

УДК 615.456.1:615.31:615.072

М.С. АЛМАКАЄВ, к. фарм. н.

/Національний фармацевтичний університет, Харків/

## Аспекти фармацевтичної розробки комбінованого лікарського засобу аргініну з мельдонієм

### Резюме

З метою розробки нового комбінованого лікарського засобу, що поєднує аргінін та мельдоній у формі концентрату для інфузій, який запропонований для лікування метаболічних і функціональних системних розладів при захворюваннях серцево-судинної системи і цереброваскулярних захворюваннях, проведена фармацевтична розробка. На перших етапах розробки проведено вибір і наукове обґрунтування складу, лікарської форми і оптимального діапазону рН. Вивчено фізико-хімічні властивості діючих речовин, розглянуто їх сумісність та необхідність застосування допоміжних речовин.

**Ключові слова:** фармацевтична розробка, аргінін, мельдоній, склад, лікарська форма

Комбіновані лікарські препарати (ЛП) – це фіксовані комбінації діючих речовин (ДР). Вони займають проміжне місце між оригінальними і генеричними препаратами. Мета їх створення – це комбінація ДР в одній схемі лікування, посилення дії однієї діючої речовини дією іншої, зниження побічної дії однієї ДР за рахунок іншої.

Для лікування або запобігання метаболічним і функціональним системним розладам, які супроводжують захворювання серцево-судинної системи, хронічні цереброваскулярні розлади, тяжкі навантаження в спорті високих досягнень ми запропонували нову комбінацію ДР, до якої входять L-аргінін та мельдоній [1–6].

L-аргінін – донор NO, протиішемічний, антиоксидантний, гіпохолестеринемічний засіб, має ангіо-, цито- та гепатопротекторну дію, бере участь у процесах метаболізму та енергозабезпечення, регуляції гормонального балансу організму, нормалізує функцію ставеих залоз [1, 2, 6]. Відомі парентеральні препарати аргініну у вигляді концентрату для інфузій (21,07%) та комбінованих інфузійних розчинів з іншими амінокислотами (Аміносол 600, Аміносол KE, Аміностерил KE тощо, фірм «Kabi Pharmacia», «Braun Melsungen» і «Fresenius») [1, 7].

Мельдоній – цитопротекторний, антиангінальний, ангіопротекторний засіб, запобігає або послаблює накопичення токсичних продуктів обміну речовин, покращує реологію крові, сприяє перерозподілу кровотоку в ішемізовані зони в головному мозку, уповільнює утворення некротичної зони в міокарді, позитивно впливає на дистрофічні зміни судин сітківки, усуває неврологічні порушення при абстиненції [1–5]. В Україні він зареєстрований з 1997 року (в СРСР з 1988 р.). Випускається у 4 лікарських формах, у тому числі 10% розчин для ін'єкцій в ампулах по 5 мл [1, 7].

Фармакологічні ефекти цих ДР взаємно доповнюють один одного, спектр їх сумісної дії потенційно обумовить широке коло

показань до медичного застосування. Вищевикладене є обґрунтуванням безумовної перспективності проведення фармацевтичної розробки (ФР) нового оригінального комбінованого ЛП на основі аргініну і мельдонію.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були обрані ДР – аргініну гідрохлорид та мельдоній, а також комбінований ЛП «Аргінін з мельдонієм, концентрат для інфузій в ампулах по 5 мл».

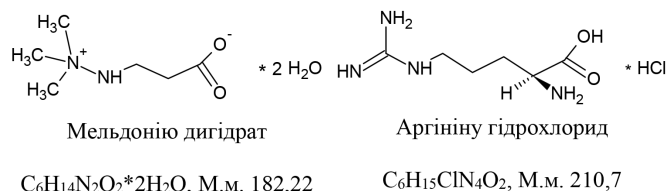
Для розробки ЛП використовували субстанції мельдонію дигідрату і L-аргініну гідрохлориду, які були обрані на підставі результатів аналізу фізико-хімічних показників і мікробіологічної чистоти субстанцій.

