

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201700254 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2015.10.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/56* (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИЯ

(31) 2014145102

(32) 2014.11.10

(33) RU

(86) РСТ/ЕР2015/075357

(87) WO 2016/074957 2016.05.19

(71) Заявитель:

ДИКОВСКИЙ АЛЕКСАНДР
ВЛАДИМИРОВИЧ (СУ)

(72) Изобретатель:

Диковский Александр Владимирович
(СУ), Закирова Светлана Анатольевна
(RU), Матюшёнок Александр
Викторович (ВУ)

(74) Представитель:

Квашнин В.П., Квашнин Е.В.,
Сапельников Д.А., Смирнова Ю.Ю.,
Жарова Н.И. (RU)

(57) В заявке описана комбинация, содержащая (a) производное глицирризина и (b) гипополидемическое лекарственное средство. Также описаны фармацевтические композиции, комплекты, способы лечения и медицинского применения комбинации.

A1

201700254

201700254

A1

КОМБИНАЦИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, комплектам, способам лечения и медицинского применения комбинации.

Предпосылки создания изобретения

Гиперхолестеринемия является одним из наиболее серьезных нарушений липидного обмена при развитии сердечно-сосудистых заболеваний. За последние десятилетия в большинстве развитых стран приняты национальные программы предотвращения и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые помогли более, чем на 50% смертность снизить в результате патологий ССЗ. Одной из важных составляющих этих программ является широкое применение статинов в клинической практике.

Ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, известные как статины, являются классом лекарств, используемых для снижения уровней липидов в крови (в особенности, уровня холестерина в крови) путем ингибирования фермента HMG-CoA-редуктазы. Этот фермент играет главную роль при синтезе холестерина в печени, в которой вырабатывается около 70% всего холестерина в организме. Установлена связь повышенного уровня холестерина с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Способность статинов снижать холестерин делает их применимыми при лечении и предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний.

В частности, одним из наиболее широко применяемых, эффективных, относительно безопасных и доступных статинов является симвастатин. Эффективность симвастатина в качестве не только средства вторичной профилактики ССЗ, но также при лечении пациентов, страдающих сахарным диабетом и дислипидемией, доказана широкими многоцентровыми клиническими исследованиями, проведенными в соответствии со строгими современными стандартами. Существуют веские доказательства значительного влияния статинов на патогенез некоторых видов ревматизма. Хотя симвастатин не является первым синтезированным статином, наиболее важные доказательства эффективности лекарств этой группы в отношении клинически значимых исходов сердечно-сосудистых заболеваний получены на примере именно этого лекарства. Согласно данным публикаций результаты практически всех исследований симвастатина радикально изменили современную кардиологическую практику и убедительно свидетельствуют о том, что это лекарство показано при

лечении новых болезней и синдромов – смотри Karpov и Sorokin E.V. Russian Medical Journal: independent edition for practitioners, 2008 г., 16 (21), стр. 1435-1438.

Тем не менее, известно, что статинам присущ ряд отрицательных эффектов, в частности, при их применении в высоких суточных дозах (20-80 мг/сутки. Примеры отрицательных эффектов включают повышение уровней ферментов в печени, таких как аланин-аминотрансфераза и аспартат-аминотрансфераза, миалгия (боль в мышцах), миопатия (заболевание мышц) и рабдомиолиз (разрыв мышц). Кроме того, длительное применение статинов может являться дорогостоящим для пациента и лечебного учреждения.

В частности, в июне 2011 г. Управление по контролю пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США рекомендовало ограничить применение симвастатина в дозе 80 мг в сутки из-за риска повреждения мышечных тканей. Было отмечено, что пациенты, получающие симвастатин в дозе 80 мг в сутки, подвержены большему риску миопатии, чем пациенты, получающие его или другие статины в меньших дозах. По данным наблюдений вероятность такой побочной реакции особенно высока в течение первого года терапии статинами, при этом она может быть связана с взаимодействиями лекарств и генетической предрасположенностью к развитию симвастатин-зависимой миопатии. Соответственно, максимальной безопасной суточной дозой симвастатина была признана доза 40 мг. В то же время, FDA пропорционально снизило (на 50% или более) максимальную безопасную суточную дозу симвастатина при его применении в сочетании с другими лекарственными средствами, способными повышать концентрацию статина в сыворотке (вследствие взаимодействия лекарств).

Помимо рабдомиолиза статины могут способствовать развитию миоренального синдрома (вследствие блокирования почечных канальцев агрегатами миоглобина и уромодулина) и острой почечной недостаточности.

Глицирризиновая кислота (также известная как глицирризин) является основным обладающим сладким вкусом компонентом корня *Glycyrrhiza glabra* (лакричника). Глицирризиновая кислота обладает противоатеросклеротическим эффектом, а механизм ее действия предположительно включает подавление действия фосфолипазы A2 и ускоренный синтез желчной кислоты. Также известно, что глицирризин ингибирует повреждение клеток печени и одобрен для внутривенного введения в Японии при лечении хронического вирусного гепатита и цирроза (Inoue H., Saito H., Koshihara Y., Murota S. // *Chem. Pharm. Bull*, 1986 г, том 34(2), стр. 897-901).

Также известно, что глицирризины обладают гиполипидемическими и противоатеросклеротическими свойствами. Например, у Fuhrman и др., *Nutrition*, 2002 г., 18(3), стр. 268-273 описан противоатеросклеротический эффект спиртового экстракта *Glycyrrhiza glabra* L. При введении этого экстракта пациентам с высоким уровнем холестерина у них наблюдалось снижение содержания холестерина и уровня триглицерида в плазме, а также повышение стойкости низкомолекулярных липопротеинов к окислению и снижение систолического кровяного давления.

Кроме того, у Vasilenko и др. *Chemical-Pharmaceutical Journal*, 1981 г., № 5, стр. 50-53 и Skulipe и др. *Biol. Sciences*, 1952 г., № 10, стр. 56-60 описано, что глицирам, глицирретовая кислота и натриевая соль глицирретовой кислоты (глицирризинат натрия) (10 мг/кг) также обладают гиполипидемическим и противоатеросклеротическим эффектом, снижают содержание холестерина, β -липопротеинов и триглицеридов в крови у подопытных кроликов с атеросклерозом, снижают уровень холестерина в тканях печени, повышают свертывание крови.

В другом эксперименте наблюдалось увеличение времени рекальцификации плазмы и снижение устойчивости крови к гепарину у подопытных животных (Baran J.S., Langford D.D., Chi-Dean Liang B.S., Pitzele B.S. // *J. Med. Chem.*, 1974 г., том 17, стр. 184-191). В экспериментах на животных с атеросклерозом были выявлены мощные гиполипидемические свойства у ацетатов глицирризиновой кислоты, глицирретовой кислоты и 3-амино-глицирретовой кислоты (смотри выше Fuhrman и др.; Vasilenko и др., *Abs. Sev.-kavk. learn. (centers higher school of Natural science)* 1984 г., № 4, стр. 83-87; и Vasilenko и др. *Pharmacology and Toxicology*, 1952 г., № 5, стр. 66-70). При введении глицирризината (10 мг/кг) наблюдалось снижение уровня холестерина и β -липопротеинов в аорте и содержания холестерина в тканях печени (Vasilenko и др., // *Chemical-Pharmaceutical, journal*, 1981 г., № 5, стр. 50-53).

Гиполипидемическое и противоатеросклеротический эффект производных глицирризиновой кислоты и глицирретовой кислоты является более сильным, чем у принятых в медицине препаратов, таких как полиспонин и мисклерон. Например, 18-дегидроглицирретовая кислота значительно превосходит антисклеротическое средство полиспонин по своим гиполипидемическим и антикоагулянтным свойствам в экспериментах с атеросклерозом и представляет интерес в качестве потенциального противоатеросклеротического препарата (Abdullaev и др. *Analysis, synthesis and pharmaceutical activity of physiological substances*, Tashkent, Tashk. Goss. med. in-t, 1991 г., стр. 3).

Аммониевая соль глицирретовой кислоты и 18-дегидроглицирретовой кислоты снижает концентрацию общего содержания холестерина, триглицеридов, липопротеинов в плазме крови у кроликов с моделированным атеросклерозом, обусловленным холестерином. За счет своего мощного гиполипидемического и противоокислительного эффекта эти соединения значительно уменьшают поверхность атеросклеротических изменений аорты и значительно превосходят полиспонин с точки зрения своей активности (Zakirov и др., *Experim. and clin. pharmacology*, 1996 г., том J9(5)). Тем не менее, глицирризиновая кислота не влияет на синтез холестерина (Novikov и др. *Biochemistry*, 1992, том 57 (6), стр. 897-903).

Механизм противоатеросклеротического эффекта глицирризиновой кислоты объясняется подавлением активности фосфолипазы A2 (Inoue H., Saito H., Koshihara Y., Murota S. // *Chem. Pharm. Bull*, 1986 г., том 34(2), стр. 897-901; Yano Sh., Harada M., Watanabe K., Nakamurk., Hatakeyama Y., Shibata Sh., Takahashi K, Mori T., Hirabayashi K., TakedaM., Nagata N. // *Chem. Pharm. Bull*, 1989 г., том 37(9), стр. 2500-2504; Farina C, PinzaM., Pifferi G. // *IL Farmaco*, 1998 г., том 53, стр. 22-32). В 1964 году было доказано, что тритерпеновые сапонины обладают специфическим сродством к холестерину, разрушают холестериновые комплексы с белками и другие комплексные соединения липидов в сыворотке крови (Turova и др., *Pharmacology and Toxicology*, 1964 г., том 27(2), стр. 242-249). Соответственно, сапонины, включая глицирризиновую кислоту, могут являться препаратами для лечения атеросклероза.

В экспериментах *in vitro* доказано, что глицирризиновая кислота подавляет образование и высвобождение липопротеинов из [14C]-глюкозы и [14C]-холестерина с низкомолекулярными липопротеинами в концентрации 25-50 мкм (Shiraiv и др., *Chem. Abs.*, 1986 г., том 104, стр. 28680). Антисклеротическая активность глицирризиновой кислоты и ее производных исследована в работе Kumagai и др., *Chiryogaku*, 1985 г., том 14(1), стр. 127-134 (*Chem. Abs.* 1985 г., том 103, стр. 47653).

Известны фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически действующий ингредиент и необязательно статин в качестве возможного второго фармацевтически активного ингредиента. В некоторых из публикаций сказано, что композиция может содержать подсластитель, а в качестве одного из возможных подсластителей указана глицирризиновая кислота или ее соль. Примеры таких публикаций включают WO2005/041962, EP2295406A, EP2172200A, WO2012/104654, WO2004/084865, EP2359812A, EP1304121A, EP2597095A и US2007/116829. Тем не менее, ни в одной из них не приведен конкретный пример комбинированного продукта,

содержащего как статин, так и глицирризин. Кроме того, ни в одном из документов не говорится, что глицирризиновая кислота (или ее соль) может обладать фармакологическими свойствами в случае применения в комбинации со статином, поскольку во всех документах глицирризиновая кислота применяется для улучшения вкуса готовой лекарственной формы.

В патенте RU 2308947 описана композиция, представляющая собой молекулярный комплекс симвастатина с β -глицирризиновой кислотой при молярном отношении симвастатина и β -глицирризиновой кислоты от 1 : 1 до 1 : 4, а также получение этого комплекса путем смешения растворов двух компонентов в растворителе, таком как вода, этанол или ацетон.

Чтобы получить препарат симвастатина и глицирризиновой кислоты при соотношении 1 : 4, растворили 3,48 г 95%-ной глицирризиновой кислоты в 30 мл 70% водного раствора этанола, и добавили к раствору 0,41 г симвастатина в 1 мл ацетона. Смесь кипятили в течение 2 часов, растворители упарили на ротационном испарителе, вакуумировали осадок (в течение 3 часов при комнатной температуре и остаточном давлении 1 мм ртутного столба).

Аналогичным образом, в патенте RU 2396079 описана композиция, представляющая собой молекулярный комплекс аторвастатина с β -глицирризиновой кислотой при молярном отношении аторвастатина и β -глицирризиновой кислоты от 1 : 1 до 1 : 4, а также получение этого комплекса путем смешения растворов двух компонентов в растворителе, таком как вода, этанол или ацетон. Вне связи с какой-либо теорией предполагается, что в обоих случаях молекулярный комплекс образуется за счет нековалентных взаимодействий, таких как вандерваальсовы силы, между двумя компонентами комбинации: возможно, что молекула статина является молекулой-гостем в мицелле из 4 молекул глицирризиновой кислоты.

На основании количественного содержания глицирризиновой кислоты (в процентах) была определена стабильность этих комплексов. Интервал между контрольными точками составлял 7 месяцев. Методика контроля позаимствована из Европейской Фармакопеи 7.0. Полученные данные показывают, что как сама глицирризиновая кислота, так и комплекс, образующийся при смешивании глицирризиновой кислоты со статином в жидкой фазе, являются нестабильными с точки зрения фактора времени из-за быстрого снижения содержания глицирризиновой кислоты. Это снижение связано как с условиями синтеза (максимальное снижение

наблюдалось в случае жидкофазного синтеза), так и со свойствами самого действующего ингредиента.

Следовательно, оба молекулярных комплекса, описанных в обоих упомянутых документах, нестабильны при длительном хранении (с точки зрения, например, снижения процентного содержания глицирризиновой кислоты с течением времени). Такое снижение может быть связано с условиями синтеза, свойствами самого действующего вещества или тем и другим. Кроме того, с течением времени также снижается растворимость в воде описанного в патенте RU 2308947 молекулярного комплекса симвастатин/глицирризиновая кислота. Нестабильность этих молекулярных комплексов делает их неприменимыми в фармацевтической промышленности.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно одной из особенностей изобретения предложена комбинация, содержащая:

- (a) производное глицирризина и
 - (b) гиполипидемическое лекарственное средство,
- при условии, что:

когда гиполипидемическим лекарственным средством является аторвастатин, комбинация не содержит молекулярный комплекс аторвастатина и глицирризиновой кислоты, и

когда гиполипидемическим лекарственным средством является симвастатин, комбинация не содержит молекулярный комплекс симвастатина и глицирризиновой кислоты.

В одном из вариантов осуществления предложена комбинация, в которой производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : гиполипидемическое лекарственное средство) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

Согласно другой особенности изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) производное глицирризина и
 - (b) гиполипидемическое лекарственное средство,
- при условии, что:

когда гиполипидемическим лекарственным средством является аторвастатин, композиция не содержит молекулярный комплекс аторвастатина и глицирризиновой кислоты, и

когда гиполипидемическим лекарственным средством является симвастатин, композиция не содержит молекулярный комплекс симвастатина и глицирризиновой кислоты.

В другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, в которой производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : гиполипидемическое лекарственное средство) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

Фармацевтической композицией предпочтительно является твердая фармацевтическая композиция. Соответственно, согласно одной из особенностей изобретения предложена твердая фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) производное глицирризина и
- (b) гиполипидемическое лекарственное средство.

В другом варианте осуществления предложена твердая фармацевтическая композиция, в которой производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : гиполипидемическое лекарственное средство) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

Согласно одной из дополнительных особенностей изобретения предложена упомянутая твердая фармацевтическая композиция, которая представляет собой твердую смесь производного глицирризина и гиполипидемического лекарственного средства.

Твердой фармацевтической композицией более предпочтительно является твердая пероральная фармацевтическая композиция. Соответственно, в одном из вариантов осуществления предложена твердая пероральная фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) производное глицирризина и
- (b) гиполипидемическое лекарственное средство,

при этом производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : гиполипидемическое лекарственное средство) от 0,03 : 1 до 5 : 1.

Согласно одной из дополнительных особенностей изобретения предложен комплект, содержащий:

(a) терапевтически эффективное количество производного глицирризина и необязательно терапевтически приемлемый носитель или разбавитель в первой единичной лекарственной форме,

(b) терапевтически эффективное количество гиполипидемического лекарственного средства и необязательно терапевтически приемлемый носитель или разбавитель во второй единичной лекарственной форме, и

(с) емкость для размещения упомянутых первой и второй лекарственных форм, при этом производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,03 до 1 : 5.

Согласно одной из дополнительных особенностей изобретения предложен способ получения упомянутой твердой фармацевтической композиции, включающий смешивание твердой формы глицирризина и твердой формы гиполипидемического лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления гиполипидемическим лекарственным средством является статин. Соответственно, в одном из вариантов осуществления изобретения предложена комбинация, содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) статин,

при условии, что:

когда статином является аторвастатин, комбинация не содержит молекулярный комплекс аторвастатина и глицирризиновой кислоты, и

когда статином является симвастатин, комбинация не содержит молекулярный комплекс симвастатина и глицирризиновой кислоты.

В другом варианте осуществления изобретения производное глицирризина и статин присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

В другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) статин,

когда статином является аторвастатин, композиция не содержит молекулярный комплекс аторвастатина и глицирризиновой кислоты, и

когда статином является симвастатин, композиция не содержит молекулярный комплекс симвастатина и глицирризиновой кислоты.

В другом варианте осуществления изобретения производное глицирризина и статин присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

Фармацевтической композицией, содержащей производное глицирризина, предпочтительно является твердая фармацевтическая композиция. Соответственно, согласно одной из особенностей изобретения предложена твердая фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) производное глицирризина и
- (b) статин,

при этом производное глицирризина и статин присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

Согласно одной из дополнительных особенностей изобретения предложена упомянутая твердая фармацевтическая композиция, представляющая собой твердую смесь производного глицирризина и статина.

Согласно одной из дополнительных особенностей изобретения предложен комплект, содержащий:

(a) терапевтически эффективное количество производного глицирризина и необязательно терапевтически приемлемый носитель или разбавитель в первой единичной лекарственной форме,

(b) терапевтически эффективное количество статина и необязательно терапевтически приемлемый носитель или разбавитель во второй единичной лекарственной форме, и

(c) емкость для размещения упомянутых первой и второй лекарственных форм,

при этом производное глицирризина и статин присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

Согласно одной из дополнительных особенностей изобретения предложен способ получения упомянутой твердой фармацевтической композиции, включающий смешивание твердой формы глицирризина и твердой формы статина.

В некоторых вариантах осуществления комбинация не включает комбинации глицирризиновой кислоты и аторвастатина в соотношениях по патенту RU 2396079 или комбинации глицирризиновой кислоты и симвастатина в соотношениях по патенту RU 2308947, в которых в этих документах описано формирование молекулярных комплексов. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления предложена комбинация, содержащая:

- (a) производное глицирризина и
- (b) гиполипидемическое лекарственное средство,

при этом производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : гиполипидемическое лекарственное средство) от 1 : 0,03 до 1 : 5, и

за исключением следующих комбинаций:

(i) глицирризиновой кислоты и аторвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : аторвастатин) от 1 : 0,17 до 1 : 0,182,

(ii) глицирризиновой кислоты и аторвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : аторвастатин) от 1 : 0,45 до 1 : 0,5,

(iii) глицирризиновой кислоты и симвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : симвастатин) от 1 : 0,1 до 1 : 0,14, и

(iv) глицирризиновой кислоты и симвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : симвастатин) от 1 : 0,45 до 1 : 0,5.

В одном из вариантов осуществления предложена комбинация, содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) статин,

при этом производное глицирризина и статин присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,03 до 1 : 5, и

за исключением следующих комбинаций:

(i) глицирризиновой кислоты и аторвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : аторвастатин) от 1 : 0,17 до 1 : 0,182,

(ii) глицирризиновой кислоты и аторвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : аторвастатин) от 1 : 0,45 до 1 : 0,5,

(iii) глицирризиновой кислоты и симвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : симвастатин) от 1 : 0,1 до 1 : 0,14, и

(iv) глицирризиновой кислоты и симвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : симвастатин) от 1 : 0,45 до 1 : 0,5.

В одном из вариантов осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) статин,

при этом производное глицирризина и статин присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,03 до 1 : 5, и

исключающая следующие композиции:

(i) глицирризиновой кислоты и аторвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : аторвастатин) от 1 : 0,17 до 1 : 0,182,

(ii) глицирризиновой кислоты и аторвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : аторвастатин) от 1 : 0,45 до 1 : 0,5,

(iii) глицирризиновой кислоты и симвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : симвастатин) от 1 : 0,1 до 1 : 0,14, и

(iv) глицирризиновой кислоты и симвастатина в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : симвастатин) от 1 : 0,45 до 1 : 0,5.

Согласно одной из особенностей изобретения предложена комбинация, содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) гиполипидемическое лекарственное средство,

при этом производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : гиполипидемическое лекарственное средство) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

Согласно другой особенности изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) гиполипидемическое лекарственное средство,

при этом производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : гиполипидемическое лекарственное средство) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

Согласно одной из особенностей изобретения предложена комбинация, содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) статин,

при этом производное глицирризина и статин присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

Согласно другой особенности изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) статин,

при этом производное глицирризина и статин присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

В другом варианте осуществления изобретения предложены комбинации, фармацевтические композиции и комплекты, в которых гиполипидемическим лекарственным средством не является статин. Примеры включают гиполипидемические лекарственные средства класса фибратов, такие как клофибрат, гемфиброзил и фенофибрат, усилители экскреции желчной кислоты, такие как холестипол, холестирамин и холезевелам, и другие гиполипидемические лекарственные средства, такие как никотиновая кислота.

Соответственно, в одном из вариантов осуществления предложена комбинация, содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) фибрат (предпочтительно, выбранный из группы, включающей клофибрат, гемфиброзил и фенофибрат),

при этом производное глицирризина и фибрат присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : фибрат) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

В другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция (предпочтительно твердая фармацевтическая композиция), содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) фибрат (предпочтительно, выбранный из группы, включающей клофибрат, гемфиброзил и фенофибрат),

при этом производное глицирризина и фибрат присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : фибрат) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

Соответственно, в одном из вариантов осуществления предложена комбинация, содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) усилитель экскреции желчной кислоты (предпочтительно, выбранный из группы, включающей холестипол, холестирамин и холезевелам),

при этом производное глицирризина и усилитель экскреции желчной кислоты присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : усилитель экскреции желчной кислоты) от 1 : 0,05 до 1 : 5.

В другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция (предпочтительно твердая фармацевтическая композиция), содержащая:

(a) производное глицирризина и

(b) усилитель экскреции желчной кислоты (предпочтительно, выбранный из группы, включающей клофибрат, гемфиброзил и фенофибрат),

при этом производное глицирризина и усилитель экскреции желчной кислоты присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : усилитель экскреции желчной кислоты) от 1 : 0,05 до 1 : 5.

Соответственно, в одном из вариантов осуществления предложена комбинация, содержащая:

- (a) производное глицирризина и
- (b) никотиновую кислоту,

при этом производное глицирризина и никотиновая кислота присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : никотиновая кислота) от 1 : 0,05 до 1 : 4.

В другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция (предпочтительно твердая фармацевтическая композиция), содержащая:

- (a) производное глицирризина и
- (b) никотиновую кислоту,

при этом производное глицирризина и никотиновая кислота присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : никотиновая кислота) от 1 : 0,05 до 1 : 4.

Согласно еще одной особенности изобретения предложена любая из упомянутых комбинаций или фармацевтических композиций для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно еще одной особенности изобретения предложена комбинация или фармацевтическая композиция для применения при лечении гиперлипидемии. В одном из вариантов осуществления гиперлипидемия выбрана из гиперхолестеринемии (также известной как гиперлипопротеинемия), гипертриглицеридемии или сопутствующей им патологии.

Согласно еще одной особенности изобретения предложена упомянутая комбинация или фармацевтическая композиция для применения при лечении сердечно-сосудистого заболевания (включая без ограничения ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардию, инсульт, атеросклеротическую сосудистую патологию, коронарную болезнь сердца, болезнь коронарных артерий, заболевание периферических сосудов, заболевание периферических артерий и перемежающуюся хромоту).

Согласно еще одной особенности изобретения предложено применение комбинации или фармацевтической композиции для изготовления лекарственного

средства для лечения гиперлипидемии. В одном из вариантов осуществления гиперлипидемия выбрана из гиперхолестеринемии (также известной как гиперлипопротеинемия), гипертриглицеридемии или сопутствующей им патологии.

Согласно еще одной особенности изобретения предложено применение упомянутой комбинации или фармацевтической композиции для изготовления лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания (включая без ограничения ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардию, инсульт, атеросклеротическую сосудистую патологию, коронарную болезнь сердца, болезнь коронарных артерий, заболевание периферических сосудов, заболевание периферических артерий и перемежающуюся хромоту).

Согласно еще одной особенности изобретения предложен способ лечения гиперлипидемии. Способ включает введение пациенту упомянутой комбинации или фармацевтической композиции. В одном из вариантов осуществления гиперлипидемия выбрана из гиперхолестеринемии (также известной как гиперлипопротеинемия), гипертриглицеридемии или сопутствующей им патологии.

Согласно еще одной особенности изобретения предложен способ лечения сердечно-сосудистого заболевания (включая без ограничения ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардию, инсульт, атеросклеротическую сосудистую патологию, коронарную болезнь сердца, болезнь коронарных артерий, заболевание периферических сосудов, заболевание периферических артерий и перемежающуюся хромоту) у пациента, включающий введение пациенту упомянутой комбинации или фармацевтической композиции.

Преимущества и неожиданные результаты

Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено выгодное и взаимно усиливающее действие статина в комбинации с производным глицирризина, что создает потенциальную возможность для улучшения лечения таких болезней, как гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и сердечно-сосудистые заболевания. В частности, применение комбинации может потенциально повышать безопасность длительной терапии статинами за счет значительного снижения риска описанных выше отрицательных эффектов, характерных для статинов.

Проблема отрицательных эффектов статинов решена путем снижения дозы статинов в комбинации с производными глицирризина с сохранением гиполипидемического эффекта, типичного для максимальной дозы статинов. Тем

самым отпадает необходимость применения больших доз статинов при длительной терапии. Это было невозможно прогнозировать или ожидать в прошлом.

В частности, авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что в результате введения статина (в частности, но не исключительно симвастатина) в комбинации с производным глицирризина (в частности, но не исключительно глицирризиновой кислотой или ее солью, такой как глицирризинат аммония) уровень общего содержания холестерина снижается в большей степени, чем при отдельном введении такой же дозы статина, и в такой степени, как при отдельном введении больших статина (таких как вдвое большая доза). Соответственно, этот благоприятный гипохолестеринемический эффект комбинации обеспечивает потенциальную возможность снижения дозы статина в композиции с возможностью ослабления или устранения некоторых их неблагоприятных побочных эффектов, связанных со статинами.

В частности, продемонстрировано, что комбинации статинов и глицирризинатов согласно настоящему изобретению (такие как комбинации статинов с глицирризинатом аммония, глицирризиновой кислотой, глицирризинатом натрия и глицирретовой кислотой) обладают синергической гипохолестеринемической активностью.

Кроме того, авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что в результате введения статина (в частности, но не исключительно симвастатина) в комбинации с производным глицирризина (в частности, но не исключительно глицирризиновой кислотой или ее солью, такой как глицирризинат аммония) наряду с терапевтическим эффектом, сходным с эффектом отдельного введения больших доз статина (таких как вдвое большая доза), неблагоприятные побочные эффекты, такие как гепатотоксичность и миотоксичность, ослабляются в значительно большей степени, чем при введении этой большей дозы статина. Это придает композициям на основе статинов потенциально лучший профиль безопасности, чем известно из техники.

Твердая фармацевтическая композиция, содержащая статин и производное глицирризина в указанном весовом соотношении, не известна из уровня техники. Кроме того, авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что при смешивании твердой формы статина (в частности, но не исключительно симвастатина или аторвастатина) с твердой формой производного глицирризина (в частности, но не исключительно глицирризиновой кислотой) при отсутствии растворителей предотвращается формирование нестабильных молекулярных комплексов, образующихся при смешивании этих компонентов в растворе. Эта повышенная

стабильность делает эти смеси потенциально применимыми в качестве промышленно производимой фармацевтической продукции.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана морфометрия аорты и проиллюстрировано окрашивание в красный цвет области атеросклероза по данным Примера 3,

на фиг. 2 показан окрашенный гематоксилином и эозином (окрашенный ГиЭ) срез аорты кролика при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения,

на фиг. 3 показан окрашенный толуидином синим (окрашенный ТС) срез аорты кролика при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения,

на фиг. 4 показан окрашенный суданом срез аорты кролика при 200-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения,

на фиг. 5 показан окрашенный ГиЭ срез аорты кролика при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения,

на фиг. 6 показан окрашенный ТС срез аорты кролика при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения, при этом стрелкой указана дезорганизация соединительной ткани,

на фиг. 7 показан окрашенный красным маслом срез аорты кролика при 200-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения,

на фиг. 8 показан окрашенный ГиЭ срез аорты кролика (из подгруппы 6А) при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения, при этом стрелкой указана крупная атеросклеротическая бляшка с липидными вакуолями и ксантомными клетками,

на фиг. 9 показан окрашенный красным маслом срез аорты кролика (из подгруппы 6А) при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения при этом стрелкой указана дезорганизация соединительной ткани (окрашенной сиреневым),

на фиг. 10 показан окрашенный красным маслом срез аорты кролика (из подгруппы 6А) при 200-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения, при этом стрелкой указаны липидные вакуоли и ксантомные клетки внутренней оболочки аорты,

на фиг. 11 показан окрашенный ГиЭ срез аорты кролика (из подгруппы 2В) при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения, при этом

стрелками указана крупная атеросклеротическая бляшка с кальцинированным ядром и склерозом,

на фиг. 12 показан окрашенный ТС срез аорты кролика (из подгруппы 2В) при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения, при этом стрелками указаны кальциноз и периферийная дезорганизация соединительной ткани (окрашенной сиреневым),

на фиг. 13 показан окрашенный красным маслом срез аорты кролика (из подгруппы 2В) при 200-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения, при этом стрелками указаны срастания липидов (окрашенные оранжевым) и кальцинированное ядро,

на фиг. 14 показан окрашенный ГиЭ срез печени кроликов из интактной группы при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения,

на фиг. 15 показан окрашенный ГиЭ срез печени кролика из подгруппы 7А при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения и проиллюстрирована преимущественно гранулезная дистрофия клеток печени (темные стрелки) и капельный стеатоз (светлые стрелки),

на фиг. 16 показан окрашенный ГиЭ срез печени кролика из подгруппы 3В при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения и проиллюстрирована преимущественно баллонная дистрофия клеток печени (темные стрелки) и капельный стеатоз (светлые стрелки),

на фиг. 17 показан окрашенный ГиЭ срез печени из подгруппы 2В кролика при 50-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения и проиллюстрирована преимущественно баллонная дистрофия клеток печени (темные стрелки) и мелкокрипнокапельный стеатоз (светлые стрелки),

на фиг. 18 показан окрашенный ГиЭ срез печени кролика из подгруппы 10А при 50-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения и проиллюстрирована преимущественно баллонная дистрофия клеток печени (темные стрелки) и мелкокрипнокапельный стеатоз (светлые стрелки),

на фиг. 19 показан окрашенный ГиЭ срез печени кролика из подгруппы 11А при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения и проиллюстрирована преимущественно баллонная дистрофия клеток печени (темные стрелки) и мелкокрипнокапельный стеатоз (светлые стрелки),

на фиг. 20 показан окрашенный ГиЭ срез печени кролика из подгруппы 6А при 200-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения и

проиллюстрирована тяжелая баллонная дистрофия клеток печени (темные стрелки) и мелкокрипнокпельный стеатоз (светлые стрелки),

на фиг. 21 показан окрашенный ГиЭ срез печени кролика из подгруппы 6В при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения и проиллюстрирована тяжелая баллонная дистрофия клеток печени (преимущественно с выступающими вакуолями и уменьшенными пикнотическими ядрами),

на фиг. 22 показан окрашенный ГиЭ срез печени кролика из подгруппы 10В при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения и проиллюстрировано разрастание соединительной ткани в перипортальной зоне наряду с тяжелой баллонной дистрофией клеток печени,

на фиг. 23 показан окрашенный ГиЭ срез поджелудочной железы кролика из подгруппы 6В при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения,

на фиг. 24 показан окрашенный ГиЭ срез поджелудочной железы кролика из подгруппы 6В при 200-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения,

на фиг. 25 показан окрашенный ГиЭ срез поджелудочной железы кролика из подгруппы 6В при 200-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения, при этом стрелкой указан гиалиноз стенок сосудов поджелудочной железы,

на фиг. 26 показан окрашенный ГиЭ срез сердечного клапана кролика при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения,

на фиг. 27 показан окрашенный ГиЭ срез аорты кролика при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения,

на фиг. 28 показан окрашенный ГиЭ срез сердечного клапана кролика (из подгруппы 9В) при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения, при этом стрелкой указаны ксантомные клетки и отложения липидов под эндотелием клапана,

на фиг. 29 показан окрашенный ГиЭ срез сердечного клапана кролика (из подгруппы 6А) при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения, при этом стрелкой указаны ксантомные клетки и отложения липидов под эндотелием клапана,

на фиг. 30 показан окрашенный ГиЭ срез сердечного клапана кролика (из подгруппы 11А) при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения, при этом стрелкой указан кальциноз в основе клапана,

на фиг. 31 показан окрашенный ГиЭ срез сердечного клапана кролика (из подгруппы 6А) при 100-кратном увеличении согласно Примеру 3 настоящего изобретения, при этом стрелкой указан небольшой очаг кальциноза в основе клапана,

на фиг. 32 показана оценка общей эффективности изученных лекарственных комбинаций согласно Примеру 3 настоящего изобретения в сравнении с монотерапией согласно схеме А, и

на фиг. 33 показана оценка общей эффективности изученных лекарственных комбинаций согласно Примеру 3 настоящего изобретения в сравнении с монотерапией согласно схеме В.

Подробное описание

Общие определения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящем описании, имеют следующее значение в контексте настоящей заявки.

Формы единственного числа в настоящей заявке включают множественное число, если контекстом ясно не диктуется иное.

Определения стандартных химических терминов могут быть найдены в справочниках, включая "Advanced Organic Chemistry", Carey и Sundberg, 4-е издание, том А (2000 г.) и том В (2001 г.), издательство Plenum Press, Нью-Йорк. Некоторые конкретные определения приведены далее.

Если не указано иное, используемый в настоящей заявке термин "комбинация согласно настоящему изобретению" относится в целом ко всем особенностям настоящего изобретения (комбинации, фармацевтической композиции, способу получения, способу применения/лечения, комплекту).

"Алкил" означает неразветвленный или разветвленный, насыщенный алифатический радикал, содержащий цепь атомов углерода. Обычно используются (C_X) алкил и (C_{X-Y}) алкил, у которых X и Y указывают число атомов углерода в цепи. Например, (C_{1-6}) алкил включает алкилы, содержащие цепь из 1-6 атомов углерода. Примеры алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и гексил. В одном из вариантов осуществления алкил означает (C_{1-10}) алкил. В одном из вариантов осуществления алкил означает (C_{1-6}) алкил. В одном из вариантов осуществления алкил означает (C_{1-4}) алкил.

"Алкокси" означает "-О-алкил", в котором "алкилом" является соединение согласно данному выше определению. Примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутилокси, втор-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси, пентилокси и гексилокси. В одном из вариантов осуществления алкокси означает (C₁₋₁₀)алкокси. В одном из вариантов осуществления алкокси означает (C₁₋₆)алкокси. В одном из вариантов осуществления алкокси означает (C₁₋₄)алкокси.

"Арил" означает моноциклическую или полициклическую кольцевую структуру, в которой каждое кольцо является ароматическим (т.е. имеет общее число пи-электронов, равное $4n + 2$, в котором n означает целое число, предпочтительно 1 или 2) или ароматическую кольцевую структуру из одного или нескольких объединенных колец. Примеры арила включают фенил и нафтил.

"Ацил" означает группу R'C(=O)-, в которой R' является дополнительным заместителем, таким как алкильная группа (согласно приведенным выше определению и примеру), арильная группа (согласно приведенным выше определению и примеру) или бензильная группа.

"Ацилокси" означает группу R'C(=O)-O-, в которой R' является дополнительным заместителем, таким как алкильная группа (согласно приведенным выше определению и примеру), арильная группа (согласно приведенным выше определению и примеру) или бензильная группа.

"Карбокси" означает группу -C(=O)-ОН.

"Гало" означает фтор, хлор, бром или йод.

"Гидрокси" означает группу -ОН.

"Циано" означает группу -CN.

"Нитро" означает группу -NO₂.

"Амино" означает группу -NR₂, в которой R в каждом случае независимо является водородом или алкилом (согласно приведенным выше определению и примеру).

Если не указано иное, алкильная, алкоксильная и арильная группы могут быть замещены одним или несколькими заместителями. Число заместителей ограничено только числом замещаемых положений, но предпочтительно равно 1, 2, 3, 4 или 5. Примеры заместителей включают алкил, алкокси, карбокси, гало, гидрокси, циано, нитро, амино (-NR₂, в которой R в каждом случае независимо является водородом или алкилом).

"Моносахарид" означает углеводный (сахарный) фрагмент, не гидролизуемый в более простой сахар. Подразумевается, что термином "моносахарид" обозначаются как

свободные моносахариды, так и моносахаридные фрагменты, входящие в состав более крупной молекулы (в частности, но не исключительно моносахариды, связанные посредством атома кислорода, в частности гликозидной связью с остальной молекулой обычно в аномерном положении). Моносахарид может иметь D- или L-конфигурацию и может представлять собой альдозу или кетозу. В одном из вариантов осуществления моносахаридом является гексоза, примеры которой включают альдогексозы, такие как глюкоза, галактоза, аллоза, альтроза, манноза, гулоза, идоза и талоза, и кетогексозы, такие как фруктоза, тагатоza, психоза и сорбоза. В другом варианте осуществления моносахаридом является пентоза, примеры которой включают альдопентозы, такие как рибоза, арабиноза, ксилоза и ликсоза, и кетопентозы, такие как рибулоза и ксилулоза. Подразумевается, что термином "моносахарид" также обозначаются окисленные моносахаридные фрагменты (в которых одна или несколько первичных спиртовых групп окислены до карбоксильных групп, в частности, уроновые кислоты, в которых концевая первичная спиртовая группа моносахарида окислена до карбоксильной группы), восстановленные моносахаридные фрагменты (в которых одна или несколько карбонильных групп восстановлены до гидроксильных групп), дезоксимонасахаридные фрагменты (в которых одна или несколько гидроксильных групп заменены водородом), этерифицированные моносахаридные фрагменты (в которых одна или несколько свободных гидроксильных групп преобразованы в эфирные группы, такие как алкоксильные или бензилоксильные группы) и этерифицированные моносахаридные фрагменты (в которых одна или несколько свободных гидроксильных групп преобразованы в ацилоксильные группы).

"Дисахарид" означает фрагмент, содержащий два моносахаридных фрагмента согласно приведенным выше определению и примеру, соединенных друг с другом гликозидной связью. Подразумевается, что термином "дисахарид" обозначаются как свободные дисахариды, так и дисахаридные фрагменты, входящие в состав более крупной молекулы (в частности, но не исключительно дисахариды, связанные посредством атома кислорода, в частности гликозидной связью, в свободном аномерном положении с остальной молекулой). Когда моносахаридными фрагментами являются гексозные фрагменты, гликозидными связями могут являться 1,4'-гликозидные связи (которыми могут являться 1,4'- α - или 1,4'- β -гликозидные связи), 1,6'-гликозидные связи (которыми могут являться 1,6'- α - или 1,6'- β -гликозидные связи), 1,2'-гликозидные связи (которыми могут являться 1,2'- α - или 1,2'- β -гликозидные связи) или 1,3'-гликозидные связи (которыми могут являться 1,3'- α - или 1,3'- β -гликозидные

связи). Примеры применимых дисахаридов включают лактозу, мальтозу, целлобиозу, сахарозу, трегалозу, изомальтулозу и трегалулозу. Каждый из моносахаридных фрагментов дисахаридного фрагмента может быть необязательно окислен, восстановлен, дезоксигенирован, этерифицирован и/или эстерифицирован.

"Олигосахарид" означает фрагмент, содержащий от 3 до 10 моносахаридных фрагмента (согласно приведенным выше определению и примеру), соединенных друг с другом гликозидными связями (согласно приведенным выше определению и примеру) в разветвленную или неразветвленную цепь или кольцо (необязательно с сахаридной боковой цепью). В одном из вариантов осуществления моносахаридные звенья могут образовывать цепь (цепочечные олигосахариды), примеры которых включают мальтотриозу, мальтотетраозу, мальтопентаозу, мальтогексаозу, мальтогептаозу, целлобиозу, целлотриозу, целлотетраозу, целлопентаозу, целлогексаозу и целлогептаозу, фруктоолигосахариды (ФОС), состоящие из коротких цепей молекул фруктозы; маннанолигосахариды, изомальтоолигосахариды, галактоолигосахариды и ксилоолигосахариды. В другом варианте осуществления моносахаридные звенья могут образовывать кольцевые циклические олигосахариды, кольцо которых обычно состоит из 5-8 моносахаридных звеньев, предпочтительно 6-8, более предпочтительно 6 моносахаридных звеньев; примеры таких циклических олигосахаридов включают циклодекстрины, такие как α -циклодекстрин (6-членная кольцевая молекула сахара), β -циклодекстрин (7-членная кольцевая молекула сахара) и γ -циклодекстрин (8-членная кольцевая молекула сахара).

Статины и другие гиполипидемические лекарственные средства

Одним из элементов комбинации согласно настоящему изобретению является гиполипидемическое лекарственное средство. Используемый в настоящей заявке термин "антигиперлипидемическое лекарственное средство" является синонимом термина "гиполипидемическое лекарственное средство" и обозначает любое лекарственное средство, способное снижать уровни содержания липидов в крови у объекта. Термин "липиды" обычно включает, например, триглицериды, моноглицериды, диглицериды, свободные жирные кислоты, фосфолипиды, глицеролипиды, глицерофосфолипиды, сфинголипиды, липопротеин (липопротеин низкой плотности, липопротеин высокой плотности), стероидные липиды (в частности холестерин и его производные, такие как холестероловые сложные эфиры), преноловые липиды, сахаролипиды и поликетиды.

Гиполипидемический эффект антигиперлипидемического лекарственного средства может представлять собой гипохолестеринемический эффект (т.е. снижение уровней холестерина в крови у объекта), гипотриглицеридемический эффект (т.е. снижение уровней триглицеридов в крови у объекта) или то и другое. В одном из вариантов осуществления антигиперлипидемическим лекарственным средством является гипохолестеринемическое лекарственное средство (или антигиперхолестеринемическое лекарственное средство). В одном из вариантов осуществления гипохолестеринемический эффект лекарственного средства представляет собой снижение соотношения холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП. В одном из вариантов осуществления антигиперхолестеринемический эффект представляет собой снижение соотношения общего содержания холестерина и холестерина ЛПВП.

В одном из вариантов осуществления одним из элементов комбинации согласно настоящему изобретению является статин. Используемый в настоящей заявке термин "статины" является синонимом термина "ингибитор HMG-CoA-редуктазы" и означает соединение, способное ингибировать HMG-CoA-редуктазу. HMG-CoA-редуктаза (также известная как 3-гидрокси-3-метил-глутарил-CoA-редуктаза) является задающим скорость процесса ферментом мевалонатного пути, т.е. метаболического пути синтеза холестерина в качестве первого коммитированного фермента пути синтеза HMG-CoA-редуктазы. Стадины занимают место HMG-CoA в ферменте и снижают скорость, с которой он способен продуцировать мевалонат, следующую молекулу в каскаде, который впоследствии продуцирует холестерин.

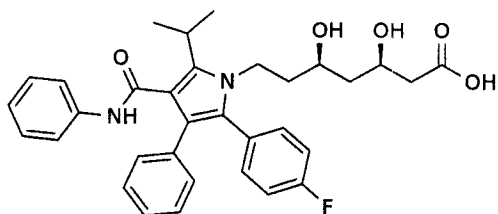
В другом варианте осуществления комбинация согласно настоящему изобретению содержит один статин. В другом варианте осуществления комбинация согласно настоящему изобретению содержит смесь двух или более (например, двух, трех или четырех) статинов.

В одном из вариантов осуществления статины выбраны из группы, включающей аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, флувастатин и смеси любых из них.

Статин может находиться в свободной форме (т.е. неионизированной) или в форме фармацевтически приемлемой соли (согласно определению и примеру ниже).

