



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54880 (13) A

(51) 7 A61K31/195, A61K9/00,
A61P1/16, A61P39/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

ВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) (S)-2-АМІНО-5-ГУАНІДИНОПЕНТАНОВОЇ КИСЛОТИ (S)-2-АМІНОГЛУТАРАТ (L-АРГІНІНУ L-ГЛУТАМАТ), ЩО МАЄ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНУ, ГІПОАМОНІЄМІЧНУ ТА ДЕТОКСИКУЮЧУ ДІЮ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЙОГО ОСНОВІ

1

2

(21) 2002043664

(22) 30 04 2002

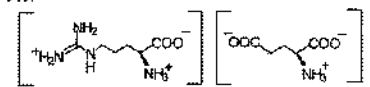
(24) 17 03 2003

(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003 р.

(72) Шейн Анатолій Тихонович, Георгієвський Віктор Петрович, Шовковий Андрій В'ячеславович, Черниш Лідія Яківна, Харченко Ольга Валеріївна, Чепелюк Василь Іванович, Заболотний Вадим Олександрович, Супрун Ольга Всеволодівна, Сухинін Валерій Миколайович, Фаст Лариса Григорівна, Чайка Леонід Олександрович, Меркулова Юлія Вадимівна, Гомон Ольга Миколаївна, Білостоцька Людмила Ігорівна, Казаринов Микола Олександрович, Кармазін Віктор Олексійович, Матвеева Тетяна Вікторівна, Доровський Олександр Вікторович

(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(57) 1 (S)-2-аміно-5-гуанідинопентанової кислоти (S)-2-аміноглутарат (L-аргініну L-глутамат) формули

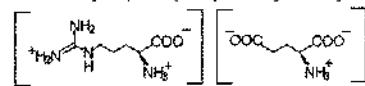


що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію

2 Спосіб одержання (S)-2-аміно-5-гуанідинопентанової кислоти (S)-2-аміноглутарату (L-аргініну L-глутамату), що включає розчинення у воді похідного аргініну з подальшим додаванням

до отриманого розчину при перемішуванні кислоти карбонової і фільтрацію отриманого розчину солі, який відрізняється тим, що як похідне аргініну використовують L-аргінін основу, розчинення у воді похідного аргініну здійснюють при температурі 25-30°C і співвідношенні L-аргінін-основа вода 1 (4,1-4,3), як кислоту карбонову додають кислоту L-глутамінову до pH 6,6-6,8, а після фільтрації здійснюють введення фільтрату в етиловий спирт при співвідношенні вода з фільтрату етиловий спирт 1 (9,76-10,24) до отримання осаду L-аргініну L-глутамату з подальшою його фільтрацією, промиванням та сушінням під вакуумом

3 Фармацевтична композиція, що містить активний інгредієнт та один або більше фармацевтично прийнятні носії або розчинники, яка відрізняється тим, що як активний інгредієнт вона містить (S)-2-аміно-5-гуанідинопентанової кислоти (S)-2-аміноглутарат (L-аргініну L-глутамат) формули

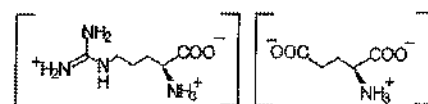


що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію

4 Фармацевтична композиція за п. 3, яка відрізняється тим, що її застосовують у формі таблеток, капсул, порошків, розчинів для ін'єкцій та концентратів для інфузійних розчинів

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до одержання нової фізіологічно активної речовини (S)-2-аміно-5-гуанідинопентанової кислоти (S)-2-аміноглутарат(L-аргінінуL-глутамат), до розробки способу одержання цієї речовини та фармацевтичних композицій на її основі

Речовина структурної формули



є водорозчинною сіллю L-аргініну та L-глутамінової кислоти і має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію

Арсенал лікарських засобів гепатопротекторної, гіпоамоніємічної та детоксикуючої дії є недостатнім, тому пошук нових фізіологічно активних

(13) A

(11) 54880

(19) UA

речовин, що мають таку дію, та створення на їх основі нових високоефективних засобів являється актуальною проблемою

Структурним та фармакологічним аналогом L-аргініну L-глутамату є L-аргініну гідрохлорид. До його недоліків слід віднести недостатній рівень і обмежений спектр специфічної активності.

