

(19)



(10) **LT 4039 B**

(12)

## **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4039**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 37/00**  
**A61K 9/20**

(21) Paraiškos numeris: **IP2060**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 11 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1996 06 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 09 25**

(72) Išradėjas:

**Liudvikas Lašas, LT**

**Danutė Teresė Lašienė, LT**

**Antanas Juozas Gendrolis, LT**

(73) Patent savininkas:

**Liudvikas Lašas, Aukštaičių g. 37, 3005 Kaunas, LT**

**Danutė Teresė Lašienė, Aukštaičių g. 37, 3005 Kaunas, LT**

**Antanas Juozas Gendrolis, Šiaurės pr. 8-47, 3043 Kaunas, LT**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Dalia Daujotienė, 17, Patentinių paslaugų centras, UAB,**

**J. Basanavičiaus g. 11/1, 2600 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Kalcio apykaitą organizme reguliuojantis vaistinis preparatas**

(57) Referatas:

Išradimas priklauso farmakologijai, būtent vaistiniams preparatams, turintiems baltyminių medžiagų.

Preparatas sudarytas iš veikliosios medžiagos, skiediklio ir pagalbinių medžiagų. Veiklioji medžiaga naudoja kalcitonino gamybos atliekas, t.y., mažo aktyvumo (4-40 V/mg) kalcitoniną iš kiaulių skydliaukės.

Ingredientai preparate yra žemiau nurodytu santykiu, sv. % :

|                                                         |              |
|---------------------------------------------------------|--------------|
| -kalcitonino gamybos atliekos,<br>(4-40 V/mg aktyvumas) | 0,125-0,0125 |
| -skiediklis                                             | 84-98        |
| -rišančioji medžiaga                                    | 1-19         |
| -pudruojanti medžiaga                                   | 0,8-1        |

Siūlomas preparatas vartojamas gydyti ligas, susijusias su skeleto pakitimais.

Išradimas priklauso farmacijai, būtent, vaistiniams preparatams, turintiems baltyminių medžiagų, ir gali būti taikomas kaip priemonė organizmo kaulų sistemos susirgimams gydyti.

Yra žinomas vaistinis preparatas, skirtas gydyti kaulų sistemos susirgimams, sudarytas iš kalcitonino, gauto ekstrahuojant kiaulių skydliaukę acetonu, parūgštintu druskos rūgštimi, esant 4-25°C, apdorojant ištrauką acetonu ir prieš išvalant pro sefadeksą, apdorojant likutį parūgštintu acto rūgštimi vandeniu, etanolium ir nusodinant galutinį produktą iš vandens-spirito tirpalo acetono pertekliumi (žr. TSRS aut.liud.Nr.727197, TIK<sup>3</sup>A61K 37/26).

Tačiau, kadangi kalcitoninas yra labai švarus, todėl yra nepatvarus proteolitinių fermentų veikimui, drėgmei, oro deguoniui, esant stabilizatoriams naudojamas injekcijų gamybai, kuri yra brangi ir nepatogi praktiškai pritaikant.

Artimiausias siūlomam sprendimui yra vaistinis preparatas - tirokalcitonino tabletės, gautos drėgnos granuliacijos arba tiesioginio presavimo būdu, kuriose veikia medžiaga naudoja kalcitoniną iš stambiųjų raguočių skydliaukės, o skiedikliu - gliciną arba laktozę su sacharozę, kaip pagalbines medžiagas - magnio ir krakmolo stearatą (žr. straipsnį S.V.Gončarenko ir L.J.Stekolnikov, Tirokalcitonino tabletės, žurnale "Farmacija", NR.2, 1972, p.25-28 (rus.)).

Tačiau gaminant tabletes yra naudojama pagrindinė substancija, iš kurios galima pagaminti arba tabletes, veikiančias per os, arba injekcijas. Substancija turi didelį nenustatytos fiziko-cheminės ir biologinės struktūros ir veikimo baltyminių priemonių kiekį.

Išradimo tikslas yra vaistinių preparatų kalcitonino pagrindu žaliavų bazės išplėtimas ir gamybos atliekų sunaudojimas.

