# НОВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ИНФУЗИОННЫЙ ПРЕПАРАТ КАРДИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

***Л.Г. Алмакаева, Н.В. Бегунова***

*Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»*

**Резюме.** Определен состав и разработана технология приготовления нового комбинированного лекарственного средства на основе калия и магния аспарагинатов и таурина в форме раствора для инфузий. Определены оптимальные технологические параметры приготовления раствора препарата. Исследована стабильность препарата при хранении и использовании. Выявлены преимущества комбинированного препарата по широте спектра и эффективности кардиотонического действия.

***Ключевые слова:*** *: аминокислоты, калия и магния аспарагинаты, таурин, растворимость, стабильность, технологические параметры, сердечно-сосудистые заболевания.*

**НОВИЙ КОМБІНОВАНИЙ ІНФУЗІЙНИЙ ПРЕПАРАТ КАРДІОТРОПНОЇ ДІЇ**

***Л.Г. Алмакаєва, Н.В. Бєгунова***

**Резюме.** Визначено склад і розроблено технологію приготування нового комбінованого лікарського засобу на основі калію і магнію аспарагінатів і таурину у формі розчину для інфузій. Визначені оптимальні технологічні параметри приготування розчину препарату. Досліджена стабільність препарату при зберіганні і використовуванні. Виявлені переваги комбінованого препарату по широті спектру і ефективності кардіотонічної дії.

***Ключові слова:*** *амінокислоти, калію і магнію аспарагінати, таурин, розчинність, стабільність, технологічні параметри, серцево-судинні захворювання.*

**NEW COMBINED INFUZIONNIY PREPARATION KARDIOTROPNOGO ACTIONS**

***L.G. Almakaeva, N.V. Begunova***

**Summary.** Composition is certain and technology of preparation of a new combined medication on the basis of potassium and magnesium of asparaginat and taurin in the form of solution for infusion is developed. The optimum technological parameters of preparation of solution of preparation are certain. Stability of preparation at storage and use is explored. Advantages of the combined preparation on the breadth of spectrum and efficiency of kardiotonik action are exposed.

***Key words:*** *: amino acid, potassium and magnesium of asparaginati, taurin, solubility, stability, technological parameters, cardiovascular diseases.*

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология в структуре общей заболеваемости населения Украины характеризуется четкой тенденцией к увеличению, следовательно, увеличивается потребность здравоохранения в лекарственных средствах для лечения заболеваний сердца и сосудов. При этом преимущество принадлежит комбинированным препаратам, компоненты которых действуют на различные цепочки патогенеза того или иного заболевания.

Последний аспект для Украины очень важен, поскольку отечественная фармацевтическая промышленность практически не выпускает комбинированных лекарственных средств сердечно-сосудистого действия, особенно для парентерального применения.

В основу наших исследований положен экспериментально-теоретический поиск в направлении создания высокоэффективных и безопасных препаратов комбинированного состава на основе аминокислот и их производных, отличающихся значительной фармакологической активностью, выявляют низкую токсичность и минимальное побочное действие.

Хорошо зарекомендовали себя и широко используются как лекарственные средства при лечении сердечно-сосудистых патологий калиевая и магниевая соли аспарагиновой кислоты. Их применяют при аритмиях сердца, обусловленных, главным образом, электролитными нарушениями, в первую очередь, гипокалиемией [1, 2].

Калиевая соль аспарагиновой кислоты применяется при расстройствах сердечного ритма и гипоксических нарушениях метаболизма миокарда, нормализует калиевый обмен, усиливает диурез. Магния аспарагинат оказывает гипотензивное и противосудорожное действие, обладает дегидратационными и диуретическими свойствами. Улучшение кровоснабжения жизненно-важных органов, в том числе сердца, обеспечивается также его влиянием на систему гомеостаза [3–5].

Аспарагинат-ион является эффективным переносчиком ионов калия и магния и способствует их проникновению во внутриклеточное пространство. Поступая в клетки, аспарагинат включается в процессы метаболизма. Аспарагиновая кислота усиливает выработку АТФ, стимулирует цикл Кребса, увеличивает потребление кислорода миокардом, улучшает коллатеральное кровообращение. Кроме того, она участвует в утилизации аммиака в тканях, стимулирует механизмы антимикробной защиты [5].

