



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106905** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61P 9/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 11330	(72) Винахідник(и): Гуменюк Микола Іванович (UA), Донцов Сергій Вікторович (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.11.2015	(73) Власник(и): ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР "М.Т.К.", вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03680 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.05.2016	(74) Представник: Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2016, Бюл.№ 9	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція містить аргініну гідрохлорид та воду для ін'єкцій. Додатково містить левокарнітин.

UA 106905 U

Корисна модель, що заявляється, належить до галузі медицини, а саме до засобів для попередження, лікування ішемічної хвороби серця та її наслідків.

Терміном ішемічна хвороба серця (ІХС) прийнято відзначати групу серцево-судинних хвороб, в основі яких лежить ураження міокарда, яке зумовлене розладами коронарного кровообігу і виникає внаслідок порушення рівноваги між доставкою і метаболічною потребою

серцевого м'яза в кисні.
Потреба міокарда в кисні визначається, перш за все, частотою серцевих скорочень, скорочувальною функцією міокарда, розмірами серця і величиною артеріального тиску. Збільшення будь-якого з цих показників підвищує потребу міокарда в кисні. В нормальних умовах існує достатній резерв дилатації коронарних артерій, що забезпечує у разі потреби п'ятиразове збільшення коронарного кровотоку. Обмеження кровопостачання міокарда виникають через зменшення просвіту коронарної артерії понад 50 %. Невідповідність коронарного кровотоку метаболічним потребам серцевого м'яза завжди супроводжується ішемією міокарда, що проявляється клінічно приступом стенокардії, тяжкими розладами серцевого ритму і провідності, в деяких випадках виникненням інфаркту міокарда, інколи настає раптова смерть.

За Наказом № 54 МОЗ України (2001) передбачається виділення таких форм ІХС:

1. Раптова коронарна смерть:

- раптова клінічна коронарна смерть з успішною реанімацією;
- раптова коронарна смерть (летальний кінець).

2. Стенокардія:

- стабільна стенокардія напруження з визначенням функціонального класу (ФК);
- стабільна стенокардія напруження, ангіографічно інтактні судини (коронарний синдром Х);
- вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, Принцметала).

3. Нестабільна стенокардія:

- первинна стенокардія;
- прогресивна стенокардія;
- рання постінфарктна стенокардія (з 3-ї до 28-ї доби інфаркту міокарда).

4. Гострий інфаркт міокарда:

- гострий інфаркт міокарда з наявністю патологічного зубця Q;
- гострий інфаркт міокарда без патологічного зубця Q;
- гострий інфаркт міокарда (невизначений);
- рецидивний інфаркт міокарда (від 3-ї до 28-ї доби);
- повторний інфаркт міокарда (після 28-ї доби);
- гостра коронарна недостатність.

5. Ускладнення інфаркту міокарда (із зазначенням часу виникнення):

- гостра серцева недостатність (класи за Т. Killip I-IV);
- порушення серцевого ритму і провідності;
- розрив серця зовнішній (з гемоперикардом, без гемоперикарда) і внутрішній (дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки, розрив сухожилкової хорди, розрив сосочкового м'яза);

- тромбоемболії різної локалізації;

- гостра аневризма серця;
- синдром Дресслера;

- постінфарктна стенокардія (після 3-ї до 28-ї доби).

6. Кардіосклероз.

- Вогнищевий кардіосклероз:

- постінфарктний кардіосклероз (із зазначенням про перенесений інфаркт міокарда, його локалізацію і час розвитку);

- хронічна аневризма серця;

- вогнищевий кардіосклероз (без зазначення про перенесений інфаркт міокарда).

- Дифузний кардіосклероз.

7. Безболісна форма ІХС.

Основним етіологічним фактором ІХС є атеросклероз коронарних артерій. Важливими серед факторів, які сприяють його розвитку є такі: гіперліпідемія, артеріальна гіпертонія, висококалорійне харчування, ожиріння, цукровий діабет, паління, гіподинамія, генетична схильність, вік, чоловіча стать. Ішемія міокарда пов'язана з ураженням коронарних артерій іншого походження (ревматизм, септичний ендокардит тощо), а також з гемодинамічними порушеннями некоронарного генезу (аортальні вади серця), до ІХС не належить і розглядається як вторинний синдром у рамках нозологічних форм.

