

(19)



(10)

**LT 4509 B**

(12)

## **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **4509**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 9/08**  
**A61K 33/42**

(21) Paraiškos numeris: **98-100**

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 07 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 03 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1999 05 25**

(72) Išradėjas:

**Antanas Stankevičius, LT**  
**Algimantas Petras Matusevičius, LT**  
**Gintaras Daunoras, LT**  
**Marija Sapragonienė, LT**

(73) Patento savininkas:

**Lietuvos Veterinarijos akademija, Tilžės g. 18, 3022 Kaunas, LT**  
**Kauno Medicinos universiteto Kardiologijos institutas,**  
**Sukilėlių g. 17, 3007 Kaunas, LT**

(54) Pavadinimas:

**Kalcio-magnio fosfatinis injekcinis tirpalas gyvulių medžiagų apykaitos sutrikimams gydyti**

(57) Referatas:

Išradimas priskirtinas veterinarijos ir farmacijos sritims ir gali būti panaudotas parenteralinio kalcio, magnio fosfatinio tirpalo gamybai, tinkamo gyvulių medžiagų apykaitos sutrikimams gydyti.

Kalcio, magnio fosfatinis injekcinis tirpalas, kurio 100 ml tirpalo yra 24 g kalcio gliukonato monohidrato, 6 g magnio chlorido heksahidrato, 2 g natrio dihidrofosfato, 4 g boro rūgšties, 4 g borakso, 18 g gliukozės monohidrato ir fiziologiškai palankesniu pH - 4,0-5,0.

Išradimas priskirtinas veterinarijos ir farmacijos sritims, ir gali būti naudojamas gyvulių medžiagų apykaitos sutrikimams gydyti.

Žemės ūkio gyvulių ligų tarpe žymią vietą užima medžiagų apykaitos sutrikimai, kurie pasireiškia priklausomai nuo metų sezono, šėrimo, fiziologinės gyvulio būklės, produktyvumo, dalinai paveldimumo ir kt. Melžiamų karvių tarpe, ypač pavasario periodu dažnai pasitaiko vadinamosios nėštuminės, poatsivediminės ir laktacinės neurozės, kurioms priklauso tokios ligos: ganyklinė tetanija, parezė po atsivedimo, laktacinė bei transporto tetanijos. Melžiamoms karvėms dažnai užsilaiko nuvalos, jos serga endometritu, mastitu. Taip pat, dėl nepilnaverčių pašarų pasitaiko jaunikių medžiagų apykaitos sutrikimai - dėl ko pasireiškia viduriavimai, rachitas, sulėtėjęs augimas. Pasitaiko apsinuodijimų, bendro išsekimo, alergijų atvejų. Šių susirgimų priežastys dažnai yra būtinų mineralinių medžiagų kalcio, magnio, fosforo trūkumas ar sutrikusi jų pusiausvyra gyvūno organizme. Medžiagų apykaitos ligų sukelti nuostoliai susidaro dėl gyvulių gaišimų, negaunamos produkcijos ar reprodukcijos sutrikimų. Veterinarinėje praktikoje gydant minėtus susirgimus ir jų profilaktikai vartojami kalcio, magnio, fosforo preparatai, kurie duodami gyvuliams vidiniai ar vartojami parenteraliai. Farmacijos pramonė šiuo metu siūlo nemažą mineralinių medžiagų, vartojamų parenteraliai, pasirinkimą. Dažniausiai tai užsieniniai vaistai. Kai kurie jų yra monokomponenčiai, t.y. jų sudėtyje yra tik viena mineralinė medžiaga, pvz., kalcio chloridas, gliukonatas ar borogliukonatas, gliukozė ar fosforas. Pastaruoju metu į šalį įvežami ir vartojami daugiakomponenčiai parenteraliai tirpalai kurių sudėtyje yra kalcio, magnio

ar kitos druskos. Tai labai patogu veterinarijos gydytojui, nes dažniausiai pasitaikančių nėštuminių ir laktacinių neurozių atvejais nėra galimybės atlikti biocheminių kraujo tyrimų ir nustatyti kokios druskos iš tiesų trūksta, be to žinoma, kad minėtų susirgimų etiologija yra įvairiapusė ir neišaiškinta iki galo. Todėl tikslinga vartoti daugiamineralinį tirpalą kurio sudėtyje būtų kalcis, magnis, fosforas ir gliukozė.

