



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114396** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/4425 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2013 08160**
(22) Дата подання заявки: **27.06.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.06.2017**
(41) Публікація відомостей про заявку: **12.01.2015, Бюл.№ 1**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.06.2017, Бюл.№ 11**
(72) Винахідник(и):
Козловський Вадим Олексійович (UA),
Толчесв Юрій Захарович (UA)
(73) Власник(и):
Козловський Вадим Олексійович,
вул. Гната Юри, 1, кв. 164, м. Київ,
03148 (UA),
Толчесв Юрій Захарович,
вул. Маяковського, 6-а, кв. 21, м.
Зугрес, м. Харцизьк, Донецька обл.,
86783 (UA)
(74) Представник:
Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр.
№88

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Cotorruelo J.G., Llamazares C., Flórez J. Minoxidil in Severe and Moderately Severe Hypertension, in Association with Methyldopa and Chlortalidone / J.G. Cotorruelo, .C Llamazares, J. Flórez // Angiology. – 1982, Nov. - 33(11). – P.710-719
Minoxidil (Minoxidil) - Indications and Dosage [Інтернет-публікація],
URL:<http://web.archive.org/web/20130331061728/http://www.druglib.com/druginfo/minoxidil/indications_dosage/>
(збережено WayBack Machine 31.03.2013, знайдено 27.03.2017)
Марцевич С.Ю. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений с помощью лекарственных препаратов: данные доказательной медицины и рекомендации практическим врачам / С.Ю. Марцевич // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2008. - №4. – С.76-79
Лупанов В.П.Применение никорандила – активатора калиевых каналов – в лечении больных с ишемической болезнью сердца / В.П.Лупанов // Справочник поликлинического врача. - № 9. – 2011. - С.40-44
UA 79302 U, 25.03.2013
UA 19664 U, 12.10.2006
Комбинированные препараты. Справочник кардиолога по клинической фармакологии [Інтернет-публікація], URL:<
http://web.archive.org/web/20110415000000*/http://cardiofarm.ru/index.php/gipotenz_lec_sredstva/combi_prepar/> (збережено WayBack Machine 15.04.2011, знайдено 27.03.2017)
WO 9526725 A1, 12.10.1995
RU 2207128 C2, 27.06.2003

UA 114396 C2

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З АНТИШЕМІЧНОЮ ТА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Винахід належить до фармацевтики та медицини, і стосується фармацевтичних композицій з антиішемічною та антигіпертензивною дією, що містять як перший компонент нікорандил або його фармацевтично прийнятну сіль, або комплекс включення нікорандилу з фармацевтично прийнятним носієм, та містить як другий компонент індапамід або його фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід належить до медицини, зокрема, до складу фармацевтичних композицій на основі похідних сульфонамідів та нікотинамідів. Найбільш поширеного застосування він матиме при лікуванні ішемічної хвороби серця (далі ІХС), особливо коли остання протікає на тлі серцевої недостатності та гіпертонічної хвороби серця.

В даний час артеріальна гіпертензія (АГ) є не тільки з одним з найбільш поширених захворювань, але й одним з основних факторів, що підвищують інвалідизацію та смертність населення. Це відбувається найчастіше за рахунок таких ускладнень, як інфаркт міокарду та інсульт головного мозку. В Україні поширеність АГ і частота розвитку ускладнень дуже великі. Наша країна займає одне з перших місць по смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС). Однією з основних причин АГ є порушення функціональних властивостей ендотелію судинної сітки.

Ендотелій по праву називають найбільшою ендокринною залозою організму. Це тонка напівпроникна мембрана, що вистилає зсередини серця і судини, безперервно виробляє величезну кількість найважливіших біологічно активних речовин, тому в даний час комплекс клітин ендотелію розглядають як гігантський паракринний орган, розподілений по всій поверхні людського тіла.

Серед функцій ендотелію виділяють синтез медіаторів, таких як вазоконстриктори та проагреганти (ендотелій І, ангіотензин ІІ, серотонін, простагландин F_{2a} , тромбоксан A_2) і вазодилататори (ендотеліальний фактор гіперполяризації, простагландин E_2 та оксид азота), гепарин, активатори плазмогенезу. Дисбаланс між вазодилататорами та вазоконстрикторами з перевагою останніх і прийнято називати ендотеліальною дисфункцією. Основним вазодилатуючим агентом є молекула оксиду азоту (NO). У нормально функціонуючому ендотелії низькі рівні NO постійно вивільняються для підтримки кровоносних судин в стані дилатації. Таким чином, під ендотеліальною дисфункцією розуміють порушення синтезу оксиду азоту (NO).