Коронарний атеросклероз виявляється у 95 % хворих на ІХС. Атеросклеротична бляшка, яка збільшується, крововилив в основу бляшки з її розпадом, утворений тромб призводить до звуження просвіту або повного порушення прохідності, внаслідок чого виникає органічна обструкція коронарної артерії.

Також ендотелій міокарда виробляє судинорозширювальні речовини: простагландин, простагландин та ендотеліальний розслаблюючий фактор (ЕРФ) оксид азоту (NO), які є також антиагрегантами. У хворих на ІХС порушується динамічна рівновага між ендотеліальними судинорозширювальними й антиагрегантними факторами, з одного боку, та судинозвужувальними і проагрегантними - з другого. Остання починає переважати, що призводить до розвитку коронаростазу та підвищення агрегації тромбоцитів. У прогресуванні ІХС істотне значення відводиться порушенням у системі гемостазу: зміни функції тромбоцитів, підвищення в'язкості крові, пригнічення фібринолізу, що може зумовити розвиток внутрішньосудинного тромбозу. Має значення недостатньо розвинута сітка колатерального коронарного кровопостачання. Доведено, що гіперпродукція катехоламінів, яка буває у разі стресових ситуацій, може бути причиною ураження міокарда. Слід звертати увагу на наслідки функціонального фізичного перевантаження серця.

Одне з основних місць у лікуванні хворих на ІХС посідає аргінін. Аргінін (δ-гуанідин-α-аміновалеріанова кислота) - основна α-амінокислота, L-форма якої є напівнезамінною амінокислотою.

В гладком'язових клітинах судин, у тому числі коронарних артерій, аргінін взаємодіє з SH-групами (нітратними рецепторами), утворюючи оксид азоту (NO), який за структурою та дією подібний до ендотеліального розслаблюючого фактора (ЕРФ). Аргінін завдяки своїм властивостям розширює артеріоли та периферичні вени, знижує загальний периферичний судинний опір, зменшує венозне повернення (переднавантаження), а також розширює легеневі судини, що сприяє зниженню опору в малому колі кровообігу та приводить до регресії симптомів у разі набряку легенів, зменшує кінцевий діастолічний опір і об'єм шлуночків, завдяки чому зменшується потреба міокарда в кисні. Також аргінін розширює коронарні артерії та запобігає їхньому спазму, зменшує діастолічне напруження стінки шлуночків, внаслідок чого покращується коронарний кровоплин у зоні ішемії.

З рівня техніки відомий засіб для комплексної терапії ішемічної хвороби серця Тівортін, який містить 42 мг/мл аргініну гідрохлориду та воду для ін'єкцій.

З відкритих джерел відомо, що у кардіометаболічній терапії широко використовуються речовини з так званого класу коректорів метаболізму - інгібітори окиснення вільних жирних кислот, які впливають на активність ферментів, що беруть участь у біохімічних реакціях.

Відомим представником зазначених інгібіторів є левокарнітин (L-карнітин).

Левокарнітин полегшує надходження довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії клітин, таким чином надає субстрат для окиснення і утворення енергії, що значно покращує процес відновлення клітин серцевого м'яза при інфаркті міокарда. Левокарнітин пригнічує процес утворення атеросклеротичних бляшок у кровоносних судинах і сприяє розсмоктуванню бляшок, що вже утворилися.

Тим самим завдяки своїм властивостям левокарнітин зменшує сприяння на розвиток ІХС таких вищезазначених факторів як: гіперліпідемія, висококалорійне харчування, ожиріння, цукровий діабет, паління, гіподинамія, вік.

Проте, з рівня техніки не відомі засоби, що містять одночасно аргінін та левокарнітин. Через що пацієнтам призначалися препарати з вмістом цих діючих речовин поетапно.

Задачею корисної моделі, що заявляється, було підвищення ефективності комплексної терапії ішемічної хвороби серця, вдосконалення підходів у профілактиці та лікуванні наслідків ІХС, поліпшення якості життя хворих за рахунок зниження частоти нападів стенокардії та поліпшення показників виживаності.

Тому поставлена задача технічного рішення вирішується використанням нової фармацевтичної композиції на основі 2 діючих речовин: аргініну та левокарнітину, що призводить до зниження активності КФК та МВ-КФК в крові.

А саме задача вирішується за допомогою створення фармацевтичної композиції, яка містить аргініну гідрохлорид та воду для ін'єкцій та додатково містить левокарнітин у наступному співвідношенні компонентів, мг/мл:

аргініну гідрохлорид	10-100
левокарнітин	5-50
вода для ін'єкцій	до 1 мл.