Tikslas pasiekiamas tuo, kad vaistiniame preparate, reguliuojančiame kalcio apykaitą organizme, sudarytame iš veikliosios medžiagos, skiediklio ir pagalbinių medžiagų, nauja yra tai, kad veiklią medžiagą naudoja kalcitonino gamybos atliekas, t.y. mažo aktyvumo (4-40 V/mg) kalcitoniną iš kiaulių skydliaukės, esant sekančiam komponentų santykiui (sv.%):

|                               |                |
|-------------------------------|----------------|
| kalcitonino gamybos atliekos, |                |
| turinčios 4-40 V/mg aktyvumą  | 0,125 - 0,0125 |

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| skiediklis            | 84 - 98 |
| rišančioji medžiaga   | 1 - 19  |
| puodruojanti medžiaga | 0,8 - 1 |

Siūlomas išradimas turi esminį skirtumą, kadangi nebuvo naudojama veikliąja medžiaga kalcitonino gamybos atliekos iš kiaulių skydliaukės.

Išradimo esmė yra ta, kad veikliąja medžiaga naudoja mažo aktyvumo kalcitoniną - kalcitonino gamybos atliekas, t.y. 1-11 frakcijas po kalcitonino išvalymo filtruojant jį pro sefadeksą G-25.

Mažo aktyvumo kalcitonino biologinis aktyvumas varijuoja 4-40 V/mg ribose. Nors kalcitonino gamybos atliekos turi mažą aktyvumą, tačiau iš jų gautas preparatas, pereidamas pro biologines membranas, parodo gerą patvarumą, vartojant sublingvaliniu būdu.

Kiaulių skydliaukės kalcitoninas pagal amino rūgščių kiekį skiriasi nuo stambiųjų raguočių kalcitonino, kadangi jų struktūros 14,19 ir 25 padėčių liekanose yra skirtingi amino rūgščių likučiai.

Išradimo esmę detaliau paaiškina žemiau pateikti pavyzdžiai.

### **1 PAVYZDYS**

Analitinėmis svarstyklėmis pasveria 78,75 g manito, 19 g krakmolo, 1 g stearino rūgšties ir 1,25 g kalcitonino, turinčio 4 V/mg aktyvumą. Paruošia 5% krakmolo kleisterį. Visą manito kiekį, likusį krakmolo kiekį ir mažo aktyvumo kalcitoniną(MAK) maišo porcelianiniame grūstūvėlyje, po to į gautą masę prideda paruoštą 5% krakmolo kleisterį ir vėl maišo.

Gautą masę džiovinama ore arba džiovinimo spintoje, po to granuliuoja. Gautas granules džiovinama ir prideda 1 g minkštų stearino rūgšties miltelių (puodruojančios medžiagos) ir maišo. Taip gautą granuliata tabletuoja.

Pagamina 0,1 g svorio, baltos spalvos, bekvapės tabletes.

**2 PAVYZDYS**

Analitinėmis svarstyklėmis pasveria 96,75 g manito, 2 g natrio karboksimetilceliuliozės (Na-KMC), 1 g stearino rūgšties, 0,25 g MAK (20 V/mg). Ruošia 5% Na-KMC tirpalą. Visą manito kiekį maišo su MAK, po to masę maišo su 5% Na-KMC.

Sekančias operacijas atlieka analogiškai 1 pavyzdžiui.

Pagamina 0,1 g svorio, baltos spalvos, bekvapės tabletes.

**3 PAVYZDYS**

Analitinėmis svarstyklėmis pasveria 78,75 g laktozės, 19 g krakmolo, 1 g stearino rūgšties ir 0,125 g MAK (4 V/mg). Iš 3 g krakmolo ruošia rišančiąją medžiagą - 5% krakmolo kleisterį, o likusį krakmolo kiekį, t.y. 16 g su laktoze naudoja kaip skiediklį. Toliau operacijos atliekamos analogiškai 1 pavyzdžiui.

Pagamina 0,1 g svorio, baltos spalvos, bekvapės tabletes.

**4 PAVYZDYS**

Šiame pavyzdyje skiedikliu naudoja manito - krakmolo mišinį, rišančiąją medžiagą - krakmolą, o pudruojančia - kalcio stearatą.

Analitinėmis svarstyklėmis pasveria 75,2 g manito, 19 g krakmolo, 0,8 g kalcio stearato ir 5 g kalcitonino (1 V/mg).

Toliau operacijos atliekamos analogiškai 1 pavyzdžiui.

Pagamina 0,1 g svorio, baltos spalvos, bekvapės tabletes.

**5 PAVYZDYS**

Skiedikliu naudoja manitą, kaip rišančiąją medžiagą - Na-KMC, pudruojančia medžiaga - kalcio stearatą.

