



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49372 (13) U

(51) МПК (2009)
C07C 229/00
A61K 31/185
A61P 1/00
A61P 39/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ТА ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) u200911786

(22) 18.11.2009

(24) 26.04.2010

(46) 26.04.2010, Бюл.№ 8, 2010 р.

(72) ДОРОВСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ,
ХОРУНЖИЙ ГЕНАДІЙ ГЕНАДІЙОВИЧ(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-
ЛЬНІСТЮ "ФАРМАЦЕВТИЧНА ГРУПА "ЗДОРОВ'Я"(57) 1. Спосіб отримання розчину для перорально-
го та парентерального застосування, що включає
розчинення похідного аргініну розчинником, дода-
вання L-глутамінової кислоти, фільтрацію, який
відрізняється тим, що співвідношення розчинника

2

і похідного аргініну складає 1:(22,7-36,4), а після
фільтрації здійснюють розфасовку.2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що L-
глутамінову кислоту вводять до отримання рівня
рН 6,5-7,0.3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що роз-
чинник вибирають із групи, що включає воду ін'єк-
ційну, воду очищену.4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що роз-
чинення похідного аргініну здійснюють при темпе-
ратурі 20-60 °С.5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що роз-
фасовку здійснюють в ампули і/або флакони.

Корисна модель відноситься до медицини і хі-
міко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до
способів одержання розчину для перорального та
парентерального застосування, а саме, (S)-2-
аміно-5-гуанідинопентанової кислоти (S)-2-
аміноглутарата (L-аргініну L-глутамату).

Арсенал лікарських засобів гепатопротектор-
ної, гіпоамоніємічної та детоксикаючої дії є недо-
статнім. Тому пошук нових фізіологічно активних
речовин, що мають таку дію, та створення на їх
основі нових високоефективних засобів є актуаль-
ною проблемою. Структурним та фармакологічним
аналогом L-аргініну L-глутамату є L-аргініну гідро-
хлорид. До його недоліків слід віднести недостат-
ній рівень і обмежений спектр специфічної актив-
ності L-аргінін (L- α -аміно- α -гуанідін валеріанової
кислоти) - є складовою частиною інфузійних амі-
нокислотних розчинів для парентерального жив-
лення, таких як поліамін, аміностерил, мориамін та
ін. Він входить до складу препаратів для лікування
печінкової енцефалопатії, які сприяють утилізації
аміаку у сечовиноутворюючому орнітинкарбомойл-
трансферазному циклі у печінці (орніцетил, гепа-
мерц, гепастерил, росмалін, аргініл та ін.)

Відомий гепатотропний засіб Есенціале, що
містить "есенціальні" фосфоліпіди - дигліцеринові
ефіри холінфосфорної кислоти та ненасичені жир-

ні кислоти (лінольову, ліноленову та інші) разом з
вітамінами (піридоксином, ціанокоболаміном, ніко-
тинамідом, пантотеновою кислотою). Застосову-
ють Есенціале у вигляді ампул ємністю 5 і 10 мл,
що містять відповідно 250 та 1000 мг "есенціаль-
них" фосфоліпідів, 2,5 та 5 мг піридоксину гідро-
хлориду, 10 та 15 мг ціанокоболаміну, 25 та 100 мг
нікотинамиду, 1,5 та 3 мг пантотенату натрію, а
також у формі капсул, які містять 175 мг "есенці-
альних" фосфоліпідів, 3 мг тіаміну, 3 мг рибофлаві-
ну, 3 мг піридоксину гідрохлориду, 3 мг ціанокобо-
ламіну, 15 мг нікотинамиду та 3,3 мг а-токоферолу
ацетату.

Застосовують засіб при хронічних гепатитах,
дистрофії та цирозі печінки, а також при уражен-
нях печінки, що пов'язані з діабетом, алкоголізмом
та ін..

