



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110244** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2013 12969**
(22) Дата подання заявки: **08.08.2011**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.12.2015**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10-2011-0033856**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **12.04.2011**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **KR**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.12.2013, Бюл.№ 24**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.12.2015, Бюл.№ 23**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/KR2011/005754, 08.08.2011**

(72) Винахідник(и):
Кхім Синь Хо (KR),
Кхім Чі Хан (KR),
Ю Кхюн Сань (KR),
Чан Ін Чін (KR),
Схін Сань Коо (KR),
Йоон Со Хюн (KR),
Чхо Чоо Йоун (KR),
Кхім Тхе Ін (KR),
І Со Чонь (KR),
Пхаік Соо Хіі (KR),
Чхі Йон Ха (KR),
Лее Чоо Хан (KR),
Нам Кхюн Ван (KR),
Кхім Че Хак (KR)
(73) Власник(и):
БОРЮН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.,
66-21, Wonnam-dong, Jongno-gu Seoul 110-750, Republic of Korea (KR)
(74) Представник:
Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
YI, SO JEONG. ET AL.: 'Pharmacokinetic interaction of Fimasartan, a new angiotensin II receptor antagonist, with Amlodipine in healthy volunteers.' JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY. vol. 57, no. ISSUE, 09 March 2011, pages 682 - 689
FERRI, C. ET AL.: 'Role of combination therapy in the treatment of hypertension: focus on valsartan plus amlodipine.' ADVANCES IN THERAPY. vol. 25, no. 4, 2008, pages 300-320
STANGIER, J.: 'Pharmacokinetics of repeated oral doses of amlodipine and amlodipine plus telmisartan in healthy volunteers.' THE JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY. vol. 40, no. 12, 2000, pages 1347 - 1354

(54) ПРОТИГІПЕРТОНІЧНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

UA 110244 C2

Винахід стосується протигіпертонічної фармацевтичної композиції, що містить калієвий тригідрат фімасартану як блокатор рецепторів ангіотензину II і бесилат амлодипіну як блокатор кальцієвих каналів.

Галузь техніки

Даний винахід відноситься до протигіпертонічної фармацевтичної композиції.

Рівень техніки

Гіпертензія є одним з найбільш розповсюджених серцево-судинних захворювань. Зазвичай
 5 людині ставлять діагноз гіпертензії, якщо його/її кров'яний тиск знаходиться в межах 140/90 мм рт.ст. За останній час частота виникнення захворювань, пов'язаних зі способом життя, таких як гіпертензія, швидко зростала. Оскільки гіпертензія може призвести до виникнення гострих серцевих захворювань або до інфаркту міокарда, все ще існує необхідність у розробці більш ефективного протигіпертонічного засобу.

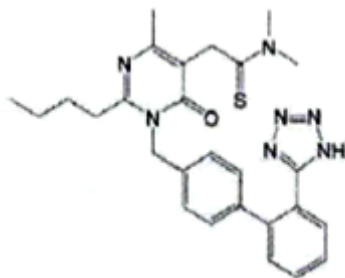
Відповідно до різних клінічних випробувань протигіпертонічних засобів виявили, що
 10 зниження кров'яного тиску у хворих з гіпертензією приводить до скорочення смертності і поширення серцевих захворювань або інфаркту міокарда (Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH, Lancet 1990, 335(8693):827-38). Незважаючи на те, що з метою вилікувати такий клінічний стан використовували і вводили безліч лікарських засобів, відповідний контроль за кров'яним тиском не завжди був успішним (Waeber B, Brunner HR, Am. J. Hypertens 1997. 10(7 Pt 2):131S-137S).

Серед різних способів, що застосовуються для введення протигіпертонічних лікарських
 20 засобів, комбінований препарат або комбінована терапія лікарськими засобами є одним зі способів досягнення бажаних терапевтичних результатів. З іншого боку, довільний вибір різних класів протигіпертонічних засобів для застосування лікарських засобів у призначенні комбінованої терапії не завжди допомагає в досягненні бажаного рівня кров'яного тиску у свавців з гіпертензією, включаючи людину (MacGregor GA, Markandu ND, Banks RA, Bayliss J. Roulston JE, Jones JC, Br Med J (Clin Res Ed), 284 (6317): 693-6).

У зв'язку з цим, існує очевидна потреба в подальшій розробці терапевтичних способів,
 25 комбінованих препаратів і фармацевтичних композицій проти гіпертензії.