Analitinėmis svarstyklėmis pasveria 95,85 g manito, 2 g Na-KMC, 0,9 g kalcio stearato ir 1,25 g kalcitonino (4 V/mg). Iš 2 g Na-KMC ruošia 5% tirpalą. Sekančias operacijas atlieka analogiškai 1 pavyzdžiui.

Pagamina 0,1 g svorio, baltos spalvos, bekvapės tabletes.

## **6 PAVYZDYS**

Siūlomas vaistinis preparatas gaminamas tablečių pavidalo (tabletė po 5 V), į kurių sudėtį įeina žemiau išvardinti komponentai:

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| kalcitoninas     | 5 V                     |
| krakmolos        | 2,34 %                  |
| kalcio stearatas | 0,96%                   |
| laktozė          | pakankamas kiekis       |
|                  | 0,15 g tabletės gavimui |

Siūlomas preparatas vartojamas gydyti ligas, susijusias su skeleto pakitimais. Pedžeto liga, nepilnavertė osteogenezė, savaiminis kaulų išporėjimas, aseptinė šlaunikaulio galvučių nekrozė, klimakterinė, steroidinė, paratireoidinė ir kt. osteoporozės, fibrozinė displazija.

Taip pat preparatas yra vartojamas esant kaulų trauminiais pažeidimams, kai šis procesas komplikuojasi (lėtas lūžių suaugimas, trauminis ir spindulinis osteomielitas, ūminis patologinis sportininkų kaulų formavimasis) ir parodontozei gydyti.

Kalcitonino tabletės rekomenduojama vartoti sublingvaliai po 10-15 V.V.(veikimo vienetų) per parą, tikrinant kalcio kiekį kraujyje.

Gydymas, priklausomai nuo susirgimo, gali būti ilgas: nuo 2-6 savaičių iki kelių mėnesių, geriau su pertraukomis.

Siūlomas preparatas buvo aprobuotas, stebint 10 ligonių, sergančių osteoporoze  $37,6 \pm 13,6$  metų amžiaus. Stebėjimų terminas sudarė nuo 1 iki 8 mėnesių.

Preparatas buvo vartojamas po 5V (1 lentelė) 3 kartus per dieną sublingvaliai nuo 2-4 savaičių iki 5-6 mėnesių. Kartu su siūlomu vaistiniu preparatu ligoniams buvo skiriama kalcio gliukonato po 0,5 g 4 kartus per dieną, dviem ligoniam įvesdavo

retabolitą 1,0V 1 kartą per mėnesį, dviem ligoniams, turintiems osteoporozę ir patologinius lūžius, lūžių vietose buvo atliekama elektroforezė su  $\text{CaCl}_2$ .

Jau po 1-2 savaičių visiems ligoniams sumažėjo skausmas, padidėjo jėgos galūnėse ir judėjimo tūris. Visi ligoniai toleravo preparatą, šalutinio preparato poveikio nepastebėta. Rentgenologiškai visiems ligoniams buvo matoma osteoporozė. Ligonų, kurie vartojo siūlomą preparatą 5-6 mėnesius, rentgenologiniai tyrimai parodė osteoporozės sumažėjimą ir slankstelių aukščio padidėjimą 1-2 mm.

Tiriamų rodiklių dinamika gydant siūlomu preparatu pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė

| Rodikliai                                                                   | Iki gydymo        | Po gydymo                       |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| Skausmo sindromas:<br>- pagerėjimas<br>- pablogėjimas<br>- be pokyčių       | 10                | 9<br>-<br>1                     |
| Skeleto rentgenografija:<br>- pagerėjimas<br>- pablogėjimas<br>- be pokyčių | 10                | 3<br>-<br>7                     |
| Ca kraujyje<br>(norma 2,25-2,75 mmol/l)                                     | $2,34 \pm 0,16$   | $2,3 \pm 0,2$<br>$p > 0,1$      |
| Ca šlapime per parą<br>(norma 100-300 mg/par)                               | $90,0 \pm 28,2$   | $96,0 \pm 39,0$                 |
| P kraujyje (norma 0,65-1,4 mmol/l)                                          | $1,54 \pm 0,25$   | $0,9 \pm 0,2$<br>$p > 0,05$     |
| P šlapime per parą<br>(norma 0,6-1,2 g/par)                                 | $2,9 \pm 0,9$     | $2,6 \pm 1,2$                   |
| Šarminė fosfatazė kraujyje (ŠF) (norma 25-120 V)                            | $158,2 \pm 124,0$ | $108,0 \pm 34,0$<br>$p < 0,001$ |
| Parathormonas kraujyje (PH) (norma 20-90 mg/ml)                             | $36,0 \pm 38,7$   | $37,3 \pm 18,6$<br>$p > 0,05$   |
| Kalcitoninas (KT) kraujyje (norma 0-10 mg/ml)                               | $8,7 \pm 3,4$     | $5,1 \pm 0,7$<br>$p > 0,05$     |