Нами были проведены исследования, целью которых было создание нового комбинированного лекарственного средства на основе разработанного в ГП «ГНЦЛС» ранее раствора калия и магния аспарагинатов для инфузий [6–9]. Для этого был проведен скрининг возможных активных субстан-

ций, введение которых в состав лекарственного средства на основе солей аспарагиновой кислоты обеспечило бы более высокий уровень и широкий спектр специфической активности, уменьшило или исключило наличие побочных эффектов и противопоказаний, расширило спектр показаний.

В настоящее время значительно вырос интерес исследователей к фармакологическим особенностям таурина. Таурин представляет собой природную аминокислоту, принимающую участие в биохимических превращениях. Она управляет работой клеточных мембран, удерживает калий и магний внутри клетки, а натрий — снаружи, работая таким образом как диуретик (способствует выведению жидкости из организма). Таурин усиливает иммунную систему, укрепляет сердечную мышцу, стабилизирует сердечный ритм, предупреждает диабет и способствует пищеварению. Успокаивает симпатическую нервную систему, тем самым снимая спазм кровеносных сосудов и понижая кровяное давление, а также предотвращает развитие конвульсий и судорог при эпилепсии, отеке мозга. Характерной чертой таурина является способность стимулировать репаративные процессы [1, 10–15].

Исследование физико-химических свойств аспарагинатов калия и магния и таурина, изучение их поведения в растворах при совместном присутствии позволило предложить состав комбинированного лекарственного средства в форме раствора для инфузий.

На основании вышеизложенного для пополнения ассортимента отечественных сердечно-сосудистых средств перспективным и актуальным является разработка и внедрение в промышленное производство предлагаемого комбинированного лекарственного средства. Этот препарат может быть использован для лечения больных с нарушением сердечного ритма, в том числе при инфаркте миокарда, при передозировке сердечных гликозидов, при сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, гипокалиемии и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Объектами исследования были «Калия и магния аспарагинаты, раствор для инфузий», таурин, раствор калия и магния аспарагинатов с различными концентрациями таурина.

Исследовались физико-химические характеристики указанных веществ и растворов, диапазон возможных концентраций таурина в комбинированном лекарственном средстве. Определялись оптимальные технологические параметры получения раствора комбинированного лекарственного средства: температурный режим, технологические пределы pH, порядок введения исходных веществ.

В ходе осуществлявшихся НИР проводился качественный и количественный контроль образцов препарата. В качестве показателей, характеризующих стабильность лекарственного средства, исследовали следующие: «Прозрачность», «Цветность», «Механические включения», «pH раствора», «Количественное содержание», «Стерильность», «Пирогены», «Аномальная токсичность».

Апробация конечных результатов лабораторных исследований проводилась в условиях промышленного производства.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных литературы выявил широкий спектр фармакологических, физиологических и биохимических эффектов таурина, а также практически отсутствие токсичности этой аминокислоты. Эти факты позволяют считать перспективным использование этого природного соединения при разработке лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе при тромбоэмболических и других осложнениях [1, 10–15].

Таким образом, наш выбор был остановлен на таурине. Далее нами были проведены исследования по выбору концентрации таурина в разрабатываемом комбинированном лекарственном средстве.

Растворимость таурина в воде составляет 1:15,5 при 12 оС [16], 104,8 г/л при 25 оС [10], по ФС 42У-46/37-1091-01 он «растворим в воде» (на растворение 1 г вещества идет от 10 до 30 мл воды, что соответствует концентрации 3–10%).

Нами была исследована растворимость таурина в растворе калия и магния аспарагинатов с концентрацией этих солей, использующейся в растворе для инфузий. Для этого были приготовлены опытные образцы комбинированного раствора для инфузий, содержащие указанные концентрации калия аспарагината и магния аспарагината и таурин в концентрации от 3 до 10%.

