



УКРАЇНА

(19) UA (11) 23222 (13) A

(51)6 A 61 K 31/195, 33/08

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДБез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769 ХІІ від 23 ХІІ 1993 рПублікується
в редакції заявника

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

1

2

(21) 96072924

(22) 22 07 96

(24) 19 05 98

(46) 31 08.98 Бюл. № 4

(47) 19 05 98

(56) 1 Лекарственные препараты /Под ред проф В Н Коваленко К -1995 -г 1 -392 с

2 Машковский М.Д. Лекарственные средства - М., Медицина -1984 -г 2 -684 с.

(72) Коритнюк Раїса Сергіївна Шишкова Лідія Олексіївна, Купраш Ліана Петрівна, Западнюк Віталій Ігнатович, Шарабура Людмила Борисівна, Пантелеймонова Тетя-

на Миколаївна, Заїка Марія Улянівна, Без-
верха Інна Степанівна(73) Закрите акціонерне товариство "Фарма-
цевтична фірма "Дарниця"(57) Лекарственный препарат кардиологиче-
ского действия, содержащий калия гидро-
окись, отличающийся тем, что он
дополнительно содержит кислоту глютами-
новую воду для инъекций, мас. %

Кислота глютаминовая 4,85 5,15

Калия гидроокись

до рН 6,5 - 7,5 1,86 - 1,97

Вода для инъекций До 100

Изобретение относится к области медици-
ны и может быть использовано как кардиотони-
ческое, антиаритмическое, антигипоксическое
средство.

Известно применение препаратов ка-
лия в отечественной и мировой практике,
таких как панангин, аспаркам, калия хлорид.
Они применяются самостоятельно, а также
входят в состав различных плазмозамещаю-
щих смесей [1].

Недостатком является то, что, напри-
мер, у калия хлорида идет быстрая элимина-
ция из организма, не всегда достаточная
терапевтическая активность. Калия хлорид
при длительном назначении оказывает спа-
стическое влияние на гладкую мускулатуру
кишечника, а анионы заметной фармаколо-
гической активностью не обладают. У калия
глютамата более выраженное антигипок-
сическое действие, чем у панангина и аспар-

кама, особенно при отравлении аммиаком.
Кроме того, препарат способствует сниже-
нию токсичности и повышению эффективно-
сти лекарств (сердечных гликозидов,
гипотензивных препаратов).

Прототипом предлагаемого изобре-
тения является аспарагинат калия-магния
"Берлин-Хеми" в состав которого входит ка-
лия гидроокись 3,9 г, магния окись 1,116 г,
DL-аспарагиновая кислота 15,16 г, ксилит
16,7 г. В основе получения аспарагината ка-
лия и магния лежит химическая реакция
между аспарагиновой кислотой, калием гид-
роокисью и магния окисью [2].

Недостатком является то, что они имеют
менее широкую фармакологическую на-
правленность. Слабее выражено антигипок-
сическое действие. Препарат не применяют
для коррекции нарушений фармакокинети-

(19) UA (11) 23222 (13) A

ки и фармакодинамики при старении организма в гериатрической практике, не выражено противосудорожное, желчегонное, мочегонное действие.

Задачей изобретения является создание лекарственного препарата кардиологического действия, в котором путем введения новых компонентов, с использованием оптимальной технологии, создание инъекционной лекарственной формы, для оказания терапевтического эффекта при нарушении сердечного ритма, дефиците калия в организме, судорожных состояниях, гипоксии и т.д.

Поставленная задача достигнута тем, что лекарственный препарат кардиологического действия, содержащий калия гидроокись, согласно изобретения, дополнительно содержит кислоту глютаминовую и воду для инъекций, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Кислота глютаминовая 4,85 – 5,15

Гидроокись калия

до pH 6,5 – 7,5 1,86 – 1,97

Вода для инъекций До 100

Введение в состав препарата кардиологического действия калия гидроокиси, кислоты глютаминовой и воды для инъекций, используя оптимальную технологию, позволило получить инъекционный раствор для оказания экстренной помощи в кардиологии, гериатрии, терапии, хирургии, как кардиотоническое, антиаритмическое, антигипоксическое средство.

