



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 121019

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/195 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2015 13080****(22)** Дата подання заявки: **30.12.2015****(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.03.2020****(41)** Публікація відомостей про заяву: **10.07.2017, Бюл.№ 13****(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **25.03.2020, Бюл.№ 6****(72)** Винахідник(и):**Загорій Гліб Володимирович (UA),  
Загорій Володимир Антонович (UA)****(73)** Власник(и):**Загорій Гліб Володимирович,  
вул. Прорізна, 10, кв. 19, м. Київ, 01034 (UA),  
Загорій Володимир Антонович,  
вул. Крутий узвіз, 6, кв. 39, м. Київ-4, 01004 (UA)****(74)** Представник:**Пікалова Алла Олегівна, реєстр. №91****(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

US 3020201 A, 06.02.1962

UA 25322 U, 10.08.2007

CN 103550207 A, 05.02.2014

US 6887852 B1, 03.05.2005

EP 1166787 A2, 02.01.2002

The effect of arginine glutamate on the stability of monoclonal antibodies in solution / Kheddo Priscilla et al. // International Journal of Pharmaceutics. – 2014. – Vol. 473. – P. 126-133 56

Бурбелло А. Т., Шабров А. В. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача / А. Т. Бурбелло, А. В. Шаброву – М.: ОЛМА Медиа Групп. 2007. – С. 426 56

Державний формуляр лікарських засобів. 3.7.3 Препарати амінокислот. – 2010. – Вип. 2. – С.150

**(54) ГОТОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ЩО МАЄ ЗБАЛАНОВАНУ ОСМОЛЯРНІСТЬ ТА КИСЛОТНІСТЬ****(57)** Реферат:

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до створення готових лікарських засобів у формі розчинів для інфузій in use на основі L-аргініну ((S)-2-аміно-5-гуанідінопентанова кислота) та L-глутамінової кислоти ((S)-2-аміноглутарова кислота), що також містить регулятор осмолярності та регулятор кислотності, виконаний у вигляді розчину для інфузій, який є ізотонічним, а саме 280-300 мосмоль/л, та рН якого знаходиться в межах 6,5-7,4, розфасованого від 50 мл до 1000 мл на одиницю пакування.

UA 121019 C2



Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до створення готових лікарських засобів у формі розчинів для інфузій in use на основі L-аргініну ((S)-2-аміно-5-гуанідінопентанова кислота) та L-глутамінової кислоти ((S)-2-аміноглутарова кислота).

L-аргінін та L-глутамінова кислота є добре вивченими амінокислотами, які в кристалічному вигляді утворюють іонні решітки, а при розчиненні у воді дисоціюють на іони різного виду в залежності від загального кислотно-лужного балансу розчину [Биоорганическая химия: учебник / Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков, С.Э. Зурабян. - 2010. - 416 с.]. Також з патенту US 2,851,482 відома сполука, кристалічна решітка якої утворена іонами L-аргініну та L-глутамінової кислоти - L-аргініну L-глутамат, що може бути отримана при спільній кристалізації за певних умов L-аргініну та L-глутамінової кислоти. Очевидно, що при розчиненні у воді L-аргініну L-глутамат знову дисоціює на іони L-аргініну та L-глутамінової кислоти.

L-аргінін та L-глутамінова кислота мають широке застосування в клінічній практиці, зокрема в інфузійній терапії, завдяки своїм терапевтичним властивостям. Вони можуть входити до складу комплексних амінокислотних розчинів для інфузій (US 4,279,917) або ж використовуватися, як індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ). Серед іншого L-аргінін використовується у вигляді гідрохлориду як детоксикант для інфузійної терапії при гострих та хронічних гепатитах різної етіології, зокрема і таких, що супроводжуються гіперамоніємією. L-глутамінова кислота також відома своїми гіпоамоніємічними властивостями і ефективна при гепатичних комах [Treatment of Hepatic Coma with L-Glutamic Acid. William V. McDermott, Jr., M.D., Joan Wareham, B.A., and Athol G. Riddell, M.B., F.R.C.S. N Engl J Med 1955; 253:1093-1102].

Спільне використання L-аргініну та L-глутамінової кислоти у вигляді інфузійного розчину L-аргініну L-глутамату відоме з патенту US 3,020,201 у випадках аміачної інтоксикації (гіперамоніємії) в стані печінкової коми. В патенті розкрито застосування препарату, приготованого шляхом розведення 1:5 концентрату 250 мг/мл L-аргініну L-глутамату у 50 мг/мл ізотонічному розчині глюкози. Терапевтична доза L-аргініну L-глутамату становить згідно патенту від 25 г до 50 г, що відповідає від 13,6 г до 27,1 г L-аргініну та від 11,4 г до 22,9 г L-глутамінової кислоти.