Выбор концентрации таурина обусловлен тем, что таурин, как природное соединение, находящееся почти во всех биологических системах, в организме млекопитающих и человека, и обладающий низкой токсичностью, может быть использован в диапазоне концентраций, ограниченных его растворимостью с одной стороны, и фармакологической эффективностью с другой стороны. Поэтому выбор нижнего предела концентрации (3%) обусловлен тем, что при использовании более низкой концентрации прогнозируемый терапевтический эффект был бы недостаточен. Верхний предел концентрации (10%) предложен нами на основании литературных данных по растворимости таурина в воде.

Для получения раствора калия и магния аспарагинатов был применен разработанный и описанный нами [7–9, 17] оригинальный способ совмещения операций получения этих солей из оксида магния, калия гидроксида и кислоты аспарагиновой и перевода их в раствор в диссоциированном состоянии при соблюдении определенных технологических режимов. На основе этого раст-

вора были приготовлены серии образцов раствора калия и магния аспарагинатов с таурином со следующими концентрациями последнего: 3, 5, 7, 9 и 10%.

Как выяснилось в ходе проведения НИР, температурный фактор существенно не влияет на растворимость таурина в изучаемом диапазоне концентраций, при этом несколько увеличивая скорость растворения. Поэтому для предотвращения возможных деструктивных процессов при длительном температурном воздействии была определена оптимальная температура растворения таурина не выше 40 оС.

Оптимальный интервал pH для инфузионного раствора, обеспечивающий его стабильность, составляет 6,0–7,4 [7–9]. Исходя из физико-химических свойств таурина для комбинированной лекарственной формы (водные растворы таурина имеют нейтральную реакцию [18]) были приняты те же интервалы pH.

Приготовленные растворы фильтровали через патронные фильтры с рейтингом пор 0,45 мкм и стерилизовали методом термической стерилизации (автоклавирование), используя режим, приведенный в ГФУ [19].

Результаты наблюдений за показателями качества образцов представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, все исследованные образцы при приготовлении и после стерилизации не меняют своих физико-химических свойств.

Нами было принято во внимание, что применение инфузионных лекарственных средств предполагает проведение инфузии препарата, во время которой раствор в бутылке подвергается активному воздействию воздуха, поступающего в бутылку через воздушный клапан или иглу. Для исследования стабильности препарата во время применения нами была проведена модель инфузии для каждого образца с исследуемыми концентрациями таурина. Установлено, что образцы с концентрациями таурина 7% и менее сохраняли стабильность в течение необходимого для проведения инфузии времени. Результаты представлены на рисунке.

Фармакологические исследования, проведенные в лаборатории экспериментальной фармакологии под руководством проф. Н.Ф. Масловой (ГП «ГНЦЛС»), показали, что более эффективными оказались образцы препарата с концентрацией таурина не менее 7%.

Таким образом, нами определена оптимальная концентрация таурина в комбинированной лекарственной форме для инфузий. Она составила 7%. Это обусловлено физико-химическими свойства-

