



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111983** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 31/194 (2006.01)

A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 04623**

(22) Дата подання заявки: **29.04.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **11.07.2016**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **10.11.2015, Бюл.№ 21**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.07.2016, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Гуменюк Микола Іванович (UA),
Деркач Наталія Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**Гуменюк Микола Іванович,
вул. Клінічна, 23-25, кв. 173, м. Київ, 03110
(UA)**

(74) Представник:

**Павловський Федір Геннадійович,
реєстр. №319**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

UA 29558 C2, 15.11.2000
RU 2036642 C1, 09.06.1995
RU 2386438 C1, 20.04.2010
UA 107209 C2, 10.12.2014
UA 67351 U, 10.02.2012
EA 000879 B1, 26.06.2000
RU 2395284 C2, 27.07.2010
RU 2449600 C1, 10.05.2012
RU 2395285 C2, 27.07.2010

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування хронічних обструктивних захворювань легень, що містить теофілін, калію хлорид, магнію хлорид, бурштинову кислоту або її сіль та воду у визначеному співвідношенні.

UA 111983 C2

Винахід стосується препаратів для лікування хронічних обструктивних захворювань легень, а саме до лікарських засобів бронхолітичної дії.

Хронічні обструктивні захворювання легень (надалі скорочено - ХОЗЛ) - хронічна патологія з прогресуючою обструкцією дихальних шляхів і розвитком легеневої гіпертензії. Поняття ХОЗЛ об'єднує декілька захворювань, що мають неоднорідні за своєю природою клінічні стани, зокрема:

- емфізема легень;
- хронічний обструктивний бронхіт;
- хронічний обструктивний бронхіт у поєднанні з емфіземою легень;
- бронхіальна астма;
- бронхіальна астма у поєднанні з хронічним обструктивним бронхітом;
- обструктивне нічне апное;
- бронхоектатична хвороба;
- бронхоектатична хвороба у поєднанні з хронічним обструктивним бронхітом.

У сучасному суспільстві хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) поряд з артеріальною гіпертонією, ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом становлять провідну групу хронічних захворювань: на їх частку припадає понад 30 % серед усіх інших форм патології людини.

Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) відносить ХОЗЛ до групи захворювань з високим рівнем соціального тягаря, так як вона має широке поширення як в розвинених, так і в країнах, що розвиваються. Прогноз, складений експертами ВООЗ до 2020 р., свідчить, що ХОЗЛ стане не тільки однією з найбільш поширених форм патології людини, але увійде до числа лідируючих причин смертельних результатів, у той час як очікується зниження смертельних результатів від інфаркту міокарда, онкологічних захворювань і т. д.

Найбільш частими супутніми захворюваннями при ХОЗЛ є: кахексія, гіпотрофія і атрофія скелетних м'язів, артеріальна гіпертонія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, васкулопатії малого кола кровообігу, інфекційні захворювання дихальних шляхів та онкологічні захворювання.

Прогноз найбільш несприятливий при поєднанні ХОЗЛ з групою серцево-судинних захворювань. Хворі, які страждають тяжкими формами ХОЗЛ, відносяться до групи високого ризику раптової смерті. Однією з причин, яка може бути причиною раптової смерті, є порушення ритму серцевих скорочень. Суправентрикулярні і вентрикулярні форми порушення ритму серця є досить частою клінічною проблемою у хворих на ХОЗЛ. Однак слід підкреслити значну варіацію даних, представлених в літературі. Значні коливання даних по аритміях у хворих на ХОЗЛ пояснюються різною популяцією хворих, що беруть участь у дослідженні; різні фази захворювання і ступінь вираженості клінічних проявів ХОЗЛ, а також методичні умови реєстрації та моніторингу ЕКГ. Безсумнівно, велику роль відіграє супутня ішемічна хвороба серця та наявність шлуночкової недостатності.

У випадках ХОЗЛ іншою важливою причиною виникнення епізодів аритмії пов'язують з прийомом певних лікарських засобів, зокрема теофіліну.

Теофілін призначають при бронхообструктивному синдромі будь-якого ґенезу: бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, емфізема легень, легенева гіпертензія, обструктивне нічне апное тощо.

