



УКРАЇНА

(19) UA (11) 64904 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/4422
A61K 31/34
A61K 9/06
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

(21) 2003010118

(22) 03.01.2003

(24) 15.12.2006

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Георгієвський Віктор Петрович, Губіна Тетяна Миколаївна, Шитеєва Тетяна Олексіївна, Назарова Олена Сергіївна, Вербова Юлія Михайлівна, Азар'ян Ірина Артемівна, Кишинець Неля Віталіївна, Безпалько Людмила Василівна, Шаламай Анатолій Севастьянович, Кобилінська Валентина Іванівна, Сова Євгеній Олександрович

(73) ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ"

(56) UA 23754 C, 16.09.2002

(57) 1. Засіб для лікування серцево-судинних захворювань, що містить активну речовину форидон та фармацевтично прийнятний носій, який **відрізняється** тим, що додатково містить ізосорбїду динїтрат, а як фармацевтично прийнятний носій використовують гелеву основу при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

форидон	3,00-6,00
ізосорбїду динїтрат	3,00-6,00
гелева основа	решта.

2. Засіб згідно з п. 1, який **відрізняється** тим, що гелева основа містить загусник, неводні гідрофільні розчинники, гідрофобні розчинники, консервант, нейтралізуючий агент, емульгатор та воду очищену.

3. Засіб згідно з п. 2, який **відрізняється** тим, що як загусник використовують карбомер або сакап, або акмід.

2

4. Засіб згідно з п. 2, який **відрізняється** тим, що як неводні гідрофільні розчинники використовують гліцерин або поліетиленоксид-200, або поліетиленоксид-400, або поліетиленоксид-600, або пропіленгліколь, або диметилсульфоксид, або спирт етиловий, або спирт пропіловий, або їх суміші.

5. Засіб згідно з п. 2, який **відрізняється** тим, що як гідрофобні розчинники використовують олію вазелінову або олію соняшникову, або олію персикову, або олію кунжутну, або олію касторову, або диметикон.

6. Засіб згідно з п. 2, який **відрізняється** тим, що як консервант використовують розчин формальдегіду або ніпагін, або ніпазол, або триклозан, або їх суміші.

7. Засіб згідно з п. 2, який **відрізняється** тим, що як нейтралізуючий агент використовують 15-25 % розчин аміаку або натрію гідроксид, або калію гідроксид, або триетаноламін, або етаноламін, або діізопропаноламін, амінометилпропанол, або трис(гідроксипропілетилендіамін), або етоксировані жирноаліфатичні аміни, або натрію тетраборат, або триметамол.

8. Засіб згідно з п. 2, який **відрізняється** тим, що як емульгатор використовують твін-80 або твін-60, або твін-40, або пемулен.

9. Засіб згідно з п. 3, який **відрізняється** тим, що карбомер являє собою поліакрилову кислоту або її смоли.

Винахід відноситься до медицини і хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва і застосування засобів для лікування серцево-судинних захворювань.

Відомий лікарський засіб серцево-судинної дії "Нітросорбїд" у формі таблеток, що містять по 0,05, 0,01 та 0,02г діючої речовини нітросорбїду (ізосорбїд динїтрат або 1,4,3,6-діангідро-D-сорбїту

динїтрат). Застосовують як антиангінальний засіб при хронічній коронарній недостатності. При тривалому застосуванні "Нітросорбїду" спостерігається розвиток толерантності і з'являється необхідність збільшення доз та частоти прийому. Окрім того, часто виникає головний біль, запаморочення та зниження артеріального тиску [1].

(13) C2
(11) 64904
(19) UA

Відомий засіб для лікування серцево-судинних захворювань "Мазь "Нітро", що містить 2% нітрогліцерину і мазеву основу (арафін, цетанол, оксипропіл-целюлоза, вазелін). Мазь відноситься до препаратів пролонгованої дії (ефект проявляється через 30-40хв і продовжується протягом 2-5год) і призначається як додатковий засіб для профілактики нападів стенокардії сумісно з нітратами, що застосовуються перорально [2].

Відомий лікарський засіб серцево-судинної дії "Кардікет" у формі таблеток, що містять по 20, 40 та 60мг ізосорбиду динітрату, а також у формі капсул ретард містять по 120мг діючої речовини. Застосовують як антиангінальний засіб [3].

Відомий лікарський засіб серцево-судинної дії "Ізомак-ретард" у формі капсул, що містять по 20 і 40мг діючої речовини ізосорбиду динітрату. Застосовують як антиангінальний засіб [4].

Відомий лікарський засіб серцево-судинної дії "Ізомак" у формі спрею, який містить 200 доз у флаконі місткістю 20мл, в одній дозі по 1,25мг діючої речовини ізосорбиду динітрату. Застосовують як антиангінальний засіб [5].

Відомий лікарський засіб серцево-судинної дії "Ізокет" у формі таблеток, що містять по 20, 40 та 60мг ізосорбиду динітрату; у формі аерозолу (300 доз у флаконі місткістю 15мл по 1,25мг діючої речовини у одній дозі); у формі розчину для інфузій (0,1% діючої речовини в ампулі по 10мл); у формі крему (по 50г у флаконі з вмістом у 1г мазі 100мг діючої речовини). Застосовують "Ізокет" як антиангінальний засіб [6].