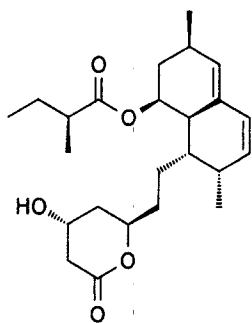
В одном из вариантов осуществления статином является аторвастатин. Аторвастатин предлагается на рынке (в виде кальциевой соли) компанией Pfizer под товарным знаком Lipitor®, а также рядом производителей дженериков. Он имеет

систематическое название (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-фторфенил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-5-пропан-2-илпиррол-1-ил]-3,5-дигидроксигептановая кислота и следующую структуру:



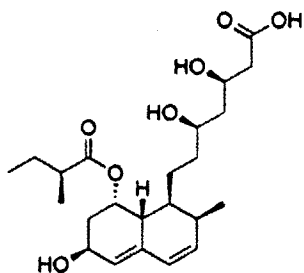
Синтез аторвастатина описан в патенте US 4681893.

В одном из вариантов осуществления статином является ловастатин. Ловастатин предлагается на рынке компанией Merck под товарным знаком Mevacor®. Он имеет систематическое название (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-{2-[(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8*a*-гексагидронафталин-1-ил (2*S*)-2-метилбутаноат и следующую структуру:



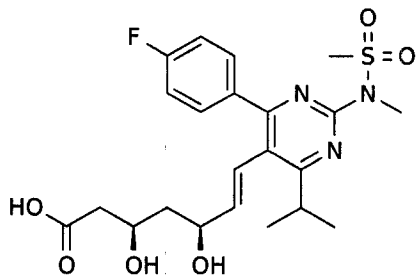
Ловастатин является природным соединением, содержащимся в вешенках и красном ферментированном рисе. Синтез/выделение ловастатина описано в патентах EP 022478B и US 4231983.

В одном из вариантов осуществления статином является правастатин. Правастатин предлагается на рынке компаниями Bristol-Myers Squibb и Daiichi Sankyo под товарными знаками Pravachol® и Selektine® и рядом производителей дженериков. Он имеет систематическое название (3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-((1*R*,2*S*,6*S*,8*R*,8*aR*)-6-гидрокси-2-метил-8-{[(2*S*)-2-метилбутаноил]окси}-1,2,6,7,8,8*a*-гексагидронафталин-1-ил)-гептановая кислота и следующую структуру:



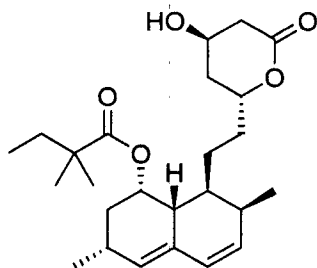
Правастатин может быть получен в качестве продукта брожения бактерии *Nocardia autotrophica*. Синтез/выделение правастатина описано в патенте GB 2111052B.

В одном из вариантов осуществления статином является розувастатин. Розувастатин предлагается на рынке (в виде кальциевой соли) компанией AstraZeneca под товарным знаком Crestor®. Он имеет систематическое название (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-фторфенил)-2-(*N*-метилметансульфонамидо)-6-(пропан-2-ил) пиримидин-5-ил]-3,5-дигидроксигепт-6-еновая кислота и следующую структуру:



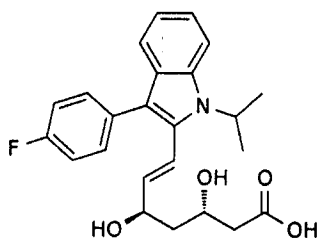
Синтез розувастатина описан в публикации патента EP 521471A.

В одном из вариантов осуществления статином является симвастатин. Симвастатин предлагается на рынке рядом производителей дженериков и под товарным знаком Zocor®. Он имеет систематическое название (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-{2-[(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8*a*-гексагидронафталин-1-ил 2,2-диметилбутаноат и следующую структуру:



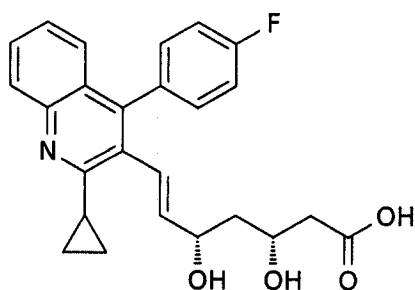
Симвастатин является синтетическим производным продукта брожения гриба *Aspergillus terreus*. Синтез симвастатина описан в патенте EP 033538B.

В одном из вариантов осуществления статином является флувастатин. Флувастатин предлагается на рынке рядом производителей дженериков и под товарным знаком Lescol®. Он имеет систематическое название (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[3-(4-фторфенил)-1-(пропан-2-ил)-1*H*-индол-2-ил]-3,5-дигидроксигепт-6-еновая кислота и следующую структуру:



Синтез флувастатина описан в публикации патента EP 0114027B.

В одном из вариантов осуществления статином является питавастатин. Питавастатин предлагается на рынке под товарным знаком Livalo®. Он имеет систематическое название (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-циклопропил-4-(4-фторфенил)хинолин-3-ил]-3,5-дигидроксигепт-6-еновая кислота и следующую структуру:



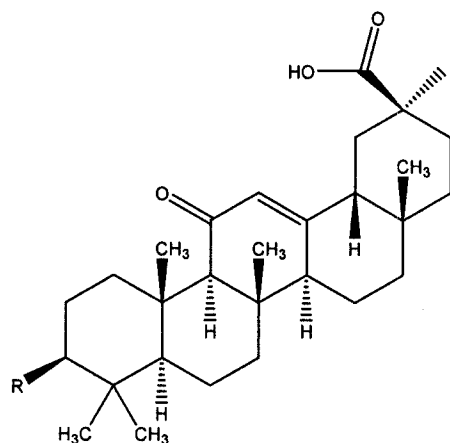
Синтез питавастатина описан в патенте US 5753675.

В другом варианте осуществления комбинация согласно настоящему изобретению может содержать антигиперлипидемическое лекарственное средство помимо статина. Примеры таких других лекарственных средств включают средства класса фибратов, такие как безазафибрат (Bezalip®), ципрофибрат (Modalim®), клофибрат, гемфиброзил (Lopid®) и фенофибрат (TriCor®), усилители экскреции желчной кислоты, такие как холестипол, холестирамин и холезевелам, и другие гиполипидемические лекарственные средства, такие как никотиновая кислота.

В одном из вариантов осуществления гиполипидемическим лекарственным средством не является производное глицирризина (согласно определению и примеру ниже). В одном из вариантов осуществления гиполипидемическим лекарственным средством не является глицирризиновая кислота или ее соль. В одном из вариантов осуществления гиполипидемическим лекарственным средством не является глицирретовая кислота или ее соль.

Производное глицирризина

Другим элементом комбинации согласно настоящему изобретению является производное глицирризина. В одном из вариантов осуществления производным глицирризина является соединение формулы:



в которой R выбран из группы, включающей:

водород,

моносахаридный, дисахаридный или олигосахаридный фрагмент, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен, восстановлен, дезоксигенирован, этерифицирован и/или эстерифицирован,

гидроксид,

гало,

амино,

C_{1-10} алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, гидроксид, C_{1-10} алкокси, карбокси, (C_{1-10} алкокси)карбонила или моносахаридного, дисахаридного или олигосахаридного фрагмента, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен, восстановлен, дезоксигенирован, этерифицирован и/или эстерифицирован,

C_{1-10} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, гидроксид, C_{1-10} алкокси, карбокси, (C_{1-10} алкокси)карбонила или моносахаридного, дисахаридного или олигосахаридного фрагмента, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен, восстановлен, дезоксигенирован, этерифицирован и/или эстерифицирован,

или их дегидрированное производное.

В одном из вариантов осуществления R означает моносахаридный фрагмент. Обычно этот моносахаридный фрагмент соединен с остальной молекулой посредством гликозидной связи в аномерном положении, в результате чего атом кислорода связывает моносахаридный фрагмент с участком глицеретовой кислоты молекулы. Примеры применимых моносахаридных фрагментов включают альдогексозы, такие как глюкоза, галактоза, аллоза, альтроза, манноза, гулоза, идоза и талоза; кетогексозы,

такие как фруктоза, тагатоza, психоза и сорбоза; альдопентозы, такие как рибоза, арабиноза, ксилоза и ликсоза, и кетопентозы, такие как рибулоза и ксилулоза. Предпочтительным моносахаридным фрагментом является глюкозный фрагмент.

Моносахаридный фрагмент может являться немодифицированным (т.е. иметь все функциональные группы природного моносахаридного фрагмента) или модифицированным. В одном из вариантов осуществления моносахаридный фрагмент не модифицирован. В одном из вариантов осуществления моносахаридный фрагмент модифицирован. Примеры модификаций включают окисление (когда одна или несколько первичных спиртовых групп окислены до карбоксильных групп), восстановление (когда одна или несколько карбонильных групп восстановлены до гидроксильных групп), дезоксигенирование (когда одна или несколько гидроксильных групп заменены водородом), этерификацию (когда одна или несколько свободных гидроксильных групп преобразованы в эфирные группы, такие как алкоксильные или бензилоксильные группы) и эстерификацию (когда одна или несколько свободных гидроксильных групп преобразованы в ацилоксильные группы).

В одном из вариантов осуществления моносахаридный фрагмент окислен, обычно путем окисления одной или нескольких первичных спиртовых групп фрагмента до карбоксильных групп. В одном из вариантов осуществления моносахаридным фрагментом является фрагмент уроновой кислоты, в котором концевая первичная спиртовая группа окислена до карбоксильной группы. Примеры таких фрагментов уроновой кислоты являются фрагменты глюкуроновой кислоты и галактуриновой кислоты. Предпочтительным является фрагмент глюкуроновой кислоты.

В одном из вариантов осуществления R означает дисахаридный фрагмент. Обычно он содержит первый моносахаридный фрагмент (согласно приведенным выше определению и примеру), соединенный с остальной молекулой посредством гликозидной связи, и второй моносахаридный фрагмент (согласно приведенным выше определению и примеру), соединенный с первым моносахаридным фрагментом посредством дополнительной гликозидной связи. Когда моносахаридными фрагментами являются гексозные фрагменты, гликозидными связями могут являться 1,4'-гликозидные связи (которыми могут являться 1,4'- α - или 1,4'- β -гликозидные связи), 1,6'-гликозидные связи (которыми могут являться 1,6'- α - или 1,6'- β -гликозидные связи), 1,2'-гликозидные связи (которыми могут являться 1,2'- α - или 1,2'- β -гликозидные связи) или 1,3'-гликозидные связи (которыми могут являться 1,3'- α - или 1,3'- β -гликозидные связи). Первый и второй моносахаридные фрагменты могут являться одинаковыми или

различаться и предпочтительно выбраны из моносахаридных фрагментов, примеры которых приведены выше. В одном из вариантов осуществления, по меньшей мере, одним из моносахаридных фрагментов дисахаридного фрагмента является глюкозный фрагмент. В одном из вариантов осуществления обоими моносахаридными фрагментами дисахаридного фрагмента являются глюкозные фрагменты. В одном из вариантов осуществления дисахарид содержит два моносахаридных фрагмента (предпочтительно глюкозных фрагмента), соединенных 1,2'-гликозидной связью (предпочтительно 1,2'-β-гликозидной связью).

В одном из вариантов осуществления оба из двух моносахаридных фрагментов дисахаридного фрагмента не модифицированы. В другом варианте осуществления один или оба (предпочтительно оба) из двух моносахаридных фрагментов дисахарида модифицированы путем любой из модификаций, примеры которых приведены выше применительно к моносахаридным группам. В одном из вариантов осуществления один или оба (предпочтительно оба) моносахаридных фрагмента дисахаридного фрагмента окислены обычно путем окисления одной или нескольких первичных спиртовых групп фрагмент до карбоксильных групп. В одном из вариантов осуществления одни или обоими (предпочтительно обоими) моносахаридными фрагментами дисахаридного фрагмента являются фрагменты уроновой кислоты. В одном из вариантов осуществления одни или обоими (предпочтительно обоими) моносахаридными фрагментами дисахаридного фрагмента являются фрагменты глюкуроновой кислоты. В одном из вариантов осуществления два фрагмента уроновой кислоты (предпочтительно фрагменты глюкуроновой кислоты) соединены 1,2'-гликозидной связью (предпочтительно 1,2'-β-гликозидной связью).

В одном из вариантов осуществления R означает ацильную группу R'C(=O)- (в которой R' означает C₁₋₃₀ алкильную группу, необязательно замещенную карбоксильной группой, арильной группой, такой как фенильная или нафтильная группа, или бензильной группой). В этом варианте осуществления R' предпочтительно означает C₁₋₆ алкильную группу, необязательно замещенную карбоксильной группой, более предпочтительно метил, этил, пропил или 2-карбоксиэтил.

В одном из вариантов осуществления R означает гидроксильный или моносахарид, дисахарид или олигосахаридный фрагмент, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен, восстановлен, дезоксигенирован, этерифицирован и/или эстерифицирован.

В одном из вариантов осуществления R означает гидроксид или моносахарид или дисахаридный фрагмент, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен, восстановлен, дезоксигенирован, этерифицирован и/или эстерифицирован.

В одном из вариантов осуществления R означает гидроксид или моносахарид или дисахаридный фрагмент, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен.

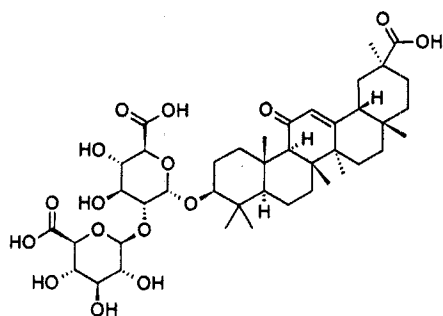
В одном из вариантов осуществления R означает гидроксид или дисахаридный фрагмент, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен.

В одном из вариантов осуществления R означает гидроксид.

В одном из вариантов осуществления R означает дисахаридный фрагмент, при этом оба моносахаридных фрагмента являются фрагментами уронево́й кислоты.

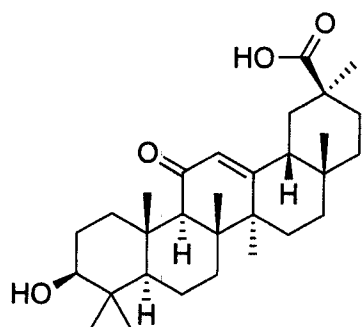
В одном из вариантов осуществления R означает дисахаридный фрагмент, при этом оба моносахаридных фрагмента являются фрагментами глюконо́вой кислоты.

В одном из вариантов осуществления производным глицирризина является глицирризиновая кислота (также известная как глицирризин) или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат. Это соединение содержит два фрагмента глюкуроно́вой кислоты, соединенных друг с другом 1,2'-β-гликозидной связью и соединенных с участком глициррети́новой кислоты молекулы дополнительной гликозидной связью. Глицирризиновая кислота имеет систематическое название (3β,18α)-30-гидрокси-11,30-диоксоолеан-12-ен-3-ил 2-O-β-D-глюкопирануринозил-β-D-глюкопиранозидуроно́вая кислота и следующую структуру:



В одном из вариантов осуществления производным глицирризина является глицирризиновая кислота. В другом варианте осуществления производным глицирризина является фармацевтически приемлемая соль глицирризиновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, в целом перечисленные и проиллюстрированные далее. В частности, предпочтительно примеры включают щелочноземельные соли глицирризиновой кислоты (такие как глицирризинат натрия и глицирризинат калия) и аммониевые или органические соли глицирризина (такие как глицирризинат аммония).

В одном из вариантов осуществления (в котором R является гидроксигруппой) производным глицирризина является глицирретовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат. Глицирретовую кислоту (также известную как глицирретиновая кислота или эноксолон) получают путем гидролиза глицирризиновой кислоты. Она имеет систематическое название (2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aR*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-10-гидрокси-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13, 14*b*-икозагидропицен-2-карбоновая кислота и следующую структуру:

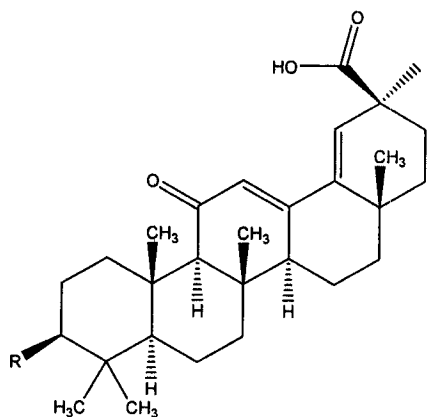


В другом варианте осуществления производным глицирризина является фармацевтически приемлемая соль глицирретовой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, в целом перечисленные и проиллюстрированные далее. В частности, предпочтительно примеры включают щелочноземельные соли глицирретовой кислоты (такие как натриевая и калиевая соли) и аммониевые или органоаминные соли глицирретовой кислоты (такие как аммониевая соль).

В другом варианте осуществления производным глицирризина является фармацевтически приемлемое производное глицирретовой кислоты. Различные производные глицирретовой кислоты могут быть получены путем преобразования гидроксильной группы в другую функциональную R-группу, указанную выше.

Конкретные примеры производных глицирретовой кислоты включают ацетоксолон (в котором R означает $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$) и карбэноксолон (в котором R означает $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$).

В другом варианте осуществления производным глицирризина является дегидрированное производное глицирретовой кислоты или глицирризиновой кислоты. Такое производное содержит двойную связь между атомами 18 и 19 углерода и имеет следующую общую структуру:



в которой R имеет значение согласно приведенным выше определению и примеру применительно к производным глицирризиновой кислоты.

В одном из вариантов осуществления производное глицирризина может присутствовать в чистом виде. В другом варианте осуществления производное глицирризина может присутствовать в комбинации в виде смеси с другими ингредиентами, обычно содержащимися в природных источниках, таких как лакричник (*Glycyrrhiza glabra*), из которого обычно получают соединение. Обычно эти другие ингредиенты содержат другие терпеноидные гликозиды. Другие ингредиенты могут являться фармацевтически инертными или также могут обладать фармакологическим действием, сравнимым с перечисленными выше производными глицирризина. В одном из вариантов осуществления производное глицирризина содержится в количестве по меньшей мере, 10%, например, по меньшей мере, 15%, например, по меньшей мере, 20%, например, по меньшей мере, 25%, например, по меньшей мере, 30%, например, по меньшей мере, 35%, например, по меньшей мере, 40%, например, по меньшей мере, 45%, например, по меньшей мере, 50%, например, по меньшей мере, 55%, например, по меньшей мере, 60%, например, по меньшей мере, 65%, например, по меньшей мере, 70%, например, по меньшей мере, 75%, например, по меньшей мере, 80%, например, по меньшей мере, 85%, например, по меньшей мере, 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 98%, например, по меньшей мере, 99%, например, по меньшей мере, 99,5% по весу смеси.

Предпочтительные комбинации

В одном из вариантов осуществления статином является симвастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, а производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват. В одном из вариантов осуществления статином является симвастатин, а производным глицирризина является моноглицирризинат аммония.

В одном из вариантов осуществления статином является аторвастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, а производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват. В одном из вариантов осуществления статином является аторвастатин, а производным глицирризина является глицирризиновая кислота. В одном из вариантов осуществления статином является аторвастатин, а производным глицирризина является моноглицирризинат аммония.

В одном из вариантов осуществления статином является ловастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, а производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват. В одном из вариантов осуществления статином является ловастатин, а производным глицирризина является моно-, ди- или триглицирризинат натрия.

В одном из вариантов осуществления статином является правастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, а производным глицирризина является глицирретовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват. В одном из вариантов осуществления статином является правастатин, а производным глицирризина является глицирретовая кислота.

В одном из вариантов осуществления статином является розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, а производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват. В одном из вариантов осуществления статином является розувастатин, а производным глицирризина является моноглицирризинат аммония.

В одном из вариантов осуществления статином является флувастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, а производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват. В одном из вариантов осуществления статином является флувастатин, а производным глицирризина является глицирризиновая кислота.

В одном из вариантов осуществления композиция не содержит молекулярный комплекс статина и производного глицирризина. Используемый в настоящей заявке термин "молекулярный комплекс" означает комплекс, в котором статин и производное глицирризина связаны друг с другом. В одном из вариантов осуществления термин "молекулярный комплекс" означает комплекс, в котором статин и производное глицирризина связаны ковалентной связью. В одном из вариантов осуществления термин "молекулярный комплекс" означает комплекс, в котором статин и производное

глицирризина связаны нековалентными взаимодействиями, например, электростатическими взаимодействиями, такими как вандерваальсовы силы, диполь-дипольными взаимодействиями или водородными связями. Когда статином является аторвастатин, в одном из вариантов осуществления композиция не содержит молекулярный комплекс аторвастатина и глицирризиновой кислоты. Когда статином является симвастатин, в одном из вариантов осуществления композиция не содержит молекулярный комплекс симвастатина и глицирризиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления из настоящего изобретения исключены комбинации, полученные путем жидкофазного синтеза, как описано в патентах RU 2308947 и RU 2396079 (в частности, в Примерах 1 и 2 из каждого документа). Как описано в настоящем изобретении, комбинации, содержащие такие молекулярные комплексы, являются нестабильными с точки зрения временного фактора из-за быстрого снижения содержания глицирризиновой кислоты. Кроме того, с течением времени также снижается растворимость в воде молекулярного комплекса симвастатин/глицирризиновая кислота, описанного в патенте RU 2308947. Нестабильность этих молекулярных комплексов делает их неприменимыми в фармацевтической промышленности.

Соответственно, в частных вариантах осуществления исключены следующие комбинации:

(i) комбинация (в особенности, композиция полученная путем жидкофазного синтеза, такого как с использованием растворителей, например, выбранных из этанола, ацетона или любых их смесей), содержащая глицирризиновую кислоту и аторвастатин в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : аторвастатин) от 1 : 0,17 до 1 : 0,182, таком как от 1 : 0,171 до 1 : 0,18, таком как от 1 : 0,171 до 1 : 0,173 или от 1 : 0,18 до 1 : 0,182,

(ii) комбинация (в особенности, композиция полученная путем жидкофазного синтеза, такого как с использованием растворителей, например, выбранных из этанола, ацетона или любых их смесей), содержащая глицирризиновую кислоту и аторвастатин в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : аторвастатин) от 1 : 0,45 до 1 : 0,5, таком как от 1 : 0,47 до 1 : 0,5, таком как от 1 : 0,47 до 1 : 0,472 или от 1 : 0,495 до 1 : 0,497,

(iii) комбинация (в особенности, композиция полученная путем жидкофазного синтеза, такого как с использованием растворителей, например, выбранных из этанола, ацетона или любых их смесей), содержащая глицирризиновую кислоту и симвастатин в

весовом соотношении (глицирризиновая кислота : симвастатин) от 1 : 0,1 до 1 : 0,14, таком как от 1 : 0,115 до 1 : 0,125, таком как от 1 : 0,116 до 1 : 0,118 или от 1 : 0,123 до 1 : 0,125, и

(iv) комбинация (в особенности, композиция полученная путем жидкофазного синтеза, такого как с использованием растворителей, например, выбранных из этанола, ацетона или любых их смесей), содержащая глицирризиновую кислоту и симвастатин в весовом соотношении (глицирризиновая кислота : симвастатин) от 1 : 0,45 до 1 : 0,5, таком как от 1 : 0,47 до 1 : 0,5, таком как от 1 : 0,47 до 1 : 0,472 или от 1 : 0,495 до 1 : 0,497.

Предпочтительные соотношения производного глицирризина и статина

В одном из вариантов осуществления комбинации согласно настоящему изобретению производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : гиполипидемическое лекарственное средство) от 1 : 0,03 до 1 : 5. Далее приведены предпочтительные весовые соотношения для комбинаций согласно настоящему изобретению. Весовые соотношения рассчитаны в настоящей заявке по весу каждого действующего ингредиента компонента (т.е. без учета противоионов, когда действующий ингредиент находится в виде соли). В частности, когда действующий ингредиент имеет свободную кислотную группу, вес рассчитан в пересчете на свободную кислоту без учета противоионов. Аналогичным образом, когда действующий ингредиент имеет свободную основную группу, вес рассчитан в пересчете на свободное основание без учета противоионов.

В одном из вариантов осуществления комбинации согласно настоящему изобретению производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,03 до 1 : 2. В одном из вариантов осуществления комбинации согласно настоящему изобретению производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,05 до 1 : 2. В одном из вариантов осуществления комбинации согласно настоящему изобретению производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,05 до 1 : 1.

В одном из вариантов осуществления комбинации согласно настоящему изобретению производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,03 до 1 : 0,5. В одном из вариантов осуществления комбинации согласно настоящему изобретению производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,1 до 1 : 0,45. В одном из вариантов осуществления комбинации согласно настоящему изобретению производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,1 до 1 : 0,3. В одном из вариантов осуществления комбинации согласно настоящему изобретению производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,15 до 1 : 0,45. В одном из вариантов осуществления комбинации согласно настоящему изобретению производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,2 до 1 : 0,4. В одном из вариантов осуществления комбинации согласно настоящему изобретению производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,2 до 1 : 0,35. В одном из вариантов осуществления комбинации согласно настоящему изобретению производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) присутствуют в весовом соотношении от 1 : 1 до 1 : 0,8.

В одном из вариантов осуществления статином является симвастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват и симвастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,1 до 1 : 0,3, предпочтительно от 1 : 0,15 до 1 : 0,25, более предпочтительно от 1 : 0,17 до 1 : 0,21, еще более предпочтительно от 1 : 0,18 до 1 : 0,2, еще более предпочтительно от 1 : 0,182 до 1 : 0,2, еще более предпочтительно от 1 : 0,184 до 1 : 0,195, наиболее предпочтительно от 1 : 0,185 до 1 : 0,19.

В одном из вариантов осуществления статином является симвастатин, производным глицирризина является глицирризинат аммония, при этом глицирризинат аммония и симвастатин присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,1 до 1 : 0,3,

предпочтительно от 1 : 0,15 до 1 : 0,25, более предпочтительно от 1 : 0,17 до 1 : 0,21, наиболее предпочтительно от 1 : 0,18 до 1 : 0,2.

В одном из вариантов осуществления статином является аторвастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват и аторвастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,01 до 1 : 0,2, предпочтительно от 1 : 0,05 до 1 : 0,15, более предпочтительно от 1 : 0,07 до 1 : 0,11, наиболее предпочтительно от 1 : 0,09 до 1 : 0,13.

В одном из вариантов осуществления статином является кальциевая соль аторвастатина, производным глицирризина является глицирризиновая кислота, при этом глицирризиновая кислота и аторвастатин присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,01 до 1 : 0,2, предпочтительно от 1 : 0,05 до 1 : 0,15, более предпочтительно от 1 : 0,07 до 1 : 0,11, наиболее предпочтительно от 1 : 0,09 до 1 : 0,13.

В одном из вариантов осуществления статином является ловастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват и ловастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,1 до 1 : 0,3, предпочтительно от 1 : 0,15 до 1 : 0,25, более предпочтительно от 1 : 0,17 до 1 : 0,21, наиболее предпочтительно от 1 : 0,18 до 1 : 0,2.

В одном из вариантов осуществления статином является ловастатин, производным глицирризина является глицирризинат натрия, при этом глицирризинат натрия и ловастатин присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,1 до 1 : 0,3, предпочтительно от 1 : 0,15 до 1 : 0,25, более предпочтительно от 1 : 0,17 до 1 : 0,21, наиболее предпочтительно от 1 : 0,18 до 1 : 0,2.

В одном из вариантов осуществления статином является правастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, производным глицирризина является глицирретовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом глицирретовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват и правастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,3 до 1 : 0,5, предпочтительно от 1 : 0,35 до 1 : 0,45, более предпочтительно от 1 : 0,35 до 1 : 0,4, наиболее предпочтительно от 1 : 0,36 до 1 : 0,38.

В одном из вариантов осуществления статином является правастатин, производным глицирризина является глицирретовая кислота, при этом глицирретовая кислота и правастатин присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,3 до 1 : 0,5, предпочтительно от 1 : 0,35 до 1 : 0,45, более предпочтительно от 1 : 0,35 до 1 : 0,4, наиболее предпочтительно от 1 : 0,36 до 1 : 0,38.

В одном из вариантов осуществления статином является розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват и розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,01 до 1 : 0,2, предпочтительно от 1 : 0,05 до 1 : 0,15, более предпочтительно от 1 : 0,07 до 1 : 0,11, наиболее предпочтительно от 1 : 0,08 до 1 : 0,12.

В одном из вариантов осуществления статином является кальциевая соль розувастатина, производным глицирризина является глицирризинат аммония, при этом глицирризинат аммония и розувастатин присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,01 до 1 : 0,2, предпочтительно от 1 : 0,05 до 1 : 0,15, более предпочтительно от 1 : 0,07 до 1 : 0,11, наиболее предпочтительно от 1 : 0,08 до 1 : 0,12.

В одном из вариантов осуществления статином является флувастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват и флувастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват присутствуют в весовом соотношении от 1 : 1 до 1 : 0,8, предпочтительно от 1 : 0,95 до 1 : 0,85, более предпочтительно от 1 : 0,925 до 1 : 0,875, наиболее предпочтительно от 1 : 0,9 до 1 : 0,88.

В одном из вариантов осуществления статином является флувастатин, производным глицирризина является глицирризиновая кислота, при этом глицирризиновая кислота и флувастатин присутствуют в весовом соотношении от 1 : 1 до 1 : 0,8, предпочтительно от 1 : 0,95 до 1 : 0,85, более предпочтительно от 1 : 0,925 до 1 : 0,875, наиболее предпочтительно от 1 : 0,9 до 1 : 0,88.

В одном из вариантов осуществления статином является питавастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, производным глицирризина является глицирретовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом глицирретовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват и

питавастатин или его фармацевтически приемлемая соль или сольват присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,2 до 1 : 0,5, предпочтительно от 1 : 0,35 до 1 : 0,45, более предпочтительно от 1 : 0,35 до 1 : 0,4, наиболее предпочтительно от 1 : 0,36 до 1 : 0,48.

В одном из вариантов осуществления статином является питавастатин, производным глицирризина является глицирретовая кислота, при этом глицирретовая кислота и питавастатин присутствуют в весовом соотношении от 1 : 0,2 до 1 : 0,5, предпочтительно от 1 : 0,25 до 1 : 0,45, более предпочтительно от 1 : 0,35 до 1 : 0,4, наиболее предпочтительно от 1 : 0,36 до 1 : 0,48.

Соли, сольваты, гидраты и пролекарства

Следует признать, что соединения, используемые в комбинации согласно настоящему изобретению, могут присутствовать и необязательно вводиться в виде солей, сольватов, гидратов и пролекарств, которые преобразуются *in vivo* в соединения, используемые в комбинации согласно настоящему изобретению. Например, в объем настоящего изобретения входит применение соединений согласно настоящему изобретению в виде их фармацевтически приемлемых солей, полученных из различных органических и неорганических кислот и оснований известными из техники способами. Подразумевается, что используемым в настоящей заявке термином "фармацевтически приемлемая соль" обозначается любое используемое в комбинации согласно настоящему изобретению соединение в виде его соли.

Когда соединения, используемые в комбинации согласно настоящему изобретению, имеют форму свободного основания, они могут быть получены в виде фармацевтически приемлемой аддитивной соли кислоты путем введения соединения в форме свободного основания в реакцию с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, например, галогенидами, такими как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид; другими минеральными кислотами и их соответствующими солями, такими как сульфат, нитрат, фосфат и т.д.; алкил и моноарилсульфонатами, такими как этансульфонат, толуолсульфонат и бензолсульфонат, и другими органическими кислотами и их соответствующими солями, такими как ацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, салицилат и аскорбат. Дополнительные аддитивные соли кислоты согласно настоящему изобретению включают без ограничения адипат, альгинат, аргинат, аспартат, бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат,

хлорид, хлорбензоат, циклопентанпропионат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, фумарат, галактерат (из слизиной кислоты), галактуронат, глюкогоптонат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гемисукцинат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изотионат, изобутират, лактат, лактобионат, малат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногидрофосфат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, олеат, памоат, пектинат, персульфат, фенилацетат, 3-фенилпропионат, фосфат, фосфонат и фталат. Следует признать, что свободные основания обычно отличаются от своих соответствующих солей физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквиваленты своим соответствующим основаниям в контексте настоящего изобретения.

Когда соединения, используемые в комбинации согласно настоящему изобретению, имеют форму свободной кислоты, может быть получена фармацевтически приемлемая аддитивная соль основания путем введения путем введения соединения в форме свободной кислоты в реакцию с фармацевтически приемлемым неорганическим или органическим основанием. Примерами таких оснований являются гидроокиси щелочных металлов, включая гидроокиси калия, натрия и лития; гидроокиси щелочноземельных металлов, такие как гидроокиси бария и кальция; алкоголяты щелочных металлов, например, этанолят калия и пропанолят натрия, и различные органические основания, такие как гидроокись аммония, пиперидин, диэтиламин и N-метилглутамин. Также включены алюминиевые соли соединения согласно настоящему изобретению. Дополнительные соли оснований согласно настоящему изобретению включают без ограничения соли меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия и цинка. Органические соли оснований включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов и основные ионообменные смолы, например, аргинин, бетаин, кофеин, хлорпрокаин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин (бензатин), дициклогексиламин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабагин,

изопропиламин, лидокаин, лизин, меглумин, N-метил-D-глюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтаноламин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин и трис-(гидроксиметил)-метиламин (трометамин). Следует признать, что свободные кислоты обычно отличаются от своих соответствующих солей физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквиваленты своим соответствующим кислотам в контексте настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть удобно получены или сформированы в процессе изобретения в виде сольватов (например, гидратов). Гидраты соединений согласно настоящему изобретению могут быть удобно получены путем рекристаллизации из смеси водного/органического растворителя с использованием органических растворителей, таких как диоксан, тетрагидрофуран или метанол.

Производные соединений, используемых в комбинация согласно настоящему изобретению, могут быть получены в виде пролекарств путем модификации заместителей соединений согласно настоящему изобретению, которые затем преобразуются *in vivo* в другой заместитель. Например, пролекарства могут быть получены путем введения соединения в реакцию с карбамилирующим средством (например, 1,1-ацилокси-алкилкарбонохлоридат, паранитрофенилкарбонат и т.п.) или ацилирующим средством. Дополнительные примеры способов изготовления пролекарств описаны у Saulnier и др., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1994, 4, 1985).

Фармацевтические композиции

Для доставки комбинации согласно настоящему изобретению могут применяться разнообразные композиции. Такие композиции могут содержать помимо статина и производного глицирризина, используемых в комбинации согласно настоящему изобретению, традиционные фармацевтические наполнители другие традиционные фармацевтически инертные вещества. Кроме того, композиции могут содержать действующие вещества помимо статина и производного глицирризина, используемых в комбинации согласно настоящему изобретению. Эти дополнительные действующие вещества могут включать дополнительный статин и/или производные глицирризина согласно изобретению и/или одно или несколько фармацевтически активных веществ.

Композиции, содержащие комбинацию согласно настоящему изобретению, могут вводиться или совместно вводиться перорально, парентерально, внутривенно, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, липосомально, путем ингаляции, вагинально, внутрь глаз, путем местной доставки (например, катетером или стентом), подкожно, внутрь жировой ткани, внутрисуставно или внутрисуставно. Комбинация согласно настоящему изобретению предпочтительно может вводиться или совместно вводиться перорально. Соединения и/или композиции согласно изобретению также могут вводиться или совместно вводиться в виде лекарственных форм с пролонгированным действием.

Пероральные лекарственные формы могут находиться в твердом виде, в виде геля или жидкости. Примеры твердых лекарственных форм включают без ограничения таблетки, капсулы, гранулы и нерасфасованные порошки. Более конкретные примеры пероральных таблеток включают спрессованные жевательные таблетки и таблетки, которые могут быть покрыты энтеросолюбильной, сахарной или пленочной оболочкой. Примеры капсул включают твердые и мягкие желатиновые капсулы. Гранулы и порошки могут применяться в нешипучей или шипучей формах. Каждая форма может сочетаться с другими ингредиентами, известными специалистам в данной области техники.

Помимо статины и производного глицирризина, используемых в комбинации согласно настоящему изобретению, композиция может содержать разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальцийфосфат или карбоксиметилцеллюлоза, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, стеарат кальция и тальк, и связующее, такое как крахмал, камеди, такие как аравийская камедь, желатин, глюкозу, патоки, поливинилпирролидин, целлюлозы и их производные, кроспovidоны и другие такие связующие, известные специалистам в данной области техники.

Жидкие фармацевтические композиции могут быть получены, например, путем растворения, рассеивания или иного смешивания указанных выше действующих соединений и необязательных фармацевтических адъювантов в носителе, таком как, например, вода, солевой раствор, водная декстроза, глицерин, гликоли, этанол и т.п., с целью получения раствора или суспензии. При желании вводимая фармацевтическая композиция также может содержать небольшие количества вспомогательных веществ,

таких как смачиватели, эмульгаторы или солюбилизаторы, поддерживающие pH буферы и т.п., например, ацетат, цитрат натрия, производные циклодекстрина, сорбитан монолаурат, триэтаноламин, ацетат натрия, олеат триэтаноламина и другие такие вещества. Существующие способы получения таких лекарственных форм известны из техники, смотри, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, издательство Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 15-е издание, 1975 г.

Дозировка

Далее приведены предпочтительные весовые дозы каждого ингредиента комбинации согласно настоящему изобретению. В одном из вариантов осуществления вес выражен как общий вес каждого ингредиента компонента (т.е. без учета веса противоионов, когда действующий ингредиент находится в виде соли). В одном из вариантов осуществления вес выражен как вес действующего ингредиента компонента (т.е. без учета веса противоионов, когда действующий ингредиент находится в виде соли). Если не указано иное, вес ингредиента может быть выражен как одна из указанных.

В одном из вариантов осуществления статином является симвастатин, при этом симвастатин применяют в дозе от 0,1 мг до 200 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 100 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 30 мг/сутки, еще более предпочтительно от 15 мг до 25 мг/сутки, наиболее предпочтительно 20 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является аторвастатин, при этом аторвастатин применяют в дозе от 0,05 мг до 100 мг/сутки, предпочтительно от 0,5 мг до 50 мг/сутки, более предпочтительно от 1 мг до 40 мг/сутки, еще более предпочтительно от 2 мг до 20 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 15 мг/сутки, наиболее предпочтительно 10 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является ловастатин, при этом ловастатин применяют в дозе от 0,1 мг до 200 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 100 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 30 мг/сутки, еще более предпочтительно от 15 мг до 25 мг/сутки, наиболее предпочтительно 20 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является правастатин, при этом правастатин применяют в дозе от 0,02 мг до 400 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 200 мг/сутки, более предпочтительно 2 мг до 100 мг/сутки, еще более предпочтительно

от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 30 мг/сутки, наиболее предпочтительно 40 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является розувастатин, при этом розувастатин применяют в дозе от 0,05 мг до 100 мг/сутки, предпочтительно от 0,5 мг до 50 мг/сутки, более предпочтительно от 1 мг до 40 мг/сутки, еще более предпочтительно от 2 мг до 20 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 15 мг/сутки, наиболее предпочтительно 10 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является флувастатин, при этом флувастатин применяют в дозе от 0,1 мг до 800 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 400 мг/сутки, более предпочтительно от 20 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 40 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 60 мг до 100 мг/сутки, наиболее предпочтительно 80 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является питевастатин, при этом питевастатин применяют в дозе от 0,2 мг до 800 мг/сутки, предпочтительно 0,5 мг до 200 мг/сутки, более предпочтительно 2 мг до 100 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 30 мг/сутки, наиболее предпочтительно 40 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления гиполипидемическим лекарственным средством является фибрат, при этом фибрат применяют в дозе от 9 мг до 9300 мг/сутки, предпочтительно от 45 мг до 600 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления гиполипидемическим лекарственным средством является усилитель экскреции желчной кислоты, при этом усилитель экскреции желчной кислоты применяют в дозе от 9 мг до 9300 мг/сутки, предпочтительно от 625 мг до 4000 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления гиполипидемическим лекарственным средством является никотиновая кислота, при этом никотиновую кислоту применяют в дозе от 22,5 мг до 9300 мг/сутки, предпочтительно от 50 мг до 1000 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, при этом глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более

предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 85 мг до 110 мг/сутки, наиболее предпочтительно 90 мг или 108 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления производным глицирризина является глицирризиновая кислота, при этом глицирризиновую кислоту применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 85 мг до 100 мг/сутки, наиболее предпочтительно 90 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления производным глицирризина является глицирретовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, при этом глицирретовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 100 мг до 110 мг/сутки, наиболее предпочтительно 108 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления производным глицирризина является глицирретовая кислота, при этом глицирретовую кислоту применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 100 мг до 110 мг/сутки, наиболее предпочтительно 108 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления производным глицирризина является глицирризинат аммония, при этом глицирризинат аммония применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 100 мг до 110 мг/сутки, наиболее предпочтительно 108 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления производным глицирризина является глицирризинат натрия, при этом глицирризинат натрия применяют в дозе от 0,5 мг до

1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 100 мг до 110 мг/сутки, наиболее предпочтительно 108 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является симвастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, при этом симвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,1 мг до 200 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 100 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 30 мг/сутки, еще более предпочтительно от 15 мг до 25 мг/сутки, наиболее предпочтительно 20 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является симвастатин, производным глицирризина является глицирризинат аммония, при этом симвастатин применяют в дозе от 0,1 мг до 200 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 100 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 30 мг/сутки, еще более предпочтительно от 15 мг до 25 мг/сутки, наиболее предпочтительно 20 мг/сутки, а глицирризинат аммония применяют в дозе 5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 5 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 100 мг до 110 мг/сутки, наиболее предпочтительно 108 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является аторвастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, при этом аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе 0,05 мг до 100 мг/сутки, предпочтительно от 0,5 мг до 50

мг/сутки, более предпочтительно от 1 мг до 40 мг/сутки, еще более предпочтительно от 2 мг до 20 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 15 мг/сутки, наиболее предпочтительно 10 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является аторвастатин, производным глицирризина является глицирризиновая кислота, аторвастатин применяют в дозе от 0,05 мг до 100 мг/сутки, предпочтительно от 0,5 мг до 50 мг/сутки, более предпочтительно от 1 мг до 40 мг/сутки, еще более предпочтительно от 2 мг до 20 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 15 мг/сутки, наиболее предпочтительно 10 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 5 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 85 мг до 100 мг/сутки, наиболее предпочтительно 90 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является ловастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, при этом ловастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,1 мг до 200 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 100 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 30 мг/сутки, еще более предпочтительно от 15 мг до 25 мг/сутки, наиболее предпочтительно 20 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является ловастатин, производным глицирризина является глицирризинат натрия, при этом ловастатин

применяют в дозе от 0,1 мг до 200 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 100 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 30 мг/сутки, еще более предпочтительно от 15 мг до 25 мг/сутки, наиболее предпочтительно 20 мг/сутки, а глицирризинат натрия применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 100 мг до 110 мг/сутки, наиболее предпочтительно 108 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является правастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирретовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом правастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе 0,02 мг до 400 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 200 мг/сутки, более предпочтительно 2 мг до 100 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 30 мг/сутки, наиболее предпочтительно 40 мг/сутки, а глицирретовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 5 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является правастатин, производным глицирризина является глицирретовая кислота, при этом правастатин применяют в дозе от 0,02 мг до 400 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 200 мг/сутки, более предпочтительно 2 мг до 100 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 30 мг/сутки, наиболее предпочтительно 40 мг/сутки, а глицирретовую кислоту применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 5 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 100 мг до 110 мг/сутки, наиболее предпочтительно 108 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, при этом розувастатин применяют в дозе от 0,05 мг до 100 мг/сутки, предпочтительно от 0,5 мг до 50 мг/сутки, более предпочтительно от 1 мг до 40 мг/сутки, еще более предпочтительно от 2 мг до 20 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 15 мг/сутки, наиболее предпочтительно 10 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является розувастатин, производным глицирризина является глицирризинат аммония, при этом розувастатин применяют в дозе от 0,05 мг до 100 мг/сутки, предпочтительно от 0,5 мг до 50 мг/сутки, более предпочтительно от 1 мг до 40 мг/сутки, еще более предпочтительно от 2 мг до 20 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 15 мг/сутки, наиболее предпочтительно 10 мг/сутки, а глицирризинат аммония применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 100 мг до 110 мг/сутки, наиболее предпочтительно 108 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является флувастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, при этом флувастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе 0,04 мг до 800 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 400 мг/сутки, более предпочтительно от 20 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 40 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 60 мг до 100 мг/сутки, наиболее предпочтительно 80 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе 5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 5 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до

400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является флувастатин, производным глицирризина является глицирризиновая кислота, при этом флувастатин применяют в дозе от 0,04 мг до 800 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 400 мг/сутки, более предпочтительно от 20 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 40 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 60 мг до 100 мг/сутки, наиболее предпочтительно 80 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 85 мг до 100 мг/сутки, наиболее предпочтительно 90 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является питавастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, при этом питавастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе 0,05 мг до 800 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 400 мг/сутки, более предпочтительно от 20 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 40 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 100 мг/сутки, наиболее предпочтительно 80 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 15 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 70 мг до 120 мг/сутки.