Відомий гепатопротекторний засіб Легалон,
який є сумарним препаратом і містить групу фла-
воноїдних речовин - силімарин, у тому числі силі-
бінін, силідіанін, силікрістин та екстракт плодів
розторопші п'ятнистої. Легалон випускається у
формі драже (Легалон-70), у формі капсул (Лega-
лон-140), у формі суспензії (Легалон-суспензія).
Застосовують засіб при лікуванні гострих гепати-
тів, для підтримуючої терапії при хронічних захво-
рюваннях печінки, при цирозі печінки. При вживан-

(13) U

(11) 49372

(19) UA

ні засобу можуть спостерігатися побічні явища у вигляді проносної дії.

Відомий гепатопротекторний засіб Гепабене у формі капсул, який є сумарним препаратом і містить екстракти лікарських рослин, у тому числі екстракт плодів розторопші п'ятнистої з не менш ніж 22 мг силібініну у капсулі.

Відомий гепатопротекторний засіб Поліамін у формі розчину для інфузій, який містить 5 %-ний розчин суми найбільш прийнятних для організму амінокислот, у тому числі аргінін. Відомий спосіб одержання похідних амідів аргініну шляхом активації N-ациларгініну або його солі та ацилювання ним амінів формули NH_2R в середовищі органічного розчинника у присутності основи та з подальшим виділенням цільового продукту, де як активуючий агент використовують диметилформамідиніхлорид. Відомий спосіб одержання глутамату 6-амінокапронової кислоти - речовини, що має антифібринолітичну, протизапальну та антимікробну активність. Спосіб здійснюють шляхом розчинення у воді глутамінової кислоти та 6-амінокапронової кислоти. До отриманого розчину додають при перемішуванні активоване вугілля. Одержаний розчин солі глутамат 6-амінокапронової кислоти фільтрують, фільтрат охолоджують з метою подальшого виділення осаду. Одержаний кристалічний осад – сіль глутамату 6-амінокапронової кислоти, фільтрують, промивають та висушують. Вихід цільового продукту становить 86 %. Відома фармацевтична композиція, що має гепатопротекторну дію, у формі порошку, або розчину, або таблеток, або драже, або капсул при такому співвідношенні компонентів, мас %: сіль N-ацетил-L-глутамінової кислоти та 2-(диметиламіно) етанолу - (9-11), суміш вітамінів - (7-15), аеросил - (10-25), крохмаль - (20-55), тальк - (1-5), стеарат магнію - (3-8), сорбіт - (1-16).

Найближчим аналогом корисної моделі, що заявляється, є спосіб отримання розчину для ін'єкцій, описаний у патенті України № 54880, що включає розчинення похідного аргініну розчинником, додавання L-глутамінової кислоти, фільтрацію, з наступним введенням фільтрату в етиловий спирт при співвідношенні води з фільтрату до етилового спирту 1:(9,76-10,24) до отримання осаду L-аргініну L-глутамату з подальшою його фільтрацією, промиванням і сушінням під вакуумом.

До недоліків описаного способу можна віднести складність технологічного процесу виготовлення, що включає стадії промивання і сушіння кристалічної солі, що, у свою чергу, не дозволяє отримати рідкі лікарські форми, у вигляді розчинів для перорального застосування, розчинів для ін'єкцій і інфузій, що знижує економічну доцільність упровадження способу.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу отримання розчину для перорального та парентерального застосування, що, завдяки оптимальному підбору послідовності етапів здійснення, підбору режимів і параметрів, дозволяє забезпечити отримання розчину речовини з широким спектром специфічної активності, буде мати високу технологічність і економічну ефективність.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблено спосіб отримання розчину для перорального та парентерального застосування, що включає розчинення похідного аргініну розчинником, додавання L-глутамінової кислоти, фільтрацію, при цьому співвідношення розчинника і похідного аргініну складає 1:(22,7-36,4), а після фільтрації здійснюють розфасовку отриманого розчину. Даний спосіб отримання L-аргініну L-глутамату (сіль аргініну і глутамінової кислоти) в іонній формі дає можливість отримувати рідку лікарську форму у вигляді розчину для перорального застосування, розчину для ін'єкцій і інфузій по спрощеній технологічній схемі безпосередньо в реакторі шляхом розчинення у водному середовищі L-аргініну і L-глутамінової кислоти в співвідношенні аргініну до глутамінової кислоти 1:(0,85-0,87), з вилученням при цьому стадії осадження солі аргініну глутамату етиловим спиртом, стадії промивання і сушіння кристалічної солі. Такий спосіб дозволяє отримувати готові стерильні лікарські форми у вигляді 4 %, 10 %, 20 % і 40 % розчинів для ін'єкцій і інфузій, вільних від бактеріальних ендотоксинів і мікроорганізмів. Це забезпечує високу технологічність здійснення способу і високу економічну ефективність його впровадження.