Результати експериментальних та клінічних досліджень останніх років підтвердили концепцію про важливість причинно-наслідкового взаємозв'язку між ендотеліальною дисфункцією і прогресуванням і/або розвитком артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, хронічної серцевої недостатності та їх ускладнень.

Корекція ендотеліальної дисфункції при серцево-судинній патології сьогодні є одним із найбільш перспективних напрямків, що визначають вірогідність розвитку судинних ускладнень та сприяють поліпшенню прогнозу в цілому.

Пошук ефективних засобів корекції порушеної ендотеліальної функції у хворих з ІХС залишається одним із важливих напрямків сучасної кардіології. У зв'язку з цим інтерес до вивчення фізіологічного феномену, названого "прекондиціонуванням", з боку як експериментальної, так і практичної медицини величезний. Свідченням цьому є численні публікації (Simon R.P., 2003; Ostadova I., 2002; Perez-Pizon MA, 2007), у тому числі у провідних світових наукових виданнях (Becker K., 2009). Виявлено, що стійкість тканин до ішемії може підвищуватися в результаті preconditionування, викликаного короткими епізодами - реперфузії. Показано, що ішемічне preconditionування є загально біологічним механізмом і реалізується за рахунок активації АТФ-залежних калієвих каналів у відповідь на виділення аденозину, брадикініну, опіюїдів та ін.

Для зменшення симптомів ІХС використовують препарати, здатні зменшити явища, які відбуваються в серці при зменшенні надходження крові по коронарним судинам. Ці препарати виділяють в групу антиішемічних препаратів. До них відносять бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, нітропрепарати та інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (ІАПФ).

До бета-блокаторів належать пропранолол, метопролол, бісопролол, небіволол, карведілол, атенолол, піндолол та ін. До блокаторів кальцієвих каналів належать верапаміл, дилтиазем, ніфедипін, амлодипін, лацидипін та ін. До нітропрепаратів-нітрогліцерин, ізосорбіту-динітрат, ізосорбіту-мононітрат, ериніт та нітроподібні препарати - молсидомін, нікорандил. До інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (ІАПФ) належать каптоприл, еналаприл, рамиприл, спираприл, зозеноприл та ін.

Всі зазначені вище представники антиішемічних засобів мають один спільний недолік - ефективність кожного окремого засобу або ж їх комбінація один з одним не перевищує 20 %-40 % (ор cit В.І. Метелица. Справочник по клинической фармакологии сердечнососудистых средств. 2-е издание. Издательство БИНОМ. 2002. с. 184-271.), що, безумовно, є недостатнім. Крім того, всі засоби самі по собі і у сполученні один з одним здатні спричиняти побічні дії, які можуть значно обмежувати їхнє застосування. Так, бета-блокатори часто викликають сповільнення серцевих скорочень (брадикардію, аж до розвитку блокад серця різного ступеню виразності), гіпотонію (надмірне зниження артеріального тиску, аж до колапсу), порушення з

боку діяльності центральної нервової системи (сонливість, запаморочення, пітливість, слабкість і швидко стомлюваність, обмежуючи можливості керування механізмами), що обмежує їх використання у пацієнтів, які страждають на синдром слабкості синусового вузла чи гіпотонічну хворобу. Вони також викликають зміни з боку інших органів і систем - з боку бронхо-легеневого апарату - утруднений подих, аж до бронхоспазму і нападу бронхіальної астми; з боку шлунково-кишкового тракту - запори, гепатити; з боку шкіри - дерматити і шкірні висипання; з боку ендокринної системи - коливання рівня цукру в крові. Ще, що також важливо, бета-блокатори здатні викликати проблеми з ерекцією у чоловіків, тому їх не рекомендують застосовувати у пацієнтів чоловічої статі молодого віку. Усе вищесказане істотно обмежує їхнє застосування для ефективного і безпечного контролю протікання ІХС.

