



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40746 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/00  
A61K 38/00  
A61P 7/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) ЗАСІБ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО СТАНУ КРОВІ

1

2

(21) u200813076

(22) 11.11.2008

(24) 27.04.2009

(46) 27.04.2009, Бюл.№ 8, 2009 р.

(72) ДЕРКАЧ НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА, UA

(73) ДЕРКАЧ НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА, UA

(57) Засіб для корекції кислотного-лужного стану крові, який містить аргініну гідрохлорид та воду для ін'єкцій, який відрізняється тим, що містить аргініну гідрохлорид та воду для ін'єкцій при такому співвідношенні компонентів, г/л:

аргініну гідрохлорид	37,8-46,2
вода для ін'єкцій	до 1л.

Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості та медицини, зокрема, до створення, виробництва та застосування лікарських засобів у формі розчинів для інфузій для корекції кислотного-лужного стану крові.

На сьогодні в Україні зареєстровані й широко застосовуються інфузійні препарати амінокислот, у яких вміст аргініну гідрохлорид коливається від 5 до 10г/л при загальному вмісті амінокислот до 100г/л (Аміносол 600, Аміносол, Аміносол KE, Аміностеріл KE та інші). Препарати аргініну гідрохлорид для інфузій в Україні не виробляються і не закупаться, хоча за кордоном такі препарати випускають фармацевтичні фірми - "Kabi Pharmacia", "Braun Melsungen", "Fresenius".

Відомий препарат для корекції кислотного-лужного стану крові, що містить 21% розчин аргініну гідрохлорид та воду для ін'єкцій, препарат «L-Arginin-Hydrochlorid 21% Braun» виробництва «B. Braun Melsungen AG», Німеччина (див. <http://www.bbraun.com>). Препарат випускають у вигляді концентрованого розчину для приготування внутрішньовенних інфузій в спеціальних ампулах по 20мл (4,2г препарату). Даний препарат відноситься до фармакологічної групи: гепатопротекторні засоби.

До недоліків прототипу слід віднести те, що для внутрішньовенного уведення препарат попередньо розводять водою для ін'єкцій або фізіологічним розчином до 4% розчину, використовуючи при цьому шприц, що не завжди може бути проведено із дотриманням необхідних санітарних норм і часто є причиною приведення лікарського засобу у стан непридатний для застосування, оскільки виникає загроза інфікування розчину мікроорганізмами (аргінін, це амінокислота яка є живильним

середовищем для розвитку патогенних мікроорганізмів, що може спричинити виникнення різноманітних ускладнень. Крім того, кількісний вміст діючої речовини в такому розчині повністю залежить від уважності медичного персоналу і будь-яке його зменшення призводить до неефективності провадженого лікування.

В основу корисної моделі поставлене завдання створити засіб для корекції кислотного-лужного стану крові, в якому концентрація діючої речовини аргініну гідрохлорид є достатньою для його медичного застосування при збереженні високого рівня і широкого спектру специфічної активності, стабільності активного інгредієнту під час застосування і зберігання, який послугує розширенню асортименту вітчизняних високоєфективних і нешкідливих лікарських засобів для дітей та дорослих.

Поставлене завдання вирішується тим, що засіб для корекції кислотного-лужного стану крові, який містить аргініну гідрохлорид та воду для ін'єкцій, згідно корисної моделі, містить аргініну гідрохлорид та воду для ін'єкцій при такому співвідношенні компонентів, в г/л:

аргініну гідрохлорид	37,8-46,2
води для ін'єкцій	до 1л

Аргінін - L-аргініна гідрохлорид - ( $\alpha$ -аміно- $\delta$ -гуанідиновалеріанова кислота) - амінокислота, яка відноситься до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різностороннім клітинним регулятором багаточисельних життєво важливих функцій організму, виявляє важливі в критичному стані організму протекторні ефекти. Білі кристали або кристалічний порошок практично без запаху із специфічним смаком, який добре розчиняється у воді.