В одном из вариантов осуществления статином является питавастатин, производным глицирризина является глицирризиновая кислота, при этом питавастатин применяют в дозе от 0,05 мг до 800 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 400 мг/сутки, более предпочтительно от 20 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 40 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 60 мг до 100 мг/сутки, наиболее предпочтительно 80 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5

мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 70 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 85 мг до 100 мг/сутки, наиболее предпочтительно 90 мг/сутки.

Способы получения

Комбинация и фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению обычно могут быть получены путем смешивания производного глицирризина и статина вместе с любыми требуемыми наполнителями. Это смешивание может осуществляться рядом способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Твердая фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению обычно может быть получена путем смешивания твердой формы производного глицирризина и твердой формы статина вместе с любыми требуемыми наполнителями. Это смешивание может осуществляться рядом способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Упомянутый способ может выгодно осуществляться при отсутствии растворителей. В отличие от способов, известных из уровня техники (в частности, описанных в патентах RU 2308947 и RU 2396079), за счет смешивания компонентов комбинации при отсутствии растворителей предотвращается образование нестабильных молекулярных комплексов статина и глицирризиновой кислоты, описанных в этих документах, и обеспечивается получение фармацевтической композиции, которая является более стабильной (в особенности, при длительном хранении) и сохраняет свою растворимость в воде с течением времени.

Комплекты

В настоящем изобретении также предложены комплекты для введения комбинации согласно настоящему изобретению, при этом гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) и глицирризин в качестве компонентов комбинации применяются в виде отдельных препаратов, поставляемых в одной емкости или различных емкостях. Вне связи с какой-либо теорией подразумевается, что оба компонента комбинации могут вводиться одновременно, раздельно или последовательно с достижением при этом описанных в изобретении выгодных эффектов.

Соответственно, согласно еще одной особенности изобретения предложен комплект, содержащий:

(а) терапевтически эффективное количество производного глицирризина и необязательно терапевтически приемлемый носитель или разбавитель в первой единичной лекарственной форме,

(b) терапевтически эффективное количество гиполипидемического лекарственного средства (предпочтительно статина) и необязательно терапевтически приемлемый носитель или разбавитель во второй единичной лекарственной форме, и

(с) емкость для размещения упомянутых первой и второй лекарственных форм.

Комбинированный комплект может содержать производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в виде отдельных фармацевтических композиций в одной емкости или в виде отдельных фармацевтических композиций в отдельных емкостях.

В одном из вариантов осуществления комплект содержит:

(а) производное глицирризина в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем и

(b) гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем,

при этом компоненты (а) и (b) находятся в форме, применимой для последовательного, раздельного и/или одновременного введения.

В одном из вариантов осуществления комплект содержит :

(а) первую емкость, содержащую производное глицирризина в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем,

(b) вторую емкость, содержащую гиполипидемическое лекарственное средство (предпочтительно статин) в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, и

(с) средство для размещения первой и второй емкостей.

Комплект также может содержать инструкции, такие как инструкции по дозировке и введению. Такими инструкциями по дозировке и введению могут являться инструкции для врачей, например, информация о готовой лекарственной форме, или инструкции, которые дает врач пациенту.

Медицинское применение и способы лечения

Комбинация в виде фармацевтических композиций и комплектов согласно настоящему изобретению применима в качестве лекарственного средства для лечения заболеваний. Используемый в настоящей заявке термин "лечение" или "лечить"

означает любое введение комбинации согласно настоящему изобретению и включает: (1) предотвращение возникновения заболевания у объекта, который может быть предрасположен к нему, но у которого еще не обнаружена или не проявляется патология или симптоматика заболевания, включая снижения факторов риска заболевания; (2) подавление заболевания у объекта, у которого обнаружена или проявляется патология или симптоматика заболевания (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии или симптоматики), или (3) облегчение заболевания у объекта, у которого обнаружена или проявляется патология или симптоматика заболевания (т.е. обращение вспять патологии или симптоматики), а также включает все процессы, обеспечивающие замедление, прерывание, прекращение, контроль или остановку развития описанных состояний, но необязательно полное исключение всех симптомов или излечение заболевания.

Комбинация согласно настоящему изобретению может вводиться объектам, которыми являются люди или животные. Животные включают домашних животных, таких как собаки, кошки, кролики и лошади, и домашний скот, такой как коровы, овцы, свиньи и козы. Предпочтительным объектом является человек.

Комбинация согласно настоящему изобретению может применяться для лечения любых их заболеваний и состояний, при которых применяются гиполипидемические лекарственные средства (такие как статины), в частности, заболеваний, лечение которых может осуществляться путем снижения содержания холестерина и других липидов в крови. Соответственно, согласно другой особенности изобретения предложена комбинация или фармацевтическая композиция для применения при лечении гиперлипидемии. В одном из вариантов осуществления гиперлипидемия выбрана из гиперхолестеринемии (также известной как гиперлипопротеинемия), гипертриглицеридемии или сопутствующей им патологии.

В одном из вариантов осуществления гиперлипидемией является первичная (или наследственная) гиперлипидемия. Для наследственной гиперлипидемии применяется классификация Фредриксона, которая основана на картине липопротеинов при электрофезе или ультрацентрифугировании. Примеры первичной гиперлипидемии включают гиперлипидемию типа Ia, типа Ib, типа Ic, типа IIa, типа IIb (наследственная комбинированная гиперлипидемия), типа III (наследственная дис-бета-липопротеинемия), типа IV (наследственная гипертриглицеридемия) и типа V.

Первичная гиперлипидемия, которая в особенности поддается лечению статинами, включают гиперлипидемию типа IIa, типа IIb, типа III и типа IV.

В другом варианте осуществления гиперлипидемией является вторичная (или приобретенная) гиперлипидемия. Приобретенная гиперлипидемия обычно является вторичной по отношению к другим заболеваниям, таким как сахарный диабет, гипотиреоз; почечная недостаточность, нефротический синдром; употребление алкоголя; или применение лекарств, таких как диуретики, бета-блокаторы и эстрогены.

Хорошо известно, что снижение уровня холестерина и уровня других липидов в крови эффективно при лечении или предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний. Соответственно, согласно другой особенности изобретения предложена комбинация или фармацевтическая композиция для применения при лечении сердечно-сосудистого заболевания. В одном из вариантов осуществления сердечно-сосудистое заболевание выбрано из ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, атеросклероза, атеросклеротической сосудистой патологии, коронарной болезни сердца, болезни коронарных артерий, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий и перемежающейся хромоты.

Также известно, что снижение уровня холестерина и уровня других липидов в крови эффективно при лечении или предотвращении заболеваний и состояний помимо сердечно-сосудистых заболеваний. Соответственно, согласно другой особенности изобретения предложена комбинация или фармацевтическая композиция для применения при лечении заболевания или состояния, выбранного из болезни печени, жировой инфильтрации печени, хронического вирусного гепатита, цирроза, инсульта, патологии церебральных и периферических сосудов, артериальной гипертензии и сахарного диабета.

В частности, комбинация согласно настоящему изобретению может применяться для лечения или предотвращения и/или снижения риска заболевания атеросклерозом (независимо от того, страдают ли пациенты гиперлипидемией). Соответственно, согласно другой особенности изобретения предложена комбинация или фармацевтическая композиция для применения при лечении атеросклероза.

В некоторых вариантах осуществления комбинация согласно настоящему изобретению может применяться для лечения или предотвращения и/или снижения риска заболевания коронарной болезнью сердца (CHD) и/или ишемической болезнью сердца (независимо от того, страдают ли пациенты гиперлипидемией). Например,

комбинация согласно настоящему изобретению может применяться для лечения пациентов с диабетом, пациентов с инсультом или другим цереброваскулярным заболеванием, пациентов с заболеванием периферических сосудов в анамнезе или пациентов с коронарной болезнью сердца или предрасположенностью к ней. Комбинация может снижать риск общей смертности путем снижения смертности в результате ишемической болезни сердца; снижать риск серьезных сердечно-сосудистых или коронарных событий (таких как без ограничения инфаркт миокарда без смертельного исхода; реваскуляризация, и/или инсульт).

Комбинация также может снижать риск операций, необходимых для восстановления коронарного кровотока (таких как аортокоронарное шунтирование и чрескожная транслуминальная коронарная ангиопластика); снижать риск хирургического вмешательства, необходимого для восстановления периферического кровотока и некоронарной реваскуляризации других типов, и снижать риск госпитализации вследствие стенокардии.

Комбинация также может снижать риск осложнений в периферических сосудах (реваскуляризация, ампутация нижних конечностей вследствие трофических язв) у пациентов с диабетом.

Комбинация также может замедлять развитие коронарного атеросклероза, включая снижение частоты возникновения новых осложнений, у пациентов с коронарной болезнью сердца и гиперхолестеринемией.

В одном из вариантов осуществления, комбинация может применяться для лечения гиперхолестеринемии. В одном из вариантов осуществления лечение гиперхолестеринемии включает снижение уровня общего содержания холестерина в крови, превышающего базовые уровни. В одном из вариантов осуществления лечение гиперхолестеринемии включает снижение уровня холестерина ЛПНП, превышающего базовые уровни. В одном из вариантов осуществления лечение гиперхолестеринемии включает снижение уровня триглицеридов, превышающего базовые уровни. В одном из вариантов осуществления лечение гиперхолестеринемии включает снижение уровня аполипопротеина В (apoB), превышающего базовые уровни.

Нормальные уровни холестерина: 3,2-5,6 ммоль/л

Нормальные уровни холестерина ЛПНП: 1,71-3,5 ммоль/л

Нормальные уровни холестерина ЛПВП: > 0,9 ммоль/л

Нормальные уровни триглицеридов: 0,41-1,8 ммоль/л

Нормальные значения коэффициент атерогенности: < 3,5

В одном из вариантов осуществления антигиперхолестеринемический эффект комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой снижение соотношения холестерина ЛПНП (липопротеинов низкой плотности; "плохого" холестерина) и холестерина ЛПВП (липопротеинов высокой плотности; "хорошего" холестерина). В одном из вариантов осуществления, антигиперхолестеринемический эффект представляет собой снижение соотношения общего содержания холестерина и холестерина ЛПВП.

Согласно еще одной особенности изобретения предложено применение упомянутой комбинации или композиции при изготовлении лекарственного средства для лечения гиперлипидемии (в частности гиперхолестеринемии и/или гипертриглицеридемии). Согласно одной из дополнительных особенностей изобретения предложено применение упомянутой комбинации или композиции при изготовлении лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания (такого как заболевание, выбранное из группы, включающей ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардию, инсульт, атеросклеротическую сосудистую патологию, коронарную болезнь сердца, болезнь коронарных артерий, заболевание периферических сосудов, заболевание периферических артерий и перемежающуюся хромоту).

Согласно еще одной особенности изобретения предложен способ лечения гиперлипидемия (в частности гиперхолестеринемии и/или, гипертриглицеридемии), включающий введение пациенту упомянутой комбинации или фармацевтической композиции. Согласно еще одной особенности изобретения предложен способ лечения сердечно-сосудистого заболевания (такого как заболевание, выбранное из группы, включающей ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардию, инсульт, атеросклеротическую сосудистую патологию, коронарную болезнь сердца, болезнь коронарных артерий, заболевание периферических сосудов, заболевание периферических артерий и перемежающуюся хромоту), включающий введение пациенту упомянутой комбинации или фармацевтической композиции.

Примеры

Настоящее изобретение более подробно описано далее со ссылкой на приведенные ниже Примеры. Тем не менее, настоящее изобретение не ограничено этими Примерами.

В Примерах используются следующие сокращения:

AGA моноглицеризинат аммония

ALT	аланинаминотрансфераза
AST	аспартаттрансаминаза
GA	глицирризиновая кислота
CPK	креатинфосфокиназа
ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
TG	триглицериды
CH	холестерин
IFCC	Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины
M	среднее
m	средняя ошибка
n	номер контроля
TB	общий билирубин
DB	прямой билирубин
Bind	непрямой билирубин

Неклинические исследования имели следующие задачи:

1. определение эффективной и безопасной дозы глицирризинов и статинов в фиксированных комбинациях согласно настоящему изобретению;
2. определение широты терапевтического действия производных глицирризина и статинов в фиксированных комбинациях согласно настоящему изобретению с целью выбора возможного диапазона дозировки для применения в клинической практике;
3. исследование снижающего уровень холестерина эффекта производных глицирризина и статинов в фиксированных комбинациях согласно настоящему изобретению;
4. изучение профиля безопасности производных глицирризина и статинов в фиксированных комбинациях в сравнении с монотерапией статинами (гепатопротекторной и митопротекторной активности);
5. исследование уровня возможного стероидоподобного эффекта производных глицирризина и статинов в фиксированных комбинациях;
6. исследование влияния колебаний уровней глюкозы во время терапии;

7. вывод о сравнительной эффективности и профиле безопасности фиксированных комбинаций в соответствии с результатами изменения биометрических, биохимических и патологических параметров;

8. оценка противоатеросклеротической эффективности производных глицерризина и статинов в фиксированных комбинациях согласно настоящему изобретению (в Примере 3).

Пример 1

Неклиническое исследование

Материалы и методы

Животные

В качестве животных использовали самцов крыс линии Wistar. Вес животных до начала исследования составлял 200-220 г. Предложенной моделью использования крыс в качестве подопытных животных являлась воспроизводимая стандартная модель оценки гипохолестеринемического эффекта. Число животных, использованных в исследовании, являлось достаточным для полностью статистически значимой регистрации исследованных эффектов и разумно минимальным с точки зрения этических принципов.

До начала исследования в течение 14 дней выдержали лабораторных животных группами в клетках с целью адаптации. В течение этого времени ежедневно визуально контролировали клиническое состояние животных.

В каждой группе входило по 12 самцов крыс. Животные были случайно распределены по группам на основании массы тела, в результате чего вес каждого животного отличался от среднего веса животных того же пола не более, чем на 20%.

Расчет доз

Выбрали предположительно эффективную суточную терапевтическую дозу комбинации лекарственных средств согласно инструкциям по медицинскому применению каждого компонента в качестве действующего вещества соответствующего лекарственного средства и с учетом усиливающего эффекта второго компонента.

Протестированные дозы приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Протестированные комбинации

Композиция	Суточная терапевтическая доза (мг)
------------	------------------------------------

симвастатин (SV)	20
глицирризинат аммония (AGA)	108
аторвастатин (AV)	10
глицирризиновая кислота (GA)	90
ловастатин (LV)	20
глицирризинат натрия (SGA)	108
правастатин (PV)	40
глицирретовая кислота (GtA)	108
розувастатин (RV)	10
глицирризинат аммония (AGA)	108
флувастатин (FV)	80
глицирризиновая кислота (GA)	90

В каждом случае указанным выше весом является вес действующего ингредиента (включая противоионы, когда действующий ингредиент находится в виде соли). Дозы рассчитаны по весу сухого вещества (согласно фармацевтическим стандартам).

Получили эти комбинации в виде физических смесей твердых ингредиентов в 0,5% (по весу к объему) растворе метилцеллюлозы в воде без каких-либо других наполнителей. Поместили весь образец компонента в требуемом количестве в ступку. Добавили 0,5% раствор метилцеллюлозы к компонентам в ступке и суспендировали до образования однородной стабильной суспензии. Перенесли суспензию в пробирку и трижды промыли, довели объем до 56 мл и смешали, чтобы получить гомогенную суспензию.

В проведенных далее испытаниях вес статина и производных глицирризина указан в пересчете на эквивалентную дозу для человека (на основании известных эффективных терапевтических доз из Таблицы 1). Была рассчитана эквивалентная терапевтическая доза для каждого компонента, исходя из массы тела крысы 250 г, согласно следующей формуле пересчета доз:

$$(X \text{ мг/кг} \cdot 39)/7,0$$

в которой X означает терапевтическую дозу для человека; 39 означает коэффициент пересчета на среднюю массу тела человека (70 кг), а 7,0 означает коэффициент пересчета на массу тела крысы (250 г).

Плацебо, используемые в качестве контроля, содержали такой же 0,5% (по весу к

объему) раствор метилцеллюлозы в воде, который использовался для суспендирования композиций изобретения, без дополнительных наполнителей.

Методика

План исследования

Осуществили оценку *in vivo* гипохолестеринемического эффекта и безопасности фармацевтической комбинации на примере гиперхолестеринемии, моделированной у подопытных крыс.

После развития патологии в течение 30 дней сформировали экспериментальные группы.

В Таблице 2 приведены процедуры во время исследования, необходимые для оценки эффективности объектов тестирования.

Таблица 2

Процедуры во время исследования

Оценка	Дни исследования			
	Начало	30	60	90
Оценка общего состояния	Ежедневно			
Биохимические параметры липидного спектра	+	+	+	+
Вес органов				+

Возбуждение гиперхолестеринемии

Животные находились на гиперхолестериновой диете в течение 90 дней с целью возбуждения патологии. Диета включала холестерин + холевая кислота + перегретые жиры (фритюр).

Ежедневный стандартный рацион был обогащен перегретым (в течение 5 часов) нерафинированным подсолнечным маслом и сливочным маслом с жирностью 82,5% в соотношении 4 : 1 с добавлением холестерина (3%) и холевой кислоты (0,5%).

Животные получали указанный рацион *ad libitum* (30 г корма на животное) в течение 90 дней. Оценили развитие гиперхолестеринемии у животных на основании изменений параметров липидного спектра на 30-й день исследования.

Введение объектов тестирования и получение образцов

Ежедневно в одно и то же время суток внутрижелудочно вводили лекарственные

средства с помощью пищевого бужа с 31-го по 90-й день исследования.

Клиническое обследование животных

Ежедневно проводили обследование животных в клетках. Контролировали внешний вид и поведение животных, и регистрировали в журнале любые отклонения.

Зарегистрировали массу тела непосредственно перед началом введения, а затем определяли ее раз в неделю на протяжении исследования с целью расчета прироста массы тела, объема и концентрации исследуемых лекарственных средств.

Животным не давали пищу за 14 часов до взятия образцов крови и эвтаназии. При этом не ограничивали их доступ к воде.

Биохимические анализы крови

Исследовали следующие параметры крови животных.

Параметры оценки эффективности лекарственных средств:

биохимические параметры и активность сывороточных ферментов (общее содержание холестерина по данным теста на холестерин (CHS), ЛПНП-CHS, ЛПВП-CHS, триглицеридов).

Параметры оценки токсичности лекарственных средств:

биохимические параметры и активность сывороточных ферментов (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, мочевины, сывороточной амилазы, общего билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина, сывороточной глюкозы, катионов K^+ , Na^+).

Для исследования биохимических параметров взяли 1,0-1,84 мл образцов крови из хвостовой вены крыс. Образцы крови брали в одно и то же время суток (9.00-11.00 часов) после 14-15-часового голодания животных. Для анализа биохимических параметров использовали биохимический анализатор А-25 (Biosystems, Испания).

Использовали стандартные кинетические способы спектрофотометрии, описанные в рекомендациях ("IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes" Part 7: IFCC method for creatine kinase // *JIFCC*. 1989 г., Том 1, стр. 130-139), а также публикациях (*Quim Clin.*, 1987 г., Том 6, стр. 241-244; *J. Clin Chem Clin Biochem.*, 1986 г., Том 24, стр. 481-495 и Gella и др., *Clin Chim Acta.*, 1985 г., Том 153, стр. 241-247; Talke H. и Schubert G.E., *Klinische Wochenschrift*, 1965 г., Том 43, стр. 174-175; Tanase H и др., *Jpn Circ J.*, 1970 г., Том 34(12), стр. 1197-1212; Gutmann I., Bergmeyer H.U., *Methods of enzymatic analysis*, под редакцией Bergmeyer H.U., издательство Academic Press, Нью-Йорк, 1974 г., Том 4, стр. 1794-1798; Pearlman FC и Lee RTY, *Clin Chem.*, 1974 г., 20, стр. 447-453; Zoppi F и др., Peracino A., Fenili D.,

Marcovina S. и Ramella C., *Giorn It Chim Cl.*, 1976 г., 1: 343-359; Allain C.C. и др., *Clin Chem.*, 1974 г., Том 20, стр. 470-475 и Meiattini F. и др., *Clin Chem.*, 1978 г., Том 24, стр. 2161-2165 (общее содержание холестерина); Warnick GR и др., *Clin Chem.*, 2001 г., 47, стр. 1579-96 (ЛПВП/ЛПНП); Bucolo G и David H., *Clin Chem.*, 1973 г., Том 19, стр. 476-482 и Fossati P. и Prencipe L., *Clin Chem.*, 1982 г., Том 28, стр. 2077-2080 (триглицериды); Trinder P., *Ann Clin Biochem.*, 1969 г., Том 6, стр. 24-27).

Определение весовых коэффициентов органов

Извлекли поджелудочную железу, печень и почки животных с целью определения их весовых коэффициентов. Взвесили органы, и рассчитали весовые коэффициенты согласно следующей формуле:

$$\text{Весовой коэффициент} = (\text{масса органа/масса тела животного}) \times 100\%$$

Анализ данных

Перенесли записи и данные с первичных носителей в пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Россия). Рассчитали для всех количественных данных среднее арифметическое внутри класса (M) и стандартную ошибку средней (SEM). Обработали полученные результаты на IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Россия). Определили вероятность различий между значениями M в группах с использованием критерия Стьюдента или критерия ранговых сумм Манна-Уитни. Различия считались истинными при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Контроль развития патологий

Животные находились на гиперхолестериновой диете в течение 30 дней до начала лечения. За это время исследователи контролировали развитие патологических изменений на основании результатов анализа спектра липидов в крови исследуемых животных на 0-й и 30-й дни диеты.

Поскольку в результатах измерений липидного спектра до начала диеты и на 30-й день диеты отсутствовало статистически значимое различие между группами животных, в Таблице 3 приведены средние величины для всех экспериментальных групп.

Таблица 3

Липидный спектр до начала диеты и на 30-й день диеты

	Липидный спектр, $M \pm m$			
	Общее CHS,	ЛПВП CHS,	ЛПНП CHS,	TG, ммоль/л

	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	
Липидный спектр до начала диеты	$2,2 \pm 0,1$	$0,77 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,12$	$1,01 \pm 0,04$
Липидный спектр на 30-й день диеты	$6,1 \pm 0,2^*$	$0,58 \pm 0,01^*$	$4,98 \pm 0,20^*$	$1,20 \pm 0,03$

Примечание: *-** - статистически значимые различия по сравнению с липидным спектром до начала диеты, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Значения параметров липидного спектра у подопытных животных в этой возрастной группе соответствуют данным из литературы (Physiological, biochemical and biometrics standard values for experimental animals, под редакцией Makarov V.G., Makarova M.N., авторы Abrashova T.V., Gushchin Ya.A., Kovaleva M.A., Rybakova A.V., Selezneva A.I., Sokolova A.P., Khodko S.V., Санкт-Петербург, издательство Лема, 2013 г., стр. 17-33).

На 30-й день диеты у исследуемых животных наблюдались выраженные изменения всех показателей липидного спектра. Наблюдалось повышение уровня CHS в среднем в 3 раза, ЛПНП – в 5 раз, TG – в 1,2 раза, а уровень ЛПВП снизился в 1,5 раза во всех случаях по сравнению с исходным уровнем в крови животных.

Несмотря на то, что у крыс значительно реже наблюдаются выраженные сдвиги липидного спектра, к 30-му дню у подопытных животных были достигнуты критические значения каждого параметра. Таким образом, на 30-й день диеты была получена картина спектра липидов в крови исследуемых животных, достаточная для выявления существующей патологии и начала лечения.

Результаты лечения

Параметры липидного спектра крови

К 30-му дню лечения развитие патологии продолжилось на фоне диеты, что проявилось в дальнейшем повышении общего содержания холестерина (CHS), холестерина ЛПНП и триглицеридов (TG) и снижении уровня холестерина ЛПВП у животных из контрольной группы (Таблицы 4-10).

На 30-й день лечения был продемонстрирован стабильный гипохолестеринемический эффект применения как исследуемой смеси, так и контрольного лекарственного средства (Таблицы 4-10).

Таблица 4

Липидный спектр на 30-й день лечения в группах, получавших симвастатин + моноглицеризинат аммония (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m			
				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	SV + AGA	20 + 108	12	4,0 ± 0,3*	0,75 ± 0,05*	3,20 ± 0,30*	1,28 ± 0,12*
2	SV	20	12	5,2 ± 0,2*	0,82 ± 0,06*	3,75 ± 0,25*	1,41 ± 0,11
3	SV	40	12	4,2 ± 0,2*	0,58 ± 0,02*	3,54 ± 0,20*	1,27 ± 0,04*
4	AGA	108	12	5,8 ± 0,5*	0,53 ± 0,05*	4,40 ± 0,4*	1,5 ± 0,11
5	Плацебо	-	12	7,0 ± 0,5	0,44 ± 0,04	5,78 ± 0,50	1,71 ± 0,12

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таким образом, во время применения симвастатина (SV) в дозе 20 мг в качестве монотерапии (в качестве контрольного лекарственного средства) наблюдалось снижение уровня CHS на 26%, ЛПНП – на 35%, TG – на 18% и повышение уровня ЛПВП на 86% по сравнению с контрольной группой животных.

В отличие от этого, лечение смесью SV + AGA в течение 30 дней привело к снижению уровня CHS на 43%, ЛПНП – на 44%, TG – на 25% и повышению уровня ЛПВП на 70%.

Соответственно, следует сделать вывод о том, что применение AGA в значительной степени способствовало развитию гипохолестеринемического эффекта смеси SV + AGA к 30-му дню лечения.

Эффективность смесей 20 мг SV + AGA на 30-й день лечения в отношении липидного спектра превышала эффективность статина (20 мг) в качестве контрольного лекарственного средства и была сравнима с эффективностью симвастатина в суточной терапевтической дозе 40 мг.

В группе, получавшей AGA, также был обнаружен гипохолестеринемический эффект. Однако его эффективность в комбинации с SV превышала эффективность каждого компонента, что предполагает синергетический эффект.

Сходный гиполипидемический эффект наблюдался в случае других комбинаций статин + глицеризинат (Таблицы 5-9). Соответственно, продемонстрирован благоприятный гипохолестеринемический эффект фармацевтических композиций и потенциальная возможность снижения эффективной дозы с учетом доли статина в композициях.

Таблица 5

Липидный спектр на 30-й день лечения в группах, получавших аторвастатин (AV)
+ глицирризиновая кислота (GA) (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m			
				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	+ GA	10 + 90	12	4,0 ± 0,4*	0,79 ± 0,04*	3,20 ± 0,40*	1,20 ± 0,11*
2	AV	10	12	4,7 ± 0,3*	0,75 ± 0,05*	3,61 ± 0,25*	1,44 ± 0,10
3	AV	20	12	3,8 ± 0,2*	0,60 ± 0,01*	3,31 ± 0,10*	1,20 ± 0,03*
4	GA	90	12	5,2 ± 0,5*	0,63 ± 0,04*	4,00 ± 0,3*	1,6 ± 0,10
5	Плацебо	-	12	7,0 ± 0,5	0,44 ± 0,04	5,78 ± 0,50	1,71 ± 0,12

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 6

Липидный спектр на 30-й день лечения в группах, получавших ловастатин (LV) +
глицирризинат натрия (SGA) (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m			
				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	LV + SGA	20 + 108	12	4,2 ± 0,4*	0,75 ± 0,05*	3,51 ± 0,30*	1,39 ± 0,11*
2	LV	20	12	5,6 ± 0,1*	0,64 ± 0,05*	4,25 ± 0,44*	1,31 ± 0,12*
3	LV	40	12	4,5 ± 0,2*	0,89 ± 0,01*	3,82 ± 0,20*	1,22 ± 0,03*
4	SGA	108	12	5,0 ± 0,4*	0,53 ± 0,04*	4,30 ± 0,41*	1,3 ± 0,11*
5	Плацебо	-	12	7,0 ± 0,5	0,44 ± 0,04	5,78 ± 0,50	1,71 ± 0,12

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 7

Липидный спектр на 30-й день лечения в группах, получавших правастатин (PV)
+ глицирретовая кислота (GtA) (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m			
				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	PV + GtA	40 + 108	12	4,0 ± 0,2*	0,72 ± 0,03*	3,60 ± 0,20*	1,48 ± 0,12
2	PV	40	12	4,4 ± 0,3*	0,65 ± 0,04*	4,12 ± 0,35*	1,33 ± 0,12*
3	GtA	108	12	4,9 ± 0,5*	0,51 ± 0,04*	4,40 ± 0,4*	1,6 ± 0,11
4	Плацебо	-	12	7,0 ± 0,5	0,44 ± 0,04	5,78 ± 0,50	1,71 ± 0,12

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 8

Липидный спектр на 30-й день лечения в группах, получавших розувастатин (RV) + моноглицеризинат аммония (AGA) группы (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m			
				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	RV + AGA	10 + 108	12	3,2 ± 0,2*	0,88 ± 0,04*	2,01 ± 0,20*	1,18 ± 0,11*
2	RV	10	12	4,0 ± 0,2*	0,81 ± 0,05*	3,23 ± 0,21*	1,21 ± 0,10*
3	RV	20	12	3,6 ± 0,1*	0,9 ± 0,03*	3,00 ± 0,10*	1,27 ± 0,03*
4	AGA	108	12	5,8 ± 0,5*	0,53 ± 0,05*	4,40 ± 0,4*	1,5 ± 0,11
5	Плацебо	-	12	7,0 ± 0,5	0,44 ± 0,04	5,78 ± 0,50	1,71 ± 0,12

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 9

Липидный спектр на 30-й день лечения в группах, получавших флувастатин (FV) + глицеризиновая кислота (GA) (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m			
				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	FV + GA	80 + 108	12	4,5 ± 0,4*	0,70 ± 0,03*	3,00 ± 0,20*	1,33 ± 0,11*
2	FV	80	12	5,0 ± 0,3*	0,61 ± 0,04*	3,31 ± 0,44	1,39 ± 0,14*
4	GA	90	12	5,2 ± 0,5*	0,63 ± 0,04*	4,00 ± 0,3*	1,6 ± 0,10
5	Плацебо	-	12	7,0 ± 0,5	0,44 ± 0,04	5,78 ± 0,50	1,71 ± 0,12

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Через 60 дней

На 60-й день лечения смесью контрольным лекарственным средством наблюдались выраженные изменения липидного спектра (Таблицы 10-15).

Например, в группе получавшей смесь симвастатина + моноглицеризинат аммония, на 60-й день лечения содержание CHS снизилось на 49%, TG – на 28%, ЛПНП – на 64%, а содержание ЛПВП повысилось на 136% по сравнению с контрольной группой.

Таблица 10

Липидный спектр на 60-й день лечения в группах, получавших симвастатин (SV) + моноглицеризинат аммония (AGA) (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m
---	--------	----------	--------	------------------------

				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	SV + AGA	20 + 108	12	$3,7 \pm 0,3^*$	$0,97 \pm 0,06^*$	$2,27 \pm 0,31^*$	$1,25 \pm 0,10^*$
2	SV	20	12	$4,9 \pm 0,3^*$	$0,77 \pm 0,05^*$	$3,50 \pm 0,05^*$	$1,43 \pm 0,11$
3	SV	40	12	$3,8 \pm 0,1^*$	$0,91 \pm 0,02^*$	$3,20 \pm 0,1^*$	$1,09 \pm 0,05^*$
4	AGA	108	12	$4,5 \pm 0,4^*$	$0,63 \pm 0,05^*$	$3,80 \pm 0,3^*$	$1,30 \pm 0,12^*$
5	Плацебо	0	12	$7,4 \pm 0,6$	$0,41 \pm 0,04$	$6,21 \pm 0,60$	$1,73 \pm 0,15$

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Следует отметить, что к 60-й дню лечения эффективность смеси SV + AGA значительно превышала ее эффективность через 30 дней лечения.

Приведенные показатели общего содержания холестерина демонстрируют, что через 60 дней терапии фармацевтической композицией 20 мг симвастатина + 108 мг глицирризината аммония согласно изобретению общий уровень холестерина в крови снизился на 50% по сравнению с контрольной группой. Гиполипидемический эффект применения композиции 20 мг симвастатина + 108 мг глицирризината аммония согласно изобретению был сходен с эффектом 40 мг симвастатина в качестве монотерапии и превышал эффект 20 мг симвастатина в качестве монотерапии.

Как показывают результаты приведенные далее (в Таблицах 11-15), сходный гиполипидемический эффект наблюдался у другой комбинации статина + глицирризинат согласно изобретению. В частности, гиполипидемические эффекты комбинаций аторвастатина (10 мг) + глицирризиновая кислота, ловастатина (20 мг) + глицирризиновая кислота, розувастатина (10 мг) + моноглицирризинат аммония превышали эффекты монотерапии статином в таких же дозах и были сравнимы с эффектами введения удвоенных доз статина в случае монотерапии аторвастатином (20 мг), ловастатином (40 мг) и розувастатином (20 мг). Кроме того, гиполипидемические эффекты комбинаций правастатина (40 мг) + глицирретиновая кислота и флувастатина + глицирризиновая кислота превышали эффекты монотерапии статином в таких же дозах.

Была определена гипохолестеринемическая активность всех производных глицирризина, которая оказалась ниже, чем в других экспериментальных группах. Однако, в целом, эффект обоих компонентов в каждой комбинации статина + производное глицирризина согласно настоящему изобретению значительно превышал эффект каждого отдельного компонента в свободной форме. Соответственно, продемонстрирован благоприятный гипохолестеринемический эффект фармацевтических композиций и потенциальная возможность снижения эффективной

дозы с учетом доли статины в композициях.

Таблица 11

Липидный спектр на 60-й день лечения в группах, получавших аторвастатин (AV) + глицирризиновая кислота (GA) (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m			
				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	AV + GA	10 + 90	12	3,2 ± 0,3*	0,99 ± 0,05*	2,11 ± 0,40*	1,20 ± 0,11*
2	AV	10	12	4,0 ± 0,3*	0,82 ± 0,04*	3,23 ± 0,29*	1,43 ± 0,10
3	AV	20	12	3,5 ± 0,2*	0,98 ± 0,02*	2,94 ± 0,20*	1,10 ± 0,02*
4	GA	90	12	4,5 ± 0,5*	0,73 ± 0,04*	3,90 ± 0,3*	1,6 ± 0,10
5	Плацебо	0	12	7,4 ± 0,6	0,41 ± 0,04	6,21 ± 0,60	1,73 ± 0,15

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 12

Липидный спектр на 60-й день лечения в группах, получавших ловастатин (LV) + глицирризинат натрия (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m			
				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	LV + SGA	20 + 108	12	4,0 ± 0,3*	0,91 ± 0,04*	3,00 ± 0,35*	1,29 ± 0,11*
2	LV	20	12	4,8 ± 0,2*	0,74 ± 0,04*	3,92 ± 0,43*	1,21 ± 0,11
3	LV	40	12	4,1 ± 0,3*	0,90 ± 0,01*	3,43 ± 0,23*	1,20 ± 0,03*
4	SGA	108	12	5,0 ± 0,4*	0,63 ± 0,03*	4,00 ± 0,3*	1,6 ± 0,11
5	Плацебо	0	12	7,4 ± 0,6	0,41 ± 0,04	6,21 ± 0,60	1,73 ± 0,15

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 13

Липидный спектр на 60-й день лечения в группах, получавших правастатин (PV) + глицирретоная кислота (GtA) (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m			
				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	PV + GtA	40 + 108	12	3,8 ± 0,3	0,89 ± 0,02*	3,23 ± 0,20*	1,28 ± 0,15*
2	PV	40	12	4,0 ± 0,3*	0,75 ± 0,04*	3,70 ± 0,35*	1,33 ± 0,11*
3	GtA	108	12	4,5 ± 0,5*	0,61 ± 0,03*	4,24 ± 0,4*	1,5 ± 0,11

4	Плацебо	0	12	7,4 ± 0,6	0,41 ± 0,04	6,21 ± 0,60	1,73 ± 0,15
---	---------	---	----	-----------	-------------	-------------	-------------

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 14

Липидный спектр на 60-й день лечения в группах, получавших розувастатин (RV) + моноглицеризинат аммония (AGA) (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m			
				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	RV + AGA	10 + 108	12	3,0 ± 0,2*	0,99 ± 0,03*	2,00 ± 0,10*	1,28 ± 0,11*
2	RV	10	12	3,7 ± 0,2*	0,81 ± 0,05*	2,90 ± 0,21*	1,21 ± 0,10*
3	RV	20	12	3,3 ± 0,1*	0,91 ± 0,03*	2,72 ± 0,20*	1,29 ± 0,03*
4	AGA	108	12	4,5 ± 0,4*	0,63 ± 0,05*	3,80 ± 0,3*	1,30 ± 0,12*
5	Плацебо	0	12	7,4 ± 0,6	0,41 ± 0,04	6,21 ± 0,60	1,73 ± 0,15

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 15

Липидный спектр на 60-й день лечения в группах, получавших флувастатин (FV) + глицеризиновая кислота (GA) (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Липидный спектр, М ± m			
				Общее CHS, ммоль/л	ЛПВП CHS, ммоль/л	ЛПНП CHS, ммоль/л	TG, ммоль/л
1	FV + GA	80 + 90	12	4,1 ± 0,4*	0,80 ± 0,03*	3,00 ± 0,30*	1,49 ± 0,11
2	FV	80	12	4,9 ± 0,4*	0,72 ± 0,03*	3,52 ± 0,44*	1,45 ± 0,14*
3	GA	90	12	4,5 ± 0,5*	0,73 ± 0,04*	3,90 ± 0,3*	1,6 ± 0,10
4	Плацебо	0	12	7,4 ± 0,6	0,41 ± 0,04	6,21 ± 0,60	1,73 ± 0,15

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

С учетом данных, полученных за 60 дней лечения, может быть сделан вывод о том, что эффективность статинов повышается в случае их применения с производными глицеризина согласно настоящему изобретению, что в некоторых вариантах осуществления служит признаком синергетического эффекта комбинации.

Биохимический анализ крови

В Таблице 16 представлены биохимические данные до начала диеты и через 30 дней диеты. Поскольку в результатах измерений биохимических показателей крови в начале исследования и на 30-й день диеты отсутствовало статистически значимое

различие между группами животных, приведены средние величины для всех экспериментальных групп.

На 30-й день диеты произошел сдвиг биохимических параметров относительно исходных точек во всех экспериментальных группах. Наблюдавшиеся изменения отражали процесс ухудшения метаболизма всех типов в процессе получения богатой жирами диеты. Повысился уровень и активность содержания АСТ по сравнению со всеми первоначальными значениями (Таблица 16). В результате употребления пищи, содержащей углеводы и жиры, повысилась доступность исходного субстрата для синтеза холестерина (ацетил-СoА), поскольку ацетил-СoА образуется при окислении глюкозы и жирных кислот.

У пациентов с атеросклерозом в некоторых случаях наблюдалась скрытая форма углеводного метаболизма, т.е. фиксация глюкозы в тканях и органах. Она часто протекает незаметно, но является очень серьезным фактором риска.

В Таблицах 17-22 и 23-28 представлены биохимические показатели крови на 30-й и 60-й дни лечения, соответственно (60-й и 90-й дни исследования).

Таблица 16

Биохимические показатели крови до начала и на 30-й день диеты

№	Группа	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
1	Липидный спектр до начала диеты	12	125 ± 2	81 ± 2	6,9 ± 0,2	425 ± 16	731 ± 9	2,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	2,0 ± 0,2	112 ± 6	2,9 ± 0,3	125 ± 4
2	Липидный спектр на 30-й день диеты	12	165 ± 5*	85 ± 5	6,7 ± 0,2	435 ± 12	799 ± 10	3,9 ± 0,1	1,4 ± 0,1	2,3 ± 0,1	125 ± 2	3,1 ± 0,2	129 ± 6

Примечание: -* - статистически значимые различия по сравнению с липидным спектром до начала диеты, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 17

Биохимические показатели крови на 30-й день лечения в группах, получавших симвастатин (SV) + моноглицеризинат аммония (AGA) (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
---	--------	----------	--------	-----------	-----------	-------------------	-----------	---------------	------------------------	-------------------------	---------------------------	----------------	--------------	---------------

1	SV AGA	20 108	12	135 ± 11*	117 ± 12* ¹	5,4 ± 0,5*	305 ± 24* ¹	625 ± 22	4,2 ± 0,3	2,8 ± 0,2	1,9 ± 0,4	117 ± 11 ¹	3,2 ± 0,3	125 ± 11
2	SV	20	12	172 ± 10*	169 ± 14	7,3 ± 0,2	611 ± 10*	643 ± 28	4,6 ± 0,5	2,5 ± 0,2	2,0 ± 0,5	139 ± 7*	2,3 ± 0,6	128 ± 12
3	AGA	108	12	130 ± 7* ¹	98 ± 19* ¹	6,8 ± 0,7	310 ± 18* ¹	620 ± 33	4,1 ± 0,3	2,1 ± 0,4*	1,8 ± 0,4	112 ± 6 ¹	2,7 ± 0,5	120 ± 8
4	Плацебо	-	12	221 ± 9	173 ± 19	7,8 ± 0,7	715 ± 14	621 ± 35	4,8 ± 0,4	3,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	110 ± 5 ¹	2,9 ± 0,5	130 ± 8

Примечание:

* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4,

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 18

Биохимические показатели крови на 30-й день лечения в группах, получавших аторвастатин (AV) + глицирризиновая кислота (AGA) (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
1	AV + GA	10 + 90	12	130 ± 10*	118 ± 11* ¹	5,0 ± 0,5*	400 ± 23* ¹	621 ± 21	4,0 ± 0,3	2,7 ± 0,2	1,8 ± 0,4	115 ± 11 ¹	3,1 ± 0,3	126 ± 11
2	AV	10	12	171 ± 10*	140 ± 13	7,4 ± 0,2	620 ± 11*	640 ± 29	4,7 ± 0,5	2,6 ± 0,2	2,2 ± 0,5	140 ± 7*	3,0 ± 0,6	120 ± 12
3	GA	90	12	125 ± 7* ¹	100 ± 18* ¹	5,7 ± 0,3	320 ± 15* ¹	618 ± 32	4,5 ± 0,4	2,2 ± 0,4*	1,4 ± 0,5	111 ± 7 ¹	2,2 ± 0,4	135 ± 7
4	Плацебо	-	12	221 ± 9	173 ± 19	7,8 ± 0,7	715 ± 14	621 ± 35	4,8 ± 0,4	3,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	110 ± 5 ¹	2,9 ± 0,5	130 ± 8

Примечание:

* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4,

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 19

Биохимические показатели крови на 30-й день лечения в группах, получавших ловастатин (LV) + глицирризинат натрия (SGA) (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
---	--------	----------	--------	-----------	-----------	-------------------	-----------	---------------	------------------------	-------------------------	---------------------------	----------------	--------------	---------------

1	LV + SGA	20 + 108	12	151 ± 11* ¹	110 ± 10* ¹	5,2 ± 0,5*	420 ± 23* ¹	623 ± 21	3,5 ± 0,3	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,4	117 ± 11 ¹	3,2 ± 0,3	130 ± 11
2	LV	20	12	183 ± 9*	160 ± 13	7,3 ± 0,2	510 ± 11*	646 ± 27	4,6 ± 0,5	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,5	139 ± 7*	2,1 ± 0,4	128 ± 12
3	SGA	108	12	125 ± 8* ¹	91 ± 18* ¹	6,8 ± 0,5	308 ± 18* ¹	600 ± 32	4,3 ± 0,3	3,0 ± 0,5*	1,2 ± 0,5	110 ± 6 ¹	2,5 ± 0,4	132 ± 8
4	Плацебо	-	12	221 ± 9	173 ± 19	7,8 ± 0,7	715 ± 14	621 ± 35	4,8 ± 0,4	3,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	110 ± 5 ¹	2,9 ± 0,5	130 ± 8

Примечание:

*- статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4,

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 20

Биохимические показатели крови на 30-й день лечения в группах, получавших правастатин (PV) + глицирретовая кислота (GtA) (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
1	PV + GtA	40 + 108	12	127 ± 10* ¹	118 ± 12* ¹	5,1 ± 0,6*	420 ± 25* ¹	620 ± 22	3,2 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,6 ± 0,3	126 ± 10 ¹	3,1 ± 0,2	128 ± 10
2	PV	40	12	173 ± 12*	177 ± 17	7,0 ± 0,3	604 ± 13*	641 ± 26	4,7 ± 0,2	2,8 ± 0,2	2,2 ± 0,5	150 ± 7*	3,4 ± 0,7	127 ± 10
3	GtA	108	12	130 ± 9* ¹	97 ± 17* ¹	6,5 ± 0,4	390 ± 17* ¹	622 ± 30	3,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3*	1,7 ± 0,6	119 ± 7 ¹	2,8 ± 0,6	113 ± 9
4	Плацебо	-	12	221 ± 9	173 ± 19	7,8 ± 0,7	715 ± 14	621 ± 35	4,8 ± 0,4	3,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	110 ± 5 ¹	2,9 ± 0,5	130 ± 8

Примечание:

*- статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4,

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2. проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 21

Биохимические показатели крови на 30-й день лечения в группах, получавших розувастатин (RV) + моноглицерризинат аммония (AGA) (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
1	RV AGA	10 108	12	136 ± 12* ¹	115 ± 11* ¹	5,0 ± 0,5*	450 ± 24* ¹	621 ± 21	4,1 ± 0,2	2,8 ± 0,3	1,5 ± 0,2	115 ± 11 ¹	3,2 ± 0,1	117 ± 11
2	RV	10	12	182 ± 13*	179 ± 18	7,2 ± 0,3	702 ± 12*	641 ± 25	4,6 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,1 ± 0,4	158 ± 6*	4,3 ± 0,6	128 ± 11
3	AGA	108	12	130 ± 7* ¹	98 ± 19* ¹	6,8 ± 0,7	312 ± 18* ¹	620 ± 33	4,1 ± 0,3	2,1 ± 0,4*	1,8 ± 0,4	112 ± 6 ¹	2,7 ± 0,5	120 ± 8
4	Плацебо	-	12	221 ± 9	173 ± 19	7,8 ± 0,7	715 ± 14	621 ± 35	4,8 ± 0,4	3,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	110 ± 5 ¹	2,9 ± 0,5	130 ± 8

Примечание:

*- статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4,

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 22

Биохимические показатели крови на 30-й день лечения в группах, получавших флувастатин (FV) + глицирризиновая кислота (GA) (60-й день исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
1	FV + GA	80 + 90	12	138 ± 10* ¹	110 ± 12* ¹	4,9 ± 0,6*	400 ± 22* ¹	590 ± 20	4,0 ± 0,3	2,7 ± 0,2	1,9 ± 0,3	100 ± 12 ¹	3,1 ± 0,2	129 ± 12
2	FV	80	12	191 ± 12*	170 ± 13	7,3 ± 0,2	690 ± 11*	637 ± 26	4,0 ± 0,4	2,6 ± 0,4	2,2 ± 0,5	150 ± 7*	3,0 ± 0,5	125 ± 10
3	GA	90	12	132 ± 7* ¹	100 ± 10* ¹	5,7 ± 0,3	320 ± 15* ¹	618 ± 32	4,5 ± 0,4	2,2 ± 0,4*	1,4 ± 0,5	111 ± 7 ¹	2,2 ± 0,4	135 ± 7
4	Плацебо	-	12	221 ± 9	173 ± 19	7,8 ± 0,7	715 ± 14	621 ± 35	4,8 ± 0,4	3,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	110 ± 5 ¹	2,9 ± 0,5	130 ± 8

Примечание:

*- статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4,

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

На 60-й день исследования в контрольной группе обнаружено повышение уровня

и активности AST. Коэффициент Де Ритиса (AST/ALT) составлял 2,2, что может являться признаком развития патологических процессов в миокарде во время диеты. Содержание глюкозы в крови животных из группы, получавшей статины, было высоким. Причиной повышения уровня глюкозы в крови животных на 60-й день диеты могла являться непереносимость глюкозы при дислипотеинемии. В течение 30 дней лечения смесью SV + AGA было обнаружено статистически значимое снижение активности AST и ALT, а также тенденция снижения содержания глюкозы. В ходе исследования наблюдалось влияние AGA на снижение активности трансаминаз и стабилизацию уровней глюкозы. Сходные эффекты наблюдались в отношении других комбинаций статинов и производных глицирризиновой кислоты согласно настоящему изобретению.