Подібні побічні ефекти відзначені і для блокаторів кальцієвих каналів (особливо для верапамілу і дилтиазему) і ІАПФ. Крім того, ІАПФ здатні в 10 %-20 % випадків викликати кашель, що вимагає або їхнього скасування, або зниження дозування, що не може негативно не позначитись на перебігу хвороби.

Нітрати і нітроподібні препарати на сьогодні залишаються найефективнішими засобами для зменшення виразності симптомів захворювання, але і вони не позбавлені побічних ефектів, з яких найбільш частими є головний біль (виникає майже в 20 %-50 % пацієнтів) і гіпотонія. Варто зазначити, що до подібних препаратів швидко розвивається толерантність, що вимагає їх скасування для відновлення до них чутливості. Окрім того, нітрати, хоч і зменшують прояви ІХС, але не впливають на перебіг захворювання та розвиток його ускладнень. Це було доведено в багатьох дослідженнях, наприклад дослідження VheFT-II (1991) та SMILE (1995).

Останні дослідження встановили, що сама ішемія стимулює розвиток адаптивних процесів в серці. У механізми розвитку захисного ефекту ішемії (прекондиціонування) залучено безліч різних факторів, серед яких значення має модулюючий вплив системи, яка генерує NO. Є численні дані, що в розвитку preconditioning основну роль відіграють так звані АТФ-чутливі калієві канали, а їх стимуляція фармакологічними засобами сприяє розвитку адаптаційних змін, характерних для preconditioning, зокрема підвищення в зоні ішемії продукції АТФ (op cit.: Lebuffe G., Schumacker P.T., Shao Z.H., Anderson T.J., Wase H., Vanden Hoek T.L. ROS and NO trigger early preconditioning: relationship to mitochondrial KATP channel. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2003 Jan;284(1):H299:308., Light P.E., Kanji H.D., Fox J.E., French R.J. Distinct myoprotective roles of cardiac sarcolemmal and mitochondrial KATP channels during metabolic inhibition and recovery. FASEB J. 2001 Dec; 15(14):258:694).

Сьогодні на ринку існує декілька препаратів, для яких доведено, що вони є активаторами калієвих каналів, залежних від АТФ, та застосовуються в клінічній практиці. Серед них пінацидил, діазоксид, нікорандил. Але на жаль, пінацидил та діазоксид в терапевтичних дозах, достатніх для розвитку preconditioning, володіють значними побічними ефектами у вигляді неконтрольованої системної гіпотонії, яка виникає внаслідок розширення судин. Тому їх застосування з даною метою обмежене (op cit.: Kim M.Y., Kim M.J., Yoon I.S., Ahn J.H., Lee S.H., Baik E.J., Moon C.H., Jung Y.S. Diazoxide acts more as a PKC epsilon activator, and indirectly activates the mitochondrial K(ATP) channel conferring cardioprotection against hypoxic injury. Br. J. Pharmacol. 2006, Dec;149(8):105:970).

Існує композиційний вазодилаторний препарат для лікування ішемічної хвороби серця (див. патент України №35412, МПК⁸: A61K31/191, публ. 2008.05.29). Цей препарат викликає ефект preconditioning за рахунок стимуляції АТФ-чутливих калієвих каналів координаційною сполукою АТФ та коронародилаторний ефект, за рахунок дії молсидоміну. Але в той же час, маючи певну антиішемічну дію, цей препарат не може бути застосованим для лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом, оскільки застосування препаратів АТФ у таких пацієнтів протипоказане, а також у пацієнтів з бронхіальною астмою а хронічними обструктивними захворюваннями легень, оскільки стимулюючи аденозинові рецептори бронхів може викликати бронхоспазм, аж до нападу ядухи.

Так відомий в Україні під торговою маркою "Адвокард" комбінований препарат на основі координаційної сполуки АТФ, що відноситься до групи активаторів калієвих каналів, який додатково містить нітроподібний засіб молсидомін. Даний препарат призначений для довгострокового лікування ІХС. Але й Адвокард не в змозі в достатній мірі вирішити проблему ІХС, особливо у пацієнтів з гіпертонією, оскільки практично не впливає на артеріальний тиск, що потребує додаткового призначення інших медикаментозних засобів.