1 Lentelės duomenys rodo, kad Ca koncentracija kraujyje ir Ca išsiskyrimas su šlapimu iš esmės nepasikeitė. Fosforo koncentracija kraujyje ir išsiskyrimas su šlapimu turi tendenciją mažėti, bet šie duomenys statistiškai nepatikimi. Šarminė fosfatazė patikimai sumažėjo, jau po 2 savaičių nuo gydymo pradžios ir vėlesni jos rodikliai statistiškai patikimai žemesni už pradinius (2 lentelė).

Pastebimas analogiškas fosforo sumažėjimas kraujyje. Taip pat gydant minėtu preparatu mažėja parathormono ir kalcitonino koncentracija kraujyje, tačiau pakitimai statistiškai nepatikimi.

6 ligoniams iki gydymo ir per įvairius terminus nuo gydymo pradžios buvo atliktas mėginys su kaukalcinu. Duomenys pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė

Apykaitos ir hormoninių rodiklių dinamika pagal mėginio su kaukalcinu\* duomenis

| Rodikliai                                  | Iki gydymo |                    | Po 2 sav. gydymo                            |                                 | Po 1 mėn. gydymo    |           | Po 5 - 6 mėn. gydymo |           |
|--------------------------------------------|------------|--------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|-----------|----------------------|-----------|
|                                            | pradinė    | po 1 val.          | pradinė                                     | po 1 val.                       | pradinė             | po 1 val. | pradinė              | po 1 val. |
| Ca kraujyje (norma 2,25-2,75 mmol/l)       | 2,4±0,2    | 2,4±0,2            | 2,3±0,1                                     | 2,3±0,1                         | 2,1±0,1<br>p<0,01   | 2,2±0,1   | 2,4±0,1              | 2,3±0,01  |
| P kraujyje (norma 0,65-1,4 mmol/l)         | 1,7±0,4    | 1,3±0,3            | 1,0±0,2<br>p<0,001<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,9±0,2                         | 0,83±0,1<br>p<0,001 | 0,96±0,1  | 1,0±0,1<br>p<0,001   | 1,2±0,3   |
| Šarminė fosfatazė kraujyje (norma 35-120V) | 203±93     | 203±21             | 147±53                                      | 108±34<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 138±35              | 110±8,3   | 78±3,9<br>p<0,001    | 98±24     |
| Parathormonas (norma 20-90 mg/ml)          | 93,7±48,4  | 78,6±51,7<br>p≥0,1 | 42,3±10,4<br>p≥0,1                          | 34,2±20,2                       | 65,1±5,4<br>p≥0,1   | 71,1±31,3 | 23,1±20,4<br>p≥0,1   | 27,9±4,2  |
| Kalcitoninas (norma 0-10 mg/ml)            | 8,7±4,4    | 6,6±4,2            | 4,3±0,1<br>p>0,1                            | 4,2±0,4                         | 4,5±3,2<br>p>0,1    | 5,7±1,6   | 5,3±1,0<br>p>0,1     | 5,7±1,4   |

Pastaba: p-skirtumas tarp pradinių rodiklių iki gydymo ir gydymo metu.  
p<sub>1</sub>-skirtumas tarp rodiklių mėginyje: iki ir po 1 val. po sublingvalinio 1 tabletės (5V) kaukalcino suvartojimo.

\*-kaukalcinas-kalcitoninas tabletėmis.

Mėginys buvo atliktas sekančiai: iki ir po 1 val. priėmus 1 tabletę (5V) kaukalcino tyrė Ca,P,ŠF,PH ir KT koncentracijas kraujo plazmoje. Pastebėtas fosforo ir šarminės fosfatazės kiekio sumažėjimas. KT ir PH rodikliai buvo prieštaringi: kai kuriems ligoniams jie padidėjo, kitiems-sumažėjo, treiems-nepakito. Visi hormonų koncentracijų pakitimai buvo normos ribose, tačiau statistiškai nepatikimi. Kaip matyti iš 2 lentelės, ilgą laiką (5-6 mėn.) vartojant kaukalciną po 5V 3 kartus per dieną sublingvaliai gali padidėti P,ŠF,PH ir KT koncentracija kraujyje.

