



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79302** (13) **U**
(51) МПК
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 06996	(72) Винахідник(и): Позняков Юрій Михайлович (RU), Комков Євгеній Владімірович (RU), Дікар'єв Александр Євген'євич (RU)
(22) Дата подання заявки: 08.06.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2013	(73) Власник(и): ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "КОНСОРЦИУМ-ПІК", ул. Фестивальная, 22, корп. 6, помещение правления, г. Москва, 125581 (RU)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: EA201101260	(74) Представник: Плотнікова Марина Анатоліївна, реєстр. №290
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 21.06.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: RU	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2013, Бюл.№ 8	

(54) ПРЕПАРАТ КАРДИОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

(57) Реферат:

Препарат кардіопротекторної дії, що містить як діючу речовину нікорандилу 5 мг і триметазидину 15 мг, отриманий шляхом їх механічного змішування у вигляді дрібнокристалічних порошків, з додаванням допоміжних компонентів.

UA 79302 U

Лікарське лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та гіпертонічною хворобою (ГХ) - одна з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології. При значному прогресі хірургічних методів лікування (особливо рентгеноваскулярних) проблеми фармакотерапії ІХС не втрачають своєї актуальності.

У сучасному арсеналі кардіологів є три групи базисних антиангінальних лікарських засобів (нітропрепарати, блокатори b-адренорецепторів, антагоністи кальцію), об'єктивно впливають на якість життя пацієнтів з ІХС. Однак доведено вплив на тривалість життя тільки деяких блокаторів b-адренорецепторів, до застосування яких є цілий ряд протипоказань.

Для купірування і запобігання нападам стенокардії зазвичай призначають органічні нітрати. Найважливішими засобами купірування нападу стенокардії є нітрати короткої дії (нітрогліцерин і ізосорбід динітрат), причому швидку дію і визнана ефективність нітрогліцерину дозволяють вважати його основним засобом для купірування нападів стенокардії. Однак застосування нітратів не завжди зручно через розвиток до них толерантності і побічних ефектів, що ускладнюють їх використання. Крім того, органічні нітрати і, особливо, нітрогліцерин не можна призначати пацієнтам з непереносимістю (або протипоказаннями) до прийому цих препаратів. Невідомо також, покращують чи нітрати прогноз у хворих стабільною стенокардією при тривалому застосуванні.

В даний час в світі триває удосконалення вже відомих груп антиангінальних препаратів та пошук нових шляхів фармакологічного впливу на клінічний перебіг ІХС.

Напрями пошуку засновані на тому, що життєздатність міокарда в умовах ішемії забезпечується адаптацією до гіпоксії, яка обумовлена, в основному, явищами прекодиціонування і глибокого сну міокарда.

Прекодиціонування - це метаболічна адаптація міокарда на тлі коротких повторних нападів ішемії, з підвищенням стійкості серця до тривалішим нападів. Провідну роль у розвитку захисного ефекту ішемічного прекодиціонування грають мітохондріальні АТФ-залежні K⁺ канали. Відомо, що фармакологічний відкриття АТФ-залежних K⁺ каналів повністю відтворює захисні ефекти ішемічного прекодиціонування.

Гібернація міокарда - функціональна адаптація (пригнічення скорочувального стану) кардіоміоциту у відповідь на зменшення внутрішньоклітинного енергетичного балансу, при якій має місце швидко виникає порушення локальної скоротливості лівого шлуночка у відповідь на помірне зниження коронарного кровотоку. Для "гіберніруючого" міокарда характерно хронічне зниження скорочувальної здатності кардіоміоцитів при збереженій їх життєздатності. З точки зору патофізіологічних процесів адаптації до стресорних ситуацій, "гіберніруючого міокарда" - "механізм саморегуляції, адаптуючий функціональну активність міокарда до умов ішемії", тобто своєрідна захисна реакція "страждання серця" на неадекватне зменшення коронарного кровотоку до рівня потреби міокарда в кисні.

В останні роки значний інтерес викликає вивчення ефективності препаратів нової, досить перспективної групи модуляторів (активаторів) калієвих каналів, найбільш відомим представником яких є нікорандил.

Відомі відомості про кардіологічної активності препарату нікорандилу (RU № 2102380).