Фімасартан, який хімічно визначається як 2-н-бутил-5-діметиламінотіокарбонілметил-6-
 метил-3-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]піримідин-4(3H)-он і характеризується
 наступною структурною формулою, являє собою протигіпертонічний засіб класу блокаторів
 30 рецепторів ангіотензину II (ARB) і на даний час затверджений як фармацевтичний продукт під торговою назвою KANARB.

Фімасартан



Виходячи з рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження, проведеного для
 35 порівняння в пацієнтів з гіпертонічною хворобою, від легкого до помірного ступеня, протигіпертонічних ефектів фімасартану калію і лозартану, що є типовою сполукою класу ARB, при дозі лікарських засобів від 60 мг до 120 мг, було показано, що протигіпертонічні ефекти у вигляді змін діастолічного кров'яного тиску (DBP) у положенні сидячи на 12 тижні введення лікарського засобу складали відповідно $-11,26 \pm 7,53$ мм рт.ст. для групи, що приймала
 40 фімасартан, і $-8,56 \pm 7,72$ мм рт.ст. для групи, що приймала лозартан, відносно вихідного рівня, тим самим вказуючи на те, що протигіпертонічні ефекти після 12- або 24-тижневого введення були більшими у фімасартану, ніж у лозартану (A Randomized, Double-blind, Losartan-controlled, Parallel Group Comparison Dose Titration Clinical Study to Evaluate the Antihypertensive Efficacy and Safety of Fimasartan (BR-A-657-K) 60mg ~ 120mg in Patients with Mild to Moderate Essential
 45 Hypertension (Phase III)).

Амлодипін є блокатором кальцієвих каналів (CCB) і блокує надходження іонів кальцію через
 клітинні мембрани серцевого м'яза і гладкої мускулатури периферичних судин, тим самим
 50 безпосередньо викликає розслаблення гладкої мускулатури судин із проявом протигіпертонічних ефектів. Хоча механізм дії, за допомогою якого амлодипін послабляє стенокардію, не був цілком зрозумілий, було виявлено, що наступні два механізми дії функціонують з полегшенням симптомів ішемії.

По-перше, амлодипін розширює периферичні артерії зі зменшенням загальної периферичної протидії (постнавантаження), що тим самим призводить до зменшення роботи серця, і стабілізує частоту серцевих скорочень зі зменшенням витрати енергії серцем і потреби в кисні.

5 По-друге, вважають, що амлодипін розширює основні коронарні артерії та інші коронарні артерії ішемізованих зон і нормальних ділянок. Таке розширення кровоносних судин відіграє роль у збільшенні надходження кисню до ішемізованих ділянок міокарду у пацієнтів зі спазмом коронарних артерій.

10 Незважаючи на те, що активне дослідження щодо лікування гіпертензії останнім часом були спрямовані на комбінований препарат амлодипіну, який є блокатором кальцієвих каналів, і сполуки, що належать до класу ARB, такий комбінований препарат може в деяких випадках представляти додаткові проблеми, наприклад, обумовлюючи вплив одного лікарського засобу на інший лікарський засіб і посилені шкідливі побічні ефекти окремих лікарських засобів.

15 У зв'язку з цим автори даного винаходу досліджували проблеми простих комбінованих препаратів амлодипіну і сполук класу ARB та провели ряд широких і ретельних досліджень, щоб вирішити вищевикладені проблеми. У результаті було виконано даний винахід.

Споріднені методики

1. KR 1989-0011854 A 1989.08.22.

2. WO 00/16773 1999.09.08.

20 3. KR 2001-0013626 A 2001.02.26.

4. KR 2001-0079517 A 2001.08.22.

5. KR 2001-0090193 A 2001.10.18.

6. KR 2004-0032639 2004.04.17.

7. KR 2010-0048137 2010.05.11.

25 8. Yoo SD et.al., Simultaneous determination of fimasartan, a novel antihypertensive agent, and its active metabolite in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, Biomed Chromatogr. 2011 Jan 26. doi:10.1002/bmc. 1592. Epub ahead of print.

9. Yu KS, et. al., Effect of multiple doses of fimasartan, an angiotensin II receptor antagonist, on the steady-state pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 2011 May;49(5):321-7.

30 10. Yu KS et. al., The Effect of the Newly Developed Angiotensin Receptor II Antagonist Fimasartan on the Pharmacokinetics of Atorvastatin in relation to OATP1B1 in Healthy Male Volunteers. J Cardiovasc Pharmacol. 2011 Jul 14. Epub ahead of print.