L-аргінін (L- α -аміно- α -гуанідін валеріанової кислоти) - є складовою частиною інфузійних амінокислотних розчинів для парентерального живлення, таких як поліамін, аміностерил, моріамін та ін. Він входить до складу препаратів для лікування печінкової енцефалопатії, які сприяють утилізації аміаку у сечовиноутворюючому орнітинкарбамойл-трансферазному циклі у печінці: орнітетил, гепамерц, гепастерил, росмалін, аргініл та ін.

Відомий гепатотропний засіб "Есенціалє", що містить "есенціальні" фосфоліпіди - дигліцеринові ефіри холінфосфornoї кислоти та ненасичені жирні кислоти (лінольову, ліноленову та інші) разом з вітамінами (піридоксином, ціанокобаламіном, нікотинамідом, пантотеновою кислотою). Застосовують "Есенціалє" у вигляді ампул ємністю 5 і 10 мл, що містять відповідно 250 та 1000 мг "есенціальних" фосфоліпідів, 2,5 та 5 мг піридоксину гідрохлориду, 10 та 15 мг ціанокобаламіну, 25 та 100 мг нікотинамідів, 1,5 та 3 мг пантотенату натрію, а також у формі капсул, які містять 175 мг "есенціальних" фосфоліпідів, 3 мг тіаміну, 3 мг рибофлавіну, 3 мг піридоксину гідрохлориду, 3 мг ціанокобаламіну, 15 мг нікотинамідів та 3,3 мг α -токоферолу ацетату. Застосовують засіб при хронічних гепатитах, дистрофії та цирозі печінки, а також при ураженні печінки, що пов'язані з діабетом, алкоголізмом та ін. [1]

Відомий гепатопротекторний засіб "Легалон", який є сумарним препаратом і містить групу флавоноїдних речовин - силімарин, у тому числі силібінін, силідіанін, силікрістин та екстракт плодів розторопши п'ятнистої "Легалон" випускається у формі драже ("Легалон-70"), у формі капсул ("Легалон-140"), у формі суспензії ("Легалон-суспензія"). Застосовують засіб при лікуванні гострих гепатитів, для підтримуючої терапії при хронічних захворюваннях печінки, при цирозі печінки. При вживанні засобу можуть спостерігатися побічні явища у вигляді проносної дії [2].

Відомий гепатопротекторний засіб "Гепабене" у формі капсул, який є сумарним препаратом і містить екстракти лікарських рослин, у тому числі екстракт плодів розторопши п'ятнистої з не менш ніж 22 мг силібініну у капсулі [3].

Відомий гепатопротекторний засіб "Поліамін" у формі розчину для інфузій, який містить 5%-ний розчин суми найбільш прийнятних для організму амінокислот, у тому числі аргінін [4].

Відомий спосіб одержання похідних амідів аргініну шляхом активації N-ациларгініну або його солі та ацилювання ним амінів формули NH_2R у середовищі органічного розчинника в присутності основи та з подальшим виділенням цільового продукту, де як активуючий агент використовують диметилформаміддиніхлорид [5].

Відомий спосіб одержання глутамату δ -амінокапронової кислоти - речовини, що має антифібринолітичну, протизапальну та антимікробну

активність. Спосіб здійснюють шляхом розчинення у воді глутамінової кислоти та δ -амінокапронової кислоти. До отриманого розчину додають при перемішуванні активоване вугілля. Одержаний розчин солі глутамат δ -амінокапронової кислоти фільтрують, фільтрат охолоджують з метою подальшого виділення осаду. Одержаний кристалічний осад - сіль глутамату δ -амінокапронової кислоти фільтрують, промивають та висушують. Вихід цільового продукту становить 86% [6].

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) [7].

