(19) LIETUVOS RESPUBLIKA VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS V P B

(10) **LT 4878 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **4878**

(51) Int. Cl.[7]: **A61K 38/11**

(21) Paraiškos numeris: **99-151**

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 12 21**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 07 25**

(45) Patento paskelbimo data: **2002 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
Rimantas KLIMAS, LT
Algirdas BARANAUSKAS, LT
Vytautas BUDNIKAS, LT
Mečislovas ČERNIAUSKAS, LT

(73) Patento savininkas:

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

(74) Patentinis patikėtinis:

Danutė LIŠAUSKAITĖ, Studentų g. 32-3, 3028 Kaunas, LT

LT 4878 B

(54) Pavadinimas:

Pieno išsiskyrimą skatinantis preparatas - lašai į nosį

(57) Referatas:

Išradimas priklauso medicinos sričiai, o būtent, farmacijos pramonei, ir gali būti panaudotas akušerijoje pieno išsiskyrimui po gimdymo paskatinti. Išradimo tikslas - padidinti preparato farmakoterapinį aktyvumą ir užtikrinti kokybišką jo veikimą, nesukeliant nepageidaujamų pašalinių poveikių maitinančios motinos organizmui.

Pieno išsiskyrimą skatinančio preparato - lašų į nosį veiklioji medžiaga oksitocinas yra chromatografiškai gryna substancija iš natūralios žaliavos, išskirtos iš galvijų hipofizės užpakalinės dalies ekstrakto, o į lašų sudėtį įeina tokie komponentai:

Veiklioji medžiaga:
Natūralus oksitocinas 80 mg,

Konservantai:
Nipaginas 0,7 g,
Nipazolis 0,3 g,
arba
Benzalkonio chloridas 0,1 g,
Stabilizuojanti medžiaga:
Natrio acetatas x $3H_2O$ 2,2 g,
Chemiškai gryna acto rūgštis (0,1 mol/l koncentracijos) 836,60 ml
Izotonizuojantis tirpalas:
Natrio chloridas (NaCl) 8,0 g,
Injekcinis vanduo iki 1000 ml.

Veikliąją medžiagą - natūralų oksitociną ištirpina buferiniame tirpale, gautame natrio acetatą ištirpinus acto rūgštyje ir praskiedus injekciniu vandeniu, izotonizuoja natrio chloridu, konservuoja nipaginu ir nipazoliu, filtruoja ir išpilstoį buteliukus.

Gydymui vartoja po 2 lašus į nosį prieš pirmą kūdikio maitinimą ir po to didinant dozę iki 6 lašų prieš kiekvieną maitinimą.

Išradimas priklauso medicinos sričiai, o būtent, farmacijos pramonei, ir gali būti panaudotas akušerijoje pieno išsiskyrimui po gimdymo paskatinti.

Žinomas šveicarų firmos "Sandoz" preparatas Syntocinon Nasal Spray vartojamas laktacijos proceso pagerinimui ir mastitų gydymui po gimdymo, kurio sudėtyje yra 10 komponentų: veiklioji medžiaga - sintetinis oksitocinas ($C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$), konservantas - clorbutanolas, citrinos rūgštis, bevandenis natrio fosfatas, glicerinas, metilparabenas, propilparabenas, natrio chloridas, sorbito tirpalas ir išgrynintas vanduo (žr. Physicians Desk Referance, 1991 m., p.1970).

Žinomo preparato farmakoterapinis aktyvumas yra nepakankamas. Be to, galimi nepageidaujami pašaliniai poveikiai motinos organizmui.

