

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
29 января 2015 (29.01.2015)

WIPO | РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2015/012779 A1

- (51) Международная патентная классификация:
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: РСТ/UA2013/000127
- (22) Дата международной подачи:
05 ноября 2013 (05.11.2013)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (30) Данные о приоритете:
а 2013 09187 22 июля 2013 (22.07.2013) UA
- (72) Изобретатель; и
- (71) Заявитель : ЗАГОРИЙ, Глеб Владимирович (ZA-
GORII, Gleb Vladimirovich) [UA/UA]; ул. Прорезная,
10-19, Киев, Kiev (UA).
- (74) Агент: ПИКАЛОВА, Алла Олеговна (PIKALOVA,
Alla Olegovna); Фирма "СОКРАТ", а/я 247, Киев-01,
01001, Kiev (UA).
- (81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

- (84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— с отчётом о международной поиске (статья 21.3)

(54) Title: MEDICINAL AGENT HAVING A CARDIOPROTECTIVE EFFECT

(54) Название изобретения : ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

(57) Abstract: The invention relates to medicine and the chemical and pharmaceutical industry, and more particularly to the creation, production and use of cardioprotective agents for treating heart diseases. The medicinal agent contains (in grams): Mexidol (10-50); Meldonium (80-200); excipients - the remainder up to 1 liter. The technical result consists in achieving a high level and broad spectrum of cardioprotective activity while simultaneously reducing or eliminating side effects and contraindications.

(57) Реферат: Изобретение относится к медицине и химико-фармацевтической промышленности, в частности для создания, производства и применения кардиопротекторных средств для лечения сердечных заболеваний. Лекарственное средство содержит г: мексидол 10-50; мельдоний 80-200 Вспомогательные вещества - остальные до 1л. Технический результат заключается в достижении высокого уровня и широкого спектра кардиопротекторной активности с одновременным снижением или исключением побочных эффектов и противопоказаний.



WO 2015/012779 A1

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

Изобретение относится к медицине и химико-фармацевтической промышленности, в частности для создания, производства и применения лекарственных средств кардиопротекторного действия, а именно для лечения инфарктов миокарда, ишемических болезней сердца, в качестве средств, предназначенных для лечения нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, улучшающих метаболизм, стабилизирующих электрофизические параметры сердца.

Сердечно-сосудистые заболевания приобрели в последние десятилетия характер эпидемии и они являются основной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. Не является исключением и Украина, где на эти заболевания приходится до 60% от общей смертности. Также надо отметить, что из всех факторов индивидуального риска, сердечно-сосудистые осложнения имеют наиболее мощное влияние на продолжительность жизни.

Известный препарат, принятый за прототип, в котором отражено лекарственное средство, содержащее мельдоний, являющийся коронарноактивным антиишемическим лекарственным средством, ограничивающим развитие некроза при острой ишемии миокарда (патент Украины № 52848 от 15.01.2003 г.).

В условиях повышенной нагрузки данное лекарственное средство восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения; оказывает также тонизирующее влияние. В результате его применения организм приобретает способность выдерживать нагрузку и быстро восстанавливать энергетические резервы. Благодаря этим свойствам данное лекарственное средство используют для лечения различных нарушений деятельности сердечно - сосудистой системы, кровоснабжения мозга, а также повышения физической и умственной работоспособности.

При сердечной недостаточности препарат повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии.

При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка.

При ишемии мельдоний предупреждает нарушение транспорта АТФ и активирует гликолиз. В результате снижения синтеза карнитина повышается содержание гамма-бутиробетаина, оказывающего вазодилатирующее действие.

Мельдоний применяется при:
снижении работоспособности; физическом перенапряжении, в т.ч. у спортсменов; в послеоперационный период для ускорения реабилитации; в составе комплексной терапии - ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда); хронической сердечной недостаточности, кардиалгии на фоне дисгормональной дистрофии миокарда; острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения (инсульт, цереброваскулярная недостаточность); абстинентном синдроме при хроническом алкоголизме (в сочетании со специфической терапией); в офтальмологии - при гемофтальмии и кровоизлиянии в сетчатку различной этиологии; тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей; ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая) - только для парабульбарного введения.

К недостаткам прототипа следует отнести то, что он не имеет достаточных антиоксидантных свойств и соответственно не способен предотвращать нарушения клеточных мембран и дегенеративно-дистрофических поражений кардиомицитов, связанных с гипоксическими состояниями и оксидативным стрессом, не способен эффективно ограничивать альтернативные процессы в миокарде, не уменьшает наличие побочных эффектов и противопоказаний, что дополнительно бы предотвращало развитие инфаркта миокарда.

В связи с этим большой научно-практический интерес представляет заявляемое лекарственное средство.