Відомий засіб "Дигоксин" для лікування захворювань серцево-судинної системи у формі таблеток по 0,00025г, 0,0001г та у формі 0,025% ін'єкційного розчину в ампулах по 1мл. Засіб застосовують при лікуванні серцевої недостатності, він проявляє високу кардіотонічну дію. Значним недоліком "Дигоксину" є досить великий спектр протипоказань, зокрема, наявність кумулятивного ефекту при тривалому застосуванні, що призводить до значних порушень діяльності серцево-судинної системи [7].

Відомий лікарський засіб серцево-судинної дії "Дигітоксин" у формі таблеток по 0,0001г та у формі свічок по 0,00015г. Засіб застосовується при серцевій недостатності, що вимагає довгих термінів лікування, особливо при схильності до тахікардії. "Дигітоксин" проявляє високу кардіотонічну дію. Доза засобу та термін лікування ним повинні бути строго індивідуальні, тому що у зв'язку з кумулятивними властивостями лікарського засобу у хворих проявляються побічні ефекти, які є характерними при передозуванні та тривалому застосуванні препарату, що призводить до тяжких порушень діяльності серцево-судинної системи [8].

Найбільш близьким до заявляемого засобу є лікарський засіб "Форидон" у формі таблеток, що містять 0,01г діючої речовини форидону (2,6-диметил-3,5-диметоксикарбоніл-4-(2-диформетоксифеніл)-1,4-дигідропіридин), та фармацевтично прийнятний носій. Форидон відноситься до антагоністів іонів кальцію, його застосовують як гіпотензивний, спазмолітичний, коронаророзширюючий засіб при лікуванні захворю-

вань серцево-судинної системи. Термін лікування форидоном залежить від тяжкості захворювання і може складати декілька місяців. Початковий терапевтичний ефект настає у кінці першого тижня, стійкий - через 2-3 тижні. Термін напіввиведення препарату з організму становить 2-4год. Приймають внутрішньо 3 рази на добу, добова доза - до 150мг. Можлива побічна дію у вигляді почервоніння обличчя, головного болю, тахікардії, яка проходить після зменшення дози або відміни препарату [9].

До недоліків прототипу слід віднести недовготривалість його дії (термін напіввиведення препарату з організму становить 2-4год), побічну дію у вигляді почервоніння обличчя, головного болю, тахікардії, яка проходить після зменшення дози або відміни препарату. Такі прояви у значній мірі можна віднести на рахунок негативних властивостей лікарської форми форидону - таблеток, яка є короткодійною формою, і яка не є достатньо прийнятною для препаратів на основі антагоністів кальцію у зв'язку з швидким підвищенням і падінням концентрації діючої речовини в плазмі крові і рефлекторними реакціями, що супроводжують це явище. Таким чином, до причин, що перешкоджають у прототипі отриманню технічного результату, якого досягають у заявляемому винаході, слід віднести те, що його якісний і кількісний склад не дозволяє досягти високого рівня пролонгації специфічної активності, зменшити або виключити негативні побічні ефекти.

В основу винаходу поставлено завдання створення засобу на основі форидону та ізосорбиду динітрату у формі гелю, якісний і кількісний склад якого дозволив би досягти високого рівня пролонгації специфічної активності, зменшити або виключити негативні побічні ефекти складових діючих речовин.

Поставлене завдання вирішується тим, що засіб для лікування серцево-судинних захворювань, що містить активну речовину форидон та фармацевтично прийнятний носій, згідно з винаходом, додатково містить ізосорбиду динітрат, а як фармацевтично прийнятний носій використовують гелеву основу при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Форидон(ВФС42У-4-1383-99)	3,00-6,00
ізосорбиду динітрат(ФС42У-175-958-98)	4,50-5,50
гелева основа	решта

Поставлене завдання вирішується також тим, що, згідно з винаходом, гелева основа містить загущувач, неводні гідрофільні розчинники, гідрофобні розчинники, консервант, нейтралізуючий агент, емульгатор та воду очищену.

Поставлене завдання вирішується також тим, що, згідно з винаходом, як загущувач використовують карбомер, або сакап, або акмід.

Поставлене завдання вирішується також тим, що, згідно з винаходом, як неводні гідрофільні розчинники використовують гліцерин, або поліетиленоксид-200, або поліетиленоксид-400, або поліетиленоксид-600, або пропіленгліколь, або диметилсульфоксид, або спирт етиловий, або спирт пропиловий, або їх суміші.

Поставлене завдання вирішується також тим, що, згідно з винаходом, як гідрофобні розчинники використовують олію вазелінову, або олію соняшникову, або олію маслинову, або олію персикову, або олію кунжутну, або олію касторову, або диметікон.

Поставлене завдання вирішується також тим, що, згідно з винаходом, як консервант використовують розчин формальдегіду, або ніпагін, або ніпазол, або триклозан, або їх суміші.

