



УКРАЇНА

(19) UA (11) 74982 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/343  
A61K 31/41  
A61P 9/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) АНТИАРИТМІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

(21) 20040907922

(22) 29.09.2004

(24) 15.02.2006

(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.

(72) Мазур Іван Антонович, Ярош Олександр Кузьміч, Мохорт Микола Антонович, Стець Віталій Романович, Дячок Василь Володимирович, Волошин Микола Анатолійович, Авраменко Микола Олександрович, Стець Роман Віталійович, Кучеренко Людмила Іванівна, Черепок Олександр Олексійович

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НАУКОВО-ВИРОБНИЧЕ ОБ'ЄДНАННЯ "ФАРМАТРОН", АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ГА-ЛИЧФАРМ"

(56) Машковський М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей, 2002.-Т1.- С.371-373.

Компендиум 2000/2001 - лекарственные препараты/ Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2000.- Л-785

Пашнева Р.О., Казарінов М.О. та ін. Розробка та дослідження вітчизняного препарату антиаритмічної дії - таблеток "Аміодарон"// Фарм. журнал . 1999, № 3- С. 93-96.

Визир А.Д., Дунаев В.В., и др. Тиотриазолин. - Запорожье: НПО Фарматрон.- 1996.- 27с.

UA 13444, 28.02.1997

2

UA 45017 A, 15.03.2002

UA 54019 A, 17.02.2003

RU 98101528 A, 27.09.1999

Канорский С.Г., Зингилевский К.Б., и др. Эффективность и безопасность внутривенного введения комбинации прокаинамида с амиодароном у больных с остро возникшей фибрилляцией предсердий // Бюл. эксперим. биол. и мед.. 2002, Прил. 2. - С. 83-95.

Фокина Е.Г. Влияние селективного бета-адреноблокатора талинолола и комбинации его с амиодароном на вариабельность сердечного ритма и внутрисердечную гемодинамику у больных хронической сердечной недостаточностью: Автореф. Дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. Урал. гос. мед. акад., Екатеринбург, 2002, 25с.

(57) 1. Антиаритмичний лікарський засіб, що містить аміодарон, який **відрізняється** тим, що додатково містить тіотриазолін.

2. Антиаритмичний лікарський засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить тіотриазолін у співвідношенні з аміодароном - 1:2 сухої речовини.

3. Антиаритмичний лікарський засіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що виготовлений у вигляді твердої дозованої форми, наприклад таблетки, що містить 60±5 % суміші аміодарону з тіотриазоліном та решту - допоміжні речовини.

Винахід належить до медицини, зокрема до фармакотерапії, а саме до антиаритмічних лікарських засобів у вигляді таблеток, драже, супозиторіїв, розчинів для ін'єкцій та ін. із комбінованою основою активних інгредієнтів.

Одним із найбільш важких ускладнень серцево-судинних захворювань є порушення ритму серцевої діяльності. Перебіг інфаркту міокарда до 90 % випадків ускладнюється аритміями.

Відомий лікарський засіб тіотриазолін має широкий спектр фармакологічної дії: антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протиішемічну, протизапальну, імуномодулюючу, холатостимулюючу, стимулюючу регенерацію клітин,

кардіопротекторну, гепатопротекторну, антиаритмічну та інші види активності.

Тіотриазолін випускається у формах розчинів для ін'єкцій, таблеток, мазі, супозиторіїв, очних крапель і широко використовується в медичній практиці, у тому числі при лікуванні серцево-судинних захворювань. Проте для лікування порушень ритму серцевої діяльності його застосовують поки що недостатньо.

Серед антиаритмічних препаратів особливу увагу привертає аміодарон - високоефективний препарат на основі модифікованого похідного бензофурану - аміодарону гідрохлориду. Він належить до засобів першого ряду для зупинки пароксиз-

C2  
(13)

74982  
(11)

UA  
(19)

мального мерехтіння та тріпотіння передсердь, запобігає та зменшує частоту раптової смерті внаслідок асимптоматичних складних шлуночкових аритмій [Пашнева Р.О., Казарінов М.О. та ін. Розробка[та дослідження вітчизняного препарату антиаритмічної дії -таблеток "Аміодарон"// Фарм. журнал . 1999, № 3- стор. 93-96].

Цей лікарський засіб, як найбільш близький за призначенням і ефективністю, беремо за прототип.

