



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102844** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 36/00
A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 04270	(72) Винахідник(и): Гуменчук Євген Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.04.2015	(73) Власник(и): Гуменчук Євген Олександрович, вул. Соборна, 15, кв. 1, м. Вінниця, 21050 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2015	(74) Представник: Радомський Володимир Сергорович, реєстр. №182
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2015, Бюл.№ 22	

(54) ТАБЛЕТКА, ЩО МІСТИТЬ ТЕТРАГІДРАТ DL-ГІДРОАСПАРАГІНАТУ МАГНІЮ, НАПІВГІДРАТ DL-АСПАРАГІНАТУ КАЛІЮ ТА СУХИЙ ЕКСТРАКТ ГЛОДУ КРИВАВО-ЧЕРВОНОГО

(57) Реферат:

Таблетка, покрита оболонкою, містить як активні компоненти: - DL-гідроаспарагінат магнію · 4 H₂O в кількості від 100,0 до 230,0 мг; - DL-аспарагінат калію · 0,5 H₂O в кількості від 100,0 до 230,0 мг; - сухий екстракт глоду криваво-червоного в кількості від 20,0 до 100 мг, а також фармакологічно прийнятні допоміжні речовини.

UA 102844 U

Корисна модель належить до області фармакології, а саме до таблетки з оболонкою, що містить як активні компоненти тетрагідрат DL-гідроаспарагіну магнію, напівгідрат DL-аспарагіну калію та сухий екстракт глоду криваво-червоного.

З давніх часів відомі лікувальні властивості глоду (*Crataegusoxycantha*), що згадуються в книзі "Materiamedica", написаній в 1 столітті нашої ери грецьким ученим Діоскоридом. Найбільшою популярністю користується глід криваво-червоний, застосовуваний у лікуванні ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), атеросклерозу, вегето-судинної дистонії, клімактеричного неврозу, мігрені, тиреотоксикозу та ін. [Чекман І.С., 2000; Галенко-Ярошевський П.А., 2002]. Це обумовлено тим, що біологічно активні речовини глоду: флавоноїди (до 2 %) вітексин-2"-рамнозид, ацетилвітексин-2" - рамнозид, гіперозид, вітексин, рутин; проціанідини - похідні конденсації катехинів і/або епікатехинів з різним ступенем полімеризації, олігомерні проціанідини (до 3 %), тритерпенові сапоніни, олеанова та урсолова кислоти; фенолові кислоти, хлорогенова та кофейнова кислоти; аміни - холін; ксантини; мінерали (переважно солі калію) знижують артеріальний тиск, поліпшують коронарний і мозковий кровообіг, поліпшують функціональний стан міокарда, нормалізують сон [Ammon H.P.T., 1994; Rehwald A., 1994; Steinegger E., 1992].

У фітофармакології використовуються різні екстракти глоду; перевага віддається екстрактам з листів, квіток і незрілих плодів.

На різних моделях *in vivo* при внутрішньовенному та пероральному введенні екстрактів глоду були підтверджені посилення коронарного кровотоку; підвищення скоротності міокарда (позитивна інотропна дія); антиаритмічна дія досліджуваного екстракту, а також помірний гіпотензивний ефект екстракту глоду.

Огляд клінічних досліджень фармакодинамічних властивостей глоду [Ammon H.P.T., 1994], включаючи екстракти листів, квітів і плодів, підтверджує, що при використанні екстрактів глоду, флавоноїдів і проціанідинів, як *in vitro*, так і *in vivo* спостерігається посилення скоротності міокарда (позитивний інотропний ефект). Даний ефект, імовірно, виникає в основному завдяки проціанідинам. У ряді *in vitro* і *in vivo* моделей, після введення екстрактів глоду, флавоноїдів і проціанідинів, було продемонстровано зростання коронарного кровотоку. Цей ефект також відтворюється після перорального введення. Олігомерні проціанідини, як передбачається, мають найбільш виражений вплив. Деякі різновиди екстрактів глоду, флавоноїдів і проціанідинів, в *in vitro* і *in vivo* моделях, проявляють також антиаритмічний ефект. Водні та спиртові екстракти глоду мають незначний гіпотензивний ефект після внутрішньовенного або перорального застосування [8].

Як показано в WHO Monograph (1998) і Zapfe (2001), у плацебо-контрольованих дослідженнях продемонстрована ефективність екстрактів квітів і листів глоду в лікуванні серцевої недостатності II класу по NYHA, а при більш високих дозуваннях, навіть III класу [WHO monograph, Draft 2:Folium, cumFloreCrataegi. October 28U1998; Zapfejun. G, 2001].