Нікорандил - антиангінальний засіб, що має властивості венодилатора і артеріодилатора. Подвійний механізм спазмолітичного ефекту обумовлений наявністю в його молекулі нітратної групи і залишку амідів нікотинової кислоти, в результаті чого об'єднуються властивості органічних нітратів і активаторів калієвих каналів. Відкриваючи АТФ-залежні калієві канали, нікорандил викликає гіперполяризацію клітинних мембран гладких м'язів артерій і артеріол, що призводить до їх розслабленню нітратоподібний ефект проявляється розслабленням гладких м'язів, переважно, вен. Відкриваючи АТФ-залежні калієві канали, нікорандил повністю відтворює захисний ефект ішемічного прекодиціонування, готує серце до ішемії: сприяє енергозбереженню серцевого м'яза, запобігає незворотним клітинним змінам в ній. Доведено, що нікорандил - високоефективний антиангінальний і кардіопротективний лікарський засіб, достовірно зменшує ризик смерті від серцево-судинних причин, а також інфаркту міокарда (Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses. IONA Study Group. Heart 2004; 90:1427-1430; Horinaka S., Yabe A., Yagi H. et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. Circ. J. 2010; 74 (3): 503-509).

Завдяки системній і коронарній вазодилатації, він збалансовано знижує перед- і постнавантаження на серце (на відміну від нітратів і антагоністів кальцію, які діють головним чином на перед- або постнавантаження відповідно). Препарат має кардіопротекторну дію, а також рекомендований як засіб для лікування стабільної стенокардії. Також нікорандил чинить благотворний позитивний вплив на мозковий кровообіг у хворих з ішемічним інсультом.

Для отримання антиангінального ефекту при монотерапії нікорандилом мінімальна доза становить 20 мг/доб. - по 10 мг нікорандилу 2 рази через 12 год., у разі необхідності доза препарату підвищується до 40 мг/доб. - по 20 мг нікорандилу 2 рази на добу.

Відомо (RU № 2147301), що нікорандил, в даний час розглядається як найбільш ефективний засіб для лікування стенокардії [K. Sakai, Am. J. Cardiology, 1989, 63, 2j-10j].

Проведене вивчення гострої токсичності нікорандилу при введенні per os на тваринах показало, що препарат належить до групи помірно токсичних речовин. LD50 для нього становить 475 мг/кг [K. Sakai, Am. J. Cardiology, 1989, 63, 2j-10j].

Відомі лікарські засоби, що містять нікорандил і допоміжні компоненти, які купірують напади стенокардії і зменшують потребу в нітратах (EA № 200700191, SU №№1194278, 1277894).

Найбільш близьким технічним рішенням (прототип) можна вважати RU № 2147301.

Недоліком відомих технічних рішень є те, що при монотерапії прийом нікорандилу в застосовуваних в Європі і Росії дозах (20-60 мг на добу), як правило, супроводжується побічними явищами.

Побічні явища з боку ЦНС: головний біль, запаморочення, шум у вухах, часто обмежують бажання пацієнтів приймати такий препарат і служать причиною відмови від прийому нікорандилу.

У зв'язку з цим актуальним є створення комбінованого препарату, зі зниженим вмістом нікорандилу, зі збереженням лікувальної ефективності та зменшенням побічних явищ, властивих нікорандилу.

Для вивчення ефективності нікорандилу в поєднанні з іншими лікарськими засобами 32 пацієнтам проведена комбінована терапія. Нікорандил призначали у добових дозах по 20-40 мг на тлі постійного прийому атенололу (по 50 мг 2 рази на добу) або верапамілу (ретардна форма) - 240 мг на добу. За даними "гострих" парних фармакодинамічних тестів досліджувані композиції надавали сприятливий вплив на переносимість фізичного навантаження: відзначено збільшення ТФН при його додатковому призначенні до терапії атенололом або верапамілом як у хворих зі стабільною стенокардією напруги, так і супутньою артеріальною гіпертензією. Мали місце різні побічні явища, характерні для прийому нікорандилу в добових дозах по 20-40 мг. Однак, зниження дози нікорандилу нижче 20 мг на добу як з атенололом або верапамілом, так і у вигляді монотерапії, суттєво знижувало ефективність лікування. Таким чином, композиція нікорандилу в поєднанні з атенололом або верапамілом не створює ніякого нового ефекту при її застосуванні, у порівнянні з монотерапією із застосуванням нікорандилу.