Найбільш близьким до заявленого є спосіб одержання похідних L-аргініну, а саме (приклад 15), спосіб одержання солі морфоліноаміду L-N-нітроаргініну та ацетилсаліцилової кислоти, який здійснюють таким чином. У воді розчиняють морфоліноамід L-N-нітроаргініну, після чого до розчину морфоліноамід L-N-нітроаргініну при перемішуванні додають ацетилсаліциловою кислоту. Отриманий розчин солі морфоліноаміду L-N-нітроаргініну та ацетилсаліцилової кислоти фільтрують, ліофілізують і одержують цільовий продукт у вигляді гігроскопічного білого порошку [8].

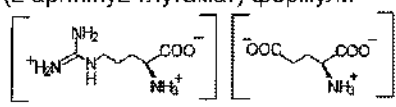
До недоліку способу-прототипу потрібно віднести одержання гігроскопічного цільового продукту, а також можливість його забруднення продуктами розпаду вихідних сполук, внаслідок чого знижується біологічна активність і стабільність цільового продукту, що призводить до скорочення терміну його зберігання.

В основу винаходу поставлено завдання створення нової біологічно активної речовини L-аргініну L-глутамату, яка, проявляючи гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу активність, має більш високий рівень та більш широкий спектр специфічної активності.

В основу винаходу поставлено завдання розробки такого способу одержання нової хімічної речовини, що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу активність, який, завдяки послідовності операцій по виконанню процесу, підбору його режимів та параметрів, дає можливість одержати речовину з більш високим рівнем та широким спектром специфічної активності, а також з більш високим рівнем стабільності цільового продукту.

В основу винаходу також поставлено завдання по створенню фармацевтичних композицій на основі нової біологічно активної речовини L-аргініну L-глутамату у різних лікарських формах.

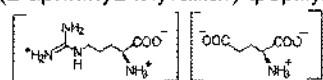
Поставлене завдання вирішується тим, що, згідно з винаходом, (S)-2-аміно-5-гуанідінопентанової кислоти (S)-2-аміноглутарат (L-аргініну L-глутамат) формули



має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію

Поставлене завдання вирішується також тим, що у способі одержання (S)-2-аміно-5-гуанідинопентанової кислоти (S)-2-аміноглутарату (L-аргінінуL-глутамату), що включає розчинення у воді похідного аргініну з подальшим додаванням до отриманого розчину при перемішуванні кислоти карбонової і фільтрацією отриманого розчину солі, згідно з винаходом як похідне аргініну використовують L-аргінін основу, розчинення у воді похідного аргініну здійснюють при температурі 25 – 30°C і співвідношенні L-аргінін-основа вода 1 (4,1 - 4,3), як кислоту карбонову додають кислоту L-глутамінову до pH 6,6 - 6,8, а після фільтрації здійснюють введення фільтрату в етиловий спирт при співвідношенні вода з фільтрату етиловий спирт 1 (9,76 - 10,24) до отримання осаду L-аргініну L-глутамату з подальшою його фільтрацією, промивкою та сушкою під вакуумом

Поставлене завдання вирішується також тим, що фармацевтична композиція, що містить активний інгредієнт та один або більше фармацевтичне прийнятні носії або розчинники, згідно з винаходом як активний інгредієнт містить (S)-2-аміно-5-гуанідинопентанової кислоти (S)-2-аміноглутарат (L-аргінінуL-глутамат) формули



що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію, причому її застосовують у формі таблеток, капсул, порошків, розчинів для ін'єкцій та концентратів для інфузійних розчинів

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у одержанні нової фізіологічно активної хімічної речовини - L-аргініну L-глутамату, що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію, у розробці способу його одержання, який забезпечує високий рівень і широкий спектр специфічної активності, чистоту і стабільність цільової речовини, а також у створенні фармацевтичних композицій, що містять L-аргініну L-глутамат, у різних лікарських формах, застосування яких призводить до розширення асортименту засобів для лікування органів травлення, детоксикуючих засобів