Також доцільним є таке виконання корисної моделі, при якій L-глутамінову кислоту вводять до отриманні рівня pH 6,5-7,0.

Діапазон pH 6,5-7,0 пов'язаний із проходженням реакції утворення солі саме в цих межах з урахуванням стехіометричних коефіцієнтів реакції. При pH < 6,5 не відбувається повністю реакція солеутворення. При pH > 7,0 буде надлишок іонів калію. Технологічний процес має проходити при суворому дотриманні кількісного співвідношення аргініну та глутамінової кислоти при pH від 6,5 до 7,0.

Переважаю при здійсненні корисної моделі розчинник вибирають із групи, що містить: воду ін'єкційну, воду очищену. Таке виконання корисної моделі дозволяє підвищити функціональність способу, що заявляється.

Доцільним також є розчинення похідного аргініну при температурі від 20 до 60 °C. Зазначена температура є найбільш оптимальною, оскільки при температурі менше 20±2 °C не відбувається розчинення похідного аргініну, а при температурі понад 60±2 °C відбувається руйнування діючої речовини, що розчиняється.

Також доцільним є здійснення розфасовки розчину в ампули і/або флакони, що дозволяє забезпечити зручність при використанні лікарської форми, отриманої способом, що заявляється, оскільки такий спосіб розфасовки забезпечує стерильність препарату і його готовність до вживання відразу ж після розкриття упаковки.

Препарат, який одержують способом, що заявляється, діючою речовиною якого є сіль двох амінокислот (аргініну і глутамінової кислоти) - аргініну глутамат, застосовується в складі комплексної терапії гострих і хронічних гепатитів різної етіології, у тому числі при отруєнні гепатотропними отрутами (блідою поганкою, хімічними і лікарськими речовинами), цирозі печінки, лептоспірозі, печінкової енцефалопатії, прекоми і коми, що супроводжуються гіперамоніємією. Також зазначений пре-

парат застосовується при станах гострого алкогольного отруєння середнього і важкого ступеня, у тому числі при алкогольній енцефалопатії і комі. Також препарат використовується в 3 триместрі вагітності, при пізньому гестозі, включаючи важкі його форми - прееклампсію і еклампсію, фетоплацентарну недостатність, хронічні патології гепатобіліарної системи у вагітних.

Більш докладно спосіб одержання розчину для перорального та парентерального застосування ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

Отримання L-аргініну L-глутамату у формі ін'єкційного 4 % розчину

У реактор заливають 60-80 л води для ін'єкцій з температурою $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$, після чого при перемішуванні завантажують 2169,0 г L-аргініну в перерахуванні на 100 % суху речовину. Перемішують з використанням мішалки до повного розчинення, і, не виключаючи мішалки, завантажують точно відважену кількість 1856,0 м глутамінової кислоти в перерахуванні на 100 % речовину. Перемішують до повного розчинення і відбирають пробу розчину для контролю рН $(6,5-7,0)$. Зупиняють мішалку і доводять об'єм розчину фільтрованою водою для ін'єкцій до 100 л і знову перемішують 10-20 хвилин. Отриманий розчин фільтрують на мембранному фільтрі, що стерилізує, з розміром пор 0,22 мкм, розливають в ампули і запаюють.