Лекарственный препарат кардиологического действия получают следующим образом: в основе изобретения лежит химическая реакция между глютаминовой кислотой и калия гидроокисью. Раствор калия глютамината готовят в асептических условиях, массо-объемным способом. В емкость загружают горячую воду для инъекций (80 – 90°C), приблизительно 2/3 расчетного количества, рассчитанное количество кислоты глютаминовой (5%), раствор перемешивают до полного растворения. Добавляют эквивалентное количество калия гидроокиси 1,91% (марки хч, чда, осч), перемешивают в течение 15 – 20 минут до прохождения полной химической реакции. После охлаждения доводят водой для инъекций до требуемого объема, перемешивают. В растворе определяют содержание калия глютамината и pH. При удовлетворительном результате анализа раствор фильтруют, фасуют по 5 – 10 мл в стерильные флаконы, укупоривают резиновыми пробками под обкатку и стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1 – 1,1 кгс/см² (ати) при температуре 120°C в течение 8 мин. При

данном способе приготовления раствор сохраняет стабильность, стерильность и апи-рогенность.

Доклинические испытания проведены в институте геронтологий АМН Украины, при минимальном количестве кислоты глютаминовой 4,85%, калия гидроокиси 1,86%, воды для инъекций до 100%; при максимальном – кислоты глютаминовой 5,15%, калия гидроокиси 1,97%, воды для инъекций до 100%. Оптимальной является концентрация: кислоты глютаминовой 5%, калия гидроокиси 1,91%, воды для инъекций до 100%.

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что предложенный 5% раствор калия глютамината обладает выраженной фармакологической активностью. Внутривенное введение препарата оказывает положительный эффект при расстройствах сердечного ритма и гипоксических нарушениях метаболизма миокарда.

Пример 1. Эффективность раствора калия глютамината изучено при экспериментальных аритмиях в эксперименте на кроликах породы гляншилла и белых крысах-самках.

Для воспроизведения экспериментальной аритмии кроликам вводили внутривенно строфантин и кальция хлорид, а через 15с раствор калия глютамината (1-ая группа).

Во второй группе животных раствор калия глютамината, в той же дозе вводили в течение 5 дней, после чего вводили раствор строфантина или кальция хлорида. В качестве препарата сравнения использовали раствор панангина по такой же схеме (III и IV группы).

У кроликов регистрировали электрокардиограмму в У грудном отведении. После введения строфантина аритмия начиналась сразу или через 60 – 90 с, сопровождалась появлением орадикардии и антриовентрикулярного блока, которые сменялись желудочковой экстрасистолой. В ряде случаев наблюдалась внутривентрикулярная блокада. Изменение желудочкового комплекса заключалось в смещении сегмента к низу изолинии, уменьшением и появлении двухфазного зубца Т, удлинении электрической систолы. Через 1 час электрокардиограмма нормализовалась (рис. 1).

Однократное внутривенное введение раствора калия глютамината уменьшало строфантиную интоксикацию (рис. 2)

После 5-дневного профилактического применения раствора калия глютамината введение строфантина сопровождалось лишь незначительной орадикардией. Других

изменений электрокардиограммы не наблюдалось (рис. 3).

Антиаритмический эффект панангина был менее выражен, чем калия глютамината (рис. 4).

После инъекции кальция хлорида нарушение функции возбудимости и проводимости наблюдалось на 1 минуте (неполная или полная атриовентрикулярная блокада с отдельными выпадениями желудочкового комплекса, желудочковая экстрасистолия). В течение 30 – 35 минут нормализации электрокардиограммы не наблюдалось (рис. 5).

Внутривенное введение раствора калия глютамината предупреждало возникновение аритмии. Противоаритмическое действие раствора появлялось как при однократном (рис. 6), так и при курсовом (рис. 7) его введениях.