Žinomi injekciniai kalcio, magnio fosfatiniai tirpalai, kuriuose kalcio ir magnio jonų nesuderinamumo su fosfatinio anijonu išvengiama, kai vietoje neorganinės kilmės fosfatų vartojami organinės kilmės metalų glicerofosfatai. Tačiau, organinės kilmės fosfatai yra brangesni. Šiuo metu yra gaminami tirpalai, turintys dinatrioglicerofosfato (Tetanusan - 24%, firma "Atarost", Vokietija, "Vademecum". Veterinary medical products 1997 p. 25) arba geležies glicerofosfato (C-B-Gluconat-Losung, firma "Bela-Pharm", Vokietija, LR Valstybinis vaistų ir vaistinių medžiagų registras "Veterinariniai vaistai" II d. V. 1998 p. 21) arba minėtų glicerofosfatų mišinius (Tetanusan 50%, firma "Atarost", Vokietija "Vademecum". Veterinary medical products 1997 p. 25). Šių tirpalų pH apie - 2,95.

Tirpalo "Tetanusan - 24%" 1 ml yra:

|                                         |        |
|-----------------------------------------|--------|
| kalcio gliukonato monohidrato           | 240 mg |
| boro rūgšties                           | 50 mg  |
| magnio chlorido heksahidrato            | 80 mg  |
| dinatrio-1-glicerinfosfato pentahidrato | 10 mg  |
| mangano chlorido tetrahidrato           | 0,2 mg |
| kobalto gliukonato dihidrato            | 0,2 mg |

Tirpalo "C-B-Gluconat-Losung" 100 ml yra:

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| kalcio gliukonato monohidrato | 24 g |
| boro rūgšties                 | 6 g  |

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| magnio chlorido heksahidrato  | 6 g    |
| geležies glicerofosfato       | 0,5 g  |
| mangano chlorido tetrahidrato | 0,05 g |
| cinko chlorido                | 0,02 g |
| kalio jodido                  | 0,01 g |
| kobalto chlorido              | 0,01 g |
| natrio chlorido               | 0,1 g  |

Tirpalo "Tetanusan - 50%" 100 ml yra:

|                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| kalcio gliukonato monohidrato      | 44 g    |
| boro rūgštis                       | 6 g     |
| magnio chlorido heksahidrato       | 12,5 g  |
| natrio glicerofosfato pentahidrato | 2 g     |
| geležies glicerofosfato            | 0,375 g |
| mangano chlorido tetrahidrato      | 0,02 g  |
| kobalto gliukonato dihidrato       | 0,02 g  |

Žinomų tirpalų trūkumas - fiziologiškai nepalankus tirpalo pH, apie 2,95 (tik tokiam pH organinės kilmės fosfatai nesudaro nuosėdų su kalciu, magnio jonais). Be to, organinės kilmės fosfatai brangesni.

Išradimo tikslas - sterilaus injekcinio kalcio, magnio fosfatinio tirpalo sukūrimas panaudojant pigius neorganinius fosfatus, boro rūgštį ir boraksą.

Nurodytas tikslas pasiekiamas tuo, kad yra parenkamas atitinkamas ingredientų santykis, t.y. tirpalo sudėtis, tirpalo pH ir ištirpinimo sąlygos, tinkamos susidaryti geriau tirpiems boratams su vicinalinėmis hidroksilo grupėmis, esančiomis gliukonate. Tokio tirpalo 100 ml turi būti:

kalcio gliukonato monohidrato (Eur.Ph. 1997: 0518) 98,0 – 102,0 %

magnio chlorido heksahidrato (Eur.Ph. 1997: 1136) 98,0 – 101,0 %

|                                             |                |
|---------------------------------------------|----------------|
| natrio dihidrofosfato (Eur.Ph. 1997: 1488)  | 98,0 – 103,0 % |
| boro rūgštis (Eur.Ph. 1997: 0001)           | 99,5 – 105,0 % |
| borakso (Eur.Ph. 1997: 0013)                | 99,0 – 105,5 % |
| gliukozės monohidrato (Eur.Ph. 1997: 0178), |                |
| specifinis sukimo kampas                    | + 51 – + 53°   |
| išgryninto vandens (Eur.Ph. 1997: 0008) iki | 100 ml         |

Tirpalo pH 4,0-5,0.