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

Išradimo esmė yra ta, kad pieno išsiskyrimą skatinančio preparato - lašų į nosį veiklioji medžiaga oksitocinas yra chromatografiškai gryna substancija iš natūralios žaliavos, išskirtos iš galvijų hipofizės užpakalinės dalies ekstrakto, ir į jų sudėtį įeina tokie komponentai:

Veiklioji medžiaga:	
Natūralus oksitocinas	- 80 mg (40 000 VV)
Konservantai:	
Nipaginas	- 0,7 g
Nipazolis	- 0,3 g
arba	
Benzalkonio chloridas	- 0,1 g
Stabilizuojanti medžiaga:	
Chemiškai grynas natrio acetatas x $3H_2O$	- 2,2 g
Chemiškai gryna acto rūgštis 0,1 mol/l	- 836,60 ml
Izotonizuojantis tirpalas:	
Natrio chloridas (NaCl)	- 8,0 g
Injekcinis vanduo	- iki 1000 ml.

Veiklioji medžiaga oksitocinas yra gydomasis hormonas - balti purūs tirpūs vandenyje milteliai, gaminami iš galvijų hipofizės užpakalinės dalies, pritaikius aukšto slėgio skysčių chromatografiją (HPLC). Grynos oksitocino substancijos biologinis aktyvumas - 450-500 VV/mg (veikimo vienetų miligramui). Oksitocinas sukelia gimdos lygiųjų raumenų susitraukimus ir stimuliuoja pieno liaukų veiklą laktacijos metu, gerina pieno sekreciją, stimuliuoja laktogeninio hormono susidarymą. Be to oksitocinas dar vartojamas ankstyvuoju pogimdyviniu laikotarpiu gimdos involiucijai

normalizuoti.

Preparato gamybos būdas.

Pradeda nuo 0,1 mol/l chemiškai grynos acto rūgšties paruošimo. 5,8 ml "ledinės" acto rūgšties GOST 61-75 (atitinkančios buv. TSRS valst. standarto reikalavimus) praskiedžia iki 1 l injekciniu vandeniu (buv. TSRS FS 42-2620-89). Po to sudaro acetatinį buferinį tirpalą. 2,2 g natrio acetato (buv. TSRS GOST 199-78) ir 8 g natrio chlorido (buv. TSRS FS 42-2572-88) izotonizavimui ištirpina 836,60 ml 0,1 mol/l acto rūgštyje. Į taip paruoštą tirpalą įveda konservantus: 0,7 g nipagino (buv. TSRS FS 42-1460-80) ir 0,3 g nipazolio (buv. TSRS FS 18-16-387-81) supila į stiklinį indą, užpila 500 ml buferinio tirpalo ir šildo 70-80° C vandens vonelėje nuolat maišant kol ištirpsta. Tirpalą ataušina iki kambario temperatūros ir į jį supila likusį buferinį tirpalą. Kaip veikliąją medžiagą naudoja oksitociną - nanopeptidinės sudėties natūralų hormoną, turintį 500 VV/mg, išskirtą iš galvijų hipofizės užpakalinės dalies ekstrakto ir išvalyto didelio efektyvumo skysčių chromatografijos (HPLC) metodu. Paima 80 mg baltų amorfinių liofilizuotų oksitocino miltelių (FS 10-93) ir ištirpina prieš tai paruoštame tirpale. Patikrina tirpalo pH, kurio reikšmė turi būti 3,0-4,5 ribose ir filtruoja per sterilizuojančius "Millipor" filtrus su 0,22 μm skersmens akelėmis ir gautą bespalvį skaidrų skystį išpilsto po 5 ml į sterilius stiklo buteliukus, kuriuos užkemša kamštinėmis pipetėmis (1 ml yra 40 VV).

Preparatas vartojamas pradedant nuo 2 lašų prieš pirmą maitinimą ir po to didinant dozę iki 6 lašų prieš kiekvieną maitinimą.

Pieno išsiskyrimą skatinantis preparatas buvo ištirtas kliniškai, siekiant įrodyti, kad sintetinį oksitociną pakeitus natūralia medžiaga, galima pasiekti geresnių rezultatų.

Pareikštam preparatui buvo atlikti klinikiniai tyrimai su 68 gimdyvėmis, kurioms pradedant tyrimą nebuvo laktostazės požymių ir 11 - su pasireiškusiais laktostazės reiškiniais.

