



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: по данным на 27.01.2015 - прекратил действие  
Пошлина: учтена за 9 год с 23.12.2007 по 22.12.2008

(21), (22) Заявка: 99127552/14, 22.12.1999

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.12.1999

(43) Дата публикации заявки: 20.06.2001

(45) Опубликовано: 20.06.2001

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства.  
- М.: Медицина, 1993, ч.П, с.145. RU 2006224 С1,  
30.01.1994. RU 95118081 А, 27.07.1997. WO 97/12853  
А1, 10.04.1997.Адрес для переписки:  
61085, г.Харьков-85, ул. Астрономическая, 33, ГНЦЛС,  
патентный сектор, заведующей патентным сектором  
В.М.Стандара(71) Заявитель(и):  
Государственный научный  
центр лекарственных средств  
(UA)(72) Автор(ы):  
Макаревич Иван Фомич (UA),  
Алмакаева Людмила  
Григорьевна (UA),  
Затула Евгения Ивановна (UA),  
Бегунова Наталья Власовна  
(UA),  
Георгиевский Виктор Петрович  
(UA),  
Купраш Лиана Петровна (UA),  
Пантелеймонова Татьяна  
Николаевна (UA),  
Шарабура Людмила Борисовна  
(UA)(73) Патентообладатель(и):  
Государственный научный  
центр лекарственных средств  
(UA)

## (54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и химико-фармацевтической промышленности, в частности к созданию, производству и применению средств для лечения **сердечно-сосудистых заболеваний**. Средство содержит мас. %: калия глутаминат 4,42 - 5,36; магния глутаминат 3,98 - 4,94; пропиленгликоль 3,00 - 10,00 и воду для инъекций до 100. Технический результат заключается в достижении высокого уровня и широкого спектра специфической активности с одновременным снижением или исключением побочных эффектов и противопоказаний, расширении спектра показаний. 4 табл.

Изобретение относится к медицине и химико-фармацевтической промышленности, в частности к созданию, производству и применению средств для лечения **сердечно-сосудистых заболеваний**.

Известно лекарственное средство "Дигоксин", которое применяют при хронической недостаточности кровообращения I-II А и II Б степени при тахиаритмической форме мерцания предсердий, пароксизмальной мерцательной аритмии, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, при недостаточности кровообращения у больных инфарктом миокарда. Назначают дигоксин внутрь в таблетках, каплях или внутривенно. Применение дигоксина требует осторожности при острой коронарной недостаточности, при активном миокардите, выраженной брадикардии, противопоказаниях при блокадах сердца. При передозировании дигоксина может наблюдаться замедление проводимости сердца, бигеминия, тошнота, рвота, потеря аппетита и другие побочные явления (1).

Известно лекарственное средство "Целанид", которое применяют при острой и хронической недостаточности кровообращения II и III степени, тахисистолической форме мерцания предсердий, суправентрикулярной форме пароксизмальной тахикардии. Назначают целанид внутрь в таблетках, каплях или внутривенно. Противопоказания при применении целанида такие же, как и у дигокрина (2).

Известно лекарственное средство "Строфантин", которое применяют при острой **сердечно-сосудистой** недостаточности, при тяжелых формах хронической недостаточности кровообращения II и III степени, при сердечной декомпенсации с нормальной частотой сердечного ритма или брадисистолической формой мерцания предсердий. Назначают строфантин внутривенно или внутримышечно. Противопоказан строфантин при резких органических изменениях сердца и сосудов, при остром миокардите, эндокардите, глубоком кардиосклерозе. При передозировании может появляться экстрасистолия, бигеминия, диссоциация ритма; возможны тошнота и рвота (3).

Известно лекарственное средство "Кардиовален" в состав которого входят сок желтушника развесистого, адонизид концентрированный, настойка валерианы, экстракт боярышника, камфора, натрия бромид, спирт 95% хлорбутанолгидрат. Применяют кардиовален при ревматических пороках сердца, кардиосклерозе с явлениями сердечной недостаточности и нарушениями кровообращения I, IIА степени, при стенокардии (без органических изменений сосудов сердца), вегетативных неврозах (4).