Проведено також вивчення ефективності композиції нікорандилу в поєднанні з триметазидином.

Триметазидину дигідрохлорид застосовується для профілактики стенокардії, для лікування ішемії, запаморочення судинного походження (RU № № 2367438, 2377989).

Триметазидин (хімічна назва 1 - [(2,3,4-Триметоксифеніл)метил] піперазин (у вигляді дигідрохлориду)) надає антиангінальну, антигіпоксичну дію. Безпосередньо впливаючи на кардіоміоцити і нейрони головного мозку, оптимізує їх метаболізм і функцію. Цитопротекторний ефект обумовлений підвищенням енергетичного потенціалу, активацією окисного декарбоксилування та раціоналізацією споживання кисню (посилення аеробного гліколізу і блокада окислення жирних кислот). Підтримує скоротність міокарда, запобігає зниженню внутрішньоклітинного вмісту АТФ і фосфокреатиніну. В умовах ацидозу нормалізує функціонування іонних каналів, перешкоджає накопиченню кальцію і натрію в кардіоміоцитах, нормалізує внутрішньоклітинний вміст іонів калію. Зменшує внутрішньоклітинний ацидоз і концентрацію фосфатів, зумовлені ішемією міокарда і реперфузією. Запобігає активацію нейтрофілів в зоні ішемії, збільшує тривалість електричного потенціалу, зменшує вихід КФК з клітин і вираженість ішемічних ушкоджень міокарда, сприяє виведенню міокарда зі стану глибокого сну.

Технічною задачею корисної моделі є створення ефективного препарату кардіопротекторної дії з мінімальною побічною дією і розширення арсеналу препаратів кардіопротекторної дії.

Технічний результат, який забезпечує вирішення поставленої задачі, полягає в поліпшенні перебігу стенокардії, захисту від ускладнень - від інфаркту, від погіршення перебігу стенокардії, поліпшення прогнозу ІХС, а також значимому поліпшенню мозкового кровообігу у хворих з атеросклерозом артерій головного мозку і дисциркуляторною енцефалопатією, з одночасним зменшенням вираженості побічних явищ, зокрема, запаморочень і нудоти, і поліпшенням когнітивних функцій. Крім того, знижується собівартість препарату і курсу лікування в цілому.

Суть корисної моделі у тому, що препарат кардіопротекторної дії містить як діючі речовини - нікорандилу 5 мг і триметазидину 15 мг, отримані шляхом їх механічного змішування у вигляді дрібнокристалічних порошків, з додаванням допоміжних компонентів.

Переважно, препарат виготовлений у формі пігулки.

У деяких випадках реалізації пігулки виготовлені методом волого гранулювання чи методом прямого пресування, плоскоциліндричними чи двояковипуклими, з покриттям плівковою оболонкою.

5 Препарат у вигляді пігулок виготовлених методом волого гранулювання, містить допоміжні компоненти: крохмаль картопляний, целюлозу мікрокристалічну і кальцію стеарат, добавлені шляхом їх механічного змішування у вигляді дрібнокристалічних порошків, з подальшим наданням їм лікарської форми, при будь-якому із наведеного нижче вмісту компонентів в міліграмах:

10

Найменування компонентів	Кількість на 1 таблетку, г	Кількість на 1 таблетку, г	Кількість на 1 таблетку, г
Нікорандил	0,005	0,010	0,020
Триметазидину дигідрохлорид	0,015	0,020	0,025
Крохмаль картопляний	0,005	0,010	0,015
Целюлоза мікрокристалічна	0,074	0,158	0,237
Кальцію стеарат	0,001	0,002	0,003
Разом на 1 таблетку:	0,100	0,200	0,300

Препарат у вигляді пігулок, виготовлених методом прямого пресування, містить допоміжні компоненти з групи: гіпромелоза; лудипрес; целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний (аеросил), магнію стеарат; кальцію стеарат.