Pastaba. Sudėtinių medžiagų kiekiai viršija 100 % tuo atveju, kai hidratų netenka dalies vandens. Pagal Europos Farmakopėją nukrypimai nurodytose ribose yra leidžiami.

### KALCIO, MAGNIO FOSFATINIO TIRPALO LABORATORINĖS GAMYBOS TECHNOLOGINĖ SCHEMA

#### 1. Boro rūgštis, borakso ir kalcio gliukonato tirpalo gamyba.

Atsveriami boro rūgštis ir borakso nurodyti aukščiau kiekiai. Atsverti kiekiai supilami į cheminę stiklinę ir užpilama užpilama apie 30 cm<sup>3</sup> išgryninto vandens ir ištirpinama kaitinant iki virimo. Į karštą tirpalą supilamas atsvertas kalcio gliukonatas ir tirpinamas kaitinant iki virimo. Tirpalas kelias minutes paverdamas iki ištirpimo ir paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros.

#### 2. Magnio chlorido tirpalo gamyba.

Atsvertas magnio chlorido kiekis supilamas į cheminę stiklinę, užpilamas apie 10 cm<sup>3</sup> išgryninto vandens ir ištirpinamas. Magnio chlorido tirpalas maišant supilamas į atvėsintą boro rūgštis, borakso ir kalcio gliukonato tirpalą, pagamintą pagal 1 etapą.

### 3. Natrio dihidrofosfato tirpalo gamyba.

Atsvertas natrio dihidrofosfato kiekis supilamas į cheminę stiklinę, užpilamas apie 10 cm<sup>3</sup> išgryninto vandens ir ištirpinamas kaitinant. Tirpalą atvėsinus iki kambario temperatūros, jis supilamas į tirpalą, pagamintą pagal 2 etapą.

### 4. Gliukozės tirpalo gamyba.

Atsvertas gliukozės kiekis supilamas į cheminę stiklinę, užpilamas apie 20 cm<sup>3</sup> išgryninto vandens ir ištirpinamas. Gliukozei ištirpus, jis supilamas į tirpalą, pagamintą pagal 3 etapą.

5. Pagal 4 etapą pagamintas tirpalas kiekybiškai perkeliamas į 100 cm<sup>3</sup> matavimo kolbą ir praskiedžiamas išgrynintu vandeniu iki žymos. Tirpalas gerai išmaišomas ir filtruojamas per injekciniams tirpalams filtruoti vartojamus filtrus ir išpilstomas į buteliukus. Buteliukai užkemšami ir sterilizuojami 120° C temperatūroje 1,2 atm slėgyje 10 – 15 min.

Pareiškiamas išradimo tirpalas, palyginus jį su aukščiau minėtais žinomais tirpalais, yra pranašesnis tuo, kad pirmą kartą kalcio, magnio fosfatinis tirpalas pagamintas panaudojant pigius mineralinius fosfatus ir pasižymi fiziologiškai palankesniu pH - 4,0-5,0.

# KALCIO, MAGNIO FOSFATINIO INJEKCIŲ TIRPALO GYVULIŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS SUTRIKIMAMS GYDYTI BIOLOGINIO AKTYVUMO IR TOKSIŠKUMO KIEKYBINIAI RODIKLIAI

## IKIKLINIKINIŲ TIRPALO BANDYMŲ SU SVEIKOMIS KARVĖMIS REZULTATAI

Šio bandymo tikslas - nustatyti kalcio, magnio, fosforo, gliukozės kiekio kraujo serume ir kai kurių klinikinių parametrų kitimą sveikoms karvėms po kalcio, magnio fosfatinio tirpalo sušvirkštimo.

