



УКРАЇНА

(19) UA (11) 47531 (13) U

(51) МПК (2009)

A61K 31/138

A61K 31/7042

A61K 31/18

A61P 9/02 (2009.01)

A61P 9/12 (2009.01)

A61P 7/10 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З ГІПОТЕНЗИВНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) u200908577

(22) 14.08.2009

(24) 10.02.2010

(46) 10.02.2010, Бюл.№ 3, 2010 р.

(72) ТРУТАЄВ ІГОР ВІКТОРОВИЧ, СТРИЛЕЦЬ ОКСАНА ПЕТРІВНА

(73) ТРУТАЄВ ІГОР ВІКТОРОВИЧ

(57) 1. Фармацевтична композиція з гіпотензивною дією, що містить індапамід у сполученні з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту та допоміжні формоутворюючі речовини, яка **відрізняється** тим, що містить лізіноприл як інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту і додатково - бісопролол при наступному вмісті компонентів на одну дозовану форму (мг):

бісопролол	4,5-5,5
лізіноприл	4,5-5,5
індапамід	2,25-2,75
допоміжні формоутворюючі речовини	решта.

2. Фармацевтична композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що виконана у прийнятній твердій дозованій формі для перорального застосування.3. Фармацевт

ична композиція за пп.1, 2, яка **відрізняється** тим, що допоміжні формоутворюючі речовини можуть бути вибрані з переліку: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, крохмаль картопляний, кальцію стеарат або інші фармацевтично прийнятні речовини.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, а саме до комбінованих гіпотензивних засобів, які поєднують компоненти з антигіпертензивною, антиаритмічною та діуретичною дією і можуть застосовуватися при монотерапії артеріальної гіпертензії.

Артеріальна гіпертензія (АГ) - найпоширеніше хронічне захворювання в індустріальних країнах світу, в тому числі в Україні. АГ - провідний фактор ризику серцево-судинних і церебро-васкулярних захворювань, поширеність її в Україні становить 24,3 %.

Оптимізація лікування АГ удосконалюється шляхом створення нових комбінованих антигіпертензивних препаратів, придатних для здійснення індивідуалізації терапії у залежності від патогенетичної характеристики АГ, наявності ускладнень з боку органів-мішеней і супутньої патології.

Комбінована антигіпертензивна терапія при вірному виборі антигіпертензивних препаратів, що

мають багатофакторну взаємопотенціюючу дію, має незаперечні переваги: досягнення більш високого і стійкого антигіпертензивного ефекту у конкретного хворого, збільшення відносного числа пацієнтів зі стабільним зниженням АГ, вплив на різні нейрогуморальні та гемодинамічні механізми підвищення АГ тощо.

Відомий препарат індапамід - перший представник нового класу антигіпертензивних/діуретичних засобів - індолів. Індапамід [1] є сульфонамідним похідним, який фармакологічно близький до тiazидних діуретиків і призначається для лікування АГ. Завдяки багатобічному механізму дії індапамід знижує артеріальний тиск, але не викликає суттєвого підвищення діурезу. Препарат діє на рівні нирок і судин. Судинний механізм дії обумовлений зниженням скорочуваності гладких м'язів у зв'язку з впливом на трансмембранний іонний обмін (зокрема, зниженням внутрішньоклітинного транспорту кальцію) та стимуляцією син-

(13) U

(11) 47531

(19) UA

тезу простагландину ЕГ, який має судиннорозширюючу і гіпотензивну дію. Препарат проявляє помірний діуретичний та салуретичний ефект.

Проте поряд з позитивними властивостями індапамід має досить широкий перелік побічних ефектів: вертиго, парестезії, головний біль, втомлюваність, слабкість, болі у м'язах, нудота, сухість у роті, алергічні дерматологічні реакції тощо. Внаслідок вузько орієнтованого механізму дії індапамід не може застосовуватися як засіб монотерапії АГ.

Відомий також комбінований гіпотензивний препарат ноліпрел [2], вибраний за прототип та препарат порівняння заявленого засобу. Ноліпрел містить комбінацію індапаміду та периндоприлу, який є інгібітором антигіпотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Периндоприл має виражену гіпотензивну дію, викликає периферичну вазодилатацію, знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС), відновлює еластичність артеріальної стінки тощо. Терапевтична дія ноліпрелу обумовлена властивостями кожного компонента (індапаміду та периндоприлу). Ноліпрел має виражену антигіпертензивну дію, знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск (АТ).