(13) U  
40746  
(11) UA  
(19) UA

Аргінін (L-аргінін) має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль в підтриманні гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін збільшує вміст в крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь в синтезі проліну, поліаміну, агматину, включається в процеси фібрінотичного лілізу, сперматогенезу, інгібує адгезію лейкоцитів, має мембранополяризуючу дію [див. Карпов, Ю.А. Лечение стабильной стенокардии: учет метаболических нарушений [Текст] /Ю.А. Карпов //РМЖ, 2001. -т.9, №2. -С.62-66].

Аргінін є одним з основних субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці. Гіпоамоніємічний ефект препарату реалізується шляхом активації перетворення аміаку в сечовину. Чинить гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах [див. Лутай, М.И., Слободяный, В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции ч. III. Возможные пути коррекции дисфункции эндотелия (роль статинов и некоторых веществ) [Текст] /М.И. Лутай, В.А. Слободяный //Укр. кардіологічний журнал. -2001. -№5. -С.88-94].

Аргінін є субстратом для NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи, таким чином, утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки. Пригнічує також синтез асиметричного диметиларгініну - потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу, стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує Т-клітини, регулює вміст глюкози в крові під час фізичного навантаження. Чинить кислотоутворюючу дію і сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги [див. Шестакова, М.В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома? [Текст] /М.В. Шестакова //РМЖ, 2001. -т.9, №2. -С.88].

Показання до застосування. Атеросклероз судин серця і головного мозку, атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості, діабетична ангіопатія, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, міокардіопатія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія, стенокардія, хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія, гострі та хронічні гепатити різної етіології, гіперамоніємія, гіпоксичні стани, астеничні стани в процесі реконвалесценції,

в тому числі після інфекційних захворювань та оперативних втручань, метаболічний алкалоз, зниження функції вилочкової залози, затримка розвитку плода і преєклампсія.

Аргініну гідрохлорид є діювою речовиною лікарського засобу в кількості, обґрунтованій фармакологічно. Розчин засобу, що пропонується, вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15хв., потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза - 100мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астеничних станах доза засобу може бути збільшена до 200мл на добу. Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20ммоль/год. Дітям віком до 12 років доза препарату становить 5-10мл на 1кг маси тіла на добу.

Співвідношення кількісного вмісту компонентів, що входять до складу засобу, в межах значень, що заявляються, було визначено експериментально. Експериментальним шляхом також встановлено, що при зменшенні кількісного вмісту його компонентів не забезпечуються лікувальні властивості засобу, а при збільшенні - існує загроза виникнення побічних реакцій (алергічних реакцій).

Проведеними дослідженнями встановлено, що саме обране співвідношення складових речовин забезпечує стабільність властивостей та необхідний рівень якості лікарської форми даного засобу.

Засіб для корекції кислотно-лужного стану крові одержують наступним чином.

Згідно з виробничою рецептурою та даними аналітичних листків розраховують кількість компоненту, необхідного для виробництва однієї серії препарату. На вагах відважують розраховану кількість сировини і поміщають в окремий контейнер, передають у приміщення для приготування розчину. Якість води для ін'єкцій контролюють згідно ДФУ I вид., Доповнення 1, с.307. У реактор завантажують воду для ін'єкцій кімнатної температури, завантажують аргініну гідрохлорид і перемішують до повного розчинення протягом не менше 10хв. Розчин у реакторі доводять водою для ін'єкцій до необхідного об'єму і перемішують протягом не менше 10хв. Герметичність фільтра для фільтрації та цілісність фільтруючих мембран перевіряють методом "точки бульбашки". Розчин під тиском подають на фільтруючу установку, де відбувається попередня фільтрація розчину через фільтр з розміром пор 0,45мкм, а потім стерилізуюча фільтрація через фільтр з розміром пор 0,22мкм. Наповнення та герметизація пляшок стерильним розчином здійснюється на автоматичній лінії для наповнення та герметизації пляшок. Необхідний об'єм наповнення - 102мл. Пляшки з розчином стерилізують у стерилізаторі паровому при температурі 120°C протягом 15хв., тиск 0,11МПа. Перегляд розчину у пляшках проводять на столі для перегляду пляшок неозброєним оком у затемненому приміщенні на чорно-білому екрані, освітленому електричною лампою потужністю 60Вт. Маркування пляшок з розчином здійснюють на