Вне связи с какой-либо теорией предполагается, что снижение содержания глюкозы в контрольной группе, получавшей статины, могло быть связано с дисфункцией ферментной системы печени, участвующей в метаболизме углеводов, тогда как применение исследуемых смесей статинов и производных глицирризиновой кислоты согласно настоящему изобретению предотвращало резкое падение содержания глюкозы в крови животных.

К 60-му дню лечения был обнаружен выраженный гепатопротекторный эффект смесей статинов + производное глицирризиновой кислоты, который проявился в выраженном снижении активности трансаминаз. Кроме того, было обнаружено снижение миотоксичности, которое проявилось в снижении активности CPK в группе животных, получавших смесь статинов + производное глицирризиновой кислоты. Значения AST, ALT и CPK были значительно ниже, чем значения во время применения статинов в таких же дозах в качестве контрольного лекарственного средства. В группе, получавшей производные глицирризиновой кислоты значения AST, ALT и CPK были сравнимы с исходными значениями.

Помимо влияния на активность ферментов применение исследуемой смеси статинов + производное глицирризиновой кислоты влияло на метаболизм углеводов, т.е. содержание глюкозы в группе, получавшей исследуемую смесь, резко не изменилось по сравнению с исходным уровнем, как в случае группы, получавшей монотерапию статинами. В Таблицах 23-28 приведены результаты анализа биохимического профиля к 60-ому дню лечения (90-й исследования).

Таблица 23

Биохимические показатели крови на 60-й день лечения в группах, получавших симвастатин (SV) + моноглицирризинат аммония (AGA) (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
1	SV + AGA	20 + 108	12	137 ± 8* ¹	107 ± 7* ¹	5,7 ± 0,4	300 ± 11* ¹	579 ± 38	3,1 ± 0,3*	2,4 ± 0,3*	1,8 ± 0,2	119 ± 10* ¹	3,1 ± 0,4	131 ± 10
2	SV	20	12	189 ± 15	134 ± 11	6,0 ± 0,6	599 ± 47	587 ± 25	4,8 ± 0,4	2,9 ± 0,3*	1,9 ± 0,3	160 ± 7*	3,2 ± 0,3	128 ± 7
3	AGA	108	12	131 ± 10* ¹	100 ± 9* ¹	5,5 ± 0,4	310 ± 12* ¹	600 ± 38	2,9 ± 0,3*	2,3 ± 0,3*	1,9 ± 0,2	110 ± 4 ¹	3,2 ± 0,4	122 ± 10
4	Плацебо	-	12	207 ± 14	139 ± 16	6,4 ± 0,4	611 ± 43	593 ± 55	5,7 ± 0,5	4,1 ± 0,3	1,6 ± 0,3	109 ± 8 ¹	3,0 ± 0,5	132 ± 12

Примечание:

* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 24

Биохимические показатели крови на 60-й день лечения в группах, получавших аторвастатин (AV) + глицирризиновая кислота (GA) (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
1	AV + GA	10 + 90	12	124 ± 7* ¹	105 ± 6* ¹	5,5 ± 0,3	332 ± 11* ¹	581 ± 34	3,0 ± 0,2*	1,3 ± 0,3*	1,7 ± 0,2	100 ± 10* ¹	3,4 ± 0,2	130 ± 11
2	AV	10	12	191 ± 14	160 ± 9	6,1 ± 0,5	587 ± 45	577 ± 20	4,5 ± 0,4	3,0 ± 0,3*	2,0 ± 0,3	150 ± 7*	3,4 ± 0,3	129 ± 6
3	GA	90	12	115 ± 8* ¹	103 ± 10* ¹	5,0 ± 0,4	233 ± 10* ¹	600 ± 35	4,3 ± 0,3*	2,2 ± 0,3*	1,8 ± 0,2	116 ± 9	3,1 ± 0,3	123 ± 10
4	Плацебо	=	12	207 ± 14	139 ± 16	6,4 ± 0,4	611 ± 43	593 ± 55	5,7 ± 0,5	4,1 ± 0,3	1,6 ± 0,3	109 ± 8 ¹	3,0 ± 0,5	132 ± 12

Примечание:

* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по

критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 25

Биохимические показатели крови на 60-й день лечения в группах, получавших ловастатин (LV) + глицирризинат натрия (SGA) (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
1	LV + SGA	20 + 108	12	121 ± 6*	106 ± 6* ¹	5,8 ± 0,2	380 ± 11* ¹	580 ± 33	3,2 ± 0,2*	2,0 ± 0,3*	1,8 ± 0,3	100 ± 8 ¹	3,5 ± 0,2	131 ± 11
2	LV	20	12	190 ± 10	141 ± 8	6,0 ± 0,4	597 ± 45	597 ± 21	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,3*	2,3 ± 0,2	148 ± 5*	3,3 ± 0,3	128 ± 6
3	SGA	108	12	123 ± 8* ¹	102 ± 6* ¹	5,2 ± 0,2	331 ± 10* ¹	603 ± 32	2,9 ± 0,5*	2,0 ± 0,3*	1,9 ± 0,2	120 ± 4 ¹	3,2 ± 0,4	121 ± 9
4	Плацебо	-	12	207 ± 14	139 ± 16	6,4 ± 0,4	611 ± 43	593 ± 55	5,7 ± 0,5	4,1 ± 0,3	1,6 ± 0,3	109 ± 8 ¹	3,0 ± 0,5	132 ± 12

Примечание:

* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 26

Биохимические показатели крови на 60-й день лечения в группах, получавших правастатин (PV) + глицирретовая кислота (GtA) (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
1	PV + GtA	40 + 108	12	128 ± 8* ¹	108 ± 7* ¹	5,7 ± 0,4	327 ± 11* ¹	579 ± 38	3,0 ± 0,3*	2,4 ± 0,3*	1,8 ± 0,2	107 ± 9* ¹	3,0 ± 0,4	131 ± 10
2	PV	20	12	188 ± 15	135 ± 11	6,0 ± 0,6	598 ± 47	586 ± 23	4,9 ± 0,4	2,7 ± 0,3*	1,9 ± 0,3	160 ± 5*	4,3 ± 0,2	129 ± 6
3	GtA	108	12	120 ± 10* ¹	101 ± 9* ¹	5,5 ± 0,4	300 ± 12* ¹	599 ± 37	2,7 ± 0,2*	1,2 ± 0,3*	1,8 ± 0,2	112 ± 5	3,1 ± 0,3	123 ± 11
4	Плацебо	-	12	207 ± 14	139 ± 16	6,4 ± 0,4	611 ± 43	593 ± 55	5,7 ± 0,5	4,1 ± 0,3	1,6 ± 0,3	109 ± 8 ¹	4,0 ± 0,5	132 ± 12

Примечание:

* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 27

Биохимические показатели крови на 60-й день лечения в группах, получавших розувастатин (RV) + моноглицеризинат аммония (AGA) (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
1	RV + AGA	10 + 108	12	124 ± 8* ¹	107 ± 6* ¹	5,6 ± 0,4	318 ± 10* ¹	578 ± 38	3,8 ± 0,3*	2,5 ± 0,2*	1,9 ± 0,2	122 ± 9* ¹	3,0 ± 0,4	132 ± 10
2	RV	10	12	190 ± 15	139 ± 11	6,4 ± 0,6	597 ± 44	584 ± 23	4,8 ± 0,4	2,9 ± 0,4*	1,7 ± 0,3	130 ± 5*	2,2 ± 0,2	130 ± 6
3	AGA	108	12	131 ± 10* ¹	100 ± 9* ¹	5,5 ± 0,4	310 ± 12* ¹	600 ± 38	2,9 ± 0,3*	2,3 ± 0,3*	1,9 ± 0,2	110 ± 4 ¹	3,2 ± 0,4	122 ± 10
4	Плацебо	-	12	207 ± 14	139 ± 16	6,4 ± 0,4	611 ± 43	593 ± 55	5,7 ± 0,5	4,1 ± 0,3	1,6 ± 0,3	109 ± 8 ¹	3,0 ± 0,5	132 ± 12

Примечание:

* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 28

Биохимические показатели крови на 60-й день лечения в группах, получавших флувастатин (FV) + глицирризиновая кислота (GA) (90-й исследования)

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	AST, Ед/л	ALT, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	СРК, Ед/л	Амилаза, Ед/л	Общий билирубин, мг/дл	Прямой билирубин, мг/дл	Непрямой билирубин, мг/дл	Глюкоза, мг/дл	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
1	FV + GA	80 + 90	12	120 ± 9* ¹	108 ± 5* ¹	5,3 ± 0,4	310 ± 10* ¹	560 ± 38	3,1 ± 0,3*	1,6 ± 0,2*	1,8 ± 0,2	112 ± 9	2,1 ± 0,5	133 ± 10
2	FV	80	12	200 ± 17	148 ± 17	6,3 ± 0,5	680 ± 54	590 ± 24	4,2 ± 0,2	1,4 ± 0,4*	1,6 ± 0,2	127 ± 7	2,3 ± 0,2	124 ± 7

3	GA	90	12	121 ± 8* ¹	103 ± 10* ¹	5,0 ± 0,4	233 ± 10* ¹	600 ± 35	4,3 ± 0,3*	2,2 ± 0,3*	1,8 ± 0,2	116 ± 9	3,1 ± 0,3	123 ± 10
4	Плацебо	-	12	207 ± 14	139 ± 16	6,4 ± 0,4	611 ± 43	593 ± 55	5,7 ± 0,5	4,1 ± 0,3	1,6 ± 0,3	109 ± 8 ¹	3,0 ± 0,5	132 ± 12

Примечание:

* - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2 проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Как видно из Таблицы 23, на 60-й день лечения наблюдалось выраженное снижение активности АСТ на 33% и активности СРК на 51% по сравнению с контрольной группой, получавшей смесь SV + AGA.

Применение исследуемой смеси также оказалось эффективным против билирубинемии, поскольку содержание общего билирубина снизилось на 45%, а содержание прямого билирубина снизилось на 41% по сравнению с контрольной группой. При этом эффективность исследуемой смеси против билирубинемии превышала эффективность контрольного лекарственного средства. Такая динамика биохимического профиля может служить признаком гепатопротекторного действия исследуемой смеси и антимиотоксического эффекта, выразившегося в основном посредством влияния эффективности AGA.

К 60-му дню лечения наблюдался выраженный гепатопротекторный эффект смесей статин + производное глицирризина, который проявился в выраженном снижении активности трансаминаз. Было обнаружено значительное снижение активности СРК во всех группах животных, получавших комбинацию статин + глицирризин согласно настоящему изобретению, по сравнению с группами, получавшими статин в качестве монотерапии.

Значения АСТ, АЛТ были значительно ниже, чем во время применения статинов в таких же дозах в качестве контрольного лекарственного средства. В группах, получавших производные глицирризина, значения АСТ, АЛТ и СРК были сравнимы с исходными значениями.

Кроме того, исследуемые смеси статина + производное глицирризина согласно настоящему изобретению оказывали выраженное влияние на содержание глюкозы: наблюдалась тенденция снижения содержания глюкозы по сравнению с ее

содержанием при применении статина в качестве монотерапии. В группах, получавших производные глицирризина, значения AST, ALT и СРК были сравнимы с исходными значениями.

Таким образом, было продемонстрировано, что за счет глицирризина, содержащегося в исследуемых комбинациях согласно настоящему изобретению, они имеют более низкую миотоксичность и гепатотоксичность, чем статинов в качестве монотерапии. Сходные защитные эффекты наблюдались в отношении других комбинаций статинов + глицирризинат.

Весовые коэффициенты органов

С учетом того, что в биохимических профилях животных наблюдались сдвиги с точки зрения трансаминаз и СРК, органы подопытных животных были взвешены посмертно, с целью расчета весовых коэффициентов для поджелудочной железы, печени и почек (Таблицы 29-33а).

Таблица 29

Весовые коэффициенты для поджелудочной железы, печени и почек подопытных животных из групп, получавших симвастатин (SV) + моноглицирризинат аммония (AGA), $M \pm m$

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Поджелудочная железа	Печень	Почки
1	SV + AGA	20 + 108	12	$0,22 \pm 0,01^2$	$4,24 \pm 0,10$	$0,78 \pm 0,03$
2	SV (20 мг)	20	12	$0,35 \pm 0,03^1$	$4,42 \pm 0,12$	$0,76 \pm 0,03$
3	SV	40	12	$0,48 \pm 0,04^1$	$4,49 \pm 0,14$	$0,79 \pm 0,01$
4	AGA	108	12	$0,21 \pm 0,01^2$	$4,40 \pm 0,09$	$0,81 \pm 0,02$
5	Плацебо	-	12	$0,26 \pm 0,01$	$4,44 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,02$

Примечания:

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

² - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 3, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 30

Весовые коэффициенты для поджелудочной железы, печени и почек подопытных животных из групп, получавших аторвастатин (AV) + глицирризиновая кислота (GA), $M \pm m$

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Поджелудочная железа	Печень	Почки
---	--------	----------	--------	----------------------	--------	-------

1	AV + GA	10 + 90	12	$0,21 \pm 0,01^2$	$4,22 \pm 0,10$	$0,79 \pm 0,02$
2	AV	20	12	$0,34 \pm 0,03$	$4,43 \pm 0,12$	$0,75 \pm 0,03$
3	AV	40	12	$0,49 \pm 0,04^1$	$4,48 \pm 0,14$	$0,78 \pm 0,01$
4	GA	90	12	$0,20 \pm 0,01^2$	$4,41 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,01$
5	плацебо	-	12	$0,27 \pm 0,01$	$4,45 \pm 0,09$	$0,81 \pm 0,02$

Примечания:

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

² - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 3, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 31

Весовые коэффициенты для поджелудочной железы, печени и почек подопытных животных из групп, получавших ловастатин (LV) + глицирризинат натрия (SGA), $M \pm m$

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Поджелудочная железа	Печень	Почки
1	LV + SGA	20 + 108	12	$0,23 \pm 0,01^2$	$4,23 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,03$
2	LV	20	12	$0,35 \pm 0,04$	$4,45 \pm 0,11$	$0,74 \pm 0,02$
3	LV	40	12	$0,48 \pm 0,03^1$	$4,46 \pm 0,15$	$0,77 \pm 0,01$
4	SGA	108	12	$0,22 \pm 0,01^2$	$4,42 \pm 0,10$	$0,81 \pm 0,02$
5	плацебо	-	12	$0,29 \pm 0,01$	$4,44 \pm 0,09$	$0,79 \pm 0,01$

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

² - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 3, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 32

Весовые коэффициенты для поджелудочной железы, печени и почек подопытных животных из групп, получавших правастатин (PV) + глицирретовая кислота (GtA), $M \pm m$

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Поджелудочная железа	Печень	Почки
1	PV + GtA	40 + 108	12	$0,20 \pm 0,01^2$	$4,25 \pm 0,09$	$0,77 \pm 0,02$
2	PV	40	12	$0,47 \pm 0,03^1$	$4,47 \pm 0,17$	$0,76 \pm 0,01$
3	GtA	108	12	$0,21 \pm 0,01^2$	$4,43 \pm 0,10$	$0,80 \pm 0,02$
4	Плацебо	-	12	$0,26 \pm 0,01$	$4,47 \pm 0,10$	$0,78 \pm 0,02$

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

² - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 33

Весовые коэффициенты для поджелудочной железы, печени и почек подопытных животных из групп, получавших розувастатин + моноглицеризинат аммония, $M \pm m$

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Поджелудочная железа	Печень	Почки
1	RV + AGA	10 + 108	12	$0,23 \pm 0,01^2$	$4,23 \pm 0,10$	$0,79 \pm 0,03$
2	RV	10	12	$0,35 \pm 0,04$	$4,42 \pm 0,11$	$0,75 \pm 0,03$
3	PV	20	12	$0,49 \pm 0,03^1$	$4,49 \pm 0,15$	$0,78 \pm 0,02$
4	AGA	108	12	$0,22 \pm 0,01^2$	$4,41 \pm 0,08$	$0,81 \pm 0,01$
5	Плацебо	=	12	$0,27 \pm 0,01$	$4,43 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,01$

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 5, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

² - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 3, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Таблица 33а

Весовые коэффициенты для поджелудочной железы, печени и почек подопытных животных из групп, получавших флувастатин (FV) + глицирризиновая кислота (GA), $M \pm m$

№	Группа	Доза, мг	Кол-во	Поджелудочная железа	Печень	Почки
1	FV + GA	80 + 90	12	$0,25 \pm 0,02^2$	$4,24 \pm 0,10$	$0,77 \pm 0,02$
2	FV	80	12	$0,37 \pm 0,03^1$	$4,41 \pm 0,12$	$0,75 \pm 0,03$
3	GA	90	12	$0,23 \pm 0,01^2$	$4,42 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,03$
4	плацебо	-	12	$0,25 \pm 0,01$	$4,44 \pm 0,08$	$0,79 \pm 0,02$

¹ - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 4, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$;

² - статистически значимые различия по сравнению с Группой № 2, проверка по критерию Стьюдента для независимых переменных при $p < 0,05$.

Из результатов, приведенных в Таблицах 29-33а, следует, что в случае применения контрольных лекарственных средств в качестве монотерапии, повышались весовые коэффициенты поджелудочной железы. Такие изменения могут быть вызваны

описанными побочными реакциями статинов, одной из наиболее значительных из которых является обострение воспалительных изменений в поджелудочной железе. Кроме того, следует отметить, что в некоторых случаях монотерапия симвастатином и аторвастатином повышает риск развития сахарного диабета.

Отмечалось, что статины способны оказывать подавляющее воздействие на процессы внутриклеточной сигнальной трансдукции инсулина, что приводит к снижению экспрессии GLUT4 и дерегуляции GLUT1 в жировых тканях (Takaguri и др. *J Pharmacol Sci.*, 2008 г., Том 107, № 1, стр. 80-89). Это способствует уменьшению инсулинзависимого переноса глюкозы в клетки и снижению чувствительности к инсулину, что может вызывать непереносимость глюкозы. Также возможно, что инсулинорезистентность, связанная со статинами, может приводить к подавлению биосинтеза изопrenoида, являющегося промежуточным продуктом образования холестерина. Кроме того, статины могут непосредственно влиять на секрецию инсулина путем влияния на β -клетки поджелудочной железы, подавляя стимулированный глюкозой рост свободного цитоплазматического кальция и L-каналов для этого иона. Свойство статинов усиливать воспалительные и окислительные процессы в панкреатических островках может приводить к развитию диабета у пациентов с нарушенным метаболизмом углеводов или вызывать подверженность этому заболеванию или его факторы риска (Otocka-Kmiecik и др., *Postepy Biochem.*, 2012 г., Том 58, № 2, стр. 195-203).

Применение исследуемых комбинаций согласно настоящему изобретению, в частности, SV + AGA и AV + GA приводило к статистически значимому снижению весовых коэффициентов поджелудочной железы по сравнению с группой, получавшей монотерапию статинами. Применение исследуемой смеси и контрольного лекарственного средства не повлияло на весовые коэффициенты печени и почек.

Выводы

Применение физических смесей статина и производных глицирризина согласно настоящему изобретению влияло на параметры липидного спектра у крыс с моделированной гиперхолестеринемией. Применение физической смеси приводило к снижению уровня CHS, TG и ЛПНП на протяжении курса лечения.

Эффективность комбинаций в отношении липидного спектра превышала эффективность монотерапии статином в таких же дозах и почти вдвое превышала эффективность монотерапии статином в терапевтической дозе.

Гиполипидемический эффект комбинаций статина и производных глицирризина согласно настоящему изобретению, а именно, комбинаций аторвастатин (10 мг) + глицирризиновая кислота, ловастатин (20 мг) + глицирризиновая кислота и розувастатин (10 мг) + моноглицирризинат аммония превышал эффект монотерапии статином в таких же дозах и был сравним с эффектом монотерапии соответствующими статинами в удвоенных дозах, а именно, аторвастатином (20 мг), ловастатином (40 мг) и розувастатином (20 мг). Гиполипидемический эффект комбинаций правастатин (40 мг) + глицирретовая кислота и флувастатин + глицирризиновая кислота превышал эффект монотерапии статином в таких же дозах. Соответственно, эффективность представительной выборки комбинаций статина и производных глицирризина согласно настоящему изобретению в отношении липидного спектра превышала эффективность таких же доз статина в качестве контрольного лекарственного средства и почти вдвое превышала эффективность терапевтической дозы.

Была определена гипохолестеринемическая активность всех производных глицирризина, которая оказалась меньшей, чем в других экспериментальных группах. Тем не менее, эффект статина и производных глицирризина согласно настоящему изобретению производное в каждой из протестированных комбинации значительно превышал эффект каждого отдельного компонента при его применении по отдельности, что является признаком синергетического эффекта протестированных комбинаций.

Соответственно, продемонстрирован благоприятный гипохолестеринемический эффект фармацевтических композиций и потенциальная возможность снижения эффективной дозы с учетом доли статина в композициях.

Соответственно можно сделать вывод о том, что комбинации статинов и производных глицирризина (на примере глицирризината аммония, глицирризиновой кислоты, глицирризината натрия и глицирретовой кислоты) согласно настоящему изобретению обладают синергической гипохолестеринемической активностью.

Так, при введении комбинаций статина и производных глицирризина согласно настоящему изобретению в течение 30 и 60 дней наблюдалось выраженное влияние производного глицирризина на гипохолестеринемический смеси, поскольку за этот период происходило более выраженное снижение уровня CHS, ЛПНП, TG и повышение уровня ЛПВП, чем в группе животных, получавших статин.

Статины не предотвращали токсический эффект диеты в отношении ткани печени подопытных животных. Активность аланин-аминотрансферазы и аспартат-аминотрансферазы была немного меньшей, чем в контрольной группе, но превышала

нормальные значения. Лечение животных комбинацией статинов и глицирризинатов оказывало воздействие на активность трансаминазы, в частности аланин-аминотрансферазы, снижая ее. Сходные эффекты отмечались в других экспериментальных группах, в которых применялись комбинации статина и производных глицирризина согласно настоящему изобретению. Эти эффекты подтверждают гепатопротекторные свойства комбинаций статина и производных глицирризина согласно настоящему изобретению по сравнению применением компонентов по отдельности.

В результате применения комбинаций статина и производных глицирризина согласно настоящему изобретению наблюдалось заметное снижение активности креатинфосфокиназы по сравнению с группой, получавшей терапевтическую дозу контрольного лекарственного средства. Полученные данные позволяют сделать вывод о несомненной роли глицирризинатов в снижении характерной для статинов миотоксичности.

Полученные данные позволяют сделать вывод о несомненной роли глицирризинатов в снижении миотоксичности, которая является одним из известных неблагоприятных эффектов статинов.

Применение исследуемой смеси согласно настоящему изобретению способствовало снижению весовых коэффициентов поджелудочной железы по сравнению с группой, получавшей монотерапию статинами в качестве контрольного лекарственного средства.

Исследуемые комбинации статина и производных глицирризина согласно настоящему изобретению имела выраженный эффект в отношении содержания глюкозы, при этом наблюдалась тенденция снижения содержания глюкозы по сравнению монотерапией статинами.

Полученные данные позволяют заключить, что комбинации статина и производных глицирризина (на примере глицирризината аммония, глицирризиновой кислоты, глицирризината натрия и глицирретовой кислоты) согласно настоящему изобретению обладают синергетическим эффектом, не характерным для каждого из этих компонентов по отдельности.

Так, применение комбинаций статина и производных глицирризина согласно настоящему изобретению сопровождалось менее выраженными проявлениями гиперхолестеринемии и обеспечивало защиту целевых органов при поражении моделированной патологией.

Фармацевтические композиции, содержащие комбинации глицирризинатов со статинами согласно настоящему изобретению, в указанной суточной дозе продемонстрировали гиполипидемический эффект, сравнимый с эффектом монотерапии удвоенной терапевтической дозой статина. Для профиля безопасности было характерно уменьшение отрицательных эффектов, таких как гепатотоксичность и миотоксичность. Сходные эффекты наблюдались у всех протестированных комбинаций статина и глицирризинатов согласно настоящему изобретению.

Пример 2

Хроматографический анализ

Подвергли твердые фармацевтические композиции симвастатина и глицирризината аммония (SV + AGA), аторвастатина и глицирризиновой кислоты (AV + GA) и розувастатина и глицирризината аммония (RV + AGA) хроматографии с целью определить, содержат ли они молекулярный комплекс обоих ингредиентов. Во всех случаях использовались дозы, приведенные в Таблице 1 по Примеру 1.

Были использованы следующие реагенты:

SV + AGA: ацетонитрил для ВЭЖХ и ортофосфорная кислота, уксусная кислота, дигидрофосфат натрия, гидроокись натрия для анализа.

AV + GA: ацетонитрил для ВЭЖХ и ортофосфорная кислота, цитрат аммония, тетрагидрофуран, гидроокись натрия для анализа.

RV + AGA: ацетонитрил для ВЭЖХ и ортофосфорная кислота, трифторуксусная кислота для анализа.

Эти материалы были приобретены у компании Merck (Дармштадт, Германия). Для получения воды использовали систему очистки воды компании Milli.Q Plus компании Millipore (Бедфорд, штат Массачусетс, США).

Осуществили хроматографию в следующих условиях и на следующем оборудовании.

Использовали УФ-детектор. Для контроля и обработки его выходного сигнала использовали программу Empower.

Далее в Таблице 34 приведены условия колоночной хроматографии.

Условие	SV + AGA	AV + GA	RV + GA
Хроматографическая колонка	C18, 5 мкм, 250 мм, Ø 4,6 mm	C18, 5 мкм, 250 мм, Ø 4,6 мм	C18, 5 мкм, 250 мм, Ø 3,2 мм
Метод разделения	Изократный	Изократный	Градиентный

Растворитель	Растворитель, содержащий смесь 0,025 М буферного дигидрофосфата натрия и ацетонитрила в соотношении 35 : 65 (по объему)	Растворитель, содержащий смесь 0,05 М буферного цитрата аммония, тетрагидрофурана и ацетонитрила в соотношении 27 : 20 : 53 (по объему)	Растворитель, содержащий смесь 1,0% трифторуксусной кислоты в воде и ацетонитрила 63 : 37 (по объему) и растворитель В, содержащий смесь 1,0% трифторуксусной кислоты в воде и ацетонитрила в соотношении 10 : 90 (по объему), соответственно.
Расход подвижной фазы	1,5 мл/мин	15 мл/мин	0,75 мл/мин
Температура в колонке	45°C	25°C	40°C
Длина волны детектирования	238 нм	244 нм	242 нм
Вводимый объем	10,0 мкл	20,0 мкл	10,0 мкл

Полученные результаты приведены далее в Таблице 35. Во всех случаях не было обнаружено присутствие молекулярного комплекса статина и производного глицирризината.

Таблица 35

Результаты исследования химической стойкости

Композиция	Суточная терапевтическая доза (мг)	Примесь	Допустимый предел, не более, %	Начало отсчета	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
				Смесь	Смесь	Смесь	Смесь
				Результат тестирования не более, %	Результат тестирования не более, %	Результат тестирования не более, %	Результат тестирования не более, %
симвастатин (SV) глицирризинат аммония (AGA)	20, 108	Симвастатин оксикислоты	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
		Любая другая сопутствующая примесь	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

		Любая другая примесь	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
		Суммарная примесь	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
аторвастатин (AV), глицирризиновая кислота (GA)	10, 90	Примесь ATN1	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
		Примесь ATN2	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
		Примесь ATN14	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
		Примесь ATN4,5	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
		Примесь ATN12	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
		Примесь ATN13	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
		Примесь ATN15	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
		Примесь ATN16	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
		Примесь ATL1	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
		Неизвестная примесь	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
		Суммарная примесь	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
розувастатин (RV), глицирризинат аммония (AGA)	10, 108	5-кетокислота	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
		Розувастатин-лактон	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
		Антиизомер розувастатина	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
		Любая другая не обнаруженная примесь	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
		Суммарная примесь	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00

Пример 3

Дополнительное доклиническое исследование

Данное исследование имело целью обнаружение специфической фармакологической активности соединений в отношении гиперхолестеринемии и атеросклероза, моделированных с использованием коэффициентов атерогенности, выявление типа зависимости доза-эффект и определение оптимальной терапевтической дозы для экстраполяции на кроликов в качестве клинической модели. Описанная в модели с использованием кроликов в качестве подопытных животных является наилучшей воспроизводимой стандартной моделью для подтверждения гипохолестеринемического эффекта.

Материалы и методы

Животные

В качестве подопытных животных использовали самцов кроликов калифорнийской породы. Вес животных в начале исследования составлял от 2,5 до 3 кг; возраст – 8 недель. До начала исследования в течение 27 и 37 дней содержали лабораторных животных в отдельных клетках в целях адаптации. В течение этого времени ежедневно визуально контролировали клиническое состояние животных. Критериями включения животных в эксперимент являлись состояние здоровья и масса тела.

Распределение животных по группам было осуществлено случайно. Животные были отобраны для включения в экспериментальные группы с использованием генератора случайных чисел в статистической программе Statistica 6.0. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (National Academy Press, Вашингтон, округ Колумбия, 1996 г.) и Правилами организации, оснащения и материально-технического обеспечения экспериментальных биологических клиник (вивариев), утвержденными министерством здравоохранения СССР 6 июля 1973 г.

Способ введения и выбор доз

Во время исследования использовали внутрижелудочное введение, а для введения людям в клинической практике планируется верхний путь.

На основании результатов Примера 1 с целью определения эффективной и безопасной дозы глицирризинатов в фиксированных комбинациях в качестве доз моноглицирризината аммония были выбраны 50 мг, 100 мг и 200 мг. Это количество соответствует весу глицирризиновой кислоты без учета противоионов аммония. Выбор доз розувастатина и аторвастатина основан на средней суточной дозе согласно рекомендациям по медицинскому применению.

Протестированная в этом примере доза комбинаций статина и производных глицирризина согласно настоящему изобретению приведена далее в Таблице 36. Аторвастатин и розувастатин вводились в виде кальциевых солей. Количества статина и глицирризината указаны по весу эквивалента свободных кислот без учета противоионов.

Таблица 36

Композиция	Суточная терапевтическая доза (мг)
аторвастатин (AV)	20
глицирризинат аммония (AGA)	50

аторвастатин (AV)	20
глицирризинат аммония (AGA)	100
аторвастатин (AV)	20
глицирризинат аммония (AGA)	200
розувастатин (RV)	20
глицирризинат аммония (AGA)	50
розувастатин (RV)	20
глицирризинат аммония (AGA)	100
розувастатин (RV)	20
глицирризинат аммония (AGA)	200

Эти комбинации были получены в виде физических смесей твердых ингредиентов в 0,5% (по весу к объему) растворе метилцеллюлозы в воде без других наполнителей.

Методика

План исследования

С целью определения механизма действия исследуемых лекарственных средств и их влияния на различные стадии атеросклероза использовали две схемы введения лекарственных средств. Разделили каждую группу на подгруппу А, получавшую лекарственные средства с 31-й по 90-й день, и подгруппу В, получавшую лекарственные средства с 61-й до 120-й день. Эффективность лекарственных средств за период лечения с 31-й по 90-й день продемонстрировала их гипогликемическую активность, оцененную помимо предотвращения или замедления изменений липидного обмена на всех стадиях развития атерокальциноза и атероматоза. Эффективность лекарственных средств за период лечения 61-й по 120-й день продемонстрировала их способность вызывать обратное развитие атеросклеротических бляшек (противоатеросклеротическую эффективность). Характеристики экспериментальных групп представлены в Таблице 37.

Таблица 37

Характеристики экспериментальных групп животных

Номер группы	Номер подгруппы	Число животных	Доза действующего вещества (мг)	Описание группы	Дни лечения	День эвтаназии
1		6 ♂	0	Интактная (без аномалий, без лечения)	-	121-й день исследования

2		6 ♂	0	Контрольная – с патологией, без лечения	-	91-й день исследования
3	2 В	6 ♂	0	Контрольная – с патологией, без лечения	-	61-й день исследования (контроль бляшкообразования)
4	2 В1	6 ♂	0	Контрольная – с патологией, без лечения	-	91-й или 121-й день исследования, соответственно
5	3 А	6 ♂	20 + 200	Экспериментальная – с патологией + лечение исследуемым объектом (розувастатин АГА)	31-90	
6	3 В	6 ♂			61-120	
7	4 А	6 ♂	20 + 100		31-90	
8	4 В	6 ♂			61-120	
9	5 А	6 ♂	20 + 50		31-90	
10	5 В	6 ♂		61-120		
11	6 А	6 ♂	20	Животные с патологией + лечение розувастатином	31-90	
12	6 В1	6 ♂	20		61-120	
13	6А2	6 ♂	40		31-90	
14	7 А	6 ♂	20 + 200	Экспериментальная – с патологией + лечение исследуемым объектом (аторвастатин АГА)	31-90	
15	7 В	6 ♂			61-120	
16	8 А	6 ♂	20 + 100		31-90	
17	8 В	6 ♂			61-120	
18	9 А	6 ♂	20 + 50		31-90	
19	9 В	6 ♂			61-120	
20	10А	6 ♂	20	Животные с патологией + лечение аторвастатином	31-90	
21	10 В1	6 ♂	20		61-120	
22	0 А2	6 ♂	40		31-90	
23	11 А	6 ♂	100	Животные с патологией + лечение АГА	31-90	
24	11 В	6 ♂	100		61-120	

План исследования

В Таблицах 38 и 39 приведен план исследования для Групп А и В.

Таблица 38

План исследования для подгруппы А

Оценка	День исследования							
						75		91
Введение холестерина	Ежедневно с 1-го по 90-й день							
витамина D3 и адреналина	-	-			-	-	-	
Введение лекарственных средств	-	-	Ежедневно с 31-го по 90-й день					-
Оценка общего состояния	Ежедневно							
Взвешивание	Еженедельно							
Липидный профиль								-
Параметры системы свертывания					*			-
Токсикологические данные					*		*	-
Эвтаназия (макроскопия аорты, сердца, морфометрия аорты, гистология аорты и печени)								
Весовые коэффициенты (печень, поджелудочная железа)								*

Таблица 39

План исследования для подгруппы В

	День исследования									
			30							
Введение холестерина	Ежедневно с 1-го по 120-й день						-	-	-	
витамина D3 и адреналина			Ежедневно с 31-го по 60-й день							
Введение лекарственных средств					Ежедневно с 61-го по 120-й день					
Оценка общего состояния	Ежедневно									
Взвешивание	Еженедельно									
Липидный профиль										-
Параметры системы свертывания					*					-
Токсикологические данные										-
Эвтаназия (макроскопия аорты, сердца, морфометрия аорты, гистология аорты и печени)										

Весовые коэффициенты (печень, поджелудочная железа)										
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Возбуждение гиперхолестеринемии и атеросклероза

Предложенная модель гиперхолестеринемии и атеросклероза включает влияние всех основных патогенных факторов атеросклероза.

1. Ежедневно один раз через 4 часа после введения лекарственного средства вводили холестерин в масляном растворе из расчета 0,3 г/кг массы тела животного. Растворяли холестерин в горячем подсолнечном масле и вводили животным в желудок через нетравматический зонд. Введение холестерина происходило с 1-го по 90-й день в подгруппе А и с 1-го по 120-й день в подгруппе В.

2. Через 30 дней после начала введения холестерина дополнили диету животных витамином D3 (холекальциферолом) в дозе 0,256 мл/кг, чтобы усилить аортальный липидоз. Холекальциферол вводили внутривентриально через зонд с 31-го по 60-й день (схемы А и В).

3. Чтобы сократить время возбуждения атеросклеротических поражений аорты и атеросклероза, каждые пять дней внутривенно вводили животным адреналин в дозе 0,04 мг/кг с 31-го по 60-й день (схемы А и В).

Измеряли массу тела животных согласно стандартным процедурам до начала исследований, затем еженедельно (чтобы рассчитать объем введения тестируемого соединения и контрольного лекарственного средства) и непосредственно перед эвтаназией (на 60-й и 120-й день), чтобы рассчитать прирост массы.

Введение объектов тестирования и получение образцов

Ежедневно в одно и то же время осуществляли введение внутривентриально согласно стандартным процедурам с использованием нетравматического зонда в соответствии с двумя схемами лечения.

Биохимические анализы крови

Параметры оценки эффективности лекарственных средств :

биохимические параметры и активность сывороточных ферментов (липидный спектр; система свертывания).

Параметры оценки токсичности лекарственных средств:

биохимические параметры и активность сывороточных ферментов (AST, ALT, СРК, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, глюкоза, ионы калия, натрия).

У подопытных кроликов взяли образцы крови *in vivo* из краевой ушной вены. Осуществили подготовку крови к исследованию согласно стандартным процедурам подготовки крови к биохимическим исследованиям и исследованиям коагулирующей способности. Для отбора проб венозной крови использовали стерильные пластмассовые пробирки, содержащие антикоагулянт гепарин. Центрифугировали пробирки со скоростью 1000-3000 об./мин в течение 10-15 минут. Использовали образцы плазмы без гемолиза.

Оценили параметры липидного профиля в биохимическом анализаторе открытого типа Random Access A-25 (Испания) с использованием реагентов компании BioSystems (Испания) согласно стандартным процедурам их применения.

Использовали следующие стандартные кинетические способы спектрофотометрии, описанные в рекомендациях (указанные в Примере 1).

Определение общего содержания холестерина (ТС)

Определили общее содержание холестерина в исследуемом материале методом фотометрии на волне длиной 490-520 нм, как описано у Allain C.C., и др., *Clin Chem.*, 1974 г., 20, стр. 470-475 и Meiatini F и др., *Clin Chem.*, 1978 г., 24, стр. 2161-2165.

Определение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП)

Определили содержание холестерина ЛПВП методом спектрофотометрии на волне длиной 600 нм, как описано у Warnick GR и др., *Clin Chem.*, 2001 г.; 47: 1579-96. Затем рассчитали содержание холестерина ЛПНП, как описано у J. Marshall, *Clinical chemistry/перевод с английского*, Москва-Санкт-Петербург, издательство "Publisher Bean"-"Nevsky Dialect", 1999 г., стр. 368.

Определение содержания триглицеридов (TG)

Определили содержание триглицеридов методом спектрофотометрии на волне длиной 365 или 405 нм, как описано у Bucolo G. и др., *Clin Chem.*, 1973 г., Том 19, стр. 476-482 и Fossati P., Prencipe L., *Clin Chem.*, 1982 г., том 28, стр. 2077-2080.

Анализ профиля системы свертывания крови

Оценили параметры системы свертывания крови в коагулометре APG2-02P (Россия) согласно стандартным процедурам (Biggs R, Thromb Diath Haem Supl 17 : 303, 1965 г.; Proctor R & Rapaport S : J Clin Path 36 : 212, 1961 г.; Hardisty RM & Ingram GIC: Bleeding disorders investigation and management. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965 г.)

В большинстве клинических случаев развитие атеросклероза сопровождается атеротромбозом, который является основной причиной смертности вследствие ишемии миокарда и головного мозга. В случае моделировании гиперхолестеринемии и атеросклероза за счет влияния коэффициентов атерогенности, а также в клинических условиях можно наблюдать выраженные изменения параметров свертывания крови у кроликов, способствующие образованию тромбов и отслойке бляшек. Экспериментальная оценка параметров системы свертывания крови позволяет определять возможное влияние лекарственных средств на динамику атеротромбоза.

Животные были подвергнуты эвтаназии на 61-й, 91-й и 121-й дни исследования.

Морфометрия аорты

В течение 30 минут окрасили срез аорты масляным красным красителем (красным маслом О), затем промыли 70% спиртом с целью просветления окрашенного среза. Через 15 минут промыли его водой и сфотографировали. Рассчитали площадь "красной области" (фиг. 1) путем измерения внутренней поверхности пятен с помощью морфометрической компьютерной системы VideoTest Size 5.0 (Россия). Определили площадь бляшек в процентах от общей площади поверхности исследуемого участка аорты.

Гистологическое исследование

Подвергли гистологическому исследованию ткани печени, аорты, левого сердечного клапана и поджелудочной железы. Зафиксировали часть аорты, левого сердечного клапана и фрагментов печени в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 1 суток и поместили в парафин. Окрасили срезы аорты гематоксилином и толуидином синим и исследовали методом световой микроскопии. Кроме того, в целях гистохимических исследований и идентификации липиды получили из зафиксированных биопсий аорты срезы толщиной 7-10 мкм, окрасили их Суданом-3 на нейтральных маслах и масляным красным красителем (красным маслом О). Окрасили срезы печени толщиной 5-7 мкм гематоксилином и эозином исследовали методом световой микроскопии.

Определение весовых соотношений органов

Определили весовые соотношения для печени способом, описанным в Примере 1

Анализ данных

Осуществили анализ данных способами, описанными в Примере 1.