3 sveikoms melžiamoms 3-4 metų amžiaus karvėms, sveriančioms apie 470-480 kg, lėtai į jungo veną sušvirkšta po 200 ml po kalcio, magnio fosfatinio tirpalo. Kraujo serumą tyrėme Hospitex aparatu kolorimetriniu metodu kalcio, magnio, fosforo ir gliukozės kiekiui nustatyti. Taip pat bandymo metu buvo auskultuojamas širdies plotas ir skaičiuojamas pulsas bei kreipiamas dėmesys į galimas aritmijas.

1 lentelėje pateikiami kalcio, magnio, fosforo ir gliukozės kiekio kitimo ir pulso duomenys prieš ir po kalcio, magnio fosfatinio tirpalo sušvirkštimo. Praėjus 10 min širdies darbas padažnėjo 25,33 karto per min ir tai sietina su kalcio jonų patekimu į kraują. Jokių širdies ritmo sutrikimų nenustatėme. Po 1 h širdies darbas sulėtėjo iki 77,33±5,81 kartų per min t. y. duomenys panašūs į bandymo pradžioje buvusius. Praėjus 4 h nuo bandymo pradžios karvių pulsas vėl nustatytas panašus į bandymo pradžioje buvusį - 73,33±1,33 kartai/min.

Gauti pulso tyrimo duomenys, sušvirkštus Kamavitą, rodo, kad tuoj po injekcijos karvėms pulsas padažnėja, kas sietina su kalcio patekimu į kraujotaką, bet jau po 60 min tachikardijos reiškiniai išnyksta, be to, tyrimo metu auskultuojant nenustatyta jokių širdies ritmo sutrikimų.

1 lentelė. Kalcio, magnio, fosforo ir gliukozės kiekio kitimas (mmol/l) sveikų karvių kraujo serume sušvirkštus kalcio, magnio fosfatinio tirpalą.

|          | Prieš     | Po preparato sušvirkštimo praėjus: |            |            |
|----------|-----------|------------------------------------|------------|------------|
|          |           | 10 min.                            | 1 h        | 2 h        |
| Kalcis   | 2,06±0,08 | 2,5±0,15                           | 2,16±0,12  | 1,94±0,1   |
| Magnis   | 1,26±0,26 | 1,23±0,17                          | 1,04±0,01  | 1,05±0,008 |
| Fosforas | 0,98±0,14 | 1,16±0,25                          | 1,21±0,36  | 1,19±0,26  |
| Gliukozė | 2,8±0,11  | 3,69±0,6                           | 2,86±0,15  | 3,01±0,13  |
| Pulsas   | 72±8,0    | 97,33±1,33                         | 77,33±5,81 | 90,67±9,33 |

Sušvirkštus bandomą preparatą kalcio kiekis po 10 min vidutiniškai pakilo iki 2,5±0,15 mmol/l ir buvo 0,44 mmol/l daugiau nei bandymo

pradžioje. Praėjus 60 min. kalcio kiekis karvių kraujo serume ėmė mažėti ir po 2 h buvo  $2,16 \pm 0,12$  mmol/l. Gauti šio bandymo rezultatai rodo, kad į veną sušvirkštus preparato, kurio sudėtyje yra kalcio jonų, organizmas aprūpinamas būtinu makroelementu, kuris greitai eliminuojamas iš kraujo srovės ir atidedamas kaip atsarga ar pašalinamas iš organizmo.