15 В результаті проведених досліджень виявлено та підтверджено великий потенціал в одночасному застосуванні нікорандилу і триметазидину, обумовлений поєднанням властивостей цих препаратів, оскільки реалізується посилення кардіопротективної (захисного щодо серцевого м'язу) дії за рахунок корекції більшості адаптивно-дезадаптивних змін метаболізму і скорочувального стану кардіоміоцитів при так званих "нових ішемічних синдромах", тому що нікорандил, відкриваючи АТФ-залежні калієві канали, повністю відтворює захисний ефект ішемічного прекодиціювання і тим самим готує серце до ішемії: сприяє енергозбереженню серцевого м'язу, запобігає в ній незворотним клітинним змінам, а триметазидин, зменшуючи внутрішньоклітинний ацидоз і концентрацію фосфатів, зумовлені ішемією міокарда і реперфузією, збільшуючи тривалість електричного потенціалу, зменшуючи вихід КФК з клітин і вираженість ішемічних ушкоджень міокарда, виводить міокард зі стану глибокого сну. При цьому новим несподіваним ефектом є те, що зменшення внутрішньоклітинного ацидозу і концентрації фосфатів, що реалізовується триметазидином, сприяє істотно більш активному відкриття АТФ-залежних калієвих каналів за допомогою нікорандилу, а відкриття АТФ-залежних калієвих каналів сприяє істотно більш активному зменшення виходу КФК з клітин і зниження вираженості ішемічних ушкоджень міокарда за допомогою триметазидину.

30 В результаті потенціюється благотворний позитивний вплив нікорандилу на мозковий кровообіг, а також цитопротективний ефект і антигіпоксичну дію триметазидину щодо нейронів головного мозку з оптимізацією їх метаболізму і функцій: підвищенням енергетичного потенціалу нейронів, раціоналізацією споживання ними кисню (посилення аеробного гліколізу).

35 Таким чином, заявляється препарат, що являє собою композицію, що складається з двох відомих препаратів, забезпечує синергетичний ефект, раніше невідомий з рівня техніки - взаємний вплив препаратів, що забезпечує посилення специфічного захисного ефекту ішемічного прекодиціювання при одній і тій самій дозі нікорандилу або, що еквівалентно, забезпечення одного і того ж захисного ефекту ішемічного прекодиціювання при зниженій дозі нікорандилу, одночасно значно посилюється специфічна ефективність триметазидину щодо захисту міокарда від ішемічних пошкоджень і виведення його зі стану глибокого сну, що дозволяє забезпечити той же захисний ефект триметазидину при зниженій разової дозі на прийом. Також потенціюється взаємний антигіпоксичний вплив препаратів відносно нейронів головного мозку, в результаті чого застосування препарату, що містить комбінацію нікорандилу і триметазидину в дозах нижче прийнятих терапевтичних, значно зменшує прояви дисциркуляторної енцефалопатії і покращує функціонування головного мозку в умовах хронічної гіпоксії у хворих з атеросклерозом артерій головного мозку.

50 Тим самим забезпечується ефективна реалізація кардіопротективної дії за рахунок корекції більшості адаптивно-дезадаптивних змін метаболізму, скорочувального стану кардіоміоцитів і більш виражене антигіпоксичну дію відносно нейронів головного мозку у хворих з атеросклерозом мозкових артерій з поліпшенням функціонування ЦНС в умовах хронічної

гіпоксії без істотного побічної дії. Одночасно знижуються витрати на медикаментозне лікування пацієнтів з атеросклерозом і суміжній патологією, яка має високу соціальну значимість для системи охорони здоров'я.

Побічна дія триметазидину фіксується рідко і зводиться до індивідуальної реакції підвищеної чутливості до препарату. Триметазидин, як правило, призначається при ішемічній хворобі серця для профілактики нападів стенокардії (у комплексній терапії) внутрішньо, під час їди по 20 мг 2-3 рази на день (40-60 мг/добу).

Для виробництва комбінованого лікарського засобу можливе застосування широкого спектра сучасних допоміжних речовин для формування фармацевтичних складів, у тому числі для виробництва таблеток як методом прямого пресування, так і з використанням методу вологого гранулювання.

Можливе застосування всього спектра сучасних допоміжних речовин для формування фармацевтичних складів.