Препарати рослини не токсичні, не мають кумулятивних властивостей та не викликають побічних явищ. Як допоміжну терапію їх використовують при різних захворюваннях серцевого м'язу (зокрема при коронарних порушеннях, що супроводжуються симптомами стенокардії); при гіпертонічній хворобі, особливо при її склеротичній і вегетативно-нервовій формах; при артеріосклерозі, нервово-психічному порушенні, запамороченні, при гострому суглобному ревматизмі. Слід зазначити, що спрямованість терапевтичної дії препаратів глоду залежить від дозування. Якщо малі дози впливають на серцевий м'яз, то більші дози є спазмолітичним і седативним засобом. Препарати глоду зменшують збудливість нервової системи та усувають хворобливі симптоми, характерні в клімактеричний період. Інші показання до застосування препаратів глоду в монотерапії - це функціональні розлади серцево-судинної діяльності, нейроциркуляторна дистонія, кардіалгія. У складі комплексної терапії препарати на основі глоду можуть бути використані при астеноневротичних станах, при пароксизмальній тахікардії, миготливій аритмії та інших порушеннях серцевого ритму. При вживанні глоду сон стає глибоким, спокійним та тривалим, після пробудження не настає стан психічної пригніченості.

Іони калію та магнію як важливі внутрішньоклітинні катіони задіяні в роботу цілого ряду ферментів, у процес зв'язування макромолекул із субцелюлярними елементами та у механізм м'язового скорочення на молекулярному рівні. Співвідношення поза- і внутрішньоклітинної концентрації іонів калію, кальцію, натрію та магнію істотно впливає на скорочувальну здатність міокарда (Косарев В.В., Бабанов С.А., 2012).

Калій є основним внутрішньоклітинним катіоном тканин різних органів. Із загальної кількості калію в організмі (≈ 3500 ммоль) 90 % секвестровано в клітинах. У нормі його вміст у клітині становить 150-160 ммоль/л, а в плазмі крові - 3,5-5,5 ммоль/л. Така компартменталізація обумовлена активним транспортом через клітинну мембрану за допомогою натрієво-калієвого

насоса, що підтримує внутрішньоклітинні катіони в співвідношенні 1:10. Іони калію (K^+) беруть участь у формуванні клітинних потенціалів дії (фази деполяризації та реполяризації), передачі нервових імпульсів, скороченні кардіоміоцитів, скелетних і гладких м'язових волокон, регулюють і підтримують функції сечовидільної системи. Добова потреба дорослої людини в калії становить 40-100 ммоль/л (Шилов А.М., 2012).

Дані експериментальних і епідеміологічних досліджень свідчать про зниження ризику розвитку мозкового інсульту при високому рівні калію в організмі. Калій сприяє зниженню адгезії макрофагів до судинної стінки, що є важливим чинником у розвитку артеріальних ушкоджень, ендотеліального оксидативного стресу та синтезу судинних ейкозаноїдів (Ishimitsu T. et al., 1996).

Результати 12-літнього проспективного дослідження ($n=859$) продемонстрували, що відносний ризик інсульт-асоційованої смертності значно знижувався при підвищеному споживанні калію. У дійсності мультифакторіальний аналіз показав, що підвищення щоденного споживання калію на 10 ммоль асоційовано зі зниженням відносного ризику смертності від мозкового інсульту на 40 %. Виявлений переконливий протекторний ефект калію не залежав від варіабельності раціону харчування, зокрема його калорійності, вмісту жирів, білків і клітковини, кількості споживаного магнію та кальцію, а також алкоголю. Відзначено, що встановлений ефект калію перевершив передбачувані результати, обумовлені лише антигіпертензивним впливом (Khaw K.T., Barrett-Connor E., 1987).

Підвищення споживання калію супроводжується антигіпертензивним ефектом, опосередкованим такими механізмами, як підвищення натрійурезу, підвищення барорефлекторної чутливості, пряма судинорозширювальна дія, а також зниження кардіоваскулярної реактивності до норадреналіну та ангіотензину II (Barri Y.M., Wingo C.S., 1997).

Дослідження DASH ($n=459$) продемонструвало зниження АТ в осіб з помірним АТ на 11,4/5,1 мм рт. ст. при збільшенні споживання калію з їжею (Sacks F. et al., 2001).

Аритмогенний потенціал дигоксину значно зростає у хворих на СН на фоні гіпокаліємії.

На думку деяких дослідників, всім хворим застійною серцевою недостатністю (СН) варто призначати препарати калію, калійзберігаючі діуретики або блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Це найбільш розумний і зважений підхід до клінічного менеджменту хворих на СН, виходячи з оцінки ризику потенційних наслідків гіпокаліємії в даній групі пацієнтів (Leier C.V. et al., 1994).