До побічних ефектів ноліпрелу найчастіше відносяться запір, сухість у роті, нудота, анорексія, біль у епігастральній області, порушення смакових відчуттів, сухий кашель, рідше - головний біль, парестезія, астения, порушення настрою і сну, порушення лабораторних показників, виникнення алергічних реакцій тощо. Препарат протипоказаний при тяжких порушеннях функції нирок і печінки. Обмеженість терапевтичної дії ноліпрелу не дозволяє рекомендувати його як монозасіб при лікуванні АГ.

Завдання корисної моделі полягає у створенні нової гіпотензивної фармацевтичної композиції, в якій завдяки введенню в якості інгібітора АПФ лізиноприлу та додатковому вмісті бісопрололу при заданому співвідношенні всіх компонентів, досягається оптимальна низькодозова комбінація активних речовин з різною спрямованістю дії, що здійснює комплексний вплив на основні ланки патогенезу гіпертонічної хвороби і дозволяє рекомендувати заявлений засіб як ефективний монозасіб при терапії АГ, який відрізняється низькою токсичністю, відсутністю виражених алергічних реакцій та є нешкідливим при тривалому застосуванні.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що фармацевтична композиція з гіпотензивною дією, що містить індапамід у сполученні з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту та допоміжні формують речовини, у відповідності з корисною моделлю містить лізиноприл в якості інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту і додатково - бісопролол при наступному вмісті компонентів на одну дозовану форму (мг):

бісопролол	4,5-5,5
лізиноприл	4,5-5,5
індапамід	2,25-2,75
допоміжні формують речовини	решта.

Згідно з корисною моделлю заявлена фармацевтична композиція може бути виконана у будь-якій прийнятній твердій дозованій формі для перорального застосування.

Корисною моделлю передбачено, що формують речовини заявленої композиції вибрані з переліку: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, крохмаль картопляний, кальцію стеарат або інші фармацевтично прийнятні речовини.

Якісний і кількісний склад компонентів заявленої фармацевтичної композиції визначений експериментальним шляхом.

Згідно з корисною моделлю в якості інгібітора АПФ до складу композиції введено лізиноприл [3], який блокує утворення ангіотензину II, має судинорозширюючу дію, знижує артеріальний систолічний та діастолічний тиск, опір ниркових судин і поліпшує кровообіг у нирках. Лізиноприл показаний при АГ, хронічній серцевій недостатності, гострому інфаркті міокарду, початковій стадії нефропатії у хворих з цукровим діабетом II типу. Доза лізиноприлу, як окремого засобу, так і у складі комбінованих засобів звичайно коливається від 5,0 до 20,0мг на один прийом.

Проте, незважаючи на позитивні терапевтичні властивості, лізиноприл має широкий перелік дозозалежних побічних ефектів з боку серцево-судинної, кровоутворюючої, лімфатичної, сечостатевої, дихальної систем та шлунково-кишкового тракту. Препарат може викликати шкірні, алергічні та імунопатологічні реакції.

Вибір лізиноприлу в якості компонента заявленої фармацевтичної композиції обумовлений його здатністю у новій сукупності компонентів підсилювати їх гіпотензивну дію, проявляти виражений антигіпертензивний ефект у мінімальній дозі, сприяти неочевидному зниженню токсичності та побічної дії заявленого засобу в цілому.

У відповідності з корисною моделлю до складу заявленої композиції введено також бісопролол [4] - антигіпертензивний, антиангінальний та антиаритмічний засіб. Бісопролол є селективним β -адреноблокатором. Він блокує дію катехоламінів на β_1 -адренорецептори серця. Практично не впливає на β_2 -адренорецептори бронхів і периферійних судин. Знижує ЧСС та серцевий викид. Практично не впливає на ліпідний склад сироватки крові та вуглеводний обмін.

У свою чергу бісопролол має ряд побічних ефектів: підвищена втомлюваність, припливи крові до обличчя, головний біль, порушення сну, депресія, галюцинації, барикардія, м'язова слабкість, судороги, шкірне свербіння тощо.

Проте авторами дослідним шляхом доведено, що при поєднанні у заявленій композиції трьох компонентів (бісопролол, лізиноприл, індапамід) з притаманною кожному з них побічною дією спостерігається неочевидна взаємна нейтралізація такої дії, зниження токсичності та мінімізація алергічних проявів.