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу

Приклад 1 У реактор поміщають L-аргінін - основу, додають дистильовану воду при температурі 25° С і співвідношенні 1 4,1, перемішують до повного розчинення L-аргінін-основи До отриманого розчину при перемішуванні додають L-глутамінову кислоту до встановлення pH = 6,6 Одержаний розчин L-аргініну L-глутамату фільтрують і при перемішуванні вводять в спирт етиловий при співвідношенні вода з фільтрату спирт етиловий 1 9,76 Осад, що випадає, відфільтровують, промивають на фільтрі спиртом етиловим та висушують під вакуумом при температурі не вище 60°C протягом 4год, отримуючи цільовий продукт - L-аргінінуL-глутамат

Приклад 2 У реактор поміщають L-аргінін - основу, додають дистильовану воду при температурі 27°C і співвідношенні 1 4,2, перемішують до

повного розчинення L-аргінін-основи До отриманого розчину при перемішуванні додають L-глутамінову кислоту до встановлення pH = 6,7 Одержаний розчин L-аргініну L-глутамату фільтрують і при перемішуванні вводять в спирт етиловий при співвідношенні вода з фільтрату спирт етиловий 1 10,00 Осад, що випадає, відфільтровують, промивають на фільтрі спиртом етиловим та висушують під вакуумом при температурі не вище 60°C протягом 4,5год, отримуючи цільовий продукт - L-аргініну L-глутамат

Приклад 3 У реактор поміщають L-аргінін - основу, додають дистильовану воду при температурі 30°C і співвідношенні 1 4,3, перемішують до повного розчинення L-аргінін-основи До отриманого розчину при перемішуванні додають L-глутамінову кислоту до встановлення pH = 6,8 Одержаний розчин L-аргініну L-глутамату фільтрують і при перемішуванні вводять в спирт етиловий при співвідношенні вода з фільтрату спирт етиловий 1 10,24 Осад, що випадає, відфільтровують, промивають на фільтрі спиртом етиловим та висушують під вакуумом при температурі не вище 60°C протягом 5,0год, отримуючи цільовий продукт - L-аргініну L-глутамат

За заявленим способом отримують нову хімічну речовину (S)-2-аміно-5-гуанідинопентанової кислоти (S)-2-аміноглутарат (L-аргінінуL-глутамат), що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію Це кристалічний продукт білого кольору (вихід 97 - 98%) з високим ступенем чистоти (вміст основної речовини становить не менше 98,5%), розчинний у воді, практично нерозчинний у 96% спирті етиловому $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6$ (М м 321,33)

Взаємозв'язок і послідовність технологічних операцій заявленого способу, підбір режимів і параметрів повністю забезпечують виконання поставленого завдання Так, реакція солеутворення при одержанні L-аргініну L-глутамату найбільш ефективно здійснюється у водному середовищі за рахунок відповідності специфічних властивостей як води (що одночасно виконує функцію розчинника і реакційного середовища), так і реакційних агентів L-аргініну та L-глутамінової кислоти Визначені співвідношення води та L-аргініну-основи сприяють цілковитому її розчиненню та подальшому ефективному проведенню реакції

Вибрані температурні режими процесу сприяють його оптимізації зменшення температури нижче 25°C погіршує розчинність реагуючих речовин, а збільшення температури вище 30°C порушує подальше необхідне співвідношення води та спирту етилового Таке відхилення від температурних режимів у обох випадках призводить до зниження виходу цільового продукту

Умови проведення стадії виділення L-аргініну L-глутамату шляхом введення водного розчину L-аргініну L-глутамату до спирту етилового підібрані таким чином, що одночасно з кристалізацією цільового продукту здійснюється його очистка від основних домішок - продуктів розкладу основних діючих речовин Співвідношення води з фільтрату і спирту етилового строго регламентовано і встановлено експериментально 1 9,76 - 1 10,24 Застосування значень цього співвідношення менше заявлених призводить до процесу осмолі-

вання реакційної маси, а при значеннях більше заявляємих - зменшується вихід цільового продукту. Процес введення водного розчину L-аргініну L-глутамату в спирт етиловий при перемішуванні, витримання співвідношення води і спирту етилово-