Відомий препарат під торговою маркою "Коронель" (міжнародна непатентована назва - нікорандил) "Справочник лекарств РЛС" http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42653.htm являється більш безпечним при застосуванні, а також може покращувати деякі показники організму людини, враженої ІХС. Але й він не в повній мірі сприяє покращенню стану пацієнтів, що було

доведено в рамках великого (більше 5000 пацієнтів) дослідження IONA (2002), внаслідок того, що достатні терапевтичні дози (40 мг), які сприяють розвитку прекондиціонуванню, багато пацієнтів вимушені були зменшувати до 20 мг із-за розвитку головного болю {ор cit: "The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial" The Lancet 2002;359(9314): 1269:1275). Можливо припустити, що такої дози недостатньо для розвитку феномену прекондиціонування в повній мірі. Тому, постійно ведуться спроби посилити ефективність активаторів калієвих каналів.

За прототип винаходу прийнятий препарат кардіопротекторної дії (патент України №7930211, МПК А61К 9/20, А61К 31/21, публ.25.04.2013.), що складається з двох відомих препаратів (нікорандил та триметазидин), які забезпечують синергетичний ефект: посилення захисного ефекту ішемічного прекондиціонування нікорандилом, одночасно посилення специфічної ефективності триметазидину при зниженні разової дози на прийом, триметазидин зменшує частоту нападів стенокардії і дозволяє підвищити працездатність хворих на ІХС. Але цей ефект досягається лише при тривалому прийомі препарату і не завжди проявляється на тлі хронічної серцевої недостатності.

В основу винаходу поставлена задача створення фармацевтичної композиції з антиішемічною та антигіпертензивною дією з вираженою профілактичною і лікувальною дією шляхом удосконалення його якісного та кількісного складу, зокрема, введенням до композиції оптимальної кількості похідних сульфонамідів, які мають індольне кільце, наприклад індапамід, та активатора калієвих каналів - нікорандилу, в результаті чого забезпечується, з одного боку, нормалізація біохімічних процесів за рахунок індапаміду - судинний механізм дії, що обумовлений зниженням скорочуваності гладких м'язів у зв'язку з впливом на трансмембральний іонний обмін (зокрема, зниженням внутрішньоклітинного транспорту кальцію) та стимуляцією синтезу простагландину E_2 який має судиннорозширюючу і гіпотензивну дію, а з іншого - активація процесів прекондиціонування та захисту міокарду при дії нікорандилу, при зниженні ефективної дози обраного препарату в порівнянні з його традиційною терапевтичною дозою при монотерапії. Тим самим знижується ризик ускладнень при лікуванні серцево-судинних захворювань.

Поставлена задача вирішується тим, що фармацевтична композиція з анти ішемічною та антигіпертензивною дією, що містить похідну сульфонамідів - індапамід або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості від 1 мг до 10 мг та нікорандил або його фармацевтично прийнятну сіль або комплексу включення нікорандилу з фармацевтично прийнятним носієм в кількості від 10 мг до 100 мг речовини.

Згідно з винаходом до заявленої фармацевтичної композиції додатково введено індапамід. Індапамід є сульфамідним похідним, що містить індольне кільце. За фармакологічними властивостями він близький до тіазидних діуретиків і призначається для лікування артеріальної гіпертензії (АГ). Цей препарат має подвійну дію, з одного боку він забезпечує деяке збільшення натрійурезу, як і інші препарати цієї групи, при цьому усуває надлишковий вміст натрію в судинній стінці. Проте більшою мірою він діє як периферичний вазодилататор, відрізняючись при цьому від усіх інших тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Цей вазодилатуючий ефект пов'язаний з регуляцією входу кальцію в гладком'язові клітини судин, а також з посиленням синтезу простагландину E_2 , який виробляють нирки та простаглініну, що виробляється ендотеліальними клітинами судин.

Вибір індапаміду в якості додаткового діючого компонента заявленого препарату обумовлений його здатністю у новій сукупності компонентів підсилювати гіпотензивну дію нікорандилу та зменшувати Ca^{2+} - індуковане враження клітин, яке завжди відбувається при ішемії.