Недоліками прототипу є вузький спектр фармакологічної дії аміодарону і його підвищена витрата для забезпечення фармакологічного ефекту лікування серцевого ритму, що може бути причиною порушення нормального функціонування інших органів. При застосуванні таблеток аміодарону можуть виникнути багаточисленні побічні ефекти з боку різних систем організму: нудота, відчуття важкості в епігастрії, втрата апетиту, гепатит, кашель, задуха, хрипи в грудях, атаксія, тремор, слабкість м'язів, брадикардія, гіпотонія, сповільнення атріовентрикулярної провідності, зниження чіткості зору, фотосенсибілізація та алергічні реакції [Машковський М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей, 2002.-Т1.- С.371-374].

В основу винаходу поставлено завдання розробки антиаритмічного лікарського засобу, який підвищує ефективність біологічної дії при зменшенні дози й витрат препарату на курс лікування активних інгредієнтів.

Вирішення поставленого завдання забезпечує антиаритмічний лікарський засіб, який містить активний інгредієнт аміодарон за рахунок введення лікарського препарату тіотриазоліну у співвідношенні тіотриазоліну до аміодарону 1:2. Зазначений лікарський засіб, застосовано у вигляді твердої, дозованої форми "Тіодарон".

Фармакологічні переваги лікарського засобу за винаходом зумовлені взаємопотенціюючою дією тіотриазоліну, який має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, церебропротекторну та інші дії і аміодарону, який має високу протиаритмічну активність. При цьому витрата суміші аміодарону з тіотриазоліном ("Тіодарон") для усунення аритмії серця, на 20% менше витрати з тією ж метою аміодарону.

Сутність винаходу пояснюється нижченаведеним описом й прикладами доклінічних дослідів лікарського засобу "Тіодарон" за винаходом та прототипу – "Аміодарон" і малюнками, де на фіг.1 – ефективність аміодарону при хлорид кальцієвій аритмії, на фіг.2 – ефективність аміодарону при аконітиновій аритмії, на фіг.4 – ефективність тіодарону при аконітиновій аритмії.

Для дослідів використовували таблетки аміодарону та тіодарону.

Склад інгредієнтів на одну таблетку тіодарону у перерахунку на 100% сухої речовини:

- аміодарон	- 0,20г
- тіотриазолін	-0,10г
- допоміжні речовини	до 0,50г
Вага готової таблетки	- 0,50г

Тобто таблетка (тверда форма лікарського засобу) містить 60% активних інгредієнтів у загальній масі суміші при співвідношенні тіотриазоліну до аміодарону 1:2 та 40% допоміжних речовин.

Для дослідів таблетки тіодарону було виготовлено Центральною лабораторією АТ "Галичфарм". Для порівняння їх ефективності використовували таблетки аміодарону заводського виробництва.

Антиаритмічну активність лікарських засобів оцінювали за показниками терапевтичного індексу (ТІ) з використанням середньосмертельної (ЛД<sub>50</sub>: аміодарону - 4810 мг/кг і тіодарону - 5310 мг/кг відповідно) та середньолікувальної (ЕД<sub>50</sub>) доз. ТІ = ЛД<sub>50</sub> до ЕД<sub>50</sub>. Терапевтичний індекс визначали на моделях хлоридкальцієвої та аконітинової аритмії при курсовому введенні препаратів порівняння.

Приклад 1. Вивчення антиаритмічних властивостей препарату тіодарон на хлоридкальцієвій моделі при курсовому введенні.

Аритмії шлуночкового типу викликали внутрішньовенним введенням кальцію хлориду в дозі 250 мг/кг маси тварини. Виникнення аритмії пов'язано зі збільшенням концентрації внутрішньоклітинного кальцію, з наступним викидом гормонів, збільшенням активності аденілатциклази і цАМФ. Порушення серцевого ритму виявляються протягом 10 секунд після введення кальцію хлориду у вигляді тріпотіння шлуночків (біля 90% випадків), чи систолією з наступним мерехтінням шлуночків (біля 10% випадків). Протягом 120 секунд усі тварини гинуть.

Антиаритмічну дію препаратів оцінювали за виживанням тварин, а також за характером, тривалістю та виразністю порушень серцевого ритму - показниками електрокардіограми, яку реєстрували у 2-му стандартному відведенні на початку досліду і через кожні 10 секунд після введення кальцію хлориду.