го та підібрані температурні режими створюють сприятливі умови для забезпечення кристалізації чистого продукту з високою біологічною активністю та стабільністю в процесі зберігання і застосування.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз заявленого способу і способу-прототипу

Спосіб-прототип	Заявляємий спосіб
Спосіб одержання солі морфоліноаміду L-N ^G -нітроаргініну та ацетилсаліцилової кислоти 1 Розчинення у воді морфоліноамід L- N ^G -нітроаргініну 2 Додавання при перемішуванні до отриманого розчину морфоліноамід L-N ^G -нітроаргініну кислоти ацетилсаліцилової 3 Фільтрація одержаного розчину солі морфоліноаміду L-N ^G -нітроаргініну та ацетилсаліцилової кислоти 4 Люфілізація профільтрованого розчину солі морфоліноаміду L-N ^G -нітроаргініну та ацетилсаліцилової кислоти і отримання цільового продукту у вигляді білого порошку (який є гігроскопічним)	Спосіб одержання водорозчинної солі L- аргініну та L-глутамінової кислоти (L-аргініну L-глутамату) 1 Розчинення у воді L-аргініну-основи 2 Додавання при перемішуванні до розчину L-аргініну-основи кислоти L-глутамінової до рН 6,6 - 6,8 3 Фільтрація одержаного водного розчину L-аргініну L-глутамату 4 Введення водного розчину L-аргініну L-глутамату в етиловий спирт до випадіння осаду (при співвідношенні вода фільтрату спирт етиловий 1 (9,76 - 10,24) 5 Фільтрація та промивка одержаного осаду L-аргініну L-глутамату 6 Сушка L-аргініну L-глутамату під вакуумом при температурі не вище 80°C протягом 4 - 5 год

Спроба отримати сіль L-аргініну та L-глутамінової кислоти (L-аргініну L-глутамат) згідно зі способом-прототипом не призвела до одержання чистого цільового продукту у зв'язку з тим, що у способі-прототипі відсутня стадія очистки і кінцевий продукт в процесі люфілізації забруднюється різними домішками, наприклад, продуктами розкладу вихідних речовин, що разом з основною речовиною знаходяться у розчиненому стані. Забрудненість цільового продукту призводить до його гігроскопічності та значного зменшення рівня його стабільності. Одержання заявленої речовини по заявленому способу гарантує високий рівень чистоти та стабільності цільового продукту.

Фармацевтичні композиції на основі L-аргініну L-глутамату (Глутаргін) одержують у формі таблеток, капсул, порошків, розчинів для ін'єкцій та концентратів для інфузійних розчинів.

Приклад 4 Одержання L-аргініну L-глутамату (Глутаргін) у формі ін'єкційного розчину

У реактор заливають 70 - 80л фільтрованої води для ін'єкцій з температурі (20 ± 2)°C, після чого при перемішуванні завантажують 4274,65г L-аргініну L-глутамату (вміст основної діючої речовини становить 98,5%). Перемішування продовжують протягом 30хв, потім зупиняють мішалку і доводять об'єм розчину фільтрованою водою для ін'єкцій до 100л і знову перемішують протягом 10 - 15хв. Одержують ін'єкційну форму L-аргініну L-глутамату (Глутаргін) у вигляді 4% розчину.

Приклад 5 Одержання L-аргініну L-глутамату (Глутаргін) у формі 20 - 40% концентрату для інфузійних розчинів

У реактор заливають 70 - 80л фільтрованої води для ін'єкцій при температурою (20 ± 2)°C, після чого при перемішуванні завантажують

42746,5г L-аргініну L-глутамату. Перемішування продовжують протягом 30хв, потім зупиняють мішалку і доводять об'єм розчину фільтрованою водою для ін'єкцій до 100л і знову перемішують протягом 10 - 15хв. Одержують L-аргініну L-глутамат (Глутаргін) у формі 40% концентрату для інфузійних розчинів.

При кількості L-аргініну L-глутамату 21373,25г і 32059,875г одержують відповідно 20% і 30% концентрати для інфузійних розчинів.