Результаты исследования специфической фармакологической активности комбинаций

Биометрия

Динамика массы тела подопытных животных

В Таблицах 40 и 41 приведены данные динамики массы тела подопытных животных на начала исследования, на фоне болезни без лечения и во время лечения.

Таблица 40

Динамика массы тела с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего вещества (мг)	Описание группы		Масса тела, г, М ± SEM		
					День 0 (до исследования)	День 28 (на фоне патологии без лечения)	День 90 (на фоне патологии с лечением)
2	2A	0	Контрольная	6	2748 ± 100	3184 ± 92	3877 ± 41
5	3A	20 + 200	Лечебная –	6	2763 ± 97	3315 ± 99	3971 ± 54
7	4A	20 + 100	розувастатин + AGA	6	2950 ± 198	3678 ± 131	4139 ± 36
9	5A	20 + 50	(настоящее изобретение)	6	2951 ± 123	3396 ± 102	4035 ± 36
11	6A	20	Сравнительная	6	2874 ± 165	3350 ± 157	4340 ± 53
13	6A2	40	лечение розувастатином	6	2787 ± 141	3428 ± 146	4348 ± 66
14	7A	20 + 200	Лечебная –	6	3010 ± 183	3447 ± 131	4022 ± 75
16	8A	20 + 100	аторвастатин + AGA	6	2832 ± 116	3228 ± 112	3979 ± 95
18	9A	20 + 50	(настоящее изобретение)	6	2887 ± 86	3211 ± 68	3937 ± 85
			Сравнительная	6	3017 ± 132	3334 ± 160	4111 ± 148
			лечение аторвастатином	6	2913 ± 157	3416 ± 128	4266 ± 101
			Сравнительная лечение AGA	6	2936 ± 150	3369 ± 168	3955 ± 119

Дисперсионный анализ с повторяющимися измерениями до начала лечения (на 0-й день и 28-й день исследования) показал, что комбинированное влияние фактора времени и группы характеризуется значениями $F_{11;60} = 2,07$, $p = 0,04$. Тем не менее, на 0-й день и 28-й день между экспериментальными группами отсутствовало статистически значимое различие (согласно критерию Ньюмена-Кейлса). Так, до начала лечения прирост массы тела был одинаковым во всех лечебных группах.

Дисперсионный анализ с повторяющимися измерениями на 28-й день и 90-й день и исследования показал, что комбинированное влияние фактора времени и применения лекарственных средств характеризуется значениями $F_{11, 60} = 3,23$, $p = 0,002$. В этом случае между лечебными группами также отсутствовало статистически значимое различие во время лечения (на 90-й день исследования) согласно критерию Ньюмена-Кейлса.

Так, применение исследуемых лекарственных средств не оказало влияния на динамику массы тела животных при лечении согласно Схеме А.

Таблица 41

Динамика массы тела с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего вещества (мг)	Описание группы	№	Масса тела, г, $M \pm SEM$		
					День 0 (до исследования)	День 56 (на фоне патологии без лечения)	День 120 (на фоне патологии с лечением)
1	1	0	Интактная	6	2744 ± 76	3272 ± 140	4066 ± 47
3	2В	0	Контрольная	6	2641 ± 71	3432 ± 122	—*
4	2 В 1	0	Контрольная	6	2684 ± 72	3481 ± 64	4726 ± 120^1
6	3 В	20 + 200	Лечебная – розувастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	2680 ± 162	3444 ± 109	4049 ± 62^2
8	4 В	20 + 100		6	2734 ± 66	3501 ± 84	4288 ± 145
10	5 В	20 + 50		6	2620 ± 73	3600 ± 87	4603 ± 80^1
12	6 В	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	2665 ± 85	3479 ± 106	4699 ± 131^1
15	7 В	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	2674 ± 76	3513 ± 95	4273 ± 59
17	8 В	20 + 100		6	2773 ± 126	3539 ± 118	4225 ± 97^2
19	9 В	20 + 50		6	2627 ± 85	3514 ± 140	4594 ± 116^1
21	10 В	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	2804 ± 170	3564 ± 100	4664 ± 126^1
24	11 В	100	Сравнительная – лечение АГА	6	2809 ± 145	3569 ± 164	4150 ± 144^2

Примечания:

¹ - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса);

² - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса);

* - животные из контрольной группы 2В были подвергнуты эвтаназии на 61-й день исследования с целью контроля развития бляшек.

Дисперсионный анализ с повторяющимися измерениями до лечения (на 0-й и 60-й день исследования) показал, что комбинированное влияние фактора времени и группы характеризуется значениями $F_{11, 60} = 1,00$; $p = 0,45$. Между группами отсутствовали различия на 0-й день и 60-й день исследования согласно критерию Ньюмена-Кейлса. Тем не менее, значения массы тела на 60-й день всех группах превышали значения на 0-й день, что является признаком равномерного роста массы тела во всех группах.

Дисперсионный анализ с повторяющимися измерениями на 60-й день и 120-й день исследования показал, что комбинированное влияние фактора времени и применения лекарственных средств характеризуется значениями $F_{10, 55} = 3,39$, $p = 0,002$.

В результате анализа различий между группами согласно критерию Ньюмена-Кейлса было обнаружено, что на 120-й день масса тела в контрольной группе была значительно выше, чем в интактной группе, что является признаком развития исследуемой патологии. При этом масса тела у животных, получавших розувастатин и аторвастатин в качестве монотерапии и комбинации с наименьшей дозой АГА (розувастатин + АГА 20 мг + 50 мг и аторвастатин + АГА 20 мг + 50 мг), также значительно отличались от массы тела в интактной группе.

Масса тела животных была значительно ниже, чем у контрольных животных, получавших комбинацию розувастатин + АГА в дозе 20 мг + 200 мг, комбинацию аторвастатин + АГА в дозе 20 + 100 мг и монотерапию АГА в дозе 100 мг.

Данные патоморфологических исследований

В Таблице 42 приведены весовые коэффициенты печени и поджелудочной железы у животных при лечении согласно Схеме А.

Таблица 42

Весовые коэффициенты органов с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего вещества (мг)	Описание группы	№	Весовые соотношения, $M \pm SEM$	
					Печень	Поджелудочная железа

2	2A	0	Контрольная	6	$3,5 \pm 0,2$	$0,07 \pm 0,005$
5	3A	20 + 200	Лечение розувастатином +	6	$3,2 \pm 0,1$	$0,06 \pm 0,003$
7	4A	20 + 100	AGA (настоящее изобретение)	6	$3,1 \pm 0,2$	$0,06 \pm 0,004$
9	5A	20 + 50		6	$3,4 \pm 0,3$	$0,07 \pm 0,005$
11	6A	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	$3,8 \pm 0,2$	$0,07 \pm 0,006$
13	6A2	40		6	$4,0 \pm 0,1$	$0,09 \pm 0,004^*$
14	7A	20 + 200	Лечение аторвастатином +	6	$3,0 \pm 0,3$	$0,05 \pm 0,004$
16	8A	20 + 100	AGA (настоящее изобретение)	6	$3,1 \pm 0,2$	$0,06 \pm 0,004$
18	9A	20 + 50		6	$3,6 \pm 0,3$	$0,07 \pm 0,005$
20	10A	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	$3,7 \pm 0,2$	$0,07 \pm 0,005$
22	10A2	40		6	$3,8 \pm 0,3$	$0,08 \pm 0,04$
23	11A	100	Сравнительная – лечение AGA	6	$3,3 \pm 0,1$	$0,05 \pm 0,003^*$

Примечания:

-* - $P < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Дисперсионный анализ показал, что влияние фактора применения лекарственных средств на весовые соотношения печени характеризуется значениями $F_{11, 60} = 2,16$, $p = 0,03$. Между двумя группами отсутствовали различия в весовых коэффициентах печени согласно критерию Ньюмена-Кейлса.

Тем не менее, следует отметить, что могла наблюдаться тенденция роста весовых коэффициентов относительно нормальных значений в контрольных группах, а также тенденция роста весовых коэффициентов печени в случае монотерапии розувастатином и аторвастатином. В условиях применения комбинаций статинов и AGA согласно настоящему изобретению весовые коэффициенты печени были ниже, чем в контрольной группе и значительно ниже, чем в группах, получавших аторвастатин и розувастатин, что может являться косвенным признаком возможного гепатопротекторного эффекта комбинаций согласно настоящему изобретению. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистической значимости, весовые коэффициенты печени в группе, получавшей монотерапию AGA, были меньшими, чем в контрольной группе.

Дисперсионный анализ весовых коэффициентов поджелудочной железы показал влияние на этот параметр фактора введения лекарственных средств, который характеризовался значениями $F_{11, 60} = 6,74$, $p < 0,00001$. В группе, получавшей

монотерапию розувастатином в дозе 40 мг, наблюдался выраженный статистически значимый рост весовых коэффициентов поджелудочной железы относительно контрольной группы согласно критерию Ньюмена-Кейлса. В группе, получавшей монотерапию АГА в дозе 100 мг, наблюдалось статистически значимое снижение весовых коэффициентов поджелудочной железы относительно контрольной группы. Наблюдавшиеся тенденции согласуются с данными исследований, описанных в Примере 1.

В Таблице 43 приведены весовые соотношения печени и поджелудочной железы у животных при лечении с применением Схемы В.

Таблица 43

Весовые коэффициенты органов с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего вещества (мг)	Описание группы	№	Весовые соотношения, $M \pm SEM$	
					Печень	Поджелудочная железа
1	1	0	Интактная	6	$2,8 \pm 0,2$	$0,05 \pm 0,005$
3	2 В	0	Контрольная*	6	$3,4 \pm 0,3$	$0,06 \pm 0,003$
4	2 В 1	0	Контрольная	6	$3,8 \pm 0,2$	$0,07 \pm 0,005^1$
6	3 В	20 + 200	Лечебная – розувастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	$3,3 \pm 0,3$	$0,06 \pm 0,004$
8	4 В	20 + 100		6	$3,6 \pm 0,2$	$0,07 \pm 0,002^1$
10	5 В	20 + 50		6	$3,8 \pm 0,3$	$0,07 \pm 0,004^1$
12	6 В	20	Сравнительная лечение розувастатином	6	$3,8 \pm 0,2$	$0,09 \pm 0,004^{12}$
15	7 В	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	$2,9 \pm 0,1$	$0,05 \pm 0,002^2$
17	8 В	20 + 100		6	$3,0 \pm 0,3$	$0,06 \pm 0,004$
19	9 В	20 + 50		6	$3,5 \pm 0,2$	$0,07 \pm 0,002^1$
21	10 В	20	Сравнительная лечение аторвастатином	6	$3,8 \pm 0,1$	$0,08 \pm 0,006^1$
24	11 В	100	Сравнительная лечение АГА	6	$3,0 \pm 0,2$	$0,06 \pm 0,004$

Примечания:

¹ - $p < 0,05$ – достоверное отклонение интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса);

² - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы 2В1 (критерий Ньюмена-Кейлса);

* - животные из контрольной группы 2В были подвергнуты эвтаназии на 61-й день исследования с целью контроля развития бляшек.

Дисперсионный анализ показал, что влияние фактора введения лекарственных средств на весовые коэффициенты печени характеризовалось значениями $F_{11, 60} = 2,87$, $p = 0,004$. Между группами отсутствовали различия в весовых коэффициентах печени согласно критерию Ньюмена-Кейлса. Тем не менее, следует отметить, что могла наблюдаться тенденция роста весовых коэффициентов в контрольной группе относительно нормальных значений в контрольных группах, а также тенденция роста весовых коэффициентов печени в случае монотерапии розувастатином и аторвастатином и комбинаций с АГА согласно настоящему изобретению в дозе 50 мг.

Дисперсионный анализ весовых коэффициентов поджелудочной железы показал влияние на параметры фактора введения лекарственных средств, который характеризовался значениями $F_{11, 60} = 8,62$, $p < 0,00001$. Весовые коэффициенты поджелудочной железы у контрольных животных согласно критерию Ньюмена-Кейлса статистически значимо превышали коэффициенты в интактной группе. В группе, получавшей монотерапию розувастатином в дозе 40 мг, наблюдался выраженный статистически значимый рост весовых коэффициентов поджелудочной железы относительно контрольной группы согласно критерию Ньюмена-Кейлса. В группе, получавшей монотерапию АГА в дозе 100 мг, наблюдалось статистически значимое снижение весовых коэффициентов поджелудочной железы относительно контрольной группы.

Наблюдавшиеся тенденции согласуются с данными исследований, описанных в Примере 1.

Наиболее эффективной в отношении весовых коэффициентов поджелудочной железы оказалась комбинация аторвастатин + АГА согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг. В группе, получавшей эту комбинацию, значения весовых коэффициентов поджелудочной железы были идентичны соответствующим значениям в интактной группе.

Результаты изменений липидного профиля

Схема А

С 31-го по 90-й день исследования проводили лечение по Схеме А в условиях моделированной патологии, которое продемонстрировало гипохолестеринемический эффект, выразившийся в предотвращении или замедлении всех стадий развития атероматоза и атерокальциноза помимо изменений липидного обмена.

Результаты статистической обработки липидного спектра до диеты для применения Схемы А (ANOVA, значение критерия F, значение p) соответствовали нормальному распределению. Все значения липидного профиля находились в физиологических пределах. Отсутствовало различие между средними значениями всех параметров, что позволило начать исследование.

У животных наблюдалось повышение уровня холестерина, ЛПНП и триглицеридов по сравнению с данными до начала диеты. Значения коэффициента атерогенности в условиях длившейся 30 дней патологии выросли по сравнению с соответствующими значениями на 0-й день.

В Таблице 44 приведены данные липидного профиля на 30-й день у животных при лечении с применением Схемы А.

Таблица 44

Липидный профиль на 30-й день (до лечения) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза (мг)	Описание группы	№	Липидный профиль, М ± SEM				
					Общее содержание холестерина ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	TG ммоль/л	Коэффициент атерогенности
2	2А	0	Контрольная	6	6,78 ± 0,23	0,44 ± 0,04	6,06 ± 0,23	0,62 ± 0,05	15,16 ± 1,72
5	3А	20 + 200	Лечебная –	6	6,85 ± 0,21	0,47 ± 0,03	6,10 ± 0,20	0,61 ± 0,04	13,76 ± 0,84
7	4А	20 + 100	розувастатин +	6	6,72 ± 0,11	0,45 ± 0,04	5,97 ± 0,11	0,65 ± 0,05	14,68 ± 1,59
9	5А	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	6,84 ± 0,23	0,46 ± 0,04	6,10 ± 0,25	0,62 ± 0,05	14,50 ± 1,51
11	6А	20	Сравнительная –	6	6,59 ± 0,44	0,44 ± 0,04	5,86 ± 0,45	0,64 ± 0,06	14,50 ± 1,51
13	6А2	40	лечение розувастатином	6	6,88 ± 0,22	0,45 ± 0,04	6,13 ± 0,23	0,65 ± 0,05	15,02 ± 1,60
14	7А	20 + 200	Лечебная	6	6,76 ± 0,29	0,47 ± 0,05	6,00 ± 0,28	0,63 ± 0,05	14,38 ± 1,93
16	8А	20 + 100	розувастатин +	6	6,84 ± 0,32	0,46 ± 0,04	6,10 ± 0,33	0,62 ± 0,05	14,69 ± 2,05
18	9А	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	6,75 ± 0,34	0,45 ± 0,05	6,01 ± 0,35	0,64 ± 0,05	15,43 ± 2,77
20	10А	20	Сравнительная –	6	6,49 ± 0,51	0,44 ± 0,04	5,77 ± 0,53	0,62 ± 0,04	14,67 ± 2,25
22	10А2	40	лечение аторвастатином	6	6,84 ± 0,32	0,42 ± 0,03	6,12 ± 0,29	0,65 ± 0,05	15,50 ± 0,78
23	11А	100	Сравнительная – лечение AGA	6	6,45 ± 0,21	0,43 ± 0,04	5,73 ± 0,22	0,64 ± 0,04	14,79 ± 1,67

Результаты обработки статистических данных биохимических параметров крови кроликов при лечении по Схеме А в условиях длившейся 30 дней патологии (ANOVA,

значение критерия F, значение p) соответствовали нормальному распределению. По данным дисперсионного анализа и оценке согласно критерию Ньюмена-Кейлса между группами отсутствовало различие в средних значениях всех параметров.

Параметры липидного профиля во время лечения

Схема А

В Таблице 45 приведены результаты липидного профиля во время применения Схемы А.

Таблица 45

Липидный спектр в условиях 15 дней (на 45-й день исследования) применения Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза (мг)	Описание группы	№	Липидный профиль, М ± SEM				
					Холестерин ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	TG ммоль/л	Коэффициент атерогенности
2	2A	0	Контрольная	6	8,39 ± 0,81	0,41 ± 0,04	7,61 ± 0,78	0,81 ± 0,07	20,17 ± 2,61
5	3A	20 + 200	Лечебная –	6	6,98 ± 0,32	0,53 ± 0,04	6,00 ± 0,34	0,73 ± 0,02	12,64 ± 1,51
7	4A	20 + 100	розувастатин +	6	7,00 ± 0,56	0,49 ± 0,05	6,16 ± 0,55	0,75 ± 0,03	13,97 ± 1,68
9	5A	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	7,19 ± 0,54	0,45 ± 0,04	6,40 ± 0,57	0,74 ± 0,05	16,09 ± 2,73
11	6A	20	Сравнительная –	6	7,25 ± 0,62	0,44 ± 0,03	6,47 ± 0,59	0,75 ± 0,04	15,49 ± 1,06
13	6A2	40	лечение розувастатином	6	6,49 ± 0,23	0,49 ± 0,04	5,67 ± 0,26	0,72 ± 0,01	12,97 ± 1,70
14	7A	20 + 200	Лечебная –	6	6,85 ± 0,04	0,55 ± 0,02	5,98 ± 0,06	0,71 ± 0,07	11,50 ± 0,48*
16	8A	20 + 100	аторвастатин +	6	6,90 ± 0,05	0,51 ± 0,04	6,15 ± 0,06	0,71 ± 0,05	13,13 ± 1,00
18	9A	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	7,06 ± 0,06	0,49 ± 0,02	6,24 ± 0,07	0,72 ± 0,04	13,56 ± 0,55
20	10A	20	Сравнительная –	6	7,10 ± 0,70	0,47 ± 0,03	6,30 ± 0,73	0,73 ± 0,05	14,63 ± 2,28
22	10A2	40	лечение аторвастатином	6	6,35 ± 0,52	0,51 ± 0,04	5,52 ± 0,55	0,71 ± 0,04	12,07 ± 1,82
23	11A	100	Сравнительная – лечение AGA	6	8,08 ± 0,52	0,45 ± 0,03	7,28 ± 0,53	0,78 ± 0,06	17,48 ± 1,91

Примечание: *-p < 0,05 – достоверное отклонение от контрольной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса).

Как показано в Таблице 45, уровни холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов в группах, получавших исследуемые комбинации лекарственных средств и сравнительных лекарственных средств, были значительно ниже, чем в контрольной группе. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между

группами в параметрах холестерина, ЛПНП, ЛПВП и TG за 15 дней применения Схемы А, было выявлено статистически значимое снижение коэффициента атерогенности в группе, получавшей комбинацию аторвастатина и АГА в дозе 20 мг + 200 мг согласно настоящему изобретению (снижение приблизительно на 40% по сравнению с контрольной группой).

Следует отметить, что введение исследуемой комбинации аторвастатин + АГА в дозе 20 мг + 200 мг согласно настоящему изобретению оказалось наиболее эффективным в отношении всех параметров липидов с точки зрения системы оценки. Эффективность этой комбинации в отношении нормализации параметров липидного профиля подтверждена тенденцией превышения эффективности монотерапии аторвастатином в эквивалентной дозе, равной 20 мг, равна эффективности монотерапии аторвастатином в удвоенной дозе (40 мг). На 15-й день применения Схемы А эффективность комбинации аторвастатин + АГА полностью превышала эффективность соответствующей комбинации розувастатин + АГА.

Первичные данные соответствовали нормальному распределению. По результатам дисперсионного анализа и оценки согласно критерию Ньюмена-Кейлса выявлено статистически значимое различие коэффициента атерогенности в группе, получавшей аторвастатин + АГА в дозе 20 мг + 200 мг согласно настоящему изобретению.

В Таблице 46 приведены результаты анализа липидного профиля через 30 дней лечения.

Таблица 46

Липидный спектр в условиях 30 дней (на 60-й день исследования) применения Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза (мг)	Описание группы	№	Липидный профиль, М ± SEM				
					Холестерин ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	TG ммоль/л	Коэффициент атерогенности
2	2А	0	Контрольная	6	11,45 ± 0,89	0,53 ± 0,05	10,42 ± 0,92	1,11 ± 0,07	21,94 ± 3,48
5	3А	20 + 200	Лечебная –	6	7,64 ± 0,32*	0,70 ± 0,05	6,24 ± 0,29*	0,89 ± 0,05	10,13 ± 0,71*
7	4А	20 + 100	розувастатин +	6	7,90 ± 0,67*	0,69 ± 0,03	6,50 ± 0,66*	0,89 ± 0,01	10,63 ± 1,11*
9	5А	20 + 50	АГА (настоящее изобретение)	6	8,06 ± 0,52*	0,67 ± 0,05	6,98 ± 0,51*	0,90 ± 0,07	11,32 ± 1,17*
11	6А	20	Сравнительная –	6	8,14 ± 0,75*	0,63 ± 0,04	7,10 ± 0,76*	0,91 ± 0,08	12,36 ± 1,83*
13	6А2	40	лечение розувастатином	6	7,21 ± 0,62*	0,72 ± 0,03	6,09 ± 0,64*	0,89 ± 0,07	9,16 ± 0,98*

14	7A	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	7,61 ± 0,04*	0,73 ± 0,06	6,56 ± 0,07*	0,85 ± 0,09	9,90 ± 1,00*
16	8A	20 + 100		6	7,80 ± 0,05*	0,71 ± 0,03	6,70 ± 0,05*	0,87 ± 0,08	10,19 ± 0,54*
18	9A	20 + 50		6	7,95 ± 0,08*	0,68 ± 0,06	6,87 ± 0,12*	0,87 ± 0,05	11,13 ± 1,03*
20	10A	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	8,02 ± 0,07*	0,65 ± 0,05	6,96 ± 0,09*	0,90 ± 0,09	11,90 ± 1,30*
22	10A2	40		6	6,92 ± 0,05*	0,78 ± 0,05	5,76 ± 0,09*	0,84 ± 0,07	8,09 ± 0,63*
23	11A	100	Сравнительная – лечение AGA	6	10,02 ± 0,89	0,62 ± 0,04	8,94 ± 0,90	1,02 ± 0,08	15,78 ± 2,21*

Примечание: $^{*}-p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Как видно из Таблицы 46, усугубление моделированной патологии продолжалось до 60-го дня исследования, что может быть подтверждено выраженным повышением уровня холестерина, ЛПНП, TG и коэффициента атерогенности у животных из контрольной группы по сравнению с показателями на 45-й день исследования.

При этом введение комбинаций согласно настоящему изобретению и сравнительных лекарственных средств предотвращало развитие патологии, что подтверждается статистически значимыми отличиями уровней холестерина, холестерина ЛПНП и коэффициента атерогенности в лечебных группах от соответствующих значений в контрольной группе животных (согласно критерию Ньюмена-Кейлса). Следует отметить, что эффективность исследуемых комбинаций в отношении параметров липидного профиля характеризовалась прямой зависимостью от дозы AGA в составе комбинаций, что позволяет предположить существование положительного влияния AGA на противоатеросклеротическую эффективность комбинаций.

По результатам дисперсионного анализа было обнаружено статистически значимое влияние фактора группы на уровень холестерина, ЛПНП и коэффициент атерогенности. Оценка согласно критерию Ньюмена-Кейлса показала существование статистически значимых различий в уровнях холестерина, ЛПНП у животных из всех групп за исключением группы, получавшей AGA. Тем не менее, коэффициент атерогенности в группе, получавшей монотерапию AGA, значительно отличался от соответствующего коэффициента в контрольной группе, что подтверждает предположение об эффективности AGA в предотвращении процесса атеросклероза.

По данным исследования с целью оценки эффективности комбинаций с применением Схемы А наиболее эффективное на 30-й день лечение путем введения

комбинаций розувастатин + AGA и аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению оказалось в равной степени эффективным в отношении всех параметров липидов. Тенденция усиления антиатеросклеротического эффекта была определяющей в случае включения в комбинацию согласно настоящему изобретению AGA в дозе 200 мг. В группах, получавших обе исследуемые комбинации согласно настоящему изобретению в дозах 20 мг + 200 мг, эффективность в отношении всех параметров липидов, включая ключевой параметр – ЛПНП, превышала соответствующую эффективность сравнительного лекарственного средства в эквивалентных дозах 20 мг. Тем не менее, применение сравнительных лекарственных средств в дозах 40 мг продемонстрировало более высокую эффективность аторвастатина, чем розувастатина в отношении всех параметров липидного профиля на 30-й день лечения, что позволяет предположить, что комбинация аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению является наиболее перспективной.

В Таблице 47 приведены результаты исследования липидного профиля через 45 дней применения Схемы А.

Таблица 47

Липидный спектр в условиях 45 дней (на 75-й день исследования) применения Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза (мг)	Описание группы	№	Липидный профиль, М ± SEM				
					Общее содержание холестерина а ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	TG ммоль/л	Коэффициент атерогенности
2	2A	0	Контрольная	6	11,75 ± 1,02	0,47 ± 0,04	10,8 ± 1,0	1,12 ± 0,11	25,13 ± 3,49
5	3A	20 + 200	Лечебная – розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	5,54 ± 0,45*	0,57 ± 0,04	4,63 ± 0,46*	0,74 ± 0,08*	8,93 ± 0,93*
7	4A	20 + 100		6	5,90 ± 0,23*	0,62 ± 0,05	4,99 ± 0,19*	0,76 ± 0,07*	8,80 ± 0,68*
9	5A	20 + 50		6	6,06 ± 0,22*	0,65 ± 0,04	5,05 ± 0,24*	0,79 ± 0,04*	8,66 ± 1,04*
11	6A	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	6,23 ± 0,22*	0,64 ± 0,05	5,22 ± 0,23*	0,81 ± 0,04*	9,03 ± 0,85*
13	6A2	40		6	5,27 ± 0,51*	0,54 ± 0,04	4,40 ± 0,47*	0,72 ± 0,05*	8,81 ± 0,81*
14	7A	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	5,10 ± 0,02*	0,52 ± 0,04	4,14 ± 0,04*	0,71 ± 0,04*	9,23 ± 0,83*
16	8A	20 + 100		6	5,80 ± 0,04*	0,57 ± 0,04	4,78 ± 0,05*	0,72 ± 0,05*	9,55 ± 0,60*
18	9A	20 + 50		6	5,93 ± 0,05*	0,61 ± 0,03	4,97 ± 0,03*	0,77 ± 0,06*	8,83 ± 0,47*
20	10A	20	Сравнительная – лечение	6	6,02 ± 0,06*	0,62 ± 0,04	5,04 ± 0,07*	0,78 ± 0,05*	8,89 ± 0,50*
22	10A2	40		6	4,99 ± 0,03*	0,51 ± 0,05	4,16 ± 0,06*	0,70 ± 0,06*	9,14 ± 0,82*

			аторвастатином						
23	11A	100	Сравнительная – лечение AGA	6	7,89 ± 0,05*	0,72 ± 0,05*	6,78 ± 0,04*	0,85 ± 0,04*	10,24 ± 0,74*

Примечание: $-p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса).

Как показано в Таблице 47, в случае введения исследуемых лекарственных средств между значениями холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности наблюдались статистически значимые различия согласно критерию Ньюмена-Кейлса в условиях 75 дней моделированной патологии.

Наиболее выраженная эффективность в отношении параметров липидов наблюдалась при применении комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200. Эффективность этой комбинации превышала соответствующую эффективность монотерапии аторвастатином в дозе 20 мг и была сравнима с эффективностью аторвастатина в удвоенной дозе 40 мг.

По результатам дисперсионного анализа было обнаружено статистически значимый эффект фактора группы в отношении всех параметров липидов. Эффективность исследуемых комбинаций и монотерапий статинами характеризовалась прямой зависимостью от доз.

В Таблице 48 приведены результаты на 60-й день применения Схемы А.

Таблица 48

Липидный спектр в условиях 60 дней (на 90-й день исследования) применения Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза (мг)	Описание группы	№	Липидный профиль, М ± SEM				
					Общее содержание холестерина ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	TG ммоль/л	Коэффициент атерогенности
2	2A	0	Контрольная	6	12,42 ± 1,05	0,54 ± 0,03	10,95 ± 1,03	2,04 ± 0,12	22,87 ± 2,56
5	3A	20 + 200	Лечебная розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	4,10 ± 0,34*	1,17 ± 0,05*	2,51 ± 0,37*	1,03 ± 0,03*	2,61 ± 0,40*
7	4A	20 + 100		6	4,50 ± 0,19*	1,05 ± 0,06*	3,08 ± 0,19*	1,01 ± 0,05*	3,40 ± 0,20*
9	5A	20 + 50		6	4,73 ± 0,24*	1,04 ± 0,04*	3,22 ± 0,25*	1,03 ± 0,06*	3,59 ± 0,30*
11	6A	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	4,80 ± 0,11*	1,07 ± 0,05*	3,26 ± 0,12*	1,04 ± 0,04*	3,54 ± 0,24*
13	6A2	40		6	3,42 ± 0,21*	1,05 ± 0,04*	1,96 ± 0,24*	0,91 ± 0,05*	2,30 ± 0,30*
14	7A	20 + 200	Лечебная –	6	3,38 ± 0,25*	1,18 ± 0,05*	2,22 ± 0,28*	0,85 ± 0,04*	2,42 ± 0,31*

16	8A	20 + 100	аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	$4,09 \pm 0,15^*$	$1,11 \pm 0,04^*$	$2,70 \pm 0,18^*$	$0,86 \pm 0,02^*$	$2,84 \pm 0,25^*$
18	9A	20 + 50		6	$4,35 \pm 0,21^*$	$1,04 \pm 0,02^*$	$2,91 \pm 0,22^*$	$0,88 \pm 0,03^*$	$3,20 \pm 0,23^*$
20	10A	20	Сравнительная лечение	6	$4,41 \pm 0,12^*$	$1,03 \pm 0,05^*$	$2,98 \pm 0,14^*$	$0,87 \pm 0,05^*$	$3,32 \pm 0,22^*$
22	10A2	40	аторвастатином	6	$3,29 \pm 0,37^*$	$1,10 \pm 0,06^*$	$1,83 \pm 0,44^*$	$0,80 \pm 0,06^*$	$2,12 \pm 0,48^*$
23	11A	100	Сравнительная лечение AGA	6	$7,36 \pm 0,49^*$	$0,74 \pm 0,02^*$	$6,12 \pm 0,48^*$	$1,11 \pm 0,07^*$	$8,96 \pm 0,68^*$

Примечание: $-p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса).

За 60 дней применения всех исследуемых комбинаций и сравнительных лекарственных средств по Схеме А была обнаружена высокая эффективность всех исследуемых комбинаций в отношении холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности. Эффективность подтверждается статистически значимыми отличиями этих параметров в группах, получавших лекарственные средства, от соответствующих значений в контрольной группе согласно критерию Ньюмена-Кейлса. С точки зрения оценки всех параметров липидов наиболее высокую эффективность в отношении всех параметров липидов продемонстрировало применение комбинации аторвастатина и AGA согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг в течение 60 дней по Схеме А. Эффективность этой комбинации в указанной дозе превышала соответствующую эффективность монотерапии аторвастатином в дозе 20 мг и была сравнима с эффективностью аторвастатина в удвоенной дозе 40 мг.

По результатам дисперсионного анализа был обнаружен статистически значимый эффект фактора группы в отношении всех параметров липидов. Эффективность исследуемых комбинаций и монотерапий статинами характеризовалась прямой зависимостью от доз.

Так, наблюдалось выраженное повышение уровней холестерина и ЛПНП у животных, получавших лечение по Схеме А в течение 90 дней исследования. В условиях применения исследуемых лекарственных средств и сравнительных лекарственных средств рост всех этих параметров был значительно меньшим. Выраженные отличия наблюдались к последнему дню применения Схемы А (90-ому дню патологии, 60-дню лечения) : уровни холестерина в группах, получавших фиксированные комбинация, были в 2,6-3,1 раза ниже, а ЛПНП в 3,4-4,5 раза ниже, чем в контрольной группе.

К 30-ому дню лечения комбинация АГА и розувастатина согласно настоящему изобретению оказалась наиболее эффективной и сравнимой с эффективностью комбинации АГА и аторвастатина согласно настоящему изобретению. К концу лечения эффективность комбинации АГА и аторвастатина согласно настоящему изобретению в отношении снижения уровня холестерина ЛПНП превышала эффективность комбинации АГА и розувастатина согласно настоящему изобретению. Эффективность исследованных комбинаций характеризовалась прямой зависимостью от доз.

На 60-й день лечения в группе животных, получавших АГА, также наблюдалось снижение уровня холестерина ЛПНП, что доказывает положительное влияние активности АГА на снижающий уровень липидов эффект комбинаций.

Эффективность комбинаций с наиболее высоким содержанием АГА (200 мг) превышала соответствующую эффективность сравнительных лекарственных средств. В случае применения аторвастатина эффективность комбинации с АГА (200 мг) согласно настоящему изобретению была сравнима с эффективностью монотерапии аторвастатином в дозе 40 мг. В случае применения розувастатина эффективность комбинации с АГА (200 мг) согласно настоящему изобретению была сравнима с эффективностью монотерапии розувастатином в дозе 40 мг.

Схема В

С 61-го по 120-й день исследования проводили лечение по Схеме В. Задачей этой схемы являлось достижение обратного развития атеросклеротических бляшек (противоатеросклеротической эффективности).

На 0-й день между всеми параметрами липидов в экспериментальных группах отсутствовали статистически значимые различия согласно критерию Ньюмена-Кейлса. Статистически значимое различие не обнаружено по результатам дисперсионного анализа. Отсутствовало влияние фактора группы в отношении параметров липидов. До развития патологии все значения липидного профиля находились в физиологических пределах. Отсутствовало различие средних значений всех параметров, что позволило начать исследование.

В Таблице 49 приведены расчетные данные параметров липидов у животных с применением Схемы В за 15 дней моделирования патологии.

Таблица 49

Параметры липидов на 15-й день (в условиях патологии до лечения) применения Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза (мг)	Описание группы	№	Липидный профиль, М ± SEM				
					Общее содержание холестерина ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	TG ммоль/л	Коэффициент атерогенности
1	1	0	Интактная	6	0,83 ± 0,06	0,38 ± 0,03	0,19 ± 0,06	0,57 ± 0,06	1,26 ± 0,27
3	2B	0	Контрольная	6	2,67 ± 0,25*	0,41 ± 0,04	1,99 ± 0,28*	0,60 ± 0,05	5,89 ± 0,92*
4	2B1	0	Контрольная	6	2,78 ± 0,21*	0,40 ± 0,03	2,11 ± 0,20*	0,59 ± 0,04	6,13 ± 0,67*
6	3B	20 + 200	Лечебная	6	2,71 ± 0,18*	0,39 ± 0,03	2,04 ± 0,18*	0,62 ± 0,05	6,14 ± 0,81*
8	4B	20 + 100	розувастатин	6	2,69 ± 0,22*	0,41 ± 0,04	2,00 ± 0,26*	0,61 ± 0,04	6,18 ± 1,27*
10	5B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	2,74 ± 0,25*	0,42 ± 0,03	2,02 ± 0,27*	0,65 ± 0,05	5,80 ± 0,93*
12	6B	20	Сравнительная лечение розувастатином	6	2,65 ± 0,24*	0,39 ± 0,03	1,98 ± 0,25*	0,61 ± 0,06	5,92 ± 0,69*
15	7B	20 + 200	Лечебная	6	2,69 ± 0,21*	0,42 ± 0,04	2,00 ± 0,19*	0,60 ± 0,05	5,57 ± 0,44*
17	8B	20 + 100	аторвастатин	6	2,70 ± 0,20*	0,39 ± 0,03	2,01 ± 0,19*	0,65 ± 0,04	6,14 ± 0,89*
19	9B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	2,73 ± 0,25*	0,40 ± 0,04	2,04 ± 0,25*	0,64 ± 0,05	6,15 ± 0,94*
21	10B	20	Сравнительная лечение аторвастатином	6	2,68 ± 0,14*	0,41 ± 0,03	1,99 ± 0,13*	0,62 ± 0,06	5,63 ± 0,34*
24	11B	108	Экспериментальная – лечение AGA		2,75 ± 0,24*	0,39 ± 0,03	2,06 ± 0,25*	0,66 ± 0,05	6,39 ± 1,05*

Примечание: *- р < 0,05 – достоверное отклонение от интактной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса).

Первичные данные соответствовали нормальному распределению.

По результатам дисперсионного анализа на 15-й день исследования у животных с патологией обнаружено повышение уровня холестерина, ЛПНП и коэффициента атерогенности по сравнению с интактной группы, что является признаком развития дислипидемии с высоким риском атеросклероза. Кроме того, в группах с патологией отсутствовали статистически значимые различия в параметрах липидов. Путем дисперсионного анализа обнаружено влияние фактора группы на уровень холестерина, холестерина ЛПНП и коэффициент атерогенности.

В Таблице 50 представлен липидный профиль животных в условиях 60 дней патологии с применением Схемы В.

Таблица 50

Липидный профиль через 60 дней (до лечения) применения Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза (мг)	Описание группы	№	Липидный профиль, М ± SEM				
					Общее содержание холестерина ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	TG ммоль/л	Коэффициент атерогенности
1	1	0	Интактная	6	0,80 ± 0,02	0,36 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,49 ± 0,04	1,22 ± 0,13
3	2В	0	Контрольная	6	11,62 ± 0,92*	0,51 ± 0,03	10,63 ± 0,94*	1,05 ± 0,09*	22,24 ± 2,32*
4	2В1	0	Контрольная	6	11,50 ± 1,05*	0,50 ± 0,05	10,55 ± 1,03*	0,98 ± 0,07*	23,06 ± 3,15*
6	3В	20 + 200	Лечебная	6	11,34 ± 0,99*	0,49 ± 0,03	10,42 ± 0,99*	0,95 ± 0,04*	22,59 ± 2,49*
8	4В	20 + 100	розувастатин +	6	11,48 ± 0,65*	0,44 ± 0,04	10,60 ± 0,64*	0,97 ± 0,02*	22,57 ± 1,85*
10	5В	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	11,52 ± 0,67*	0,47 ± 0,05	10,60 ± 0,66*	0,99 ± 0,05*	25,27 ± 3,51*
12	6В	20	Сравнительная лечение розувастатином	6	11,44 ± 0,85*	0,48 ± 0,04	10,52 ± 0,87*	0,97 ± 0,05*	23,73 ± 3,02*
15	7В	20 + 200	Лечебная	6	11,09 ± 0,92*	0,51 ± 0,05	10,15 ± 0,91*	0,95 ± 0,04*	21,70 ± 2,65*
17	8В	20 + 100	аторвастатин +	6	11,54 ± 0,89*	0,49 ± 0,03	10,56 ± 0,85*	1,08 ± 0,08*	22,47 ± 1,19*
19	9В	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	11,23 ± 0,76*	0,50 ± 0,04	10,28 ± 0,77*	0,98 ± 0,05*	22,29 ± 2,67*
21	10В	20	Экспериментальная — лечение аторвастатином	6	11,45 ± 0,59*	0,52 ± 0,05	10,48 ± 0,59*	0,99 ± 0,04*	22,00 ± 2,28*
24	11В	108	Экспериментальная — лечение AGA	6	11,68 ± 0,92*	0,51 ± 0,04	10,73 ± 0,89*	0,97 ± 0,08*	22,29 ± 1,80*

Примечание: -*р < 0,05 — достоверное отклонение от интактной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса).

На 60-й день моделирования патологии наблюдалось статистически значимое повышение уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности по сравнению с интактной группы, а также рост значений этих параметров относительно 45-го дня исследования.

Путем дисперсионного анализа обнаружено влияние фактора группы на уровень холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и коэффициент атерогенности на 60-й день исследования. Между группами с моделированной патологией отсутствовали статистически значимые различия согласно критерию Ньюмена-Кейлса.

В Таблице 51 представлен липидный профиль у животных в условиях 75 дней патологии и 15 дней лечения.

Таблица 51

Липидный профиль в условиях 15 дней лечения (на 75-й день исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза (мг)	Описание группы	№	Липидный профиль, M ± SEM				
					Общее содержание холестерина ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	TG ммоль/л	Коэффициент атерогенности
1	1	0	Интактная	6	0,85 ± 0,04	0,37 ± 0,03	0,23 ± 0,03	0,51 ± 0,02	1,37 ± 0,16
4	2В	0	Контрольная	6	11,75 ± 1,02 ¹	0,47 ± 0,04 ¹	10,77 ± 0,97 ¹	1,12 ± 0,11 ¹	23,90 ± 0,43 ¹
6	2В1	20 + 200	Лечебная	6	8,08 ± 0,72 ^{1,2}	0,52 ± 0,04 ¹	7,17 ± 0,74 ^{1,2}	0,85 ± 0,06 ¹	15,10 ± 2,01 ^{1,2}
8	3В	20 + 100	розувастатин	6	8,11 ± 0,65 ^{1,2}	0,50 ± 0,02 ¹	7,21 ± 0,65 ^{1,2}	0,88 ± 0,07 ¹	15,28 ± 1,29 ^{1,2}
10	4В	20 + 50	розувастатин (настоящее изобретение)	6	8,09 ± 0,52 ^{1,2}	0,53 ± 0,04 ¹	7,16 ± 0,53 ^{1,2}	0,89 ± 0,06 ¹	14,67 ± 1,61 ^{1,2}
12	5В	20	Лечебная розувастатин	6	8,25 ± 0,52 ^{1,2}	0,54 ± 0,04 ¹	7,31 ± 0,52 ^{1,2}	0,89 ± 0,05 ¹	14,66 ± 1,33 ^{1,2}
15	6В	20 + 200	Лечебная аторвастатин	6	7,89 ± 0,77 ^{1,2}	0,52 ± 0,03 ¹	6,97 ± 0,74 ^{1,2}	0,89 ± 0,07 ^{1,2}	14,15 ± 1,29 ^{1,2}
17	7В	20 + 100	АГА	6	7,98 ± 0,75 ^{1,2}	0,55 ± 0,04 ¹	7,03 ± 0,73 ^{1,2}	0,89 ± 0,05 ¹	13,46 ± 0,83 ^{1,2}
19	8В	20 + 50	АГА (настоящее изобретение)	6	7,92 ± 0,69 ^{1,2}	0,55 ± 0,02 ¹	7,00 ± 0,67 ^{1,2}	0,81 ± 0,06 ¹	13,34 ± 1,04 ^{1,2}
21	9В	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	7,95 ± 0,81 ^{1,2}	0,54 ± 0,05 ¹	7,04 ± 0,84 ^{1,2}	0,82 ± 0,08 ¹	14,87 ± 2,61 ^{1,2}
24	10В	108	Сравнительная – лечение АГА	6	10,89 ± 1,05 ^{1,2}	0,52 ± 0,03 ¹	9,93 ± 1,04 ^{1,2}	0,98 ± 0,07 ¹	20,26 ± 2,29 ¹

Примечания:

1 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса).

2 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса).

Путем дисперсионного анализа обнаружено влияние фактора группы на уровень холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и коэффициент атерогенности.

Первичные данные соответствовали нормальному распределению. Были установлены статистически значимые различия согласно критерию Ньюмена-Кейлса в параметрах холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и коэффициента атерогенности между интактной группы и группами с патологией, что является признаком развития моделированной болезни.

Наблюдалось выраженное статистически значимое снижение уровня холестерина и холестерина ЛПНП, а также снижение коэффициента атерогенности в случае применения комбинации согласно настоящему изобретению.

В Таблице 52 представлен липидный профиль у животных в условиях 90 дней патологии и 30 дней лечения.