Опис винаходу

35 Технічна проблема

Таким чином, даний винахід призначений забезпечувати протигіпертонічну фармацевтичну композицію, ефективну не тільки для профілактики, полегшення і лікування гіпертензії, але також для профілактики, полегшення або лікування ускладнень гіпертензії і/або гіперліпідемії.

Рішення проблеми

40 Даний винахід передбачає протигіпертонічну фармацевтичну композицію, що містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його сольват або його гідрат у якості блокатору рецепторів ангіотензину II і амлодипін, його ізомер, його фармацевтично прийнятну сіль, його сольват або його гідрат у якості блокатору кальцієвих каналів.

45 У даному винаході фімасартан, його фармацевтично прийнятна сіль, його сольват або його гідрат можуть бути кристалічними або аморфними. Кристалічні і/або аморфні їх форми також потрапляють в обсяг даного винаходу.

У даному винаході амлодипін, його ізомер, його фармацевтично прийнятна сіль, його сольват або його гідрат можуть бути кристалічними або аморфними. Кристалічні і/або аморфні їх форми також потрапляють в обсяг даного винаходу.

50 Використовуваний в даному документі вираз "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до солі неорганічної кислоти, органічної кислоти або металу, що виробники лікарських засобів зазвичай застосовують в одержанні фармацевтичних продуктів. Приклади неорганічної кислоти включають хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту і фосфорну кислоту. Приклади органічної кислоти включають лимонну кислоту, оцтову кислоту, молочну кислоту, винну кислоту, фумарову кислоту, мурашину кислоту, пропіонову кислоту, щавлеву кислоту, трифтороцтову кислоту, метансульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту (бесилат), малеїнову кислоту, бензойну кислоту, глюконову кислоту, гліколеву кислоту, бурштинову кислоту, 4-морфолінетансульфонову кислоту, камфорсульфонову кислоту (камсилат), 4-нітробензолсульфонову кислоту, гідроксі-о-сульфонову кислоту, 4-

толуолсульфонову кислоту, галактуранову кислоту, ембонову кислоту, глутамінову кислоту, аспарагінову кислоту та адипінову кислоту (адипат).

Приклади металу включають натрій, калій, кальцій і магній.

У даному винаході блокатором рецепторів ангіотензину II переважно є калієва сіль, гідрохлорид, кальцієва сіль, сульфат, адипат, камсилат або бесилат фімасартану і більш переважно калієва сіль фімасартану або калієвий тригідрат фімасартану. Ці матеріали комерційно доступні або можуть бути отримані іншим способом з використанням відомого способу (наприклад, див. корейські патенти №0354654 і №0521980).

У даному винаході блокатором кальцієвих каналів переважно є бесилат, сульфат, камсилат, гідрохлорид, калієва сіль, кальцієва сіль або адипат амлодипіну і більш переважно бесилат амлодипіну. Ці матеріали комерційно доступні або можуть бути отримані іншим способом з використанням відомого способу (наприклад, див. патент США № 4572909).

У даному винаході розчинник у випадку "сольвату" відноситься до звичайного органічного розчинника, що використовували в одержанні органічних сполук. Приклади розчинника без обмеження включають метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, 1-ацетат, ацетон, оцтову кислоту, анізол, тетрагідрофуран, метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, ізобутилацетат, н-бутилацетат, диметилсульфоксид, пентан і гептан.

У даному винаході вміст "гідрату" і "сольвату" може знаходитися в діапазоні від 0,25 до 10 молей на 1 моль фімасартану або амлодипіну, наприклад, 0,5 моля, 1 моль, 1,5 моля, 2 моля, 2,5 моля, 3 моля або 5 молей, але даний винахід цим не обмежується.

Композиція згідно з даним винаходом може містити блокатор рецепторів ангіотензину II у кількості від 0,5 до 240 мг, переважно від 50 до 180 мг і більш переважно від 60 до 120 мг.

Крім того, композиція згідно з даним винаходом може містити блокатор кальцієвих каналів у кількості від 0,1 до 20 мг, переважно від 5 до 15 мг і більш переважно від 5 до 10 мг.

З іншого боку, відомо, що стандартна висока доза (а саме, фармацевтично прийнятна висока доза/введення) цих лікарських засобів, що містяться у фармацевтичній композиції, для звичайних дорослих з вагою 60 кг становить максимум 240 мг або менше для фімасартану і максимум 20 мг або менше для амлодипіну.