Серед значного різноманіття лікарських засобів, які історично застосовувалися хворим ХОЗЛ, найбільш вивчені аритмогенні ефекти теофіліну і його дериватів. З призначенням теофіліну та його дериватів пов'язують такі аритмії, як синусова тахікардія, передчасні передсердні скорочення, суправентрикулярна тахікардія, передсердна фібриляція, уніфокальна і мультифокальна передсердна тахікардія, шлуночкові аритмії. Виникнення як передсердних, так шлуночкових аритмій перебуває у прямій залежності від концентрації теофіліну в сироватці крові. Токсичним ефектам теофіліну можуть сприяти тютюнопаління, прийом макролідів, антигістамінних лікарських препаратів.

Певне значення в розвитку аритмогенних ефектів теофіліну відіграє вік, такі супутні захворювання, як ішемічна хвороба серця, захворювання печінки і деякі інші. У дослідженні, яке було проведено Bittar G., HS Friedman (The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. Chest 1991 Jun; 99 (6): 1415-20), автори на контингенті хворих на ХОЗЛ, які надходили в клініку в період загострення захворювання, вивчали зв'язок між концентрацією теофіліну в сироватці крові і розвитком епізодів аритмій. Дослідження було виконано на групі хворих у 100 осіб. У виникненні аритмій враховувалися багато факторів, такі як концентрація дигоксину, концентрація калію і цілий ряд інших параметрів. Автори дійшли висновку, що аритмогенні ефекти обумовлені, в першу чергу, прийомом теофіліну. Аритмії

серця, деякі з яких були віднесені до життєвозагрожуючих (наприклад, шлуночкова тахікардія, політопна шлуночкова екстрасистолія та інші форми), розвивалися навіть на тлі рекомендованої терапевтичної концентрації теофіліну.

Причини токсичної дії теофіліну при лікуванні ХОЗЛ пояснюються двома факторами - це
 5 доза і тривалість використання. При вмісті теофіліну у крові 20-30 мкг/мл можуть спостерігатися побічні реакції з боку серцево-судинної системи, при концентрації понад 35 мг/л зростає ризик розвитку тяжкої аритмії, а також виникають порушення центральної нервової системи, гіперглікемія, гіпокаліємія, гіпомангіємія. Недолік калію і магнію у пацієнтів з ХОЗЛ асоційований із підвищенням кількості випадків аритмії. В даний час не викликає сумніву необхідність
 10 медикаментозної корекції електролітних розладів у хворого на ХОЗЛ (гіпомангіємія і гіпокаліємія) під час проведення терапії із застосуванням препаратів на основі теофіліну.

Відома фармацевтична композиція, що містить теофілін, воду, і такі допоміжні компоненти як ацетат натрію триводний і гідроксид натрію (опис до патенту України на винахід № 29558, опубліковано 15.11.2000). Фармацевтична композиція призначена, зокрема, для лікування
 15 бронхіальної астми, але може бути використана і для інших захворювань, що належать до ХОЗЛ. Такі компоненти відомої фармацевтичної композиції як ацетат натрію триводний і гідроксид натрію застосовуються для підвищення розчинності теофіліну у воді та для регулювання рН фармацевтичної композиції. Недоліком відомої фармацевтичної композиції є небажаний побічний аритмогенний ефект, який притаманний теофіліну і який описаний вище.

20 Задачею винаходу є розширення асортименту лікарських засобів та створення фармацевтичної композиції для лікування хронічних обструктивних захворювань легень на основі теофіліну, яка завдає менше побічних реакцій, зокрема має менший аритмогенний ефект.

Задача вирішується фармацевтичною композицією для лікування хронічних обструктивних
 25 захворювань легень, що містить теофілін, воду, калію хлорид, магнію хлорид, бурштинову кислоту або її сіль, при наступному співвідношенні компонентів, у мг/мл:

теофілін	1,5-2,5
калію хлорид	0,2-0,4
магнію хлорид	0,1-0,3
бурштинова кислота або її сіль	11-18
вода	до 1 мл.

Крім того, фармацевтична композиція для лікування хронічних обструктивних захворювань легень може містити теофілін, воду, калію хлорид, магнію хлорид, бурштинову кислоту або її сіль, переважно при наступному співвідношенні компонентів, мг/мл:

теофілін	1,9-2,1
калію хлорид	0,27-0,33
магнію хлорид	0,17-0,23
бурштинова кислота або її сіль	14-16
вода	до 1 мл.