Поставлене завдання вирішується також тим, що, згідно з винаходом, як нейтралізуючий агент використовують 15-25% розчин аміаку, або натрію гідроксид, або калію гідроксид, або триетаноламін, або етаноламін, або діізопропаноламін, амінометилпропанол, або трис(гідроксипропілетилендіамін), або етоксиліровані жирноаліфатичні аміни, або натрію гідроксиметилгліцинат, або натрію тетраборат, або триметамол.

Поставлене завдання вирішується також тим, що, згідно з винаходом, як емульгатор використовують твін-80, або твін-60, або твін-40, або пемуллен.

Поставлене завдання вирішується також тим, що, згідно з винаходом, карбомер являє собою поліакрилову кислоту або її смоли.

Технічний результат, який отримують при здійсненні винаходу, полягає у досягненні високого рівня пролонгації специфічної активності засобу, зменшенні або виключенні негативних побічних ефектів.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1

До реактора завантажують воду очищену, додають при перемішуванні карбомер (Карбопол-934) і залишають на 10-12 год, після чого одержану суміш знову перемішують і додають до неї при перемішуванні 15-25% розчин аміаку до pH 5,0-7,0, одержуючи однорідну прозору гелеву масу. До змішувача №1 завантажують олію вазелінову, підігрівають до температури 55-65°C, додають при перемішуванні подрібнений форидон і диспергують його, одержуючи суспензію форидона в олії вазеліновій. До змішувача №2 послідовно завантажують гліцерин, пропіленгліколь, спирт етиловий і при перемішуванні додають ізосорбід динітрат, одержуючи суспензію ізосорбід динітрату в суміші розчинників. До реактора з гелевою масою при перемішуванні послідовно додають твін-80, розчин формальдегіду, суспензію форидону та суспензію ізосорбід динітрату, перемішують до однорідності, одержуючи цільовий продукт - Фориніт-гель, який фасують у туби.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

форидон	3,00
ізосорбід динітрат	4,50
карбомер (Карбопол-934)	0,50
гліцерин	5,00
пропіленгліколь	9,00
25% розчин аміаку	0,20
спирт етиловий 96%	6,50
розчин формальдегіду	0,05
олія вазелінова	8,00

твін - 80	5,00
вода очищена	решта

Приклад 2

Заявляємий засіб отримують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

форидон	3,50
ізосорбід динітрат	5,00
карбомер (Карбопол 974 PNF)	0,70
гліцерин	5,40
пропіленгліколь	4,00
25% розчин аміаку	0,30
спирт етиловий 96%	9,50
розчин формальдегіду	0,06
олія вазелінова	9,10
твін - 80	5,50
вода очищена	решта

Приклад 3

Заявляємий засіб отримують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

форидон	4,50
ізосорбід динітрат	5,50
карбомер (Карбопол-941)	2,50
гліцерин	5,00
пропіленгліколь	4,00
15% розчин аміаку	2,00
спирт етиловий 96%	10,50
розчин формальдегіду	0,05
олія вазелінова	8,00
твін - 80	5,00
вода очищена	решта

Приклад 4

Заявляємий засіб отримують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

форидон	5,00
ізосорбід динітрат	5,00
карбомер (Карбопол-934)	1,00
гліцерин	6,00
пропіленгліколь	7,50
20% розчин аміаку	0,60
спирт етиловий 96%	8,00
розчин формальдегіду	0,10
олія вазелінова	10,00
твін - 80	7,00
вода очищена	решта

Приклад 5

Заявляємий засіб отримують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

форидон	5,50
ізосорбід динітрат	3,00
карбомер (Карбопол-940)	0,50
гліцерин	12,00
пропіленгліколь	9,00
20% розчин аміаку	0,20
спирт етиловий 96%	6,50
розчин формальдегіду	0,20
олія вазелінова	12,00
твін - 80	10,00
вода очищена	решта

Приклад 6

Заявляємий засіб отримують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

форидон	6,00
іzosорбiду динiтрат	4,00
карбомер (Карбопол 974 PNF)	2,50
глицерин	12,00
пропiленгліколь	5,00
15% розчин амiаку	2,00
спирт етиловий 96%	10,50
розчин формальдегiду	0,20
олія вазелінова	12,00
твін - 80	10,00
вода очищена	решта
Приклад 7	

До реактора завантажують воду очищену, додають при перемішуванні карбомер (Карбопол-940) і залишають на 10-12 год, після чого одержану суміш знову перемішують і додають до неї при перемішуванні триетаноламін до pH 5,0-7,0, одержуючи однорідну прозору гелеву масу. До змішувача №1 завантажують олію вазелінову, підігрівують до температури 55-65°C, додають при перемішуванні подрібнений форидон і диспергують його, одержуючи суспензію форидона в олії вазеліновій. До змішувача №2 послідовно завантажують глицерин, пропiленгліколь, спирт етиловий і при перемішуванні додають іzosорбiду динiтрат, одержуючи суспензію іzosорбiду динiтрату в суміші розчинників. До реактора з гелевою масою при перемішуванні послідовно додають твін-80, розчин формальдегiду, суспензію форидону та суспензію іzosорбiду динiтрату, перемішують до однорідності, одержуючи цільовий продукт - Фориніт-гель, який фасують у туби.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