Таблица 52

Липидный профиль в условиях 30 дней лечения (на 90-й день исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза (мг)	Описание группы	№	Липидный профиль, М ± SEM				
					Общее содержание холестерина ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	TG ммоль/л	Коэффициент атерогенности
1	1	0	Интактная	6	0,96 ± 0,06	0,44 ± 0,02	0,27 ± 0,07	0,53 ± 0,04	1,13 ± 0,21
4	2B	0	Контрольная	6	12,67 ± 1,21 ¹	0,52 ± 0,05 ¹	11,57 ± 1,23 ¹	1,28 ± 0,09 ¹	25,45 ± 4,45 ¹
6	2B1	20 + 200	Лечебная – розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	6,03 ± 0,41 ^{1,2}	0,79 ± 0,06 ^{1,2}	4,81 ± 0,45 ^{1,2}	0,72 ± 0,03 ²	6,98 ± 1,00 ²
8	3B	20 + 100		6	6,11 ± 0,45 ^{1,2}	0,78 ± 0,05 ^{1,2}	5,03 ± 0,49 ^{1,2}	0,74 ± 0,06 ²	7,17 ± 1,02 ²
10	4B	20 + 50		6	6,29 ± 0,32 ^{1,2}	0,82 ± 0,05 ^{1,2}	5,14 ± 0,30 ^{1,2}	0,72 ± 0,03 ²	6,78 ± 0,50 ²
12	5B	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	6,32 ± 0,62 ^{1,2}	0,81 ± 0,08 ^{1,2}	5,19 ± 0,59 ^{1,2}	0,71 ± 0,05 ²	7,03 ± 0,85 ²
15	6B	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	5,08 ± 0,32 ^{1,2}	0,91 ± 0,08 ^{1,2}	3,86 ± 0,34 ^{1,2}	0,69 ± 0,03 ¹²	4,91 ± 0,63 ²
17	7B	20 + 100		6	5,45 ± 0,49 ^{1,2}	0,88 ± 0,01 ^{1,2}	4,36 ± 0,47 ^{1,2}	0,69 ± 0,05 ²	5,29 ± 0,52 ²
19	8B	20 + 50		6	5,68 ± 0,41 ^{1,2}	0,85 ± 0,04 ^{1,2}	4,51 ± 0,40 ^{1,2}	0,71 ± 0,06 ²	5,76 ± 0,62 ²
21	9B	20	Экспериментальная – лечение аторвастатином	6	5,87 ± 0,39 ^{1,2}	0,84 ± 0,07 ^{1,2}	4,71 ± 0,38 ^{1,2}	0,70 ± 0,05 ²	6,19 ± 0,74 ²
24	10B	100	Экспериментальная – лечение AGA	6	8,49 ± 0,75 ^{1,2}	0,68 ± 0,05 ^{1,2}	7,42 ± 0,78 ^{1,2}	0,85 ± 0,06 ¹²	12,01 ± 1,64 ¹²

Примечания:

¹ - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса);

² - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса).

Первичные данные соответствовали нормальному распределению.

К 30-ому дню лечения у животных, получавших комбинации согласно настоящему изобретению и сравнительные лекарственные средства, наблюдалось статистически значимое снижение уровней холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и коэффициента атерогенности. Эффективность исследуемых комбинаций в условиях патологии на 90-й день исследования напрямую зависела от дозы АГА. В случае лечения комбинацией розувастатина и АГА согласно настоящему изобретению комбинацией аторвастатина и АГА согласно настоящему изобретению эффективность комбинаций, содержащих бóльшую дозу АГА (200 мг), превышала эффективность монотерапии статинами в эквивалентных дозах. Путем дисперсионного анализа было обнаружено влияние фактора группа на все параметры липидного профиля.

В Таблице 53 представлен липидный профиль у животных в условиях 105 дней патологии и 45 дней лечения.

Таблица 53

Липидный профиль в условиях 45 дней лечения (на 105-й день исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза (мг)	Описание группы	№	Липидный профиль, М ± SEM				
					Общее содержание холестерина ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	TG ммоль/л	Коэффициент атерогенности
1	1	0	Интактная	6	0,91 ± 0,02	0,45 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,47 ± 0,04	1,03 ± 0,12
4	2В	0	Контрольная	6	12,09 ± 1,14 ¹	0,57 ± 0,06	10,93 ± 1,10 ¹	1,29 ± 0,11 ¹	21,26 ± 3,17 ^{1,2}
6	2В1	20 + 200	Лечебная	6	3,83 ± 0,41 ^{1,2}	0,96 ± 0,04 ^{1,2}	2,70 ± 0,42 ^{1,2}	0,74 ± 0,03 ^{1,2}	3,25 ± 0,51 ²
8	3В	20 + 100	розувастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	4,05 ± 0,42 ^{1,2}	0,92 ± 0,07 ^{1,2}	2,85 ± 0,41 ^{1,2}	0,72 ± 0,05 ²	3,63 ± 0,50 ²
10	4В	20 + 50	розувастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	4,21 ± 0,31 ^{1,2}	0,94 ± 0,08 ^{1,2}	2,95 ± 0,36 ^{1,2}	0,71 ± 0,05 ^{1,2}	3,74 ± 0,66 ²
12	5В	20	Сравнительная лечение розувастатином	6	4,39 ± 0,41 ^{1,2}	0,95 ± 0,07 ^{1,2}	3,10 ± 0,42 ^{1,2}	0,74 ± 0,04 ²	3,80 ± 0,63 ²
15	6В	20 + 200	Лечебная	6	3,89 ± 0,18 ^{1,2}	0,99 ± 0,05 ^{1,2}	2,50 ± 0,18 ^{1,2}	0,71 ± 0,05 ²	3,08 ± 0,27 ²
17	7В	20 + 100	аторвастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	4,00 ± 0,37 ^{1,2}	0,96 ± 0,03 ^{1,2}	2,78 ± 0,37 ^{1,2}	0,71 ± 0,08 ^{1,2}	3,40 ± 0,47 ²
19	8В	20 + 50	аторвастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	4,12 ± 0,41 ^{1,2}	0,98 ± 0,09 ^{1,2}	2,90 ± 0,48 ^{1,2}	0,70 ± 0,04 ^{1,2}	3,59 ± 0,70 ²
21	9В	20	Сравнительная лечение аторвастатином	6	4,25 ± 0,32 ^{1,2}	0,97 ± 0,04 ^{1,2}	2,96 ± 0,32 ^{1,2}	0,71 ± 0,03 ^{1,2}	3,38 ± 0,31 ²
24	10В	108	Сравнительная лечение АГА	6	8,12 ± 0,06 ^{1,2}	0,81 ± 0,03 ^{1,2}	6,92 ± 0,32 ^{1,2}	0,85 ± 0,08 ^{1,2}	9,09 ± 0,48 ^{1,2}

Примечания:

¹ - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса);

2 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса).

Первичные данные соответствовали нормальному распределению.

Тенденция эффективности исследуемых лекарственных средств сохранялась до 105-го дня исследования.

Наблюдалось статистически значимое снижение уровней холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и коэффициент атерогенности, а также повышение уровня ЛПВП в сравнении с контрольной группой. Было отмечено, что на 30-й день лечения эффективность комбинаций согласно настоящему изобретению явно превосходила эффективность лекарственных сравнительных лекарственных средств. Что касается эффективности комбинаций согласно настоящему изобретению и сравнительных лекарственных средств (статинов в качестве монотерапии) на 45-й день лечения с применением Схемы В, комбинированная терапия АГА имела выраженную тенденцию превосходства над монотерапией. Также следует отметить сохранение выраженной статистически значимой эффективности монотерапии АГА в отношении липидного профиля на 45-й день лечения с применением Схемы В. Путем дисперсионного анализа было обнаружено влияние фактора группы на все параметры липидного профиля.

В Таблице 54 представлен липидный профиль у животных в условиях 120 дней патологии и 60 дней лечения.

Таблица 54

Липидный профиль в условиях 60 дней лечения (на 120-день исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза (мг)	Описание группы	№	Липидный профиль, М ± SEM				
					Общее содержание холестерина ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	TG ммоль/л	Коэффициент атерогенности
1	1	0	Интактная	6	1,04 ± 0,08	0,48 ± 0,02	0,38 ± 0,08	0,46 ± 0,03	1,18 ± 0,20
4	2В	0	Контрольная	6	13,45 ± 1,28 ¹	0,59 ± 0,06	11,87 ± 1,26 ¹	2,18 ± 0,20 ¹	22,95 ± 3,65 ¹
6	2В1	20 + 200	Лечебная	6	3,17 ± 0,34 ^{1,2}	0,85 ± 0,07 ^{1,2}	1,93 ± 0,33 ^{1,2}	0,72 ± 0,05 ²	2,93 ± 0,47 ²

8	3В	20 + 100	розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	$3,35 \pm 0,28^{1,2}$	$0,87 \pm 0,08^{1,2}$	$2,11 \pm 0,30^{1,2}$	$0,80 \pm 0,07^2$	$3,13 \pm 0,45^2$
10	4В	20 + 50	Сравнительная лечение розувастатином	6	$3,52 \pm 0,22^{1,2}$	$0,90 \pm 0,07^{1,2}$	$2,25 \pm 0,18^{1,2}$	$0,82 \pm 0,04^2$	$3,06 \pm 0,13^2$
12	5В	20	Лечебная аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	$3,94 \pm 0,15^{1,2}$	$0,91 \pm 0,08^{1,2}$	$2,64 \pm 0,13^{1,2}$	$0,85 \pm 0,07^{1,2}$	$3,49 \pm 0,39^2$
15	6В	20 + 200	Экспериментальная – лечение аторвастатином	6	$3,00 \pm 0,12^{1,2}$	$0,85 \pm 0,02^{1,2}$	$1,60 \pm 0,12^{1,2}$	$0,70 \pm 0,05^2$	$2,63 \pm 0,11^2$
17	7В	20 + 100	Экспериментальная – лечение AGA	6	$3,10 \pm 0,22^{1,2}$	$0,88 \pm 0,04^{1,2}$	$1,85 \pm 0,22^{1,2}$	$0,74 \pm 0,07^2$	$2,61 \pm 0,25^2$
19	8В	20 + 50	Экспериментальная – лечение AGA	6	$3,35 \pm 0,21^{1,2}$	$0,86 \pm 0,03^{1,2}$	$2,10 \pm 0,21^{1,2}$	$0,76 \pm 0,05^2$	$2,92 \pm 0,25^2$
21	9В	20	Экспериментальная – лечение AGA	6	$3,52 \pm 0,12^{1,2}$	$0,89 \pm 0,06^{1,2}$	$2,26 \pm 0,13^{1,2}$	$0,81 \pm 0,04^2$	$3,04 \pm 0,29^2$
24	10В	108	Экспериментальная – лечение AGA	6	$7,45 \pm 0,05^{1,2}$	$0,82 \pm 0,06^{1,2}$	$6,27 \pm 0,09^{1,2}$	$0,80 \pm 0,071^2$	$8,37 \pm 0,77^{1,2}$

Примечания:

1 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса);

2 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (согласно критерию Ньюмена-Кейлса).

Первичные данные соответствовали нормальному распределению.

На 45-й день лечения эффективность комбинаций согласно настоящему изобретению повысилась по сравнению с монотерапией. Также наблюдалась зависимости тенденции эффективности комбинаций от дозы AGA на 30-й и 45-й дни лечения. Путем дисперсионного анализа было обнаружено влияние фактора группы на все параметры липидного спектра.

Особо следует отметить эффективность исследуемых комбинаций в отношении коэффициента атерогенности к 60-ому дню лечения. В лечебных группах этот параметр имел статистическую значимость в 3 раза меньшую (при монотерапии AGA) и в 9 раз меньшую (при лечении комбинациями и монотерапии статинами), чем в контрольной группе. Так, все исследуемые лекарственные средства, включая монотерапию AGA, имели выраженный антиатерогенный эффект в случае применения в течение 60 дней.

В случае применения в течение 60 дней все исследуемые лекарственные средства, включая монотерапию AGA, имели выраженный антиатерогенный эффект. Тем не менее, антиатерогенный эффект был более выраженным в случае комбинированной терапии AGA согласно настоящему изобретению. Следует отметить, что тенденция эффективности комбинации возрастала с увеличением дозы AGA.

Лечение аторвастатином в комбинации с АГА согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг являлось наиболее эффективным в случае применения по Схеме А и Схеме В. Применение АГА оказывало выраженное положительное влияние на антиатеросклеротическую активность комбинаций, что подтверждается не только тенденцией, наблюдавшейся при лечении по Схеме В, но также статистически значимыми результатами, полученными при оценке эффективности терапии по Схеме А.

Лечение комбинацией аторвастатина и АГА в дозе 20 мг + 200 мг согласно настоящему изобретению являлось наиболее эффективным при применении как Схемы А, так и Схемы В. Следует отметить, что к моменту начала лечения по Схеме В (к 60-ому дню) наблюдалась более тяжелая дислипидемия, чем к моменту начала лечения по Схеме А, поскольку лечение по Схеме А началось раньше с целью оценки лечебно-профилактической эффективности. Соответственно, наиболее эффективным является применение комбинаций, содержащих АГА, согласно лечебно-профилактической схеме.

Полученные результаты показывают, что при применении схемы В в течение 120 дней исследования у животных зарегистрировано усиление маркеров дислипидемии и атеросклероза.

В условиях лечения фиксированными комбинациями наблюдалось стремление параметров липидного спектра к нормализации. К 120-ому дню исследования (60-ому дню лечения) уровень холестерина снизился в 3,3-4,5 раза, ЛПНП – в 5-6 раз в сравнении с контрольной группой.

Эффективность применения исследуемых комбинаций согласно настоящему изобретению также характеризовалась прямой зависимостью от доз и превышала эффективность сравнительных лекарственных средств в случае включения в комбинацию АГА в дозе 200 мг. Сравнимую эффективность к концу лечения имело применение комбинаций статина согласно настоящему изобретению, но к этому времени наблюдалось, что наиболее эффективной является комбинация аторвастатина и АГА согласно настоящему изобретению. На 60-день лечения по Схеме В наблюдалось снижение уровня холестерина и ЛПНП уровня в группе животных, получавших АГА. Антиатерогенный эффект являлся более выраженным в случае комбинированной терапии АГА согласно настоящему изобретению.

Изменения параметров биохимических исследований крови до лечения

Схема А

Токсикологические показатели до лечения

В Таблице 55 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных с применением Схемы А до возникновения патологии (фоновые значения). Первичные данные соответствовали нормальному распределению. Между группами отсутствовали статистически значимые различия во всех исследуемых параметрах согласно критерию Ньюмена-Кейлса.

В Таблице 56 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных с применением Схемы А на 30-й день патологии. К 30-ому дню моделирования у животных продолжилось развитие патологии, что было подтверждено повышением активности трансаминазы, уровня билирубина в основном за счет прямого билирубина, содержания глюкозы по сравнению с этими параметрами на 15-й день.

Токсикологические показатели при лечении

В Таблице 57 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных с применением Схемы А на 45-й день патологии через 15 дней лечения. Первичные данные соответствовали нормальному распределению. Между группами отсутствовали статистически значимые различия во всех исследуемых параметрах согласно критерию Ньюмена-Кейлса.

К 45-ому дню исследования у животных продолжилось развитие нарушений обменных процессов, сопровождающее моделированную патологию. Произошло повышение активности трансаминазы, СРК, уровня билирубина и глюкозы по сравнению с 30-м днем исследования. В условиях быстрого развития патологии исследуемые лекарственные средства на 15-й день применения не повлияли на биохимические маркеры моделированной дислипидемии и атеросклероза.

В Таблице 58 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных с применением Схемы А на 60-й день патологии через 30 дней лечения. Первичные данные соответствовали нормальному распределению. Между группами отсутствовали статистически значимые различия во всех исследуемых параметрах согласно критерию Ньюмена-Кейлса. Развитие исследуемой патологии и рост значений биохимических маркеров продолжался к 60-ому дню патологии. Несмотря на отсутствие статистической значимости, во время применения комбинации статинов и АГА в дозе 20 мг + 200 мг согласно настоящему изобретению наблюдалась тенденция снижения активности трансаминазы и СРК.

Результаты дисперсионного анализа показали отсутствие влияния фактора группы на анализируемые биохимические параметры крови животных на 60-й день патологии и через 30 дней лечения патологии с применением Схемы А за исключением параметра ALT. Несмотря на отсутствие (согласно критерию Ньюмена-Кейлса) статистически значимого различия в активности ALT и СРК между лечебными и контрольными группами, результаты дисперсионного анализа, вероятно, подтверждают тенденцию эффективности комбинации статинов с АГА в дозе 20 мг + 200 мг согласно настоящему изобретению в отношении трансаминазы и СРК.

В Таблице 59 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных с применением Схемы А на 75-й день патологии через 45 дней лечения. Во всех лечебных группах за исключением группы, получавшей монотерапию АГА, было обнаружено статистически значимое отклонение параметра активности AST от контрольной группы согласно критерию Ньюмена-Кейлса и активности СРК в группах, получавших дозу 200 мг АГА в случае розувастатина и дозу 200 мг, 100 мг в случае аторвастатина. В случае комбинации с аторвастатином в дозах 20 мг + 200 мг и 20 + 100 мг отмечено значительное снижение активности СРК по сравнению с контрольной группой, а в случае комбинации с розувастатином эффективность с точки зрения активности СРК наблюдалась только при ее применении в дозе 20 мг + 200 мг.

На 45-й день лечения по Схеме А наблюдалась значимая тенденция эффективности исследуемых комбинаций в отношении ALT. Наиболее значимая эффективность в отношении этих параметров на 45-й день лечения наблюдалась при включении в обе комбинации АГА согласно настоящему изобретению в дозе 200 мг. Было отмечено, что на 45-й день лечения по Схеме А эффективность комбинации аторвастатин + АГА согласно настоящему изобретению имела тенденцию превышать эффективность комбинации розувастатин + АГА согласно настоящему изобретению.

Были установлены статистически значимые отклонения параметра активности AST от контрольной группы согласно критерию Ньюмена-Кейлса во всех лечебных группах за исключением группы, получавшей монотерапию АГА.

Следует отметить, что на 75-й день исследования продолжалось интенсивное развитие патологии, и повышение активности трансаминазы связано с тяжестью и интенсивностью развившихся изменений. В таких условиях еще не могли проявиться побочные эффекты статинов, и на первый план вышло их лечебное действие на моделированную патологию, которое привело к снижению активности AST по

сравнению с контрольной группой. Несмотря на то, что не было обнаружено статистического отличия, оказалось, что на 75-й день развития патологии применение AGA имеет тенденцию снижать активность AST.

В Таблице 60 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных с применением Схемы А на 90-й день патологии через 60 дней лечения.

Первичные данные соответствовали нормальному распределению. Во всех лечебных группах было обнаружено статистически значимое отклонение параметра активности AST от контрольной группы согласно критерию Ньюмена-Кейлса и отклонение параметра активности СРК в группах, получавших AGA в дозе 200 мг и 100 мг в комбинации с аторвастатином и розувастатином согласно настоящему изобретению. Моделирование патологии в течение 90 дней также привело к росту уровня глюкозы выше фонового уровня. В лечебных группах было обнаружено статистически значимое отклонение уровня глюкозы от контрольной группы. В лечебных группах обнаружено статистически значимое различие лишь в отношении активности ALT. Например, у животных, получавших аторвастатин и розувастатин в течение 60 дней по Схеме А, наблюдалась тенденция повышения активности ALT при применении этих средств в удвоенной дозе 40 мг. В группах, получавших комбинации статинов и AGA в дозе 20 мг + 200 мг согласно настоящему изобретению, активность ALT была статистически значимо ниже, чем в группах, получавших монотерапию в дозе 40 мг.

На 60-й день лечения по Схеме А наиболее эффективным в отношении биохимических параметров оказалось применение комбинаций статинов и AGA в дозе 20 мг + 200 мг. На 60-й день лечения по Схеме А обе комбинации во всех исследуемых дозах имели одинаковую эффективность в отношении исследуемых биохимических параметров.

Дисперсионный анализ продемонстрировал влияние фактора группы на активность AST и ALT, уровень СРК и глюкозы. Однако, между лечебными и контрольными группами существовало статистически значимое различие согласно критерию Ньюмена-Кейлса лишь в параметрах AST, СРК и глюкозы.

В результате моделирования патологии в течение 90 дней у животных продемонстрировано повышение активности AST, ALT, уровня глюкозы, тенденция повышения уровня прямого билирубина. Росту этих параметров дополнительно способствовало длительное применение статинов, в особенности, в удвоенной дозе 40

мг. Например, на протяжении 60 дней лечения наблюдались различные по интенсивности тенденции повышения активности AST, ALT и CPK. Побочные эффекты длительной терапии уравнивались за счет включения AGA в комбинацию. Согласно полученным данным включение в комбинацию согласно настоящему изобретению AGA в дозе 200 мг являлось наиболее перспективным в отношении биохимических параметров. В случае такой патологии и лечения по Схеме А обе комбинации в такой дозе демонстрировали одинаковую эффективность.

Схема В

Токсикологические параметры до лечения

В Таблице 61 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных до моделирования патологии и применения лекарственных средств по Схеме В. Первичные данные соответствовали нормальному распределению. Между группами отсутствовали статистически значимые различия во всех исследуемых параметрах согласно критерию Ньюмена-Кейлса.

В Таблице 62 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных на 60-й день патологии до лечения по схеме В. Дисперсионный анализ продемонстрировал влияние фактора группы на значение параметра прямого билирубина. Тем не менее, статистически значимое различие (согласно критерию Ньюмена-Кейлса) в параметрах AST, CPK и прямого билирубина между группами с патологией и интактной группой говорит о значительном поражении функции печени и нарушении метаболизма вследствие моделированной патологии на 60-й день исследования.

Токсикологические параметры при лечении

В Таблице 63 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных на 75-й день патологии (15-й день лечения) по схеме В. Первичные данные соответствовали нормальному распределению. Между группами с патологией и интактной группой обнаружено статистически значимое различие согласно критерию Ньюмена-Кейлса только в значениях параметров активности AST, ALT, CPK и уровня билирубина, что говорит о развитии патологии. В то же время, в группах, получавших комбинацию розувастатин + AGA и аторвастатин + AGA в дозе 20 мг + 200 мг согласно настоящему изобретению, также обнаружено статистически значимое отклонение параметров AST и ALT от контрольной группы, при этом уровень прямого билирубина в этих группах не отличалось от его содержания в интактной группе. Следует также отметить статистически значимое различие в

уровнях ALT: в группе, получавшей комбинацию согласно настоящему изобретению с AGA в дозе 200 мг, активность ALT была статистически значимо меньшей, чем в группах, получавших монотерапию розувастатином и аторвастатином.

В Таблице 64 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных на 90-й день патологии (30-й день лечения) по схеме В. Первичные данные соответствовали нормальному распределению. Между группами с патологией и интактной группой обнаружено статистически значимое различие согласно критерию Ньюмена-Кейлса только в значениях параметров активности AST, ALT, уровней билирубина и глюкозы, что говорит о развитии патологии. В то же время, в группах, получавших исследуемые лекарственные средства, обнаружено статистически значимое отклонение уровней AST и прямого билирубина от контрольной группы, при этом уровни глюкозы не отличались от ее уровня в интактной группе и были значительно ниже, чем контрольной группе. Согласно оценке эффективности на 30-й день лечения по Схеме В наиболее эффективным в отношении биохимических параметров являлось применение комбинаций с AGA в дозе 200 мг. В результате применения комбинаций в течение 30 дней по Схеме В обнаружено значительное снижение активности AST, ALT и CPK, снижение уровня прямого билирубина и уровня глюкозы по сравнению с контрольной группой животных. Эффективность комбинаций в дозе 20 мг + 200 мг превышала эффективность контрольного лекарственного средства в эквивалентной дозе 20 мг. Наблюдалась тенденция зависимости эффективности комбинаций от дозы AGA.

В сравнении с монотерапией наиболее эффективным являлось применение в течение 30 дней комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг по Схеме В. Также наблюдалась тенденция более высокой эффективности по сравнению с монотерапией статинами.

Дисперсионный анализ продемонстрировал влияние фактора группы на значения параметров AST, ALT, CPK, прямого и непрямого билирубина, что подтверждает присутствие патологии, а также влияние применения исследуемых лекарственных средств биохимические параметры крови.

В Таблице 65 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных на 105-й день патологии (45-й день лечения) по схеме В. Первичные данные соответствовали нормальному распределению. Обнаружено статистически значимое различие согласно критерию Ньюмена-Кейлса, между группами с патологией и интактной группой в значениях параметров активности

AST, ALT, уровней билирубина и глюкозы. В то же время, в группах, получавших исследуемые лекарственные средства, также обнаружено статистически значимое отклонение параметры AST и уровня глюкозы от контрольной группы, при этом активность ALT в некоторых группах не отличалась от ее активности в интактной группе. Применение обеих комбинаций согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг в течение 45 дней по схеме В оказалось наиболее эффективным по данным оценки активности лекарственных средств в отношении всех параметров биохимических исследований. Исследуемые комбинации обладали одинаковой эффективностью на 45-й день лечения. Во всех группах продемонстрирована прямая зависимость от доз AGA.

Дисперсионный анализ продемонстрировал влияние фактора группы на значения параметров AST, ALT, прямого билирубина и глюкозы, что подтверждает присутствие патологии, а также влияние применения исследуемых лекарственных средств на биохимические параметры крови.

В Таблице 66 представлены данные, иллюстрирующие область токсикологических параметров у животных на 120-й день патологии (60-й день лечения) по схеме В. Первичные данные соответствовали нормальному распределению. Обнаружено статистически значимое различие согласно критерию Ньюмена-Кейлса, между группами с патологией и интактной группой в значениях параметров активности AST, ALT, CPK, уровней билирубина и глюкозы, что говорит о развитии патологии.

Дисперсионный анализ продемонстрировал влияние фактора группы на значения параметров AST, ALT, CPK, прямого билирубина и глюкозы, что подтверждает присутствие патологии, а также влияние применения исследуемых лекарственных средств на биохимические параметры крови.

Применение комбинаций розувастатин + AGA и аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению продемонстрировало их эффективность в ослаблении токсикологических маркеров моделированной патологии. В течение 60 дней применения исследуемых комбинаций продемонстрировано значительное снижение активности AST, ALT и CPK, уровней билирубина и глюкозы. Следует особо упомянуть динамику активности CPK. На 120-й день исследования активность этого фермента в группах, получавших монотерапию розувастатином и аторвастатином, превышала его активность в контрольной группе, что говорит о развитии одного из основных побочных эффектов статинов – миопатии. Комбинации с AGA продемонстрировали значительно меньшую активность CPK, чем в контрольной

группе. В группе, получавшей монотерапию AGA, также продемонстрировано снижение активности СРК по сравнению с контрольной группой, что подтверждает защитное действие AGA. По данным общей оценки наиболее эффективным являлось применение исследуемых комбинаций розувастатин + AGA и аторвастатин + AGA в дозе 20 мг + 200 мг по Схеме В в течение 60 дней.

Результаты исследования показывают, что применение исследуемых лекарственных средств в течение 60 дней по Схеме В отличалось высокой эффективностью в отношении интенсивности изменения биохимических маркеров моделированной патологии. Длительное применение статинов также сопровождалось повышением активности АЛТ и СРК. За счет включения в комбинации согласно настоящему изобретению AGA в дозе 200 и 100 мг статистически происходило значимое снижение активности этих ферментов, что демонстрирует возможную роль AGA в ослаблении миотоксичности и побочных эффектов статинов, исходя из функции печени.

По данным общей оценки наиболее перспективным в отношении биохимических маркеров оказалось применение комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг.

Таблица 55

Фоновые токсикологические показатели на 0-й день (до лечения, до патологии) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Токсикологические параметры, М ± SEM								
					AST, Ед/л	ALT, Ед/л	СРК, Ед/л	ТВ, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind., мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	Na ⁺ , ммоль/л
2	2A	0	Контрольная	6	85 ± 5	71 ± 5	425 ± 16	2,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	2,0 ± 0,2	88 ± 6	3,9 ± 0,3	125 ± 4
5	3A	20 + 200	Лечебная розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	81 ± 7	72 ± 6	422 ± 15	3,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	2,1 ± 0,2	89 ± 7	3,8 ± 0,2	127 ± 11
7	4A	20 + 100		6	83 ± 8	74 ± 5	412 ± 11	2,8 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,8 ± 0,3	87 ± 6	3,7 ± 0,3	125 ± 12
9	5A	20 + 50		6	80 ± 5	75 ± 4	410 ± 12	2,9 ± 0,3	0,9 ± 0,1	1,8 ± 0,3	88 ± 9	3,9 ± 0,3	123 ± 11
11	6A	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	82 ± 9	73 ± 5	415 ± 14	3,1 ± 0,2	0,9 ± 0,1	2,2 ± 0,3	90 ± 8	3,8 ± 0,3	129 ± 10
13	6A2	40		6	89 ± 9	75 ± 5	399 ± 29	2,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,9 ± 0,1	90 ± 7	3,9 ± 0,2	132 ± 14
14	7A	20 + 200	Лечебная аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	90 ± 5	73 ± 2	428 ± 32	3,0 ± 0,2	0,9 ± 0,1	2,1 ± 0,2	92 ± 5	3,8 ± 0,3	127 ± 12
16	8A	20 + 100		6	91 ± 8	75 ± 4	432 ± 42	2,9 ± 0,3	1,0 ± 0,1	1,9 ± 0,3	90 ± 8	3,9 ± 0,3	128 ± 13
18	9A	20 + 50		6	89 ± 9	77 ± 5	425 ± 35	3,1 ± 0,3	0,9 ± 0,1	2,2 ± 0,4	91 ± 9	3,8 ± 0,3	129 ± 11
20	10A	20	Сравнительная	6	91 ± 8	78 ± 7	411 ± 41	3,0 ± 0,3	0,9 ± 0,1	2,1 ± 0,4	92 ± 9	3,9 ± 0,3	130 ± 12

22	10A2	40	– лечение аторвастатин	6	90 ± 9	79 ± 8	415 ± 39	2,9 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,9 ± 0,2	90 ± 8	3,8 ± 0,3	128 ± 13
23	11A	108	Сравнительная – лечение AGA	6	89 ± 8	72 ± 5	412 ± 32	3,0 ± 0,3	0,9 ± 0,1	2,1 ± 0,3	89 ± 7	3,9 ± 0,2	129 ± 12

Таблица 56

Токсикологические показатели на 30-й день (до лечения) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Токсикологические параметры, М ± SEM								
					AST, Ед/л	ALT, Ед/л	CPK, Ед/л	TB, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	K +, ммоль/л	Na +, ммоль/л
2	2A	0	Контрольная	6	121 ± 11	92 ± 8	515 ± 14	3,6 ± 0,3	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,3	108 ± 10	3,8 ± 0,3	132 ± 10
5	3A	20 + 200	Лечебная розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	123 ± 5	90 ± 6	517 ± 13	3,5 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,9 ± 0,2	107 ± 5	4,0 ± 0,1	135 ± 11
7	4A	20 + 100		6	125 ± 12	87 ± 9	521 ± 32	3,5 ± 0,4	1,5 ± 0,1	2,0 ± 0,4	108 ± 5	3,8 ± 0,3	128 ± 7
9	5A	20 + 50		6	119 ± 11	89 ± 6	530 ± 42	3,7 ± 0,4	1,5 ± 0,1	2,4 ± 0,4	109 ± 10	3,9 ± 0,2	131 ± 14
11	6A	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	120 ± 8	90 ± 9	542 ± 55	3,6 ± 0,2	1,6 ± 0,1	2,0 ± 0,3	108 ± 11	3,9 ± 0,3	129 ± 10
13	6A2	40		6	127 ± 12	89 ± 5	531 ± 18	3,7 ± 0,3	1,5 ± 0,1	2,2 ± 0,3	109 ± 10	3,9 ± 0,2	123 ± 10
14	7A	20 + 200	Лечебная аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	127 ± 10	87 ± 8	520 ± 11	3,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2	2,1 ± 0,4	105 ± 4	3,8 ± 0,3	133 ± 10
16	8A	20 + 100		6	119 ± 11	92 ± 4	514 ± 25	3,5 ± 0,3	1,5 ± 0,1	2,0 ± 0,3	109 ± 7	3,9 ± 0,3	132 ± 12
18	9A	20 + 50		6	121 ± 12	90 ± 8	529 ± 32	3,6 ± 0,4	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,4	106 ± 8	3,7 ± 0,4	130 ± 11
20	10A	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	119 ± 10	89 ± 6	534 ± 39	3,5 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,9 ± 0,3	108 ± 10	3,8 ± 0,3	131 ± 12
22	10A2	40		6	122 ± 11	87 ± 7	519 ± 29	3,4 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,9 ± 0,2	107 ± 10	3,9 ± 0,2	134 ± 14
23	11A	108	Сравнительная – лечение AGA	6	123 ± 10	89 ± 8	521 ± 32	3,5 ± 0,1	1,5 ± 0,1	2,0 ± 0,1	111 ± 12	3,8 ± 0,4	135 ± 12

Таблица 57

Токсикологические показатели на 15-й день лечения (45-й день исследования) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Токсикологические параметры, М ± SEM								
					AST, Ед/л	ALT, Ед/л	CPK, Ед/л	TB, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	K +, ммоль/л	Na +, ммоль/л
2	2A	0	Контрольная	6	138 ± 10	106 ± 14	569 ± 22	3,7 ± 0,2	1,6 ± 0,1	2,1 ± 0,3	119 ± 11	3,9 ± 0,3	128 ± 7
5	3A	20 + 200	Лечебная розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	124 ± 10	100 ± 7	501 ± 15	3,6 ± 0,3	1,7 ± 0,1	2,0 ± 0,3	114 ± 9	4,0 ± 0,4	131 ± 10
7	4A	20 + 100		6	124 ± 11	105 ± 8	509 ± 22	3,6 ± 0,4	1,6 ± 0,1	2,0 ± 0,4	112 ± 9	3,9 ± 0,4	129 ± 8
9	5A	20 + 50		6	121 ± 14	101 ± 8	525 ± 32	3,7 ± 0,3	1,6 ± 0,1	2,1 ± 0,3	112 ± 8	3,9 ± 0,3	127 ± 8
11	6A	20	Сравнительная	6	118 ± 5	113 ± 8	522 ± 42	3,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1	2,1 ± 0,2	117 ± 10	4,0 ± 0,2	122 ± 10

13	6A2	40	– лечение розувастатином	6	111 ± 10	100 ± 10	524 ± 12	3,6 ± 0,2	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,2	110 ± 12	3,8 ± 0,3	123 ± 11
14	7A	20 + 200	Лечебная розувастатин +	6	121 ± 15	107 ± 9	505 ± 12	3,6 ± 0,3	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,3	109 ± 11	3,9 ± 0,4	128 ± 12
16	8A	20 + 100	AGA	6	118 ± 14	104 ± 10	508 ± 32	3,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2	2,0 ± 0,4	111 ± 6	3,8 ± 0,2	125 ± 8
18	9A	20 + 50	(настоящее изобретение)	6	119 ± 15	112 ± 7	518 ± 22	3,7 ± 0,3	1,6 ± 0,1	2,1 ± 0,2	109 ± 11	3,9 ± 0,2	127 ± 12
20	10A	20	Сравнительная – лечение	6	100 ± 11	114 ± 9	530 ± 41	3,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,2	112 ± 11	3,9 ± 0,1	130 ± 10
22	10A2	40	аторвастатином	6	116 ± 14	119 ± 14	532 ± 22	3,5 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,9 ± 0,1	109 ± 12	3,8 ± 0,3	131 ± 11
23	11A	100	Сравнительная – лечение AGA	6	131 ± 11	104 ± 11	545 ± 31	3,6 ± 0,2	1,6 ± 0,1	2,0 ± 0,3	112 ± 10	3,9 ± 0,2	132 ± 10

Таблица 58

Токсикологические показатели на 30-й день лечения (60-й день исследования) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Токсикологические параметры, М ± SEM								
					AST, Ед/л	ALT, Ед/л	CPK, Ед/л	TB, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind., мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	K +, ммоль/л	Na +, ммоль/л
2	2A	0	Контрольная	6	152 ± 11	105 ± 11	557 ± 30	3,9 ± 0,2	1,7 ± 0,1	2,2 ± 0,2	119 ± 12	3,9 ± 0,1	131 ± 10
5	3A	20 + 200	Лечебная розувастатин +	6	120 ± 16	90 ± 8	503 ± 27	3,8 ± 0,1	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1	109 ± 11	3,9 ± 0,3	129 ± 12
7	4A	20 + 100	AGA	6	130 ± 12	98 ± 9	501 ± 21	3,9 ± 0,1	1,7 ± 0,3	2,2 ± 0,2	111 ± 10	3,8 ± 0,1	127 ± 11
9	5A	20 + 50	(настоящее изобретение)	6	132 ± 5	106 ± 10	524 ± 18	3,9 ± 0,1	1,6 ± 0,2	2,3 ± 0,2	112 ± 14	3,9 ± 0,3	132 ± 12
11	6A	20	Сравнительная – лечение	6	117 ± 11	127 ± 6	538 ± 16	3,8 ± 0,2	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,2	110 ± 11	3,8 ± 0,2	128 ± 11
13	6A2	40	розувастатином	6	125 ± 14	129 ± 11	552 ± 24	3,8 ± 0,1	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1	112 ± 10	3,8 ± 0,1	129 ± 10
14	7A	20 + 200	Лечебная розувастатин +	6	111 ± 10	96 ± 4	490 ± 25	3,8 ± 0,1	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1	111 ± 4	3,9 ± 0,2	127 ± 12
16	8A	20 + 100	AGA	6	121 ± 10	100 ± 7	500 ± 43	3,9 ± 0,1	1,7 ± 0,1	2,2 ± 0,2	110 ± 6	3,9 ± 0,2	131 ± 11
18	9A	20 + 50	(настоящее изобретение)	6	129 ± 11	105 ± 9	526 ± 14	3,9 ± 0,2	1,7 ± 0,1	2,2 ± 0,2	108 ± 11	3,8 ± 0,4	130 ± 10
20	10A	20	Сравнительная – лечение	6	122 ± 11	125 ± 11	532 ± 35	3,8 ± 0,3	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,3	109 ± 6	3,9 ± 0,3	135 ± 14
22	10A2	40	аторвастатином	6	125 ± 10	129 ± 10	550 ± 14	3,8 ± 0,2	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,3	105 ± 9	4,0 ± 0,4	128 ± 11
23	11A	100	Сравнительная – лечение AGA	6	141 ± 15	98 ± 3	529 ± 51	3,8 ± 0,3	1,7 ± 0,1	2,1 ± 0,3	111 ± 10	4,0 ± 0,3	132 ± 14

Таблица 59

Токсикологические показатели на 45-й день лечения (75-й день исследования) с применением Схемы А

№	№	Доза	Описание	№	Токсикологические параметры, М ± SEM
---	---	------	----------	---	--------------------------------------

группы	подгруппы	действующего ингредиента, мг	группы		AST, Ед/л	ALT, Ед/л	СРК, Ед/л	ТВ, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind., Мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	К +, ммоль/л	Na +, ммоль/л
2	2A	0	Контрольная	6	181 ± 14	129 ± 11	615 ± 45	4,1 ± 0,4	1,9 ± 0,1	2,2 ± 0,5	127 ± 9	3,9 ± 0,3	128 ± 10
5	3A	20 + 200	Лечебная розувастатин +	6	108 ± 12*	91 ± 9	532 ± 29*	3,9 ± 0,3	1,8 ± 0,1	2,1 ± 0,3	108 ± 6	4,0 ± 0,3	131 ± 11
7	4A	20 + 100	AGA	6	105 ± 10*	102 ± 7	549 ± 14	3,8 ± 0,2	1,8 ± 0,1	2,0 ± 0,2	105 ± 10	3,9 ± 0,2	129 ± 10
9	5A	20 + 50	(настоящее изобретение)	6	131 ± 15*	104 ± 8	555 ± 23	3,9 ± 0,2	1,7 ± 0,1	2,2 ± 0,3	109 ± 12	3,8 ± 0,2	126 ± 8
11	6A	20	Сравнительная – лечение	6	118 ± 13*	119 ± 7	568 ± 26	3,8 ± 0,3	1,7 ± 0,1	2,1 ± 0,4	108 ± 10	3,9 ± 0,1	132 ± 10
13	6A2	40	розувастатином	6	129 ± 12*	130 ± 15	502 ± 21	3,8 ± 0,2	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,2	111 ± 9	3,8 ± 0,3	135 ± 12
14	7A	20 + 200	Лечебная аторвастатин +	6	110 ± 11*	85 ± 8	510 ± 48*	3,9 ± 0,2	1,7 ± 0,1	2,2 ± 0,3	102 ± 9	3,9 ± 0,1	128 ± 11
16	8A	20 + 100	AGA	6	108 ± 12*	90 ± 8	518 ± 32*	3,8 ± 0,1	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1	114 ± 6	3,8 ± 0,3	129 ± 12
18	9A	20 + 50	(настоящее изобретение)	6	121 ± 12*	110 ± 8	549 ± 23	3,8 ± 0,2	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,3	102 ± 9	3,9 ± 0,2	125 ± 13
20	10A	20	Сравнительная – лечение	6	114 ± 9*	121 ± 10	550 ± 31	3,8 ± 0,1	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1	107 ± 9	3,8 ± 0,1	128 ± 11
22	10A2	40	аторвастатином	6	124 ± 8*	131 ± 14	571 ± 10	3,8 ± 0,1	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1	108 ± 5	3,8 ± 0,3	119 ± 12
23	11A	100	Сравнительная – лечение AGA	6	151 ± 14	108 ± 10	509 ± 21	3,9 ± 0,3	1,8 ± 0,1	2,1 ± 0,3	104 ± 10	4,0 ± 0,1	128 ± 12

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Таблица 60

Токсикологические показатели на 60-й день лечения (90-й день исследования) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Токсикологические параметры, М ± SEM								
					AST, Ед/л	ALT, Ед/л	СРК, Ед/л	ТВ, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind., мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	К +, ммоль/л	Na +, ммоль/л
2	2A	0	Контрольная	6	289 ± 12	109 ± 11	469 ± 41	4,0 ± 0,3	1,9 ± 0,1	2,1 ± 0,3	129 ± 11	3,9 ± 0,2	121 ± 8
5	3A	20 + 200	Лечебная розувастатин +	6	84 ± 4*	78 ± 6	400 ± 15*	3,5 ± 0,2	1,5 ± 0,1	2,0 ± 0,2	89 ± 4*	3,9 ± 0,1	125 ± 10
7	4A	20 + 100	AGA	6	85 ± 4*	88 ± 7	410 ± 10	3,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	2,0 ± 0,1	95 ± 7*	3,9 ± 0,2	121 ± 9
9	5A	20 + 50	(настоящее изобретение)	6	90 ± 3*	91 ± 8	415 ± 12	3,6 ± 0,3	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,4	97 ± 5*	3,8 ± 0,2	124 ± 12
11	6A	20	Сравнительная – лечение	6	89 ± 7*	111 ± 5	449 ± 14	3,6 ± 0,2	1,6 ± 0,1	2,0 ± 0,3	99 ± 7*	3,8 ± 0,3	121 ± 11
13	6A2	40	розувастатином	6	98 ± 5*	116 ± 8	478 ± 12	3,5 ± 0,3	1,6 ± 0,1	1,9 ± 0,3	95 ± 5*	3,8 ± 0,1	120 ± 7
14	7A	20 + 200	Лечебная аторвастатин +	6	75 ± 9*	75 ± 7	380 ± 18*	3,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,2	90 ± 7*	3,9 ± 0,2	125 ± 9
16	8A	20 + 100	AGA	6	80 ± 7*	90 ± 9	390 ± 15*	3,7 ± 0,3	1,6 ± 0,1	2,1 ± 0,3	92 ± 8*	3,8 ± 0,1	127 ± 8
18	9A	20 + 50	(настоящее изобретение)	6	91 ± 8*	97 ± 9	411 ± 10	3,5 ± 0,2	1,6 ± 0,1	2,0 ± 0,1	98 ± 6*	3,9 ± 0,2	124 ± 9
20	10A	20	Сравнительная	6	87 ± 5*	110 ± 5	438 ± 12	3,5 ± 0,3	1,5 ± 0,1	2,0 ± 0,3	95 ± 4*	3,8 ± 0,1	119 ± 8

22	10A2	40	– лечение аторвастатином	6	88 ± 4*	118 ± 7	455 ± 23	3,6 ± 0,2	1,6 ± 0,1	2,0 ± 0,2	96 ± 5*	3,9 ± 0,2	120 ± 9
23	11A	100	Сравнительная – лечение AGA	6	145 ± 11*	98 ± 5	425 ± 18	3,8 ± 0,3	1,7 ± 0,1	2,1 ± 0,3	95 ± 9*	3,9 ± 0,3	121 ± 4