**Таблица 1**

**Показатели качества раствора калия и магния аспарагинатов с таурином от его концентрации, n=5**

| Показатель качества | Содержание таурина, % | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 3 | 5 | 7 | 9 | 10 |
| *Прозрачность (должен быть прозрачым)* | | | | | |
| исходное | Прозр. | Прозр. | Прозр. | Прозр. | Прозр. |
| конечное | Прозр. | Прозр. | Прозр. | Прозр. | Прозр. |
| *Цветность (должен быть бесцветным или окраска не интенсивнее эт. $Y_7$ )* | | | | | |
| исходное | б/цв. | б/цв. | б/цв. | б/цв. | не интенс. $Y_7$ |
| конечное | б/цв. | б/цв. | б/цв. | б/цв. | не интенс. $Y_7$ |
| pH (6,0–7,4) | | | | | |
| исходное | 6,81 | 6,54 | 6,57 | 6,49 | 6,62 |
| конечное | 6,74 | 6,50 | 6,64 | 6,41 | 6,56 |
| *Количественное содержание:* | | | | | |
| $K^+$ (калий-иона) (2,059–2,517 мг/мл) | | | | | |
| исходное | 2,235 | 2,307 | 2,281 | 2,456 | 2,268 |
| конечное | 2,229 | 2,333 | 2,276 | 2,441 | 2,259 |
| $Mg^{2+}$ (магний-иона) (0,606–0,740 мг/мл) | | | | | |
| исходное | 0,645 | 0,678 | 0,708 | 0,651 | 0,725 |
| конечное | 0,639 | 0,669 | 0,695 | 0,649 | 0,714 |
| *$C_4H_7NO_4$ (кислоты аспарагиновой) (14,0–16,3 мг/мл)* | | | | | |
| исходное | 15,13 | 15,30 | 14,78 | 15,62 | 16,01 |
| конечное | 15,15 | 15,34 | 14,72 | 15,47 | 15,89 |
| *$C_2H_7NO_3S$ (таурина) (мг/мл)* | | | | | |
| | 28,5–31,5 | 47,5–52,5 | 66,5–73,5 | 85,5–94,5 | 95,0–105,0 |
| исходное | 30,3 | 49,5 | 71,8 | 92,8 | 99,3 |
| конечное | 30,3 | 49,4 | 71,3 | 92,9 | 98,9 |

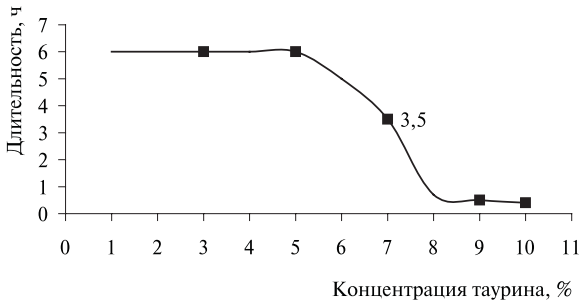


**Рисунок.** Зависимость длительности проведения модели инфузии раствором калия аспарагината и магния аспарагината с таурином от концентрации таурина.

ми вещества и достижением необходимого уровня его фармакологического эффекта.

Образцы препарата калия и магния аспарагината с 7% таурина были заложены на хранение. Наблюдение за образцами показало, что они не были устойчивы в процессе длительного хранения, в бутылках через некоторое время появлялась мелкодисперсная взвесь. Поэтому в дальнейшем, для сохранения стабильности лекарственной формы при хранении нами исследовалась возможность использования стабилизаторов раствора.

При разработке состава лекарственного средства «Калия и магния аспарагинат, раствор для инфузий» было определено наиболее оптимальное вспомогательное вещество, позволяющее получить препарат, стабильный в течение не менее 2 лет. Это шестиатомный спирт сорбитол в концентрации 2% [7-9].

Были проведены исследования с целью установления необходимой для поддержания стабильности раствора калия и магния аспарагинатов с 7% таурина концентрации сорбитола, которая могла оказаться иной, чем для препарата «Калия и магния аспарагинаты, раствор для инфузий». Кроме того, это вспомогательное вещество для нового состава лекарственного средства могло оказаться неэффективным или недостаточно эффективным.

Проведенные исследования серий инфузионного раствора калия и магния аспарагинатов с 7% таурина с содержанием сорбитола от 1 до 5% показали результаты, представленные в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, для раствора калия и магния аспарагинатов с 7% таурина присутствие сорбитола оказывает необходимое стабилизирующее действие. Серии растворов уже с 2% сорбита выдерживали срок хранения не менее 2 лет без ухудшения показателей качества. Для стабилизации раствора калия и магния аспарагинатов с 7% таурина приемлемо добавление сорбитола в этой концентрации, что соответствует 0,11 моль/л.

