

(19)



(10) **LT 4753 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4753** (51) Int. Cl. ⁷: **A61K 31/715**
- (21) Paraiškos numeris: **99-039**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1999 04 22**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 11 27**
- (45) Patent paskelbimo data: **2001 01 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: —
- (72) Išradėjas:
Antanas-Juozas GENDROLIS, LT
Valerijus KAZILEVIČIUS, LT
Rimantas KLIMAS, LT
- (73) Patent savininkas:
Kauno medicinos universitetas, Mickevičiaus g. 9, 3000 Kaunas, LT
- (74) Patentinis patikėtinis:
Danutė LIŠAUSKAITĖ, Studentų g. 32-3, 3028 Kaunas, LT

- (54) Pavadinimas:

Akių lašai

- (57) Referatas:

Išradimas priklauso medicinos sričiai, o būtent farmacijos pramonei ir gali būti naudojamas kaip priešglaukominis vaistas.

Išradimo tikslas - padidinti preparato stabilumą.

Akių lašus sudaro komponentai, g:

Klofelinas (<i>Clophelinum</i>)	12,5; 2,5 ir 5,0,
Poligliukinas (<i>Polyglucinum</i>)	60,0,
Natrio vandenilio fosfatas (NaH_2PO_4)	7,55,
Dinatrio vandenilio fosfatas (Na_2HPO_4)	10,3,
Nipaginas (<i>Nipaginum</i>)	1,0,
Injekcinis vanduo (<i>Aqua pro injectionibus</i>)	iki 1000.

Išradimas priklauso medicinos sričiai, o būtent farmacijos pramonei, ir gali būti naudojamas kaip priešglaukominis vaistas akims.

Yra žinomi akių lašai - klofelino tirpalas (žr. Lietuvos Respublikos FS 64-95) - medicinos praktikoje vartojami kaip priešglaukominis vaistas.

Žinomo klofelino tirpalo sudėtis:

Klofelinas (Clophelinum)

(buv. TSRS FS 42-1776-82)

1,25; 2,5 arba 5,0 g,

Natrio chloridas (NaCl)

(buv. TSRS FS 42-2572-88)

9,0 g,

Distiliuotas vanduo (Aqua pro injectionibus)

(buv. TSRS VF X, 74 str.)

iki 1,0 l.

Žinomas preparatas turi trūkumų. Esant temperatūrų pokyčiams, saugojimo metu žymiai kinta tirpalo pH (tirpalo rūgštingumo) reikšmė, todėl praktiškai preparato galiojimo trukmė sumažėja, ir jis brokuojamas nesusėjus 2-jų metų laikotarpiui. Trumpalaikis klofelino lašų hipotenzinis efektas sukelia būtinybę lašinti į akis 3-4 ir daugiau kartų per dieną. Organizme padidėja klofelino kiekis, kas gali sukelti arterinio kraujo spaudimo sumažėjimą bei pašalinius reiškinius ligoniams - sausumą burnoje, silpnumą, mieguistumą, galvos svaigimą ir kt. Klofelino tirpalo pH reikšmė numatyta 4,5-6,5 (žr. Lietuvos respublikos FS 64-95). Tokio didelio pH reikšmių skirtumo priežastis yra ta, kad pagaminus klofelino tirpalą pradžioje jo pH būna apie 4,5-5,0, o saugojimo metu (tinkamumo laikotarpis - 2 metai) pH pasiekia 6,5 ir daugiau. Oftalmologinio tirpalo, kurio pH reikšmė 4,5-5,0, vartojimas gali sukelti ligoniams akių dirginimą.

Išradimo tikslas - padidinti preparato stabilumą.

Išradimo esmė yra ta, kad akių lašus, kurių sudėtyje yra klofelino, distiliuoto vandens, sudaro papildomi komponentai:

Klofelinas (Clophelinum)

(buv. TSRS FS 42-1776-82)

1,25; 2,5 arba 5,0 g,

Poligliukinas (Polyglucinum)

(buv. TSRS FS 42-2023-83)

60,0 g,

Natrio vandenilio fosfatas (NaH_2PO_4)

(buv. TSRS VS. 425-64)

7,55 g,

Dinatrio vandenilio fosfatas (Na_2HPO_4)

(buv. TSRS VS. 11773-66)

10,3 g,

Nipaginas (Nipaginum)

(buv. TSRS FS 42-1460-89)

1,0 g,

Injekcinis vanduo (Aqua pro injectionibus)

(buv. TSRS FS 42-2620-89)

iki 1 l.

Poligliukinas plačiai vartojamas vaistų gamyboje kaip prolangatorius (prailgina vaisto veikimo trukmę). Pridėjus į akių lašus poligliukino, didėja tirpalo klampumas. Tokie akių lašai sunkiau ašarų išplaunami iš akies, todėl ilgiau akyje išsilaiko vaisto veikliosios medžiagos reikiama koncentracija (mūsų atveju - klofelino) ir galima rečiau vartoti lašus, gaunant tą patį gydymo rezultatą.

Natrio vandenilio fosfatas ir dinatrio vandenilio fosfatas atitinkamu santykiu sudaro stabilų akių lašų pH reikšmę, nuo kurios priklauso vaisto stabilumas ir tinkamumo laikas. Be to minėtos medžiagos sudaro akių lašų reikiamą izotoniškumą, kas leidžia atsisakyti natrio chlorido (kuris dedamas į klofelino tirpalo sudėtį).