Усюди в описі, якщо конкретно не зазначено інше, вираз "фармацевтична композиція" призначений в цілому охоплювати не тільки одноразову лікарську форму, що приймають або вводять однією одноразовою дозою, таку як таблетка, капсула або ін'єкція, але також і багаторазові лікарські форми, що вводять двома або більше невеликими дозами, повторюваними через певні інтервали часу. Наприклад, вираз "фармацевтична композиція, що містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його сольват або його гідрат у якості блокатору рецепторів ангіотензину II і амлодипіну, його ізомер, його фармацевтично прийнятну сіль, його сольват або його гідрат у якості блокатору кальцієвих каналів" інтерпретується для позначення не тільки однократної лікарської форми, що містить ці два активних інгредієнти разом, але також і двох лікарських форм, кожна з яких містить один активний інгредієнт. Тобто, якщо ці дві лікарські форми вводять одночасно або вводять послідовно з рівними інтервалами, і, унаслідок цього, ефективні кількості двох активних інгредієнтів, що містяться в кожній з цих лікарських форм, спільно присутні *in vivo*, що приводить до синергічного ефекту, то ці дві лікарські форми також потрапляють в обсяг визначення "фармацевтична композиція, що містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його сольват або його гідрат у якості блокатору рецепторів ангіотензину II і амлодипіну, його ізомер, його фармацевтично прийнятну сіль, його сольват або його гідрат у якості блокатору кальцієвих каналів".

Композиція згідно з даним винаходом крім вищевказаних інгредієнтів може додатково містити один або кілька фармацевтично прийнятних носіїв, при цьому може бути складена у вигляді декількох лікарських форм для необхідних застосувань. Приклади фармацевтично прийнятного носія включають сольовий розчин, стерилізовану воду, розчин Рінгера, буферний фізіологічний розчин, розчин декстрози, розчин мальтодекстрину, гліцерин і етанол. Ці матеріали можуть бути використані окремо, або в будь-якій їх комбінації. У разі потреби можуть бути додані інші стандартні допоміжні речовини, такі як антиоксиданти, буфери та бактеріостатичні засоби.

Також для одержання ін'єкційних складів, таких як водяні розчини, суспензії та емульсії, або пероральних складів, таких як пігулки, капсули, гранули і таблетки, додатково можуть бути додані розріджувачі, диспергуючі речовини, поверхнево-активні речовини, речовини, що зв'язують, та речовини, що змащують. Більш того, засіб переважно може бути складений в необхідну лікарську форму в залежності від захворювань, що підлягають лікуванню, та

інгредієнтів з використанням будь-якого відповідного способу, відомого в рівні техніки, або способу, розкритого в "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA.

Композиція згідно з даним винаходом може бути введена пероральними шляхами або парентеральними шляхами (наприклад, внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньочеревно або локально) у залежності від необхідних застосувань. Доза композиції може варіювати в залежності від ваги, віку, статі, стану здоров'я та особливостей харчування пацієнтів, часу введення та шляхів введення, швидкостей екскреції і тяжкості захворювання. Композиція згідно з даним винаходом може вводитися один раз або кілька разів на день.

Композиція згідно з даним винаходом може бути ін'єкційним складом, таким як водяний розчин, суспензія або емульсія, або пероральним складом, таким як пігулка, капсула, гранула або таблетка, або у формі набору. Переважною є пероральна лікарська форма, а більш переважною окрема таблетка.

Крім того, композицію згідно з даним винаходом, завдяки підвищеному протигіпертонічному ефекту, можна використовувати для профілактики, полегшення або лікування гіпертензії, серцевої недостатності, коронарної хвороби серця, ішемічної хвороби серця, ішемічного захворювання периферичних судин, гіпертензивної ниркової недостатності, апоплексії головного мозку або артеріосклерозу.

Таким чином, даний винахід передбачає фармацевтичну композицію для профілактики, полегшення або лікування гіпертензії, серцевої недостатності, коронарної хвороби серця, ішемічної хвороби серця, ішемічного захворювання периферичних судин, гіпертензивної ниркової недостатності, апоплексії головного мозку або артеріосклерозу, що містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його сольват або його гідрат у якості блокатору рецепторів ангіотензину II і амлодипін, його ізомер, його фармацевтично прийнятну сіль, його сольват або його гідрат у якості блокатору кальцієвих каналів.

Крім того, даний винахід передбачає спосіб профілактики, полегшення або лікування гіпертензії, серцевої недостатності, коронарної хвороби серця, ішемічної хвороби серця, ішемічного захворювання периферичних судин, гіпертензивної ниркової недостатності, апоплексії головного мозку або артеріосклерозу, що включає етап, на якому вводять композицію, що містить ефективну кількість фімасартану, його фармацевтично прийнятної солі, його сольвату або його гідрату в якості блокатору рецепторів ангіотензину II і ефективну кількість амлодипіну, його ізомеру, його фармацевтично прийнятної солі, його сольвату або його гідрату в якості блокатору кальцієвих каналів, ссавцю, що потребує цього, у тому числі людині.