В основу изобретения поставлена задача создания лекарственного средства кардиопротекторного действия для лечения сердечных заболеваний, в составе комплексной терапии - ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая

сердечная недостаточность, кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда; и которое улучшает не только метаболизм, а и повышает антиоксидантные свойства и является действенным средством при лечении таких болезней и состояний человека как физические и умственные перегрузки, сосудисто - мозговые синдромы при кардиоваскулярных заболеваниях, при ретинальном кровоизлиянии, при болезнях глазного яблока, при инсультах, не уточненные как кровоизлияние или инфаркт; в период выздоровления после хирургического вмешательства, а также при ограничении деятельности, вызванными снижением трудоспособности и др., путем такого подбора качественного и количественного состава компонентов, который бы обеспечил достаточно высокий уровень и широкий спектр специфической активности, снизил или исключил бы наличие побочных эффектов и противопоказаний, расширил спектр показаний.

Поставленная задача решается тем, что в лекарственном средстве кардиопротекторного действия для лечения сердечных заболеваний, для улучшения метаболизма и повышения антиоксидантных свойств, содержащем мельдоний, вспомогательные вещества, в соответствии с изобретением, добавляется мексидол при следующем соотношении компонентов, г:

Мексидол - 10 - 50

Мельдоний - 80 - 200

Вспомогательные вещества - остальное до 1 л.

Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат) является ингибитором свободнорадикальных процессов (антиоксидантом-лекарственным средством, препятствующим перекисному окислению липидов клеточных мембран), и оказывающему более выраженное антигипоксическое (повышающее устойчивость ткани к нехватке кислорода) действие.

Мексидол обладает широким спектром биологической активности. Он эффективен при разных видах гипоксии (при недостаточном снабжении ткани кислородом или нарушении его усвоения). Повышает устойчивость организма при заболеваниях, связанных с инфарктами миокарда, стенокардии [грудная жаба], остром инфаркте миокарда, при хронических ишемических болезнях сердца, при инсультах, не уточненных как кровоизлияние или инфаркт, при болях в области сердца, в период выздоровления после хирургического вмешательства, а также при

ограничении деятельности, вызванными снижением трудоспособности и при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей.

Комбинированные препараты сочетают метаболические и вазоактивные свойства, позволяющие достигнуть лучшего эффекта за более короткое время и уменьшить дозы активных веществ по сравнению с их отдельным применением.

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, заключается в достижении высокого уровня и широкого спектра кардиопротекторной активности в сочетании двух действующих веществ, с синергетическим эффектом, позволяющим уменьшить дозу активного вещества и таким образом снизить побочные эффекты и противопоказания.

Лекарственное средство кардиопротекторного действия для лечения сердечных заболеваний улучшает метаболизм, повышает антиоксидантные свойства, может быть использовано для лечения сердечных заболеваний.

Приводим конкретные примеры осуществления изобретения.

Пример 1

В реактор загружают воду, охлаждают до $(20 \pm 5)^\circ \text{C}$. Добавляют стабилизатор, перемешивают. Добавляют мексидол, перемешивают. Добавляют мельдоний, перемешивают. Проводят фильтрацию. Ампулируют, проводят запайку, стерилизуют.

Хранят в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C .

Заявляемое лекарственное средство, имеет такое соотношение компонентов, г:

Мексидол - 50

Мельдоний - 100

Вспомогательные вещества - остальное до 1 л.

Пример 2

В реактор загружают воду, охлаждают до $(20 \pm 5)^\circ \text{C}$. Добавляют стабилизатор, перемешивают. Добавляют мексидол, перемешивают. Добавляют мельдоний, перемешивают. Проводят фильтрацию. Ампулируют, проводят запайку, стерилизуют.

Хранят в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C .

Заявляемое лекарственное средство, имеет такое соотношение компонентов, г:

Мексидол - 12,5

Мельдоний - 100

Вспомогательные вещества - остальное до 1 л

Пример 3

В реактор загружают воду, охлаждают до $(20 \pm 5)^\circ \text{C}$. Добавляют стабилизатор, перемешивают. Добавляют мексидол, перемешивают. Добавляют мельдоний, перемешивают. Проводят фильтрацию. Ампулируют, проводят запайку, стерилизуют.

Хранят в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C .

Заявляемое лекарственное средство, имеет такое соотношение компонентов, г:

Мексидол - 50

Мельдоний - 200

Вспомогательные вещества - остальное до 1 л.

Пример 4

В реактор загружают воду, охлаждают до $(20 \pm 5)^\circ \text{C}$. Добавляют стабилизатор, перемешивают. Добавляют мексидол, перемешивают. Добавляют мельдоний, перемешивают. Проводят фильтрацию. Ампулируют, проводят запайку, стерилизуют.

Хранят в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C .

Заявляемое лекарственное средство, имеет такое соотношение компонентов, г:

Мексидол - 10

Мельдоний - 80

Вспомогательные вещества - остальное до 1 л.

Качественный и количественный состав заявляемого способа полностью выполняет поставленную в изобретении задачу по созданию высокоэффективного средства для лечения сердечных заболеваний, которое также улучшает метаболизм и мозговое кровообращение.