Нікорандил складається з нітратної групи і залишку амідів нікотинової кислоти, тому має властивості органічних нітратів і активаторів калієвих каналів і збалансовано знижує перед- і постнавантаження на міокард. Наявність активної нітратної групи та залишку амідів нікотинової кислоти визначає два механізми його спазмолітичного ефекту на підставі об'єднання властивостей органічних нітратів і модуляторів калієвих каналів. Перший механізм обумовлений активацією аденилатциклази, що призводить до внутрішньоклітинного накопичення гуанідилмонофосфату та як наслідок - до збільшення продукції ендотеліязалежного фактора релаксації, другий пов'язаний з відкриттям калієвих каналів, посиленням провідності іонів калію, що призводить до гіперполяризації мембран і відповідно, до розслаблення гладких м'язів судин. Наслідками цього є периферична вазодилатація, коронаророзширююча дія, зниження артеріального тиску.

Нікорандил є активатором АТФ-залежних калієвих каналів, має виражений антиангінальний та вазодилатативний ефект (нітратоподібна венодилатуюча дія), що дозволяє застосовувати

його в клініці для корекції порушень ішемізованого міокарду. Препарат надає кардіопротективну дію за типом ішемічного preconditionування. Він знижує тромбоутворення в коронарних судинах, відкриває АТФ-залежні калієві канали, повністю відтворюючи захисний ефект ішемічного preconditionування, готує серце до ішемії: сприяє енергозбереженню серцевого м'яза, запобігає незворотнім клітинним змінам у ньому.

Поєднання антиішемічних препаратів у запропонованих даним винаходом співвідношеннях спричиняють синергетичну дію, результат якої виражається у можливості зниження ефективної дози запропонованого композиційного препарату у порівнянні з дозою кожного з цих інгредієнтів, яка традиційно призначалась при лікуванні ішемічної хвороби серця. При такому "тандемі" препаратів суттєво підвищується синтез АТФ, знижується пасивна проникність мембран, нормалізуються трансмембранні іонні потоки та як наслідок покращується скоротлива функція клітин. Перелічені фактори сприяють різкому зниженню проявів хвороби. А головним достоїнством фармацевтичної композиції є те, що завдяки визначеній оптимальній дозі кожного інгредієнту, побічні дії, які мали би місце при проведенні монотерапії кожним із засобів, у фармацевтичній композиції зведені до мінімуму. А це означає, що такий препарат є не тільки ефективним, так і безпечним.

Оптимальний кількісний вміст препаратів в запропонованій фармацевтичній композиції був вибраний за умови виявлення ним вираженої антиішемічної дії при дотриманні високого ступеню безпечності. В результаті проведення численних експериментів вміст в препараті цих інгредієнтів від 1 мг до 10 мг для індапаміду від 10 мг до 100 мг для нікорандилу був визнаний як такий, що відповідає поставленим умовам. Експерименти показали, що синергічна комбінація активних компонентів, вміст яких є меншим 1 мг індапаміду та 1 мг нікорандилу є явно недостатньою для того, щоб кваліфікувати препарат як антиішемічний. У разі перевищення цієї величини за межі 25 мг для індапаміду та 20 мг для нікорандилу, безпечність композиційного препарату різко зміниться - він чинитиме побічні дії, які є характерними для кожного з інгредієнтів.

Спосіб одержання експериментальних лікарських форм.

Сировиною у всіх випадках були доступні як фармакопейні препарати так і реактиви субстанції зазначених речовин, які мали якість не нижче "хч" (хімічно чисті).

Отримання механічної суміші інгредієнтів у необхідній кількості проводять з використанням відомими фахівцями методами.

Капсулювання чи таблетування виконується з додаванням тих чи інших допоміжних речовин до механічної суміші.

Утворення ліпосомного чи циклодекстринового комплексу нікорандилу проводили за загальновідомими методиками (орсіт: Оборотова Н. А. Липосомальные лекарственные формы препаратов (обзор) // Экспериментальная и клиническая фармакология.-2001.-№4,-с.58-69., Хомутов С. М., Довбня Д. В., Донова М. В. Модель растворения смеси водонерастворимых стероидов в циклодекстриновых растворах// Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2001. - №11. - С. 50-54).

Перевага ліпосом як фармацевтичних носіїв очевидні: отримані з природних фосфоліпідів, вони на відміну від полімерних систем доставки ліків, повністю біодоступні та біосумісні, придатні для включення до них багатьох фармакологічних агентів, у тому числі ферментів, гормонів, вітамінів, антибіотиків, імуномодуляторів і цитостатиків. Включені в ліпосоми лікарські речовини більш стійкі в організмі, так як ізольовані ліпідною мембраною від пошкоджуючи впливів зовнішніх умов, зокрема від руйнування в шлунково-кишковому тракті, при цьому надаючи менш загальнотоксичну дію на організм. Унікальною особливістю ліпосом є можливість доставки лікарських препаратів всередину клітин, з якими вони взаємодіють шляхом злиття або ендцитозу. Модифікуючи мембрану ліпосом молекулами, що забезпечують "впізнавання" клітини або органу - мішені, можна здійснювати спрямоване транспортування ліків.