Nustačius magnio kiekį karvių kraujo serume, matyti, kad jo kiekis bandymo pradžioje buvo kiek didesnis nei viso bandymo eigoje -  $1,26 \pm 0,26$  mmol/l, todėl sušvirkštus kalcio, magnio fosfatinio tirpalo ir praėjus 10 min, magnio kiekį nustatėme beveik nepakitusį -  $1,23 \pm 0,17$  mmol/l. Vėliau dėl sužadintų eliminacinių mechanizmų poveikio magnio kiekis sumažėjo  $0,22$  mmol/l ir praėjus 1, ir 2 h jo kiekis kraujo serume buvo atitinkamai  $1,04 \pm 0,01$ ,  $1,05 \pm 0,008$  mmol/l. Iš pateiktų duomenų, matyti, kad kalcio, magnio fosfatinio tirpalo sušvirkštimas didesnės įtakos magnio kiekio kitimui karvių kraujo serume neturėjo.

Neorganinių fosfatų kiekio dinamika karvių kraujo serume rodo, kad sušvirkštus bandomą tirpalą, jų kiekis, praėjus 10 min nustatytas  $0,18$  mmol/l didesnis nei bandymo pradžioje. Daugiau fosfatų, lyginant su pradiniais duomenimis nustatyta ir tiriant kraujo serumą praėjus 1, 2 h. Gauti fosfatų tyrimo duomenys po kalcio, magnio fosfatinio tirpalo sušvirkštimo rodo, kad preparate esantis fosforas patenka į kraujo srovę ir keletui valandų (apie 4 h) padidina būtino makroelemento kiekį.

Bandomo tirpalo sušvirkštimas, trumpam padidino gliukozės, energiją teikiančio angliavandenio kiekį kraujo serume - jei bandymo pradžioje gliukozės nustatėme  $2,8 \pm 0,11$  mmol/l, tai praėjus 10 min jos buvo daugiau  $0,89$  mmol/l. Vėliau dėl gliukozės susikaupimo kepenyse ar jos panaudojimo energetiniams procesams, jos kiekis pasiekė bandymo pradžioje buvusį lygį ir buvo - praėjus 60 min -  $2,86 \pm 0,15$  mmol/l, 2 h -  $3,01 \pm 0,13$  mmol/l. Bandymo duomenys po parenteralinio kalcio, magnio fosfatinio tirpalo pavartojimo, rodo, kad preparate esanti gliukozė patenka į kraujo srovę ir gerai įsisavinama organizmo, nes jau po valandos jos kiekis, dėl panaudojimo organizme, normalizuojasi.

Apibendrinant bandymą su melžiamomis karvėmis (kliniškai sveikomis), kurio metu parenteraliai į veną švirkštas kalcio, magnio fosfatinis tirpalas, duomenis, matyti, kad preparato sudėtyje esantys kalcio, magnio, fosforo jonai ir gliukozė padidina šių medžiagų kiekį kraujo serume ir priklausomai nuo gyvulio organizmo poreikių panaudojami biocheminiuose procesuose arba pašalinami iš organizmo. Preparato panaudojimas sveikoms karvėms nesukėlė jokių matomų sveikatos ar atskirų organizmo sistemų (širdies, kvėpavimo, šlapimo ir pieno išskyrimo) sutrikimų. Preparato injekcijos į veną vietoje nei tuoj po sušvirkštimo nei praėjus keletui dienų, jokių matomų pakitimų neaptikome. Tokiu būdu, kalcio, magnio fosfatinio tirpalas yra tinkamas parenteraliniam vartojimui, jį galima rekomenduoti gyvūnų kalcio, magnio ir fosforo apykaitos ligų gydymui ir profilaktikai.

## KALCIO, MAGNIO FOSFATINIO TIRPALO TERAPINIS EFEKTYVUMAS

Kalcio, magnio fosfatinio tirpalo terapinis poveikis buvo išbandytas su 10 karvių susirgusių pareze po atsivedimo. Veterinarijos gydytojas buvo iškvieistas po apsiveršiavimo praėjus 1 ar 1,5 paros ir jau pasireiškus susirgimo klinikiniais požymiams. Karvės gulėjo parietusios kojas po savimi, galva prilenkta prie šono. Karvės nejuto mušimo, skausmo mėginio adata, akių vyzdžiai kiek išsiplėtę, kvėpavimas gilus ir retas, pulsas dažnas ir silpnas, ausys ir ragų pagrindai vėsūs. Kūno temperatūra žemesnė nei 36°C. Iš klinikinių požymių ir anamnezės diagnozavus kominę parazę po atsivedimo, buvo švirkščinama 200 ml bandomo preparato, maždaug 50 ml/min greičiu. Prieš švirkščiant preparatą ir po to praėjus 60 min buvo imamas kraujas biocheminiams tyrimams. Gautame serume, kolorimetriniu metodu Hospitex aparato pagalba nustatėme kalcio, magnio, fosforo ir gliukozės kiekį mmol/l.

