



УКРАЇНА

(19) UA (11) 20877 (13) C2

(51) 7 A61K31/51, A61K31/255,
A61K31/315, A61K31/355, A61P9/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПРЕПАРАТ "КАРДІОВІТ" ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(21) 96062506

(22) 25.06.1996

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Донченко Георгій Вікторович, Пархоменко
Юлія Михайлівна, Протасова Зоя Степанівна,
Кірей Зоя Миколаївна, Даневич Олександр Ілліч(73) Донченко Георгій Вікторович, Пархоменко
Юлія Михайлівна(56) RU, AI, 2008903, МПК 7 А61К 31/355, 31/375,
15.03.94.М.Д. Машковский "Лекарственные средства",
Харьков, " Торсинг ", 1998, т. 2, с.77.

(57) Препарат для лечения и профилактики сер-

дечно-сосудистых заболеваний, содержащий лекарственную форму тиамин, отличающийся тем, что он дополнительно содержит метионин, альфатокоферол ацетат и цинк в виде хлористой, сернокислой или уксуснокислой соли, а в качестве лекарственной формы тиамин содержит тиаминхлорид или -бромид, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Тиаминхлорид или -бромид	0,70 - 0,90
Альфатокоферол ацетат	2,25 - 2,75
Цинк в виде хлористой, серно- кислой или уксуснокислой соли	0,008 - 0,012
Метионин	Остальное

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и может быть использовано при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Деятельность сердечной мышцы существенно зависит от обеспеченности витамином В₁, что в первую очередь связано с функционированием ряда тиаминдиофосфат зависимых ферментов, занимающих ключевое положение в энергетическом метаболизме клеток. При инфаркте миокарда и ряде других сердечно-сосудистых заболеваний отмечается нарушение обмена тиамин, значительное снижение активности зависящих от него ферментов. Введение в больной организм витамина В₁ в виде тиаминхлорида или бромид улучшает ситуацию. (См. Хмелевский Ю.В., Розелов а.Я. Обмен витаминов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Киев: Здоров'я, - 1976, - 145 с.)

Однако в этих условиях часто значительно нарушены системы биотрансформации тиамин в его биологически активные формы – фосфорные эфиры, что снижает активность действия препаратов.

За прототип нами принят широко используемый в клинике препарат «Кокарбуксилаза», который представляет собой лекарственную биологически активную форму тиамин – тиаминдиофосфат. (См. машковский М.Д. лекарственные средства, часть 1. – Москва: Медицина. – 197. – с. 480).

Однако, многочисленные исследования свидетельствуют о том, что тиаминфосфат плохо проникает через клеточные мембраны, при этом происходит его частичное или полное дифосфорилирование. Таким образом, теряется смысл использования довольно дорогого и дефицитного препарата, который оказывается не намного эффективнее самого тиамин.

Кроме того, специфическое биохимическое действие тиамин обусловлено и действием другого его фосфата – тиаминтрифосфата, для ферментативного синтеза которого необходим тиамин. Следовательно, возникает необходимость наряду с тиамин вводить в организм вещества, стимулирующие эндогенный синтез его биологически активных форм.

Задачей изобретения является создание препарата для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, позволявшего путем введения в него биологически активных соединений, интенсифицирующих эндогенный синтез тиаминдиофосфата, улучшать состояние сердечно-сосудистой системы.

Для этого препарат для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, содержащий лекарственную форму тиамин, дополнительно содержит метионин, альфатокоферол ацетат и цинк в виде хлористой, сернокислой или уксусной соли, а в качестве лекарственной формы тиамин содержит тиаминхлорид, или бромид при

(19) UA (11) 20877 (13) C2

следующем соотношении компонентов, мас. %:

Тиаминхлорид или -бромид	0,70 - 0,90
Альфатокоферол ацетат	2,25 - 2,75
Цинк в виде хлористой, сернокис- лой или уксуснокислой соли	0,008 - 0,012
Метионин	остальное

Заявляемый препарат содержит четыре компонента, действующих синергетично на узкие звенья клеточного метаболизма. Препарат активизирует клеточный обмен таким образом, что повышается эффективность использования не только двух витаминов (В₁ и Е), входящих в состав препарата, но и других эндогенных витаминов, содержащихся в тканях, а также повышает усвоение витаминов из продуктов питания за счет активации транспортных систем. Кроме того, при использовании заявляемого препарата снижается синтез и накопление жира, повышается уровень восстановленного глутеатинона в тканях.

Эффективность препарата «Кардиовит» и проверялась на двух модельных патологиях: гипоксическая гипоксия и инфаркт миокарда.

Были приготовлены 5 композиций заявляемого препарата. Для получения сравнительных данных испытывалось также действие «Кокарбоксилазы» (прототип) и витамина В₁ (тиаминхлорид – аналог). Состав композиций приведен в табл. 1.

В первой серии экспериментов крыс весом 120-150 г делили на 7 групп по 8 животных.

Группа 1. Крысы содержались на диете вивария, в течение 7 дней до поднятия на высоту животным внутримышечно вводили в физрастворе препарат «Кокарбоксилаза».

Группа 2. Крысы содержались на диете вивария в течение 7 дней до поднятия на высоту животным с помощью зонда *per os* вводили тиаминхлорид /витамин В₁/ и делали внутримышечно инъекцию физраствора.

Группы 3, 6. Крысы содержались на диете вивария, в течение 7 дней до поднятия на высоту животным с помощью зонда *per os* вводили «Кардиовит» композиции 3, 6 с сернокислым цинком и делали внутримышечно инъекцию физраствора.