Згідно з корисною моделлю бісопролол та лізиноприл використовують у дозі [4,5-5,5]мг на одну дозовану форму. Переважно 5,0мг. Зменшення вмісту цих компонентів від 4,5мг на прийом призводить до зниження фармакологічної дії, а збіль-

шення дози понад 5,5мг може призвести до посилення сумарної побічної дії та є нераціональним з економічних міркувань.

Заявлений засіб містить індапамід у кількості [2,25-2,75]мг на дозовану форму. Переважно 2,5мг. Така добова доза є необхідною і достатньою для досягнення вираженого і пролонгованого гіпотензивного та слабкого діуретичного ефектів засобу.

Окремі компоненти заявленої композиції відомі і дозволені до використання у фармації та медицині. Проте заявлене сполучення вибраних компонентів з відповідним кількісним вмістом в одній лікарській формі є новим, не відомим з джерел інформації.

Заявлена фармацевтична композиція трьох антигіпертензивних засобів є раціональною і дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок використання різних механізмів дії, дозволяє досягти потенціювання дії компонентів, збільшення тривалості дії засобу та зниження частоти побічних ефектів і токсичності як за рахунок неочевидної взаємодії, так і в результаті використання кожного з компонентів у низьких дозах.

Доклінічні дослідження заявленого засобу довели, що він є малотоксичним препаратом, в умовах гострого і хронічного досліді не викликає патоморфологічних змін у внутрішніх органах дослідних тварин, не має місцевої подразнюючої та алергізуючої дії, проявляє виражену антигіпертензивну, протиаритмічну та помірну діуретичну активність і може безпечно застосовуватися протягом тривалого часу.

Заявлений засіб може бути виконаний у будь-якій твердій дозованій формі для перорального застосування з фіксованим вмістом ефективних добових доз діючих компонентів. Це забезпечує зручність вживання лікувального засобу, запобігає передозуванню, дозволяє здійснювати монотерапію АГ.

Вибір допоміжних формоутворюючих речовин здійснюють, виходячи з умов їх фармацевтичної придатності, безпечності, відсутності взаємодії між собою та з діючими речовинами, здатності сприяти підвищенню біодоступності засобу, забезпечення очікуваних фізико-хімічних та органолептичних властивостей лікарської форми, її стабільності та терміну зберігання.

Заявлений засіб у твердій лікарській формі для перорального застосування (таблетки, капсули тощо) може бути одержаний за стандартними технологіями у відповідності з вимогами ДФУ.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Для одержання заявленого засобу у формі таблеток відважали діючі речовини: по 5г бісопрололу у формі бісопрололу фумарату і лізиноприлу у формі лізиноприлу дигідрату та 2,5г індапаміду. Додали допоміжні речовини: 14,0мг целюлози мікрокристалічної, 84,1г лактози моногідрату (67,3г - М₈₀, 16,8г - М₂₀₀), 28г крохмалю картопляного та 1,4г кальцію стеарату. Збільшення маси компонентів на технологічні втрати не наведено. З ретельно перемішаної таблеткової маси методом прямого

пресування на таблетковому пресі одержали 1000 таблеток масою 140мг наступного складу (мг):

бісопролол	5,0
лізиноприл	5,0
індапамід	2,5
целюлоза мікрокристалічна	14,0
лактози моногідрат	84,1
крохмаль картопляний	28,0
кальцію стеарату	1,4.

Одержані таблетки за своїми фізико-хімічними та ергономічними властивостями відповідають вимогам ДФУ.

Приклад 2.

Гостру токсичність заявленої фармацевтичної композиції при одноразовому внутрішньошлунковому введенні вивчали на двох видах статевозрілих тварин - білих мишах масою 23-37г та білих щурах масою 200-340г.

У досліді використовували порошкоподібний склад всіх компонентів таблетки заявленого засобу у вигляді 20-40% завису на 3% свіжоприготованому крохмальному слизу.

Одержаний слиз через зонд вводили до шлунку мишей у зростаючих дозах від максимального переносимої до абсолютно смертельної. За показником загибелі мишей визначали максимального переносимого, середньосмертельну (ДЛ₅₀) та абсолютно смертельну (ДЛ₁₀₀) дозу.