Переважно фармацевтична композиція за корисною моделлю, що заявляється, може мати наступний склад, у мг/мл:

аргініну гідрохлорид 42
 левокарнітин 20
 вода для ін'єкцій до 1 мл.

Переважно, фармацевтична композиція за заявленою корисною моделлю може використовуватись для лікування ішемічної хвороби серця, а саме стенокардії (стенокардії напруги, спонтанної стенокардії), інфаркту міокарда (великоосередкового, дрібноосередкового), постінфарктного кардіосклерозу, порушення серцевого ритму, серцевої недостатності.

5 Для визначення переваги зазначеного технічного рішення було проведено низку досліджень.

1. На першому етапі проводили вивчення специфічної активності запропонованої фармацевтичної композиції за корисною моделлю, що заявляється.

10 Доклінічне дослідження проводили на щурах із моделлю пітуїтрин-ізадринного інфаркту міокарда (ІМ). Препаратом порівняння було вибрано 4,2 % розчин L-аргініну.

Як відомо, підвищення активності креатинфосфокінази (КФК) та міокардіального ізоензиму креатинфосфокінази (МВ-КФК) свідчать про ішемічне пошкодження міокарда.

15 Згідно з проведеними біохімічними дослідженнями було встановлено, що введення тваринам з ІМ L-аргініну та запропонованої фармацевтичної композиції за корисною моделлю призводило до зниження активності КФК та МВ-КФК в крові, причому в групі тварин, які отримували за корисною моделлю, відзначена найменш виражена гіперферментемія (табл. 1).

Це свідчить про виражену кардіопротекторну дію запропонованої фармацевтичної композиції за технічним рішенням, що перевищує ефект L-аргініну.

Таблиця 1

Вміст біохімічних маркерів ішемічного ушкодження міокарда в сироватці крові

Показники	Інтактні тварини	ІМ (контроль)	ІМ+L-аргінін	ІМ+корисна модель
КФК, МО/л	181,1±14,3	604,3±22,2	468,2±21,7*	432,1±23,1*
МВ-КФК, МО/л	14,3±1,25	66,5±5,15	50,1±4,34*	41,1±3,61*

* - зміни достовірні відносно тварин контрольної групи ($p < 0,05$)

20

Також запропонована фармацевтична композиція за корисною моделлю більш виражено поліпшувала показники енергетичного обміну в міокарді тварин з ІМ. У тварин, які отримували фармацевтичну композицію за корисною моделлю спостерігалось достовірне підвищення рівня АТФ на тлі підвищення малату, що свідчило про нормалізацію роботи циклу Кребса та зниження рівня лактату, що демонструвало гальмування малопродуктивного гліколізу (табл. 2).

25

Таблиця 2

Показники енергетичного обміну в цитозольній фракції серця тварин з ІМ

Показники	Інтактні тварини	ІМ (контроль)	ІМ+L-аргінін	ІМ+корисна модель
АТФ, мкмол/г	2,91±0,18	1,62±0,12	1,71±0,16	2,10±0,17*
Малат, мкмол/г	0,67±0,02	0,19±0,02	0,21±0,07	0,78±0,05*
Лактат, мкмол/г	2,11±0,18	7,57±0,53	7,80±0,78	5,15±0,21*

* - зміни достовірні відносно тварин контрольної групи ($p < 0,05$)

За силою впливу на показники системи NO/відновлені тіоли лідером також виявилась запропонована фармацевтична композиція за корисною моделлю.

30

Аналіз отриманих даних, наведених в Таблиці 3, демонструє значний антиоксидантний вплив L-аргініну та запропонованої фармацевтичної композиції за корисною моделлю за показниками зниження маркерів оксидативного стресу альдегідфенілгідразонів (АФГ) та карбоксилфенілгідразонів (КФГ). Також у міокарді тварин, що отримували композицію за корисною моделлю, виявлено достовірне підвищення активності антиоксидантних ферментів - каталази і глутатіонпероксидази (ГПР), що надавало антиоксидантній дії запропонованої

35

фармацевтичної композиції за технічним рішенням більш виражений характер, порівняно з аналогічною дією препарату порівняння.