У ході науково-дослідницької роботи проводився якісний і кількісний контроль зразків препарату за показниками, що характеризують стабільність: рН, вміст ДР, прозорість, кольоровість, механічні включення за методами, які описані в ДФУ [8] та нормативній документації (НД) на ЛП.

### Результати та їх обговорення

Першими етапами ФР є теоретично-експериментальні дослідження з метою вибору та наукового обґрунтування складу нового ЛП та найоптимальнішої лікарської форми (ЛФ).

Терапевтичні концентрації ДР нового ЛП – аргініну гідрохлориду та мельдонію – запропоновані фармакологами на основі результатів пошукових фармакологічних досліджень активності сумішей, які містять різні співвідношення вказаних компонентів. Максимальний терапевтичний ефект виявив розчин, що містить 1 г аргініну гідрохлориду та 0,5 г мельдонію в разовій терапевтичній дозі.



**Рисунок.** Хімічна структура мельдонію дигідрату та аргініну гідрохлориду

Мельдоній (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонат) є четвертинною амонієвою сполукою (ЧАС), похідним гідразину і пропіонової кислоти (рисунок).

Атом азоту в ЧАС не має неподіленої пари електронів, у доступній області потенціалів ці сполуки не окиснюються навіть у дуже інертних розчинниках. ЧАС у водній фазі знаходяться у вигляді вільних іонів, стійкі до дії кислот, основ і солей. Під дією сильних лугів ЧАС не регенерують аміну, а переходять в гідрати окису заміщеного амонію, що має сильно основний характер [9, 10].

Таким чином, за хімічними властивостями мельдоній достатньо стабільний в різних середовищах, окрім сильно лужних, не піддається деструктивним змінам. Він дуже легко розчинний у воді (більше 40 мг/мл) [9–13].

Аргінін за хімічною структурою є (S)-2-аміно-5-гуанідинопентановою кислотою. Це основна амінокислота з двома основними центрами: аміногрупою в  $\alpha$ -положенні та гуанідиною групою в  $\delta$ -положенні. Гуанідинова група при протонуванні є сильно основною (рКа 12,48), знаходиться в протонованій катіонній формі при рН < 10 і здатна утворювати множинні водневі зв'язки. У слаболужних і нейтральних розчинах аргінін утворює цвіттер-іон. У розведених мінеральних кислотах він розчиняється, протонуючись, і може утворювати солі, наприклад з хлористоводневою кислотою [9, 10, 14].

Саме аргініну гідрохлорид (див. рисунок) і обрано другою ДР нового комбінованого ЛП. Хімічні властивості цієї солі обумовлені, в основному, властивостями аргініну. Відомо, що аргінін швидко розщеплюється при дії луку з утворенням орнітину та аміаку, особливо при підвищеній температурі. Відбувається також рацемізація амінокислоти, тобто утворення D-форми. У кислому розчині аргінін майже так само стійкий, як і амінокислоти вуглеводневого типу, хоча в літературі описано розкладання аргініну кислотами в присутності великого надлишку вуглеводу. Аргінін є досить сильною основою, тому його хлористоводнева сіль як сіль сильної кислоти і сильної основи не піддається гідролізу, її розчин нейтральний. Виходячи з цього, аргініну гідрохлорид за хімічними властивостями достатньо стабільний у водному середовищі, окрім сильно лужного, не піддається деструктивним змінам. Він легко розчинний у воді (100 мг/мл) [8–10, 12, 14].

На основі аналізу та порівняння фізико-хімічних властивостей ДР ми зробили висновок про те, що спільна їх присутність у розчині може бути прийнятною не тільки з фармакологічних, але і з фізико-хімічних позицій.

На основі аналізу об'ємів однодозових контейнерів (ампул) та концентрацій існуючих монопрепаратів аргініну гідрохлориду та мельдонію

**Таблиця 1.** Значення рН середовища розчинів ДР в передбачуваних концентраціях

Склад розчину	Кількість інгредієнтів		рН розчину
	г	мл	
Аргініну гідрохлорид	20,0		5,8
Вода для ін'єкцій		до 100,0	
Мельдоній	10,0		7,5
Вода для ін'єкцій		до 100,0	
Аргініну гідрохлорид	20,0		6,38
Мельдоній	10,0		
Вода для ін'єкцій		до 100 мл	

у вигляді розчинів для парентерального застосування [1, 7] нами була спрогнозована оптимальна лікарська форма для ЛП – концентрат для інфузій в ампулах по 5 мл.