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Таблица 61

Токсикологические показатели до исследования (фоновый уровень) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Токсикологические параметры, М ± SEM								
					AST, Ед/л	ALT, Ед/л	CPK, Ед/л	ТВ, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind., мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	K +, ммоль/л	Na +, ммоль/л
1	1	0	Интактная (без патологии, без лечения)	6	79 ± 4	73 ± 3	407 ± 11	3,1 ± 0,2	0,8 ± 0,1	2,3 ± 0,2	85 ± 6	3,8 ± 0,3	123 ± 4
3	2B	0	Контрольная – с патологией, без лечения	6	82 ± 5	75 ± 5	399 ± 25	3,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1	91 ± 7	3,6 ± 0,2	121 ± 7
4	2B1	0	Контрольная – с патологией, без лечения	6	81 ± 3	72 ± 8	421 ± 20	2,8 ± 0,3	0,9 ± 0,1	1,9 ± 0,3	90 ± 8	3,9 ± 0,3	119 ± 12
6	3B	20 + 200	Экспериментальная с патологией лечение (розувастатин AGA) (настоящее изобретение)	6	78 ± 4	74 ± 5	415 ± 12	2,9 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,8 ± 0,3	85 ± 7	3,8 ± 0,2	122 ± 10
8	4B	20 + 100		6	79 ± 5	70 ± 7	402 ± 25	2,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,9 ± 0,2	84 ± 8	3,9 ± 0,1	125 ± 11
10	5B	20 + 50		6	83 ± 7	71 ± 9	411 ± 22	3,0 ± 0,2	1,1 ± 0,1	2,0 ± 0,1	92 ± 7	4,0 ± 0,2	123 ± 12
12	6B	20	Животные с патологией лечение розувастатином	6	82 ± 8	72 ± 5	407 ± 25	2,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,8 ± 0,2	90 ± 5	3,9 ± 0,2	125 ± 11
15	7B	20 + 200	Экспериментальная с патологией лечение (аторвастатин AGA) (настоящее изобретение)	6	78 ± 5	71 ± 2	409 ± 32	2,8 ± 0,3	1,0 ± 0,1	1,8 ± 0,2	91 ± 9	3,9 ± 0,3	124 ± 12
17	8B	20 + 100		6	80 ± 8	75 ± 7	415 ± 25	2,9 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,8 ± 0,2	92 ± 8	3,8 ± 0,3	125 ± 11
19	9B	20 + 50		6	81 ± 8	71 ± 4	425 ± 31	3,0 ± 0,3	0,9 ± 0,1	2,1 ± 0,3	93 ± 5	3,9 ± 0,2	124 ± 12
21	10B	20	Животные с патологией лечение аторвастатином	6	78 ± 5	72 ± 5	422 ± 40	2,8 ± 0,3	0,9 ± 0,1	1,9 ± 0,3	89 ± 4	4,0 ± 0,3	125 ± 11
24	11B	108	Животные с патологией лечение AGA	6	80 ± 4	73 ± 2	427 ± 42	2,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	2,0 ± 0,1	90 ± 6	3,9 ± 0,3	122 ± 12

Таблица 62

Токсикологические показатели на 60-й день (до лечения) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Токсикологические параметры, М ± SEM								
					AST, Ед/л	ALT, Ед/л	CPK, Ед/л	TB, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind., мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	K +, ммоль/л	Na +, ммоль/л
1	1	0	Интактная (без патологии, без лечения)	6	85 ± 5	71 ± 5	425 ± 16	2,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	2,0 ± 0,2	88 ± 6	3,9 ± 0,3	125 ± 4
3	2B	0	Контрольная – с патологией, без лечения	6	134 ± 5 ¹	95 ± 5	535 ± 12 ¹	3,9 ± 0,3	1,7 ± 0,1 ¹	2,2 ± 0,2	112 ± 2	4,0 ± 0,3	135 ± 6
4	2B1	0	Контрольная – с патологией, без лечения	6	141 ± 4	93 ± 7	541 ± 22 ¹	3,8 ± 0,3	1,6 ± 0,2 ¹	2,2 ± 0,4	100 ± 11	4,0 ± 0,2	141 ± 11
6	3B	20 + 200	Экспериментальная – с патологией + лечение (розувастатин + AGA) (настоящее изобретение)	6	145 ± 10 ¹	96 ± 9	555 ± 25 ¹	3,9 ± 0,3	1,7 ± 0,1 ¹	2,6 ± 0,3	118 ± 15	3,9 ± 0,2	132 ± 10
8	4B	20 + 100		6	139 ± 18 ¹	97 ± 8	544 ± 30 ¹	4,0 ± 0,4	1,5 ± 0,2 ¹	2,5 ± 0,5	121 ± 15	3,9 ± 0,1	135 ± 15
10	5B	20 + 50		6	140 ± 15 ¹	96 ± 9	551 ± 23 ¹	3,8 ± 0,2	1,7 ± 0,1 ¹	2,1 ± 0,3	100 ± 16	4,0 ± 0,2	137 ± 14
12	6B	20	Сравнительная – животные с патологией + лечение розувастатином	6	137 ± 13 ¹	99 ± 8	554 ± 25 ¹	3,9 ± 0,3	1,7 ± 0,1 ¹	2,2 ± 0,3	122 ± 15	3,9 ± 0,1	139 ± 15
15	7B	20 + 200	Экспериментальная – с патологией + лечение (аторвастатин + AGA) (настоящее изобретение)	6	147 ± 18	98 ± 8	545 ± 17 ¹	3,8 ± 0,2 ¹	1,7 ± 0,2 ¹	2,1 ± 0,3	100 ± 11	4,0 ± 0,2	142 ± 17
17	8B	20 + 100		6	139 ± 17 ¹	99 ± 9	552 ± 39 ¹	3,9 ± 0,1	1,6 ± 0,1 ¹	2,3 ± 0,1	114 ± 8	4,0 ± 0,1	145 ± 11
19	9B	20 + 50		6	141 ± 14 ¹	95 ± 7	552 ± 25 ¹	3,8 ± 0,3	1,7 ± 0,1 ¹	2,1 ± 0,3	116 ± 7	3,8 ± 0,3	139 ± 14
21	10B	20	Животные – с патологией + лечение аторвастатином	6	139 ± 15 ¹	92 ± 8	545 ± 32 ¹	3,9 ± 0,4	1,6 ± 0,1 ¹	2,3 ± 0,4	118 ± 14	3,9 ± 0,2	140 ± 15
24	11B	108	Животные – с патологией + лечение AGA	6	142 ± 16	95 ± 9	549 ± 30 ¹	4,0 ± 0,3	1,7 ± 0,2 ¹	2,3 ± 0,3	117 ± 12	3,9 ± 0,1	144 ± 12

Примечание: 1 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Таблица 63

Токсикологические показатели на 15-й день лечения (75-й исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Токсикологические параметры, М ± SEM								
					AST, Ед/л	ALT, Ед/л	CPK, Ед/л	TB, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	K +, ммоль/л	Na +, ммоль/л
1	1	0	Интактная (без патологии, без лечения)	6	70 ± 7	62 ± 5	411 ± 22	3,0 ± 0,3	1,0 ± 0,1	2,0 ± 0,3	82 ± 5	3,9 ± 0,4	123 ± 5

4	2B1	0	Контрольная – с патологией, без лечения	6	189 ± 11 ¹	193 ± 25 ¹	621 ± 23 ¹	4,2 ± 0,4	1,9 ± 0,2 ¹	2,3 ± 0,6	123 ± 12	4,0 ± 0,1	132 ± 8
6	3B	20 + 200	Экспериментальная – с патологией	6	119 ± 14 ^{1,2}	92 ± 7 ²	542 ± 27 ¹	3,3 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,9 ± 0,1	103 ± 8	4,3 ± 0,4	131 ± 7
8	4B	20 + 100	лечение (розувастатин AGA) (настоящее изобретение)	6	147 ± 5 ¹	125 ± 11 ^{1,2}	552 ± 21 ¹	3,5 ± 0,1	1,5 ± 0,2	2,0 ± 0,2	112 ± 10	4,3 ± 0,2	121 ± 10
10	5B	20 + 50		6	152 ± 12 ¹	149 ± 14 ¹	575 ± 32 ¹	3,4 ± 0,3	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,4	121 ± 16	4,0 ± 0,2	117 ± 14
12	6B	20	Сравнительная животные патологией лечение розувастатином	6	155 ± 12 ¹	172 ± 9 ¹	599 ± 23 ¹	3,6 ± 0,2	1,8 ± 0,2 ¹	1,8 ± 0,3	123 ± 10	3,9 ± 0,3	118 ± 10
15	7B	20 + 200	Экспериментальная – с патологией	6	121 ± 19 ^{1,2}	101 ± 14 ²	531 ± 12 ¹	3,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	2,1 ± 0,2	110 ± 9	4,2 ± 0,4	128 ± 12
17	8B	20 + 100	лечение (аторвастатин AGA) (настоящее изобретение)	6	139 ± 12 ¹	127 ± 11 ^{1,2}	547 ± 21 ¹	3,6 ± 0,2	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,2	114 ± 9	4,1 ± 0,3	125 ± 8
19	9B	20 + 50		6	145 ± 10 ¹	143 ± 5 ¹	564 ± 32 ¹	3,7 ± 0,2	1,7 ± 0,2	2,0 ± 0,3	119 ± 9	3,9 ± 0,4	119 ± 12
21	10B	20	Сравнительная животные патологией лечение аторвастатином	6	160 ± 18 ¹	173 ± 15 ¹	501 ± 24 ¹	3,6 ± 0,4	1,6 ± 0,1	2,0 ± 0,4	118 ± 14	3,9 ± 0,3	120 ± 11
24	11B	100	Сравнительная животные патологией лечение AGA	6	141 ± 12 ¹	118 ± 10 ^{1,2}	550 ± 20 ¹	3,9 ± 0,3	1,8 ± 0,1 ¹	2,0 ± 0,3	100 ± 17	4,0 ± 0,2	127 ± 14

Примечание:

1 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса);

2 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Таблица 64

Токсикологические показатели на 30-й день лечения (90-й день исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Токсикологические параметры, М ± SEM								
					AST, Ед/л	ALT, Ед/л	CPK, Ед/л	TB, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind., мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	K +, ммоль/л	Na +, ммоль/л
1	1	0	Интактная (без патологии, без лечения)	6	71 ± 5	65 ± 4	392 ± 37	2,9 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,9 ± 0,2	78 ± 6	3,7 ± 0,2	118 ± 11
4	2B1	0	Контрольная – с патологией, без	6	267 ± 14 ¹	111 ± 10 ¹	475 ± 44	3,9 ± 0,2	1,9 ± 0,1 ¹	2,0 ± 0,3	128 ± 10 ¹	3,9 ± 0,3	124 ± 9

			лечения										
6	3B	20 + 200	Экспериментальная – с патологией	6	77 ± 5 ²	90 ± 8 ¹	408 ± 31	3,4 ± 0,3	1,4 ± 0,1 ²	2,0 ± 0,3	105 ± 9	4,0 ± 0,4	120 ± 11
8	4B	20 + 100	лечение (розувастатин	6	80 ± 8 ²	98 ± 9 ¹	419 ± 11	3,5 ± 0,4	1,5 ± 0,1 ¹²	2,0 ± 0,5	111 ± 11	3,9 ± 0,3	119 ± 8
10	5B	20 + 50	AGA) (настоящее изобретение)	6	85 ± 2 ²	102 ± 10 ¹	425 ± 19	3,7 ± 0,4	1,7 ± 0,1 ¹	2,0 ± 0,4	114 ± 10	3,8 ± 0,1	120 ± 11
12	6B	20	Сравнительная животные патологией лечение розувастатином	6	88 ± 4 ²	105 ± 8 ¹	478 ± 31	3,5 ± 0,3	1,4 ± 0,1 ²	2,1 ± 0,4	112 ± 9	3,7 ± 0,4	120 ± 7
15	7B	20 + 200	Экспериментальная – с патологией	6	71 ± 7 ²	81 ± 5 ¹	398 ± 25 ²	3,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1 ²	2,0 ± 0,2	100 ± 8	4,0 ± 0,3	124 ± 10
17	8B	20 + 100	лечение (аторвастатин	6	80 ± 8 ²	90 ± 4 ¹	405 ± 32	3,5 ± 0,1	1,5 ± 0,2 ¹	2,0 ± 0,2	109 ± 5	4,0 ± 0,2	121 ± 10
19	9B	20 + 50	AGA) (настоящее изобретение)	6	87 ± 6 ²	104 ± 9 ¹	434 ± 35	3,5 ± 0,3	1,4 ± 0,1 ¹²	2,1 ± 0,3	112 ± 7	3,8 ± 0,3	119 ± 15
21	10B	20	Сравнительная животные патологией лечение аторвастатином	6	101 ± 6 ²	100 ± 5 ¹	481 ± 35	3,6 ± 0,2	1,5 ± 0,1 ¹	2,1 ± 0,2	108 ± 12	3,7 ± 0,3	120 ± 8
24	11B	100	Сравнительная животные патологией лечение AGA	6	142 ± 14 ¹²	109 ± 6 ¹	453 ± 37	3,5 ± 0,1	1,4 ± 0,1 ²	2,1 ± 0,1	109 ± 8	3,9 ± 0,3	123 ± 12

Примечание:

1 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса);

2 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Таблица 65

Токсикологические показатели на 45-й день лечения (105-й день исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Токсикологические параметры, М ± SEM								
					AST, Ед/л	ALT, Ед/л	CPK, Ед/л	TB, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	K +, ммоль/л	Na +, ммоль/л
1	1	0	Интактная (без патологии, без лечения)	6	69 ± 4	70 ± 7	385 ± 28	3,0 ± 0,3	1,0 ± 0,1	2,0 ± 0,2	80 ± 7	3,9 ± 0,1	125 ± 10
4	2B1	0	Контрольная – с патологией, без лечения	6	279 ± 12 ¹	100 ± 11 ¹	432 ± 14	3,8 ± 0,3	1,8 ± 0,1 ¹	2,0 ± 0,4	132 ± 11 ¹	4,0 ± 0,3	124 ± 5

6	3B	20 + 200	Экспериментальная	6	78 ± 9 ²	81 ± 7	403 ± 22	3,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2 ¹	2,0 ± 0,2	92 ± 8 ²	3,9 ± 0,	119 ± 10
8	4B	20 + 100	– с патологией	6	79 ± 5 ²	95 ± 8	415 ± 11	3,5 ± 0,4	1,5 ± 0,1	2,0 ± 0,4	101 ± 11	3,9 ± 0,3	126 ± 8
10	5B	20 + 50	лечение (розувастатин AGA) (настоящее изобретение)	6	81 ± 8 ²	98 ± 4	419 ± 28	3,6 ± 0,3	1,6 ± 0,1 ¹	2,0 ± 0,4	95 ± 9	3,9 ± 0,2	123 ± 12
12	6B	20	Сравнительная животные патологией лечение розувастатином	6	86 ± 8 ²	100 ± 7	488 ± 21	3,6 ± 0,3	1,6 ± 0,1 ¹	2,0 ± 0,2	102 ± 8 ²	3,8 ± 0,4	121 ± 10
15	7B	20 + 200	Экспериментальная	6	70 ± 6 ²	70 ± 9	395 ± 21 ²	3,4 ± 0,2	1,3 ± 0,1	2,1 ± 0,1	90 ± 7 ²	3,8 ± 0,3	119 ± 12
17	8B	20 + 100	– с патологией	6	82 ± 2 ²	85 ± 7	402 ± 16	3,5 ± 0,3	1,5 ± 0,1 ¹	2,0 ± 0,4	102 ± 10 ²	4,0 ± 0,3	121 ± 8
19	9B	20 + 50	лечение (аторвастатин AGA) (настоящее изобретение)	6	84 ± 8 ²	93 ± 8	429 ± 15	3,4 ± 0,3	1,4 ± 0,1	2,0 ± 0,3	100 ± 8	3,8 ± 0,4	122 ± 12
21	10B	20	Сравнительная животные патологией лечение аторвастатином	6	105 ± 5 ²	95 ± 8	490 ± 32	3,4 ± 0,2	1,3 ± 0,1	2,1 ± 0,2	88 ± 6 ²	3,7 ± 0,4	119 ± 10
24	11B	100	Сравнительная животные патологией лечение AGA	6	127 ± 11 ¹²	99 ± 8	384 ± 32	3,6 ± 0,3	1,3 ± 0,1	2,3 ± 0,3	99 ± 8	4,0 ± 0,4	126 ± 11

Примечание:

1 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса);

2 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Таблица 66

Токсикологические показатели на 60-й день лечения (120-й день исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Токсикологические параметры, М ± SEM								
					AST, Ед/л	ALT, Ед/л	CPK, Ед/л	TB, мкмоль/л	DB, мкмоль/л	B.ind., мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	K +, ммоль/л	Na +, ммоль/л
1	1	0	Интактная (без патологии, лечения)	6	78 ± 5	75 ± 6	323± 28	2,9 ± 0,3	1,0 ± 0,1	1,9 ± 0,2	84 ± 6	4,0 ± 0,3	122 ± 11
4	2B1	0	Контрольная – с патологией, без лечения	6	271 ± 14 ¹	118 ± 10 ¹	444 ± 12 ¹	4,2 ± 0,3 ¹	1,9 ± 0,1 ¹	2,3 ± 0,2	144 ± 10 ¹	3,9 ± 0,2	120 ± 11
6	3B	20 + 200	Экспериментальная	6	80 ± 8 ²	76 ± 4 ²	341 ± 28 ²	3,1 ± 0,1	1,3 ± 0,1 ²	1,8 ± 0,1	84 ± 5 ²	3,9 ± 0,3	122 ± 8

8	4B	20 + 100	– с патологией лечение	+	6	82 ± 6 ²	85 ± 6 ²	365 ± 31	3,5 ± 0,2	1,4 ± 0,1 ²	2,1 ± 0,3	92 ± 5 ²	4,0 ± 0,1	120 ± 7
10	5B	20 + 50	(розувастатин AGA) (настоящее изобретение)	+	6	99 ± 5 ²	91 ± 4 ²	425 ± 10 ¹	3,5 ± 0,3	1,4 ± 0,1 ²	2,1 ± 0,4	99 ± 7 ²	3,9 ± 0,3	120 ± 10
12	6B	20	Сравнительная животные патологией лечение розувастатином	– с +	6	103 ± 5 ²	112 ± 3 ¹	466 ± 34 ¹	3,5 ± 0,2	1,5 ± 0,1 ¹²	2,0 ± 0,3	92 ± 8 ²	3,9 ± 0,3	122 ± 7
15	7B	20 + 200	Экспериментальная – с патологией лечение	+	6	77 ± 5 ²	74 ± 4 ²	321 ± 15 ²	3,1 ± 0,3	1,2 ± 0,1 ²	1,9 ± 0,4	88 ± 5 ²	3,9 ± 0,4	124 ± 12
17	8B	20 + 100	(аторвастатин AGA) (настоящее изобретение)	+	6	81 ± 5 ²	80 ± 2 ²	335 ± 12 ²	3,3 ± 0,2	1,3 ± 0,1 ²	2,0 ± 0,2	92 ± 9 ²	4,0 ± 0,2	123 ± 7
19	9B	20 + 50	Сравнительная животные патологией лечение аторвастатином	– с +	6	86 ± 7 ²	94 ± 6 ²	415 ± 18 ¹	3,3 ± 0,3	1,3 ± 0,1 ²	2,0 ± 0,3	97 ± 6 ²	3,9 ± 0,2	121 ± 9
21	10B	20	Сравнительная животные патологией лечение аторвастатином	– с +	6	99 ± 6 ²	105 ± 4 ¹	475 ± 11 ¹	3,2 ± 0,2	1,3 ± 0,1 ²	1,9 ± 0,2	89 ± 7 ²	3,9 ± 0,4	118 ± 11
24	11B	100	Сравнительная животные патологией лечение AGA	– с +	6	132 ± 12 ¹²	98 ± 5 ²	322 ± 30 ²	3,7 ± 0,4	1,7 ± 0,1 ¹	2,0 ± 0,3	97 ± 5 ²	4,0 ± 0,2	127 ± 12

Примечание:

1 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса);

2 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Изменения свертывания крови до и после лечения

Схема А

В Таблице 67 представлены данные свертывания крови у животных до лечения по Схеме А.

Таблица 67

Свертывание крови на 0-й день (до лечения) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	M ± SEM		
					PT	APTT	Тромбоциты
2	2A	0	Контрольная	6	18,0 ± 1,2	15,2 ± 0,2	303 ± 7
5	3A	20 + 200	Лечебная	– 6	17,5 ± 0,4	16,2 ± 1,0	302 ± 4
7	4A	20 + 100	розувастатин	+ 6	18,0 ± 0,5	16,2 ± 1,2	312 ± 11

9	5A	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	18,0 ± 1,0	15,8 ± 0,3	314 ± 10
11	6A	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	18,5 ± 1,1	16,2 ± 0,5	311 ± 15
13	6A2	40		6	17,8 ± 1,2	16,2 ± 0,8	321 ± 15
14	7A	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	18,2 ± 1,2	15,8 ± 0,8	314 ± 12
16	8A	20 + 100		6	17,8 ± 1,4	15,8 ± 0,3	316 ± 18
18	9A	20 + 50		6	17,7 ± 1,0	15,5 ± 0,8	321 ± 19
20	10A	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	18,5 ± 1,4	16,0 ± 0,7	314 ± 18
22	10A2	40		6	18,7 ± 1,6	16,1 ± 0,7	320 ± 19
23	11A	108	Сравнительная – лечение AGA	6	19,0 ± 1,7	16,3 ± 1,0	317 ± 18

Результаты дисперсионного анализа до лечения продемонстрировали, что влияние фактора группы характеризуется значениями $F_{3;33} = 0,17$, $p = 1,00$. До начала эксперимента между исследуемыми группами также отсутствовало статистически значимое различие в свертывании крови согласно критерию Ньюмена-Кейлса.

В Таблице 68 приведены данные свертывания крови у животных на 30-день с применением Схемы А.

Таблица 68

Свертывание крови на 30-й день (до лечения) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	M ± SEM		
					PT	APTT	Тромбоциты
2	2A	0	Контрольная	6	8,5 ± 0,6	15,0 ± 0,4	361 ± 22
5	3A	20 + 200	Лечебная – розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	8,5 ± 0,2	15,2 ± 0,7	350 ± 25
7	4A	20 + 100		6	8,7 ± 0,7	14,7 ± 0,3	354 ± 30
9	5A	20 + 50		6	8,5 ± 0,8	14,5 ± 0,8	367 ± 29
11	6A	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	8,5 ± 0,7	14,3 ± 0,6	372 ± 32
13	6A2	40		6	8,3 ± 0,8	14,5 ± 0,8	365 ± 28
14	7A	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	8,5 ± 0,9	14,8 ± 0,6	361 ± 30
16	8A	20 + 100		6	8,0 ± 0,8	16,0 ± 0,9	350 ± 29
18	9A	20 + 50		6	8,5 ± 0,8	15,2 ± 0,7	362 ± 35

20	10A	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	$8,3 \pm 0,8$	$15,3 \pm 0,3$	371 ± 35
22	10A2	40		6	$8,7 \pm 0,6$	$15,2 \pm 0,2$	364 ± 28
23	11A	108	Сравнительная – лечение AGA	6	$8,5 \pm 0,7$	$15,0 \pm 0,4$	360 ± 15

Результаты дисперсионного анализа моделированной патологии продемонстрировали, что влияние фактора группы характеризуется значениями $F_{3;33} = 0,22$, $p = 1,00$. До начала эксперимента между исследуемыми группами также отсутствовало статистически значимое различие в свертывании крови согласно критерию Ньюмена-Кейлса.

На 30-й день моделированной патологии у животных наблюдалось значительное снижение РТ и увеличение количества бляшек по сравнению с исходным значением. Такие симптомы соответствуют развитию атеросклероза с высоким риском тромбоза и обычно характерны для клинической картины.

Параметры свертывание крови при лечении

В Таблице 69 представлены данные свертывания крови у животных на 45-й день исследования с применением Схемы А.

Таблица 69

Свертывание крови на 15-день лечения (45-й день исследования) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	M $\pm$ SEM		
					РТ	АРТТ	Тромбоциты
2	2A	0	Контрольная	6	$7,5 \pm 0,6$	$13,8 \pm 0,9$	368 ± 32
5	3A	20 + 200	Лечебная – розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	$8,5 \pm 0,5$	$14,1 \pm 1,0$	332 ± 25
7	4A	20 + 100		6	$8,6 \pm 0,4$	$13,9 \pm 0,8$	327 ± 15
9	5A	20 + 50		6	$8,5 \pm 0,2$	$14,0 \pm 0,5$	332 ± 19
11	6A	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	$8,4 \pm 0,8$	$14,0 \pm 0,5$	327 ± 24
13	6A2	40		6	$8,7 \pm 0,6$	$14,2 \pm 0,3$	315 ± 19
14	7A	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	$9,0 \pm 0,3$	$14,0 \pm 0,5$	320 ± 12
16	8A	20 + 100		6	$9,1 \pm 0,5$	$13,9 \pm 0,7$	332 ± 25
18	9A	20 + 50		6	$9,0 \pm 0,9$	$14,1 \pm 0,5$	329 ± 32

20	10A	20	Сравнительная –	6	9,0 ± 0,5	14,0 ± 0,5	331 ± 32
22	10A2	40	лечение аторвастатином	6	9,2 ± 0,8	14,1 ± 0,3	337 ± 14
23	11A	108	Сравнительная – лечение AGA	6	7,8 ± 0,6	14,0 ± 0,3	349 ± 12

Результаты дисперсионного анализа через 15 дней лечения по Схеме А продемонстрировали, что влияние фактора группы характеризуется значениями $F_{3;33} = 0,43$, $p = 1,00$. На 45-й день исследования между исследуемыми группами также отсутствовало статистически значимое различие в свертывании крови согласно критерию Ньюмена-Кейлса. Однако, на 15-й день лечения по Схеме А в группах, получавших исследуемое лекарственное средство и контрольные лекарственные средства возникла тенденция возрастания РТ, что может являться доказательство снижения риска атеротромбоза при моделировании патологии с использованием исследуемых лекарственных средств. Общая оценка показала одинаковую эффективность применения всех исследуемых комбинаций и терапии контрольными лекарственными средствами со статинами на 15-й день лечения по Схеме А.

Схема А

В Таблице 70 представлены данные свертывания крови у животных на 60-й день исследования с применением Схемы А.

Таблица 70

Свертывание крови на 30-й день лечения (60-й день исследования) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	M ± SEM		
					РТ	АРТТ	Тромбоциты
2	2A	0	Контрольная	6	5,7 ± 0,5	13,7 ± 0,5	381 ± 29
5	3A	20 + 200	Лечебная –	6	12,8 ± 0,3*	15,0 ± 1,1	311 ± 18
7	4A	20 + 100	розувастатин +	6	11,9 ± 0,7*	14,8 ± 1,0	319 ± 11
9	5A	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	11,6 ± 0,8*	14,7 ± 0,4	325 ± 28
11	6A	20	Сравнительная –	6	11,2 ± 0,9*	14,9 ± 0,3	318 ± 25
13	6A2	40	лечение розувастатином	6	11,5 ± 0,8*	14,9 ± 0,7	320 ± 23
14	7A	20 + 200	Лечебная –	6	12,2 ± 0,7*	15,4 ± 1,2	311 ± 27
16	8A	20 + 100	аторвастатин +	6	11,9 ± 0,8*	15,1 ± 0,6	315 ± 19

18	9A	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	11,0 ± 0,8*	14,9 ± 0,8	319 ± 21
20	10A	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	10,9 ± 0,9*	14,5 ± 0,3	321 ± 30
22	10A2	40		6	11,6 ± 0,9*	14,9 ± 0,9	315 ± 12
23	11A	100	Сравнение AGA лечение	6	7,0 ± 0,9	14,1 ± 0,5	369 ± 11

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Результаты дисперсионного анализа через 30 дней лечения по Схеме А продемонстрировали, что влияние фактора группы характеризуется значениями $F_{3;33} = 1,725$, $p = 0,01$. Между исследуемыми группами существовало единственное статистически значимое различие в свертывании крови согласно критерию Ньюмена-Кейлса – в параметре РТ. Обнаружено статистически значимое увеличение РТ по сравнению с контрольной группой во всех группах за исключением группы, получавшей AGA в дозе 100 мг. Тем не менее, в этой группе наблюдалась тенденция восстановления значений параметра РТ. Существовала тенденция зависимости от дозы AGA.

В Таблице 71 представлены данные свертывания крови у животных на 75-й день исследования с применением Схемы А.

Таблица 71

Свертывание крови на 45-й день лечения (75-й день исследования) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	M ± SEM		
					РТ	АРТТ	Тромбоциты
2	2A	0	Контрольная	6	5,8 ± 0,6	13,1 ± 0,9	395 ± 32
5	3A	20 + 200	Лечебная – розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	13,9 ± 0,9*	15,1 ± 0,8	335 ± 24
7	4A	20 + 100		6	12,8 ± 0,7*	14,9 ± 1,2	321 ± 25
9	5A	20 + 50		6	11,9 ± 0,6*	14,3 ± 1,3	329 ± 18
11	6A	20	Сравнение – лечение розувастатином	6	11,7 ± 0,4*	14,2 ± 0,5	335 ± 15
13	6A2	40		6	12,6 ± 0,9*	14,0 ± 0,8	320 ± 11
14	7A	20 + 200	Лечебная – аторвастатин +	6	13,0 ± 0,5*	15,9 ± 0,3	309 ± 15
16	8A	20 + 100		6	12,9 ± 1,2*	15,3 ± 0,9	315 ± 18

18	9A	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	12,5 ± 1,2*	14,3 ± 0,9	315 ± 14
20	10A	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	11,9 ± 0,7*	14,1 ± 0,7	319 ± 11
22	10A2	40		6	12,9 ± 0,5*	14,6 ± 0,8	310 ± 10
23	11A	108	Сравнение AGA лечение	6	8,1 ± 0,8*	14,0 ± 0,6	365 ± 38

Примечание:* - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Результаты дисперсионного анализа через 45 дней лечения по Схеме А продемонстрировали, что влияние фактора применения лекарственных средств характеризуется значениями $F_{3;33} = 2,491$, $p = 0,00008$. Единственным статистически значимым различием в свертывании крови согласно критерию Ньюмена-Кейлса между исследуемыми группами являлся параметр РТ. Во всех группах обнаружено статистически значимое увеличение РТ по сравнению с контрольной группой. В группах, получавших комбинированную терапию согласно настоящему изобретению, наблюдалась тенденция более быстрого восстановления параметра РТ.

В Таблице 72 представлены данные свертывания крови у животных на 90-й день исследования с применением Схемы А.

Таблица 72

Свертывание крови на 60-й день лечения (90-й день исследования) с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	M ± SEM		
					РТ	АРТТ	Тромбоциты
2	2A	0	Контрольная	6	6,2 ± 0,4	13,5 ± 0,4	398 ± 22
5	3A	20 + 200	Лечебная – розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	15,1 ± 0,6*	15,2 ± 0,7	309 ± 14
7	4A	20 + 100		6	14,5 ± 0,6*	15,1 ± 1,0	322 ± 21*
9	5A	20 + 50		6	14,5 ± 0,7*	15,0 ± 1,2	321 ± 19*
11	6A	20	Сравнение – лечение розувастатином	6	14,5 ± 0,8*	15,3 ± 0,9	323 ± 13*
13	6A2	40		6	15,6 ± 0,8*	15,7 ± 0,4	315 ± 10*
14	7A	20 + 200	Лечебная – аторвастатин +	6	17,1 ± 0,7*	15,5 ± 0,6	310 ± 12
16	8A	20 + 100		6	16,3 ± 0,2*	15,2 ± 0,5	312 ± 14*

18	9A	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	16,0 ± 1,2*	14,9 ± 0,5	318 ± 12
20	10A	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	15,8 ± 0,4*	14,9 ± 0,5	320 ± 22*
22	10A2	40		6	16,5 ± 0,7*	15,7 ± 0,3	308 ± 9*
23	11A	108	Сравнительная – лечение AGA	6	9,3 ± 0,7*	14,1 ± 0,5	353 ± 34

Примечание: *- $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Результаты дисперсионного анализа через 60 дней лечения по Схеме А продемонстрировали, что влияние фактора применения лекарственных средств характеризуется значениями $F_{3;33} = 3,811$, $p < 0,000001$. Статистически значимым различием в параметрах свертывания крови согласно критерию Ньюмена-Кейлса между исследуемыми группами являлось различие в параметре РТ и количестве бляшек. Во всех группах обнаружено статистически значимое повышение уровня по сравнению с контрольной группой за время применения исследуемых лекарственных средств.

Более выраженная нормализация наблюдалась в группах, получавших терапию статинами с AGA в дозе 200 мг.

Уменьшение количества бляшек являлось статистически значимым в группах, получавших монотерапию аторвастатином и розувастатином в дозе 20 и 40 и комбинации розувастатин + AGA в дозе 20 мг + 200 мг, аторвастатин + AGA в дозе 20 + 100 мг, 20 мг + 200 мг. Тем не менее, в результате комплексной оценки влияния исследуемых лекарственных средств на параметры свертывания крови обнаружено, что наиболее эффективным в течение 60 дней лечения по Схеме А являлось применение аторвастатина в дозе 40 мг, комбинации аторвастатин + AGA в дозе 20 мг + 200 мг и 20 + 100 мг и комбинации розувастатин + AGA в дозе 20 мг + 200 мг.

Согласно общей оценке эффективности исследуемых лекарственных средств через 60 дней лечения по Схеме А наибольшую эффективность продемонстрировали комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг. Эффективность комбинации аторвастатин + AGA в этой дозе была сравнима с эффективностью розувастатина в качестве контрольного лекарственного средства в удвоенной дозе 40 мг и превышала эффективность монотерапии аторвастатином в дозе 20 мг и эффективность комбинации розувастатин + AGA.

Схема В

В Таблице 73 представлены данные свертывания крови у животных до лечения с применением Схемы В.

Таблица 73

Свертывание крови на 0-й день (до лечения) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	M ± SEM		
					PT	APTT	Тромбоциты
1	1	0	Интактная	6	18,5 ± 0,6	15,5 ± 0,3	305 ± 11
3	2B	0	Контрольная	6	17,8 ± 1,0	15,5 ± 0,2	302 ± 5
4	2B1	0	Контрольная	6	17,8 ± 0,5	16,2 ± 1,0	299 ± 7
6	3B	20 + 200	Лечебная – розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	17,5 ± 0,8	16,3 ± 1,3	314 ± 21
8	4B	20 + 100		6	18,8 ± 1,2	15,7 ± 0,3	310 ± 20
10	5B	20 + 50		6	18,7 ± 1,5	15,7 ± 0,4	309 ± 11
12	6B	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	18,3 ± 1,7	16,3 ± 0,6	305 ± 17
15	7B	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	17,7 ± 0,6	16,8 ± 1,3	314 ± 10
17	8B	20 + 100		6	18,0 ± 0,7	16,2 ± 0,9	321 ± 33
19	9B	20 + 50		6	18,0 ± 0,6	16,5 ± 0,7	307 ± 12
21	10B	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	18,4 ± 0,9	16,0 ± 1,2	311 ± 25
24	11B	100	Сравнительная – лечение AGA	6	18,3 ± 0,7	16,2 ± 1,4	310 ± 12

Результаты дисперсионного анализа свертывания крови у животных до лечения с применением Схемы В продемонстрировали, что влияние фактора группы характеризуется значениями $F_{3,33} = 0,17$, $p = 1,00$. До начала эксперимента между исследуемыми группами также отсутствовало статистически значимое различие в свертывании крови согласно критерию Ньюмена-Кейлса.

В Таблице 74 представлены данные свертывания крови у животных на 60-й день исследования с применением Схемы В.

Таблица 74

Свертывание крови на 60-й день (до лечения) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	M ± SEM		
					PT	APTT	Тромбоциты
1	1	0	Интактная	6	18,0 ± 0,6	15,3 ± 0,6	311 ± 8
3	2B	0	Контрольная	6	6,2 ± 0,5*	14,1 ± 0,8	379 ± 30*
4	2B1	0	Контрольная	6	6,0 ± 0,4*	13,8 ± 0,7	385 ± 32
6	3B	20 + 200	Лечебная –	6	5,8 ± 0,5*	14,3 ± 0,9	380 ± 15*
8	4B	20 + 100	розувастатин +	6	6,3 ± 0,6*	14,3 ± 0,7	377 ± 12*
10	5B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	6,0 ± 0,5*	14,8 ± 0,7	384 ± 14
12	6B	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	5,8 ± 0,5*	14,2 ± 0,9	389 ± 11
15	7B	20 + 200	Лечебная –	6	5,8 ± 0,6*	14,7 ± 0,2	388 ± 15
17	8B	20 + 100	аторвастатин +	6	6,0 ± 0,5*	14,7 ± 0,3	382 ± 12
19	9B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	6,0 ± 0,5*	14,5 ± 0,4	387 ± 14
21	10B	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	6,2 ± 0,5*	14,2 ± 0,3	389 ± 12
24	11B	108	Сравнительная – лечение AGA	6	6,0 ± 0,4*	15,0 ± 0,5	380 ± 15

Примечание: -* - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Результаты дисперсионного анализа свертывания крови у животных на 60-й день моделирования патологии с применением Схемы В продемонстрировали, что влияние фактора группы характеризуется значениями $F_{3,33} = 6,189$, $p < 0,000001$.

Статистически значимым различием в параметрах свертывания крови согласно критерию Ньюмена-Кейлса между группами с моделированной патологией и интактной группой являлось различие в параметре PT и количестве бляшек.

Такие симптомы соответствуют развитию атеросклероза с высоким риском тромбоза и часто имеют место на клинической картине

Параметры свертывания крови при лечении

В Таблице 75 представлены данные свертывания крови у животных на 75-й день исследования с применением Схемы В.

Таблица 75

Свертывание крови на 15-й день лечения (75-й день исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	M ± SEM		
					PT	APTT	Тромбоциты
1	1	0	Интактная	6	17,8 ± 1,3	15,9 ± 1,2	309 ± 25
4	2B1	0	Контрольная	6	6,2 ± 0,3*	13,2 ± 0,4	392 ± 30
6	3B	20 + 200	Лечебная –	6	7,0 ± 0,5*	13,5 ± 1,1	373 ± 14
8	4B	20 + 100	розувастатин +	6	7,5 ± 0,4*	13,9 ± 0,9	375 ± 22
10	5B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	7,2 ± 0,6*	14,2 ± 0,8	371 ± 11
12	6B	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	7,5 ± 0,3*	14,5 ± 0,7	372 ± 10
15	7B	20 + 200	Лечебная –	6	7,4 ± 0,7*	14,0 ± 1,2	374 ± 23
17	8B	20 + 100	аторвастатин +	6	7,0 ± 0,6*	14,2 ± 0,9	371 ± 11
19	9B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	7,5 ± 0,6*	14,0 ± 1,3	374 ± 15
21	10B	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	7,2 ± 0,6*	13,9 ± 1,2	362 ± 25
24	11B	100	Сравнительная – лечение AGA	6	6,5 ± 0,6*	13,5 ± 0,6	389 ± 23

Примечание: -* - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Результаты дисперсионного анализа через 75 дней исследования по Схеме продемонстрировали, что влияние фактора применения лекарственных средств характеризуется значениями $F_{3;30} = 4,438$, $p < 0,000001$. На 75-й день во всех группах с моделированной патологией обнаружено статистически значимое уменьшение PT согласно критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с интактной группой.

Через 15 дней лечения лекарственными средствами отсутствовало статистически значимое отклонение параметров свертывания крови от контрольной группы. Однако, согласно общей оценке эффективности продемонстрирована тенденция увеличения PT в результате 15 дней приема исследуемых комбинаций розувастатин + AGA в дозе 20 + 100 мг и аторвастатин + AGA в дозе 20 мг + 50 мг.

В Таблице 76 представлены данные свертывания крови у животных на 90-й день исследования с применением Схемы В.

Таблица 76

Свертывание крови на 30-й день лечения (90-й день исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	M ± SEM		
					PT	APTT	Тромбоциты
1	1	0	Интактная	6	18,3 ± 1,0	15,3 ± 0,7	298 ± 22
4	2B1	0	Контрольная	6	5,7 ± 0,6 ¹	13,2 ± 1,1	389 ± 25
6	3B	20 + 200	Лечебная –	6	10,1 ± 1,0 ¹²	14,2 ± 1,4	339 ± 25
8	4B	20 + 100	розувастатин +	6	10,5 ± 0,8 ¹²	14,7 ± 1,5	341 ± 30
10	5B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	9,9 ± 0,8 ¹²	14,5 ± 1,3	350 ± 14
12	6B	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	10,8 ± 0,7 ¹²	14,6 ± 1,2	341 ± 12
15	7B	20 + 200	Лечебная –	6	9,7 ± 1,0 ¹²	14,7 ± 1,2	330 ± 35
17	8B	20 + 100	аторвастатин +	6	10,1 ± 0,7 ¹²	14,5 ± 1,0	332 ± 12
19	9B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	10,7 ± 0,4 ¹²	14,5 ± 1,2	339 ± 14
21	10B	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	10,9 ± 1,0 ¹²	14,7 ± 0,3	333 ± 31
24	11B	100	Сравнительная – лечение AGA	6	6,9 ± 0,8 ¹	13,6 ± 0,4	376 ± 30

Примечание:

¹ $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса);

² $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Результаты дисперсионного анализа свертывания крови у животных на 90-й день моделирования с применением Схемы В продемонстрировали, что влияние фактора группы характеризуется значениями $F_{3;30} = 2,989$, $p < 0,000001$. На 90-й день патологии во всех группах с моделированной патологией обнаружено статистически

значимое уменьшение РТ согласно критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с интактной группой, что подтверждает дальнейшее развитие патологии.

Однако, через 30 дней применения лекарственных средств было обнаружено статистически значимое отклонение свертывания крови от контрольной группы: параметр РТ был статистически значимо меньшим, чем в контрольной группе, в группах, получавших обе комбинации во всех дозах, а также в качестве монотерапии во всех дозах. Была обнаружена зависимость от доз АГА.

В Таблице 77 представлены данные свертывания крови у животных на 105-й день исследования с применением Схемы В.

Таблица 77

Свертывание крови на 45-й день лечения (105-й день исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	М ± SEM		
					РТ	АРТТ	Тромбоциты
1	1	0	Интактная	6	17,9 ± 0,5	14,9 ± 1,0	301 ± 25
4	2В1	0	Контрольная	6	5,9 ± 0,3 ¹	12,5 ± 1,0	392 ± 34
6	3В	20 + 200	Лечебная – розувастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	13,3 ± 1,1 ¹²	15,0 ± 0,6	327 ± 20
8	4В	20 + 100		6	13,4 ± 1,2 ¹²	14,8 ± 0,8	325 ± 20
10	5В	20 + 50		6	12,5 ± 0,9 ¹²	14,7 ± 1,0	317 ± 15
12	6В	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	12,9 ± 0,9 ¹²	14,8 ± 1,1	320 ± 24
15	7В	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	13,7 ± 1,2 ¹²	14,7 ± 1,1	314 ± 22
17	8В	20 + 100		6	13,1 ± 1,4 ¹²	14,6 ± 0,5	311 ± 10
19	9В	20 + 50		6	12,6 ± 1,1 ¹²	14,7 ± 0,9	309 ± 24
21	10В	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	12,8 ± 0,9 ¹²	14,6 ± 0,6	312 ± 24
24	11В	100	Сравнительная – лечение АГА	6	6,7 ± 0,5 ¹	13,5 ± 0,8	380 ± 32

Примечание:

¹ $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса);

² $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Результаты дисперсионного анализа свертывания крови у животных на 105-й день моделирования с применением Схемы В продемонстрировали, что влияние фактора группы характеризуется значениями $F_{3,30} = 2,712$, $p = 0,000035$. Из всех параметров свертывания крови обнаружено статистически значимое различие в параметре РТ согласно критерию Ньюмена-Кейлса между всеми группами с патологией и интактной группой. Применение исследуемых объектов сопровождалось увеличением РТ по сравнению с контрольной группой во всех группах за исключением группы, получавшей в дозе 50 мг. Однако даже в этой группе наблюдалась тенденция увеличения РТ. Между лечебными группами отсутствовало статистически значимое различие. Однако, согласно общей оценке эффективности лечения существовала значимая тенденция более высокой эффективности комбинации аторвастатин + АГА во всех дозах, чем комбинации розувастатин + АГА и монотерапии.

В Таблице 78 представлены данные свертывания крови у животных на 120-й день исследования с применением Схемы В.