Таблиця 3

Показники про-та антиоксидантної системи в цитозольній фракції серця тварин ІМ

Показники	Інтактні тварини	ІМ (контроль)	ІМ+L-аргінін	ІМ+корисна модель
Каталаза, мкат/мг	17,2±1,5	8,70±0,77	10,5±0,71	14,3±1,12*
ГПР, мкмол/мг/хв.	154,2±11,2	73,7±6,83	80,4±7,55	93,7±8,81*
АФГ, у.о./г	10,2±1,21	35,7±2,11	29,7±2,16*	18,1±1,17*
КФГ, у.о./г	6,52±0,71	19,7±1,71	17,0±1,12*	14,31±0,87*

* - зміни достовірні відносно тварин контрольної групи (p<0,05)

- 5 Про потужну кардіопротекторну дію композиції за корисною моделлю також свідчать дані гістологічного дослідження. Було виявлено, що введення тваринам з ІМ запропонованої фармацевтичної композиції за корисною моделлю призводить до зменшення зміни морфо-функціональних показників кардіоміоцитів під дією ішемії. У міокарді тварин дослідної групи реєстрували достовірне підвищення щільності ядер кардіоміоцитів, що свідчило про зменшення
- 10 загибелі клітин і збереження здорової структури міокарда (табл. 4).

Таблиця 4

Морфофункціональна характеристика кардіоміоцитів тварин з ІМ

Показники	Інтактні тварини	ІМ (контроль)	ІМ+L-аргінін	ІМ+корисна модель
Площа ядер кардіоміоцитів, мкм ²	15,1±0,40	11,2±0,27	11,7±0,20	12,7±0,30*
Щільність ядер на 1 мм ² площі міокарда	8877,0±320,0	6781,0±177,0	7076,0±211,0*	7851,0±220,0*
Концентрація РНК в цитоплазмі	0,081±0,002	0,062±0,002	0,064±0,002	0,077±0,002*

кардіоміоцитів, E _{оп}				
Щільність ядер апоптичних і деструктивно змінених кардіоміоцитів на 1 мм ² площі міокарда	133,0±11,0	807,0±17,0	711,0±11,0*	600,0 ±, 13,0

* - зміни достовірні відносно тварин контрольної групи (p<0,05)

- 15 З даних таблиці видно, що фармацевтична композиція за корисною моделлю чинить найбільшу кардіопротекторну дію, оскільки вона паралельно зі зменшенням загибелі кардіоміоцитів підвищує вміст РНК в цитоплазмі кардіоміоцитів, що свідчить про посилення трансляції в клітині та активації репаративних процесів.

- Виходячи з вищезазначеного, можна зробити висновок, що запропонована фармацевтична композиція за корисною моделлю на основі L-аргініну та L-карнітину чинить виражену
- 20 кардіопротекторну дію за рахунок активації антиоксидантної системи та оптимізації енергетичного балансу клітин. Виражена кардіопротекторна дія фармацевтичної композиції за корисною моделлю проявляється у зменшенні біохімічних показників гострої ішемії міокарда та збереженні здорової гістоструктури тканин серця в тварин з моделлю ІМ. Порівняно з препаратом порівняння L-аргініном запропонована фармацевтична композиція за технічним
- 25 рішенням чинить більш виражену захисну дію.

2. На другому етапі для підтвердження ефективності фармацевтичної композиції за технічним рішенням в комплексній терапії ішемічної хвороби серця було проведено рандомізоване, відкрите, порівняльне, паралельне в двох групах клінічне дослідження на

пацієнтах з гострим коронарним синдромом (ГКС) без стійких підйомів сегмента ST і нестабільною стенокардією.

Дослідження проводилось на 100 пацієнтах (по 50 у кожній групі) обох статей у віці від 25 до 75 років, в яких була зареєстрована чітка картина нестабільної стенокардії, або пройшло менше 24 год. з моменту виникнення симптоматики інфаркту міокарда.

Пацієнти основної групи, крім базисної терапії отримували досліджувану фармацевтичну композицію за корисною моделлю внутрішньовенно крапельно 1 раз на день протягом 10 днів. Пацієнтам контрольної групи була призначена тільки базисна терапія, яка включала нітрогліцерин, аспірин та бета-адреноблокатори в індивідуально призначених дозах.

Оцінка ефективності лікування проводилася на підставі наступних критеріїв:

відсутність клінічних та ЕКГ-параметрів ознак ішемії міокарда;

стабілізація стану (відсутність інфаркту міокарда, раптової смерті).