В процессе исследований выявились преимущества при совместном использовании двух действующих эффективных самих по себе веществ.

Известно, что мельдоний улучшает метаболизм, подавляет гамма-бутиробетаингидроксилазу, угнетает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению

в клетках активированных форм недоокисленных жирных кислот - производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А.

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет около 78%. Сmax в плазме достигается через 1-2 часа после приема. Биотрансформируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками.

Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат) – производное 3-оксипиридина, по химическому строению является аналогом пиридоксина, фосфорилированной форме которого присуще нейротропное, антиоксидантное и энергизирующее действие.

Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат) – производное 3-оксипиридина улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда при инфаркте миокарда, а также улучшает сократительную функцию сердца, уменьшает возникновение систолической и диастолической дисфункций левого желудочка.

Антиоксидантная активность мексидола, способность тормозить свободно радикальные процессы, возникающие при ишемии та некрозе миокарда, особенно в период реперфузии, снижает повреждающее действие свободных радикалов на кардиомиоциты.

В условиях критического снижения коронарного кровообращения мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат) способствует сохранению структурно-функциональной организации мембран кардиомиоцитов, стимулирует активность мембранных ферментов фосфодиаэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы.

Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат) поддерживает активность аэробного гликолиза, развивающегося при острой ишемии, и содействует в условиях гипоксии восстановлению митохондриальных окислительно - восстановительных процессов, увеличивает синтез АТФ и креатинфосфата. Указанные механизмы обеспечивают целостность морфологических структур и физиологические функции ишемизированного миокарда.

Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат) нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза,

восстанавливает и/или улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарное кровообращение в зоне ишемии, повышает реологические свойства крови. Уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

В соответствии с фармакологическим спектром действия мельдония и мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат) кардиологическую фармакологическую активность предлагаемого комбинированного лекарственного средства подтвердили доклиническими исследованиями на крысах на модели инфаркта миокарда (катехоламиновый некроз). При этом было выявлено, что использование предложенного лекарственного средства в выбранной прописи достоверно снижало активность сывороточной креатинфосфокиназы (маркера сердечной патологии), приводило в норму массовый коэффициент сердца, ослабляло или полностью предупреждало воспалительные дегенеративные повреждения гистоструктуры миокарда.

Формула изобретения

Лекарственное средство кардиопротекторного действия, содержащее мельдоний, вспомогательные вещества, отличающееся тем, что добавлен мексидол, при следующем соотношении компонентов, г:

Мексидол - 10-50

Мельдоний - 80-200

Вспомогательные вещества – остальное до 1 л.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/UA 2013/000127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/08, 31/44, 31/4412, A61P 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Espacenet, VINITI.RU, EAPATIS, Enters PubMed, RUSPAT, DERWENT, USPTO DB, FASTA, BLAST, PatSearch (RUPTO internal)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Instruktsiia po primeneniiu preparata Meksikor, 22.09.2008, [on-line]. Retrieved from the Internet: <URL: http://grls.rosminzdrav.ra/Grls_View.aspx?idReg=11081&is01d=1&t=46f4ca5e-403f-4b9f-9e90-21c549cedfbc	1
Y	Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Meldonii. 13.08.2008, [on-line]. Retrieved from the Internet: <URL: http://grls.rosminzdrav.ra/Grls_View.aspx?idReg=9764&is01d=l&t=5e7e4e22-ldd4-404a-8e86-42136dfb456d	1
Y	EP 2425835 A1 (GRINDERS, A JOINT STOCK COMPANY) 07.03.2012, claims 1-4	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 2014 (18.03.2014)

Date of mailing of the international search report

24 April 2014 (24.04.2014)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/UA 2013/000127

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации МПК

В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА

Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)

A61K 9/08, 31/44, 31/4412, A61P 9/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

Espacenet, VINITI.RU, EAPATIS, Enters PubMed, RUSPAT, DERWENT, USPTO DB, FASTA, BLAST, PatSearch (RUPTO internal)

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	Инструкция по применению препарата Мексикор, 22.09.2008, [он-лайн]. Найдено в Интернете: <URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=11081&isOld=1&t=46f4ca5e-403f-4b9f-9e90-21c549cedfbc	1
Y	Инструкция по медицинскому применению препарата Мельдоний. 13.08.2008, [он-лайн]. Найдено в Интернете: <URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=9764&isOld=1&t=5e7e4e22-1dd4-404a-8e86-42136dfb456d	1
Y	EP 2425835 A1 (GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY) 07.03.2012, пп. 1-4 формулы	1



последующие документы указаны в продолжении графы С.



данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности
“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом
“О” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.	
“Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	

Дата действительного завершения международного поиска

18 марта 2014 (18.03.2014)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске

24 апреля 2014 (24.04.2014)

Наименование и адрес ISA/RU:

ФИПС,
РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1

Факс: (499) 243-33-37

Уполномоченное лицо:

Лилинчук Н.

Телефон № 8(495)531-64-81