

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în particular, la remediile, care influențează asupra musculaturii uterului.

Este cunoscut preparatul medicamentos “comprimate Pg F2 alfa”, destinat pentru deschidere colului uterin, ub formă de comprimate, care se introduc intracervical. Preparatul medicamentos conține 17,5 mg de prostaglandină F2 alfa și în rest substanțe auxiliare. (1)

Este cunoscut, de asemenea preparatul medicamentos “gel Pg vaginal”, destinat pentru maturarea colului uterin, sub formă de gel, care se introduce intracervical. Preparatul medicamentos conține în calitate de vehicul natriu carboximetilceluloză, apă și prostaglandină F2 alfa (15-20 mg), adăugată la gel nemijlocit înainte de utilizare (2).

Neajunsul preparatului medicamentos cunoscut constă în aceea că el nu asigură o acțiune prelungită a prostaglandinei F2 alfa și o adezivitate satisfăcătoare față de mucoasă. Concomitent, preparatul medicamentos conține o cantitate considerabilă de prostaglandină F2 alfa (2-3 mg/ml), care la rândul său duce la o maturare rapidă a colului uterin (6 ore), ceea ce poate provoca apariția hipertonusului uterului și o activitate necoordonată sau prea puternică de naștere, lucru care-l impune pe medic să înlăture gelul aflat în fornixul posterior.

Scopul invenției constă în asigurarea unei acțiuni prelungite a prostaglandinei F2 alfa, a adezivității sporite a hidrogelului față de mucoasă și excluderea efectelor secundare ale prostaglandinei.

Acest scop, conform invenției, se realizează datorită includerii în componența preparatului medicamentos a prostaglandinei F2 alfa, iar ca vehicul - a metilcelulozei, polivinilpirolidonului și apei pentru injecții, luate în % de masă:

Prostaglandină F2 alfa	0,04-0,08
Polivinilpirolidon (M.m. 12500)	7,0-14,0
Metilceluloză (MC- 100)	1,5-2,5
Apă pentru injecții	restul.

Astfel de compoziție a hidrogelului asigură o acțiune prelungită a prostaglandinei F2 alfa, adezivitate sporită față de mucoasă și înlătură efectele secundare ale prostaglandinei.

Pentru determinarea proporțiilor și limitelor optime ale componentelor au fost efectuate un șir de experiențe. Selectarea proporțiilor optime a fost executată în funcție de următorii parametri: “**viscozitate dinamică**” la $t=37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ timp de 30 minute; “**adezivitate**” și “**disponibilitate farmaceutică**”; au fost modificate variat cantitățile a două componente: metilceluloză și polivinilpirolidon, în cazul când unul din componentele sus-menționate a fost luat în 5 variante, cantitățile celorlalte fiind constante. Rezultatele, în comparație cu prototipul, sunt prezentate tablele nr.1-4;

-hidrogelul cu compoziția optimală, obținută în baza celor trei parametri a fost comparat cu prototipul conform gradului de maturare a colului uterin, în cazul când au fost modificate variat numai cantitățile de prostaglandină F2 alfa luate în 5 variante, cantitățile celorlalte componente fiind constante. Rezultatele sunt prezentate în tabelul nr.5.

Tabelul 1

Nr. crt.	Părțile de masă ale componentelor, în %				Viscozitatea dinamică, cP	Adezivitatea, N
	Prostaglandină F2 alfa	Metilceluloză	Polivinilpirolidon	Apă pentru injecții		
1.	0,05	1,0	10,0	restul	980,3	1,46
2.	0,05	1,5	10,0	restul	1120,6	1,63
3.	0,05	2,0	10,0	restul	1319,5	1,72
4.	0,05	2,5	10,0	restul	1810,4	1,88
5.	0,05	3,0	10,0	restul	2240,3	1,96
6.	Prototip				885,7	1,38

Viscozitatea dinamică (cp) a hidrogelurilor a fost determinată la temperatura de $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ după sterilizarea lor, cu ajutorul dispozitivului “Reotest-2” la diferite valorile gradientului de viteză, incluzând în tablele 1 și 2 rezultatele finale, după distrugerea sistemului.

Tabelul 2

Nr. crt.	Părțile de masă ale componentelor, în %				Viscozitatea dinamică, cP	Adezivitatea, N
	Prostaglandină F2 alfa	Metilceluloză	Polivinilpirolidon	Apă pentru injecții		
1.	0,05	2,0	3,5	restul	1106,7	1,29
2.	0,05	2,0	7,0	restul	1206,9	1,52
3.	0,05	2,0	10,0	restul	1319,5	1,72
4.	0,05	2,0	14,0	restul	1468,4	2,13
5.	0,05	2,0	17,5	restul	1510,9	2,26
6.	Prototip				885,7	1,36

Adezivitatea (N) a fost apreciată conform forței depuse pentru a desprinde placa de pe o suprafață, pe care în prealabil a fost aplicat un strat de hidrogel (dispozitiv de determinare a adezivității la rupere).

După cum au demonstrat rezultatele, pentru a obține hidrogeluri cu o viscozitate dinamică și adezivitate satisfăcătoare trebuie de luat metilceluloză și polivinilpirolidonă în cantitățile optime, conform limitelor indicate în tablele nr. 1 și 2, iar apă pentru injecții în rest. Concomitent, viscozitatea dinamică a hidrogelurilor se află în limitele 1120,6-1810,4 cP. În celelalte cazuri, la valorile viscozității dinamice inferioare nivelului de jos, nu se asigură o adezivitate necesară, iar la valorile superioare nivelului de sus, din cauza viscozității sprite, devine dificilă introducerea hidrogelului în canalul cervical.

