



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53558 (13) A

(51) 7 A61K9/08, A61K31/535,

C07D295/084

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЛАБОСТІ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ (АДЕМОЛ)

1

2

(21) 2002075956

(22) 18 07 2002

(24) 15 01 2003

(46) 15 01 2003, Бюл. № 1, 2003 р.

(72) Короткий Юрій Васильович, Лозинський Ми-
рон Онуфрійович, Ципкун Анатолій Григор'євич,
Загорій Володимир Антонович(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ
ТОВАРИСТВО ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА "ДАР-
НИЦЯ"(57) Засіб для лікування слабості пологової
діяльності, що містить суміш біологічно активної
речовини та води для ін'єкцій, який відрізняється
тим, що як біологічно активну речовину застосо-
вують 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-
пропанол гідрохлорид (адемоп) в співвідношенні
компонентів, в мас. частках

адемоп	9-11
вода для ін'єкцій	до 1000

Винахід відноситься до медицини до розділу
гінекології, а саме до нового лікарського засобу -
1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол
гідрохлорид (адемоп) що виявляє утеростимулю-
ючу дію [1]

Аналогами для лікування слабості пологової
діяльності є відомі ін'єкційні форми лікарських за-
собів дінопрост (ПГФ_{2α}, 1мл, 0,5%) дінопростон
(ПГЕ₂, 5мл), анаприлін (1мл, 0,25%)

Потрібно відзначити, що нарівні з високою ак-
тивністю окситоцину, простагландинів ПГФ_{2α} та
ПГЕ₂ вони мають протипоказання індивідуальну
непереносимість, явища гіпоксії у новонародже-
них, бронхоспазм, діарею, тахікардію флєбїти
Крім того, ін'єкційні форми простагландинів потре-
бують спеціальних умов зберігання в зв'язку, з
хімічною нестійкістю біологічно активних речовин,
які входять в ці ін'єкційні форми [2] Анаприлін
(ін'єкційна форма) для родостимуляції і родопід-
силення має обмежене використання в зв'язку з
його впливом на серцево-судинну систему Тому
анаприлін часто застосовують разом з іншими
родостимулюючими засобами

Окситоцин (ампули 1мл, 50Д, водний розчин) -
прототип - застосовується при лікуванні слабості
родової діяльності, при затяжних родах Однак при
використанні окситоцину підвищується базальто-
вий тонус матки, що потребує додаткового вве-
дення β-адреноміметиків Після введення оксито-
цину можуть наставати різкі з розвиненням
внутриматкової гіпоксії, в ряді випадків у плоду
спостерігаються явища тахікардії та брадікардії

Задача винаходу - створення нової високо-

ефективної інжекційної форми препарату для ком-
плексного лікування слабості скоротливої діяль-
ності матки в родах для родопідсилення та
родостимуляції з мінімальною наявністю побічних
явищ [3]

Поставлена задача досягається тим, що в яко-
сті біологічно активної речовини використовується
оригінальна сполука 1-адамантилетилокси-3-
морфоліно-2-пропанол гідрохлорид (Патент Укра-
їни №3177, 16 0 5, 1994р) та дистильована вода у
наступному складі, в мас. ч

Адемоп (ТФС 42У-126/46-1447-99)	9 - 11
Вода для ін'єкцій	до 1000

Наведене вище найбільш ефективне співвід-
ношення компонентів підібрано на підставі експе-
риментальних досліджень

Приклад 1 Спосіб одержання ін'єкційної фор-
ми адемопу (1% розчин, 2мл%)

Зважують розраховану кількість адемопу, роз-
чиняють його в для ін'єкцій і розводять водою для
ін'єкцій до потрібного об'єму Одержаний розчин
фільтрують через мембранний фільтр типу "Вла-
діпор" або "Міліпор" з діаметром пор 0,22мкм в
асептичних умовах, розливають по 2мл в ампули
типу ШП або зі скла марки НС-1 чи НС-3 за ОСТ
64-2-485-85, запаюють та стерилізують насиченою
водяною парою при надмірному тиску 0,11МПа
(1 кгс/см²) та температурі 120°C на протязі 8 хви-
лин Ін'єкційна форма препарату адемоп добре
зберігається при температурі + 18 ÷ + 25°C та не
втрачає свої фармакологічні властивості на протязі
2 років

(13) A

(11) 53558

(19) UA

Приклад 2 Клінічні дослідження ін'єкційної форми препарату адемоп

Клінічні дослідження виконані згідно з вимогами, що висувуються фармакологічним Комітетом МОЗ України [4]

