisulfit, natri bisulfat, natri thiosulfat, kali sorbat, metylparaben, rượu polyvinyl, rượu phenyl etylic và chất đệm như natri cacbonat, natri borat, natri phosphat, natri axetat, natri bicarbonat.

Nồng độ của các chất không có hoạt tính nêu trên trong dung dịch có thể thay đổi trong khoảng từ 0,001 đến 5 phần trăm khối lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau chỉ là minh họa cho sáng chế này và không được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ do nhiều biến đổi và tương đương được bao gồm trong sáng chế này sẽ là hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực qua việc đọc bản mô tả này.

Ví dụ 1

Sau khi cân 0,20 mg natri hyaluronat (Reag. Ph. Eur.) vào bình thót cổ dung tích 100 ml, bổ sung 5,0 ml dung dịch kẽm clorua có nồng độ 0,10 mol/lit được điều chế với nước cất hai lần (nước để tiêm, không chứa chất gây sốt, vô trùng), sau đó làm đầy đến thể tích 50 ml bằng nước cất hai lần. Sau đó, bổ sung 23,5 ml dung dịch sorbitol có nồng độ 1,00 mol/lit. (Dung dịch này được điều chế bằng nước cất hai lần.) Sau đó, làm đầy đến thể tích 100 ml bằng nước cất hai lần. Cuối cùng, lọc dung dịch này qua màng lọc.

Các nghiên cứu trên mô hình động vật

Hai chuỗi thử nghiệm được thiết kế để đánh giá hiệu lực của dung dịch kẽm hyaluronat trong việc tái tạo thành bàng quang. Trong chuỗi thử nhất, quá trình bệnh lý thử nghiệm được dùng làm mô hình biến đổi phát triển ở thành bàng quang trong bệnh viêm bàng quang kẽ. Trong chuỗi thử nghiệm thứ hai, quá trình viêm cấp tính của bàng quang được dùng làm mô hình.

Ví dụ 2

Mô hình bệnh viêm bàng quang kẽ

Thử nghiệm này được thực hiện trên 20 con chuột bạch cái. Quá trình bệnh lý thử nghiệm tương tự như quá trình bệnh lý xảy ra ở thành bàng quang trong bệnh viêm bàng quang kẽ được dùng làm mô hình. Gây tổn thương bằng đông lạnh ở bàng quang. Đưa nút gạc được thấm nitor lỏng vào bàng quang và giữ trong 20 giây để gây ra bệnh viêm bàng quang kẽ. Sau đó, các con chuột được chia thành ba nhóm.

- Nhóm 1: chuột được điều trị chỉ một lần sau 48 giờ sau khi gây tổn thương bằng đông lạnh, 1 ml dung dịch kẽm hyaluronat (theo ví dụ 1) được đưa vào bàng quang và giữ trong 30 phút.
- Nhóm 2: các con chuột được điều trị giống như chuột trong nhóm thứ nhất, nhưng ba lần (vào 3 ngày liên tiếp)
- Nhóm 3: 3 con chuột đối chứng không được điều trị sau khi gây tổn thương bằng đông lạnh

Sau đó, làm chết chuột bằng cách cho dùng quá liều natri thiopental và cắt lấy bàng quang. Để nghiên cứu mô học, các mẫu được cố định trong dung dịch formalin được đậm 10% và được xử lý bằng các kỹ thuật chuẩn. Nhuộm các mẫu bằng xanh toluidin. Xanh toluidin có thể nhuộm màu các lỗ niêm mạc bị tổn thương, sự biến màu phụ thuộc vào mức độ tổn thương mô. Nghiên cứu mô học trên chuột đối chứng cho thấy có loét niêm mạc, thâm nhiễm limphô bào với bạch cầu nhân đa hình trong vùng quanh ổ loét, và giãn mạch rõ rệt ở các mạch máu vi tuần hoàn. Các mẫu được nhuộm bằng xanh toluidin cho thấy có sự biến màu ở mô liên kết. Các nghiên cứu dùng kính hiển vi điện tử cho thấy có sự tổn thương các sợi collagen cùng với mất cấu trúc dạng bó. Các thay đổi hình thái học trên tương ứng với ảnh của bệnh viêm bàng quang kẽ.