Tyrimo eiga

79 moterys, sutikusios dalyvauti tyrime, buvo suskirstytos į 3 grupes:

I grupėje buvo 28 moterys (5 iš jų su aiškiais laktostazės požymiais). Joms lašino preparatą su natūraliu oksitocinu (tiriamąjį).

II grupėje buvo 26 moterys (6 iš jų su pasireiškusiais laktostazės požymiais). Joms lašino preparatą su sintetiniu oksitocinu (prototipas).

III grupėje buvo 25 moterys, kurioms lašino placebo (visos be laktostazės simptomų).

Preparatas visoms buvo pradėtas skirti 2-ą parą po gimdymo. Pradžioje 2 lašai (po vieną į kiekvieną šnervę) prieš maitinimą, prieš sekantį - 4 lašai (po du į kiekvieną šnervę) ir prieš trečią maitinimą - 6 lašai (po tris). 6 lašų dozė buvo tęsiama prieš

kiekvieną maitinimą, jei neišsivystė laktostazės požymiai. Moterims, sergančioms laktostaze, skyrė po 8 lašus į kiekvieną šnervę.

Apibendrinus rezultatus paaiškėjo, kad pirmoje grupėje visoms moterims pagerėjo pieno nutekėjimas, sutrumpėjo žindymo trukmė ≈ nuo 39 iki 27 min. Moterims su laktostazės simptomais pastebimai pagerėjo savijauta, o laktostazės požymiai išnyko po 1 - 3 dienų. Alerginių reakcijų ar nosies gleivinę dirginančių poveikių moterims nepastebėta. Moterims, maitinančioms nutrauktu pienu, palengvėjo pieno nutraukimas. Pašalinių neigiamų poveikių naujagimiams taip pat nepastebėta.

Antroje grupėje 1 ligonė ilgam susirgo laktostaze ir buvo paguldyta į stacionarą, o kitoms ligos požymiai išnyko tik po 5 dienų. 2 moterims pasireiškė kvėpavimo takų dirglumas. Viena moteris, maitinusi nutrauktu pienu, pasiskundė, kad naujagimis springsta.

Maitinimo trukmės pokyčiai pavaizduoti lentelėje.

	Maitinimo trukmė prieš preparato skyrimą vidutiniškai vienai žindyvei	Maitinimo trukmė po preparato skyrimo vidutiniškai vienai žindyvei
I grupė (skirtas preparatas su natūraliu oksitocinu)	39,37 min.	27,14 min.
II grupė (skirtas preparatas su sintetiniu oksitocinu)	35,45 min.	29,5 min.
III grupė (skirtas placebo)	38,2 min.	38 min.

Pareiškiamas preparatas pranašesnis už žinomą tuo, kad jo sudėtyje yra natūrali žaliava oksitocinui gauti. Jį panaudojus pagerėjo pieno nutekėjimas, sutrumpėjo žindymo trukmė, nepasireiškė laktostazės simptomai (arba buvę išnyko po 1 - 3 dienų),palengvėjo pieno nutraukimas, neatsirado alerginių reiškinių nei motinoms, nei naujagimiams.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Pieno išsiskyrimą skatinantis preparatas - lašai į nosį, sudarytas iš veikliosios medžiagos oksitocino ir konservantų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad veiklioji medžiaga oksitocinas yra iš natūralios žaliavos, išskirtos iš galvijų hipofizės užpakalinės dalies ekstrakto.

2. Pieno išsiskyrimą skatinantis preparatas - lašai į nosį pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad į jų sudėtį įeina tokie komponentai:

Veiklioji medžiaga:	
Natūralus oksitocinas	80 mg (40 000 VV),
Konservantai:	
Nipaginas	0,7 g,
Nipazolis	0,3 g,
arba	
Benzalkonio chloridas	0,1 g,
Stabilizuojanti medžiaga:	
Natrio acetatas x ($3H_2O$)	2,2 g,
Chemiškai gryna acto rūgštis (0,1 mol/l koncentracijos)	836,60 ml,
Izotonizuojantis tirpalas:	
Natrio chloridas (NaCl)	8,0 g,
Injekcinis vanduo	iki 1000 ml.