Циклодекстрини (CD) представляють собою групу циклічних олігосахаридів, одержаних ферментативним розкладанням крохмалю. Вони формуються з одиниць α -1,4-глюкопіраноз, пов'язаних один з одним, утворюючи структуру типу усіченого конуса з гідрофобною внутрішньою порожниною. Циклодекстрини можуть містити більш ніж 15 одиниць α -1,4-глюкопіраноз, хоча найбільш широко поширені містять 6 (α -CD), 7 (β -CD) або 8 (γ -CD) одиниць α -1,4-глюкопіраноз. У фармацевтичних застосуваннях найбільш широко використовуваними є β -CD та його похідні, особливо 2-гідроксипропіл- β - циклодекстрин (ОН- β -CD). Такий CD має високу розчинність у воді, більш низьку токсичність, а також більш гідрофобну порожнину в порівнянні з початковим з'єднанням (β -CD). Комплекси, утворені за допомогою використання циклодекстринів, можуть забезпечувати молекулу-носіє зі стабільністю і збільшеною водною розчинністю, що може призводити до збільшення біодоступності такої молекули (наприклад,

лікарського засобу) та / або зниження побічних ефектів. Більше того, здатність збільшувати здатність навантаження ліпосом і мікрочастинок описана в літературі. CD також можуть модифікувати профіль вивільнення інкапсульованого лікарського засобу.

5 Істотною особливістю процесу підготовки нікорандилу є розчинення b-циклодекстрина у воді підвищеної температури, а саме - 55-100 °C. Потім, при енергійному помішуванні, додається нікорандил у твердій формі чи формі розчиненій у мінімальній кількості придатного розчинника, такого як ацетон, тощо. Комплекс включення формується включенням молекули нікорандилу в одну чи більш молекулу b-циклодекстрина.

10 Зазвичай використовується співвідношення індапаміду до нікорандилу від 1-10 мг до 10-100 мг, переважно 2,5 мг до 10 мг, що приводить до оптимальних результатів щодо властивостей комплексу включення і вартості синтезу.

Приклади здійснення винаходу.

15 В даному випадку, нікорандил додається у твердій формі до розчину b-циклодекстрина, який застосовується у 10-20 % перевищенні у молярному співвідношенні. Енергійне перемішування продовжується при зниженні температури до кімнатної і до початку осадження комплексу включення циклодекстрин-нікорандил. Після чого суміш охолоджується, і комплекс включення циклодекстрин-нікорандил відокремлюється шляхом зливання рідини, фільтрації чи випарювання.

20 Для отримання ліпосом використовують відомі в техніці ліпіди. Вони включають, наприклад, лецитини, такі як, наприклад, фосфатидилхолін (ФГ), дипальмітоїлфосфатидилхолін (ДПФХ), дістеароїлфосфатидилхолін (ДСФХ), або заряджені ліпіди, зокрема аніонні ліпіди, такі як фосфатидінова кислота, або катіонні ліпіди, такі як стеариламін, необов'язково у присутності холестерину. Переважним ліпідом є ДСФХ. Пропонується спосіб отримання ліпосомного комплексу включення, що містить в собі нікорандил, який включає наступні стадії:

- 25 (1) утворення порожніх ліпосом;
 (2) змішування ліпосом, отриманих на стадії (1), з розчином цукру і нікорандил і
 (3) висушування суміші, отриманої на стадії (2).

При повторній гідратації висушеного матеріалу, отриманого на стадії (3), утворюються ліпосоми, що містять включений у них нікорандил.

30 Для виробництва фармацевтичної композиції з антиішемічною та антигіпертензивною дією можливе застосування широкого спектра сучасних допоміжних речовин як методом прямого пресування так і методом вологого гранулювання та капсулювання.