форидон	5,00
іzosорбiду динiтрат	4,50
карбомер (карбопол-940)	1,00
глицерин	6,00
пропiленгліколь	7,50
триетаноламін	1,00
спирт етиловий 96%	8,00
розчин формальдегiду	0,10
олія вазелінова	10,00
твін - 80	7,00
вода очищена	решта
Приклад 8	

До реактора завантажують воду очищену, додають при перемішуванні карбомер (Карбопол-934) і залишають на 10-12 год, після чого одержану суміш знову перемішують і додають до неї при перемішуванні натрію гідроксид до pH 5,0-7,0, одержуючи однорідну прозору гелеву масу. До змішувача №1 завантажують олію вазелінову, підігрівують до температури 55-65°C, додають при перемішуванні подрібнений форидон і диспергують його, одержуючи суспензію форидона в олії вазеліновій. До змішувача №2 послідовно завантажують глицерин, пропiленгліколь, спирт етиловий і при перемішуванні додають іzosорбiду динiтрат, одержуючи суспензію іzosорбiду динiтрату в суміші розчинників. До реактора з гелевою масою при перемішуванні послідовно додають твін-80, розчин формальдегiду, суспензію форидону та суспензію іzosорбiду динiтрату, перемішують до однорідності, одержуючи цільовий продукт - Фориніт-гель, який фасують у туби.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

форидон	5,00
іzosорбiду динiтрат	5,00
карбомер (Карбопол-934)	1,00
глицерин	6,00
пропiленгліколь	7,50
натрію гідроксид	0,32
спирт етиловий 96%	8,00
розчин формальдегiду	0,10
олія вазелінова	10,00
твін - 80	7,00
вода очищена	решта
Приклад 9	

До реактора завантажують воду очищену, додають при перемішуванні сакап і залишають на 10-12 год, після чого одержану суміш знову перемішують і додають до неї при перемішуванні 15% розчин амiаку до pH 5,0-7,0, одержуючи однорідну прозору гелеву масу. До змішувача №1 завантажують олію вазелінову, підігрівують до температури 55-65°C, додають при перемішуванні подрібнений форидон і диспергують його, одержуючи суспензію форидона в олії вазеліновій. До змішувача №2 послідовно завантажують пропiленгліколь і спирт етиловий і при перемішуванні додають іzosорбiду динiтрат, одержуючи суспензію іzosорбiду динiтрату в суміші розчинників. До реактора з гелевою масою при перемішуванні послідовно додають твін-80, розчин формальдегiду, суспензію форидону та суспензію іzosорбiду динiтрату, перемішують до однорідності, одержуючи цільовий продукт - Фориніт-гель, який фасують у туби.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

форидон	5,00
іzosорбiду динiтрат	5,00
сакап	1,60
пропiленгліколь	5,80
15% розчин амiаку	1,00
спирт етиловий	7,10
розчин формальдегiду	0,10
олія вазелінова	10,50
твін - 80	7,70
вода очищена	решта
Приклад 10	

До реактора завантажують воду очищену, додають при перемішуванні акмід і залишають на 10-12 год, після чого одержану суміш знову перемішують і додають до неї при перемішуванні калію гідроксид до pH 5,0-7,0, одержуючи однорідну прозору гелеву масу. До змішувача №1 завантажують олію вазелінову, підігрівують до температури 55-65°C, додають при перемішуванні подрібнений форидон і диспергують його, одержуючи суспензію форидона в олії вазеліновій. До змішувача №2 послідовно завантажують глицерин і спирт етиловий і при перемішуванні додають іzosорбiду динiтрат, одержуючи суспензію іzosорбiду динiтрату в суміші розчинників. До реактора з гелевою масою при перемішуванні послідовно завантажують твін-80, розчин формальдегiду, суспензію форидону та суспензію іzosорбiду динiтрату, перемішують до однорідності, одержуючи цільовий продукт -

Фориніт-гель, який фасують у туби.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

форидон	5,00
ізосорбиду динітрат	5,20
акмід	0,80
гліцерин	12,00
калію гідроксид	0,30
спирт етиловий	7,10
розчин формальдегіду	0,10
олія вазелінова	10,50
твін - 80	7,70
вода очищена	решта

Приклад 11

До реактора завантажують воду очищену, додають при перемішуванні карбомер (Карбопол 974 PNF) і залишають на 10-12 год, після чого одержану суміш знову перемішують і додають до неї при перемішуванні аміно-метилпропанол до pH 5,0-7,0, одержуючи однорідну прозору гелеву масу. До змішувача №1 завантажують олію маслинову, підігрівають до температури 55-65°C, додають при перемішуванні подрібнений форидон і диспергують його, одержуючи суспензію форидона в олії маслиновій. До змішувача №2 послідовно завантажують поліетиленоксид-400, пропіленгліколь, спирт етиловий і при перемішуванні додають ізосорбиду динітрат, одержуючи суспензію ізосорбиду динітрату в суміші розчинників. До реактора з гелевою масою при перемішуванні послідовно завантажують твін-80, ніпагін, суспензію форидону та суспензію ізосорбиду динітрату, перемішують до однорідності, одержуючи цільовий продукт - Фориніт-гель, який фасують у туби.