Даний винахід передбачає спосіб профілактики або лікування гіпертензії, що включає етап, на якому протигіпертонічну фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом вводять ссавцю, у тому числі людині.

У способі профілактики або лікування гіпертензії згідно з даним винаходом протигіпертонічна фармацевтична композиція містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його сольват або його гідрат у якості блокатору рецепторів ангіотензину II і амлодипін, його ізомер, його фармацевтично прийнятну сіль, його сольват або його гідрат у якості блокатору кальцієвих каналів.

У способі профілактики або лікування гіпертензії згідно з даним винаходом тип або вміст кожного з блокатору рецепторів ангіотензину II і блокатору кальцієвих каналів є такими самим, як зазначено вище щодо протигіпертонічної фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом.

У способі профілактики або лікування гіпертензії згідно з даним винаходом блокатором рецепторів ангіотензину II переважно є калієва сіль, гідрохлорид, кальцієва сіль, сульфат, адипат, камсилат або бесилат фімасартану, та більш переважною є калієва сіль фімасартану.

У способі профілактики або лікування гіпертензії згідно з даним винаходом блокатором кальцієвих каналів переважно є бесилат амлодипіну.

У способі профілактики або лікування гіпертензії згідно з даним винаходом вміст блокатору рецепторів ангіотензину II переважно знаходиться в діапазоні від 0,5 до 240 мг, а вміст блокатору кальцієвих каналів знаходиться в діапазоні від 0,1 до 20 мг.

Крім того, даний винахід передбачає застосування композиції, що містить ефективну кількість фімасартану, його фармацевтично прийнятної солі, його сольвату або його гідрату в якості блокатору рецепторів ангіотензину II і ефективну кількість амлодипіну, його ізомеру, його фармацевтично прийнятної солі, його сольвату або його гідрату в якості блокатору кальцієвих каналів, для виготовлення фармацевтичного препарату для профілактики, полегшення або лікування гіпертензії, серцевої недостатності, коронарної хвороби серця, ішемічної хвороби серця, ішемічного захворювання периферичних судин, гіпертензивної ниркової недостатності, апоплексії головного мозку або артеріосклерозу.

Корисні ефекти даного винаходу

Композиція згідно з даним винаходом виявляє підвищений проти гіпертонічний ефект, що більше простої суми протигіпертонічних величин тих самих доз окремих активних інгредієнтів. Отже, композиція згідно з даним винаходом дозволяє застосовувати окремі активні інгредієнти з

5

Спосіб даного винаходу

10

Далі даний винахід буде більш докладно описано з посиланням на наступні приклади. Ці приклади передбачені тільки для ілюстрації даного винаходу і не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг і сутність даного винаходу.

Експериментальний приклад: протигіпертонічні ефекти композиції даного винаходу

15

Дане дослідження призначене для перевірки протигіпертонічної дії окремих лікарських засобів. Для цього тестові лікарські засоби, тобто калійний тригідрат фімасартану, калієву сіль лозартану, валсартан, бесилат амлодипіну, комбінацію калієвого тригідрату фімасартану і бесилату амлодипіну, комбінацію калієвої солі лозартану і бесилату амлодипіну та комбінацію валсартану і бесилату амлодипіну, багаторазово і перорально вводили протягом 4 тижнів щурам з гіпертонічною хворобою. Визначали зміни кров'яного тиску, частоти серцевих скорочень і ваги тіла тварин для дослідження протигіпертонічної дії при тривалому введенні окремих лікарських засобів, для підтвердження підтримуваної величини ефективного і стабільного кров'яного тиску і для перевірки різниці між введенням одного лікарського засобу і комбінованим введенням лікарських засобів. Таким чином, оцінювали і порівнювали протигіпертонічну дію окремих лікарських засобів.