Приклад 6 Одержання L-аргініну L-глутамату (Глутаргін) у формі таблеток

У змішувач-гранулятор послідовно завантажують L-аргініну L-глутамат (46кг), частину крохмалю картопляного (13,684кг) та спирт етиловий 80% (43кг), перемішують до отримання вологої гомогенної маси, яку висушують у повітряній сушарці, після чого проводять сухе гранулювання. У змішувач для обпудрювання завантажують сухий гранулят, додають залишок крохмалю картопляного (13кг) та кальцію стеарат (0,736кг), суміш перемішують до отримання гомогенної маси, яку таблетують і знепилюють. Одержують таблетки 0,25г L-аргініну L-глутамату (Глутаргін), які передають на фасовку та упакування.

Склад заявленого засобу у формі таблеток, мас %

L-аргініну L-глутамат (у переліку на суху речовину) (ФС 42У-7/37-903-00)	59,5 - 65,7
крохмаль картопляний (із вмістом вологи 10%) (ГОСТ 7699-78)	30,0 - 40,0
кальцію стеарат (ТУ У 22942814 003-2000)	0,9 - 1,0

Приклад 7 Одержання L-аргініну L-глутамату

(Глутаргін) у формі капсул

У змішувач-гранулятор послідовно завантажують відповідні кількості L-аргініну L-глутамату, частину крохмалю картопляного та спирт етиловий 80% , перемішують до отримання вологої гомогенної маси, яку висушують у повітряній сушарці, після чого проводять сухе гранулювання. У змішувач для обпудрювання завантажують сухий гранулят, додають залишок крохмалю картопляного та кальцію стеарат, суміш перемішують до отримання гомогенної маси, яку висушують і передають на капсулювання та упакування. Одержують капсули L-аргініну L-глутамату (Глутаргін).

Склад заявляемого засобу у формі капсул, мас %

L-аргініну L-глутамат(у переліку на суху речовину)	59,5 - 65,7
крохмаль картопляний(із вмістом води 10 %)	30,0 - 40,0
кальцію стеарат	0,9 - 1,0

Склади фармацевтичних композицій на основі L-аргініну L-глутамату у формі розчину для ін'єкцій та у формі концентратів для інфузійних розчинів було визначено експериментально. При цьому автори намагалися найповніше використати властивості нової хімічної речовини L-аргініну L-глутамату і створити необтяжливі у технологічному відношенні склади композицій у різних лікарських формах і, відповідно, способи їх одержання. Ці властивості дали змогу використати воду для ін'єкцій, яка є оптимальним і розповсюдженим розчинником для парентеральних препаратів, причому без додавання консервантів, стабілізаторів, антиоксидантів та інших допоміжних речовин.

Склад заявленого засобу у формі таблеток також обґрунтовано експериментально. Як було сказано вище, L-аргініну L-глутамат відноситься до дуже розчинних у воді речовин, але у запресованому у таблетку вигляді розпадаємість таблеток не відповідає нормативним вимогам. Для приведення властивостей таблеток до необхідних норм, а саме, для підвищення пористості, волого проникності таблеток, а також для оптимізації процесу розпадаємості лікарської форми авторами був визначений кількісний вміст крохмалю і порядок його введення до складу таблетки. Одержані дані наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Залежність розпадаємості таблеток від вмісту крохмалю

Вміст крохмалю в таблетках, %	Розпадаємість таблеток, хв
10	більше 15
20	14 - 15
30	10 - 12
40	9 - 10
50	менше 5

Міцність таблеток з підвищеним вмістом крохмалю у їх складі знижується при вмісті 10% крохмалю міцність найбільша, а при вмісті крохмалю

більше 40% вона значно зменшується. Таким чином, при вмісті крохмалю у складі таблетки від 30 до 40% показники якості мають найбільш прийнятні значення.