Известно лекарственное средство "Аспаркам" в виде раствора для инъекций, в состав которого входят калия аспарагинат, магния аспарагинат, сорбит и вода для инъекций. Применяют "Аспаркам" при аритмиях сердца, при нарушениях ритма, связанных с интоксикацией препаратами наперстянки, при пароксизмах мерцания предсердий, в лечении коронарной недостаточности и гипокалиемии, которая вызвана применением салуретических средств. Противопоказан препарат при острой и хронической недостаточности почек и гиперкалиемии. Возможны побочные явления в виде тошноты, головокружения (5).

Известно лекарственное средство "Панангин" в виде драже, а также в виде раствора для инфузий, в состав которого входят калия гидроксид, магния оксид, DL-аспарагиновая кислота, сорбитол и вода для инъекций (6).

Наиболее близким к заявляемому является лекарственное средство "Панангин" в виде раствора для инъекций, в состав которого входят калия аспарагинат, магния аспарагинат, стабилизатор и вода для инъекций. Препарат применяют при гипокалиемии, как вспомогательную терапию при стенокардии, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, нарушениях сердечного ритма, в том числе вызванных передозированием препаратов наперстянки. Препарат противопоказан при острой и хронической почечной недостаточности, гиперкалиемии, гипермагниемии, АВ-блокаде, тяжелой миастении. Возможно побочное действие в виде тошноты, рвоты, диареи, нарушений проводимости миокарда. При внутривенном введении возможна парадоксальная реакция в виде увеличения числа экстрасистол, а при быстром внутривенном введении возможны явления гиперкалиемии и гипермагниемии (7).

К недостаткам прототипа следует отнести то, что качественный и количественный состав компонентов не обеспечивает достаточно высокий уровень и широкий спектр специфической активности, не уменьшает наявности побочных эффектов и противопоказаний.

В основу изобретения поставлена задача создания средства для лечения **сердечно-сосудистых** заболеваний путем такого подбора качественного и количественного состава компонентов, который бы обеспечил достаточно высокий уровень и широкий спектр специфической активности, снизил или исключил наявность побочных эффектов и противопоказаний, расширил спектр показаний.

Поставленная задача решается тем, что в средстве для лечения **сердечно-сосудистых** заболеваний, содержащем калиевую и магниевую соли аминокислоты, стабилизатор и воду для инъекций, в соответствии с изобретением в качестве калиевой соли аминокислоты используют калия глутаминат, в качестве магниевой соли аминокислоты - магния глутаминат, а в качестве стабилизатора используют пропиленгликоль при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Калия	глутаминат	-	4,42-5,36
Магния	глутаминат	-	3,98-4,94
Пропиленгликоль		-	3,00-10,00
Вода	для инъекций	-	Остальное

Технический результат, который получают при осуществлении изобретения заключается в достижении высокого уровня и широкого спектра специфической активности с одновременным снижением или исключением побочных эффектов и противопоказаний, расширении спектра показаний.

Заявляемое средство "Глутакам" может быть использовано для лечения больных с нарушениями сердечного ритма (в том числе при инфарктах миокарда, передозировании сердечных гликозидов), при сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, гипокалиемии и других заболеваниях **сердечно-сосудистой** системы, а также при лечении ряда заболеваний центральной нервной системы, инфекционных заболеваний, в хирургии,

Приводим конкретные примеры осуществления изобретения.

Пример 1. В реактор с водой для инъекций загружают при перемешивании кислоту глутаминовую, магния оксид и калия гидроксид. Полученный раствор нагревают до 100°C, кипятят в течение 10 мин, после чего охлаждают до 50-70°C и загружают при перемешивании пропиленгликоль. Полученный раствор охлаждают, доводят водой для инъекций до необходимого объема, перемешивают, фильтруют и ампулируют. В процессе приготовления раствора происходит реакция образования диссоциированных в воде калиевой и магниевой солей глутаминовой кислоты.

Заявляемое средство	имеет следующее соотношение компонентов,	мас. %:
Калия	глутаминат	- 5,36
Магния	глутаминат	- 3,98
Пропиленгликоль		- 3,00

Вода для инъекций - Остальное

Пример 2. В реактор с водой для инъекций загружают при перемешивании кислоту глутаминовую, магния оксид и калия гидроксид. Полученный раствор нагревают до 100°C, кипятят в течение 10 мин, после чего охлаждают до 50-70°C и загружают при перемешивании пропиленгликоль. Полученный раствор охлаждают, доводят водой для инъекций до необходимого объема, перемешивают, фильтруют и аннулируют. В процессе приготовления раствора происходит реакция образования диссоциированных в воде калиевой и магниевой солей глутаминовой кислоты.