25

Тестований матеріал і спосіб

1. Піддослідні тварини

30

Самців спонтанно гіпертензивних щурів (SHR) 8-тижневого віку вагою 230-250 г одержували у Charles River Japan (CRJ). Тварин використовували в тесті після періоду адаптації, і поки тварини не досягають 18-19-тижневого віку (340-380 г), для досягнення середнього кров'яного тиску від 160 до 170 мм рт.ст. Відбирали тварин у гарному стані шляхом хвилинного обстеження після періоду адаптації перед тестом і розподіляли їх на окремі тестові групи, кожна з яких складалася з 8 тварин (n=8). До тестової групи включали тільки відібраних тварин, у яких за допомогою системи неінвазивного моніторингу артеріального тиску (CODA-6) підтверджували підвищення кров'яного тиску. За допомогою вимірювання кров'яного тиску SHR перед виконанням основного тесту особин SHR, що мають кров'яний тиск, який виходить за межі діапазону кров'яного тиску (особин, у яких виявляли при вимірюванні середній кров'яний тиск нижче 140 мм рт.ст. або вище 220 мм рт.ст.) нормальних SHR, виключали з тесту.

35

2. Створення оброблюваних лікарським засобом груп і спосіб введення

40

Придатну дозу, здатну виявляти істотний протигіпертонічний ефект, в основному тесті і в попередньому тесті приймали за кінцеву дозу лікарських засобів, що вводяться досліджуванім щурам у даному тесті. Низьку, середню і високу дози лікарських засобів, у залежності від окремих лікарських засобів, встановлювали в попередньому тесті. Потім, виходячи з результатів тесту, дозу, за допомогою якої можна домогтися істотного зниження кров'яного тиску, від кров'яного тиску у щурів з гіпертензією перед введенням лікарських засобів, до кров'яного тиску з діапазону 20-50 мм рт.ст. після введення лікарських засобів, (дозу, що відповідає 20-25 % звичайної клінічної дози) приймали як оптимальну дозу для групи, якій вводили один лікарський засіб. З іншого боку, виходячи з розглянутих результатів, узятих з літератури, дозу, здатну виявляти стабільну протигіпертонічну дію, не викликаючи токсичності після 4-тижневого введення, встановлювали для групи, якій вводили комбінований препарат.

45

50

Усі дози відносяться до доз, використаних у вже виконаному тесті. Дози і групи, яким вводили лікарський засіб, використані в кінцевому основному тесті, є наступними.

В якості сполуки ARB у Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd. одержували та відповідним чином застосовували калієву сіль лозартану, валсартан і калієвий тригідрат фімасартану. Група L приймала 10 мг/кг калієвої солі лозартану, а група V приймала 10 мг/кг валсартану. Що стосується калієвого тригідрата фімасартану, група F1 приймала 3 мг/кг його, а група F2 приймала 10 мг/кг.

55

У якості блокатору кальцієвих каналів застосовували бесилат амлодипіну (власного виробництва за способом, описаним в патенті США № 4572909). Група A1 приймала 0,5 мг/кг бесилата амлодипіну, а група A2 приймала дозу 1,6 мг/кг. Матеріали, що тестуються, і лікарські

засоби, що порівнюються, перед застосуванням суспендували у 0,5 % натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (СМС-Na, Sigma). Контрольній групі вводили тільки 0,5 % СМС.

3. Спосіб тестування

Введення. При здійсненні введення лікарський препарат нагрівали на водяній бані до придатної температури 35 °С з наступним примусовим пероральним введенням 5 мл/кг через шлунковий зонд.

Вимірювання кров'яного тиску. Кров'яний тиск щурів вимірювали в такий спосіб. Щурів утримували, поміщали до нагрівального пристрою, який потім нагрівали до температури близько 40 °С (виходячи з температури 37 °С в клітці для утримання) протягом 13 хвилин, щоб кровоносні судини хвоста налилися кров'ю, і вимірювали кров'яний тиск щурів із застосуванням апарата CODA-6, за допомогою якого здійснювали контроль за кров'яним тиском з використанням програмного забезпечення основного блоку завдяки парі манжет, прикріплених до хвоста. Спосіб неінвазивного вимірювання кров'яного тиску за допомогою CODA-6 (Kent Scientific Corporation) дозволяє проводити тривалий тест з вимірювання кров'яного тиску, що повинен включати повторне введення матеріалів, які тестуються, що не може бути здійснено у випадку способу прямого вимірювання кров'яного тиску за допомогою артеріальної катетеризації, наприклад, зазвичай виконуваного на установках Physiograph або Power Lab. Щоб підтвердити патерн припинення у відповідь на дози лікарських засобів за допомогою 4-тижневого повторного введення і ступінь повернення кров'яного тиску до початкового рівня, кров'яний тиск вимірювали один раз на день протягом 1 тижня по закінченню останнього введення.

Зміни кров'яного тиску підтверджували, приймаючи до уваги зміну середнього артеріального тиску (МАР), та зміни діастолічного і систолічного кров'яного тиску, частоту серцевих скорочень і вагу тіла застосовували як відомості для інших змін в результатах експерименту.