Konservantas nipaginas yra vartojamas vaistų gamyboje kaip priešmikrobinė priemonė. Kadangi klofelino akies lašų pakuotė skirta daugkartiniam vartojimui, būtina užtikrinti jų sterilumą ne tik saugojimo metu, bet ir juos vartojant. Tuo tikslu lašų sudėtyje numatyta reikalinga nipagino 0,01 % koncentracija.

Išradimas iliustruojamas pavyzdžiais.

Vaistų gamybos būdas.

1 l distiliuoto vandens (injekcinio vandens) ištirpinama 1 g antimikrobinio konservanto nipagino, 60 g poligliukino, po to 7,55 g natrio vandenilio fosfato ir 10,3 g dinatrio vandenilio fosfato druskų. Taip sudaroma fosfatinė buferinė sistema, stabilizuojanti preparato pH reikšmę saugojimo metu ir izotonizuojanti tirpalą. Po to sudarytame tirpale ištirpinama 1,25 g, 2,5 g arba 5,0 g klofelino (žr. Lietuvos Respublikos FS 64-95). Taip paruoštas skaidrus bespalvis tirpalas filtruojamas per membraninius filtrus, kurių porų diametras 0,2 μ m, išpilstomas po 1,5 ml į sterilias polimerines ampules - lašintuvus, kurie hermetiškai užlydomi ir uždengiami apsauginiais gaubteliais. Priklausomai nuo tirpale esančio klofelino koncentracijos, šviesiai žalios spalvos gaubteliais uždengiamos ampulės su 0,125 %, žalios - su 0,25 % ir tamsiai žalios - su 0,5 % akių lašais.

Komponentas poligliukinas padidina vaistų galiojimo trukmę bei sumažina pašalinių reiškinių poveikį. Paruošto tirpalo pH reikšmė padidėja nuo 6,9 iki 7,5 (optimali pH reikšmė oftalmologiniams tirpalams). Ji matuojama potenciometriškai (žr. buv. TSRS VF XI, I d. 113-120 p.).

Išradimas iliustruojamas brėžiniu, kuriame parodyta akispūdžio kitimo, priklausomai nuo lašinimo laiko, diagrama. Vertikaliai pažymėtas akispūdžio kitimas mm Hg, o horizontaliai - laikas (prieš vaistų lašinimą, praėjus 1, 2, 3 val. po lašinimo; praėjus 1 savaitei po lašų vartojimo; 1 ir 2 mėn. po vartojimo). Iš diagramos matyti, kad prieš pareiškimų vaistų vartojimą ligonio akispūdis buvo pakilęs iki 27,8 mm Hg. Praėjus 1 val. po lašinimo ligonio akispūdis sumažėjo iki 24,9 mm Hg, po 2 val. - 24 mm Hg, o po 3 val. - 23,9. Po 1 mėn. vartojimo akispūdis atsistatė ir išliko 23,6 mm Hg.

Atlikti klinikiniai tyrimai patvirtino pareiškimų akių lašų privalumus. Buvo ištirta 10 ligonių, sergančių pirmine atviro kampo I-II stadijos glaukoma (4 vyrai ir 6

moterys). Jų arterinis kraujospūdis svyravo: sistolinis 140-210 mm Hg, diastolinis 80-110 mm Hg ribose. Buvo ištirtas akispūdis, akies hidrodinamika ir vietinė bei bendra reakcija į akių lašų instiliavimą (lašinimą). Akispūdį matavo Maklakovo tonometru prieš instiliavimą ir po jo praėjus 0,5 val., 1 val., 2 val. ir 3 val. Po to buvo skirta akių lašai ligoniams lašinti namuose 2-3 kartus per dieną ir atlikti pakartotini tyrimai po savaitės, po mėnesio ir po 2 mėnesių. Vietinė reakcija po akių lašų instiliavimo buvo nežymi: 3 ligoniai akyse jautė nedidelį perštėjimą, graužimą, kuris išnyko po 5-10 minučių. 7 ligoniai pradžioje jautė burnos džiūvimą, tačiau vėliau įprato ir po savaitės visiems ligoniams burnos džiūvimas buvo nedidelis arba visai išnyko. Arterinis kraujospūdis po 2 val. įlašinus pareiškiamus vaistus sumažėjo 10-15 mm Hg. Vienam ligoniui sumažėjo 20 mm Hg. Po 1 mėnesio, 2 mėnesių tas poveikis sumažėjo. 3 ligoniams po 1 mėnesio arterinis kraujospūdis atsistatė ir buvo kaip prieš gydymą. Akispūdis prieš pareiškiamų akių lašų instiliavimą svyravo 26,5-32,6 mm Hg ribose. Tirpalo efektyvumas buvo didžiausias praėjus 2 val. po lašinimo. Akispūdis sumažėjo 2,6-5,8 mm Hg. Po savaitės akispūdis buvo sumažėjęs 2,2-5,7 mm Hg, o po 2 mėnesių - 2,0-5,2 mmHg.

Tyrimų metu paaiškėjo, kad pareiškiamąjį akių lašų tirpalą ligoniai toleravo pakankamai gerai ir jis tinka tolimesniam gydymui.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

Akių lašai, kurių sudėtyje yra klofelino, distiliuoto vandens, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad juos sudaro papildomi komponentai, g:

Klofelinas (<u>Clophelinum</u>)	1,25; 2,5 arba 5,0,
Poligliukinas (<u>Polyglucinum</u>)	60,0,
Natrio vandenilio fosfatas (NaH_2PO_4)	7,55,
Dinatrio vandenilio fosfatas (Na_2HPO_4)	10,3
Nipaginas (<u>Nipaginum</u>)	1,0,
Injekcinis vanduo	
(<u>Aqua pro injectionibus</u>)	iki 1000.