У будь-якому із зазначених випадків таблетки можуть вироблятися як плоскоциліндричні, так і двоопуклими лінзами з покриттям плівковою оболонкою з використанням Opadry II, що складається з полівінілового спирту, макроголу (поліетиленгліколю), тальку, титану діоксиду, барвника червоного кольору (яскраво-червоний "Понсо 4R" і "сонячний захід" жовтий, у вигляді алюмінієвого лаку).

Приклади складу таблеток заявлюваного препарату при виробництві методом вологого гранулювання (промислового виробництва) наведені в таблиці.

Таблиця

Найменування	Кількість на 1 таблетку, г	Кількість на 1 таблетку, г	Кількість на 1 таблетку, г
Нікорандил	0,005	0,010	0,020
Триметазидину дигідрохлорид	0,015	0,020	0,025
Крохмаль картопляний	0,005	0,010	0,015
Целюлоза мікрокристалічна	0,074	0,158	0,237
Кальцію стеарат	0,001	0,002	0,003
Разом на 1 таблетку:	0,100	0,200	0,300

Можливий розподіл таблеток, зазначених в даній таблиці, на частини для отримання потрібної кількості діючих речовин на прийом.

Субстанції нікорандил і триметазидину дигідрохлорид є кристалічні порошки з великими кристалами циліндричної форми.

Короткий опис технологічного процесу виробництва комбінованого препарату на основі нікорандилу і триметазидину дигідрохлориду методом вологого гранулювання.

Розрахунок компонентів наведено на 1,0/2,0/3,0 кг грануляту відповідно для кожного з прописів (по 10 тис. таблеток кожної дозування).

Субстанції нікорандил і триметазидину дигідрохлорид є кристалічні порошки з великими кристалами циліндричної форми.

Для забезпечення однорідності дозування виробляють подрібнення субстанцій, після чого їх просівають через сито № 23. Мікрокристалічну целюлозу і кальцію стеарат просівають через сито № 23, картопляний крохмаль - через сито № 46.

Попередньо готують розчин зволожувача - 1,0 % крохмальний клейстер в кількості 0,5 кг / 1,0 кг / 1,5 кг відповідно для кожної з прописів. Для цього в ємність завантажують картопляний крохмаль у кількості 0,005 кг / 0,01 кг / 0,015 кг відповідно для кожного з прописів, заливають його невеликою кількістю холодної очищеної води і ретельно перемішують до утворення однорідної суспензії. Отриману суспензію при постійному перемішуванні вливають в ємність, що містить гарячу очищену воду з температурою 60-70 °С. Отриманий розчин ретельно перемішують і охолоджують до кімнатної температури, після чого фільтрують.

Загальна кількість очищеної води, необхідне для приготування розчину зволожувача, складає 0,495 кг / 0,99 кг / 1,485 кг відповідно для кожного з прописів.

У сушарку-гранулятор завантажують розрахункові кількості просіяних компонентів:

- нікорандилу (0,05 кг / 0,1 кг / 0,2 кг відповідно для кожної з прописів);
- триметазидину дигідрохлорид (0,15 кг / 0,2 кг / 0,25 кг відповідно для кожного з прописів);
- мікрокристалічної целюлози (0,74 кг / 1,58 кг / 2,37 кг відповідно для кожного з прописів);
- картопляного крохмалю (0,03 кг / 0,06 кг / 0,09 кг відповідно для кожного з прописів).

Після чого виробляють перемішування компонентів в сушарці-грануляторі протягом 5-10 хв.

Після закінчення перемішування приступають до зволоження суміші компонентів розчином зволожувача. Грануляцію ведуть при температурі вхідного повітря 45 ± 5 °C. Після повного витрачання розчину зволожувача проводять сушіння одержаного грануляту при температурі вхідного повітря 45 ± 5 °C до змісту залишкової вологи 1,0-2,0 %.

Після закінчення сушіння виробляють обпудрювання грануляту, для чого в продуктову ємність сушарки-гранулятора завантажують розрахункові кількості просіяних обпудрюваних компонентів:

- картопляного крохмалю (0,015 кг / 0,03 кг / 0,045 кг відповідно для кожного з прописів);
- кальцію стеарату (0,01 кг / 0,02 кг / 0,03 кг відповідно для кожного з прописів).