Основною задачею даного дослідження була оцінка ефективності і переносимості препарату адемоп, розробка Інституту органічної хімії НАН України, у порівнянні з базовим лікуванням порушень скоротливої функції матки під час пологів та в післяпологовому періоді

Схема лікування дослідним препаратом

Ін'єкційну форму препарату адемоп використовували в залежності від клінічної ситуації та мети його примінення

Для родостимуляції після відповідної дородової підготовки (гормонально-вітамінно-глюкозо-кальцієвий комплекс або простагландини) і досягнення зрілості шийки матки, 2мл 1% розчину адемопа вводиться внутрим'язово або внутрішньо. При внутрішньому введенні препарат попередньо розводять в 400мл 5% глюкози і вводять дуже повільно з початковою швидкістю 8 - 10 крапель за 1 хвилину

При акушерських кровотечах при кровотечі з порожнини матки у III періоді пологів або в ранньому післяпологовому періоді адемоп використовують за аналогічною схемою. Враховуючи, що препарат має гемостатичні властивості, при його застосуванні контролюють стан згортаючої системи крові

Для проведення "адемопового тесту" з метою перевірки ступеня підготовленості організму до родів, адемоп вводять внутрим'язово одноразово у кількості 0.5мл

Супутнє лікування

При проведенні дослідження хворих їм не призначали інші утеротонічні препарати. На фоні дії

адемопа можна було проводити інструментальні або ручні втручання в порожнині матки

Всі препарати, які використовують для супутньої терапії, повинні бути записані, враховуючи назву, дозу, спосіб прийому, частоту прийому, дату початку і закінчення терапії в історію хвороби і індивідуальну реєстраційну форму

Пацієнти, яких досліджують

Всього обстежено 52 хворих, які були розподілені на 2 групи, 32 хворих, яким призначається препарат адемоп в комплексному лікуванні слабості пологової діяльності і 20 жінок контрольної групи, у яких з метою родостимуляції використовувалась традиційна базисна терапія. Вік обстежених жінок становив 18 - 33 років. Первородящих старше 30 років було 14, 3% в дослідницькій групі і 12% у контрольній. Отримані дані відповідають популяційним нормам. Загальний стан жінок був задовільним. Особистих скарг не було. Артеріальний тиск був підвищений до 140/90мм рт.ст. у 3 хворих дослідницької групи і в контролі за рахунок розвитку у них прееклампсії середнього ступеня. Пологи у всіх жінок дослідницької та контрольної груп настати в 38 - 40 тижнів. Родостимуляція призначалась всім жінкам обох груп. В контрольній групі внутрішньо вводили окситоцин 5од у комбінації з еназапостом 2.5мг, або без неї, а в дослідницькій групі використовували адемоп внутрішньо, або внутрим'язово. Показниками для родостимуляції в обох групах були несвоєчасний вплив навколоплодових вод, первинна слабкість родової діяльності, слабкість потуг, а також профілактичне застосування родостимуляції у жінок з групи ризику виникнення маткових кровотеч.

Застосування адемопу з метою родостимуляції було примінено у 28 жінок. Встановлено, що у 20 (71%) вагітних, посилення перейм відміталось вже після 10 - 12 хвилин введення (табл 1)

Таблиця 1

Параметри скоротливої діяльності матки у обстежених хворих заданими кардіотокографії

Група обстежених жінок	Кількість спостережень з ефективним родопідсиленням		Тривалість матково-го циклу (сек.)	Тривалість перейм (сек.)	Тривалість інтервалу між переймами (сек.)
	(n)	(%)			
Дослідна	20	71.4	195.7 ± 4.4	98.4 ± 2.1	93.3 ± 3.6
Контрольна	16	80.0	183.06 ± 4.5	98.1 ± 3.0	84.3 ± 3.2

Кількісний аналіз гістерограм дозволяє зробити висновок, що зміни параметрів процесу скорочення - розслаблення при застосуванні адемопу майже такі, як і при використанні окситоцину.

Частота перейм за 10 хвилин у рожениць обох груп була різною і становила 3.165 ± 0.06хв. в групі контролю і 3.5 ± 0.17хв. у дослідній групі (p < 0.05).

Аналіз кардіотокографії плода під час примі-

нення Адемопу показав, що реакції серцево-судинної системи плода у відповідь на посилення скорочувальної діяльності матки зберігалися адекватними, що в свою чергу вказує на відсутність негативного впливу препарату на стан плода.