Заявляемое средство имеет следующее соотношение компонентов, мас. %:

Калия глутаминат - 4,90

Магния глутаминат - 4,38

Пропиленгликоль - 5,00

Вода для инъекций - Остальное

Пример 3. В реактор с водой для инъекций загружают при перемешивании кислоту глутаминовую, магния оксид и калия гидроксид. Полученный раствор нагревают до 100°C, кипятят в течение 10 мин, после чего охлаждают до 50-70°C и загружают при перемешивании пропиленгликоль. Полученный раствор охлаждают, доводят водой для инъекций до необходимого объема, перемешивают, фильтруют и ампулируют. В процессе приготовления раствора происходит реакция образования диссоциированных в воде калиевой и магниевой солей глутаминовой кислоты.

Заявляемое средство имеет следующее соотношение компонентов, мас. %:

Калия глутаминат - 4,42

Магния глутаминат - 4,94

Пропиленгликоль - 10,00

Вода для инъекций - Остальное

Качественный и количественный состав заявляемого средства полностью выполняет поставленную в изобретении задачу по созданию высокоэффективного средства для лечения **сердечно-сосудистых** заболеваний.

Авторы заявляемого средства в процессе исследований выявили преимущества использования калия и магния в виде солей именно глутаминовой кислоты, в отличие от панангина и аспаркама, где их используют в виде солей DL-аспарагиновой кислоты.

Известно, что глутаминовая кислота выполняет специфическую роль в поддержании в тканях мышц и мозга высокой концентрации ионов калия, необходимой для дыхания и гликолиза, проведения нервных импульсов. Из глутаминовой кислоты в тканях нервной системы образуется гамма-аминомасляная

кислота, которая выполняет важную роль в функционировании центральной нервной системы как медиатор тормозящих процессов. Кроме того, глутаминовая кислота принимает участие в обменных процессах, активизируя тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование. Находясь в центре азотистого обмена, она тесно связана с углеводным, энергетическим, жировым, минеральным и другими видами обмена веществ. Но глутаминовая кислота имеет целый ряд противопоказаний и побочных эффектов, значительную часть которых авторы заявляемого средства смогли уменьшить или исключить, используя глутаминовую кислоту в виде ее калиевой и магниевой солей, которые не имеют тератогенных, мутагенных, канцерогенных, эмбриотоксичных свойств, не проявляют аллергизирующего и иммунотоксичного воздействия на живой организм.

Калия глутаминат (калиевая соль глутаминовой кислоты) полностью удовлетворяет требованиям организма человека в таком необходимом для его жизнедеятельности элементе как калий. Известно, что калий является основным внутриклеточным ионом и изменение его содержания в организме, а также взаимоотношения между внутри- и внеклеточными его фракциями сопровождаются значительными нарушениями функционального состояния организма. Концентрация калия в его жидкостях является важным фактором для активности целого ряда ферментов, которые принимают участие в процессах окисления, гликолиза и накопления энергии в форме фосфатных соединений. Содержание калия в тканях и его внутриклеточное распределение решающим образом влияют на деятельность нервно-мышечной системы как рабочий механизм процессов возбуждения и торможения. Уменьшение содержания калия сопровождается накоплением натрия, что приводит к снижению функциональной способности клеток в организме, в том числе является одним из факторов, которые обуславливают снижение сократительной способности миокарда у особ пожилого и старческого возраста.

Присутствие калия в заявляемом средстве в виде соли глутаминовой кислоты значительно повышает эффективность выполнения основных функций этого элемента. В отличие от глутаминовой кислоты он имеет высокие органолептические свойства, хорошо растворяется в водной среде, не оказывает местнораздражающего действия. Калия глутаминат повышает концентрацию калия в тканях в условиях калиевого дефицита, обладает антиаритмическим, противосудорожным действием, проявляет антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффект, усиливает желчевыделение и диурез, повышает активность микросомальных ферментов печени, уменьшает проявления интоксикации вследствие приема целого ряда лекарств (сердечных гликозидов, нейротропных и др.). Всеми этими свойствами калия глутаминат выгодно отличается от других калийсодержащих препаратов: калия хлорида, калия оротата, панангина, аспаркама.