У зв'язку з тим, що субстанція L-аргініну L-глутамату має низьке значення сіпкості (менше 0,1г/сек) при отриманні таблеткової маси використовували метод вологої грануляції. Вивчалась дія різноманітних зволожувачів: спирт та водно-спиртові розчини, крохмальний клейстер різної концентрації та інші. Найбільш якісний гранулят був отриманий при використанні 80% спирту етилового.

Доклінічні дослідження специфічної активності нової хімічної речовини L-аргініну L-глутамату (гепатопротекторної, гіпоамоніємічної та детоксикуючої) проводилися у порівнянні з відповідними препаратами амінокислот субстанцією L-аргініну гідрохлориду, сумішшю відповідних кількостей L-аргініну гідрохлориду та L-глутамінової кислоти, препаратом "Гепа-Мерц", що є ін'єкційним розчином солей двох амінокислот - орнітину та аспарагінної кислоти, та ін.

Результати проведених досліджень свідчать, що при порівняльному аналізі застосування ін'єкційного розчину L-аргініну L-глутамату (Глутаргін) і препарату "Гепа-Мерц" ефект останнього більш, ніж у 6 разів нижчий по показнику загибелі тварин при гострій аміачній інтоксикації, і у 5 разів нижчий по показнику протекторної активності при внутрішньо шлунковому введенні препаратів порівняння.

Результати досліджень на тваринах свідчать, що гіпоамоніємічна та гепатопротекторна активність L-аргініну L-глутамату відповідно вища у порівнянні з загальною сумарною активністю окремо L-аргініну гідрохлориду і окремо L-глутамінової кислоти. Так, L-аргініну L-глутамат при внутрішньочеревинному та внутрішньо шлунковому введенні в умовах гострого отруєння щурів ацетатом амонію має виражену гіпоамоніємічну активність, знижує на 30 - 40% летальність тварин і підвищує тривалість життя у 3,5 - 5,0 разів. При лікуванні L-аргініну L-глутаматом хронічного отруєння щурів виявилась значна гепатопротекторна дія у порівнянні з дією суміші L-аргініну гідрохлориду та L-глутамінової кислоти.

Результати досліджень аміакзв'язуючої активності препаратів порівняння свідчать, що лікування заявленим засобом призводить до нормалізації приросту маси тіла (що є свідченням антитоксичної дії засобу), а препарат порівняння призводить до зниження її в середньому на 300мг/доб. Гіпоамоніємічний ефект заявляемого засобу складає 59%, а препарату порівняння - 25%.

Лікування L-аргініну L-глутаматом запобігає розвитку жирової дистрофії, призводить до зменшення пперпіпедемії і пперпіпепротидемії, нормалізації показників ліпідного обміну, ефективно перешкоджає накопиченню у печінці загальних ліпідів та ефірів жирних кислот (ефект впливу на загальні ліпіди у 3 - 3,6 разів вище, на ефіри жирних кислот - у 6 - 20 разів вище, ніж у препарату порівняння).

Фармакологічні ефекти суміші L-аргініну гідрохлориду і L-глутамінової кислоти по відношенню показників вмісту вільного холестерину і ефірів

холестерину у крові нижче у 1,5 - 4 рази, ніж відповідні показники L-аргініну L-глутамату (Глутаргін).

Результати досліджень токсичності L-аргініну L-глутамату у відповідності з класифікацією токсичних речовин свідчать, що він відноситься до класу "практично нетоксичних" засобів і його токсичність при внутрішньовенному введенні значно нижча, ніж загальна сумарна токсичність суміші L-аргініну гідрохлориду та L-глутамінової кислоти.

Далі наведені результати клінічних досліджень заявленого засобу у формі 4% ін'єкційного розчину та таблеток 0,25г.

Досліджувалась дія заявляемого засобу на 15 хворих цирозом печінки, ускладненого печінковою енцефалопатією, контрольна група складалась з 12 хворих. Ін'єкційний розчин L-аргініну L-глутамату (Глутаргін) призначався внутрішньовенно крапельно по 15мл на 150мл ізотонічного розчину 1 раз на день. Курс лікування 5 днів. Після цього призначався препарат у формі таблеток у дозі по 0,5г 3 рази на день протягом 15 днів. Результати цих клінічних досліджень дозволяють зробити такі висновки: ін'єкційний розчин і таблетки заявленого засобу добре переносяться хворими, не мають побічної дії. Застосування заявленого засобу сприяє зменшенню клінічних проявів печінкової енцефалопатії у хворих цирозом печінки, зменшує концентрацію аміаку у плазмі крові, попереджує розвиток печінкової коми.