Po sušvirkštimo jau po 20-30 min. karvės pakėlė galvą, nurijo seiles ėmė bandyti stotis ir padėjus tai padaryti pilnai atsistojo. Po 1 -1,5 h pradėjo ėsti. Jokių ligos komplikacijų ir atkritimo atvejų nei po keletos parų nei vėliau nepasireiškė.

Ištyrus kraujo serumą nustatėme, kad kalcio kiekis sirgusių karvių kraujo serume, lyginant duomenis prieš ir po kalcio, magnio fosfatinio tirpalo sušvirkštimo, padidėjo nuo  $1,78 \pm 0,3$  iki  $2,22 \pm 0,49$  mmol/l (žr. 2 lent.). Iš gautų rezultatų darytina išvada, kad preparato sušvirkštimas karvėms sergančioms pareze po atsivedimo, kilusia dėl kalcio kiekio sumažėjimo, papildė šio makroelemento trūkumą.

Nustačius magnio kiekį, visos sirgusios karvės kraujo serume ligos metu jo turėjo  $0,71 \pm 0,06$  mmol/l, o tai žemiau fiziologinės normos ribos. Sušvirkštus kalcio, magnio fosfatinio tirpalo, magnio kiekis karvių kraujo serume pakilo iki  $1,04 \pm 0,19$  mmol/l. Bandomo preparato sušvirkštimas karvėms sergančioms pareze po atsivedimo pakėlė magnio kiekį kraujo serume.

Analizuojant tyrimo duomenis ištyrus fosforo kiekį sergančių karvių kraujo serume matyti, kad jei parazės metu fosfatų buvo vidutiniškai  $0,93 \pm 0,1$  mmol/l, tai po kalcio, magnio fosfatinio tirpalo sušvirkštimo jų kiekis padidėjo iki 1,6 mmol/l. Fosforo jonai, esantys preparato sudėtyje teigiamai paveikė parazės sergančių karvių medžiagų apykaitos procesus.

Gliukozės kiekis sergančioms pareze karvėms taip pat nustatytas gerokai mažesnis nei fiziologinė norma - 0,93 mmol/l (vietoj 2,22 mmol/l). Sušvirkštus bandomą preparatą, karvėms gliukozės kiekis pakilo iki  $1,63 \pm 0,1$  mmol/l, tai turėjo teigiamos įtakos gliukozės kiekio kraujo serume padidėjimui.

2 lentelė. Melžiamų karvių sirgusių poatsivedimine pareze (pavasario periodas) kalcio, magnio, fosforo ir gliukozės kiekiai (mmol/l) kraujo serume prieš ir po gydymo kalcio, magnio fosfatinio tirpalu.

| Rodiklis        | Prieš švirkščiant | Po 1 h    |
|-----------------|-------------------|-----------|
| Ca mmol/l       | 1,78±0,3          | 2,22±0,49 |
| Mg mmol/l       | 0,71±0,06         | 1,04±0,19 |
| P mmol/l        | 0,93±0,1          | 1,6±0,27  |
| Gliukozė mmol/l | 0,93±0,39         | 1,63±0,1  |

IŠVADA. Panaudojus kalcio, magnio fosfatinį tirpalą pareze po atsivedimo susirgusioms karvėms gydyti, jo terapinis poveikis pasireiškė jau po 15 min. Preparato sušvirkštimas normalizavo kalcio, magnio, fosforo ir gliukozės kiekius iki fiziologinių normų ribų ir salygojo karvių pasveikimą. Preparatas tinka galvijų medžiagų apykaitos ligoms, pasireiškiančioms dėl kalcio, magnio, fosforo ir gliukozės stokos ar pusiausvyros sutrikimo, gydyti ir profilaktikai. Preparatas švirkščiamas galvijui, sveriančiam 450-500 kg į veną po 200 ml, 50 ml/min greičiu.