Дослідження проведені на 66 щурах лінії Wis-tar обох статей масою 170-200г. Дослідних тварин було поділено на 11 груп (по 6 тварин у кожній). Щурам 1-5 груп протягом 7-ї днів до початку моделювання патології один раз на добу внутрішньошлунково (всередину) дробово вводили препарат тіодарон в діапазоні доз 30-50 мг/кг (в перерахунку на активні інгредієнти -тіотриазолін та аміодарон), а щурам 6-10 груп - препарат порівняння -аміодарон (аритміл, БХФЗ) в діапазоні доз 40-60 мг/кг. Для приготування розчину лікарських засобів застосовувались відповідні таблетки аміодарону заводського виготовлення і таблетки тіодарону, виготовлені в центральній лабораторії АТ "Галичфарм" для доклінічних досліджень.

Введення кальцію хлориду проводилось через 1 годину після останнього введення лікарських засобів. Одинадцята група була контролем на розвиток патології.

Результати спостережень

Викликана хлоридом кальцію аритмія у щурів контрольної групи з'являлась протягом 2-5 секунд у вигляді мерехтіння та тріпотіння шлуночків з наступною асистолією та загибеллю 100% тварин через 30 секунд після введення аритмогену. Відсутність порушень серцевого ритму протягом 5хв після інфузії кальцію хлориду було свідченням ефективності попереднього введення антиаритмічного засобу.

Обидва препарати, послаблювали токсичну

дію хлориду кальцію на серце, сприяли більш легкому перебігу аритмії (табл. 1, 2; рис. 1, 2).

Середньоєфективні дози таблеток тіодарону і

препарату порівняння складали відповідно  $53,1 \pm 1,7$  і  $42,0 \pm 3,1$  мг/кг маси тварин, а терапевтичний індекс становив відповідно 90,6 і 129,5.

Таблиця 1

Ефективність аміодарону  
при хлоридкальцієвій аритмії

Кількість тварин	Доза, мг/кг				
	40	45	50	55	60
загинуло (абс.)	5	4	3	1	0
вижило (абс.)	1	2	3	5	6
живих (%)	16,66	33,33	50	83,32	100

Тенденцію тіодарону до підвищення антиаритмічної активності та виживання тварин очевидно можна пояснити розширенням впливу дії препарату тіодарон на патогенні зони хлоридкальцієвої аритмії завдяки дії активного інгредієнту - тіотриазоліну на обмінні процеси в міокарді.

Введення аміодарону в дозі 60 мг/кг і препарату тіодарон в дозі 50 мг/кг на добу повністю усувало (в 100% випадків) розвиток хлоридкальцієвої аритмії.

Таблиця 2

Ефективність тіодарону  
при хлоридкальцієвій аритмії

Кількість тварин	Доза, мг/кг				
	30 (20)	35 (23)	40 (26,7)	45 (30)	50 (33,3)
загинуло (абс.)	5	4	3	1	0
вижило (абс.)	1	2	3	5	6
живих (%)	16,66	33,33	50	83,32	100

Примітка: в дужках наведено вміст аміодарону в суміші.

Приклад 2. Вивчення антиаритмічних властивостей препарату тіодарон на аконітиновій моделі

Аритмію змішаного передсердно-шлуночкового типу відтворювали у наркотизованих білих щурів (етамінал-натрій у дозі 30 мг/кг вводили в черевну порожнину) за допомогою внутрішньовенного введення аконітину у дозі 40мг/кг. Аконітин викликає порушення серцевого ритму через 2,5хв. у 40%, а через 7хв. у 100% тварин, що супроводжується екстрасистолею, пароксизмальною тахікардією, тріпотінням передсердь і шлуночків, порушенням провідності. Через 60хв. відбувається поступове відновлення ритму серцевих скорочень або тварини гинуть. Протягом 24 годин спостерігається загибель біля 70% тварин. Аконітин призводить до появи численних пейсмейкерів. При дії аконітину на міокард активується спрямований усередину клітин швидкий натрієвий і повільний кальцієвий потоки на фоні незміненого калієвого виходу, що зрушує мембранний потенціал до рівня регенеративної відповіді.

Антиаритмічну дію препаратів порівняння оцінювали за кількістю тварин, що вижили, а також

за тривалістю та виразністю порушень серцевого ритму. Для контролю за серцевою діяльністю використовувалася електрокардіограма, яку реєстрували на початку досліду і через кожні 2,5 хвилини після введення аконітину.

Дослідження провели на 66 щурах лінії Wistar обох статей масою 180 - 210г. Дослідних тварин було поділено на 11 груп (по 6 тварин у кожній). Щурам 1-5 груп протягом 7-й діб до початку моделювання патології один раз на день внутрішньошлунково вводили препарат тіодарон в діапазоні доз 20-40мг/кг, а щурам 6-10 груп - препарат порівняння - аміодарон в діапазоні доз 30-50 мг/кг. Для приготування розчину лікарських засобів застосовувались відповідні таблетки заводського і лабораторного виготовлення.