напівавтоматі для маркування пляшок, після чого здійснюють пакування пляшок в пачки і разом із відповідною кількістю інструкцій для медичного застосування поміщають у ящики.

Отриманий розчин являє собою прозору безбарвну рідину з рН свіжоприготованого розчину і в процесі зберігання в інтервалі рН 4,5-6,5.

Запропоновано зберігання засобу в сухому, захищеному від світла місці при температурі від 15°C до 25°C. Термін придатності 2 роки.

В якості вихідної сировини використовують такі компоненти:

Аргінін

(ДФУ I вид., с.320);

Вода для ін'єкцій

(ДФУ I вид., Доповнення 1, с.307).

Корисна модель проілюстрована наступними прикладами.

Приклад 1.

Засіб для корекції кислотно-лужного стану крові одержують при мінімальному вмісті всіх його компонентів в межах зазначених інтервалів, в г/л:

аргініну гідрохлорид 37,8

води для ін'єкцій до 1л

Згідно з виробничою рецептурою та даними аналітичних листків розраховують кількість компоненту, необхідного для виробництва однієї серії препарату. На вагах відважують розраховану кількість сировини і поміщають в окремий контейнер, передають у приміщення для приготування розчину. Якість води для ін'єкцій контролюють згідно ДФУ I вид., Доповнення 1, с.307. У реактор завантажують воду для ін'єкцій кімнатної температури, завантажують аргініну гідрохлорид і перемішують до повного розчинення протягом не менше 10хв. Розчин у реакторі доводять водою для ін'єкцій до необхідного об'єму і перемішують протягом не менше 10хв. Герметичність фільтра для фільтрації та цілісність фільтруючих мембран перевіряють методом "точка бульбашки". Розчин під тиском подають на фільтруючу установку, де відбувається попередня фільтрація розчину через фільтр з розміром пор 0,45мкм, а потім стерилізуюча фільтрація через фільтр з розміром пор 0,22мкм. Наповнення та герметизація пляшок стерильним розчином здійснюється на автоматичній лінії для наповнення та герметизації пляшок. Необхідний об'єм наповнення - 102мл. Пляшки з розчином стерилізують у стерилізаторі паровому при температурі 120°C протягом 15хв., тиск 0,11МПа. Перегляд розчину у пляшках проводять на столі для перегляду пляшок неозброєним оком у затемненому приміщенні на чорно-білому екрані, освітленому електричною лампою потужністю 60Вт. Маркування пляшок з розчином здійснюють на напівавтоматі для маркування пляшок, після чого здійснюють пакування пляшок в пачки і разом із відповідною кількістю інструкцій для медичного застосування поміщають у ящики.

Отриманий розчин являє собою прозору безбарвну рідину з рН свіжоприготованого розчину в інтервалі рН 4,5-6,5. Стабільність розчину перевірена в умовах стерилізації, а також при тривалому збереженні та методом прискореного старіння. До та після стерилізації, а також в процесі прискоре-

ного старіння проводився контроль прозорості та кольоровості розчину, а також кількісного вмісту дійової речовини препарату - пентоксифіліну. Було встановлено, що лікувальні властивості засобу (розчину), що заявляється, залишаються стабільними після стерилізації та при його збереженні протягом 2 років, тобто підбір компонентів та їх кількісного вмісту повністю виконують поставлене завдання.

Приклад 2.