#### KALCIO, MAGNIO FOSFATINIO TIRPALO ŪMAUS TOKSIŠKUMO PARAMETRAI

Daugiakomponenčio injekcinio tirpalo ūmaus toksiškumo parametrų apskaičiavimui naudota Ličfildo ir Vilkoksono, modifikuota Z. Roto, metodika (Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Гос. изд. мед. лит. Ленинград, 1963, 99-132.). Bandymai panaudotos 42 nelinijinės abiejų lyčių 20–22 g kūno masės baltos pelės. Laboratoriniai gyvūnai laikyti vienodomis sąlygomis, šeriami vieną kartą per dieną, visuomet turėjo geriamo vandens. Pelės buvo suskirstytos į 7 grupes po 6. Kiekvienos grupės baltoms pelėms sušvirkštas vienodas kiekis bandomo preparato (nuo 0,5 iki 1,2 ml). Pašildytas iki kūno temperatūros 12 % Kalcio, magnio fosfatinis tirpalas buvo švirkščiamas po oda šlaunų srityje. Po preparato sušvirkštimo 5 dienas pelės buvo stebimos, registruojamas gaišimo laikas ir skrodžiamos kritusios. Pagal gautus duomenis, naudodamiesi probitiniu tinkleliu ir nomogramomis apskaičiavome Kalcio, magnio fosfatinio tirpalo ūmaus toksiškumo parametrus LD<sub>16</sub>, LD<sub>50</sub> ir LD<sub>84</sub> (žr. 3 lent.). Remdamiesi gautais duomenimis pagal Farmakopėjos ir chemioterapijos reikalavimus nustatėme junginio toksiškumo klasę.

3 lentelė. Kalcio, magnio fosfatinio tirpalo toksiškumo parametrai pagal Ličfildą–Vilkoksoną

| Bando-<br>mų<br>gyvūnų<br>grupė | Gyvūnų<br>skaičius<br>grupėje<br>viso | Dozė<br>mg/kg | Tirpalo<br>koncen-<br>tracija,<br>proc. | Sušvirk-<br>što pre-<br>parato<br>dozė<br>ml/l<br>gyvūnui | LD <sub>16</sub><br>mg/kg | LD <sub>50</sub> ir<br>patiki-<br>mų<br>dozių<br>ribos<br>mg/kg | LD <sub>84</sub><br>mg/kg |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1.                              | 6/0                                   | 25 000        | 12                                      | 0,5                                                       |                           |                                                                 |                           |
| 2.                              | 6/0                                   | 30 000        | 12                                      | 0,6                                                       |                           |                                                                 |                           |
| 3.                              | 6/1                                   | 35 000        | 12                                      | 0,7                                                       |                           |                                                                 |                           |
| 4.                              | 6/2                                   | 40 000        | 12                                      | 0,8                                                       | 36 000                    | 41 200                                                          | 47 000                    |
| 5.                              | 6/4                                   | 45 000        | 12                                      | 0,9                                                       | (36 780–46 140)           |                                                                 |                           |
| 6.                              | 6/6                                   | 50 000        | 12                                      | 1,0                                                       |                           |                                                                 |                           |
| 7.                              | 6/6                                   | 60 000        | 12                                      | 1,2                                                       |                           |                                                                 |                           |

Sušvirkštus preparato pelės tampa apatiškos, susigūžia, padažnėja kvėpavimas, jos silpnai reaguoja į dirginimą. Ryškiau šie požymiai stebėti 5, 6 ir 7 grupių pelėms. Pelės, kurioms sušvirkšta 1,0–1,2 ml bandomo preparato nugaišo per 3–4 h po aplikacijos. Dvi pelės, kurioms suleista 0,9 ml tirpalo nugaišo per 12 h, kitos dvi – po 36 h. Panaudojus 0,8 ml dozę, ketvirtos grupės pelės nugaišo po 24 ir 36 h. Lavonai gerai sustingę. 1–4 grupių pelės, kurios išliko gyvos jau po 12–18 h tapo guvios, ėmė ėsti, stengėsi pabėgti norint paimti, jokių elgesio ar laikysenos sutrikimų nepastebėta. Nepriklausomai nuo gaišimo laiko, skrodžiant kritusias jokių matomų injekcijos vietos poodžio ar vidaus organų pakitimų nepastebėta.