Приклад 2

Отримання L-аргініну L-глутамату у формі 20-40 % концентрату для інфузій

У реактор заливають 60-80 л води для ін'єкцій з температурою $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$, після чого при перемішуванні завантажують $(10,85-21,69)$ кг L-аргініну в перерахуванні на 100 % суху речовину. Перемішують з використанням мішалки до повного розчинення, і, не виключаючи мішалки, завантажують точно відважену кількість $(9,28-18,56)$ кг глутамінової кислоти в перерахуванні на 100 % суху речовину. Перемішують до повного розчинення і відбирають пробу розчину для контролю рН $(6,5-7,0)$. Зупиняють мішалку і доводять об'єм розчину фільтрованою водою для ін'єкцій до 100 л і знову перемішують 10-20 хвилин. Отриманий розчин фільтрують на мембранному фільтрі, що стерилізує, з розміром пор 0,22 мкм, розливають в ампули і запаюють.

Приклад 3

Отримання L-аргініну L-глутамату у формі ін'єкційного 4 % розчину

У реактор заливають 60-80 л води для ін'єкцій з температурою $(55 \pm 5)^\circ\text{C}$, після чого при перемішуванні завантажують 2169,0 г L-аргініну в перерахуванні на 100 % суху речовину. Перемішують з використанням мішалки до повного розчинення, і, не виключаючи мішалки, завантажують точно від-

важену кількість 1856,0 м глутамінової кислоти в перерахуванні на 100 % речовину. Перемішують до повного розчинення і відбирають пробу розчину для контролю рН $(6,5-7,0)$. Зупиняють мішалку і доводять об'єм розчину фільтрованою водою для ін'єкцій до 100 л і знову перемішують 10-20 хвилин. Отриманий розчин фільтрують на мембранному фільтрі, що стерилізує, з розміром пор 0,22 мкм, розливають в ампули і запаюють.

Приклад 4

Отримання L-аргініну L-глутамату у формі 20-40 % концентрату для інфузій

У реактор заливають 60-80 л води для ін'єкцій з температурою $(55 \pm 5)^\circ\text{C}$, після чого при перемішуванні завантажують $(10,85-21,69)$ кг L-аргініну в перерахуванні на 100 % суху речовину. Перемішують з використанням мішалки до повного розчинення, і, не виключаючи мішалки, завантажують точно відважену кількість $(9,28-18,56)$ кг глутамінової кислоти в перерахуванні на 100 % суху речовину. Перемішують до повного розчинення і відбирають пробу розчину для контролю рН $(6,5-7,0)$. Зупиняють мішалку і доводять об'єм розчину фільтрованою водою для ін'єкцій до 100 л і знову перемішують 10-20 хвилин. Отриманий розчин фільтрують на мембранному фільтрі, що стерилізує, з розміром пор 0,22 мкм, розливають в ампули і запаюють.

Приклад 5

Отримання L-аргініну L-глутамату у формі розчину для орального застосування у флаконах по 100 мл, 50 мл.

У реактор заливають 60-80 л води для ін'єкцій з температурою $(55 \pm 5)^\circ\text{C}$, після чого при перемішуванні завантажують $(10,85-21,69)$ кг L-аргініну в перерахуванні на 100 % суху речовину. Перемішують з використанням мішалки до повного розчинення, і, не виключаючи мішалки, завантажують точно відважену кількість $(9,28-18,56)$ кг глутамінової кислоти в перерахуванні на 100 % суху речовину. Перемішують до повного розчинення і відбирають пробу розчину для контролю рН $(6,5-7,0)$. Зупиняють мішалку і доводять об'єм розчину фільтрованою водою для ін'єкцій до 100 л і знову перемішують 10-20 хвилин. Отриманий розчин фільтрують на мембранному фільтрі, що стерилізує, а після фільтрації з розміром пор 0,6 мкм розливають у флакони по 100 мл, 50 мл.

Таким чином, корисна модель, що заявляється, являє собою спосіб отримання розчину для перорального та парентерального застосування, що завдяки оптимальному підбору послідовності етапів здійснення способу, підбору його режимів і параметрів, дозволяє забезпечити отримання розчину речовини із широким спектром специфічної активності, буде мати високу технологічність і економічну ефективність.