Надалі спосіб виготовлення експериментальних зразків зазначених нижче препаратів відповідно до винаходу включав наступні операції: розрахунок необхідних доз із застосуванням відомих фахівцям методів та вагове дозування обраних сухих інгредієнтів. Фахівцям зрозуміло, що виготовлення твердих лікарських форм із необхідним вмістом субстанцій не представляє особливих затруднень.

40 Дослідження проводили на ізольованих серцях пацюків, які піддавали перфузії по Лангендорфу. Дана модель є адекватною експериментальною моделлю для пошуку ліків, застосовуваних для лікування ішемічної хвороби серця людини (Методические рекомендации. К.: Фармкомитет МЗ Украины, 1995, 62 с). Всі маніпуляції з лабораторними тваринами виконували під етамінал-натрієвим (40 мг/кг) наркозом, після чого серця витягали і перфузували стандартним оксигенованим розчином Хензеляйта. Ішемію (гіпоксію) моделювали шляхом глюкозо-кисневої деривації (припинення перфузії оксигенованого розчину Хензеляйта і заміни його на ізотонічний розчин хлориду натрію) протягом 30 хвилин. Реперфузію проводили поновленням перфузії оксигенованим розчином Хензеляйта. У відтікаючому від серця перфузаті оцінювали активність маркерних ферментів ушкодження міокарду - MB- фракції креатинфосфокінази (далі КФК) і лактатдегідрогенази (далі ЛДГ). Оцінку проводили на 30-й хвилині від початку ішемії і 10-й хвилині реперфузії. Експериментальний препарат (механічну суміш препаратів) і препарати порівняння вводили в еквівалентних дозах у перфузуємий розчин Хензеляйта за 30 хвилин до моделювання ішемії. Отримані дані обробляли статистично. Значки (*) після чисел вказують, що статистичні розходження $p < 0,05$ у порівнянні з контролем. За результатами експериментів комплексно оцінювали активність препаратів.

Таблиця 1

Порівняльні дані про ішемічну ефективність препаратів

Препарат	N	Ішемія		Реперфузія	
		КФК, у. о	ЛДГ, у. о	КФК, у.о	ЛДГ, у.о
Контроль (без ішемії)		134±15	1124±27	-	-
Контроль (ішемія)	6	212±10	1629±20	364±16	1822±49
Нікорандил, 10 мкг/кг	6	182±8	1599±12	356±13	1955±32
100 мкг/кг		165±5*	1429±12*	300±10	1622±12
200 мкг/кг		150±8*	1309±16*	298±15	1599±42
1000 мкг/кг		180±12	1609±11	236±13*	1422±12
індапамід, 1 мкг/кг	6	192±8	1610±10	359±19	1987±30
10 мкг/кг		162±6*	1409±18*	300±12	1600±10
20 мкг/кг		144±8*	1349±16*	287±15	1577±40
100 мкг/кг		184±14	1649±11	206±13*	1488±12
Нікорандил + індапамід 10м кг/кг + 1 м кг/кг	6	171±9	1503±12*	300±11	1721±60
100мкг/кг + 10мкг/кг		145±5*	1367±23*	260±14*	1543±14*
200мкг/кг + 20 мкг/кг		134±12*	1313±15*	197±18*	1303±32*
1000мкг/кг + 100 мкг/кг		196±14	1534±10	245±52	1688±169

де N кількість тварин у групі.

КФК - креатинфосфокіназа ЛДГ - лактатдегідрогеназа

у. о. - умовні одиниці

Аналіз даних, представлених в таблиці 1 дозволяє зробити наступні висновки:

- 1) нікорандил та індапамід проявляють захисну дію лише в певному діапазоні концентрацій;
- 2) індапамід проявляє більш виражену дію при реперфузійному ушкодженні серця;
- 3) при комбінації нікорандилу з індапамідом спостерігається чіткий синергічний ефект, але лише в певному діапазоні доз;

- 4) з врахуванням об'єму розподілення препаратів в об'ємі перфузуючої речовини ефективні розрахункові дози для людини (з урахуванням міжвидового коефіцієнту) є для нікорандилу від 10 мг до 100 мг і для індапаміду від 1 мг до 10 мг.

Все вищевказане свідчить про доцільність комбінованого застосування індапаміду і нікорандилу, оскільки ішемічна хвороба серця (ІХС) поєднує в собі і ішемічний і репер-фузійний синдром.