(2) Результати обробки і статистичний аналіз

Статистичний аналіз даних вимірювання, отриманих у даному експерименті, виконували з використанням програми для статистичної обробки даних SPSS. Для одиниць, для яких спостерігали значний F-критерій в однофакторному ANOVA, порівняння проводили при значних рівнях $p < 0,001$, 0,01 і 0,05 між контрольною групою та експериментальними групами з різними дозами лікарських засобів.

У тесті на ефективність 4-тижневого повторного введення всі групи, включаючи контрольну групу, виявляли незначне збільшення ваги тіла. Вага тіла виявляла тенденцію до зменшення на початковому етапі тесту, але після проміжного етапу тесту підтверджувалося збереження ваги тіла. Це вважалося симптомом, що виникає в результаті впливу стресу під час непрямого вимірювання кров'яного тиску, такого як нагрівання і утримання, непрямих ефектів, зв'язаних з лікарськими засобами.

Виходячи з результатів вимірювання, у таблиці 1 нижче представлені види і дози лікарських засобів, що були введені групам, яким вводили окремі лікарські засоби, разом із протигіпертонічними величинами, отриманими в групах, яким вводили окремі лікарські засоби, тобто протигіпертонічним ступенем за 4 тижні у відповідь на введення лікарського засобу, що розраховували на основі кров'яного тиску до введення лікарських засобів.

Таблиця 1

Протигіпертонічна ступінь (мм рт.ст.) при послідовному 4-тижневому введенні лікарських засобів при порівнянні з кров'яним тиском до введення

Групи, яким вводили лікарський засіб (види і дози лікарських засобів)	Середнє	Стандартна помилка
Приклад 1 (F1+A1)	-55	2,255
Приклад 2 (F2+A2)	-75	2,536
Порівняльний приклад 1 (F1)	-35	1,375
Порівняльний приклад 2 (F2)	-50	2,135
Порівняльний приклад 3 (L)	-20	1,256
Порівняльний приклад 4 (V)	-32	2,862
Порівняльний приклад 5 (A1)	-13	1,105
Порівняльний приклад 6 (A2)	-20	1,325
Порівняльний приклад 7 (L+A2)	-32	2,268
Порівняльний приклад 8 (V+A2)	-46	2,675

З наведеного в таблиці 1 вище видно, що в порівняльному прикладі 1 виявлявся найвищий протигіпертонічний ефект у порівнянні з порівняльним прикладом 3 і порівняльним прикладом 4 навіть при введенні дози, нижче звичайної клінічної дози (звичайна клінічна доза калієвого тригідрату фімасартану = 60 мг, звичайна клінічна доза калієвої солі лозартану = 50 мг, а звичайна клінічна доза валсартану = 80 мг).

Крім того, у прикладах 1 і 2, в яких застосовували комбінований препарат фімасартану та амлодипіну, що являє собою композицію згідно з даним винаходом, проявлявся протигіпертонічний ефект, вище простої суми протигіпертонічних ефектів, отриманих при введенні кожного інгредієнта окремо. Наприклад, у порівнянні з протигіпертонічною величиною -13 мм рт.ст. у випадку одноразового введення 0,5 мг/кг бесилату амлодипіну (порівняльний приклад 5) і протигіпертонічної величиною -35 мм рт.ст. у випадку одноразового введення 3 мг/кг калієвого тригідрату фімасартану (порівняльний приклад 1), у прикладі 1, що відповідає комбінованому препарату обох лікарських засобів (бесилата амлодипіну і калієвого тригідрату фімасартану), виявлялася протигіпертонічна величина -55 мм рт.ст., що відповідає збільшеному протигіпертонічному ефекту, вище простої суми протигіпертонічних величин від двох лікарських засобів. Цей ефект являє собою значиму числову величину, навіть з урахуванням стандартної помилки. Крім того, у порівнянні з протигіпертонічною величиною -20 мм рт.ст. у випадку одноразового введення 1,6 мг/кг бесилату амлодипіну (порівняльний приклад 6) і протигіпертонічною величиною -50 мм рт.ст. у випадку одноразового введення 10 мг/кг калієвого тригідрату фімасартану (порівняльний приклад 2), у прикладі 2, що відповідає комбінованому препарату обох лікарських засобів, виявлялася протигіпертонічна величина -75 мм рт.ст., що відповідає збільшеному протигіпертонічному ефекту, вище простої суми протигіпертонічних величин від двох лікарських засобів. Підтверджено, що такий ефект є непередбаченим чудовим наслідком, якщо порівнювати з вищевикладеними результатами (порівняльні приклади 7 і 8), де комбінований препарат іншої сполуки ARB і амлодипіну виявляли протигіпертонічну величину менше простої суми протигіпертонічних величин окремих інгредієнтів комбінованого препарату.