Theo các nghiên cứu mô học của chuột được điều trị, các thay đổi có lợi rõ rệt nhất được tạo ra trong mô liên kết. Các thay đổi này là đáng kể sau khi điều trị một lần bằng dung dịch kẽm hyaluronat. Việc dùng dung dịch kẽm hyaluronat ba lần còn tạo ra nhiều thay đổi hơn trong mô liên kết.

Trong trường hợp chuột được điều trị một lần, các phát hiện bằng kính hiển vi điện tử cho thấy có sự ổn định của các sợi collagen và hồi phục một phần cấu trúc dạng bó của chúng. Sau quá trình điều trị ba lần, sự ổn định của các sợi collagen là đáng kể hơn và cấu trúc dạng bó của chúng hồi phục hoàn toàn.

Ví dụ 3

Mô hình viêm bàng quang cấp tính do vi khuẩn

Thử nghiệm này được thực hiện trên 16 con chuột bạch cái. Chứng viêm bàng quang cấp tính được gây ra bằng cách tiêm (dưới áp suất) 1,0 ml dịch nuôi cấy E. Coli (10^6 CFU/ml).

Sau đó, các con chuột được chia thành ba nhóm:

- Nhóm 1: chuột được điều trị chỉ một lần sau 48 giờ sau khi tiêm E. coli, 1 ml dung dịch kẽm hyaluronat (theo ví dụ 1) được đưa vào bàng quang và giữ trong 30 phút.
- Nhóm 2: các con chuột được điều trị giống như chuột trong nhóm thứ nhất, nhưng ba lần (vào 3 ngày liên tiếp)
- Nhóm 3: 3 con chuột đối chứng không được điều trị sau khi gây tổn thương bằng đông lạnh

Sau đó, làm chết chuột bằng cách cho dùng quá liều natri thiopental và cắt lấy bàng quang. Để nghiên cứu mô học, các mẫu được cố định trong dung dịch formalin được đậm 10% và được xử lý bằng các kỹ thuật chuẩn. Nhuộm các mẫu bằng xanh toluidin.

Nghiên cứu mô học trên chuột đối chứng cho thấy các thay đổi sau:

- Thâm nhiễm rõ rệt ở tất cả các lớp của thành bàng quang
- Giãn mạch ở các mạch máu vi tuần hoàn
- Phù
- Tổn thương vùng giữa biểu mô bàng quang và mô liên kết của nó

Nghiên cứu bằng kính hiển vi các mẫu được nhuộm xanh toluidin cho thấy có sự biến màu đáng kể trong mô liên kết.

Trong trường hợp chuột được điều trị, các phát hiện bằng kính hiển vi điện tử xác minh rằng việc điều trị bằng kẽm hyaluronat làm ổn định rõ rệt các sợi collagen, giảm phù và giảm biến màu, chứng tỏ sự ổn định của glucosaminoglycan.

Việc điều trị bằng Zn hyaluronat cũng ảnh hưởng có lợi đến quá trình biểu mô hóa trong cả hai mô hình. Sau khi điều trị một liều, mức biểu hiện biểu mô hóa rìa bằng 14,35% là cao hơn so với ở chuột đối chứng. Việc điều trị lặp lại còn được tăng hơn nữa với sự chênh lệch đến 21,51%.