Вивчення гострої токсичності заявленої композиції на щурах при внутрішньошлунковому введенні проводили за експресним методом І.В.Саноцького [5], який дозволяє провести дослідження на обмеженій кількості тварин. При цьому кожна зі зростаючих доз засобу вводиться одному щуру одноразово внутрішньошлунково. За ДЛ₅₀ приймається найменша доза, що викликає загибель тварин.

Великі дози, які перевищували максимальний об'єм рідини для внутрішньошлункового введення мишам (0,5мл) та щурам (5мл), вводили дрібно з інтервалом 1год.

Дані досліді наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Дослідження гострої токсичності заявленого засобу

Умови досліді	Токсикометричні параметри			Термін загибелі тварин
	Максимально-переносима доза, г/кг	ДЛ ₅₀ , г/кг	ДЛ ₁₀₀ , г/кг	
Миші	7	11,3	20	1-72 години
	Максимально-переносима доза, г/кг	ДЛ ₅₀ , г/кг	ДЛ ₁₀₀ , г/кг	Термін загибелі тварин
Щури	20	6,0	-	-

У відповідності з ДЛ₅₀ заявлений засіб відноситься до V класу токсичності (ДЛ₅₀ в інтервалі 5,0-15,0г/кг), тобто до практично нетоксичних речовин, згідно класифікації Сидорова К.К. [6]. Дослід свідчить про наявність у тварин видової чутливості до заявленого засобу (миші>щури), що є підставою для безпечної екстраполяції одержаних даних на більш високоорганізованих тварин і на людину.

Проведені додаткові дослідження довели, що заявлена композиція при одноразовому введенні у токсичних дозах не має пошкоджуючого впливу на внутрішні органи дослідних тварин, про що свідчить відсутність виражених змін з боку їх вагових коефіцієнтів.

Проведено також вивчення хронічної токсичності заявленого засобу у дослідях на 20 щурах протягом 6 місяців. Визначено, що тривале щоденне введення заявленого засобу у дозі 8мг/кг не викликає загибелі щурів, не порушує їх зовнішній вигляд, трофіку, потяг до їжі та питва, стан внутрішніх органів, С-вітамінний баланс, функціональну активність печінки і нирок, клітинний склад крові і має загальнозаспокійливу дію, на порушуючи емоційно-поведінкові реакції тварин.

Безпечність заявленої композиції у хронічному досліді об'єктивно доведена на основі аналізу як функціональних показників, так і морфологічних даних.

Таким чином, експериментально доведено низьку токсичність заявленого засобу, як при короткому, так і при тривалому застосуванні, в той час, як кожен з активних компонентів, що входить до складу заявленого засобу, має широкий спектр побічних ефектів.

Приклад 3.

Специфічну антигіпертензивну дію заявленого засобу у терапевтичній дозі 8мг/кг у вигляді 0,1% завису у 3% крохмальному слизу вивчали на 98 білих щурах лінії WAG масою 200-350г. В якості препарату порівняння було обрано гіпотензивний засіб ноліпрел-аргінін форте у дозі 0,375мг/кг.

Моделю гіпертензію викликали внутрішньочеревним введенням мезатону. Дослідних тварин було поділено на групи: контроль та дві групи тварин, які до введення мезатону одержали відповідно заявлений засіб та препарат порівняння. Артеріальний тиск (АТ) вимірювали шляхом реєстрації вихідного пульсу на хвостовій артерії щурів у момент перетискання судин та у момент відновлення кровотоку, що відповідає рівню систолічного артеріального тиску. Результати досліді наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вивчення антигіпертензивної дії
заявленого засобу у порівнянні з контролем
та референс-препаратом

Група	Артеріальний тиск, мм.рт.ст.	
	Вихідний фон	Після введення мезатону
Контроль	112,50±2,73	154Д7±3,76*
Ноліпрел	110,83±4,92	129,16±8,01***
Заявлений засіб	109,17±7,36	135,00±8,94***

Примітки:

* - $P \leq 0,05$ достовірно у порівнянні з вихідним фоном.

*** - $P \leq 0,05$ достовірно у порівнянні з контролем.

Введення мезатону тваринам контрольної групи викликало статистично достовірне збільшення АТ у порівнянні з вихідним фоном на 37%.

У тварин, які попередньо одержали заявлений засіб або препарат порівняння, введення мезатону викликало достовірне зростання АТ на 17-23% у порівнянні з вихідним фоном.

