

(19)



(10)

LT 4430 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4430**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/00**
A61K 31/74

(21) Paraiškos numeris: **97-015**

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 02 05**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 08 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1998 12 28**

(72) Išradėjas:

Valerijus Kazilevičius, LT
Antanas Juozas Gendrolis, LT
Jurijus Fiodorovič Maičuk, RU

(73) Patento savininkas:

Akcinė bendrovė "Bakteriniai preparatai"
Savanorių pr. 321, 3009 Kaunas, LT

(74) Patentinis patikėtinis:

Nijolė Viktorija Mickevičienė, 11, Panerių g. 79a, 3026 Kaunas, LT

(54) Pavadinimas:

Akių lašai

(57) Referatas:

Išradimas priklauso farmacijos pramonei, būtent, vaistų akims gamybai.

Akių lašus sudaro kompozicija, kurios veiklioji dalis yra polisacharidas dekstranas, buferinis tirpalas - boro rūgšties, natrio tetraborato ir natrio chlorido tirpalų mišinys, konservantas - p-hidroksibenzoinės rūgšties metilo esteris (metilparabenas) ir vanduo. Šio tirpalo pH yra nuo 6,2 iki 7,7.

Šis išradimas yra apie akių lašus, tiksliau, apie vaistų kompoziciją akims, rekomenduojamą akies ragenos apsaugai nuo išorinio poveikio esant vokų deformacijai, po akių vokų plastinių operacijų, epitelizacijos pagerinimui nuo erozijos ir ragenos trofinių pakitimų, gydant akių sausumo sindromą, ragenos uždegimus ir pan.

Yra žinomi akių lašai - 0,5% oksietilceliuliozės vandeninis tirpalas ("Lakrimol", Lenkijos firmos POLFA katalogas), 1,4% polivinilo alkoholio ir 1,5% metilceliuliozės vandeninis tirpalas (Suomijos firmos STAR katalogas) ir kiti, kurių veiklioji dalis - tai įvairūs celiuliozės dariniai.

Artimiausias žinomas techninis sprendimas - antialerginė kompozicija akims ir nosies ertmei, paskelbta Lietuvos patente LT 3344B, kurios veiklioji dalis yra 2-4-4-(chlorfenil) fenilmetil- / - 1- piperazinil/ etoksi/ acto rūgštis (cetirizinas) ar šio junginio druska ir dar gali būti ciklodekstrino junginys, paviršiaus aktyvioji medžiaga ir/ar vandenyje tirpus polimeras. Išradimo aprašyme yra aštuonių kompozicijų pavyzdžiai. Prototipu parinkta antialerginė kompozicija pagal 5 pavyzdį, kurią sudaro (masės dalimis):

veiklioji dalis cetirizino hidrochloridas	- 0,3
konservantas metilparabenas	- 0,2
konservantas propilparabenas	- 0,1
paviršiaus aktyvioji medžiaga	
alfa- ciklodekstrinas	- 0,8
stabilizatorius polivinilo alkoholis	- 0,2
buferinis tirpalas natrio acetatas	0,1
natrio hidroksidas	iki pH 7
tirpus poliolis propileno glikolis	- 2,0
vanduo	iki 100 gramų.

Veikliosios kompozicijos dalies cetirizino sintezė aprašyta Lietuvos patente LT 2553 (SU 1310397). Tai gana sudėtingas sintetinis junginys, todėl tokio junginio ir vaistų gamyba yra brangi.

Išradimo uždavinys - sukurti akių lašus, taip vadinamą "dirbtinę ašarą", rekomenduojamus akies ragenos apsaugai nuo išorinio poveikio, esant vokų deformacijai, gydant akių sausumo sindromą ir pan. Be to, šie lašai turi būti tinkami naudoti profilaktiškai (dirbant dulketose patalpose, akims, kurios jautrios saulės šviesai, pagyvenusiems žmonėms sausose gyvenamose patalpose).

Šis uždavinys pasiekiamas, kai akių lašuose veiklioji sudėtinė dalis yra polisacharidas dekstranas $(C_6H_{10}O_5)_n$. Jis gaminamas kultivuojant mikroorganizmus sacharozės tirpale. Dekstraną sudaro α -1,6 jungtimis susieti D-gliukozės liekanos. Jame gali būti ir makromolekulių, kuriose D-gliukozės liekanos susijungę α -1,4; α -1,3 ar α -1,2 jungtimis. Dekstrano molekulinė masė yra nuo 50000 iki 70000. Buferinis tirpalas yra vandenyje ištirpinti boro rūgštis, natrio tetraboratas ir natrio chloridas. Šis tirpalas stabilizuoja tirpalo pH, todėl akių lašų tirpalo reakcija yra neutrali (pH nuo 6,2 iki 7,7). Be to, šis buferinis tirpalas pasižymi ir priešūždegiminėmis savybėmis.

Patentuojamuose akių lašuose kaip konservantas yra p-hidroksibenzoinės rūgšties metilo esteris - metilparabenas, kurio molekulinė masė yra 152.

Komponentų santykis akių lašuose masės dalimis yra:

dekstranas	5,0 - 6,5
boro rūgštis	1,11-1,12
natrio tetraboratas	0,19 - 0,2
natrio chloridas	0,25 - 0,26
metilparabenas	0,08 - 0,12
vanduo	iki 100 g

Išradimas iliustruojamas pavyzdžiu.