**Таблица 2**

**Зависимость показателей качества и срока хранения инфузионного раствора калия и магния аспарагинатов с 7% таурина от содержания сорбитола**

| Показатель качества | Содержание сорбитола, % | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| *Прозрачность (должен быть прозрачным)* | | | | | |
| исходное | Прозр. | Прозр. | Прозр. | Прозр. | Прозр. |
| конечное | Осадок | Прозр. | Прозр. | Прозр. | Прозр. |
| pH (6,0–7,4) | | | | | |
| исходное | 6,82 | 6,64 | 6,77 | 6,59 | 6,60 |
| конечное | 6,72 | 6,60 | 6,68 | 6,51 | 6,53 |
| *Количественное содержание:* | | | | | |
| *$K^+$ (калий-иона) (2,059–2,517 мг/мл)* | | | | | |
| исходное | 2,359 | 2,402 | 2,415 | 2,276 | 2,368 |
| конечное | — | 2,389 | 2,404 | 2,281 | 2,358 |
| *$Mg^{2+}$ (магний-иона) (0,606–0,740 мг/мл)* | | | | | |
| исходное | 0,650 | 0,698 | 0,670 | 0,661 | 0,695 |
| конечное | — | 0,689 | 0,685 | 0,649 | 0,683 |
| *$C_4H_7NO_4$ (кислоты аспарагиновой) (14,0–16,3 мг/мл)* | | | | | |
| исходное | 15,23 | 14,90 | 15,33 | 15,12 | 15,51 |
| конечное | — | 14,84 | 15,42 | 15,07 | 15,39 |
| *$C_2H_7NO_3S$ (таурина) (66,5–73,5 мг/мл)* | | | | | |
| исходное | 71,0 | 70,5 | 71,8 | 69,8 | 72,0 |
| конечное | — | 70,5 | 71,3 | 69,6 | 71,7 |
| *Срок хранения* | | | | | |
| максимальный | 10 мес | 2 г 6 мес | 2 г 6 мес | 2 г 6 мес | 2 г 6 мес |

Примечание. n=5.

Результаты, полученные в ходе проведения НИР, позволили получить препарат, стабильный при хранении и проведении инфузии, характеризующийся, кроме того, более расширенным терапевтическим действием по сравнению с «Калия и магния аспарагинатами, раствором для инфузий». Была выявлена более высокая профилактическая и терапевтическая антиишемическая активность лекарственного средства на основе калия и магния аспарагинатов с таурином. Помимо влияния на метаболизм миокарда, таурин усиливает антиаритмическую активность калия и магния аспарагинатов. Выявлена также перспективность предлагаемого состава как средства нормализации состояний, связанных с гипокалиемией.

При исследовании влияния лекарственного средства «Калия и магния аспарагинаты, раствор для инфузий» и лекарственного средства на основе калия и магния аспарагинатов с таурином на длительность ЭКГ-нарушений выявлено, что введение в препарат таурина сокращает продолжительность ЭКГ-нарушений в 5 раз и даже в некоторых случаях приводит к восстановлению ЭКГ-показателей, что не наблюдалось при использовании калия и магния аспарагинатов.

Технология получения препарата апробирована в заводских условиях. На способ получения препарата получены патенты Украины и России [20, 21].

Таким образом, для обеспечения современных нужд отечественной фармации, с учетом наметившихся тенденций в медицинской практике, в частности в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, применение комбинированных препаратов для комплексного лечения является приоритетным направлением научно-исследовательских разработок, что подтверждается проведенными фармакологическими исследованиями.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан состав нового комбинированного лекарственного средства на основе калия и магния аспарагинатов с таурином — эффективного средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Определены оптимальные технологические параметры приготовления раствора и исследована стабильность препарата при хранении и применении.

3. Предложенный нами метод получения инфузионного раствора калия и магния аспарагинатов с таурином технологически прост, не требует больших материальных и энергозатрат, процесс не длителен и выполним на технологическом оборудовании, имеющемся на оснащении фармзаводов, выпускающих парентеральные препараты.

4. Технология получения препарата апробирована в заводских условиях. Способ получения препарата защищен патентами Украины и России.

5. Комбинированный препарат калия и магния аспарагинатов с таурином в сравнении с раствором калия и магния аспарагинатов для инфузий имеет преимущества по широте спектра кардиотонической активности.

6. Промышленное производство лекарственной формы для инфузий на основе калиевой и магниевой солей аспарагиновой кислоты и таурина для терапии сердечно-сосудистых заболеваний позволит улучшить медикаментозное обеспечение населения Украины.

## ЛИТЕРАТУРА

(в редакции)