Дані досліді свідчать, що заявлений засіб має достовірну виражену антигіпертензивну дію на рівні препарату порівняння.

Приклад 4.

Специфічну антиаритмічну дію заявленого засобу вивчали на моделі адреналінової аритмії, яку викликали шляхом внутрішньочеревного введення щурам 0,18% розчину адреналіну гідротартрату у дозі 0,02мг/кг з реєстрацією ЕКГ у II стандартному відведенні [7] через кожні 15 секунд протягом двох хвилин. Після визначення наявності вихідної аритмії через годину на тій же тварині адреналінову аритмію відтворювали вже на фоні введення заявленої композиції (засобу), антиаритмічну дію якої оцінювали за попередженням розвитку аритмії на ЕКГ у порівнянні з референс-препаратами ноліпрелом та метопрололом. Дані досліді наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Вивчення антиаритмічної дії
заявленого засобу на моделі адреналінової аритмії

Умови досліді	Наявність порушень серцевого ритму, %			
	Вихідний фон	20 секунд	40 секунд	60 секунд
Адреналін	0	66	100	17
Метопролол	0	17	33	0
Ноліпрел	0	17	17	0
Заявлений засіб	0	17	33	0

Аналіз даних ЕКГ свідчить, що при введенні адреналіну виникають паталогічні явища у вигляді мигтіння передсердь та політопної екстрасистолії. Кількість аритмічних циклів визначається у відсотках. Ці явища поступово нарощуються і досягають максимуму (100%) на 40 секунд, після чого їх кількість зменшується.

При введенні метопрололу аритмічні цикли поступово нарощуються до 40 секунд до 33%, а до 60 секунд ритм повністю нормалізується. Аналогічна картина спостерігається при введенні заявленого засобу

При попередньому введенні ноліпрелу відмічаються поодинокі явища порушень ритму на 20 і 40 секундах, а до 60 секунд ритм повністю нормалізується.

Таким чином, заявлений засіб має виражену антиаритмічну дію, аналогічну дії метопрололу, та дещо поступається за ефектом ноліпрелу.

Приклад 5.

Специфічну діуретичну дію заявленого засобу оцінювали на моделі хлорид-натрієвого діурезу (0,9% розчин натрію хлориду внутрішньошлунково 5мл/100,0г маси щура) у порівнянні з ефектом ноліпрелу.

Дані досліді наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Вивчення діуретичної дії заявленого засобу за показниками добового діурезу у порівнянні з контролем та референс-препаратом

Показники	Групи тварин		
	Контроль	Заявлений засіб	Ноліпрел
Добовий діурез, мл	9,50±1,00	12,3±2,1***	8,2±0,83
pH	6,26±0,35	6,1±0,52**	6,8±0,18
Питома вага, г/л	1,019±0,004	1,019±0,003	1,023±0,06
Креатинін, ммоль/доб.	6,65±0,52	7,04±0,52**	5,56±0,32*
Сечовина, ммоль/л	352,43±50,35	397,6±18,57	386,82±17,42
Блок, г/л	0,21±0,08	0,23±0,03	0,23±0,05

Примітки:

* - $P \leq 0,05$ у порівнянні з контролем.

** - $P \leq 0,05$ у порівнянні з введенням ноліпрелу.

Одержані дані дозволяють вважати, що заявлений засіб проявляє діуретичну дію, не порушуючи процесів утворення сечі та видільної функції нирок. У порівнянні з ноліпрелом сечогінна дія заявленого засобу більш виражена.

Приклад 6.

Можливу алергізуючу дію заявленого засобу вивчали стандартним шляхом, використовуючи комбінований (пероральний і нашкірний) спосіб сенсibilізації дослідних тварин.

Досліди проведені на 18 мурчак масою 610-700г. Тварини дослідних груп одержували заявлений засіб у формі завису у 3% крохмальному слизу у дозі відповідно 8мг/кг та 80мг/кг (у 10 разів більше за терапевтичну дозу). Контрольні тварини одержували 3% крохмальний слиз. За критерій прийняті показники загального стану тварин. Дослід тривав 30 днів. Паралельно проводили нашірну сенсibilізацію шляхом втирання заявленого засобу у вистрижену ділянку шкіри на лівому боці тварин. Критерієм сенсibilізації слугували шкірні прояви, що оцінювалися за бальною шкалою від 0 (немає реакції) до 5 (еритема, інфільтрація, виразки).