форидон	5,00
ізосорбиду динітрат	4,80
карбомер (Карбопол 974 PNF)	1,00
поліетиленоксид-400	6,90
пропіленгліколь	7,30
амінометилпропанол	0,80
спирт етиловий	8,00
ніпагін	0,10
олія маслинова	8,50
твін-80	9,70
вода очищена	решта

Приклад 12

До реактора завантажують воду очищену, додають при перемішуванні карбомер (Карбопол-940) і залишають на 10-12 год, після чого одержану суміш знову перемішують і додають до неї при перемішуванні калію гідроксид до pH 5,0-7,0, одержуючи однорідну прозору гелеву масу. До змішувача №1 завантажують диметікон, підігрівають до температури 55-65°C, додають при перемішуванні подрібнений форидон і диспергують його, одержуючи суспензію форидона в диметіконі. До змішувача №2 послідовно завантажують гліцерин, пропіленгліколь, диметилсульфоксид і при перемішуванні додають ізосорбиду динітрат, одержуючи суспензію ізосорбиду динітрату в суміші розчинників. До реактора з гелевою масою при перемішуванні послідовно завантажують пемулен, ніпагін, суспензію форидону та суспензію ізосорбиду динітрату, перемішують до однорідності, одержуючи цільовий продукт - Фориніт-гель, який фа-

сують у туби. Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

форидон	5,00
ізосорбиду динітрат	5,00
карбомер (Карбопол-940)	1,00
гліцерин	7,00
пропіленгліколь	7,30
калію гідроксид	0,30
диметилсульфоксид	10,00
ніпагін	0,10
диметікон	10,00
пемулен	5,00
вода очищена	решта

Приклад 13

До реактора завантажують воду очищену, додають при "перемішуванні карбомер (Карбопол-940) і залишають на 10-12 год, після чого одержану суміш знову перемішують і додають до неї при перемішуванні етаноламін до pH 5,0-7,0, одержуючи однорідну прозору гелеву масу. До змішувача №1 завантажують олію соняшникову, підігрівають до температури 55-65°C, додають при перемішуванні подрібнений форидон і диспергують його, одержуючи суспензію форидона в олії соняшниковій. До змішувача №2 завантажують спирт ізопропіловий і при перемішуванні додають ізосорбиду динітрат, одержуючи суспензію ізосорбиду динітрату. До реактора з гелевою масою при перемішуванні послідовно завантажують твін-80, суміш ніпагіну і ніпазолу, суспензію форидону та суспензію ізосорбиду динітрату, перемішують до однорідності, одержуючи цільовий продукт - Фориніт-гель, який фасують у туби.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

форидон	5,00
ізосорбиду динітрат	6,00
карбомер (Карбопол-940)	1,25
етаноламін	0,60
спирт ізопропіловий	15,00
ніпагін/ніпазол	0,12мг/0,03мг
олія соняшникова	8,50
твін-80	9,70
вода очищена	решта

Приклад 14

До реактора завантажують воду очищену, додають при перемішуванні карбомер (Карбопол-934) і залишають на 10-12 год, після чого одержану суміш знову перемішують і додають до неї при перемішуванні калію гідроксид до pH 5,0-7,0, одержуючи однорідну прозору гелеву масу. До змішувача №1 завантажують диметікон, підігрівають до температури 55-65°C, додають при перемішуванні подрібнений форидон і диспергують його, одержуючи суспензію форидона в диметіконі. До змішувача №2 завантажують гліцерин, пропіленгліколь, спирт етиловий і при перемішуванні додають ізосорбиду динітрат, одержуючи суспензію ізосорбиду динітрату в суміші розчинників. До реактора з гелевою масою при перемішуванні послідовно завантажують пемулен, триклозан, суспензію форидону та суспензію ізосорбиду динітрату, перемішують до однорідності, одержуючи цільовий продукт - Фориніт-гель, який фасують у туби.

Заявляємий засіб має таке співвідношення

компонентів, мас. %:

форидон	5,00
іzosорбиду динітрат	5,00
карбомер (Карбопол-934)	1,50
калію гідроксид	0,30
спирт етиловий	10,00
триклозан	0,20
диметикон	10,00
пемулен	5,00
вода очищена	решта

Заявляємий засіб - лікарський препарат серцево-судинної дії для місцевого застосування у формі гелю однорідної консистенції, білого або з трохи жовтуватим відтінком кольору, з слабким специфічним запахом.

Серцево-судинні захворювання (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія та інші) є однією з головних причин інвалідності і смертності населення. При цьому спостерігається не тільки кількісне збільшення цих захворювань, але й ураження цими видами патології все більш молодих груп населення. Лікування таких хворих повинно бути комплексним і містити як боротьбу з факторами ризику ішемічної хвороби серця, так і з клінічними проявами стенокардії. У патогенезі ішемічної хвороби серця поряд з атеросклеротичним стенозуванням коронарних артерій призначено є роль динамічного коронарного стенозу, прояви якого зменшують або ліквідують препарати на основі антагоністів кальцію, одним з представників яких є форидон - активна речовина заявляемого засобу. Необхідно приймати до уваги високу ефективність антагоністів кальцію при застосуванні їх як антигіпертензивних препаратів.