Nghiên cứu lâm sàng

Các tiêu chuẩn bao gồm cho nghiên cứu này gồm có:

1. Nữ
2. > 18 tuổi
3. Cảm giác muốn đi tiểu gấp và tần suất đi tiểu tăng hoặc đau khung chậu trong ít nhất 6 tháng

4. Đi tiểu ít nhất 7 lần một ngày hoặc có kích thích đi tiểu hoặc đau khung chậu (được đánh giá trên thang trực quan tương tự)
5. Làm căng phòng bằng hydro dưới sự gây tê đến áp suất từ 60 đến 80 cm H₂O, có đốm xuất huyết bàng quang và chảy máu
6. Môi trường nuôi cấy nước tiểu vô trùng

Các tiêu chuẩn loại trừ cho nghiên cứu này gồm có:

1. Lượng nước tiểu trung bình lớn hơn 150 ml
2. Bệnh lao ở hệ tiết niệu-sinh dục
3. Khối u bàng quang lành tính hoặc ác tính
4. Bệnh nhân dùng thuốc bất kỳ hoặc điều trị tích cực bệnh viêm bàng quang kể trong vòng 30 ngày tham gia vào nghiên cứu
5. Bệnh nhân dùng thuốc bất kỳ có tác dụng lên bàng quang trong vòng 1 tuần
6. Có thai, cho con bú
7. Ung thư buồng trứng, cổ tử cung và âm đạo
8. Nhiễm trùng âm đạo
9. Viêm bàng quang do vi khuẩn trong vòng 3 tháng
10. Bệnh herpes tích cực trong vòng 3 tháng
11. Điều trị bằng xyclophosamit trong tiền sử bệnh
12. Viêm bàng quang do chiếu xạ
13. Loạn chức năng thần kinh bàng quang
14. Viêm bàng quang trong vòng 3 tháng
15. Phẫu thuật làm giãn hoặc cắt bàng quang

Hiệu lực của việc điều trị bằng kẽm hyaluronat được đánh giá bằng thang đau trực quan tương tự và đo tổng lượng nước tiểu.

Ví dụ 4

Đưa dung dịch kẽm hyaluronat vào trong bàng quang

8 bệnh nhân được điều trị

Ống thông bàng quang được gắn vào trong bàng quang, nước tiểu còn lại trong bàng quang được rút hết, sau đó đưa 10 ml dung dịch kẽm hyaluronat (theo ví dụ 1) vào bàng quang và giữ trong 1-1,5 giờ. Việc điều trị được lặp lại hằng tuần trong 3-5 tuần tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân. Hai bệnh nhân báo cáo là không có cải thiện về triệu chứng. Sáu bệnh nhân khác báo cáo là có cải thiện về tiểu gấp và tần suất và cũng như các triệu chứng độc lập với việc đi tiểu như đau khung chậu vài giờ sau lần điều trị thứ nhất. Điều này có

nghĩa là giảm 2-3 điểm trên thang đau trực quan tương tự. Hai trong số họ báo cáo là giảm thêm 2-3 điểm sau lần điều trị tiếp theo, sự cải thiện triệu chứng này kéo dài trong 1-2 tháng. Bốn trong số họ báo cáo là cải thiện 100% về triệu chứng. Với việc điều trị một lần mỗi tháng, tình trạng của họ trở nên ổn định.

Ví dụ 5

Trị liệu phối hợp: đưa dung dịch kẽm hyaluronat vào bàng quang và làm giãn bàng quang

Việc dùng kẽm hyaluronat được kết hợp với làm giãn bàng quang bằng bóng. Sau hoặc trước khi điều trị, các bệnh nhân nhận dung dịch kẽm hyaluronat trong bàng quang một số lần theo như các ví dụ trước. Ống thông bàng quang được gắn vào trong bàng quang, nước tiểu còn lại trong bàng quang được rút hết, sau đó đưa 20 ml dung dịch kẽm hyaluronat (theo ví dụ 1) vào bàng quang. Sau đó, tháo bỏ ống thông và đưa ống thông gắn bóng vào bàng quang. Sau đó, bơm bóng bằng thiết bị được thể hiện trên Fig. 1.