У вигляді готових розчинів для інфузій L-аргінін та L-глутамінова кислота відомі під торговими марками "Глутарзин" та "Глутарсол", які використовуються при важких захворюваннях печінки та містять АФІ у кількостях, що розкриті у патенті US 3,020,201.

Недоліками цих лікарських засобів, які обмежують їхнє використання, є висока осмолярність (близько 900 мосмоль/л) та низький рівень рН (6,0-6,6). Ці недоліки роблять застосування таких лікарських засобів ефективним лише в станах, що супроводжуються гіпергідратацією та алкалозом, але небажаним при нормальному гомеостазі крові, і, зрештою, неможливим в ситуаціях, пов'язаних з ацидозом та дегідратацією.

Більш широко застосовуваними і близькими до пропонованої корисної моделі є лікарські засоби на основі L-аргініну L-глутамату (додаток 1), що вибраний за найближчий аналог, у вигляді розчинів для ін'єкцій 40 мг/мл та концентратів для інфузій 200-400 мг/мл, застосування яких, згідно інструкції, передбачає приготування розчину для інфузій ex tempore шляхом розведення достатньої кількості лікарського засобу (розчину для ін'єкцій або концентрату для інфузій) у 150-250 мл ізотонічного розчину 9 мг/мл натрію хлориду або ізотонічного розчину 50 мг/мл глюкози.

До недоліків цих лікарських засобів слід віднести те, що необхідність приготування інфузійних розчинів ex tempore створює певні незручності при використанні і не дозволяє швидко застосувати лікарський засіб у важких або критичних станах, а також вносить додаткову похибку в дозування діючих речовин.

Ще одним недоліком даних лікарських засобів є значна невизначеність рівня рН інфузійного розчину, приготованого ex tempore, який напряму залежить від рН ізотонічного розчину використаного для розведення. Ізотонічні розчини для інфузій, що використовуються при розведенні, мають більш широкі межі рН, ніж фізіологічно прийнятні 7,35-7,45: розчин 9 мг/мл натрію хлориду згідно монографії Державної фармакопеї України "Натрію хлориду розчин для ін'єкцій або інфузій 9 мг/мл" може мати рН від 4,5 до 7,5, а розчин 50 мг/мл глюкози згідно монографії Державної фармакопеї України "Глюкози розчин для ін'єкцій або інфузій" може мати рН від 3,5 до 6,5.

В той же час, згідно інструкцій для медичного застосування (додаток 1), лікарські засоби на основі L-аргініну L-глутамату застосовуються при лікуванні захворювань печінки різної етіології: гепатит, цироз, лептоспіроз, печінкова енцефалопатія, що в тому числі можуть супроводжуватися гіперамоніємією та підвищенням рН крові за межі норми - 7,45 і вище (алкалоз) [Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. - М.: Медицина,

1987 272 с.]. В таких випадках інфузійне введення розчину з рН 7,5 (верхня межа для розчину 9 мг/мл натрію хлориду) може викликати поглиблення стану алкалозу і погіршення стану пацієнта, оскільки алкалоз погано піддається метаболічній корекції.

Окрім цього, L-аргініну L-глутамат показаний при ускладненнях у III триместрі вагітності, таких як пізній гестоз, включаючи тяжкі його форми - преєклампсію та еклампсію, фетоплацентарна недостатність, хронічні патології гепатобіліарної системи. Ці патології супроводжуються зниженням рівня рН за межі норми - 7,2 і нижче (ацидоз) [Кулаков В.І., Серов В.Н., Абубакірова А.М., Чернуха Е.А., Баранов І.І., Федорова Т.А. Анестезія та реанімація в акушерстві та гінекології., 2000] і в такому випадку введення надто кислих розчинів з рН нижче 6,5 (розчин 50 мг/мл глюкози) може викликати поглиблення ацидозу, а також постінфузійний хімічний флебіт [Деркач Н.Н. Осложнения инфузионной терапии. Украинский химиотерапевтический журнал, № 1-2 (22), 2008, С. 34-38]. Слід також звернути увагу на те, що при лікуванні та профілактиці патологій вагітності доцільність застосування L-аргініну L-глутамату, розкриті у патенті UA 102070, обґрунтовується його судинорозширювальними, цитопротекторними, детоксикаційними, антиоксидантними та антигіпоксантичними властивостями, що насамперед належать L-аргініну. За таких умов в край важливим стає завдання збереження нормального рівня рН крові, що впливає на афінність гемоглобіну до кисню (ефект Веріго-Бора). Зниження рівня рН крові сприяє розвитку гіпоксичних явищ і нівелює позитивний ефекту терапії.