Apskaičiavus ūmaus toksiškumo parametrus nustatyta, kad kalcio, magnio fosfatinio tirpalo LD<sub>50</sub> baltoms pelėms yra 41 200 mg/kg.

Remiantis Farmakopėjos ir chemioterapijos nuostatomis vaistinės medžiagos, kurių LD<sub>50</sub> yra daugiau nei 15 000 mg/kg priklauso praktiškai netoksiškų preparatų grupei. Gauti tyrimo duomenys rodo, kad kalcio, magnio fosfatinio tirpalas yra netoksiškas ir saugus junginys, nes jo terapinė ir toksinė dozės skiriasi daugelį kartų.

Kalcio, magnio fosfatinio tirpalo stabilumo bei tinkamumo laiko nustatymo analitiniai duomenys pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Kalcio, magnio fosfatinio tirpalo stabilumo bei tinkamumo laiko nustatymo analitiniai duomenys (tirpalas pagamintas 1997 12 21)

| Tikrinimo data | Pavidalas, spalva      | Tankis | Lūžio rodiklis | pH  | Kalcio gliukonato kiekis, % | Magnio chlorido kiekis, % | Gliukozės kiekis, % | Natrio dihidrofosfato kiekis, % | Sterilumas | Išvada   |
|----------------|------------------------|--------|----------------|-----|-----------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------------|------------|----------|
| 1              | 2                      | 3      | 4              | 5   | 6                           | 7                         | 8                   | 9                               | 10         | 11       |
| 1997 12 22     | Rudai geltonos spalvos | 1,22   | 1,398          | 4,2 | 23,5                        | 5,8                       | 18,0                | 1,70                            | sterilus   | tinkamas |
|                | skaidrus               |        |                |     |                             |                           |                     |                                 |            |          |
|                | skystis                |        |                |     |                             |                           |                     |                                 |            |          |
| 1998 01 23     | "                      | 1,21   | 1,400          | 3,9 | 23,8                        | 5,9                       | 17,8                | 1,68                            | sterilus   | tinkamas |
| 1998 02 24     | "                      | 1,21   | 1,405          | 4,0 | 23,7                        | 6,0                       | 18,1                | 1,75                            | sterilus   | tinkamas |
| 1998 03 24     | "                      | 1,22   | 1,400          | 4,3 | 23,5                        | 5,8                       | 18,2                | 1,80                            | sterilus   | tinkamas |
| 1998 04 25     | "                      | 1,21   | 1,396          | 4,5 | 23,6                        | 6,1                       | 18,4                | 2,05                            | sterilus   | tinkamas |
| 1998 05 25     | "                      | 1,22   | 1,403          | 4,1 | 23,4                        | 5,9                       | 17,9                | 1,78                            | sterilus   | tinkamas |
| 1998 06 26     | "                      | 1,21   | 1,400          | 4,4 | 23,7                        | 6,0                       | 18,3                | 1,95                            | sterilus   | tinkamas |

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kalcio, magnio fosfatinis injekcinis tirpalas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 100 ml tirpalo yra:

24 g kalcio gliukonato monohidrato

6 g magnio chlorido heksahidrato

2 g natrio dihidrofosfato

4 g boro rūgšties

4 g borakso

18 g gliukozės monohidrato

2. Injekcinis tirpalas pagal 1 punktą, skirtas gyvulių medžiagų apykaitos sutrikimams gydyti.

3. Injekcinis tirpalas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpalo pH yra nuo 4,0 iki 5,0.