Количественное содержание калия глутамината обусловлено несколькими факторами: во-первых, количественным содержанием исходных компонентов, необходимого для успешного проведения реакции образования солей глутаминовой кислоты. Во-вторых, содержание калия глутамината дозозависимо: при уменьшении его количества неполностью проявляется необходимый уровень его специфической активности. При увеличении его количества возможны проявления побочных эффектов в виде гиперкалиемии, интоксикации за счет накопления в плазме крови и др.

Магния глутаминат (магниевая соль глутаминовой кислоты) является необходимым веществом для успешного выполнения многих функций живого организма. Как известно, ионы магния активизируют ряд энзимных систем, снижают уровень катехоламинов в крови, оказывают протективное действие на клеточные мембраны при ишемии, нормализуют метаболические процессы в адвентиции коронарных сосудов, а также реологические свойства крови, что способствует предупреждению атеросклероза. Дефицит магния приводит к увеличению содержания холестерина в плазме крови, повышению уровня

жирных кислот. Магний, как физиологический блокатор кальция, проявляет фармакологические эффекты, свойственные блокаторам кальция, но в отличие от них не уничтожает сократительную способность миокарда и усиливает расслабление мышц, что обуславливает перспективность его применения в гериатрической практике.

Препараты магния (хлорид, сульфат) широко используются в терапии **сердечно-сосудистых** заболеваний. Но результаты исследований взаимосвязи метаболизма магния и калия, а также роли этих ионов в механизме возбуждения и сокращения миокарда, свидетельствуют о целесообразности использования комбинаций этих ионов для лечения **сердечно-сосудистых** заболеваний, причем в виде солей кислот: например, аспарагинаты калия и магния (панангин, аспаркам), как в прототипе и аналогах, а также глутаминаты калия и магния, как в заявляемом средстве.

Количественное содержание магния глутамината также обусловлено содержанием исходных компонентов, необходимого для успешного проведения реакции образования магниевой соли глутаминовой кислоты. Кроме того, содержание магния дозозависимо и при снижении его количества полностью проявляется уровень его специфической активности, а при увеличении его количества возможны проявления негативных побочных эффектов.

В процессе разработки способа получения заявляемого средства была выявлена необходимость введения в состав инъекционного раствора стабилизатора. Проведенные исследования доказали, что в ряду стабилизаторов, который включал сорбит пищевой, сорбитол, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль, наиболее приемлемым является пропиленгликоль в концентрации 3-10%. Введение этого стабилизатора позволило получить гомогенный инъекционный раствор со сроком хранения до двух лет. Использование других стабилизаторов приводило к нарушению равновесия в системе раствора, уменьшало срок хранения, способствовало образованию взвеси магния гидроксида за счет контакта раствора с кислородом воздуха. При количественном содержании пропиленгликоля в заявляемом составе меньше заявляемых значений не выполняется его функция стабилизатора и соразработителя. Использование пропиленгликоля в количестве больше заявляемых значений нецелесообразно, так как в границах заявляемых значений полностью выполняется его функция стабилизатора. К тому же введение слишком большого количества пропиленгликоля в инъекционное средство небезразлично для организма человека.

Проведенные доклинические исследования свидетельствуют о преимуществах заявляемого средства перед средством-прототипом и средствами-аналогами. Так, при исследовании влияния глутамама и панангина на конкретные **сосудистые** эффекты, например, на гладкие мышцы сосудов, было обнаружено, что степень расслабления гладкомышечных клеток изолированного сегмента грудной аорты крыс в ответ на действие глутамама достигает 58,72%, тогда как реакция на панангин составляет 36,38%.

Результаты исследований биоэлектрической активности миокарда крыс в условиях адреналиновой кардиомиопатии на фоне введения растворов панангина и глутамама (таблица 1) свидетельствуют, что при введении их в одинаковых дозах (500 мг/кг) глутамама достоверно уменьшал содержание кальция и нормализовал концентрацию калия в миокарде, а при введении панангина наблюдалась лишь тенденция к достижению вышеуказанных эффектов.