Дані дослідів наведені у таблицях 5,6.

Таблиця 5

Визначення можливої алергізуючої дії заявленого засобу

Групи тварин		Показники загального стану тварин		
		Маса, г	Температура у прямій кишці, °C	Температура шкіри, °C
Контрольна група	Вихідні дані	508,3±40,2	38,0±0,6	36,9±0,6
	10-й день	530,8±28,5	38,7±0,4	37,8±0,4*
	15-й день	540,8±15,6	39,3±0,3*	37,3±0,04*
	30-й день	545,0±16,7	38,3±0,6	36,7±0,7

Заявлений засіб, 8мг/кг	Вихідні дані	545,3±68,4	38,0±0,9	37,8±0,4**
	10-й день	574,2±69,8	38,4±0,5	36,7±0,3***
	15-й день	575,0±73,6	39,1±0,5*	36,9±0,4*
	30-й день	585,0±72,4	39,1±0,6*	37,1±0,3*
Заявлений засіб, 80мг/кг	Вихідні дані	510,8±24,1	38,8±0,2	37,8±0,3**
	10-й день	501,6±24,0	38,7±0,8	38,1±0,3
	15-й день	520±32,1	39,0±0,4	37,1±0,5*
	30-й день	530±30,3	38,7±0,5	37,2±0,4*

Примітки:

* - $P \leq 0,05$ з вихідними даними.

** - $P \leq 0,05$ з контролем.

Таблиця 6

Визначення можливої алергізуючої дії заявленого засобу за оцінкою шкірних проб

Термін тестування	Метод тестування	Групи тварин					
		Контроль		Заявлений засіб, 8мг/кг		Заявлений засіб, 80мг/кг	
		А	Б	А	Б	А	Б
10-й день	Внутрішньо-шкірний	-	0	-	0	-	0
15-й день	Внутрішньо-шкірний	-	0	-	0	-	0
30-й день	Внутрішньо-шкірний	-	0	-	0	-	0

Примітки:

А - кількість тварин з позитивною реакцією.

Б - інтенсивність реакції у балах.

Аналіз одержаних даних свідчить про відсутність алергічних реакцій при застосуванні заявленого засобу протягом 30 днів як у терапевтичній дозі, так і при передозуванні у 10 разів.

Важливо відмітити, що кожен з активних компонентів (біспролол, лізиноприл, індапамід), що входить до складу заявленого засобу, у переліку побічних ефектів має алергічну дію, в той час, як заявлена композиція у досліді на тваринах не викликає алергічних реакцій.

Таким чином, заявлено нову фармацевтичну композицію з гіпотензивною дією, що містить оптимальне сполучення трьох компонентів з антигіпертензивною, антиаритмічною та діуретичною дією і може бути рекомендований як засіб монотерапії при лікуванні АГ. Доклінічними дослідженнями доведено, що ефективна терапевтична дія нового засобу сполучається з низькою токсичністю у гострому і хронічному досліді, а також відсутністю місцевоподразнюючої та алергізуючої дії.

Заявлена фармацевтична композиція придатна до безпечного тривалого застосування і може бути одержана на хіміко-фармацевтичному під-

риємстві за типовою технологією з використанням стандартного обладнання.

Джерела інформації:

1. Компендиум. Лекарственные препараты 2008. В двух томах. Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - Киев: «Морион», 2008. Т.І, С.Л-548-Л-549.

2. Компендиум. Лекарственные препараты 2007. В двух томах. Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. -Киев: «Морион», 2007. Т.І, С.Л-1003-Л-1005,Т.ІІ,С.С-192.

3. Компендиум. Лекарственные препараты 2008. В двух томах. Под ред. В.Н.Коваленко,

А.П.Викторова. - Киев: «Морион», 2008. Т.І, С.Л-791-792,Т.ІІ,С.С-138.

4. Компендиум. Лекарственные препараты 2008. В двух томах. Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - Киев: «Морион», 2008. Т.І, С.Л-198-Л-203,Т.ІІ,С.С-29.

5. Саноцкий И.В. Токсикометрия. Москва, 1980, - С.56-57

6. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ - М.: Медицина, 1973. - Вып. 3. - 47с.

7. Мурашко В.В., Струтынский В.В. Электрокардиография. - М.: Медицина, 1991.-288с.