



УДК 615.014:615.032:615.456:615.451.2

**METHODOLOGICAL APPROACH TO SUBSTANTIATION OF THE
COMBINED DRUG COMPOSITION****МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОБОСНОВАНИЮ
СОСТАВА КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА****Shevchenko V.A. / Шевченко В. А.***s.farm.s., as.prof. / к.фарм.н., доц.*

ORCID: 0000-0003-3078-1744

Rolik-Attia S. N. / Ролик-Аттия С. Н.*s.farm.s., as.prof. / к. фарм. н., доц.*

ORCID: 0000-0002-0299-5895

*Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национального фармацевтического университета, Украина, Харьков, пл.Защитников
Украины 17, 61001*

*Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement
National University of Pharmacy, Ukraine, Kharkiv,
sq. Zashchitnikov of Ukraine 17, 61001*

Аннотация. Приведен методологический подход к разработке и обоснованию качественного и количественного состава активных субстанций в комбинированном препарате в виде раствора для орального применения на основе мельдония, L-аргинина и янтарной кислоты.

Ключевые слова: лекарственный препарат, оральный раствор, активный ингредиент, мельдоний, L-аргинин, янтарная кислота.

Вступление. Разработка комбинированных препаратов является одной из стратегий получения новых лекарственных препаратов (ЛП), которые могут быть более эффективны как с терапевтической, так и с экономической точки зрения в сравнении с индивидуальными лекарственными препаратами, в которых каждый активный ингредиент содержится отдельно. Комбинированные ЛП способны уменьшать применяемые дозы, снижать лекарственную нагрузку на пациента и способствуют оптимизации схем лечения того или иного заболевания. Кроме того, преимуществами комбинированных ЛП может служить улучшенная терапевтическая эффективность и снижение побочных эффектов в результате сочетания более низких доз различных видов активных ингредиентов.

Основываясь на вышесказанном, при разработке комбинированных ЛП одной из важнейших задач является выбор количественного состава лекарственных веществ и их дозирование при совместном присутствии.

Основной текст. Выбранные концентрации лекарственных веществ в разрабатываемом комбинированном ЛП предложены на основе фармакологической активности и терапевтических концентраций индивидуальных лекарственных веществ.

В состав комбинированного препарата предложены три активные субстанции, а именно мельдоний, L-аргинин и янтарная кислота.

Стремительные темпы современной жизни, стремительное развитие технического прогресса и информационных технологий, социально-



экономическая ситуация влияют на состояние здоровья человека, в том числе и сердечно-сосудистую систему.

Наиболее часто в настоящее время в составе комплексной терапии ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, дисгормональной кардиомиопатии, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, пониженной работоспособности, физических перенапряжениях и др. применяется внутрь лекарственное вещество мельдоний в виде сиропа для орального применения с дозировкой действующего вещества 50 мг/мл [1,2].

L-аргинин – условно незаменимая аминокислота, участвующая в синтезе белков и многих биологически важных молекул, является их необходимым предшественником. Однако одной из главных функций аргинина является способность быть субстратом для синтеза оксида азота. Кроме того, L-аргинин активно влияет на сердечно-сосудистую систему, поскольку способен регулировать тонус сосудов (их мышечной стенки). Также известно его антитромботическое и антиатеросклеротическое действие, гипотензивный и антиишемический эффекты [3,4].

Янтарная кислота служит универсальным промежуточным продуктом обмена веществ, выделяющимся при взаимодействии сахаридов, протеинов и жиров в живых клетках. Активность сукцинатов в организме связана с производством энергии, затрачиваемой на жизнедеятельность всех органов и систем. При увеличении нагрузки на какой-либо орган или систему организма, энергия для их работы в основном обеспечивается в результате процесса окисления сукцинатов. Механизм производства энергии, использующий сукцинаты, работает в сотни раз эффективнее, чем все другие механизмы производства энергии в организме. Именно благодаря этому янтарная кислота обладает неспецифическим лечебным эффектом при целом ряде заболеваний разной этиологии. Янтарная кислота стимулирует процесс поступления кислорода в клетки, облегчает стресс, восстанавливает энергообмен, нормализует процесс производства новых клеток, обладает общеукрепляющими и восстанавливающими свойствами. [5,6].

Известны композиции, в состав которых входят L-аргинин и янтарная кислота для лечения печеночных энцефалопатий в виде шипучих таблеток с концентрацией L-аргинина сукцината 1,4-1,7% [7].

Исходя из физико-химических свойств действующих веществ можно предположить, что в водной среде между щелочным реагентом L-аргинин и янтарной кислотой произойдет реакция с образованием соли L-аргинина сукцината в эквимолярных соотношениях.

Для определения количества L-аргинина и янтарной кислоты в комбинированном препарате исходили из дозы соли L-аргинина сукцината в препарате Кардиоаргинин-Здоровье, сироп, которая составила 186,7 мг/мл. На рис. 1 схематично представлена реакция получения соли из L-аргинина и янтарной кислоты, из которой видно, что в результате взаимодействия образуется соль диаргинина сукцинат в соотношении 2:1, что позволило рассчитать количества входящих в состав комбинированного препарата



активных ингредиентов.