Далі, відповідно до методології проведення ФР, була розглянута необхідність застосування в складі ЛП допоміжних речовин з різним функціональним призначенням для забезпечення оптимального терапевтичного ефекту ДР при мінімумі побічних дій та стабільності протягом життєвого циклу ЛП [15].

Оскільки нами було встановлено, що ДР достатньо розчинні у воді, стійкі до окиснення та гідролізу, не піддаються деструктивним перетворенням у слабокислих, нейтральних та слаболужних середовищах, то до складу ЛП у вигляді концентрату для інфузій на основі аргініну гідрохлориду і мельдонію стабілізаторів, солюбілізаторів або інших допоміжних речовин не вводили. Як розчинник використана вода для ін'єкцій.

Одним із найістотніших аспектів ФР є вибір та обґрунтування діапазону рН розчину, який необхідно буде контролювати при рутинному виробництві, а також межі, в яких можна змінювати процес після впровадження без ризику погіршення ефективності, безпеки та якості готового продукту [15].

Існуючі ЛП, що містять ДР, які входять до складу композиції, мають різні межі рН: для розчину для ін'єкцій на основі мельдонію

**Таблиця 2.** Показники якості ЛП з різними значеннями рН середовища

Показники якості	Тривалість спостереження, міс.	Номери серій					
		3	4	5	6	7	8
рН (5,5–7,0)	0 (вихідні дані)	4,97	5,52	6,00	6,55	6,91	7,49
	12	5,03	5,54	6,10	6,60	6,95	7,60
Прозорість	0	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
	12	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Кольоровість (безбарвний)	0	безбарв.	безбарв.	безбарв.	безбарв.	безбарв.	безбарв.
	12	безбарв.	безбарв.	безбарв.	безбарв.	безбарв.	безбарв.
Механічні вклучення (відсутність видимих механічних вклучень)	0	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність
	12	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність
Кількісний вміст, г/мл							
мельдонію (0,090–0,110)	0	0,097	0,101	0,105	0,099	0,101	0,104
	12	0,100	0,100	0,103	0,101	0,101	0,105
аргініну гідрохлориду (0,190–0,210)	0	0,197	0,199	0,202	0,200	0,202	0,203
	12	0,197	0,198	0,201	0,202	0,202	0,202

вони становлять 7,0 – 9,0, для розчинів аргініну гідрохлориду – від 5,0 до 7,0. Проведені вимірювання рН індивідуальних розчинів аргініну гідрохлориду і мeldonію, та при їх сумісній присутності, результати наведені в таблиці 1.

Нами запропоновано для досліджуваної комбінації встановити діапазон рН в межах 5,5 – 7,0, як найприйнятніший з фармакологічних позицій та теоретично не критичний для обох сполук у фізико-хімічному плані. Для підтвердження або уточнення цих меж проведені дослідження розчинів з різними значеннями рН, які досягалися додаванням 1 М розчину натрію гідроксиду або 1 М розчину кислоти хлористоводневої (ДФУ 4.2.2) [8]. Приготовані розчини фільтрували через мембранні фільтри з розміром пор 0,45–0,2 мкм. Фільтратом наповнювали ампули по 5,3 мл, запаювали їх і стерилізували при 120 °С впродовж 15 хв. Результати спостережень за зразками наведені в таблиці 2.

У результаті проведених досліджень встановлено (див. табл. 2), що розчини із значеннями рН, які входять до запропонованого діапазону, а також критичного, не змінюють вихідних фізико-хімічних характеристик. При цьому спостерігається тенденція до деякого підвищення рН розчинів в ампулах після стерилізації. Тому при приготуванні розчину необхідно контролювати рівень рН, який має бути нижче передбачуваної верхньої межі 7,0 для того, щоб при зберіганні його рівень не перевищив встановлені у МКЯ норми. Таким чином, на основі вивчення літературних даних і отриманих експериментальних результатів для досліджуваного препарату встановлені межі рН 5,5–7,0.