O astfel de compoziție optimală a ingredientelor asigură o adezivitate scontată în limitele de 1,52-2,13 N. Abaterile în direcția micșorării acestor valori nu contribuie la o adezivitate necesară și duce la scurgerea hidrogelului din canalul cervical, iar abaterile în direcția măririi acestor valori fac dificilă introducerea hidrogelului în canalul cervical.

Valorile viscozității dinamice (885,7 cP) și ale adezivității (1,38 N) pentru prototip nu se încadrează în limitele optimale.

Pentru determinarea cantităților optimale ale componentelor care influențează asupra disponibilității farmaceutice a prostaglandinei F2 alfa, în particular, a metilcelulozei și polivinilpirolidonului au fost executate experiențe, rezultatele căror sunt prezentate în tabelele nr. 3 și . Timpul pentru eliberarea a 50% de prostaglandină F2 alfa (timpul de semicedare), ca parametru al disponibilității biologice in vitro, a fost determinat folosind metoda difuziei prin celofan de dializă.

Tabelul 3

Nr. crt.	Părțile de masă ale componentelor, în %				Timpul de semicedare, min.
	Prostaglandină F2 alfa	Metilceluloză	Polivinilpirolidon	Apă pentru injecții	
1.	0,05	1,0	10,0	restul	138,4
2.	0,05	1,5	10,0	restul	151,6
3.	0,05	2,0	10,0	restul	160,0
4.	0,05	2,5	10,0	restul	169,0
5.	0,05	3,0	10,0	restul	178,3
6.	Prototip				124,9

Tabelul 4

Nr. crt.	Părțile de masă ale componentelor, în %				Timpul de semicedare, min.
	Prostaglandină F2 alfa	Metilceluloză	Polivinilpirolidon	Apă pentru injecții	
1.	0,05	2,0	3,5	restul	112,2
2.	0,05	2,0	7,0	restul	140,8
3.	0,05	2,0	10,0	restul	160,0
4.	0,05	2,0	14,0	restul	192,4
5.	0,05	2,0	17,5	restul	212,6
6.	Prototip				124,9

Rezultatele din tabel ne demonstrează că timpul necesar pentru eliberarea a 50% de prostaglandină F2 alfa, caracteristic pentru formele medicamentoase cu cedare lent, este în limitele 151,6-169,2 min. pentru metilceluloză cu concentrațiile optimale de 1,5-2,5% și în limitele 140,8-192,4 min. pentru polivinilpirolidon cu concentrațiile optimale de 7,0-14,0%.

Timpul necesar pentru eliberarea a 50% de prostaglandină F2 alfa (124,9 min) din hidrogel de natriu carboximetilceluloză, luat drept prototip, nu se încadrează în limitele caracteristice pentru hidrogelul propus.

Rezultatele obținute în experiențele nr. 5 din ambele tabele nr. 3 și 4 nu au fost luate în considerare din cauza că hidrogelurile cu așa compoziție se introduc foarte dificil în canalul cervical.

Pentru determinarea cantităților optimale de prostaglandină F2 alfa, care influențează asupra gradului de maturare a colului uterin și asupra timpului necesar pentru apariția maturării, au fost efectuate cercetări, rezultatele căror sunt prezentate în tabelul nr. 5. Gradul de maturare a colului uterin a fost apreciat conform metodei lui G.G. Hecinașvili conform următoarelor grade de pronunțare a maturării: I - nematurat; II - în stadiu de maturare; III - maturare incompletă; IV - col uterin maturat.

Tabelul 5

Nr. crt.	Părțile de masă ale componentelor, în %				Gradul de maturare	Timpul apariției maturării (ore)	Efecte secundare
	Prostaglandină F2 alfa	Metilceluloză	Polivinilpirolidon	Apă pentru injecții			
1	0,02	2,0	10,0	restul	II	36<	lipsesc
2	0,04	2,0	10,0	restul	III	30	lipsesc
3	0,06	2,0	10,0	restul	III	30	lipsesc
4	0,08	2,0	10,0	restul	IV	24	lipsesc
5	0,10	2,0	10,0	restul	IV	12-24	1,2%
6	Prototip				IV	6	17,3%

Rezultatele din tabelul nr.5 ne demonstrează că dozele eficiente ale prostaglandinei F2 alfa sunt în limitele de 0,04-0,08% care cauzează o maturare a colului uterin de gradul III-IV cu timpul de apariție a maturării în 24-30 ore fără efecte secundare. Micșorarea concentrației prostaglandinei F2 alfa în afară limitelor optimale nu asigură o maturare suficientă a colului uterin, numai de gradul II, și se cere un timp îndelungat, mai mare de 36 ore, pentru apariția maturării.

Sporirea concentrației prostaglandinei F2 alfa depășind nivelul superior cauzează maturarea colului uterin de gradul IV, timp de 12-24 ore, însă în 1,2% cazuri au apărut efecte secundare, care s-au manifestat prin hipertonusul uterului.

La utilizarea prototipului, maturarea colului uterin apare la 6 ore, fiind de gradul IV, însă în 17,3% de cazuri s-au observat efecte secundare cum ar fi: hipertonusul uterului, contracții neregulate ale uterului, activitatea necoordonată a nașterii, dureri abdominale ș.a.

Preparatul medicamentos propus, după cum au demonstrat cercetările preventive, asigură o maturare eficientă a colului uterin în doze mici ale prostaglandinei F2 alfa (0,04-0,08%), având totodată o acțiune prelungită timp de 24-30 ore și lipsită de efecte secundare.