Тривалість родів хворих представлена в таблиці 2

Таблиця 2

Група обстежених жінок	Кількість ефективних родопосилень		Загальна тривалість родів (год.)	Тривалість першого періоду (год.)	Тривалість другого періоду	Тривалість третього періоду (год.)
	(n)	(%)				
Дослідна	20	71	7 53 ± 0 41	6 8 ± 0 3	0 49 ± 0 02	0 19 ± 0 1
Контроль	16	80	7 30 ± 0 3	6 76 ± 0 53	0 48 ± 0 08	0 15 ± 0 09

Порівняння даних про крововтрату в пологах при застосуванні адемола і окситоцину показало, що в дослідницькій групі вона склала 300 ± 26 мл, а в контрольній групі - $286 7 \pm 26 0$ мл. Процент

операційних втручань і ускладнень під час пологів в обох групах був однаковим і представлений у таблиці 3.

Таблиця 3

Група обстежених жінок	Кількість	Кровотечі в III і ранньому п/р періоді		Несвоєчасний вплив н/п вод		Розриви шийки матки		Кесарів розтин		Акушерські щипці		Ревізія порожнини матки	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Дослідна	28	8	21 4	21	75	13	46 4	4	4 8	2	7 1	8	28 5
Контроль	20	4	20 0	14	70	9	45 0	2	10 0	1	5 0	5	25 5

В обох групах пологи закінчилися народженням живих дітей. Маса тіла новонароджених склала 3377 ± 56 г. В задовільному стані (оцінка за шкалою Апгар 8 - 10 балів) народилось 24 дитини (85 6%), в асфіксії легкого ступеня (оцінка за Апгар - 6 - 7 балів) - 3 (10 7%) новонароджених, в асфіксії середнього ступеня (4 - 5 балів) - 1 новонароджений (3 5%).

Приклад 3. Сприймання та переносність препарату адемола та визначення його безпеки

Переносність препарату оцінювали на основі суб'єктивних симптомів та відчуттів, що повідомлялися пацієнтом і об'єктивних даних, отриманих у процесі примінення адемола. Враховувалась динаміка клінічних, інструментальних і лабораторних показників, а також частота появи та характер побічних реакцій. Переносність препарату оцінювалась дослідником (за об'єктивними даними) і пацієнтом (за суб'єктивними відчуттями) у балах (табл. 4).

Таблиця 4

1 бал	дуже добра (не відзначаються побічні ефекти)
2 бала	добра (спостерігаються незначні побічні ефекти, що не спричиняють серйозних проблем пацієнту і не потребують відміни препарату)
3 бала	задовільна (відзначаються побічні ефекти, що впливають на стан пацієнта, але не потребують відміни препарату)
4 бала	незадовільна (має місце небажаний побічний ефект, що значно негативно впливає на стан пацієнта і потребує заміни препарату)
5 балів	надто незадовільна (побічний ефект, що потребує відміни препарату і використання додаткових медичних заходів)

Сприймання адемола виявилось задовільним. Протягом прийому препарату хворі не скаржилися на неприємні відчуття, об'єктивно при проведенні клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень не отримано даних про паталогічні відхилення показників пульсу, артеріального тиску, показників загального аналізу крові та сечі. Не було зафіксовано жодного випадку алергічних реакцій.

Переносність адемола у 30 (93 8%) хворих була дуже гарна - 30 балів, у 2 хворих (6 2%) - гарна - 4 бали. Побічні ефекти при застосуванні адемола виникали рідко, а саме при внутрішньому введенні препарату з метою родостимуляції відмічено короточасне зниження артеріального тиску (1 випадок) і незначна блідість обличчя (1 випадок). Ці явища легко проходили через 1-2 хвилини без застосування будь-яких додаткових медичних заходів.

В середньому в групі переносність становила 1 12 бали та кваліфікувалась як дуже добра.

Таким чином ін'єкційна форма адемола може бути рекомендована для комплексного лікування слабості пологової діяльності як родостимулюючий та рододісильний засіб. Препарат добре сприймається хворими, не впливає на стан внутрішнього плоду і новонародженого та не викликає побічних явищ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 1 Патент України №3177, рег. 16 05 1994р.
- 2 Машковский М.Д. Лекарственные средства - М - Медицина - 2000г - Т 1, - с 510.
- 3 Лозинский М.О. Короткий Ю.В. та ін. Научные основы разработки лекарственных препаратов. Харьков "Основа" 1998 с 154 - 158.
- 4 Методические рекомендации по клиническим испытаниям К, ФК МОЗУ, 1995.