Форидон (2,6-диметил-3,5-диметоксикарбоніл-4-(2-дифторметоксифеніл)-1,4-дигідропіридину) - антагоніст іонів кальцію, що проявляє гіпотензивну, спазмолітичну та коронаророзширюючу активність. Застосовують форидон при гіпертонічній хворобі I-II ступеня, стенокардії напруження у дозі від 20 до 30мг 3 рази у день, добова доза - до 150мг. Термін напіввиведення препарату з організму становить 2-4год. Побічною дією форидону може бути головний біль, запаморочення, підвищена стомлюваність, почервоніння обличчя, шкіряний висип. У рідких випадках відмічені нудота, блювання, запор, розлад сну, нервовий стан, набряки нижніх кінцівок.

Іzosорбиду динітрат (нітросорбід або 1,4,3,6-діангідро-D-сорбіту динітрат) - один з основних органічних нітратів антиангінальної дії. При прийомі внутрішньо у формі таблеток початок дії відмічається через 30-50хв, максимальний ефект - через 1,5-2,0год, тривалість дії -4-6год. Приймають у дозі по 5-30мг 3-4 рази на добу. При тривалому його застосуванні може розвинутися толерантність, у зв'язку з чим після 3-6 тижнів регулярного прийому рекомендують робити перерву на 3-5 діб.

При використанні основних діючих речовин - форидону та іzosорбиду динітрату у кількостях менше заявляємих значень не досягається необхідний лікувальний ефект, а застосування їх у кількості більше заявляємих значень недоцільно, тому що не спостерігається підвищення відповідного рівня специфічної активності.

При проведенні доклінічних і клінічних досліджень заявляемого засобу як препарати порівняння використовували форидон у формі таблеток та іzosорбиду динітрат у формі таблеток. Серед різноманітних способів введення лікарських речовин в організм використанням таблеток формою забезпечує відносно малу біодоступність діючих речовин. Тому значний інтерес представляє шлях введення їх через шкіру, при якому здійснюється тривале та безперервне надходження діючої речовини у судинне русло, що сприяє пролонгуванню терапевтичного ефекта.

Трансдермальний шлях введення комбінованого препарату на основі форидону та іzosорбиду динітрату в організм має багато переваг у порівнянні з оральним способом застосування, а саме: можливість зменшення дози препаратів; зменшення або виключення проявів токсичності препарату або інших побічних ефектів при необхідності збільшення дози; виключення фактору біотрансформації форидону у печінці, в результаті чого його біодоступність складає всього 20-50%; можливість більш точного вибору місця застосування. До теперішнього часу не було відомо застосування комбінації форидону та іzosорбиду динітрату у формі гелю.

Якісний та кількісний склад заявляемого засобу для лікування серцево-судинних захворювань фармакологічно обґрунтований в експериментах на тваринах шляхом порівняльних досліджень різноманітних за складом зразків гелей. Визначено необхідний та достатній склад інгредієнтів та підібрано умови проведення технологічного процесу, що в комплексі забезпечує багатоспрямовану фармакотерапевтичну дію заявляемого засобу, необхідні хіміко-фізичні та механіко-технологічні властивості його лікарської форми.

Доклінічне вивчення специфічної фармакологічної активності заявляемого засобу на тваринах (як препарат порівняння використовували таблетки форидону) показало, що заявляємий засіб проявляє антиангінальну, антиаритмічну та гіпотензивну дію на рівні або більше препаратів порівняння, але зі значним пролонгуючим ефектом. Тривалість антиангінальної дії збільшується приблизно у 2 рази і термін її складає 10-12год (термін дії засобу-прототипу становить 4-8год). Термін антиаритмічної активності заявляемого засобу збільшується до 8-10год.

При тривалому використанні (протягом 3 місяців) заявляємий засіб не виявив алергізуючої, місцєоподразнюючої дії та негативного впливу на життєвоважливі органи тварин. Результати дослідження на тваринах гострої токсичності препарату, свідчать, що заявляємий засіб відноситься до практично нетоксичних препаратів.

Нова лікарська форма комбінації форидону та іzosорбиду динітрату дозволяє зменшити або виключити наслідки таких негативних проявів, характерних для препаратів на основі антагоністів кальцію, як швидке підвищення і падіння концентрації діючої речовини в плазмі крові і рефлексорні реакції, що супроводжують це явище, а також виникнення толерантності до препаратів на основі іzosорбиду динітрату.

Клінічні дослідження заявляемого засобу про-

водилась на 30 пацієнтах основної групи та на 30 пацієнтах контрольної групи, хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією без перенесеного інфаркту міокарда у поєднанні з гіпертонічною хворобою 1-П стадії. Середній вік пацієнтів становив $52,2 \pm 5,8$ років. Завданням досліджень було вивчення переносимості і нешкідливості застосування "Фориніту-гелю"; установлення його максимально безпечної дози і режим дозування; оцінка його атиангінальної і гіпотензивної ефективності. Як препарати порівняння були використані таблетовані форми "Ізосорбїду динітрату" (10мг) та "Форидону" (10мг).