30 Крім того, хронічним обструктивним захворюванням легень є емфізема легень або хронічний обструктивний бронхіт або хронічний обструктивний бронхіт у поєднанні з емфіземою легень, або бронхіальна астма або бронхіальна астма у поєднанні з хронічним обструктивним бронхітом, або обструктивне нічне апное.

Крім того, сіллю бурштинової кислоти може бути динатрієва сіль бурштинової кислоти.

35 Боротьба з гіпоксемією, гіпокаліємією та гіпомангіємією є важливою складовою частиною лікувальної програми хворих на ХОЗЛ, яка дозволяє хворому не тільки вийти з загострення, але і запобігти небажаним побічним реакціям з боку значної групи лікарських засобів, зокрема теофіліну. Лікувальні програми аритмій серцевої діяльності у хворих на ХОЗЛ мають цілий ряд особливостей. Важливе місце в лікуванні відводиться корекції гіпокаліємії та гіпомангіємії.

40 Такі компоненти заявленої фармацевтичної композиції як калію хлорид та магнію хлорид попереджують розвиток гіпокаліємії та гіпомангіємії під час прийому лікування хворих на ХОЗЛ теофіліном. Антиаритмічний ефект магнію здійснюється через вплив на транспорт іонів натрію, калію і кальцію, що беруть участь у формуванні потенціалу дії серцевих м'язів. Магній сприяє засвоєнню калію і забезпеченню його оптимального внутрішньоклітинного рівня.
 45 Сукупний дефіцит калію і магнію під час лікування теофіліном призводить до гіпокаліємії, яка є резистентною до лікування тільки калієвмісними препаратами, що застосовуються додатково під час лікуванням теофіліном.

Одночасне введення у заявлену фармацевтичну композицію калію хлориду та магнію хлориду у заявлених кількостях забезпечує необхідний рівень іонів кальцію і магнію під час лікування теофіліном, та відповідно попереджує розвиток гіпокаліємії та гіпомagneзіємії під час лікування, що у свою чергу призводить до зменшення розвитку порушення ритму серцевої діяльності, і відповідно зменшує випадки розвитку аритмії.

У клінічній практиці препарати бурштинової кислоти застосовуються в терапії серцево-судинних патологій, при порушенні кровообігу головного мозку, для стимуляції виділення травних соків, в ролі антидоту при інтоксикаціях миш'яком, свинцем, ртуттю і в безлічі інших ситуацій. Бурштинова кислота застосовується в комплексному лікуванні ішемічної хвороби серця. Її дія обумовлена, головним чином, активацією окислення ферментів, у тому числі тих, що грають роль у забезпеченні киснем мітохондрій. Нормалізація обміну речовин в серці і відновлення коронарного кровотоку обумовлює антиаритмічну дію бурштинової кислоти та попереджує розвиток гіпоксемії.

Уведення до складу заявленої фармацевтичної композиції бурштинової кислоти або її солі сприяє тонусу серцевих м'язів у хворих ХОЗЛ із серцево-судинними захворюваннями, підвищує енергетичний баланс серця, підвищує стійкість серцевих м'язів до фізичних навантажень, а наявність у складі заявленої фармацевтичної композиції разом бурштинової кислоти або її солі, та солей калію і магнію дозволяє досягнути синергетичного антиаритмічного ефекту.

Заявлена кількість бурштинової кислоти або її солі, калію хлориду та магнію хлориду у складі заявленої фармацевтичної композиції є достатньою для досягнення синергетичного антиаритмічного ефекту.

Під теофіліном розуміється теофілін у будь-якій формі, зокрема у формі солі або у формі кристалогідрату, наприклад у формі теофіліну моногідрату.

Можливість виготовлення фармацевтичної композиції за винаходом показано далі у прикладах 1-6.

Приклад 1

При виготовленні порції фармацевтичної композиції необхідного об'єму виконують послідовно такі основні дії:

- розчинення калію хлориду шляхом додавання до порції води з температурою 25-45 °С, що має об'єм, менший за необхідний об'єм порції фармацевтичної композиції, та перемішування до повного розчинення калію хлориду;

- розчинення у отриманому на попередній дії розчині магнію хлориду шляхом додавання у розчин магнію хлориду, та перемішування до повного розчинення магнію хлориду;

- розчинення у отриманому на попередній дії розчині бурштинової кислоти або її солі шляхом додавання у розчин бурштинової кислоти або її солі, та перемішування до повного розчинення бурштинової кислоти або динатрієвої солі бурштинової кислоти;

- розчинення у отриманому на попередній дії розчині теофіліну шляхом додавання у розчин теофіліну, та перемішування до повного розчинення теофіліну;

- охолодження отриманого на попередній дії розчину до температури 20 °С;

- отримання розчину фармацевтичної композиції шляхом додавання порції води до отриманого на попередній дії розчину із доведенням об'єму розчину до необхідного об'єму фармацевтичної композиції, та фільтрування через фільтраційну установку з набором фільтрів з розміром пор від 1 до 0,22 мікрона.