Введение строфантина сопровождалось достоверным снижением содержания калия в эритроцитах кроликов (от $85,0 \pm 0,9$ до $79,1 \pm 1,3$ ммоль/л при $P 0,05\%$). Введение раствора калия глютамината предупреждало вызванное строфантином изменения уровня калия в эритроцитах подопытных животных. Концентрация калия в эритроцитах этой группы крыс достигала $82,5 \pm 1,5$ ммоль/л при $P 0,05\%$.

Пример 2. Изучено влияние инъекций строфантина и калия глютамината на электролитный состав миокарда крыс. Препараты вводили внутривенно, раствор калия глютамината ежедневно в течение 2 недель

в дозе 100 мг/кг, строфантин – однократно, после последнего введения калия глютамината в дозе 0,1 мг/кг

Полученные результаты показали, что введение строфантина уменьшало в миокарде внутриклеточное содержание K^+ и увеличивало Na^+ и Ca^{+2} (рис. 8). Предварительное двухнедельное введение раствора калия глютамината предупреждало возникновение электролитных сдвигов в миокарде крыс после инъекции строфантина, что в свою очередь способствовало нормализации условий возбудимости, скорости возбуждения и препятствовало возникновению энтопических очагов в миокарде.

Полученные данные позволили рекомендовать раствор калия глютамината в качестве кардиотропного средства нормализующие расстройства сердечного ритма и гипоксические нарушения метаболизма миокарда.

Способ использования: внутривенно, капельно. При нарушении сердечного ритма, калиевом дефиците, гипоксических состояниях сердечной мышцы и головного мозга, судорожных состояниях.

Таким образом, представленный лекарственный препарат кардиологического действия обеспечивает необходимый терапевтический эффект в кардиологии, гериатрии, терапии, хирургии, для оказания неотложной помощи при аритмии, гипоксии, судорожных состояниях, при нарушении обменных процессов в организме человека.

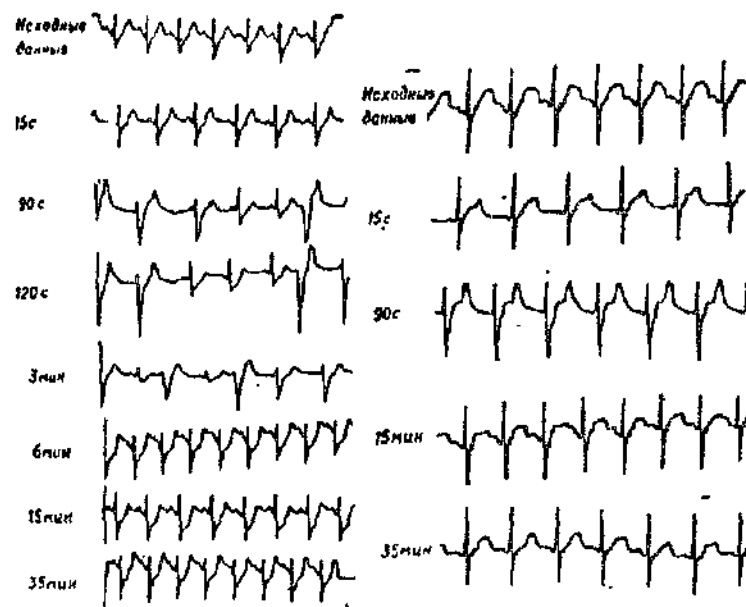


Рис 1. Влияние строфантина (0,20 мг/кг) на электрокардиограмму молодого кролика

Рис 2. Влияние строфантина (0,20 мг/кг) и однократного введения калия глютамината (25 мг/кг) на электрокардиограмму молодого кролика