В основу винаходу поставлена задача розробити готовий лікарський засіб у вигляді розчину для інфузій, що є ефективним та безпечним при застосуванні і для якого знижені ризики небажаних наслідків, оскільки зазначений розчин для інфузій є максимально наближеним за рівнем рН та осмолярністю до нормальних фізіологічних параметрів крові. При цьому даний готовий лікарський засіб розфасований в об'ємах, зручних для дозованих введень, і може бути швидко застосований у формі in use в екстрених випадках без додаткових приготувань. Окрім цього готовий лікарський засіб є стабільним у первинному пакуванні протягом значного проміжку часу, достатнього для його комерційного обігу.

Поставлена задача вирішується тим, що готовий лікарський засіб містить в еквімолярній кількості іони L-аргініну та L-глутамінової кислоти, отримані шляхом розчинення у воді для ін'єкцій основ або солей L-аргініну та L-глутамінової кислоти або їх спільної солі L-аргініну L-глутамату, згідно з винаходом, додатково містить регулятор осмолярності, вибраний із хлориду натрію, глюкози, багатоатомних спиртів, суміші електролітів тощо, та регулятор кислотності, вибраний з кислоти хлористоводневої, кислоти оцтової, кислоти фосфорної, гідроксидів та солей натрію та/або калію тощо, в кількості, що забезпечує осмолярність 280-300 мосмоль/л і рН 6,5-7,4. При цьому діапазон вибраних концентрацій АФІ (0,2-10 мас. % в перерахунку на L-аргініну L-глутамат) та об'ємів фасування (50-1000 мл) дозволяє ефективно та безпечно вводити дози від 0,2 г до 8 г АФІ, в перерахунку на L-аргініну L-глутамат, згідно таблиці 1.

Таблиця 1

	Концентрація АФІ в розчині для інфузій, мас. /об. %						
	0,20 %	0,40 %	0,50 %	0,80 %	1,00 %	2,00 %	4,00 %
Доза, г	Об'єм розчину для введення, мл						
8	4000	2000	1600	1000	800	400	200
6	3000	1500	1200	750	600	300	150
4	2000	1000	800	500	400	200	100
2	1000	500	400	250	200	100	50
0,8	400	200	160	100	80	40	20
0,4	200	100	80	50	40	20	10

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у створенні безпечного та ефективного збалансованого готового лікарського засобу у вигляді розчину для інфузій, ізотонічного та наближеного за кислотністю до фізіологічного рівня рН крові, і при цьому стабільного протягом тривалого проміжку часу у первинному пакуванні, зручному для дозування згідно інструкцій для медичного застосування.

Одержують заявлений розчин для інфузій за схемою, наведеною в одному з наступних прикладів:

#### Приклад 1

У реактор заливають 90 л води для ін'єкцій, після чого завантажують відповідні кількості L-аргініну, L-глутамінової кислоти, наведені у таблиці 2, при нагріванні не вище 40 °С, додають натрію хлорид та/або глюкозу у кількості, необхідній для забезпечення осмолярності на рівні

- 280 мосмоль/л, після чого, не припиняючи перемішування, порціями по 5 мл додають 1 н. водний розчин регулятора кислотності до отримання рН на рівні 6,5. Отриманий розчин охолоджують до  $20 \pm 2$  °С і його об'єм доводять до 100,0 л за допомогою води для ін'єкцій, температура якої становить  $20 \pm 2$  °С, після чого направляють на проведення подальших технологічних операцій (фільтрування, стерилізація тощо.)