Засіб одержують по схемі, як в прикладі 1, але кількісний вміст компонентів був середнім в межах зазначених інтервалів, в г/л:

аргініну гідрохлорид 42,0

води для ін'єкцій до 1л

Отриманий розчин являє собою прозору безбарвну рідину з рН свіжоприготованого розчину в інтервалі рН 4,5-6,5. Стабільність розчину також перевірена в умовах стерилізації, а також при тривалому збереженні та методом прискореного старіння. До та після стерилізації, а також в процесі прискореного старіння проводився контроль прозорості та кольоровості розчину, а також кількісного вмісту дійової речовини препарату - пентоксифіліну. Було встановлено, що лікувальні властивості засобу (розчину), що заявляється, залишаються стабільними після стерилізації та при його тривалому збереженні (протягом 2 років), тобто підбір компонентів та їх кількісного вмісту повністю виконують поставлене завдання.

Приклад 3.

Засіб одержують по схемі, як в прикладі 1, але кількісний вміст компонентів був максимальним в межах зазначених інтервалів, в г/л:

Аргініну гідрохлорид 46,2

Води для ін'єкцій до 1л

Отриманий розчин також являє собою прозору безбарвну рідину з рН свіжоприготованого розчину в інтервалі рН 4,5-6,5. Стабільність розчину перевірена в умовах стерилізації, а також при тривалому збереженні та методом прискореного старіння. До та після стерилізації, а також в процесі прискореного старіння проводився контроль прозорості та кольоровості розчину, а також кількісного вмісту дійової речовини препарату - пентоксифіліну. Було встановлено, що лікувальні властивості засобу (розчину), що заявляється, залишаються стабільними після стерилізації та при його тривалому збереженні (протягом 2 років), тобто підбір компонентів та їх кількісного вмісту повністю виконують поставлене завдання.

Результати вивчення специфічної активності та стабільності активного інгредієнту інфузійної лікарської форми засобу для корекції кислотно-лужного стану крові підтверджується наведеними даними.

Для з'ясування ефективності запропонованого засобу були проведені експериментальні доклінічні випробування на лабораторних тваринах: 98 білих статевозрілих безпородних щурах обох статей масою 180-220г. У дослідках на тваринах в обсязі вимог ДФЦ МЗ України проведене вивчення гострої токсичності, а також специфічної активності розчину аргініну гідрохлорид для інфузій. Як препарат порівняння використовувався препарат

«L-Arginin-Hydrochlorid 21% Braun» концентрований розчин для приготування внутрішньовенних інфузій, виробництва «B. Braun Melsungen AG», Німеччина (препарат розводили водою для ін'єкцій або фізіологічним розчином до 4% розчину).

Проведеними дослідженнями встановлено, що за параметрами гострої токсичності при однократному внутрішньочеревному введенні щурам в обсязі 20мл/кг (800мг/кг аргініну гідрохлорид), засіб не відрізняється від препарату порівняння - "L-Arginin-Hydrochlorid 21% Braun" виробництва "B. Braun", Німеччина й відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

Засіб при однократному (500мг/кг, внутрішньочеревному введенні) відновлює кислотно-лужну рівновагу крові, порушену в результаті моделювання експериментального комбінованого системного алкалозу.

Розчин аргініну гідрохлорид при внутрішньочеревному введенні в дозі 500мг/кг, як і препарат порівняння, проявляє гепатопротекторні властивості в умовах гострого (парацетамолового), підгострого (алкогольного), а також субхронічного (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід) гепатитів.

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що одержаний засіб для корекції кислотно-лужного стану крові повною мірою виявляє свої лікарські властивості саме в межах обраних компонентів та їх кількісного співвідношення, що заявляються; інфузійна лікарська форма даного засобу зберігає специфічну активність та стабільність активного інгредієнту під час застосування і зберігання, а також необхідний рівень якості, тобто залишається прозорою та безбарвною до та після стерилізації, а також при збереженні у формі розчину тривалий час (протягом 2 років).