Для виготовлення 1 мл фармацевтичної композиції до порції води об'ємом 0,4 мл та температурою 25 °С додають 0,2 мг калію хлориду, перемішують до повного розчинення калію хлориду.

До розчину додають 0,1 мг магнію хлориду, перемішують до повного розчинення магнію хлориду.

До розчину додають 11 мг бурштинової кислоти, перемішують до повного розчинення бурштинової кислоти.

До розчину додають 1,5 мг теофіліну, перемішують до повного розчинення теофіліну.

Розчин охолоджують до температури 20 °С, додають порцію води із доведенням об'єму розчину до об'єму 1 мл, фільтрують через фільтраційну установку з набором фільтрів з розміром пор від 1 до 0,22 мікрона.

Приклад 2

При виготовленні порції фармацевтичної композиції необхідного об'єму виконують основні дії, що описані загалом у прикладі 1.

Для виготовлення 1 мл фармацевтичної композиції до порції води об'ємом 0,45 мл та температурою 30 °С додають 0,24 мг калію хлориду, перемішують до повного розчинення калію хлориду.

До розчину додають 0,14 мг магнію хлориду, перемішують до повного розчинення магнію хлориду.

До розчину додають 13 мг динатрієвої солі бурштинової кислоти, перемішують до повного розчинення динатрієвої солі бурштинової кислоти.

5 До розчину додають 1,7 мг теофіліну моногідрату, перемішують до повного розчинення теофіліну моногідрату.

Розчин охолоджують до температури 20 °С, додають порцію води із доведенням об'єму розчину до об'єму 1 мл, потім фільтрують через фільтраційну установку з набором фільтрів з розміром пор від 1 до 0,22 мікрона.

10 Приклад 3

При виготовленні порції фармацевтичної композиції необхідного об'єму виконують основні дії, що описані загалом у прикладі 1.

Для виготовлення 1 мл фармацевтичної композиції до порції води об'ємом 0,5 мл та температурою 30 °С додають 0,28 мг калію хлориду, перемішують до повного розчинення калію хлориду.

15

До розчину додають 0,18 мг магнію хлорид, перемішують до повного розчинення магнію хлориду.

До розчину додають 15 мг бурштинової кислоти, перемішують до повного розчинення бурштинової кислоти.

20

До розчину додають 1,9 мг теофіліну, перемішують до повного розчинення теофіліну.

Розчин охолоджують до температури 20 °С, додають порцію води із доведенням об'єму розчину до об'єму 1 мл, потім фільтрують через фільтраційну установку з набором фільтрів з розміром пор від 1 до 0,22 мікрона.

Приклад 4

25

При виготовленні порції фармацевтичної композиції необхідного об'єму виконують дії, описані у прикладі 1.

Для виготовлення 1 мл фармацевтичної композиції до порції води об'ємом 0,55 мл та температурою 35 °С додають 0,32 мг калію хлориду, перемішують до повного розчинення калію хлориду.

30

До розчину додають 0,22 мг магнію хлориду, перемішують до повного розчинення магнію хлориду.

До розчину додають 17 мг динатрієвої солі бурштинової кислоти, перемішують до повного розчинення динатрієвої солі бурштинової кислоти.

До розчину додають 2,1 мг теофілін моногідрату, перемішують до повного розчинення теофілін моногідрату.

35

Розчин охолоджують до температури 20 °С, додають порцію води із доведенням об'єму розчину до об'єму 1 мл, потім фільтрують через фільтраційну установку з набором фільтрів з розміром пор від 1 до 0,22 мікрона.

Приклад 5

40

При виготовленні порції фармацевтичної композиції необхідного об'єму виконують дії, описані у прикладі 1.

Для виготовлення 1 мл фармацевтичної композиції до порції води об'ємом 0,6 мл та температурою 40 °С додають 0,36 мг калію хлориду, перемішують до повного розчинення калію хлориду.