- Крім того, проводились дослідження при корекції ендотеліальної дисфункції при комбінованому та роздільному застосуванні нікорандилу та індапаміду.

- Для моделювання ендотеліальної дисфункції використовували класичний препарат L-нітро-аргінін-метиловий ефір (L-NAME), який вводили щурам в дозі 25 мг/кг перорально на протязі 7 днів. На тлі моделювання дисфункції здійснюють її корекцію роздільним введенням індапаміду, нікорандилу та їх комбінацією внутрішньошлунково одноразово на добу в дозах, що проявили ефект в попередній серії дослідів, а саме: індапамід 10 мг/кг, нікорандил 100 мг/кг. Після чого під наркозом етамінал-натрієм проводили визначення показників гемодинаміки та їх реакцію на введення ацетилхоліну. Проба з ацетилхоліном дозволяє визначити стан ендотелій залежної вазодилатації: при нормальній функції ендотелію відбувається різке зниження артеріального тиску, при порушеній - показники тиску, як правило не змінюються, або можуть навіть підвищуватись, що свідчить про можливість розвитку гіпертонічної хвороби.

L-NAME викликає розвиток ендотеліальної дисфункції, зумовлений інгібуванням NO синтази, що проявляється в стійких змінах показників гемодинаміки, а саме підвищення систолічного та систолічного артеріального тиску та змін функціональних проб суд на додавання ацетилхоліну.

- При статистичній обробці даних розраховували середнє значення, величину стандартного відхилення. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Дані наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Групи тварин	Функціональні проби	CAT, мм рт.ст	ДАТ, мм рт.ст
Інтактні	Вихідні показники	140±4	96±2
	Проба з ацетилхоліном	82±2*	40±4*
L-NAME	Вихідні показники	182±4*	115±2*
	Проба з ацетилхоліном	145±5*	100±5*
L-NAME+Нікорандил	Вихідні показники	148±4^	100±5
	Проба з ацетилхоліном	90±2^	42±2^
L-NAME+Індапамід	Вихідні показники	156±2^	110±6
	Проба з ацетилхоліном	140±4	76±6
L-NAME+Нікорандил+індапамід	Вихідні показники	135±2^	80±4*^
	Проба з ацетилхоліном	76±6^	40±2^

Примітка: * - достовірно по відношенню до вихідних показників інтактних тварин

^ - достовірно по відношенню до групи L-NAME.

Аналіз даних таблиці 2 дозволяє зробити висновок, що нікорандил сам по собі зменшує прояви ендотеліальної дисфункції, індапамід знижує показники артеріального тиску, але сам мало впливає на ендотеліальну реакцію, проте в комбінації з нікорандилом ендотелій протекторний ефект останнього значно посилюється, що підтверджує синергізм даної комбінації, причому даний ефект не являється очевидним.

Рекомендації щодо застосування запропонованої композиції засновані на експериментально встановленій антиішемічній ефективності. Тому його слід застосовувати для профілактики ІХС та лікування її ускладнень.

Зрозуміло, що лікарі-кардіологи можуть призначати запропоновану фармацевтичну композицію разом з деякими описаними вище іншими засобами для лікування ІХС.

Інгредієнти фармацевтичної композиції доступні на фармацевтичному ринку і дозволені для застосування. Тому препарат після офіційної апробації може бути використаний для лікування ІХС у будь-якій лікарській формі - таблеток чи капсул per os.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція з антиішемічною та антигіпертензійною дією, що містить перший компонент та другий компонент, яка **відрізняється** тим, що містить як перший компонент нікорандил або його фармацевтично прийнятну сіль або комплекс включення нікорандилу з фармацевтично прийнятним носієм, містить як другий компонент індапамід або його фармацевтично прийнятну сіль при масовому співвідношенні між компонентами від 10 мг до 100 мг першого компонента та від 1 мг до 10 мг другого компонента.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що композиція містить 10 мг нікорандилу або його фармацевтично прийнятної солі або комплексу включення нікорандилу з фармацевтично прийнятним носієм та 2,5 мг індапаміду або його фармацевтично прийнятної солі.

3. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-2, яка **відрізняється** тим, що як комплекс включення нікорандилу з фармацевтично прийнятним носієм використовують комплекс включення нікорандилу з б-циклодекстрином або комплекс включення нікорандилу з ліпосомами.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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