обпудрювання виконують в псевдозрідженому шарі в сушарці-грануляторі протягом 1-2 хв, після чого гранулят аналізують за показниками "Справжність" і "Кількісний вміст" (нікорандилу і триметазидину дигідрохлорид).

Отриманий гранулят передають на стадію таблетування.

Таблетування виконують на ротаційному пресі:

- для отримання таблеток дозуванням 5 мг + 15 мг використовують пуансони діаметром 6 мм;
- для отримання таблеток дозуванням 10 мг + 20 мг використовують пуансони діаметром 8 мм;
- для отримання таблеток дозуванням 20 мг + 25 мг використовують пуансони діаметром 9 мм.

При виробництві таблеток методом прямого пресування як наповнювачі використовуються комбінації допоміжних речовин: гіпромелози (метоцель К 4М Premium EP) або лудипресу (лактози моногідрату, повідон, кросповідон), целюлози мікрокристалічної; кремнію діоксиду колоїдного (аеросилу); магнію стеарату або кальцію стеарату.

У разі виробництва таблеток методом прямого пресування подрібнені субстанції в розрахункових кількостях змішуються з просіяними допоміжними речовинами (наповнювачами) і передаються на стадію таблетування. Діаметр і середня вага таблеток при цьому відповідають наведеним у таблиці співвідношенням субстанцій (нікорандил і триметазидину дигідрохлорид), склади відрізняються тільки в частині пропорцій допоміжних речовин.

Для перевірки кардіопротективної (поліпшення перебігу стенокардії, захист від ускладнень - від інфаркту, від погіршення перебігу стенокардії) дії та антигіпоксичного впливу препарату, що включає нікорандил і триметазидин в декількох характерних масових співвідношеннях, були проведені клінічні випробування.

У випробуваннях брали участь 140 пацієнтів від 28 до 76 років, чоловіки і жінки з діагнозом: Атеросклероз. Атеросклероз коронарних артерій, ІХС зі стабільною стенокардією III-IV функціонального класу. Атеросклероз прецеребральних і церебральних артерій, дисциркуляторна енцефалопатія.

Випробування проведені з наступними варіантами складу препарату (таблетки):

- 1 група (контрольна): нікорандил з режимом дозування по 10 мг, 3 рази на добу;
- 2 група: нікорандил з режимом дозування по 10 мг, 2 рази на добу + триметазидин з режимом дозування по 20 мг, 2 рази на добу;
- 3 група: нікорандил з режимом дозування по 5 мг 3 рази на добу + триметазидин з режимом дозування 15 мг 3 рази на добу;
- 4 група: нікорандил з режимом дозування по 20 мг 2 рази на добу + триметазидин з режимом дозування по 25 мг, 2 рази на добу.

При необхідності, проводилося поділ таблеток по таблиці на частини для отримання потрібної кількості на прийом.

Пацієнти, що брали участь у випробуваннях були розділені на 4 групи по 70 чоловік.

Випробування проводилися протягом 90 днів. Початково, через 30 днів і в кінці дослідження (через 90 днів) проводилося холтеровське моніторування для оцінки кількості та тривалості нападів стенокардії протягом доби; транскраніальна доплерографія з метою дослідження церебральної гемодинаміки; оцінювалися вираженість запаморочень і ступінь порушень когнітивних функцій за результатами відповідних тестів, заповнювалися анкети якості життя у кардіологічних та неврологічних хворих.

Періодично проводилася реєстрація ЕКГ, контроль АЛТ, АСТ, ЛФ. В останні 20 днів курсу з обережністю підвищувалася фізичне навантаження - проводилися заняття лікувальною гімнастикою.

Результати випробувань наступні:

Протягом періоду випробувань пацієнти, включені в дослідження, використовують препарат, виконаний відповідно до своєї групи. Виникає на фоні курсового застосування напад стенокардії купірований додатковим прийомом нітрогліцерину.

На початковому етапі спостереження пацієнтів контрольної групи напади стенокардії спостерігалися у всіх хворих в кількості від 2 нападів до 8 нападів на добу, в середньому ($4,0 \pm 0,32$), були типовими, тривалістю від 3 до 15 хвилин. Для їх купірування пацієнти застосовували таблетки нітрогліцерину від 4 до 8 таблеток.