Додатковими критеріями ефективності лікування ГКС були підвищений рівень тропонінів Т, КФК або КФК-МВ; нестабільність гемодинаміки протягом періоду спостереження від моменту надходження в стаціонар; знижена скорочувальна функція лівого шлуночка (менше 40 %).

Як свідчать результати, за період стаціонарного лікування у пацієнтів обох груп відзначена позитивна клінічна динаміка: зникнення нападів стенокардії, зниження рівня артеріального тиску, підвищення толерантності до фізичних навантажень. Вже на 3-ю добу після введення досліджуваної фармацевтичної композиції рідше виникали рецидиви ангінозних болей (20,8 % випадків в основній групі і 32,0 % - у контрольній). При цьому відзначалося зниження потреби у використанні наркотичних анагетиків з метою лікування рецидивуючого больового синдрому (22,1 і 36,2 % випадків, відповідно). Крім того, на 3 добу гострого ІМ у хворих основної групи реєстрували зменшення числа випадків атріовентрикулярних блокад (4,2 % і 12,6 %, відповідно). При аналізі перебігу всього госпітального періоду встановлено, що у хворих, які отримували фармацевтичну композицію за корисною моделлю, майже в 3 рази рідше, ніж у контролі, спостерігалися всі випадки атріовентрикулярних блокад. Частота реєстрації шлуночкової екстрасистолії знижувалася на 7-у (на 36,2 %) і 10-у добу (на 44,6 %) захворювання.

Для виявлення некрозу в міокарді визначали рівень серцевих тропонінів, а також визначення маси МВ фракції КФК. Пік КФК у хворих основної групи (фармацевтична композиція за корисною моделлю) склав $3,16 \pm 0,09$ мккат/л, у хворих контрольної групи - $3,21 \pm 0,12$ мккат/л; МБ-КФК - $0,24 \pm 0,02$ і $0,25 \pm 0,01$ мккат/л відповідно, що свідчить про несуттєві відмінності обсягу спочатку некротизованого міокарда. Введення фармацевтичної композиції за корисною моделлю в перші години на тлі традиційної терапії знизило час досягнення піку активності КФК у хворих основної групи і склало $13,5 \pm 0,6$ год., у хворих контрольної групи цей показник сягнув $17,1 \pm 0,8$ год.; МБ-КФК - $9,9 \pm 0,4$ і $13,9 \pm 0,6$ мккат/л, відповідно. При цьому зона некротичного ураження (розрахована за зміною активності МБ-КФК в сироватці крові) була на 26,4 % менше у хворих основної групи в порівнянні з контрольною - $45,4 \pm 2,1$ г/екв. і $61,6 \pm 2,9$ г/екв. Це було обумовлено скороченням часу нормалізації активності КФК і МБ-КФК в сироватці крові в середньому на 8,1 год. і 9,4 год., відповідно. Порівняно раннє настання піку кардіоспецифічних ферментів (КФК, МБ-КФК) свідчить про більш швидке формування зони некрозу, а скорочення термінів їх вимивання - про попередження подальшого пошкодження здорових кардіоміоцитів у хворих основної групи (табл. 5).

Таблиця 5

Результати порівняння за допомогою парного критерію Стюдента кардіоспецифічних біомаркерів для кожної групи

Параметр	Група	df	t статистика	P значення	Статистично значущі відмінності*
МБ-КФК	Основна	46	190,439	0,000	Значущі
	Контрольна	47	169,518	0,000	Значущі
КФК	Основна	46	123,492	0,000	Значущі
	Контрольна	47	105,987	0,000	Значущі
Тропонін	Основна	46	19,065	0,000	Значущі
	Контрольна	47	4,494	0,000	Значущі

* Висновок зроблений при рівні значущості 0,05

tкритич=2,012 при

df=46 ткритич=2,011

при df=47

У ході дослідження було відзначено також ряд позитивних загальноклінічних змін: в основній групі спостереження швидше відбувся зворотний розвиток больового синдрому, ніж у контрольній. Так, у перші 12 годин з моменту розвитку інтенсивного больового синдрому достовірної різниці в його виразності між групами не відзначалося. На третій день лікування в порівнянні з 1-м днем в обох групах інтенсивність больового синдрому значно зменшилася. З 7-го дня терапії ступінь больового синдрому більш виражено знижуватися в основній групі в порівнянні з контрольною. До закінчення терміну спостереження ця тенденція зберігалась. Зменшення інтенсивності та частоти ангінозних болів супроводжувалися зниженням потреби хворих основної групи в нітратах.