Введення аконітину проводилося через одну годину після останнього введення препарату, що вивчався. Одинадцята група була контролем на розвиток патології.

Результати спостережень

Введення аконітину наркотизованим щурам у дозі 40мг/кг протягом кількох хвилин приводило до розвитку політопної екстрасистолії, пароксизмальної тахікардії, мерехтіння передсердь, зниження рухової активності, порушення функції дихання.

Без застосування ліків (в контрольній групі тварин) протягом 3 годин після початку порушень серцевого ритму загинуло 66,6% щурів.

Відсутність порушення серцевого ритму протягом 40хв. після інфузії аконітину свідчило про ефективність попереднього введення антиаритмічного засобу.

Результати дослідження показали, що профілактичне призначення досліджуваних препаратів знижувало частоту або повністю попереджало розвиток аконітинової аритмії, прискорювало відновлення частоти серцевих скорочень, внутрішньошлункової провідності та збудливості передсердь.

На основі даних антиаритмічної дії (табл. 3, 4; рис. 3, 4) при аконітиновій аритмії та показників гострої токсичності препаратів ( $LD_{50}$ ), що вивчалися, проведено розрахунок середньоєфективної дози ( $ED_{50}$ ) аміодарону і препарату тіодарон. Вони складали відповідно  $37,6 \pm 3,6$  і  $29,2 \pm 3,3$  мг/кг маси тварин, а терапевтичний індекс (TI) відповідно 128,0 та 182,0.

Попереднє введення аміодарону в дозі 50мг/кг і препарату тіодарон в дозі 40 мг/кг на добу повніс-

тю усувало розвиток аконітинової аритмії в 100 % випадків.

Таблиця 3

Ефективність аміодарону при аконітиновій аритмії

Кількість тварин	Доза, мг/кг				
	30	35	40	45	50
загинуло (абс.)	5	4	2	1	0
вижило (абс.)	1	2	4	5	6
живих(%)	16,66	33,33	66,65	83,32	100

Таблиця 4

Ефективність препарату тіодарон при аконітиновій аритмії

Кількість тварин	Доза, мг/кг				
	20(13,3)	25(16,7)	30 (20)	35 (23)	40 (26,7)
загинуло (абс.)	6	5	3	5	0
вижило (абс.)	0	1	3	1	6
живих(%)	0	16,66	50	83,32	100

Примітка: в дужках наведено вміст аміодарону в суміші.

Узагальнення та висновки

Антиаритмічну активність препаратів аміодарон і тіодарон досліджували при курсовому (7 діб) введенні в умовах порушень серцевого ритму, різних за характером і механізмом розвит-

ку.

При цьому середньоефективні дози лікарських засобів склали  $-50,1 \pm 1,7$  мг/кг для аміодарону і  $41,0 \pm 3,1$  мг/кг - для препарату тіодарон при хлоридкальцієвій аритмії і, відповідно,  $37,6 \pm 3,6$  мг/кг і  $29,2 \pm 3,3$  мг/кг маси тварин при аконітиновій аритмії.

Терапевтичний індекс склав - 96,0 для аміодарону і 129,5 - для препарату тіодарон при хлоридкальцієвій аритмії і, відповідно, 128,0 і 182,0 при аконітиновій аритмії, при більш низьких значеннях  $LD_{50}$  у тіодарону - 5310 мг/кг, проти 4810 мг/кг у аміодарону.

Після прийому тіодарону терапевтичний ефект усунення аритмій досягається при значно меншій концентрації аміодарону, ніж після монотерапії аміодароном (в 1,8 рази при хлоркальцієвій аритмії та 1,7 рази - при аконітиновій аритмії). Це обумовлено потенціюючою дією тіотриазоліну, за рахунок стабілізації мембран клітин, що сприяє більш повній прояві антиаритмічних властивостей аміодарону в менших концентраціях та зменшує його токсичність.

Таким чином, ґрунтуючись на даних про антиаритмічну активність, отриманих в умовах моделювання хлоридкальцієвої і аконітинової аритмії, можна зробити висновок, що препарат тіодарон (аміодарон - 200мг + тіотриазолін - 100 мг) більш ефективний, та менш токсичний, ніж референтний препарат - аміодарон (таблетки по 200 мг) і є перспективним для подальшого застосування в клінічних умовах.