По питомій вазі в хімічному складі організму людини магній посідає четверте місце після натрію, калію та кальцію, його загальний вміст досягає 25 г, причому практично весь магній є внутрішньоклітинним катіоном. Магній служить кофактором для більш ніж трьохсот ферментів, що регулюють різні функції організму. Магній відіграє провідну роль в енергетичному, пластичному та електrolітному обміні, виступає як регулятор клітинного росту, необхідний на всіх етапах синтезу білкових молекул. Зокрема, від наявності достатньої кількості магнію в організмі залежать нормальне функціонування рибосом і зв'язування з ними інформаційної РНК - ключового механізму біосинтезу білка. Крім цього магній бере участь в обміні фосфору, синтезі АТФ, регуляції гліколізу, побудові кісткової тканини й т. і.

Майже всі ферментні процеси, у яких фосфор використовується як джерело енергії, мають потребу в магнії для активації ензимів, наприклад аденозинтрифосфатази (Атфази). АТФ, що є хімічним джерелом енергії, може вступати в процес утворення енергії тільки у формі магнієвої солі. Такі біохімічні реакції, як синтез ДНК і білків, гліколіз, окислювальне фосфорилування неможливі без участі магнію, оскільки він є компонентом гуанозинтрифосфатази, кофактором Na^+/K^+ -Атфази, аденілатциклази, фосфофруктокінази.

Цей мікроелемент виступає молекулярним стабілізатором РНК, ДНК, рибосом. Завдяки змінам внутрішньоклітинної концентрації магнію здійснюється клітинна біоенергетика, наприклад мітохондріальне дихання. Будучи природним антагоністом кальцію, магній бере участь у процесах мембранного транспорту, сприяє гальмуванню скорочувальної активності гладких і поперечносмугастих м'язів за рахунок розслаблення окремих клітин (міоцитів) шляхом блокади кальційзалежної взаємодії скорочувальних білків.

За межами клітин іони магнію здатні блокувати нейросинаптичну передачу, перешкоджаючи звільненню ацетилхоліну, а також порушувати продукцію клітинами мозкового шару надниркових залоз катехоламінів, моделюючи тим самим їхню фізіологічну реакцію на стресовий вплив. Саме тому магній, гальмуючи розвиток процесів порушення в центральній нервовій системі та знижуючи чутливість організму до зовнішніх подразників, виконує функцію природного антистресового фактора.

Магній - найважливіший кофактор засвоєння калію та підтримки його оптимальних внутрішньоклітинних концентрацій. У дослідженнях з використанням клітинних моделей підтверджена ключова роль даного катіона в підтримці рівня внутрішньоклітинного калію та мультифакторний механізм регуляції даного процесу (Whang R. et al., 1992). Продемонстровано, що комбінований дефіцит калію та магнію сприяє формуванню рефрактерному калієвому дефіциту - стану, при якому заходи, спрямовані на заповнення втрат калію, є неефективними на фоні недиагностованого дефіциту магнію.

Дефіцит магнію часто виявляють у поєднанні з дефіцитом калію. Так, застосування петельних діуретиків (зокрема фуросеміду) сприяє істотним втратам плазмового та внутрішньоклітинного магнію. Застосування дигоксину сприяє прискоренню екскреції магнію шляхом зниження його реабсорбції в каналцях нирок. Роль магнію в підтримці внутрішньоклітинних концентрацій калію особливо важлива в кардіоміоцитах, оскільки магній забезпечує їх десенситизацію до кальцій-індукованого аритмогенного впливу серцевих глікозидів (Cohn J.N. et al., 2000).

Описані взаємовідносини магнію та калію, а також досить висока частота та виразність комбінованого дефіциту даних макроелементів у пацієнтів обґрунтовують доцільність застосування комбінованих препаратів K^+ і Mg^{2+} у терапії цілого ряду станів, що асоціюються з високим ризиком розвитку гіпокаліємії. При одночасній корекції рівня цих електролітів спостерігається адитивний ефект (Агєєв Ф.Т. і співавт., 2012).

Відома безліч форм лікарських препаратів, що дозволяють одночасно усувати дефіцит калію та магнію. Використовуються К-Mg-нікотинат, К-Mg-цитрат, К-Mg-глутамат і інші, однак найбільш виражену клінічну ефективність продемонструвало поєднання калію та магнію з аспарагіноюв кислотою (Стукс І.Ю., 1996).

Аспарагінова кислота має виражену здатність підвищувати проникність клітинних мембран для іонів магнію та калію. Аспарагінова кислота як ендогенна речовина є переносником іонів калію та магнію та має виражений афінитет до клітин, її солі піддаються дисоціації лише в незначному ступені. Внаслідок цього іони проникають у внутрішньоклітинний простір у вигляді комплексних сполук.