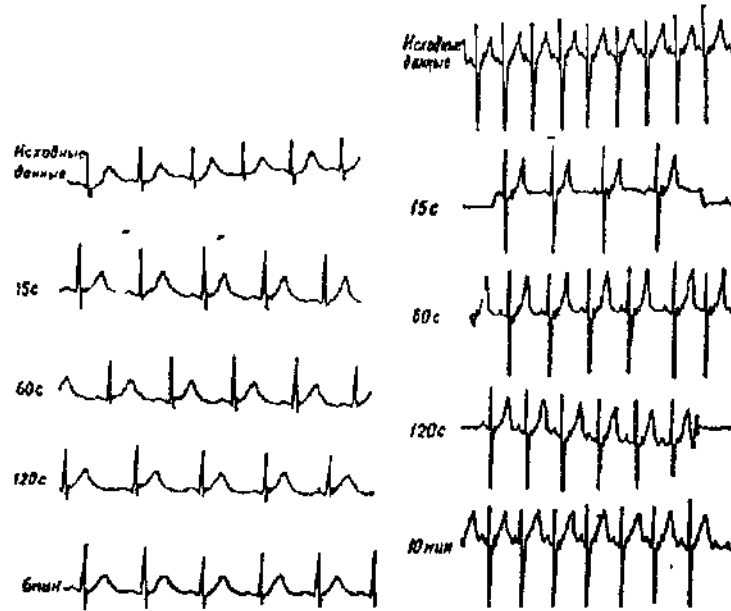


Рис 3. Влияние строфантина (0,20 мг/кг) на фоне 5-дневного профилактического введения калия глютамата (25 мг/кг) на электрокардиограмму молодого кролика.

Рис. . Влияние строфантина (0,10 мг/кг) на электрокардиограмму старого кролика

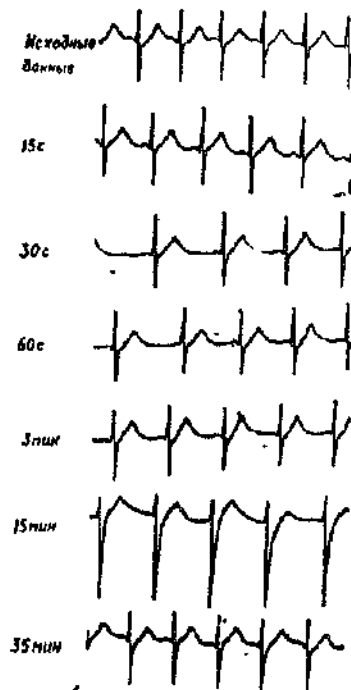


Рис 4. Влияние строфантина (0,20 мг/кг) и однократного введения пананина (25 мг/кг) на электрокардиограмму молодого кролика

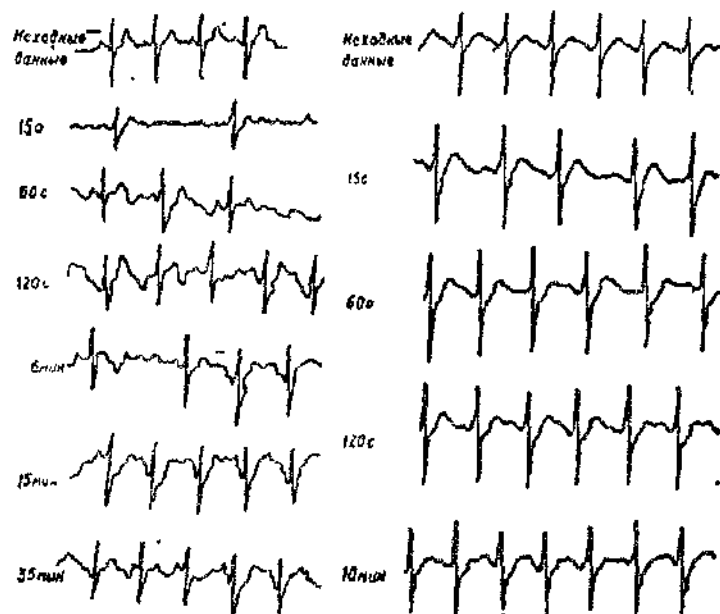


Рис. 5. Влияние хлорида кальция (0,20 мг/кг) на электрокардиограмму молодого кролика