Sau khi bơm căng, dung dịch kẽm hyaluronat trong bàng quang chịu áp suất. Do việc làm giãn bàng quang, bề mặt của nó mở rộng và hoạt chất có thể khuếch tán thụ động vào các lớp sâu hơn của niêm mạc. Để tránh tác dụng phụ (như tổn thương thành bàng quang), áp suất của thành bàng quang được đo suốt quá trình điều trị. Áp suất này được tăng lên đến 80 cm H₂O và giữ trong 10 phút.

Việc trị liệu nêu trên được thực hiện trên 10 bệnh nhân. Sau vài ngày sau trị liệu kết hợp, bệnh nhân báo cáo là cải thiện 100% chứng đau. 8-9 ngày sau khi làm giãn bàng quang, sức chứa của bàng quang được tăng lên đáng kể và giữ ổn định.

Mức độ cải thiện triệu chứng của hai bệnh nhân được thể hiện trên các Fig. 2-3. Một trong hai đường cong thể hiện mức độ cải thiện chứng đau, đường cong kia thể hiện mức độ thay đổi về tổng lượng nước tiểu. Ngày điều trị kết hợp và dùng dung dịch kẽm hyaluronat đơn độc được ký hiệu trên giản đồ. Theo đồ thị này, rõ ràng là việc trị liệu bằng kẽm hyaluronat đơn độc có thể làm giảm chứng đau nhưng không làm tăng sức chứa của bàng quang. Sau 3 tháng, bệnh nhân thứ hai (Fig. 3) nhận được việc điều trị kết hợp lần nữa. Các tác giả sáng chế đã thấy rằng các kết quả có thể được lặp lại.

Điều trị viêm bàng quang do hóa chất gây ra bởi thuốc ức chế phát triển tế bào được dùng trong bàng quang

Ví dụ 6

Việc điều trị là giống như được mô tả trong ví dụ 5. Hai bệnh nhân được điều trị là người đã từng được phẫu thuật cắt bàng quang do khối u ác tính. Sau khi phẫu thuật, họ được dùng thuốc ức chế phát triển tế bào trong bàng quang. Các triệu chứng của họ sau khi điều trị bằng thuốc ức chế phát triển tế bào rất giống với triệu chứng của bệnh viêm bàng quang kẽ.

Sau lần điều trị thứ nhất (được mô tả trong ví dụ 5), các bệnh nhân báo cáo là cải thiện gần như 100% các triệu chứng. Mức điểm trên thang đau trực quan tương tự được giảm đến 80% và tổng lượng nước tiểu trung bình được tăng lên đến 40-50%.

Hiệu lực của việc điều trị duy trì ổn định trong 4-6 tháng tiếp theo.

Yêu cầu bảo hộ

1. Kit, bao gồm dược phẩm chứa phức hợp kẽm-hyaluronat, ống thông để đưa dược phẩm vào trong bìa quang và tùy ý bóng dùng để làm giãn bìa quang.
2. Kit theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, kit này bao gồm bóng dùng để làm giãn bìa quang.
3. Kit theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm ở dạng dung dịch.
4. Kit theo điểm 3, trong đó nồng độ dung dịch nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5 mg/ml.
5. Kit theo điểm 3 hoặc 4, trong đó áp suất dùng trong của dung dịch là từ 50 đến 80 cm H₂O.