Таблиця 2

Концентрація АФІ, мас/об %, в перерахунку на L-аргініну L-глутамат	Маса L-аргініну, г	Маса L-глутамінової кислоти, г
0,20 %	108,4	91,6
0,40 %	216,8	183,2
0,50 %	271,0	229,0
0,80 %	433,6	366,4
1,00 %	542,1	457,9
2,00 %	1084,1	915,9
4,00 %	2168,2	1831,8

#### Приклад 2

- У реактор заливають 90 л води для ін'єкцій та додають відповідні кількості L-аргініну гідрохлориду, натрію L-глутамату моногідрату, наведені у таблиці 3, та перемішують до повного розчинення речовин при нагріванні не вище 40 °С, додають натрію хлорид та/або глюкозу у кількості, необхідній для забезпечення осмолярності на рівні 290 мосмоль/л, після чого при постійному перемішуванні порціями по 5 мл додають 1 н. розчин регулятора кислотності для отримання рН на рівні 6,9. Отриманий розчин охолоджують до  $20 \pm 2$  °С і його об'єм доводять до 100,0 л за допомогою води для ін'єкцій, температура якої становить  $20 \pm 2$  °С. Отриманий розчин направляють на проведення подальших технологічних операцій (фільтрування, стерилізація тощо.)

Таблиця 3

Концентрація АФІ, мас/об. %, в перерахунку на L-аргініну L-глутамат	Маса L-аргініну гідрохлориду, г	Маса натрію L-глутамату моногідрату, г
0,20 %	131,2	116,6
0,40 %	262,3	233,2
0,50 %	327,9	291,5
0,80 %	524,6	466,4
1,00 %	655,8	583,0
2,00 %	1311,5	1165,9

#### Приклад 3

- У реактор заливають 90 л води для ін'єкцій, після чого завантажують відповідні кількості L-аргініну L-глутамату, наведені у таблиці 4, при нагріванні не вище 40 °С, додають натрію хлорид та/або глюкозу у кількості, необхідній для забезпечення осмолярності на рівні 300 мосмоль/л, та перемішують до повного розчинення близько 30 хв. Не припиняючи перемішування, порціями по 5 мл додають 1 н. водний розчин регулятора кислотності до отримання рН на рівні 7,4. Отриманий розчин охолоджують до  $20 \pm 2$  °С і його об'єм доводять до 100,0 л за допомогою води для ін'єкцій, температура якої становить  $20 \pm 2$  °С, після чого направляють на проведення подальших технологічних операцій (фільтрування, стерилізація тощо.)

Таблиця 4

Концентрація АФІ, в мас/об. %, в перерахунку на L-аргініну L-глутамат	Маса L-аргініну L-глутамату, г
0,20 %	200,0
0,40 %	400,0
0,50 %	500,0
0,80 %	800,0
1,00 %	1000,0

Таблиця 4

Концентрація АФІ, в мас/об. %, в перерахунку на L-аргініну L-глутамат	Маса L-аргініну L-глутамату, г
2,00 %	2000,0
4,00 %	4000,0

Фасування розчину, отриманого за прикладами 1-3, здійснюють у скляні або полімерні ємності місткістю від 50 мл до 1000 мл.

5

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Готовий лікарський засіб, що має збалансовану осмолярність та кислотність, який містить L-аргінін та L-глутамінову кислоту в іонних формах в еквімолярній кількості як діючі речовини, додатково містить як розчинник воду для ін'єкцій, який **відрізняється** тим, що містить регулятор осмолярності та регулятор кислотності та виконаний у вигляді розчину для інфузій, який є ізотонічним та рН якого знаходиться в межах 6,5-7,4.
2. Готовий лікарський засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що концентрація діючих речовин становить: L-аргініну-іону - від 1,08 до 21,68 мг/мл; L-глутамінової кислоти-іону - від 0,92 до 18,32 мг/мл.
3. Готовий лікарський засіб за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що виконаний у формі розчину для інфузій, готового до використання і розфасованого від 50 до 1000 мл на одиницю пакування.
4. Готовий лікарський засіб за одним із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що осмолярність знаходиться в межах 280-300 мосмоль/л (ізотонічність).
5. Готовий лікарський засіб за одним із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що регулятор осмолярності вибраний з натрію хлориду, глюкози, багатоатомних спиртів (сорбітол, манітол тощо), парентерально прийнятних солей органічних кислот (лактати, сукцинати, малати, ацетати, глюконати тощо) або суміші будь-яких перерахованих компонентів, і знаходиться в кількості, достатній для забезпечення осмолярності в межах 280-300 мосмоль/л (ізотонічність).
6. Готовий лікарський засіб за одним із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що регулятор кислотності вибраний із кислоти хлористоводневої, кислоти оцтової, кислоти фосфорної, натрію або калію гідроксиду, гідрокарбонату, гідрофосфату, ацетату або суміші будь-яких перерахованих компонентів, і знаходиться в кількості, достатній для забезпечення рН в межах 6,5-7,4.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601