## Висновки

1. На підставі результатів фармакологічних і фармакотехнологічних досліджень визначено оптимальний склад та раціональну лікарську форму для комбінованого лікарського препарату на основі аргініну гідрохлориду та мeldonію для парентерального застосування.
2. У результаті вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанцій аргініну гідрохлориду і мeldonію дигідрату визначено оптимальні межі рН розчину – 5,5–7,0. Вивчено стабільність комбінованого препарату в ампулах з оптимальними та критичними значеннями рН середовища.

## Список використаної літератури

1. Компендиум 2013 – Лекарственные препараты. Справочник / под ред. В. Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2013. – 1408 с.
2. Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2008. – 1404 с.
3. Дзерве В. Я. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом / В. Я. Дзерве, Ю. М. Поздняков // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №1. – С. 49–55.
4. Михно М. М. Опыт применения Милдроната® в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца / М. М. Михно, Е. А. Сукало, А. М. Пристром // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 3. – С. 83–91.
5. Михин В. П. Перспективы применения Милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией / В. П. Михин, Ф. Е. Хлебодаров // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 83–92.
6. Аргинин в медицинской практике / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина [и др.] // Журн. АМН України. – 2004. – № 10 (1). – С. 340–352.
7. Rote liste. – Frankfurt/Main: Verlag, 2007. – 559 p.

8. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". – 1-ше вид. – Харків, 2001. – 556 с. (Доповнення 1. – 2004. – 520 с.; Доповнення 2. – 2008. – 620 с.; Доповнення 3. – 2009. – 280 с.; Доповнення 4. – 2011. – 540 с.).
9. Darrell D. Ebbing General chemistry / Darrell D. Ebbing, Steven D. Gammon. – 9th ed. – Cengage Learning (USA), 2009. – 1030 p.
10. Черных В. П. Органическая химия: учебник / В. П. Черных, Б. С. Зименковский, И. С. Гриценко. – 2-е изд., испр. и доп. – Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2007. – 776 с.
11. Пат. 2114822 RU, МПК C07C243/40. Способ получения дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата / Лопырев В. А. (RU), Комаров В. Г. (RU), Воронков М. Г. (RU) и др. - Заявл. 27.11.1998; Опубл. 10.07.1998., Бюл. № 15.
12. Aldrich Chemistry 2012–2014: Handbook of Fine Chemicals / Sigma-Aldrich Corporation. – Sigma-Aldrich (USA), 2011. – 3216 p.
13. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – М.: Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.
14. Якубке Х.–Д. Аминокислоты, пептиды, белки / Х.–Д. Якубке, Х. Ешкит. – М.: Мир, 1985. – 455 с.
15. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – К.: МОЗ України, 2011. – 33 с.

## Резюме

### Аспекты фармацевтической разработки комбинированного лекарственного средства аргинина с мeldonием

М.С. Алмакаев

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

С целью разработки нового комбинированного лекарственного средства, сочетающего аргинин и мeldonий в форме концентрата для инфузий, который предложен для лечения метаболических и функциональных системных расстройств при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярных заболеваниях, проведена фармацевтическая разработка. На первых этапах разработки проведен выбор и научное обоснование состава, лекарственной формы и оптимального диапазона рН. Изучены физико-химические свойства действующих веществ, рассмотрены их совместимость и необходимость применения вспомогательных веществ.

**Ключевые слова:** фармацевтическая разработка, аргинин, мeldonий, состав, лекарственная форма

## Summary

### Aspects of pharmaceutical development of the combined medication of arginine and meldonium

M.S. Almakaev

National University of Pharmacy, Kharkiv

In order to develop the new combined drug, combining arginine and meldonium in the form of concentrate for infusion, which is proposed for the treatment of metabolic and functional disorders of systemic diseases of cardiovascular and cerebrovascular diseases, held pharmaceutical development. In the early stages of development, and the election of a scientific substantiation of the composition, dosage form, and the optimal pH range. The physicochemical properties of the active substances examined their compatibility and the need for adjuvants.

**Key words:** complexation, pH, stability, stability constant, meldonium, primary packaging

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.