45

До розчину додають 0,26 мг магнію хлориду, перемішують до повного розчинення магнію хлориду.

До розчину додають 19 мг бурштинової кислоти, перемішують до повного розчинення бурштинової кислоти у.

До розчину додають 2,3 мг теофіліну, перемішують до повного розчинення теофіліну.

50

Розчин охолоджують до температури 20 °С, додають порцію води із доведенням об'єму розчину до об'єму 1 мл, потім фільтрують через фільтраційну установку з набором фільтрів з розміром пор від 1 до 0,22 мікрона.

Приклад 6

55

Для виготовлення 1 мл фармацевтичної композиції до порції води об'ємом 0,65 мл та температурою 45 °С додають 0,4 мг калію хлориду, перемішують до повного розчинення калію хлориду.

До розчину додають 0,3 мг магнію хлориду, перемішують до повного розчинення магнію хлориду.

До розчину додають 21 мг динатрієвої солі бурштинової кислоти, перемішують до повного розчинення динатрієвої солі бурштинової кислоти.

60

До розчину додають 2,5 мг теофілін моногідрату, перемішують до повного розчинення теофілін моногідрату.

Розчин охолоджують до температури 20 °С, додають порцію води із доведенням об'єму розчину до об'єму 1 мл, фільтрують через фільтраційну установку з набором фільтрів з розміром пор від 1 до 0,22 мікрона.

Для вивчення ефективності заявленої фармацевтичної композиції та її переносимості, було проведено порівняльне відкрите рандомізоване дослідження у двох групах пацієнтів з бронхіальною астмою.

Пацієнти основної групи отримували на тлі базисної терапії заявлену фармацевтичну композицію, а пацієнти контрольної групи отримували на тлі базисної терапії препарат, що містить тільки теофілін (описаний у патенті України на винахід № 29558). Лікування здійснювалось протягом 14 днів.

У дослідження було включено 78 пацієнтів - чоловіки і жінки у віці від 18 до 70 років з діагнозом: бронхіальна астма середнього ступеня тяжкості відповідно до критеріїв включення. Статистичні дані щодо пацієнтів у групах, тривалості їхнього захворювання та стану їхньої серцево-судинної системи надано у таблицях 1-3.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів основної та контрольної груп за статтю

Стаття	Основна група		Контрольна група		Всього	
	n	%	n	%	n	%
Чоловіки	15	38,7	14	34,7	29	36,7
Жінки	24	61,3	25	65,3	49	63,3
Всього	39	100,0	39	100,0 %	78	100,0

Реєстрація даних електрокардіограми пацієнтів двох груп у процесі лікування проводилася тричі - в 1 день лікування, на 4 день лікування і 14 останній день лікування. За даними електрокардіограм визначали такі побічні реакції як аритмія, за даними спостережень - такі побічні реакції як головний біль і тремор в кінцівках. Результати досліджень надано у таблицях 4-7.

Із результатів досліджень видно, що у більшості пацієнтів після введення заявленої фармацевтичної композиції відмічалась добра переносимість заявленої фармацевтичної композиції. У частини пацієнтів були виявлені побічні реакції у вигляді епізодів порушень серцевого ритму, головного болю і тремору в кінцівках. Усі виявлені побічні реакції мали помірну або легку вираженість, відміна лікування ні в одному випадку не знадобилась. Частота і вираженість побічних реакцій у пацієнтів основної групи відрізнялася від частоти і вираженості побічних реакцій у пацієнтів контрольної групи - у пацієнтів основної групи відзначено значну меншу частоту випадків аритмії (частота випадків 7,9 відсотка) ніж у пацієнтів контрольної групи (частота випадків 23,7 відсотка).