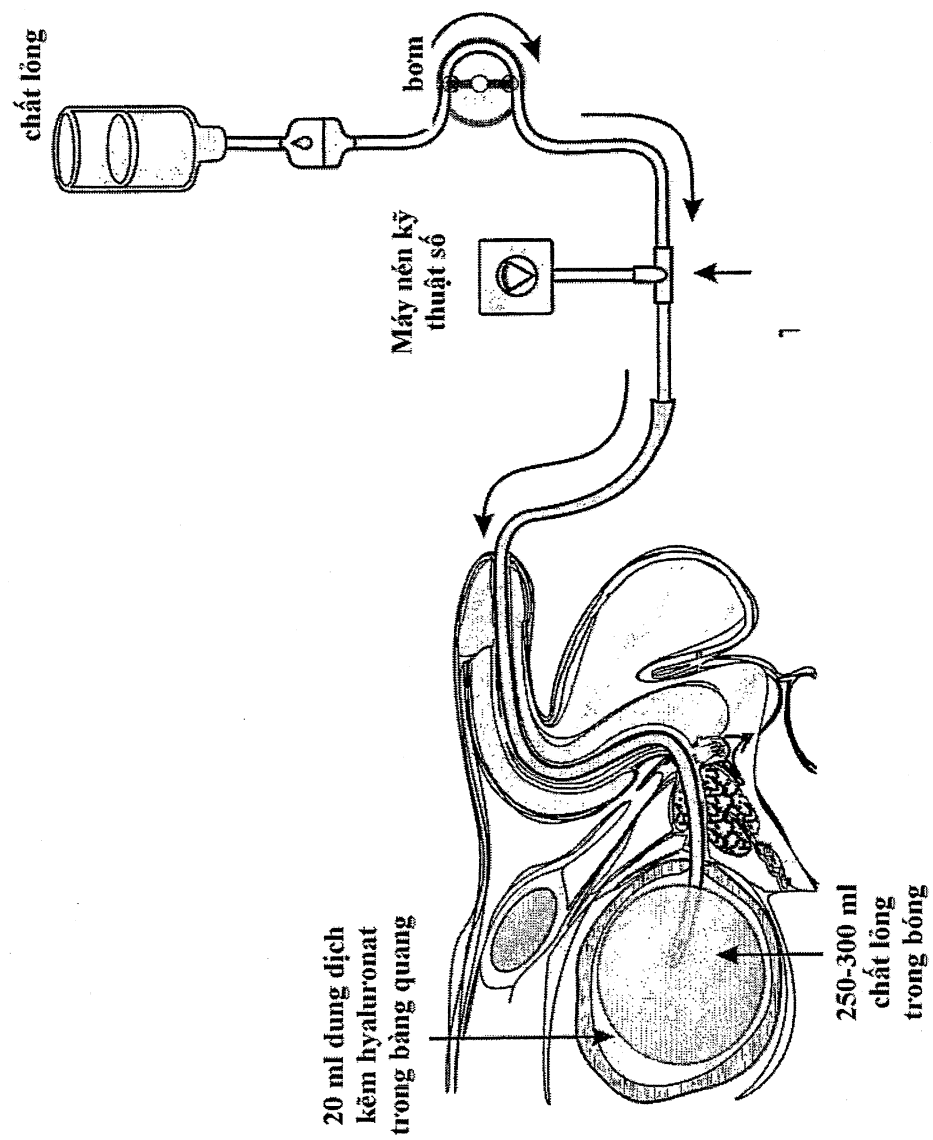


Fig. 1