Як зазначено вище, оскільки композиція згідно з даним винаходом виявляє протигіпертонічний ефект, вище суми протигіпертонічних ефектів, одержуваних при введенні кожного активного інгредієнта окремо (синергічний ефект), ризик шкідливих побічних ефектів через передозування окремих активних інгредієнтів може бути також істотно знижений за допомогою додаткового зменшення вмісту кожного активного інгредієнта, і труднощі, асоційовані з лікарським препаратом у пацієнтів при здійсненні комбінованого лікування окремими активними інгредієнтами, можуть бути вирішені.

Приклад одержання: одержання композиції (таблетки) згідно із даним винаходом
Композицію згідно з даним винаходом складали в таблетки, що мають інгредієнти та їх вміст, зазначені в таблиці 2 нижче, кожна з яких виражена як приклади одержання 1-4.

Таблиця 2

Інгредієнти	Приклад одержання 1 (мг/таблетка)	Приклад одержання 2 (мг/таблетка)	Приклад одержання 3 (мг/таблетка)	Приклад одержання 4 (мг/таблетка)
Калієвий тригідрат фімасартану	66,01	132,02	66,01	132,02
Бесилат амлодипіну	6,99	6,99	13,98	13,98
Кукурудзяний крохмаль	46	98,99	39,01	92
Мікрокристалічна целюлоза	16	32	16	32
Кросповідон	10	20	10	20
Гідроксипропілцелюлоза	3,5	7	3,5	7
Стеарат магнію	1,5	3	1,5	3
Загальна вага/таблетка (мг)	150	300	150	300

Одержання таблеток

- 5 Калієвий тригідрат фімасартану, бесилат амлодипіну, кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічну целюлозу і кросповідон розмістили у високошвидкісному змішувачі, після чого перемішували. Крім того, гідроксипропілцелюлозу та очищену воду (у достатній кількості) перемішували з одержанням розчину, що зв'язує, який потім додавали у високошвидкісний змішувач, куди було поміщено попередньо перемішаний порошок, з подальшим гранулюванням. Отримані в результаті гранули сушили в сушильному апараті. Висушені гранули просівали через сито № 20 і до них додавали стеарат магнію, після чого перемішували з одержанням кінцевої суміші. Кінцеву суміш пресували в таблетки, що відповідають прикладам одержання 1-4, застосовуючи роторний таблетковий прес.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

- 15 1. Протигіпертонічна фармацевтична композиція, що включає: калієвий тригідрат фімасартану як блокатор рецепторів ангіотензину II і бесилат амлодипіну як блокатор кальцієвих каналів.
- 20 2. Протигіпертонічна фармацевтична композиція за п. 1, де вміст блокатора рецепторів ангіотензину II знаходиться в діапазоні від 0,5 до 240 мг, а вміст блокатора кальцієвих каналів знаходиться в діапазоні від 0,1 до 20 мг.
3. Протигіпертонічна фармацевтична композиція за п. 2, де вміст блокатора рецепторів ангіотензину II знаходиться в діапазоні від 50 до 180 мг.
- 25 4. Протигіпертонічна фармацевтична композиція за п. 3, де вміст блокатора рецепторів ангіотензину II знаходиться в діапазоні від 60 до 120 мг.
5. Протигіпертонічна фармацевтична композиція за п. 2, де вміст блокатора кальцієвих каналів знаходиться в діапазоні від 5 до 15 мг.
6. Протигіпертонічна фармацевтична композиція за п. 5, де вміст блокатора кальцієвих каналів знаходиться в діапазоні від 5 до 10 мг.
- 30 7. Протигіпертонічна фармацевтична композиція за п. 1, де фармацевтична композиція являє собою пероральну лікарську форму.
8. Протигіпертонічна фармацевтична композиція за п. 7, де лікарська форма являє собою окрему таблетку.
- 35 9. Фармацевтична композиція для профілактики, полегшення або лікування гіпертензії, серцевої недостатності, коронарної хвороби серця, ішемічної хвороби серця, ішемічного захворювання периферичних судин, гіпертензивної ниркової недостатності, апоплексії головного мозку або

артеріосклерозу, що включає калієвий тригідрат фімасартану як блокатор рецепторів ангіотензину II і бесилат амлодипіну як блокатор кальцієвих каналів.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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

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