Таблиця 2

Розподіл досліджуваних за тривалістю захворювання, у відсотках

Тривалість захворювання, років	Основна група		Контрольна група	
	n	%	n	%
до 5 років	2	4,0	2	4,0
від 5 до 10 років	5	12,0	6	16,0
від 11 до 15 років	20	52,0	20	50,7
більш 15 років	12	32,0	11	29,3
Всього	39	100,0	39	100,0

Таблиця 3

Розподіл початкового стану серцево-судинної системи пацієнтів за даними електрокардіограми (ЕКГ)

Данні ЕКГ	Основна група		Контрольна група	
	п	%	п	%
Синусова тахікардія (ЧСС >80 уд./хв.)	38	100,0	38	100,0
Суправентрикулярна одиночна, рідкісна екстрасистоля	20	5,3	2	4,0
Шлуночкова одиночна, рідкісна екстрасистоля	10	2,7	5	4,0
Всього	38	100,0	38	100,0

Результати досліджень показали значний антиаритмічний ефект заявленої фармацевтичної композиції (кількість випадків аритмії зменшилось у порівнянні із контрольною групою на 66,6 %) та значний ефект щодо зменшення загальної кількості побічних реакцій (кількість загальних випадків побічних реакцій зменшилось у порівнянні із контрольною групою на 52,9 %).

Для визначення внеску кожного з компонентів заявленої фармацевтичної композиції в досягнутий ефект, було проведено додаткове дослідження з двома групами пацієнтів. Кількість пацієнтів в цих групах таке ж як у першому дослідженні, статистичні дані пацієнтів і стан їхньої серцево-судинної системи було приблизно схожим до першого дослідження.

Таблиця 4

Розподіл пацієнтів основної групи за даними електрокардіограми (ЕКГ)

Данні ЕКГ		день	лікування	
		1	4	14
Синусова тахікардія (ЧСС>80 уд./хв.)	є	1	2	2
	немає	36	35	33
	всього	38	38	38
Суправентрикулярна екстрасистоля	є	2	3	1
	немає	34	35	35
	всього	38	38	38
Шлуночкова екстрасистоля	є	2	1	-
	немає	36	37	38
	всього	38	38	38

Таблиця 5

Розподіл пацієнтів контрольної групи за даними електрокардіограми (ЕКГ)

Данні ЕКГ		день	лікування	
		1	4	14
Синусова тахікардія (ЧСС>80 уд./хв.)	є	2	4	4
	немає	36	34	34
	всього	38	38	38
Суправентрикулярна екстрасистоля	є	1	2	3
	немає	34	34	34
	всього	38	38	38
Шлуночкова екстрасистоля	є	1	1	2
	немає	37	37	36
	всього	38	38	38

Дослідження здійснювались аналогічно до першого дослідження, пацієнти групи 1 отримували на тлі базисної терапії фармацевтичну композицію, що містить теофілін, калію хлорид та магнію хлорид, а пацієнти групи 2 отримували на тлі базисної терапії фармацевтичну композицію, що містить теофілін і бурштинову кислоту. Концентрації теофіліну, калію хлориду, магнію хлориду та бурштинової кислоти були аналогічні до концентрацій у заявленій

фармацевтичній композиції з першого дослідження. Лікування здійснювалось протягом 14 днів. Результати другого дослідження наведено у таблиці 8.

Таблиця 6

Розподіл пацієнтів за характером і частотою побічних реакцій

Побічні реакції	Основна група		Контрольна група	
	Кількість	Частка, у %	Кількість	Частка, у %
аритмія	3	7,9	9	23,7
головний біль	3	7,9	4	10,5
тремор у кінцівках	2	5,3	4	10,5
Всього пацієнтів з побічною реакцією	8	23,7	17	44,7

Таблиця 7

Результати аналізу переносимості

Параметр	Категорія	Основна група		Контрольна група	
		n	%	n	%
Загальна переносимість	Хороша	28	73,7	27	71
	Задовільна	10	26,3	11	29
	Незадовільна	-	-	-	-
	Всього	38	100	38	100

5

Порівняння результатів першого дослідження та другого дослідження показує, що додавання бурштинової кислоти до теофіліну дає незначний ефект як щодо зменшення випадків аритмії (кількість випадків аритмії зменшилось у порівнянні із контрольною групою на 11,1 %), так і щодо зменшення загальної кількості побічних реакцій (кількість загальних випадків побічних реакцій зменшилось у порівнянні із контрольною групою на 11,8 %).

10

Також порівняння результатів першого дослідження та другого дослідження показує, що додавання калію хлориду та магнію хлориду до теофіліну дає більш виражений ефект як щодо зменшення випадків аритмії (кількість випадків аритмії зменшилось у порівнянні із контрольною групою на 33,3 %), так і щодо зменшення загальної кількості побічних реакцій (кількість загальних випадків побічних реакцій зменшилось у порівнянні із контрольною групою на 29,4 %).