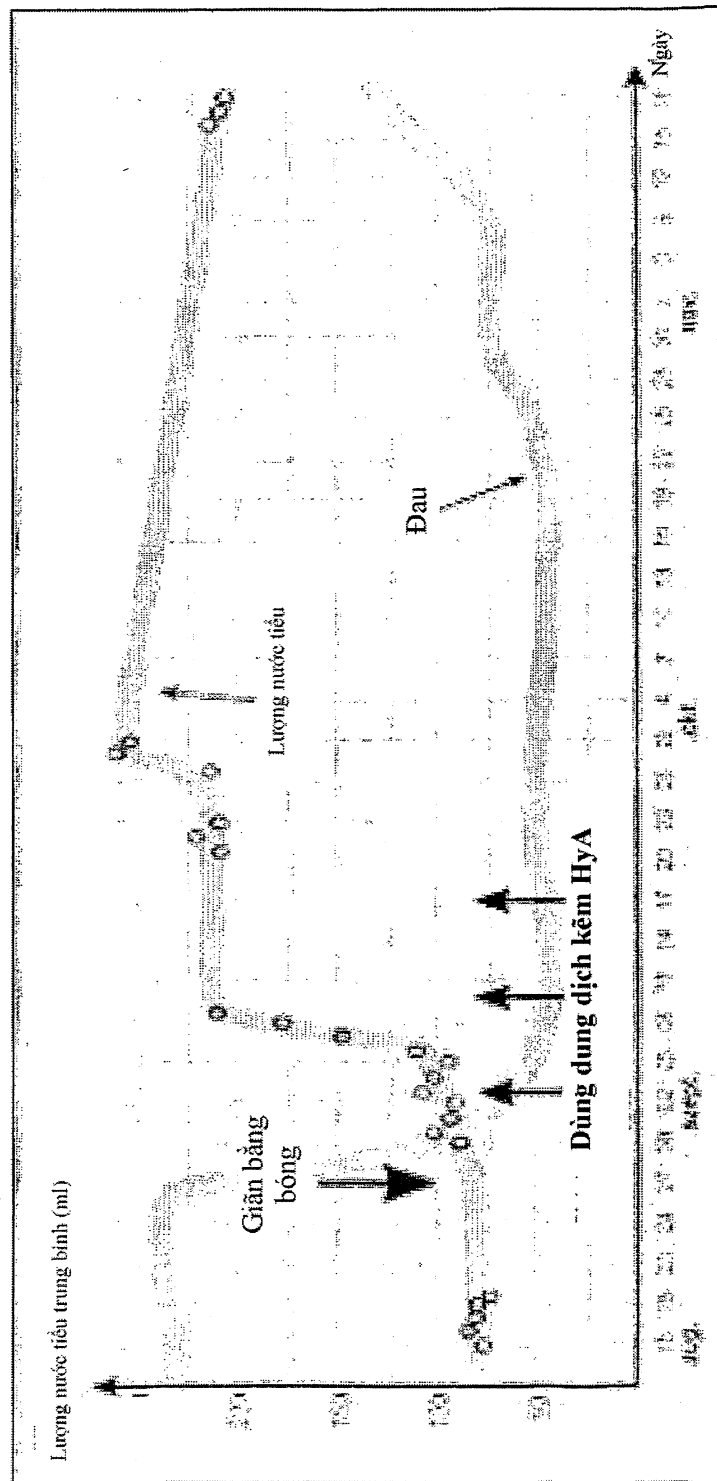


Fig. 2

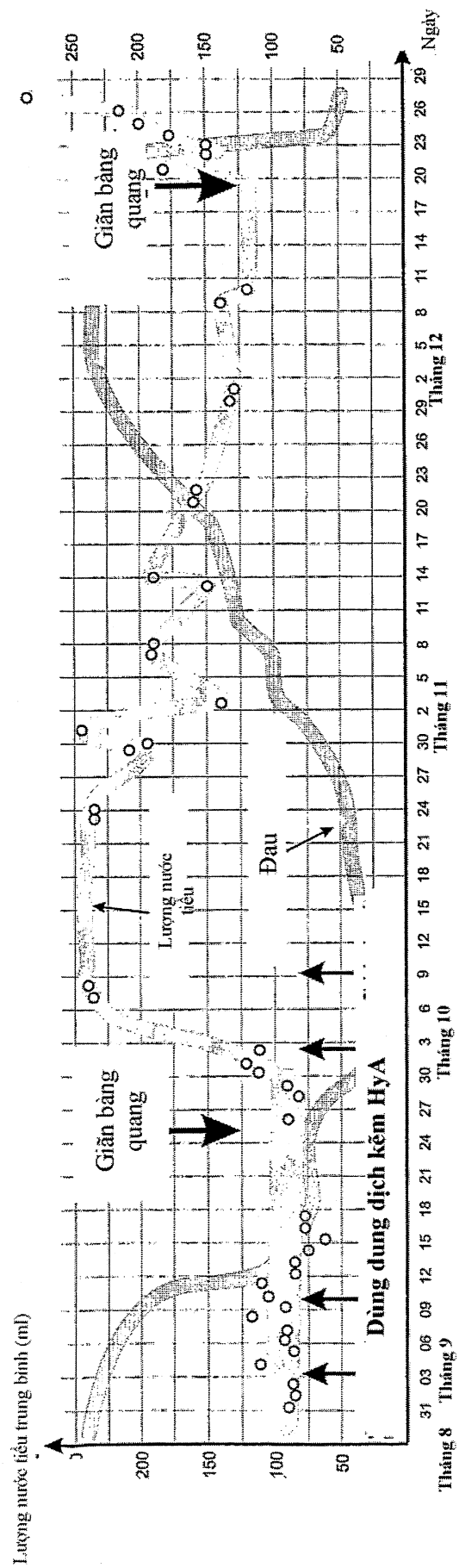