Через місяць за даними холтерівського моніторування протягом доби число ангінозних нападів у пацієнтів контрольної групи на тлі терапії зменшилася на 48-53 %, за весь період - на 73 %. За даними холтерівського моніторування протягом доби зменшилася інтенсивність і тривалість нападів стенокардії, у більшості хворих їх тривалість не перевищувала 5-8 хвилин. За даними транскраніальної доплерографії швидкість кровотоку в середньомозковій, передній мозковій і задній мозковій артеріях через місяць збільшилася на 13-17 %, через три місяці - на 18-23 %, зменшувалася вираженість запаморочень, незначно поліпшувалися когнітивні функції (Когнітивні функції (лат. *cognitio* - пізнання) - вищі мозкові функції: пам'ять, увага, психомоторна координація, мова, гнозис, праксис, рахунок, мислення, орієнтація, планування і т. д.).

На початковому етапі спостереження у пацієнтів 2, 3 і 4 груп відзначалися напади стенокардії від 2 до 10 нападів на добу, напади були типовими і мали тривалість від 5 до 15 хвилин. Для їх купірування пацієнти застосовували таблетки нітрогліцерину. Також у цих хворих відзначалося значне зниження швидкості кровотоку по середньомозковій, передній мозковій і задній мозковій артеріях.

Через два місяці кількість ангінозних нападів у 2 і 3-й групах зменшилася на 50-58 %, через три місяці кількість ангінозних нападів зменшилась ще на 30-31 %, тобто до 80-89 %; в 4-й групі через два місяці кількість ангінозних нападів зменшилась на 58-60 %, а через три місяці - ще на 31-32 %, тобто до 92 %. Зменшилася інтенсивність і тривалість нападів стенокардії. У більшості хворих їх тривалість не перевищувала 3-7 хвилин. Зменшувалася потреба в нітрогліцерині. У всіх хворих для купірування нападу стенокардії досить було однієї таблетки нітрогліцерину під язик. Зменшувалася кількість і тривалість нападів стенокардії протягом доби, підтверджене результатами холтерівського моніторування.

Через два місяці в 2 і 3-й групах швидкість кровотоку в середньомозковій, передній мозковій і задній мозковій артеріях збільшилася на 10-15 %, через три місяці ще на 4-5 %, тобто до 14-20 %, помітно зменшувалася вираженість запаморочень, поліпшувалися когнітивні функції; в 4-й групі через два місяці швидкість кровотоку в середньомозковій, передній мозковій і задній мозковій артеріях збільшилася на 15-20 %, через три місяці ще на 5-6 %, тобто до 20-26 %. Більш виражено зменшувалися запаморочення, значимо поліпшувалися когнітивні функції.

Зменшення кількості додаткових таблеток нітрогліцерину для купірування нападів стенокардії на фоні курсового застосування протягом 3-х місяців свідчить про відсутність розвитку толерантності до препарату нікорандилу з триметазидином при тривалому курсовому застосуванні.

У групах 1-3 підтверджено приблизно однакове кардіопротективну дію - зниження кількості і тривалості нападів стенокардії за даними холтерівського моніторування, в той же час в 4 групі кардіопротекторну дію було більш вираженим, але при цьому мало місце і найбільша кількість побічних явищ, переважно, з боку ЦНС у вигляді головного болю (в процесі випробувань було 9 відмов від подальшого лікування); в 1 групі кількість побічних явищ у вигляді головного болю було менше, ніж у 4-й, але більше (в процесі випробувань було 7 відмов від подальшого лікування), ніж в 2-й; в 3-й групі побічних явищ відзначено не було.

Також в групах 1-3 підтверджено приблизно однакове збільшення швидкості кровотоку в середньомозковій, передній мозковій і задній мозковій артеріях, зменшення вираженості запаморочень. При цьому під 2-3 групами при виконанні тестів зазначалося більш значуще поліпшення когнітивних функцій. В 4-й групі швидкість кровотоку в мозкових артеріях збільшувалася дещо більше, помітніше знижувалася вираженість запаморочень без значного поліпшення когнітивних функцій у порівнянні з групами 2-3, але при цьому відзначалося найбільша кількість побічних явищ з боку ЦНС у вигляді головного болю.