Опитування хворих в ході дослідження показало, що введення фармацевтичної композиції за корисною моделлю, починаючи з перших днів розвитку ГКС позитивно впливає на суб'єктивні скарги хворих. Порівняно з контрольною групою у хворих основної групи до 10-ї доби виявлено значне зниження таких суб'єктивних відчуттів як почуття страху, внутрішній неспокій, слабкість, біль в області серця або в інших ділянках грудної клітини, відчуття нестачі повітря. Таким чином застосування запропонованої фармацевтичної композиції за корисною моделлю на тлі традиційної терапії ГКС без підйому сегмента ST зробило позитивний вплив на основні клінічних показників.

Що до показників ехокардіографії, їх реєстрували до та через 10 днів з моменту надходження в стаціонар. За даними ехокардіограми (ЕхоКГ) обидві групи були на початку дослідження статистично однакові.

У динаміці спостереження не виявлено суттєвих змін величини порожнини лівого шлуночка (кінцевий-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ) в обох групах. У той же час, в основній групі на відміну від контролю відзначалося достовірне підвищення фракції викиду (ФВ) ЛШ вже через 7 діб лікування. При оцінці результатів динамічного дослідження ЕхоКГ в основній групі на тлі лікування стандартною терапією виявлено, що раннє призначення фармацевтичної композиції за корисною моделлю позитивно впливає на кардіогемодинаміку, зменшуючи дилатацію порожнини ЛШ, внаслідок чого було виявлено зменшення кінцево-сistolічного об'єму (КСО) ЛШ до 10 доби спостереження. У той же час, в контрольній групі відзначалася тенденція до збільшення кінцевого діастолічного індексу на 7-у та 10-у добу гострого ІМ. Фракція викиду ЛШ збільшувалась у хворих обох груп, але її приріст на 10-у добу гострого ІМ був більш значний в основній групі: 9,3 % та 6,1 %, відповідно. Отримані ЕхоКГ-дані дозволяють зробити висновок, що застосування фармацевтичної композиції за корисною моделлю у складі базисної стандартної терапії достовірно і ефективно впливає на ремоделювання ЛШ при ГКС без підйому сегмента ST.

Оцінка загальної ефективності препаратів була проведена за допомогою інтегральної змінної, яка включала стабілізацію стану пацієнта, наявність ускладнень, випадків повторного інфаркту міокарда та раптової смерті. У хворих основної групи був зареєстрований один Р-створюючий ІМ і один ІМ без зубця Р в контрольній групі. Причини розвитку ІМ прямо не залежали від лікування і були викликані тривалістю і інтенсивністю больового синдрому до початку терапії і недотриманням хворими приписаного їм обмеження рухового режиму. В обох

- 5 випадках ІМ протікав без ускладнень і розвинувся в перші 12 годин з моменту надходження в стаціонар. У загальному числі спостережень (95) два випадки ІМ склали 2,1 %, по відношенню до 47 хворим основної групи - 2,1 % і до 48 хворим контрольної групи - 2,0 %. Ні в одній з груп смертельних результатів від ГКС не спостерігалось. Результати аналізу даної змінної методами описової статистики (частота і частка в%) наведено в табл. 6.

Таблиця 6

Оцінка ефективності лікування досліджуваним і референтним препаратами

Оцінка ефективності	Основна група n=47		Контрольна група n=48	
	n	%	n	%
Постінфарктна стенокардія	2	4	6	1
Рецидив ІМ	1	2	2	4,
Фібриляція передсердь	1	2	3	6,
Фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія	2	4	5	10,4
Препарат ефективний	4	87,2	3	6
Препарат не ефективний	6	12,8	1	3

На підставі результатів було зроблено висновок, що за ефективністю лікування групи статистично значимо відрізнялися.

- 10 Таким чином, застосування фармацевтичної композиції за корисною моделлю в основній групі пацієнтів, крім достовірно більш ранньої стабілізації симптоматики ГКС, дозволяло досягти достовірного зниження ранньої постінфарктної стенокардії та шлуночкової тахіаритмії (фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія), що загрожує життю.