Fig. 3

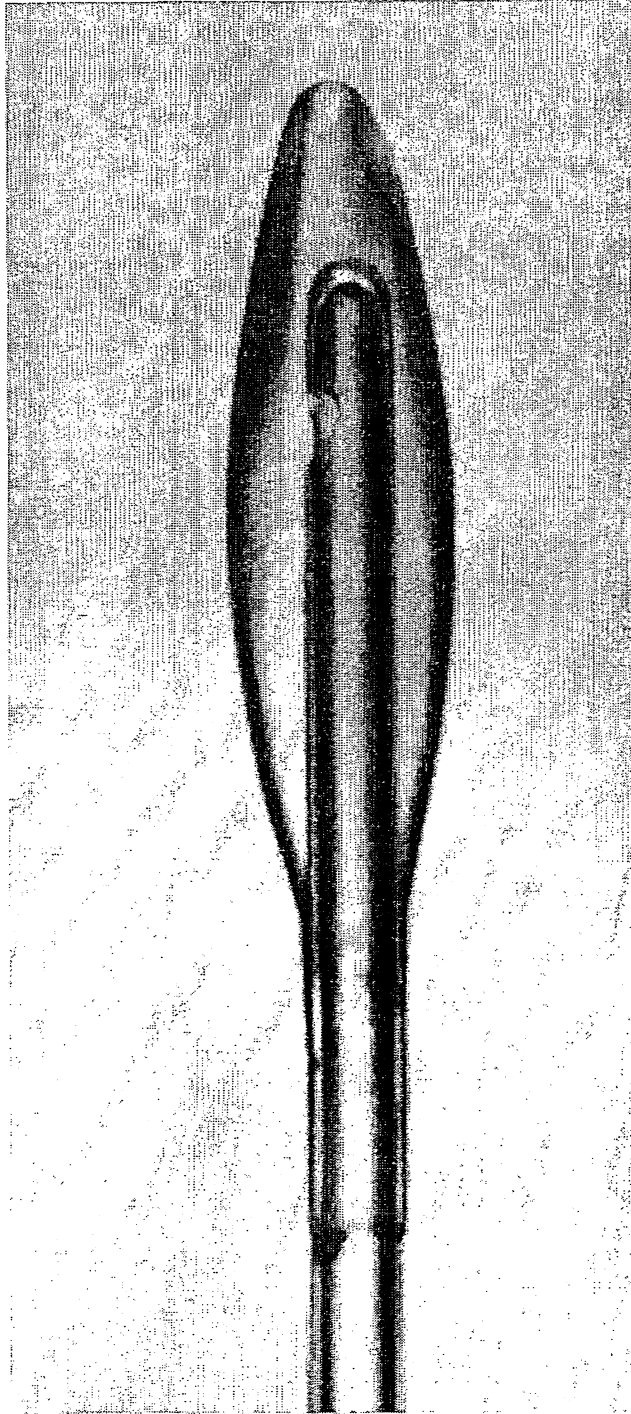


Fig. 4