15

Результати першого дослідження та другого дослідження показують, що такі компоненти заявленої фармацевтичної композиції як калію хлорид, магнію хлорид та бурштинова кислота або її сіль разом дають неочікуваний синергетичний ефект. Сума відсотків зменшення кількості випадків аритмії для фармацевтичної композиції, що містить теофілін, калію хлорид та магнію хлорид, та відсотків зменшення кількості випадків аритмії для фармацевтичної композиції, що містить теофілін і бурштинову кислоту - це складає $33,3+11,1=44,4$ %, є меншою за відсотки зменшення кількості випадків аритмії для заявленої фармацевтичної композиції (66,6 %). Сума відсотків зменшення загальної кількості випадків побічних реакцій для фармацевтичної композиції, що містить теофілін, калію хлорид та магнію хлорид, та відсотків зменшення загальної кількості випадків побічних реакцій для фармацевтичної композиції, що містить теофілін і бурштинову кислоту - це складає $29,4+11,8=41,2$ %, є меншою за відсотки зменшення загальної кількості випадків побічних реакцій для заявленої фармацевтичної композиції (52,9 %). У фармакології випадок, коли величина ефекту від застосування комбінації двох речовин перевищує суму ефектів від застосування окремих речовин, називається потенціюванням. Потенціювання є одним із видів синергізму у фармакології. Застосування у заявленій фармацевтичній композиції разом таких компонентів як калію хлорид, магнію хлорид та бурштинова кислота або її сіль, дають ефект потенціювання, і відповідно вони разом проявляють синергетичний ефект, який не є передбачуваним.

20

25

30

Таблиця 8

Розподіл пацієнтів за характером і частотою побічних реакцій

Побочні реакції	Група 1		Група 2	
	Кількість	Частка, у %	Кількість	Частка, у %
аритмія	6	15,8	8	21,1
головний біль	3	7,9	4	10,5
тремор у кінцівках	3	7,9	3	7,9
Всього пацієнтів з побічною реакцією	12	31,6	15	39,5

Таким чином, можна зробити висновок, що винахід розширює асортимент лікарських засобів, фармацевтична композиція на основі теофіліну за винаходом при застосуванні для лікування хронічних обструктивних захворювань легень завдає менше побічних реакцій, зокрема, менше аритмогенного ефекту.

Наведені приклади виконання винаходу лише ілюструють винахід, але не обмежують його.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція для лікування хронічних обструктивних захворювань легень, що містить теофілін та воду, яка **відрізняється** тим, що додатково містить калію хлорид, магнію хлорид, бурштинову кислоту або її сіль, при наступному співвідношенні компонентів, мг/мл:

теофілін 1,5-2,5
калію хлорид 0,2-0,4
магнію хлорид 0,1-0,3
бурштинова кислота або її сіль 11-18
вода до 1 мл.

2. Фармацевтична композиція для лікування хронічних обструктивних захворювань легень за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що містить теофілін, воду, калію хлорид, магнію хлорид, бурштинову кислоту або її сіль, переважно, при наступному співвідношенні компонентів, мг/мл:

теофілін 1,9-2,1
калію хлорид 0,27-0,33
магнію хлорид 0,17-0,23
бурштинова кислота або її сіль 14-16
вода до 1 мл.

3. Фармацевтична композиція для лікування хронічних обструктивних захворювань легень за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що хронічним обструктивним захворюванням легень є емфізема легень або хронічний обструктивний бронхіт або хронічний обструктивний бронхіт у поєднанні з емфіземою легень, або бронхіальна астма або бронхіальна астма у поєднанні з хронічним обструктивним бронхітом, або обструктивне нічне апное.

4. Фармацевтична композиція для лікування хронічних обструктивних захворювань легень за пунктом 2, яка **відрізняється** тим, що хронічним обструктивним захворюванням легень є емфізема легень або хронічний обструктивний бронхіт або хронічний обструктивний бронхіт у поєднанні з емфіземою легень, або бронхіальна астма або бронхіальна астма у поєднанні з хронічним обструктивним бронхітом, або обструктивне нічне апное.

5. Фармацевтична композиція для лікування хронічних обструктивних захворювань легень за будь-яким із пунктів 1-2, яка **відрізняється** тим, що сіллю бурштинової кислоти є динатрієва сіль бурштинової кислоти.

Комп'ютерна верстка О. Рябо

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