Paruošiami akių lašai, kuriuose yra (g):

Dekstranas poligliukinas (SU, Farmakopėjos straipsnis (F.S.) 42-2023-83) - 60,0 g,

boro rūgštis (SU, Valstybinė farmakopėja (V.F.), X laida, IO straipsnis, 46 psl.) - 11,163 g,

natrio tetraboratas (SU, V.F., X, 440 str., 453 psl.) - 1,91 g

natrio chloridas (SU,F.S.,42 - 2572 -88) - 2,632 g ,
metilparabenas(nipaginas)(SU,F.S.,42-1460-89) - 1,0 g,
vanduo (SU,V.F.,X,74 str.,108 psl.) - iki 1000 g.

Apskaičiuotą sauso poligliukino kiekį atsargiai šildant ir maišant ištirpina vandenyje. Baigiant tirpti įpila natrio chlorido ir atšaldo iki kambario temperatūros, sumaišo su buferiniu ir metilparabeno tirpalais, paruoštą tirpalą filtruoja ir išfasuoja.

Gatavi akių lašai - tai skaidrus, bespalvis ar gelsvas skystis.

Kokybinė tirpalo analizė:

Dekstranas. Į 1-2 ml akių lašų įpilama 1-2 ml 0,1 N natrio hidroksido ir 5 ml 10% vario sulfato. Iškrenta ryškiai mėlynos nuosėdos.

Boro rūgštis ir natrio tetraboratas. 3 ml tirpalo išgarina lėkštelėje. Ant sausų liekanų užlašina 2 lašus koncentruotos sieros rūgšties ir 5 ml etanolio. Uždegus liepsnos kraštas nusidažo žaliai. Paruošia akių lašų ir 10% druskos rūgšties tirpalą, kuriuo suvilgo kurkumo popierėlį ir išdžiovina. Popierius nusidažo rožine spalva.

Chlorido joną nustato su sidabro nitratu, natrio - liepsnos reakcija.

Tirpalo pH reakcija tikrinama potenciometru (SU,V.F.,XI,113p).

Kiekybinė analizė:

Dekstrano (poligliukino) kiekis nustatomas poliarimetru (SU, V.F.,XI,30 psl.).

Metilparabeno (nipagino) kiekis nustatomas matuojant šviesos sugertį spektrofotometru, kai bangos ilgis yra 256 nm.

Gatavo tirpalo santykinis klampumas 20 ° C temperatūroje matuojamas kapiliariniu Osvaldo viskozimetru ir lyginamas su boratinio buferinio tirpalo klampumu (SU,V.F.,XI,87 psl.). Jis turi būti nuo 2,8 iki 4,0.

Patentuojamų akių lašų klinikiniai tyrimai atlikti

Maskvos Helmholtso vardo akių ligų mokslinio tyrimo institute. Stebėjo 87 ligonius. 75 sergantiesiems buvo nustatytas II arba III stadijos akių sausumo sindromas. Tiriamų lašų dozės ir gydymo režimą nustatė individualiai (nuo 3 iki 12 kartų per dieną). Vaistų poveikį tyrė analizuojant Meibomo liaukų išskiriamą sekretą, epitelio, junginės kraujotakos, preornealinės plėvelės būklę, ašarų susidarymą, regėjimo pagerėjimą ir subjektyvius pojūčius. Stebėjimo trukmė 3-4 mėnesiai. Teigiamą efektą jau po 7 gydymo dienų pajuto 62 iš stebėtų 75 ligonių (5 vyrų ir 70 moterų nuo 27 iki 68 metų). Taip pat buvo tiriami 12 ligonių, kuriems diagnozuota postherpetinė epitelioopatija. Jie vaistus lašino 3-4 kartus per dieną. Per 14-23 dienas nuo gydymo šiais vaistais pradžios visiems stebėtiems ligoniams epitelioopatijos reiškiniai išnyko. Nustatyta, kad pateikti tyrimams akių lašai, kuriuose rasta nuo 5 iki 6,5% poliglikino, kurio molekulinė masė buvo nuo 50000 iki 70000, pH nuo 6,6 iki 7,7; santykinis klampumas nuo 2,8 iki 4,0, buvo netoksiški, žmogaus organizmas juos įsisavino gerai, o pašalinio poveikio nepastebėta.

Po atliktų klinikinių tyrimų rekomenduotas galiojimo laikas - 2 metai.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Akių lašai iš polisacharido, buferinio tirpalo, konservanto ir vandens, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad veiklioji dalis polisacharidas yra dekstranas, buferinis tirpalas yra boro rūgšties, natrio tetraborato ir natrio chlorido tirpalų mišinys, o konservantas yra p- hidroksibenzoinės rūgšties metilo esteris (metilparabenas).

2. Akių lašai pagal I punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad komponentų santykis masės dalimis yra:

dekstranas	5,0 - 6,5
boro rūgštis	1,11 - 1,12
natrio tetraboratas	0,19 - 0,2
natrio chloridas	0,25 - 0,26
metilparabenas	0,08 - 0,12
vanduo	iki 100,

o šio tirpalo pH yra nuo 6,2 iki 7,7.