Комбіноване застосування аспарагінової кислоти з калієм і магнієм запропонував в 30-і роках ХХ століття канадський ендокринолог Ганс Сельє (Hans Selye) для профілактики та лікування ішемічних, гіпоксичних і некротичних процесів в організмі людини. Зокрема, ним відзначена ефективність такої терапії при гострому інфаркті міокарда. В 50-і роки ХХ століття з'явилися клінічні роботи французького вченого Генрі Лаборита (Henri Laborit), що підтверджують високу ефективність застосування К-Mg солі аспарагінової кислоти (аспарагінат К-Mg) при гострому інфаркті міокарда, гіпоксії, ішемії, оксидативному стресі, а також станах, що супроводжуються накопиченням в організмі аміаку (Стукс І.Ю., 1996). Встановлено, що аспарагінова кислота, включаючись у цикл Кребса, нормалізує порушені співвідношення трикарбонових кислот, бере активну участь у синтезі АТФ, сприяє надходженню іонів K^+ і Mg^{2+} усередину клітини та відновлює адекватну роботу іонних насосів в умовах гіпоксії. Шляхом зниження вмісту аміаку, аспарагінат нормалізує процеси порушення та гальмування в нервових клітинах, стимулює імунну систему. Аспарагінова кислота сприяє перетворенню вуглеводів у глюкозу, що важливо для нутритивної підтримки білково-енергетичного гомеостазу при фізичних навантаженнях. Солі аспарагінової кислоти мають адаптогенний ефект, підвищуючи витривалість і опірність організму до різних стресових впливів (Агєєв Ф.Т. і співавт., 2012).

Як ми вже відзначали вище, лікарські препарати, що містять калій і магній, широко використовуються в медицині. Зокрема, вони присутні у вигляді аспарагінатів у препараті "Аспаркам" (таблетки):

1 табл. "Аспаркам" містить:

- калію аспарагінату тетрагідрату - 175 мг;
- магнію аспарагінату 1/2-гідрату - 175 мг.

Добові дозування обох речовин (у вигляді, що є присутнім у препараті "Аспаркам") становлять до 700 мг, прийняті при від 3 до 4 прийомів.

Зазначені препарати використовуються як додаткова терапія при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, у постінфарктний період), порушеннях ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), додаткова терапія при лікуванні препаратами наперстянки і як доповнення для збільшення кількості магнію та калію, що надходять із їжею.

Оскільки препарати, що містять у своєму складі екстракт глоду, можуть застосовуватися при схожих станах і захворюваннях серця, доцільно об'єднати в одному лікарському препараті солі калію, магнію, аспарагінової кислоти та екстракт глоду криваво-червоного.

Крім зручності застосування, подібний комбінований препарат також може проявляти більш високу ефективність, у порівнянні з терапією окремими активними компонентами.

Таким чином, пропонується лікарський препарат у формі таблетки, покритої оболонкою, що містить як активні компоненти:

- 5 - DL-гідроаспарагінат магнію · 4 H₂O в кількості від 100,0 до 230,0 мг;
 - DL-аспарагінат калію 0,5 H₂O в кількості від 100,0 до 230,0 мг;
 - сухий екстракт глоду криваво-червоного в кількості від 20,0 до 100 мг.

10 Як допоміжні речовини можуть бути використані: крохмаль картопляний, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, лактоза, колоїдний безводний діоксид кремнію, стеарат магнію, тальк, полівінілпіролідон, діоксид титану, оксид заліза, поліетиленгліколь (макрогол), гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза.

Очевидно, що заявлені таблетки можуть бути легко одержані спеціалістом у даній області за допомогою загальновідомих способів на звичайному для таких цілей обладнанні.

15 При дозуванні до 3 таблеток на добу добові дози активних речовин не перевищують добові дози, дозволені для кожної із зазначених активних речовин.

Препарат може бути використаний як допоміжна терапія хронічних захворювань серцево-судинної системи.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 20 1. Таблетка, покрита оболонкою, що містить як активні компоненти:
 - DL-гідроаспарагінат магнію · 4 H₂O в кількості від 100,0 до 230,0 мг;
 - DL-аспарагінат калію · 0,5 H₂O в кількості від 100,0 до 230,0 мг;
 - сухий екстракт глоду криваво-червоного в кількості від 20,0 до 100 мг, а також фармакологічно
 25 прийнятні допоміжні речовини.
 2. Таблетка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що призначена для допоміжної терапії хронічних захворювань серцево-судинної системи.
 3. Таблетка за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що допоміжні речовини вибирають із групи, що
 30 включає крохмаль картопляний, крохмаль кукурудзяний, целюлозу мікрокристалічну, лактозу, колоїдний безводний діоксид кремнію, стеарат магнію, тальк, полівінілпіролідон, діоксид титану, оксид заліза, поліетиленгліколь (макрогол), гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601