При використанні заявленого засобу пацієнтами 3-ї групи не спостерігалися побічні явища, характерні для відомих засобів для профілактики нападів стенокардії, як містять, так і не містять нікорандил, - головний біль, запаморочення, надмірна втомлюваність, нудота, "припливів" крові до обличчя, озноб. Одночасно, не тільки зменшувалася потреба в прийомі нітрогліцерину, але й вірогідно знижувалася кількість і тривалість нападів стенокардії протягом доби, що підтверджувалось результатами холтерівського моніторування. Також у пацієнтів 3-ї групи значимо збільшувалася швидкість кровотоку в середньомозковій, передній мозковій і задній

мозковій артерії, клінічно значимо знижувалася вираженість запаморочень і поліпшувалися когнітивні функції.

Таким чином, препарат, що містить комбінацію нікорандилу 5 мг + триметазидину 15 мг з режимом дозування 3 рази на добу повністю забезпечує розв'язання задачі об'єднання їх в даній комбінації - перш за все кардіопротективної (поліпшення перебігу стенокардії, захист від ускладнень - від інфаркту, від погіршення перебігу стенокардії) дії, що поліпшує прогнозу ІХС, а також значимо покращує мозковий кровообіг у хворих з атеросклерозом артерій головного мозку і дисциркуляторною енцефалопатією зі зменшенням вираженості запаморочень і поліпшенням когнітивних функцій.

Відхилення вмісту діючих інгредієнтів від номінальних значень можливі в межах точності вимірів. У сумісному застосуванні даних препаратів закладений великий потенціал, тому що забезпечується ефективна реалізація кардіопротективної дії за рахунок корекції більшості адаптивно-дезадаптивних змін метаболізму і скорочувального стану кардіоміоцитів, а також і антигіпоксичну дію препарату. При цьому препарат чинить як захисний ефект за типом ішемічного прекондиціонування, так і захищає серце від глибокого сну. Такий сприятливий ефект від використання композиції дозволяє мінімізувати дозу нікорандилу і триметазидину і уникнути несприятливих побічних явищ з їх боку. Одночасно забезпечується скорочення витрати (економія) нікорандилу, який в середньому в 3 рази дорожчий триметазидину.

У результаті створено ефективний препарат кардіопротекторної дії з мінімальною побічною дією і розширений арсенал препаратів кардіопротекторної дії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Препарат кардіопротекторної дії, що містить як діючу речовину нікорандилу 5 мг і триметазидину 15 мг, отриманий шляхом їх механічного змішування у вигляді дрібнокристалічних порошків, з додаванням допоміжних компонентів.

2. Препарат по п. 1, який **відрізняється** тим, що він виконаний у формі таблеток.

3. Препарат по п. 2, який **відрізняється** тим, що таблетки виготовлені методом вологого гранулювання.

4. Препарат по п. 2, який **відрізняється** тим, що таблетки приготовлені методом прямого пресування.

5. Препарат по одному з пп. 2-4, який **відрізняється** тим, що таблетки виконані плоскоциліндричними або двоопуклими.

6. Препарат по одному з пп. 2-4, який **відрізняється** тим, що таблетки виконані з покриттям плівковою оболонкою.

7. Препарат по п. 3, який **відрізняється** тим, що він містить допоміжні компоненти: крохмаль картопляний, целюлозу мікрокристалічну і кальцію стеарат, додані шляхом їх механічного змішування у вигляді дрібнокристалічних порошків, з подальшим наданням лікарської форми, нижче наведені компоненти в міліграмах:

Найменування компонентів	Кількість на таблетку, г	Кількість на таблетку, г	Кількість на таблетку, г
Нікорандил	0,005	0,010	0,020
Триметазидину дигідрохлорид	0,015	0,020	0,025
Крохмаль картопляний	0,005	0,010	0,015
Целюлоза мікрокристалічна	0,074	0,158	0,237
Кальцію стеарат	0,001	0,002	0,003
Разом на 1 таблетку:	0,100	0,200	0,300

8. Препарат по п. 4, який **відрізняється** тим, що він містить допоміжні компоненти із групи: гіпромелоза; лудипрес; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний (аеросил); магнію стеарат; кальцію стеарат.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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

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