Пацієнтам основної групи через 2 дні після

припинення прийому антиангінальних та гіпотензивних препаратів, проведення дозованого фізичного навантаження (ДФН) та добового моніторингу артеріального тиску (АТ) призначався заявляємий засіб на протязі 4 днів по черзі у дозі 60мг (2см), 120мг (4см), 180мг (6см) і 240мг (8см). Через кожні 2год проводилась оцінка систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТс, АТд), частоти серцевих скорочень (ЧСС), переносимість і побічні ефекти заявляемого засобу.

Після аналізу динаміки АТ і ЧСС у залежності від дози "Фориніту-гелю" і часу від початку застосування засобу були одержані такі дані (Таблиця 1).

Таблиця 1

Тривалість дії, зміни АТ та ЧСС у залежності від дози "Фориніту-гелю"

Фориніт-гель	Показники	Вихідні показники	Час від початку застосування засобу				
			2год	4год	6год	8год	10год
60мг	АТс	$160,0 \pm 5$	$156,0 \pm 5$	$160,0 \pm 6$	$154,0 \pm 5$	$154,0 \pm 5$	$154,0 \pm 5$
	АТд	$96,0 \pm 4$	$95,0 \pm 4$	$96,0 \pm 4$	$92,0 \pm 5$	$94,0 \pm 5$	$96,0 \pm 5$
	ЧСС	$78,0 \pm 5$	$78,0 \pm 5$	$78,0 \pm 5$	$80,0 \pm 5$	$76,0 \pm 5$	$74,0 \pm 5$
120мг	АТс	$155,0 \pm 4$	$150,0 \pm 5$	$142,0 \pm 5$	$138,0 \pm 6$	$147,0 \pm 5$	$150,0 \pm 6$
	АТд	$94,0 \pm 3$	$94,0 \pm 4$	$88,0 \pm 3$	$84,0 \pm 5$	$80,0 \pm 4$	$77,0 \pm 5$
	ЧСС	$64,0 \pm 4$	$77,0 \pm 4$	$78,0 \pm 5$	$82,0 \pm 5$	$80,0 \pm 4$	$77,0 \pm 5$
180мг	АТс	$164,0 \pm 5$	$158,0 \pm 5$	$140,0 \pm 6$	$138,0 \pm 5$	$149,0 \pm 5$	$157,0 \pm 6$
	АТд	$95,0 \pm 3$	$90,0 \pm 4$	$84,0 \pm 5$	$80,0 \pm 5$	$83,0 \pm 5$	$80,0 \pm 5$
	ЧСС	$66,0 \pm 4$	$80,0 \pm 3$	$84,0 \pm 4$	$86,0 \pm 4$	$85,0 \pm 4$	$80,0 \pm 5$
240мг	АТс	$162,0 \pm 6$	$154,0 \pm 6$	$132,0 \pm 7$	$130,0 \pm 6$	$142,0 \pm 6$	$155,0 \pm 6$
	АТд	$97,0 \pm 6$	$92,0 \pm 4$	$80,0 \pm 4$	$76,0 \pm 5$	$81,0 \pm 6$	$88,0 \pm 5$
	ЧСС	$64,0 \pm 4$	$80,0 \pm 4$	$88,0 \pm 5$	$94,0 \pm 5$	$90,0 \pm 4$	$84,0 \pm 5$
Ізосорбїду динітрат, Форидон	АТс	$158,0 \pm 6$	$140,0 \pm 5$	$146,0 \pm 6$	$155,0 \pm 6$	$160,0 \pm 5$	$140,0 \pm 5$
	АТд	$95,0 \pm 4$	$84,0 \pm 3$	$82,0 \pm 4$	$90,0 \pm 4$	$93,0 \pm 5$	$80,0 \pm 4$
	ЧСС	$75,0 \pm 5$	$82,0 \pm 5$	$82,0 \pm 4$	$78,0 \pm 3$	$76,0 \pm 4$	$80,0 \pm 4$

Примітка:

АТс - артеріальний тиск систолічний;

АТд - артеріальний тиск діастолічний;

ЧСС - частота серцевих скорочень.

Результати досліджень, наведені у Таблиці 1, свідчать, що заявляємий засіб у дозі 60мг на добу не спричиняє суттєвого впливу на зміну показників АТ і ЧСС у контрольовані періоди часу. У дозах 120-180мг було зафіксовано суттєве зниження АТ і збільшення ЧСС, у дозі 240мг - ці зміни відбулися ще у більшій мірі. Аналіз результатів досліджень, одержаних у контрольній групі пацієнтів, що приймали таблетовані форми "Ізосорбїду динітрату" (10мг) та "Форидону" (10мг) свідчить, що зниження показників АТ і збільшення показників ЧСС також

мало місце, але максимальна зміна цих параметрів проявлялась через 2-3год від моменту прийому препаратів, а через 6год їх гіпотензивна дія припинялась. У хворих основної групи максимум дії відмічався через 4-6год після нанесення "Фориніту-гелю" на шкіру, тривав 8год і повертався до вихідних значень через 10год.