Рис. 6. Влияние хлорида кальция (0,20 мг/кг) и однократного введения калия глютамата (25 мг/кг) на электрокардиограмму молодого кролика

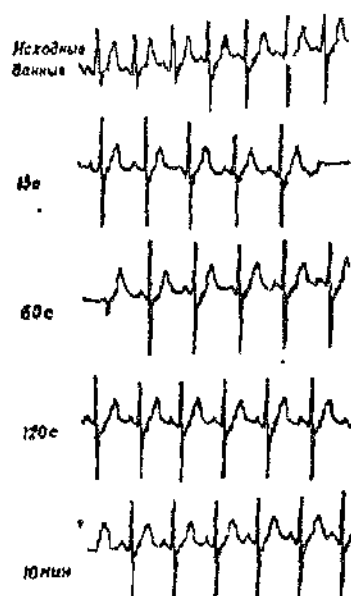


Рис. 7. Влияние хлорида кальция (0,20 мг/кг) на фоне 5-дневного профилактического введения калия глютамата (25 мг/кг) на электрокардиограмму молодого кролика

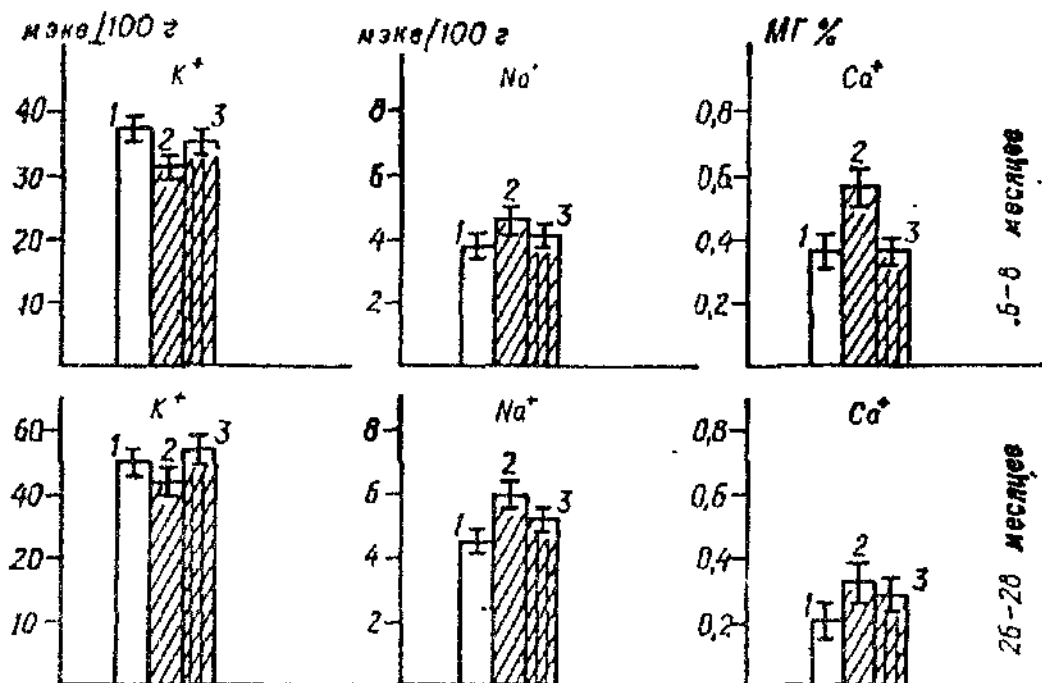


Рис. 8 Влияние строфантина и калия глутамината на электролитный состав миокарда у молодых и старых крыс: 1 — контроль, 2 — при введении строфантина, 3 — при инъектировании строфантина и калия глутамината

Упорядник

Техред М Келемеш

Коректор М Куль

Замовлення 4530

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України
254655 ГСП, Київ-53 Львівська пл 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент" м. Ужгород вул. Гагаріна 101