

(19)



(10)

LT 4219 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4219**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 37/34**

(21) Paraiškos numeris: **96-175**

(22) Paraiškos padavimo data: **1996 12 17**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 06 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1997 09 25**

(72) Išradėjas:

**Antanas Juozas Gendrolis, LT
Rimantas Klimas, LT
Algirdas Baranauskas, LT
Vytautas Budnikas, LT**

(73) Patento savininkas:

Kauno medicinos akademija, Mickevičiaus g. 9, 3000 Kaunas, LT

(74) Patentinis patikėtinis:

Danutė Lišauskaitė, 41, Partizanų g. 18-37, 3009 Kaunas, LT

(54) Pavadinimas:

Gimdos veiklą skatinantis preparatas ir jo gamybos būdas

(57) Referatas:

Išradimas priskirtinas medicinos sričiai, o būtent, farmacijos pramonei ir gali būti panaudotas akušerijoje-ginekologijoje.

Išradimo tikslas - padidinti preparato farmakoterapinį aktyvumą ir užtikrinti kokybišką jo veikimą, nesukeliant nepageidaujamų pašalinių poveikių žmogaus organizmui.

Išradimo esmė yra tame, kad į gimdymo veiklą skatinančio preparato, sudaryto iš veikliosios medžiagos, išskirtos iš galvijų hipofizės užpakalinės dalies, ekstrakto ir konservanto, sudėtį įeina tokie komponentai:

Chromatografiškai išgrynintas oksitocinas	- 0,01 g,
Chlorbutanolhidratas	- 5 g,
Natrio acetatas x 3H ₂ O	- 2,2 g,
Acto rūgštis, 0,1 mol/l	- 836,60 ml,
Natrio chloridas	- 6,8 g,
Vanduo injekcijoms	- iki 1000 ml.

Preparato gamybos būdo esmė yra tame, kad veikliąją medžiagą - chromatografiškai išgrynintą oksitociną ištirpina acetatiniame buferiniame tirpale, izotonizuoja natrio chloridu, tirpalą konservuoja chlorbutanolhidratu, filtruoja ir išpilsto į ampules.

Pareiškiamo preparato privalumai yra tie, kad jis neturi argininvazopresino ir baltymų priemaišų, todėl nesukelia pašalinių reiškinių.

Išradimas priklauso medicinos sričiai, o būtent, farmacijos pramonei, ir naudojamas akušerijoje-ginekologijoje gimdos raumenų susitraukimo skatinimui.

Žinomas gimdymo veiklą skatinantis preparatas hifotocinas, kurį sudaro veiklioji medžiaga ir konservantas. Į veikliosios medžiagos, išskirtos iš galvijų hipofizės užpakalinės dalies ekstrakto, sudėtį įeina (masės %): oksitocino 55, argininovazopresino 2I ir neidentifikuotų baltymų 24. Konservantas yra fenolis. Hifotocino biologinis aktyvumas 3-5 VV/mg. (žr. buv. TSRS farmakopėjos straipsnį 42-I365-86).

Taip pat žinomas hifotocino gamybos būdas, kuriame veikliąją medžiagą, išskirtą iš galvijų hipofizės užpakalinės dalies ekstrakto, ištirpina vandenyje ir konservuoja 0,3% fenolio tirpalu. Pagamintą tirpalą filtruoja ir išpilsto į I ml ampules (žr. Kauno AB "Endokrininiai preparatai" Promyšlennyj reglament na proizvodstvo gifotocina [P-64-0269-I2-89]).

Žinomo preparato trūkumai tie:

1. Hormonų oksitocino ir argininovazopresino gamybos metu neįmanoma atskirti vieną nuo kito, todėl vienas iš vertingų hormonų argininovazopresinas lieka ant absorbento, kuris vėliau utilizuojamas.

2. Neidentifikuoti baltymai, kurie yra potencialūs alergenai, gali sukelti nepageidaujamus pašalinius poveikius (padidinti kraujospūdį). Jo negalima skirti gimdyvėms, sergan-

čioms nefropatija, hipertonišne liga ar simptominiėmis hipertenzijomis. Žinomo preparato negalima švirkšti į veną ir vartoti lašelinės infuzijos būdu - netinka ūmiai akušerinei pagalbai suteikti.

3. Maža išeiga ir dideli gamybos nuostoliai, nes dėl mažo gaunamos substancijos aktyvumo (ne daugiau 5 VV/mg) reikia didinti veikliosios medžiagos kiekį preparate.

Išradimo tikslas - padidinti preparato farmakoterapinį aktyvumą ir užtikrinti kokybišką jo veikimą, nesukeliant nepageidaujamų pašalinių poveikių žmogaus organizmui.

Išradimo esmė yra ta, kad į gimdymo veiklą skatinančio preparato, sudaryto iš veikliosios medžiagos, išskirtos iš galvijų hipofizės užpakalinės dalies ekstrakto ir konservanto, sudėti įeina tokie komponentai:

Veiklioji medžiaga:

Chromatografiškai išgrynintas

oksitocinas - 0,01 g,

Konservantas:

Chlorbutanolhidratas - 5 g,

Stabilizuojanti medžiaga:

Natrio acetatas x 3H₂O - 2,2 g,

Acto rūgštis 0,1 mol/l - 836,60 ml,

Izotonizuojanti medžiaga:

Natrio chloridas - 6,8 g,

Vanduo injekcijoms iki 1000 ml.