Переносимість заявляемого засобу оцінювалась у балах по 5-ти бальній шкалі, результати оцінки наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Переносимість заявляемого засобу

Заявляємий засіб, Доза	Переносимість (кількість хворих, %)				
	1 бал (дуже добре)	2 бали (добре)	3 бали (задовільно)	4 бали (незадовільно)	5 балів (дуже незадовільно)
60мг	30(100%)	-	-	-	-
120мг	26(86,6%)	4(13,3%)	-	-	-
180мг	20(66,7%)	5(16,7%)	5(16,7%)	-	-
240мг	15(50%)	6(20%)	6(20%)	3(10%)	-
Ізосорбїду динітрат,	25(83,3%)	3(10%)	2(6,7%)		

15

64904

16

10мг Форидон,10мг					
-------------------	--	--	--	--	--

Дані таблиці 2 свідчать, що дозу 60мг заявляемого засобу "дуже добре" переносять 100% хворих основної групи; дозу 120мг "дуже добре" - 86,7%, "добре" - 13,4%; 180мг "дуже добре" - 66,7%, "добре" - 16,7%, "задовільно" - 16,7%; 240мг "дуже добре" - 50%, "добре" - 20%, "задовільно" - 20%, "незадовільно" - 10%. При підвищенні дози заявляемого засобу до 180-240мг у 36,6% пацієнтів відзначались тахікардія, головний біль, почервоніння шкіри обличчя. Таким чином, нова лікарська форма комбінації форидону та ізосорбиду динітрату дає можливість значно збільшити дозу препарату, підвищуючи рівень його специфічної активності без негативних побічних ефектів.

Результати дослідження впливу заявляемого засобу на переносимість допустимого фізичного

навантаження хворими свідчать, що застосування індивідуально підібраної дози заявляемого засобу протягом тижня значно збільшила толерантність до цього показника, а також збільшила коронарний резерв.

Для аналізу ефективності заявляемого засобу досить важливим є показник тижневої потреби хворих у застосуванні нітрогліцерину. Результати досліджень свідчать, що застосування "Фориніту-гелю" хворими на ішемічну хворобу серця на 39% скорочувало їх тижневу потребу у нітрогліцерині, зменшувало кількість ангінозних болей на 10% без прийому нітрогліцерину.

Гіпотензивний ефект заявляемого засобу досліджувався методом добового моніторингу рівня артеріального тиску.

Таблиця 3

Гіпотензивний ефект заявляемого засобу після тижневого курсу (застосування 1 раз на добу)

Препарат, Артеріальний тиск (АТ)		Інтервал часу за добу (год)							
		9-12	12-15	15-18	18-21	21-00	00-3	3-6	6-9
Заявляемий засіб	АТс	164 ± 9	154 ± 6	144 ± 4	144 ± 6	152 ± 7	155 ± 6	160 ± 7	163 ± 9
	АТд	95 ± 5	92 ± 5	90 ± 6	87 ± 5	89 ± 6	93 ± 5	95 ± 4	94 ± 6
Ізосорбиду динітрат, 10мг Форидон, 10мг	АТс	166 ± 8	140 ± 6	152 ± 5	157 ± 5	158 ± 6	159 ± 7	159 ± 8	168 ± 8
	АТд	99 ± 4	90 ± 5	89 ± 6	93 ± 5	95 ± 4	94 ± 6	96 ± 4	87 ± 6

Примітка:

АТс - артеріальний тиск систолічний;

АТд - артеріальний тиск діастолічний.

В результаті добового моніторингу артеріального тиску, яке проводилось через тиждень після лікування заявляемим засобом, відмічено погодинні коливання рівня артеріального тиску з максимальним гіпотензивним ефектом до шостої години після застосування заявляемого засобу, що пов'язано з пролонгуючою дією заявляемого засобу. У хворих контрольної групи вірогідно значиме зниження артеріального тиску відмічається з другого до четвертого часу від початку прийому препарату порівняння.

Результати дослідження антиангінального та гіпотензивного ефектів заявляемого засобу і препаратів порівняння свідчать, що при тижневому лікуванні хворих ішемічною хворобою серця у сполученні з гіпертонією заявляемим засобом "гарний" та "задовільний" антиангінальний ефект відмічались у 86,8% пацієнтів, а препаратами порівняння - у 83,3%; "гарний" та "задовільний" гіпотензивний ефект при лікуванні заявляемим засобом - у 93,3% пацієнтів, а препаратом порівняння - у 90,0% пацієнтів.

Заявляемий засіб при тривалому застосуванні практично нешкідливий: не проявляє негативного впливу на функціональний стан життєво важливих органів і систем, не проявляє подразливої дії на шкірний покрив.

Таким чином, заявляемий комбінований засіб

для лікування серцево-судинних захворювань за рахунок раціонального вибору лікарської форми комбінації інгредієнтів дозволяє досягти високого рівня пролонгації специфічної активності, зменшити або виключити негативні побічні ефекти.

Література:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг, 1997, Т.1, с.390.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг, 1997, Т.1, с.389.
3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2001г, Б-245.
4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2001г, Б-220.
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2001г, Б-245.
6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2001г, Б-245.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг, 1997, Т.1, с.360.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг, 1997, Т.1, с.359.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг, 1997, Т.1, с.411 (прототип).