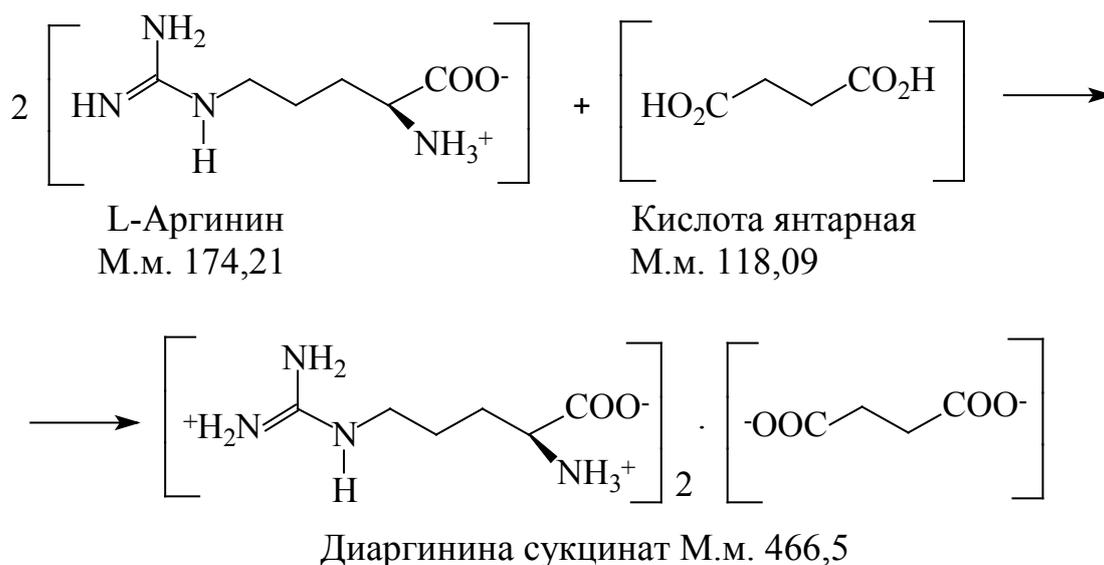


Рис. 1. Схема реакции солеобразования диаргинина сукцината.

Количество L-аргинина, необходимое для образования соли диаргинина сукцината в концентрации 267 мг/мл составляет:

$$C_{\text{Arg}} = 186,7 * 2 * 174,21 / 466,5 = 139,4 \text{ мг/мл}$$

Количество кислоты янтарной соответственно составляет:

$$C_{\text{Suc}} = 186,7 * 118,09 / 466,5 = 47,3 \text{ мг/мл}$$

Таким образом, в результате проведенных исследований выбран качественный и количественный состав активных субстанций в комбинированном ЛП.

Заключение и выводы.

1. Проведена разработка состава активных ингредиентов нового комбинированного лекарственного препарата в виде раствора для орального применения с использованием научных знаний и методологического подхода.

2. Обоснованный качественный и количественный состав активных ингредиентов позволяет прогнозировать терапевтическую эффективность при их совместном применении.

Литература

1. 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.

2. 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.

3. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 1650S–1655S.

4. Загородна П.С., Громович А.В., Одинець М.О. Кардіопротекція завдяки біологічним ефектам L-аргініну – місце комбінованих препаратів // Ліки



України. – 2015. - №7(193). – С. 36-40.

5. Биологическая роль и метаболическая активность янтарной кислоты / А.А. Евглевский, Г.Ф. Рыжкова, Е.П. Евглевская [и др.] // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. -2013. - № 9. - С. 67-69.

6. Антиоксиданты в современной клинической практике / С.В. Оковитый, Д.С. Суханов, В.А. Заплутанов [и др.]. // Клиническая медицина. - 2012. - Т. 90. - № 9. - С. 63-68.

7. Патент РФ № 2491062. Композиции протекторов острых и хронических печеночных энцелопатий и способ лечения острых и хронических печеночных энцелопатий / Дынник В.В. // опубл. 27.08.2013; Бюл. № 24. – 32 с.

References.

1. Mikhno M. M. Opyt primeneniya Mildronata® v lechenii patsiyentov s ishemicheskoy boleznyu serdtsa / M. M. Mikhno, Ye. A. Sukalo, A.M. Pristrom // Kardiologiya v Belarusi. – 2012. – № 3. – S. 83–91.

2. Mikhin V. P. Perspektivy primeneniya Mildronata u bol'nykh s serdechno- sosudistoy patologiyey / V. P. Mikhin, F. Ye. Khlebodarov // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. – 2010. – № 4. – S. 83–92.

3. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 1650S–1655S.

4. Zahorodna P.S., Hromovych A.V., Odynets' M.O. Kardioprotektsiya zavdyaky biolohichnym efektam L-arhininu – mistse kombinovanykh preparativ // Liky Ukrayiny. – 2015. - №7(193). – S. 36-40.

5. Biologicheskaya rol' i metabolicheskaya aktivnost' yantarnoy kisloty / A.A. Yevglevskiy, G.F. Ryzhkova, Ye.P. Yevglevskaya [i dr.] // Vestnik Kurskoy gosudarstvennoy sel'skokhozyaystvennoy akademii. -2013. - № 9. - S. 67-69.

6. Antioksidanty v sovremennoy klinicheskoy praktike / S.V. Okovityy, D.S. Sukhanov, V.A. Zaplutanov [i dr.]. // Klinicheskaya meditsina. - 2012. - Т. 90. - № 9. - S. 63-68.

7. Patent RF № 2491062. Kompozitsii protektorov ostrykh i khronicheskikh pechenochnykh entselopatiy i sposob lecheniya ostrykh i khronicheskikh pechenochnykh entselopatiy / Dynnik V.V. // opubl. 27.08.2013; Byul. № 24. – 32 s.

Abstract. *A methodological approach to the development and substantiation of the qualitative and quantitative composition of active substances in a combined drug in the form of a solution for oral administration based on meldonium, L-arginine and succinic acid is given.*

Key words: *drug, oral solution, active ingredient, meldonium, L-arginine, succinic acid.*

Статья отправлена: 21.09.2018 г.