Išradimo esmė taip pat yra ta, kad gimdymo veiklą skatinančio preparato gamybos būde, veikliąją medžiagą ištirpinant, konservuojant, filtruojant ir išpilstant į ampules, veikliąją medžiagą - chromatografiškai išgrynintą oksito-

ciną - ištirpina acetatiname buferiniame tirpale, izotonizuoja natrio chloridu ir tirpalą konservuoja chlorbutanolhidratu.

Gimdymo veiklą skatinančio preparato gamybos būdo pavyzdys.

Pirmiausia sudaro buferinį tirpalą. 2,2 g natrio acetato supila į kolbą, ištirpina I l vandens, užpila 836,6 ml 0,1 mol/l acto rūgšties, gautos 5,8 ml "ledinės" acto rūgšties praskiedus I l vandens, ir pila vandens iki bendro tūrio 1000 ml. Į gautą buferinį tirpalą sudeda 6,8 g natrio chlorido izotonizavimui, kad tirpalo osmosinis slėgis būtų lygus organizmo kraujo osmosiniam slėgiui ir maišant ištirpina. 5 g kristalinių chlorbutanolhidrato miltelių konservanto sutrina farforinėje grūstuvėje, suberia į stiklinę kolbą ir užpila 300 ml prieš tai ištirpinto ir paruošto tirpalo. Gerai išmaišo ir supila likusį tirpalo kiekį (700 ml). Maišo 10-20 min. maišykle. Sandariai uždarame inde palieka stovėti 12 val. Chlorbutanolhidratui visiškai ištirpus, patikrina pH, kuris turi būti 3,80-3,95. Po to į gautą tirpalą suberia 0,01 g aukšto slėgio skysčių chromatografijos metodu išvalyto oksitocino miltelių, turinčių biologinį aktyvumą 450-500 VV/mg ir grynumą ne mažesnę 95% (atitinkančių buv. TSRS farmakopėjos straipsnio 10-93 reikalavimus) ir gerai išmaišo. Pagamintą tirpalą filtruoja nuo mechaninių priemaišų per membraninius filtrus. Gauna 830-860 ml preparato, kurį išpilsto po 1,1 ml į neutralaus stiklo ampulės inertinių dujų aplinkoje.

Pareiškiamas preparatas žymiai pranašesnis už žinomą,

nes, panaudojus chromatografiškai išgrynintą iki 95% oksitociną (žr. Kauno AB "Endokrininiai preparatai" patvirtintą instrukciją TI-6-92-CL), sukurtas naujas preparatas, kuris neturi argininovazopresino ir baltyminių priemašų, todėl nesukelia pašalinių reiškinių. Jį galima naudoti ūmiai akušerinei pagalbai suteikti. Preparatas gali būti skiriamas gimdymui sukelti ir skatinti, nėštumo patologijos atvejais arba prieš laiką nutekėjus vaisiaus vandenims, esant pirmiam ir antriniam gimdymo silpnumui, pogimdyvinio kraujavimo sustabdymui dėl gimdos hipotonijos.

Ikiklinikinius bandomųjų preparato pavyzdžių tyrimus atliko Kauno medicinos akademijos Teorinės ir klinikinės farmakologijos katedroje. Jų duomenys parodė, kad pareiškiamas preparatas nėra toksiškas, jam nebūdingas vietinis audinių dirginamasis ir alergiją sukeliantis veikimas, todėl Lietuvos farmakologijos komitetas leido atlikti preparato klinikinius tyrimus. Juos atliko Kauno medicinos akademijos Akušerijos ir ginekologijos klinikoje ir Vilniaus miesto universitetinės ligoninės Moterų klinikoje.

Klinikinius tyrimus atliko 3 mėnesius. Gimdymo veiklai sužadinti ir stimuliuoti, esant gimdymo veiklos pirminiam ir antriniam silpnumui, 48 moterims suleido po I-3 ampules preparato. Viso sunaudojo 7I ampulę po 5 VV preparato.

Gimdyvės preparatą toleravo gerai, alerginių bei pašalinio poveikio reiškinių, o taip pat ryškaus vaisiaus tonų kitimo nepastebėta. Poveikis į gimdymo veiklą buvo efektyvus.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

I. Gimdymo veiklą skatinantis preparatas, sudarytas iš veikliosios medžiagos, išskirtos iš galvijų hipofizės užpakalinės dalies ekstrakto, ir konservanto, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jo sudėtį įeina tokie komponentai:

Chromatografiškai išgrynintas oksitocinas	- 0,01 g,
Chlorbutanolhidratas	- 5 g,
Natrio acetatas x 3H ₂ O	- 2,2 g,
Acto rūgštis 0,1 mol/l	- 836,60 ml,
Natrio chloridas	- 6,8 g,
Vanduo injekcijoms	iki 1000 ml.

2. Gimdymo veiklą skatinančio preparato gamybos būdas, veikliąją medžiagą ištirpinant, konservuojant, filtruojant ir išpilstant į ampules, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad veikliąją medžiagą - chromatografiškai išgrynintą oksitociną ištirpina acetatiniame buferiniame tirpale, izotonizuoja natrio chloridu ir tirpalą konservuoja chlorbutanolhidratu.