Группы 4, 5, 7. Крысы содержались на диете вивария, в течение 7 дней до поднятия на высоту животным с помощью зонда *per os* вводили «Кардиовит» композиции 4, 5, 7 с уксуснокислым цинком и делали внутримышечно инъекцию физраствора.

Анализировали содержание фосфатов тиамин в сердечной мышце после введения животным препарата в течение 7 дней и поднятия их на условную высоту 9 тыс.м над уровнем моря для вызывания гипоксии, а также срок выживания животных в условиях гипоксии /поднятие на условную высоту 11 тыс.м над уровнем моря, давление 230 мм рт.столбат. При определении активности ферментов в качестве контроля служили анало-

гичные показатели для животных, содержащихся в нормальных условиях вивария.

Данные испытаний приведены в табл. 2.

Как свидетельствуют приведенные в табл. 2 данные, введение животным перед поднятием на высоту композиций, указанной в примере 7, дает наилучший эффект почти по всем показателям; в этих условиях наблюдается наиболее высокое относительное содержание фосфатов, тиамин, что существенно для участия биологически активных форм тиамин в регуляции метаболических процессов, наиболее высокая антиокислительная активность ткани сердечной мышцы, что отражает активацию процессов детоксикации липопероксидом. В этой же группе животных наблюдается наиболее высокая активация системы биосинтеза белков, о чем свидетельствует наиболее высокое значение отношения РНК/ДНК.

Данные табл. 2 свидетельствуют также, что при соотношении компонентов в пределах, указанных в формуле изобретения, композиции дают хороший эффект. При содержании компонентов в количествах выше указанных пределов эффективности композиции больше не увеличивается, а при содержании компонентов в количествах ниже указанных пределов эффективность композиции значительно уменьшается.

Получены также гистохимические данные, свидетельствующие о влиянии профилактического введения крысам «Кардиовита» на энергетический обмен в кардиомиоцитах. Профилактическое введение препарата приводит к уменьшению вызванных гипоксией изменений энергетического обмена в кардиоцитах всех отделов сердца.

Во второй серии экспериментов у крыс вызывали адреналиновый миокардит и после явных признаков инфаркта (данные гистологических анализов) животных делили на 6 групп по 9 особей и в течение 7 дней лечили препаратами «Кардиовит».

Анализировали содержание фосфатов тиамин, активность транскетолазы и отношение РНК/ДНК. Последние два показателя отражают интенсивность протекания процессов регенерации в мышце (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что композиции «Кардиовита» действуют более эффективно, чем «Кокарбоксилаза». Об этом свидетельствуют, в частности, данные по фосфорилированию тиаминга. В этих условиях наблюдается наиболее значительная активация процессов регенерации ткани сердечной мышцы, о чем свидетельствует наиболее высокая активность транскетолазы и наиболее высокое значение отношения РНК/ДНК.

Проведенные испытания подтвердили, что заявляемый препарат «Кардиовит», интенсифицируя эндогенный синтез тиаминдифосфата, улучшает состояние сердечно-сосудистой системы.

Таблица 1

№ композиции	Состав композиции, вес. %					
	Кокарбоксилаза	Метионин	Витамин В ₁	Витамин Е	Цинк серно-кислый	Цинк уксусно-кислый
1	100	-	-	-	-	-
2	-	-	100	-	-	-
3	-	97,596	0,60	1,80	-	0,004
4	-	95,58	1,20	3,20	0,020	-
5	-	96,992	0,75	2,25	0,008	-
6	-	96,388	0,85	2,75	-	0,012
7	-	96,69	0,80	2,50	0,010	-

Таблица 2

Испытание препарата "Кардиовит" на модели гипоксической гипоксии

№ композиции	Состав композиции, вес. %						Исследуемые параметры			
	Кокарбоксилаза	Метионин	Витамин В ₁	Витамин Е	Цинк серно-кислый	Цинк уксусно-кислый	Содержание фосфатов, тиамина, МКН на 1 г ткани	ОАО А (%) Торможения	Отношение РНК/ДНК	Время выживания, мин
1	100	-	-	-	-	-	1,54	42,0	13,9	32,0
2	-	-	100	-	-	-	1,74	29,8	13,0	32,0
3	-	97,596	0,60	1,80	-	0,004	1,77	42,5	14,2	30,7
4	-	95,58	1,20	3,20	0,020	-	2,42	47,3	14,1	31,5
5	-	96,992	0,75	2,25	0,008	-	1,85	48,8	15,7	34,4
6	-	96,388	0,85	2,75	-	0,012	2,34	50,9	16,2	38,8
7	-	96,69	0,80	2,50	0,010	-	2,45	51,2	16,8	39,0

Данные анализа исследуемых параметров для

Контрольных крыс, переживших гипоксию, следующие:

1,27

21,3

8,1±0,6

Таблица 3

Испытание препарата "Кардиовит" на модели инфаркта миокарда

№ композиции	Состав композиции, вес. %						Исследуемые параметры		
	Кокарбоксилаза	Метионин	Витамин В ₁	Витамин Е	Цинк серно-кислый	Цинк уксусно-кислый	Содержание фосфатов, тиамина, МКН на 1 г ткани	Активность транскетолазы, (%) от контроля	Отношение РНК/ДНК
1	100	-	-	-	-	-	2,26	121,4	12,0
3	-	97,596	0,60	1,80	-	0,004	2,46	119,9	14,8
4	-	95,58	1,20	3,20	0,020	-	2,43	135,2	16,5
5	-	96,992	0,75	2,25	0,008	-	2,50	131,0	16,8
6	-	96,388	0,85	2,75	-	0,012	2,59	140,0	17,9
7	-	96,69	0,80	2,50	0,010	-	2,82	140,9	18,6

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