- 15 Висновок про перевищуючу ефективність лікування із застосуванням фармацевтичної композиції за корисною моделлю було зроблено з урахуванням довірчих інтервалів. Результати обчислень наведено в табл. 7.

Таблиця 7

Результати аналізу ефективності, що перевищує

Статистичний показник	Значення
Ймовірність помилки першого роду (α)	0,025
Процентна точка стандартного нормального розподілу для α	1,96
Межа зони ефективності, що перевищує (%)	0,0
Частка позитивних результатів для основної групи (%)	87,2
Розмір основної групи	47
Частка позитивних результатів для контрольної групи (%)	66,7
Розмір контрольної групи	48
Різниця часток (%)	20,5
Стандартна помилка	8,37
Нижня межа 95 % ДІ	4,1
Верхня межа 95 % ДІ	36,9

- 20 Таким чином, у зв'язку з тим, що нижня межа 95 % довірчого інтервалу для різниці часткою більше межі зони ефективності, що перевищує (0 %), то можна зробити висновок, що комплексна терапія із застосуванням фармацевтичної композиції за технічним рішенням перевищує по ефективності базову терапію.

- 25 Підсумовуючи дані доклінічного та клінічного досліджень можна зробити висновок, що фармацевтична композиція за корисною моделлю на основі 2 діючих речовин L-аргініну та L-карнітину, підвищує ефективність комплексної терапії ішемічної хвороби серця, вдосконалює профілактику та лікування наслідків ІХС, поліпшує якість життя хворих за рахунок зниження частоти нападів стенокардії та поліпшення показників виживаності.

Однією з переважних форм втілення корисної моделі є фармацевтична композиція з наступним вмістом компонентів, мг/мл розчину:

аргініну гідрохлорид

42

левокарнітин 20
 вода для ін'єкцій до 1 мл.
 Нижче наведені приклади конкретної реалізації корисної моделі.
 Приклад
 Спосіб отримання розчину.

- 5 Реактор з нержавіючої сталі наповнюють на дві третини водою для ін'єкцій, після чого насичують азотом до залишкової кількості кисню не більше 300 ppm. Після в реактор завантажують розраховану кількість аргініну гідрохлориду і перемішують протягом необхідного часу до отримання прозорого розчину. Потім в реактор завантажують розраховану кількість левокарнітину і перемішують протягом необхідного часу до отримання прозорого розчину.
- 10 Отриманий розчин насичують азотом до залишкової кількості кисню не більше 300 ppm. Отриманий розчин фільтрують через два послідовних мембранних фільтри з рейтингом останнього фільтра не менше 0,45 мкм. Після фільтрації розчин розливають в скляні або полімерні контейнери (пляшки). Закупорені контейнери (пляшки) стерилізують при температурі (101-124)°C не менше 15 хвилин.

З представлених досліджень є очевидним, що:

- 15 1) Фармацевтична композиція за заявленою корисною моделлю чинить достовірно більшу кардіопротекторну дію при ІМ і за ступенем активності випереджає засоби порівняння в дослідженні стану пацієнтів.
- 2) Фармацевтична композиція за заявленим корисною моделлю чинить більший протиішемічний ефект.
- 20 3) Фармацевтична композиція за заявленим корисною моделлю чинить більший антиоксидантний ефект.

Таким чином, вищенаведене переконливо свідчить про те, що композиція за заявленою корисною моделлю є високоефективною і перспективною для впровадження в медичну практику як засобу для попередження, лікування ішемічної хвороби серця та її наслідків.

- 25 Наведені приклади здійснення корисної моделі лише ілюструють її і ніяк не обмежують.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 30 1. Фармацевтична композиція, яка містить аргініну гідрохлорид та воду для ін'єкцій, яка **відрізняється** тим, що додатково містить левокарнітин у наступному співвідношенні компонентів, мг/мл:

аргініну гідрохлорид	10-100
левокарнітин	5-50
вода для ін'єкцій	до 1 мл.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить левокарнітин у наступному співвідношенні компонентів, мг/мл:

аргініну гідрохлорид	42
левокарнітин	20
вода для ін'єкцій	до 1 мл.

- 35 3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що використовується для лікування ішемічної хвороби серця.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що до ішемічної хвороби серця відносять стенокардію (стенокардію напруги, спонтанну стенокардію), інфаркт міокарда (великоосередковий, дрібноосередковий), постінфарктний кардіосклероз, порушення серцевого ритму, серцеву недостатність.

40