Atlikti tyrimai rodo, kad galima rekomenduoti kaukalcino panaudojimą kompleksškai gydant įvairios prigimties osteoporozes.

Ilgą laiką vartojant siūlomą preparatą rodikliai pablogėja, todėl rekomenduojama po 1 mėnesio vartojimo 3 kartus per dieną ir dėl ŠF rodiklių normalizavimosi, preparatą vartoti sublingvaliai 2 kartus per dieną ir po 5V 2-4 savaites, po to po 1 tabletę (5V) per dieną 2-3 savaites. Esant reikalui pratęsti osteoporozės gydymą, rekomenduojama toliau vartoti po 1 tabletę sublingvaliai kas antrą dieną, kol normalizuosis skeleto rentgenologinis vaizdas.

Taip pat buvo atlikti rentgenologiniai tyrimai ir gydymas 35 ligonių, sergančių išplitusia parodontoze. Preparatas buvo skiriamas sublingvaliai po 5V 3 kartus per dieną po valgio kartu su kalcio gliukonatu (3-4g.) 3-6 mėnesius sekančiu kursu: 20 dienų preparato vartojimas ir 10 dienų pertrauka.

Tyrimų rezultatai parodė, kad parodonto būklė iki gydymo buvo charakterizuojama nemalonių kvapų iš burnos, hiperemija ir dantenų kraštų pabrinkimu, sustiprėjusiu minkštųjų apnašų susidarymu, dantenų kraujavimu. Parodontinis indeksas ligonių, turinčių gingivitą sudarė 3-3,5 mm, lengva susirgimo forma 4,0-4,5 mm. Po gydymo kurso pastebimas esminis klinikinis pagerėjimas. Parodontinis indeksas sumažėjo iki 2 mm, esant lengvai susirgimo formai atitinkamai nuo 4,5 iki 3,0 ir nuo 2,3 iki 0,8. Taip pat sumažėjo dantenų kraštų uždegimas, išnyko dantenų kraujavimas. Dauguma ligonių teigė, kad tabletės pagerina burnos ertmės higieną, jaučiamas gaivumo pojūtis burnoje. Citologiniai duomenys patvirtino proceso klinikinę stabilizaciją. Pastebėta statistiškai patikimas leukocitų kiekio sumažėjimas (nuo  $5,5 \pm 1,3$  iki  $2,7 \pm 0,9$ ) Parodonto uždegimo rodikliai tiriamų ligonių grupėje buvo didesni ir siekė PI=2,9, PMA=29,2, kontrolinėje - 10,3 (PMA) ir 0,54 (PI), higieninis indeksas atitinkamai 1,9 ir 1,7.



Tokiu būdu siūlomas preparatas gali būti rekomenduojamas išplitusios parodontozės gydymui.

Preparatas turi būti laikomas sausoje, tamsioje vietoje, ne aukštesnėje kaip 20°C temperatūroje.

Siūlomas išradimas pasižymi sekančiais privalumais:

- vaistinių preparatų kalcitonino pagrindu gamybos žaliavų bazės išplėtimas ir gamybos atliekų suvartojimas;
- atliekų panaudojimas neapriboja didelio aktyvumo kalcitonino gamybos injekcijoms;
- sudaro galimybes gaminti vaistinį preparatą, pereinantį pro biologines membranas, pavyzdžiui, tabletes rektaliniam ir sublingvaliniam vartojimui.

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kalcio apykaitą organizme reguliuojantis vaistinis preparatas, sudarytas iš veikliosios medžiagos, skiediklio ir pagalbinės medžiagos, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad veiklią medžiagą naudoja kalcitonino gamybos iš kiaulių skydliaukės atliekas, turinčias aktyvumą 4-40 V/mg, esant sekančiam komponentų santykiui (sv.%):

|                                                         |                |
|---------------------------------------------------------|----------------|
| - kalcitonino gamybos atliekos<br>(aktyvumas 4-40 V/mg) | 0,125 - 0,0125 |
| - skiediklis                                            | 84 - 98        |
| - rišančioji medžiaga                                   | 1 - 19         |
| - pudruojanti medžiaga                                  | 0,8 - 1        |

2. Kalcio apykaitą organizme reguliuojantis vaistinis preparatas, skirtas panaudoti kaulų sistemos susirgimams gydyti.