При изучении действия заявляемого средства в эксперименте на питуитриновой модели кардиомиопатии было выявлено значительное уменьшение изменения ультраструктуры миокарда: нормализовалась архитектура органелл кардиомиоцитов, исчезли изменения в миофибрилах, отсутствовали очаги отека саркоплазмы, нормализовалась структура стенки большинства капилляров, перикапиллярное пространство и просвет саркотубулярной сетки оставались расширенными. Таким

образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что курсовое введение заявляемого средства в диапазоне доз 100-500 мг/кг нормализует биоэлектрическую активность миокарда и устраняет структурные и метаболические сдвиги в миокарде в условиях экспериментальной питуитриновой модели кардиомиопатии.

Как известно, одним из основных эффектов средств на основе калиевых и магниевых солей аминокислот является их антиаритмическая активность. Были проведены сравнительные исследования действия заявляемого средства и средства-прототипа на моделях строфантиновой, хлоркальциевой и аконитиновой аритмии у кроликов и крыс (таблицы 2-4). При однократном введении глутакама в дозе 10 мг/кг значительно уменьшались проявления строфантиновой интоксикации. Нарушения сердечного ритма проявлялись единичными экстрасистолами на 2-3 минуте. При увеличении дозы средства до 25 мг/кг его антиаритмическое действие стало более четким: электрокардиограмма кролика при однократном введении 0,20 мг/кг строфантина и 25 мг/кг глутакама регистрировала лишь кратковременное замедление сердечного ритма. Профилактическое введение глутакама в течение пяти суток в дозе 10,0 мг/кг предотвращало развитие строфантиновой аритмии у экспериментальных животных.

Антиаритмическая активность панангина при строфантиновой интоксикации была менее выраженной в сравнении с глутакамом: при введении 0,20 мг/кг строфантина и 10,0 мг/кг панангина на 1-2 минутах регистрировались желудочковые экстрасистолы, внутрижелудочковая блокада, брадикардия в течение часа. При увеличении дозы панангина до 25 мг/кг его антиаритмический эффект увеличивался, но не наблюдалась нормализация сердечного ритма. В течение 1-5 минут после введения средства наблюдались единичные экстрасистолы, брадикардия, сменяющаяся тахикардией, удлинение атриовентрикулярной проводимости.

Исследования антиаритмического действия глутакама на моделях хлоркальциевой и аконитиновой аритмий подтверждают его эффективность. Введение 10 мг/кг глутакама предотвращает возникновение аритмии, вызванной кальция хлоридом. При профилактическом приеме глутакама в течение 5 суток после введения аконитина наблюдались лишь единичные экстрасистолы на 15-20 минутах после введения без других нарушений сердечного ритма.

Таким образом, в заявляемом изобретении полностью решается задача по созданию высокоэффективного средства для лечения **сердечно-сосудистых заболеваний** на основе калия глутамината и магния глутамината.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., "Медицина", 1977. Т. 1, с. 349.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., "Медицина", 1977. Т. 1, с. 351.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., "Медицина", 1977. Т. 1, с. 357.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., "Медицина", 1977. Т. 1, с. 364.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Харьков: Торсинг, 1997. Т. 2, с. 155.
5. Патент Украины N 14462, кл. А 61 К 31/195. Оpubл. бюл. "Промислова власність", 1997, N 2, с. 3.1.48.
6. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России: Справочник. - Москва: АстраФармСервис. - С. 176.
7. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России: Справочник. - Москва: АстраФармСервис. - С. 176-177 (прототип).

### Формула изобретения

Средство для лечения **сердечно**-сосудистых заболеваний, содержащее калиевую и магниевую соли аминокислоты, стабилизатор и воду для инъекций, отличающееся тем, что в качестве калиевой соли аминокислоты используют калия глутаминат, в качестве магниевой соли аминокислоты - магния глутаминат, а в качестве стабилизатора используют пропиленгликоль при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Калия	глутаминат	-	4,42	-	5,36
Магния	глутаминат	-	3,98	-	4,94
Пропиленгликоль	-	3,00	-	-	10,00

Вода для инъекций - Остальное