Проводилось клінічне вивчення ін'єкційного розчину та таблеток заявленого засобу на 60 хворих: 50 хворих гострим гепатитом та 10 хворих важкою формою лептоспирозу - з гострою нирково-печіночною недостатністю з явищами гіперамоніємії та печінкової енцефалопатії, контрольна група - 30 хворих. Загальний термін клінічних досліджень - 3 місяці. L-аргініну L-глу-тамат (Глутаргін) призначався поетапно, спочатку внутрішньовенно крапельно по 50мл на 200мл фізіологічного розчину 2 рази на добу) протягом 5 днів, потім - орально у таблетках (по 4 таблетки 3 рази на день незалежно від прийняття їжі) протягом 20 днів. Окрім того, проводилось додаткове комплексне традиційне лікування. Результати проведених досліджень свідчать про високу ефективність заявленого засобу при лікуванні вищевказаних захворювань, про що свідчать скорочення строків лікування і високий процент виживаних хворих у порівнянні з контролем.

На основі фармакологічних та клінічних досліджень можна зробити такі висновки:

Заявляемый засіб є патогенетично раціональним для лікування гострих гепатитів (вірусної етіології) та лептоспирозу як фармакотерапевтичний засіб детоксикаційної дії, що знижує рівень одного з найбільш токсичних для організму продуктів

катаболізму - аміаку.

Застосування заявляемого засобу у комплексній терапії хворих гострим вірусним гепатитом сприяє більш інтенсивному, ніж у контролі, зниженню рівня аміаку у крові.

Заявляемый засіб проявляє позитивний вплив на кінетику відновлення функції печінки на фоні прийняття препарату: активно знижувався рівень білірубину.

Комплексна терапевтична дія заявленого засобу на біологічні процеси при гепатиті протидієть хронізації процесу (елементи фіброзу в печінці у дослідній групі зустрічались практично у 2 рази менше, ніж у контролі та на 12 - 14 днів раніш у пацієнтів дослідної групи зменшувався розмір печінки на $2,8 \pm 0,2$ см).

Високу ефективність заявляемый засіб показав при лікуванні хворих лептоспирозом з гострою нирково-печінковою недостатністю.

Заявляемый засіб виявився ефективним препаратом для лікування гепатитів у наркоманів.

Вплив заявленого засобу на зниження рівня амонію у крові при печінковій недостатності у гострому періоді гепатиту є значним терапевтичним фактором, тому що інактивація одного з найбільш токсичних продуктів катаболізму в організмі суттєво підвищує компенсаторні здібності організму, детоксикаційну активність печінки, як одного з основних органів ендогенної детоксикації.

Заявляемый засіб у різних лікарських формах добре переноситься хворими і не має будь-яких об'єктивних або суб'єктивних побічних ефектів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1 - Харьков: Торсинг, 1997 - С. 516.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1 - Харьков: Торсинг, 1997 - С. 514.
3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Справочник. М.: АстраФармСервис, 2001, Б-132.
4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Справочник. М.: АстраФармСервис, 2001, Б-472.
5. Авторское свидетельство СССР №1266139. Кл. С07С103/187, 03.07.84.
6. Авторское свидетельство СССР №1248212. Кл. С07С101/22, А61К31/195, 27.07.83.
7. Патент Российской Федерации №2111747, кл. А61К31/195. Опубл. 27.05.98. Бюл. "Изобретения", №15.
8. Патент Российской Федерации №2168493. Кл. С07С229/26, А61К38/05, А61Р25/00, 25/02, 29/00. Опубл. 10.06.2001. Бюл. "Изобретения", №16 (приклад 15) - прототип.