Таблица 78

Свертывание крови на 60-й день лечения (120-й день исследования) с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	M ± SEM		
					РТ	АРТТ	Тромбоциты
1	1	0	Интактная	6	18,3 ± 0,4	15,0 ± 1,2	309 ± 22
4	2В1	0	Контрольная	6	6,4 ± 0,5 ¹	13,1 ± 1,1	384 ± 25
6	3В	20 + 200	Лечебная – розувастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	14,5 ± 1,2 ¹²	15,2 ± 0,9	315 ± 18
8	4В	20 + 100		6	13,9 ± 1,4 ¹²	15,0 ± 0,5	319 ± 23
10	5В	20 + 50		6	14,0 ± 0,7 ¹²	15,1 ± 1,2	318 ± 14
12	6В	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	14,0 ± 1,2 ²	15,1 ± 1,2	312 ± 20
15	7В	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	15,7 ± 1,5 ¹²	15,3 ± 1,2	314 ± 16
17	8В	20 + 100		6	14,9 ± 1,2 ²	15,2 ± 0,8	310 ± 14
19	9В	20 + 50		6	14,8 ± 1,3 ¹²	15,0 ± 0,6	310 ± 25

21	10B	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	$14,9 \pm 0,7^2$	$15,1 \pm 0,4$	312 ± 14
24	11B	100	Сравнительная – лечение AGA	6	$7,2 \pm 0,3^1$	$13,8 \pm 0,5$	374 ± 21

Примечания:

¹ - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от интактной группы (критерий Ньюмена-Кейлса);

² - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

На 120-й день исследования обнаружено статистически значимое различие в параметре РТ согласно критерию Ньюмена-Кейлса между экспериментальными группами. Патология сопровождалась статистически значимым уменьшением РТ по сравнению с интактной группой. Применение исследуемых объектов сопровождалось значительным увеличением РТ по сравнению с контрольной группой во всех группах за исключением группы, получавшей. Однако даже в этой группе наблюдалась тенденция восстановления параметра РТ, что подтверждает данные исследования свертывания крови на 60-й день лечения и означает возможный терапевтический эффект в отношении развития атеросклероза с риском атеротромбоза.

Произошла нормализация количества бляшек, более выраженная в группах, получавших статины с AGA в дозе 200 мг. Между группами, получавшими комбинации аторвастатин + AGA и розувастатин + AGA, отсутствовало значимое различие.

Общая оценка эффективности показала одинаковую эффективность применения исследуемых лекарственных средств отношении параметра свертывание крови на 60-й день лечения по Схеме В.

Общая оценка эффективности применения исследуемых лекарственных по Схеме В продемонстрировала тенденцию высокой эффективности комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению в отношении свертывания крови. Эффективность такой комбинации превышала эффективность монотерапии аторвастатином в дозе 20 мг и эффективность комбинации розувастатин + AGA.

Результаты морфометрии аортальных атеросклеротических бляшек

В Таблице 79 показан процент атеросклеротических бляшек у животных с применением Схемы А.

Таблица 79

Процент атеросклеротических бляшек у животных с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Процент атеросклеротических бляшек из всей площади аортального сегмента, М ± SEM
2	2А	0	Контрольная	6	83 ± 5
5	3А	20 + 200	Лечебная – розувастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	27 ± 6*
7	4А	20 + 100		6	41 ± 5*
9	5А	20 + 50		6	51 ± 10*
11	6А	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	46 ± 9*
13	6А2	40		6	26 ± 2*
14	7А	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + АГА (настоящее изобретение)	6	27 ± 3*
16	8А	20 + 100		6	40 ± 10*
18	9А	20 + 50		6	67 ± 5
20	10А	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	50 ± 12*
22	10А2	40		6	24 ± 5*
23	11А	100	Сравнительная – лечение АГА	6	75 ± 8

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы (критерий Ньюмена-Кейлса).

Дисперсионный анализ продемонстрировал, что влияние фактора применения лекарственных средств на процент атеросклеротических бляшек у животных с применением Схемы А характеризуется значениями $F_{3;30} = 7,786$, $p < 0,000001$. Обнаружено статистически значимое отклонение процента атеросклеротических бляшек согласно критерию Ньюмена-Кейлса от контрольной группы во всех лечебных группах за исключением групп, получавших комбинацию розувастатина и АГА в дозе 20 мг + 50 мг и монотерапию АГА. Однако в этих группах также продемонстрирована значимая тенденция уменьшения площади, занимаемой атеросклеротическими бляшками.

Применение комбинации аторвастатина и АГА в дозе 20 мг + 200 мг по Схеме А согласно настоящему изобретению оказалось наиболее эффективным в отношении процента аортальных атеросклеротических бляшек. Эффективность такой комбинации превышала эффективность удвоенной дозы каждого лекарственного средства в качестве монотерапии и была сравнима с эффективностью аторвастатина в удвоенной дозе 40 мг.

Следует также отметить тенденцию более высокой эффективности комбинации аторвастатин + АГА в дозе 20 мг + 200 мг согласно настоящему изобретению, чем у комбинации розувастатин + АГА. Кроме того, площадь, занимаемая атеросклеротическими бляшками в группе, получавшей комбинацию аторвастатин + АГА согласно настоящему изобретению в такой дозе, статистически отличалась от площади в группе, получавшей монотерапию.

В Таблице 80 показан процент атеросклеротических бляшек у животных с применением Схемы В.

Таблица 80

Процент атеросклеротических бляшек у животных с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Процент атеросклеротических бляшек из всей площади аортального сегмента, $M \pm SEM$
3	2В	0	Контрольная*	6	87 ± 4
4	2В1	0	Контрольная	6	92 ± 3
6	3В	20 + 200	Лечебная –	6	65 ± 7^1
8	4В	20 + 100	розувастатин +	6	70 ± 9
10	5В	20 + 50	АГА (настоящее изобретение)	6	72 ± 6
12	6В	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	77 ± 6
15	7В	20 + 200	Лечебная –	6	50 ± 3^1
17	8В	20 + 100	аторвастатин +	6	56 ± 8^1
19	9В	20 + 50	АГА (настоящее изобретение)	6	51 ± 7^1

21	10B	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	56 ± 5^1
24	11B	100	Сравнительная – лечение AGA	6	73 ± 5

Примечание :

1 - $p < 0,05$ – достоверное отклонение от контрольной группы 2B1 (критерий Ньюмена-Кейлса);

* - контрольная группа 2B была подвергнута эвтаназии после контрольного развития бляшек на 61-й день исследования.

Дисперсионный анализ продемонстрировал, что влияние фактора применения лекарственных средств на процент атеросклеротических бляшек у животных с применением Схемы В характеризуется значениями $F_{10;55} = 6,020$, $p = 0,000004$. В группах, получавших монотерапию аторвастатином, комбинацию розувастатин + AGA в дозе 20 мг + 200 мг согласно настоящему изобретению и комбинацию аторвастатин + согласно настоящему изобретению во всех исследованных дозах, обнаружено статистически значимое отклонение процента атеросклеротических бляшек согласно критерию Ньюмена-Кейлса от контрольной группы.

Применение комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению во всех исследованных дозах по Схеме В оказалось наиболее эффективным в отношении процента аортальных атеросклеротических бляшек.

Результаты гистологического исследования аорты

Путем гистологического исследования определили стадию формирования атеросклеротических бляшек. Согласно стандартной классификации выделяют четыре стадии гистологической картины атеросклероза: прелипидную стадию, липидоз, липосклероз и осложненную стадию (атероматоз, тромбоз, кальциноз). С целью обнаружения прелипидной стадии в качестве ранней стадии атеросклероза использовали толуидин синий, на основании метахроматической реакции которого можно визуализировать дистрофические изменения соединительной ткани. Оценили тяжесть атеросклеротического поражения аорты в соответствии со стадиями атерогенеза. Патологический процесс протекал с такой скоростью и интенсивностью (вследствие большого количества экзогенного холестерина, поражения стенок сосудов и дополнительного приема витамина D₃), что достиг четвертой стадии (кальциноз), но, поскольку из-за недостатка времени не произошло полного формирования

соединительной ткани, липосклероз не был выражен в достаточной степени и был исключен из анализа.

На фиг. 2-13 показаны микрофотографии аорты на различных стадиях атеросклеротического поражения.

На фиг. 2-4 показана интактная аорта. Видно, что стенка аорты имеет три оболочки: внутреннюю (интиму), среднюю и наружную (адвентициальную) оболочки. Внутренняя оболочка образована эндотелием и субэндотелиальным слоем рыхлой соединительной ткани. Ядра клеток эндотелия сплющены. Средняя оболочка содержит видимые тонкие нити из клеток гладких мышц, разделенные толстыми упругими мембранами. Адвентициальная оболочка состоит из рыхлой соединительной ткани, пронизанной мелкими кровеносными сосудами.

Стадии атерогенеза

На фиг. 5-7 проиллюстрирована прелипидная стадия. Путем гистологического исследования на этой стадии обнаружены начальные проявления дезорганизации соединительной ткани в виде мукоидной дистрофии коллагеновых волокон наряду с накоплением кислых гликозаминогликанов, при этом окрашивание толуидином синим вызывает лиловую окраску. Кроме того, произошло повреждение эндотелия, а также его набухание и пролиферация клеток гладких мышц.

На фиг. 8-10 проиллюстрирован липидоз. Стадия липидоза характеризуется очаговым проникновением липидов, липопротеидов в интиму, что приводит к образованию жировых (липидных) пятен и линий. Такие жировые пятна в макроскопическом масштабе выглядят как желтые области, которые могут сливаться. Путем окрашивания этих областей масляным красителем (суданом III, красным маслом O) были обнаружены липиды, накопившиеся в клетках гладких мышц и макрофагах, называемых ксантомными клетками. В эндотелии обнаружено множество липидных вакуолей.

На фиг. 11-13 проиллюстрирован кальциноз. В атеросклеротических бляшках со значительным реактивным склерозом образовались области петрификации.

Оценили эффективность исследуемых лекарственных средств в отношении атеросклеротического поражения в каждой группе.

Использовалась следующая система оценки стадий атеросклеротического процесса: прелипидная стадия – 1 балл, липидоз – 2 балла, кальциноз – 3 балла. Принимались во внимание не только максимальные стадии, но также фоновые процессы (например, кальциноз (3 балла) на фоне выраженного липидоза (2 балла), в

сумме 5 баллов). Была оценена каждая группа животных. Результаты представлены в Таблицах 81 и 82.

Таблица 81

Интенсивность аортального атеросклероза у животных с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Интенсивность поражения аорты, общая оценка
2	2A	0	Контрольная	6	27
5	3A	20 + 200	Лечебная – розувастатин +	6	11
7	4A	20 + 100	AGA (настоящее изобретение)	6	12
9	5A	20 + 50		6	14
11	6A	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	20
13	6A2	40		6	13
14	7A	20 + 200	Лечебная – аторвастатин +	6	9
16	8A	20 + 100	AGA (настоящее изобретение)	6	8
18	9A	20 + 50		6	9
20	10A	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	14
22	10A2	40		6	10
23	11A	100	Сравнительная – лечение AGA	6	24

Применение исследуемой комбинации по Схеме А оказалось эффективным в отношении интенсивности атеросклеротического поражения аорты. Как видно из Таблицы 84, наиболее эффективным являлось применение комбинации аторвастатин + AGA. Тем не менее, эффективность комбинаций согласно настоящему изобретению во всех дозах была сравнима с эффективностью аторвастатина и розувастатина в удвоенной дозе (40 мг).

Таблица 82

Интенсивность аортального атеросклероза у животных с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего ингредиента, мг	Описание группы	№	Интенсивность поражения аорты, общая оценка
----------	-------------	-----------------------------------	-----------------	---	---

1	1	0	Интактная	6	0
4	2B1	0	Контрольная	6	30
6	3B	20 + 200	Лечебная –	6	15
8	4B	20 + 100	розувастатин +	6	15
10	5B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	18
12	6B	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	18
15	7B	20 + 200	Лечебная –	6	13
17	8B	20 + 100	аторвастатин +	6	16
19	9B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	19
21	10B	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	19
24	11B	100	Сравнительная – лечение AGA	6	24

Состояние аорт исследуемых животных оказалось при применении Схемы В (лечебной), чем при применении Схемы А (профилактической). Это подтверждает значительный положительный эффект статинов при профилактике атеросклеротических поражений и более сложный процесс их обратного развития, которое также имело место согласно Схеме В лечения. Наиболее эффективным в отношении гистологической картины аорты оказалось применение комбинации аторвастатина и AGA.

Гистологические исследования печени

В результате исследования у животных с моделированной патологией обнаружены поражения печени, характерные для гистологической картины неалкогольного стеатогепатита. Соответственно, для оценки поражения печени использовались гистологические критерии неалкогольного стеатогепатита, предложенные в 2002 г. (Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE и др. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology*. 2009 г., 49: стр. 809-820).

Эти критерии были незначительно модифицированы применительно к исследованию, но их общие принципы остались неизменными. Была дана полная оценка каждому морфологическому признаку поражения печени для каждой группы. В Таблице 83 представлен выбор критериев и их оценки.

Таблица 83

Гистологические критерии оценки поражений печени

Признак	Тяжесть	Описание	Оценка
Стеатоз	О	Жировая дистрофия отсутствует	0
	I	Жировой дистрофией поражено менее 33% клеток печени	1
	II	Жировой дистрофией поражено 33-66% клеток печени	2
	III	Жировой дистрофией поражено более 66% клеток печени	3
Баллонная дистрофия клеток печени	О	Поражения отсутствуют	0
	I	Стеатоз 1-2 степени, минимальная баллонная дистрофия в зоне 3 ацинуса	1
	II	Стеатоз любой степени, умеренная баллонная дистрофия в зоне 3 ацинуса	2
	III	Панацинозный стеатоз, тяжелая баллонная дистрофия	3

На фиг. 14 проиллюстрирована нормальная печень с упорядоченной балочной структурой, умеренно полнокровная, без синусоидальной дилатации, клетки которой не имеют признаков дистрофии и поражений, некоторые со значительной гранулезностью, вызванной гликогеном. Портальные протоки имеют типичную гистологическую картину, не расширены, без печеночных триад в строме протоков, ограничены междольковой артерией, веной и желчным протоком.

На фиг. 15-16 проиллюстрирована баллонная дистрофия клеток печени I степени. Показана прецентральная зона клеток печени (зона 3 ацинуса) с умеренной дистрофией на различных стадиях развития от преимущественно гранулезной (фиг. 15) до отечной (баллонной) (фиг. 16), кроме того видна капельная жировая дистрофия менее 1/3

клеток. Портальные протоки без дегенеративных изменений, признаков воспаления и фиброза.

На фиг. 17-18 проиллюстрирована баллонная дистрофия клеток печени II степени. Показана прецентральный зона клеток печени (зона 3 ацинуса) с умеренной баллонной дистрофией, при этом видна мелкокапельная и крупнокапельная жировая дистрофия 2/3 клеток. Портальные протоки без дегенеративных изменений, признаков воспаления и фиброза.

На фиг. 19-22 проиллюстрирована баллонная дистрофия клеток печени III степени. Балочная структура печени нарушена, ацинарные клетки печени поражены значительной (панацинозной) баллонной дистрофией, во всех частях ацинуса присутствуют клетки печени с мелкокапельным и крупнокапельным стеатозом. У большинства животных портальные протоки не имеют дегенеративных изменений, признаков воспаления и фиброза. У отдельных животных видны начальные проявления фиброза портальных протоков (фиг. 22).

Полученные данные представлены в Таблицах 84 и 85.

Таблица 84

Степень поражения печени у животных с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего вещества, мг	Описание группы	№	Степень поражения печени, общая оценка	Общая оценка эффективности
2	2A	0	Контрольная	6	24	5
5	3A	20 + 200	Лечебная –	6	14	9
7	4A	20 + 100	розувастатин +	6	19	7
9	5A	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	20	6
11	6A	20	Сравнительная	6	28	3
13	6A2	40	– лечение розувастатином	6	31	1
14	7A	20 + 200	Лечебная –	6	13	10
16	8A	20 + 100	аторвастатин +	6	14	9
18	9A	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	15	8
20	10A	20	Сравнительная	6	25	4

22	10A2	40	– лечение аторвастатином	6	29	2
23	11A	100	Сравнительная – лечение AGA	6	20	6

Таблица 85

Степень поражения печени у животных с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего вещества, мг	Описание группы	№	Степень поражения аорты, общая оценка	Общая оценка эффективности
1	1	0	Интактная	6	0	9
4	2B1	0	Контрольная	6	24	4
6	3B	20 + 200	Лечебная –	6	12	8
8	4B	20 + 100	розувастатин +	6	19	5
10	5B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	25	3
12	6B	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	30	2
15	7B	20 + 200	Лечебная –	6	14	7
17	8B	20 + 100	аторвастатин +	6	19	5
19	9B	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	25	3
21	10B	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	32	1
24	11B	100	Сравнительная – лечение AGA	6	18	6

Во всех группах исследуемых животных обнаружен крупнокапельный и мелкокапельный стеатоз клеток печени определенной степени тяжести. Поражение печени было более значительным в случае применения большой дозы статинов в качестве монотерапии, чем при одновременном применении статинов и AGA.

Как показано в Таблицах 84 и 85, в результате применения обеих схем лечения более значимые гистологические картины поражения печени обнаружены в группах, получавших монотерапию статинами, по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, применение комбинаций розувастатин + AGA и аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению привело к поражению печени в меньшей степени, чем в случае монотерапии статинами. Кроме того, наиболее эффективным было признано применение комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг.

Гистологические исследования поджелудочной железы

Поджелудочная железа имеет дольчатую структуру с прослойками соединительной и жировой ткани между долями из экзокринных панкреатоцитов, образующих ацинусы, выходящие в протоки поджелудочной железы. Крупный панкреатический островок (островок Лангерганса), образованный инсулоцитами, окружен тонкой сеткой решетчатых капилляров, распределенной между ацинусами (фиг. 23, 24).

У некоторых животных был обнаружен незначительный глиоз стенки сосудов поджелудочной железы – стенка была утолщена (фиг. 25). Других патологических процессов в поджелудочной железе не обнаружено.

Гистологические исследования сердечных клапанов

Оценили степень атеросклеротического поражения сердечных клапанов согласно таким же критериям, как и при оценке поражения аорты. Однако, оценивался только липидоз (2 балла) и кальциноз (3 балла). Полученные данные представлены в Таблицах 86 и 87.

Таблица 86

Степень поражения сердечных клапанов у животных с применением Схемы А

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего вещества, мг	Описание группы	№	Степень поражения сердечных клапанов, общая оценка	Общая оценка эффективности
2	2A	0	Контрольная	6	14	1
5	3A	20 + 200	Лечебная –	6	2	5
7	4A	20 + 100	розувастатин +	6	2	6
9	5A	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	4	5
11	6A	20	Сравнительная –	6	9	3
13	6A2	40	лечение розувастатином	6	4	5
14	7A	20 + 200	Лечебная –	6	2	6
16	8A	20 + 100	аторвастатин +	6	2	4
18	9A	20 + 50	AGA (настоящее изобретение)	6	6	6
20	10A	20	Сравнительная –	6	9	3
22	10A2	40	лечение аторвастатином	6	2	6

23	11A	100	Сравнительная – лечение AGA	6	12	2
----	-----	-----	--------------------------------	---	----	---

Таблица 87

Степень поражения сердечных клапанов у животных с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза действующего вещества, мг	Описание группы	№	Степень поражения сердечных клапанов, общая оценка	Общая оценка эффективности
1	1	0	Интактная	6	0	9
4	2B1	0	Контрольная	6	16	1
6	3B	20 + 200	Лечебная – розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	4	8
8	4B	20 + 100		6	9	4
10	5B	20 + 50		6	7	6
12	6B	20	Сравнительная – лечение розувастатином	6	8	5
15	7B	20 + 200	Лечебная – аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	6	7
17	8B	20 + 100		6	4	8
19	9B	20 + 50		6	11	3
21	10B	20	Сравнительная – лечение аторвастатином	6	12	2
24	11B	100	Сравнительная – лечение AGA	6	12	2

Что касается тяжести аортального атеросклероза, на гистологической картине поражения клапанов сохранялась тенденция зависимости тяжести процесса от длительности развития патологии, схемы лечения и дозы применяемой комбинации. Так, схема профилактического применения лекарственных средств оказывала более благоприятное действие на патогенез. Тем не менее, лечение комбинацией согласно настоящему изобретению также оказывало значимое влияние: степень поражения сердечных клапанов была вдвое меньшей в случае комбинированной терапии согласно настоящему изобретению, чем в случае монотерапии, что доказывает вклад AGA в противоатеросклеротический эффект комбинации.

Створка клапана имеет три слоя: внутренний, средний и наружный. Внутренний слой, обращенный к желудочку сердца, является продолжением эндокарда и содержит множество упругих волокон. Средний слой состоит из рыхлой ареолярной соединительной ткани. В наружном слое, обращенном к аорте, помимо эндотелия содержится большое количество коллагеновых волокон (фиг. 26 и 27).

Стадия липидоза: под эндотелием находятся оптически пустые ксантомные клетки и липидные отложения (фиг. 28 и 29).

Стадия кальциноза: на фоне липидоза в мышечных волокнах в основном в основании клапанов появляются очаги петрификации (фиг. 30 и 31)

ВЫВОДЫ

В результате воздействия коэффициентов атерогенности во время всех исследований у подопытных животных сформировалась дислипидемия, которая проявлялась в устойчивом повышении уровней СС, ЛПНП и TG. Дислипидемия развивалась через 15 дней моделирования, достигая максимума на 75-120-й дни исследования. Дислипидемия характеризовалась высоким риском атерогенеза, начиная с 15-го дня моделирования, что подтверждено статистически значительно большими значениями коэффициента атерогенности по сравнению с интактной группой. На 90-й день исследования у животных наблюдались атеросклеротические поражения аорты, а на 120-й день – начальные признаки атерокальциноза. Моделированная патология также сопровождалась изменениями биохимических параметров крови: повышением уровня активности трансаминаз, СРК, уровней билирубина и глюкозы, уменьшением РТ и АРТТ и увеличением количества тромбоцитов.

Применение исследуемых комбинаций по Схеме В влияло на массу тела животных. В результате 120 дней патологии у животных наблюдался избыточный прирост массы тела, что проявлялось в статистически значимом превышении массы тела животных с моделированной патологией по сравнению с интактными животными. Увеличенная масса тела является одним из основных клинических симптомов атеросклероза.

Лечение животных комбинацией розувастатин + АГА согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг и комбинацией аторвастатин + АГА согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 100 мг, а также АГА в дозе 100 мг в качестве монотерапии сопровождалось значительным уменьшением массы тела животных по сравнению с контрольной группой. В этом случае применение монотерапии розувастатином и аторвастатином и комбинаций с наименьшим содержанием АГА

(розувастатин + AGA в дозе 20 мг + 50 мг и аторвастатин + AGA в дозе 20 мг + 50 мг) не приводило к значительному уменьшению массы тела животных по сравнению с контрольной группой. Таким образом, лечебная схема применения исследуемых комбинаций с наибольшим содержанием AGA могла способствовать нормализации динамики массы тела при атеросклерозе.

Моделированная патология имела тенденцию увеличивать весовые соотношения печени. Значимая тенденция увеличения весовых соотношений печени также сопутствовала сравнительной монотерапии розувастатином и аторвастатином. Весовые соотношения печени были меньшими в случае применения комбинаций статинов и AGA согласно настоящему изобретению, чем в контрольной группе, и значимо меньшими, чем в группах, получавших аторвастатин и розувастатин в качестве монотерапии, что может косвенно указывать на возможное гепатопротекторное действие AGA в качестве компонента комбинации. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистической значимости, весовые соотношения печени в группах, получавших монотерапию AGA, были ниже, чем в контрольной группе. Наблюдавшиеся тенденции соответствуют данным по Примеру 1.

Весовые коэффициенты поджелудочной железы контрольных животных были статистически значимо большими, чем в интактной группе. В группе, получавшей монотерапию розувастатином в дозе 40 мг, наблюдалось статистически значимое увеличение весовых соотношений поджелудочной железы по сравнению с контрольной группой. В случае монотерапии AGA в дозе 100 мг по Схеме А наблюдалось статистически значимое уменьшение весовых соотношений поджелудочной железы по сравнению с контрольной группой. Наиболее эффективной в отношении весовых соотношений поджелудочной железы оказалось применение комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг по Схеме В. В группе, получавшей эту комбинацию, значения весовых соотношений поджелудочной железы были идентичны значениям в интактной группе. Наблюдавшиеся тенденции соответствуют данным по Примеру 1.

Что касается липидного спектра, терапия исследуемыми комбинациями оказалась эффективной с применением обеих схем лечения. Наиболее эффективным оказалось применение комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг по Схеме А. Результатом применения этой комбинации стал антиатерогенный эффект уже через 15 дней лечения, выразившийся в статистически

значимом снижении коэффициента атерогенности по сравнению с контрольной группой животных.

На протяжении всего исследования в контрольных группах прогрессировала дислипидемия, что указывает на прогрессирование патологии. Тем не менее, применение исследуемых комбинаций и лекарственных средств по Схеме А предотвращало развитие патологии, что подтверждается статистически значимым снижением уровня холестерина, ЛПНП и коэффициента атерогенности в лечебных группах по сравнению с контрольными группами животных.

Следует отметить, что эффективность исследуемых комбинаций в отношении параметров липидного профиля характеризовалась прямой зависимостью от доз АГА в комбинациях, что предполагает вклад АГА в противоатеросклеротический эффект комбинаций согласно настоящему изобретению. На 90-й день исследования с применением Схемы А наиболее эффективной оказалась комбинация аторвастатин + АГА в дозе 20 мг + 200 мг. Эффективности этой комбинации превышала эффективность монотерапии аторвастатином в дозе 20 мг и была равна эффективности аторвастатина в дозе 40 мг.

Лечение исследуемыми комбинациями с применением Схемы В также оказалось эффективным в отношении липидного спектра. Несмотря на то, что в результате длительной патологии у животных наблюдалась более тяжелая форма дислипидемии, чем при исследовании по Схеме А, применение исследуемых комбинаций также оказалось высокоэффективным в отношении всех исследуемых параметров. Следует отметить особую эффективность исследуемых комбинаций согласно настоящему изобретению в отношении коэффициента атерогенности. К 60-ому дню лечения по Схеме В этот параметр в лечебных группах был в 3-9 раз меньшим, чем в контрольной группе 3-9. Так, все исследуемые лекарственные средства, включая монотерапию АГА, имели значимый антиатерогенный эффект после применения в течение 60 дней. Следует отметить значимую тенденцию повышения эффективности в зависимости от дозы АГА в комбинации при лечении по Схеме В. Лечение комбинацией аторвастатин + АГА в дозе 20 мг + 200 мг являлось более эффективным по Схеме А, чем по Схеме В.

Моделированная патология сопровождалась повышением активности трансаминаз, СРК, уровней билирубина и глюкозы в случае обеих схем исследования. Во всех лечебных группах с применением Схемы А обнаружено статистически значимое отклонение параметра активности АСТ от контрольной группы. К концу исследования активность АСТ и СРК в группах, получавших комбинацию аторвастатин

+ AGA и розувастатин + AGA согласно настоящему изобретению по Схеме В, была более низкой, чем в контрольной группе и в группах, получавших монотерапию статинами. Была обнаружена эффективность исследуемых комбинаций в отношении уровней глюкозы и билирубина.

Развитие моделированной патологии также сопровождалось статистически значимым уменьшением РТ и увеличением количества тромбоцитов. Применение исследуемых объектов продемонстрировало статистически значимое увеличение РТ во всех лечебных группы с применением Схемы А или В по сравнению с контрольной группой. Количество тромбоцитов значимо уменьшалось в группах, получавших монотерапию аторвастатином и розувастатином в дозе 20 мг и 40 мг и комбинации розувастатин + AGA и аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению.

По данным морфометрического исследования процента атеросклеротического поражения аорты во всех лечебных группах с применением Схемы А за исключением групп, получавших комбинацию розувастатин + AGA в дозе 20 мг + 50 мг и монотерапию AGA, обнаружено статистически значимое отклонение количества атеросклеротических бляшек от контрольной группы. Тем не менее, в этих группах наблюдалась тенденция уменьшения площади, занимаемой атеросклеротическими бляшками. Эффективность комбинаций аторвастатина и розувастатина согласно настоящему изобретению с AGA в дозе 200 мг в 2 раза превышала эффективность монотерапии и была сравнима с эффективностью применения аторвастатина и розувастатина в удвоенной дозе 40 мг. Наиболее эффективным в отношении процента атеросклеротического поражения аорты признано применение комбинации аторвастатин и AGA согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг по Схеме А.

В лечебных группах с применением схемы В, получавших монотерапию аторвастатин, комбинацию розувастатин + AGA в дозе 20 мг + 200 мг и комбинацию аторвастатин + AGA во всех исследованных дозах, обнаружено статистически значимое отклонение количества атеросклеротических бляшек от контрольной группы. Эффективность комбинации аторвастатина и розувастатина согласно настоящему изобретению с AGA в дозе 200 мг в 2 раза превышала эффективность монотерапии и была сравнима с эффективностью применения аторвастатина и розувастатина в удвоенной дозе 40 мг. Наиболее эффективным в отношении процента атеросклеротического поражения аорты признано применение комбинации

аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению во всех исследованных дозах по Схеме В.

Результаты морфометрии аорты по большей части подтверждаются гистологическим исследованием аорты. Применение исследуемых комбинаций по Схеме А оказалось эффективным в отношении тяжести атеросклеротического поражения аорты. Наиболее эффективным являлось применение комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению. Эффективность этой комбинации во всех дозах была сравнима с эффективностью аторвастатина в удвоенной дозе (40 мг).

Состояние аорт у животных после лечения по Схеме В было хуже, чем в случае профилактической Схемы А. Наиболее эффективным в отношении гистологической картины аорты также являлось применение комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению.

Гистологические исследования изменений сердечных клапанов также продемонстрировали эффективность комбинаций согласно настоящему изобретению по сравнению с эффективностью монотерапии статинами.

Гистологические исследования печени показали значимые патологические изменения в структуре печени в результате моделированной патологии, а также длительного применения статинов. В результате применения обеих схем лечения в группах, получавших монотерапию статинами, произошли более значимые гистологические поражения печени, чем в контрольной группе. В результате применения комбинации розувастатин + AGA и аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению произошли менее значимые поражения печени, чем в случае монотерапии статинами. Наиболее эффективным признано применение комбинации аторвастатин + AGA в дозе 20 мг + 200 мг.

Таким образом, исследованием продемонстрировало эффективность комбинаций розувастатин + AGA и аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению во всех исследованных дозах. В большинстве случаев эффективность комбинаций характеризовалась прямой зависимостью от доз и превышала эффективность монотерапии розувастатином и аторвастатином в соответствующих дозах. Наиболее эффективным признано применение комбинаций согласно исследованной Схеме А.

Исследования атеросклеротических поражений аорты, гистология аорты, гистология сердечных клапанов продемонстрировали, что в случае комбинированной терапии тяжесть поражений была почти вдвое меньшей, чем в случае монотерапии

статинами, что доказывает вклад AGA в противоатеросклеротический эффект комбинаций с применением этой схемы и подтверждает противоатеросклеротическую эффективность AGA. В большинстве случаев эффективность комбинации аторвастатин + AGA превышала эффективность комбинации розувастатин + AGA.

В Таблице 88 (схема А) и Таблица 89 (схема В) представлена общая оценка эффективности исследуемых лекарственных средств.

Согласно общей оценке эффективности исследуемых лекарственных средств по Схеме А, представленной в Таблице 88, применение исследуемых комбинаций являлось эффективным в отношении всех исследуемых параметров. Эффективность обеих исследуемых комбинаций характеризовалась прямой зависимостью от доз AGA и превышала эффективность монотерапии статинами в эквивалентной дозе. С целью сравнения общей эффективности самих комбинаций из общей оценки каждой из комбинаций вычли общую оценку монотерапии в эквивалентной дозе.

На фиг. 32 проиллюстрированы результаты общей оценки в целях выбора наиболее перспективной комбинации.

Как показано на фиг. 32, применение комбинации аторвастатин + AGA по Схеме А характеризовалось более высокой общей оценкой, чем применение комбинации розувастатин + AGA.

Применение комбинации аторвастатин + AGA согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг по Схеме А было признано наиболее эффективным в отношении моделированной патологии.

Согласно общей оценке эффективности исследуемых лекарственных средств по Схеме В, представленной в Таблице 89, применение исследуемых комбинаций являлось эффективным в отношении всех исследуемых параметров. Эффективность обеих исследуемых комбинаций характеризовалась прямой зависимостью от доз AGA и превышала эффективность монотерапии статинами в эквивалентной дозе. С целью сравнения общей эффективности самих комбинаций из общей оценки каждой из комбинаций вычли общую оценку монотерапии в эквивалентной дозе.

На фиг. 33 проиллюстрированы результаты общей оценки в целях выбора наиболее перспективной комбинации.

Как показано на фиг. 33, применение комбинации аторвастатин + AGA по Схеме В характеризовалось более высокой общей оценкой, чем применение комбинации розувастатин + AGA.

Применение комбинации аторвастатин + АГА согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг + 200 мг по Схеме В было признано наиболее эффективным в отношении моделированной патологии. Это может служить основанием для выбора аторвастатина в комбинации с АГА в качестве безопасного и эффективного противоатеросклеротического лекарственного средства.

Таблица 88

Общая оценка эффективности исследуемых лекарственных средств с применением Схемы А

№ групп ы	№ подгрупп ы	Доза , мг	Описание группы	№	Общая оценка по параметрам									Обща я оцenk а
					Весовое соотношение печени и поджелудочн ой железы	Липидны й спектр ($\times 10$)*	Токсичнос ть ($\times 10$)*	Свертыван ие крови	Морфометрия атеросклеротическ их бляшек	Гистологи я аорты	Гистологи я печени	Гистологи я сердечны х клапанов		
2	2A	0	Контрольная	6	4	200	380	12	10	1	5	1	613	
5	3A	20 + 200	Лечебная розувастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	6	600	550	24	40	4	9	5	1238	
7	4A	20 + 100		6	6	530	510	23	30	6	7	6	1118	
9	5A	20 + 50		6	4	520	480	23	20	4	6	5	1062	
11	6A	20	Сравнительна я – лечение	6	3	520	440	23	30	3	3	3	1025	
13	6A2	40	розувастатино м	6	2	670	460	23	40	5	1	5	1206	
14	7A	20 + 200	Лечебная аторвастатин + AGA (настоящее изобретение)	6	7	650	550	24	40	7	10	6	1294	
16	8A	20 + 100		6	6	500	520	24	30	9	9	4	1182	
18	9A	20 + 50		6	3	540	470	23	20	8	8	6	1078	
20	10A	20	Сравнительна я – лечение	6	3	540	440	23	20	4	4	3	1037	
22	10A2	40	аторвастатино м	6	2	720	450	25	40	7	2	6	1252	
23	11A	100	Сравнительна я – лечение AGA	6	7	380	440	15	10	2	6	2	862	

Примечание - * оценка эффективности параметров "липидный профиль" и "токсичность" умножена 10, поскольку эти параметры являются ключевыми для оценки эффективности и безопасности исследуемых лекарственных средств и характеризуются наибольшей значимостью.

Таблица 89

Общая оценка эффективности исследуемых лекарственных средств с применением Схемы В

№ группы	№ подгруппы	Доза мг	Описание группы	№	Общая оценка по параметрам										Общая оценка
					Весовое соотношение печени и поджелудочной железы	Липидный спектр и (*10)*	Весовое соотношение печени и поджелудочной железы	Липидный спектр и (*10)*	Весовое соотношение печени и поджелудочной железы	Липидный спектр и (*10)*	Весовое соотношение печени и поджелудочной железы	Липидный спектр и (*10)*	Весовое соотношение печени и поджелудочной железы	Липидный спектр и (*10)*	
1	1	0	Интактная	6	2	7	620	620	28	10	7	9	9		1312
4	2B1	0	Контрольная	6	1	3	200	200	12	10	1	4	1		432
6	3B	20 + 200	Лечебная розувастатин +	6	3	5	530	530	20	20	5	8	8		1129
8	4B	20 + 100	AGA (настоящее изобретение)	6	2	4	530	530	21	20	3	5	4		1119
10	5B	20 + 50		6	1	3	530	530	20	20	4	3	6		1117
12	6B	20	Сравнительная лечение розувастатином	6	1	2	530	530	20	20	4	2	5		1114
15	7B	20 + 200	Лечебная аторвастатин +	6	2	7	550	550	21	30	6	7	7		1180
17	8B	20 + 100	AGA (настоящее изобретение)	6	2	6	530	530	21	30	4	5	8		1136
19	9B	20 + 50		6	1	4	530	530	22	30	3	3	3		1126
21	10B	20	Сравнительная лечение аторвастатином	6	1	2	530	530	20	30	3	1	2		1119
24	11B	100	Сравнительная лечение AGA	6	2	6	360	360	15	20	2	6	2		773

Примечание - * оценка эффективности параметров "липидный профиль" и "токсичность" умножена 10, поскольку эти параметры являются ключевыми для оценки эффективности и безопасности исследуемых лекарственных средств и характеризуются наибольшей значимостью.

Выводы

Исследование специфической фармакологической активности и безопасности фиксированных комбинаций аторвастатин + моноглицеризинат аммония, розувастатин + моноглицеризинат аммония в качестве примеров комбинированной терапии согласно настоящему изобретению в сравнении с монотерапией аторвастатином и розувастатином на модели гиперхолестеринемии, дислипидемии и атеросклероза кроликов под воздействием коэффициентов атерогенности продемонстрировало высокую эффективность исследованных комбинаций розувастатин + AGA и аторвастатин + AGA. В большинстве случаев эффективность

комбинаций характеризовалась прямой зависимостью от доз AGA и превышала эффективность монотерапии.

1. В результате исследования определена наиболее эффективная и безопасная доза моноглицирризината аммония в фиксированных комбинациях, которая составляет мг до 200 мг в пересчете на эквивалент глицирризиновой кислоты.

2. Определены границы безопасности фиксированных комбинаций с перспективой выбора оптимального диапазона дозировки для применения в клинической практике: наиболее значимый эффект и безопасность обеспечивало применение обеих комбинаций в дозе 20 мг статина + 100 мг глицирризината и 20 мг статина + 200 мг глицирризината.

3. Продемонстрирован значимый гиперхолестеринемический эффект фиксированных комбинаций согласно настоящему изобретению.

4. Продемонстрирована высокая противоатеросклеротическая эффективность фиксированных комбинаций согласно настоящему изобретению, выразившаяся в значимом снижении коэффициента атерогенности, уменьшении поражения аорты и тяжести гистологической картины аорта и сердечных клапанов.

5. Исследован профиль безопасности фиксированных комбинаций согласно настоящему изобретению по сравнению с монотерапиями розувастатином и аторвастатином. Продемонстрировано влияние моноглицирризината аммония на гепатопротекторную и миопротекторную активность комбинаций.

6. Доказано отсутствие влияния патологии на содержание ионов натрия и калия, что может служить косвенным доказательством отсутствия стероидоподобного эффекта комбинаций.

7. Продемонстрирована стабилизация колебаний уровня глюкозы на протяжении лечения исследованными комбинациями.

8. По результатам биометрических, биохимических и патоморфологических исследования можно сделать вывод об эффективности и профиле безопасности комбинаций розувастатин + AGA и аторвастатин + AGA по сравнению с эффективностью монотерапии статинами.

Предполагается, что упомянутые эффекты исследованных комбинаций также достижимы в случае комбинации других статинов (в особенности, аторвастатина, ловастатина, правастатина, питевастатина, розувастатина, симвастатина и флувастатина) и/или других производных глицирризина (в особенности, глицирризиновой кислоты, глицирретовой кислоты или фармацевтически приемлемой

соли, сольвата или гидрата любой из них), в частности, в диапазоне доз, указанном в настоящем изобретении.

Все публикации, упомянутые выше в описании, в порядке ссылки включены в настоящую заявку. Специалистам в данной области техники известны различные модификации и разновидности описанных в настоящем изобретении способов, не выходящие за пределы объема и существа настоящего изобретения. Хотя настоящее изобретение описано на примере конкретных предпочтительных вариантов осуществления, подразумевается, что заявленное изобретение не следует неоправданно ограничивать такими конкретными вариантами осуществления. В действительности, предполагается, что в объем следующей далее формулы изобретения входят различные модификации описанных способов осуществления изобретения, известные специалистам в химии, биологии, медицине и родственных областях.

Формула изобретения первоначально поданная

1. Комбинация, содержащая:

- (a) производное глицирризина и
- (b) гиполипидемическое лекарственное средство,

при условии, что:

когда гиполипидемическим лекарственным средством является аторвастатин, комбинация не содержит молекулярный комплекс аторвастатина и глицирризиновой кислоты, и

когда гиполипидемическим лекарственным средством является симвастатин, комбинация не содержит молекулярный комплекс симвастатина и глицирризиновой кислоты.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) производное глицирризина и
- (b) гиполипидемическое лекарственное средство,

при условии, что:

когда гиполипидемическим лекарственным средством является аторвастатин, композиция не содержит молекулярный комплекс аторвастатина и глицирризиновой кислоты, и

когда гиполипидемическим лекарственным средством является симвастатин, композиция не содержит молекулярный комплекс симвастатина и глицирризиновой кислоты.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) производное глицирризина и
- (b) гиполипидемическое лекарственное средство,

при этом фармацевтической композицией является твердая фармацевтическая композиция.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, которая представляет собой твердую смесь производного глицирризина и гиполипидемического лекарственного средства.

5. Комплект, содержащий:

(a) терапевтически эффективное количество производного глицирризина, и необязательно терапевтически приемлемый носитель или разбавитель в первой единичной лекарственной форме,

(b) терапевтически эффективное количество гиполипидемического лекарственного средства, и необязательно терапевтически приемлемый носитель или разбавитель во второй единичной лекарственной форме, и

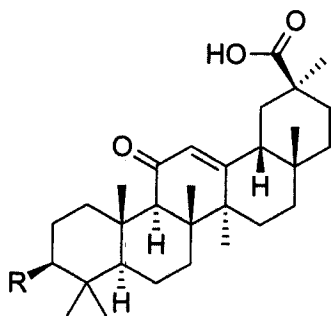
(c) емкость для размещения упомянутых первой и второй лекарственных форм.

6. Способ получения фармацевтической композиции по п. 3 или 4, включающий смешивание твердой формы глицирризина и твердой формы гиполипидемического лекарственного средства.

7. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором гиполипидемическим лекарственным средством является статин.

8. Комбинация, фармацевтическая композиция или комплект по п. 7, в котором статин выбран из группы, включающей аторвастатин, ловастатин, правастатин, питавастатин, розувастатин, симвастатин и флувастатин или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат или смеси любых из них.

9. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором производным глицирризина является соединение формулы:



в которой R выбран из группы, включающей:

водород,

моносахарид, дисахарид или олигосахаридный фрагмент, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен, восстановлен, дезоксигенирован, этерифицирован и/или эстерифицирован,

гидрокси,

амино,

гало,

C₁₋₁₀ алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, гидрокси, C₁₋₁₀ алкокси, карбокси, (C₁₋₁₀ алкокси)карбонила или моносахаридного, дисахаридного или олигосахаридного фрагмента, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен, восстановлен, дезоксигенирован, этерифицирован и/или эстерифицирован,

C₁₋₁₀ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, гидрокси, C₁₋₁₀ алкокси, карбокси, (C₁₋₁₀ алкокси)карбонила или моносахаридного, дисахаридного или олигосахаридного фрагмента, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен, восстановлен, дезоксигенирован, этерифицирован и/или эстерифицирован,

или его дезоксипроизводное,

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат.

10. Комбинация, фармацевтическая композиция, или комплект по п. 9, в котором R означает гидрокси или моносахарид или дисахаридный фрагмент, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен, восстановлен, дезоксигенирован, этерифицирован и/или эстерифицирован.

11. Комбинация, фармацевтическая композиция, или комплект по п. 9, в котором R означает гидрокси или дисахаридный фрагмент, при этом упомянутый фрагмент необязательно окислен.

12. Комбинация, фармацевтическая композиция, или комплект по п. 9, в котором производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат.

13. Комбинация, фармацевтическая композиция, или комплект по п. 9, в котором производным глицирризина является глицирретовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат.

14. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : гиполипидемическое лекарственное средство) от 1 : 0,03 до 1 : 5.

15. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором производное глицирризина и гиполипидемическое лекарственное средство присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : гиполипидемическое лекарственное средство) от 1 : 0,03 до 1 : 2.

16. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором гиполипидемическим лекарственным средством является статин, а производное глицирризина и статин присутствуют в весовом соотношении (производное глицирризина : статин) от 1 : 0,05 до 1 : 1.

17. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором статином является симвастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является

глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, симвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,1 мг до 200 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 100 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 30 мг/сутки, еще более предпочтительно от 15 мг до 25 мг/сутки, наиболее предпочтительно 20 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

18. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором статином является аторвастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе 0,05 мг до 100 мг/сутки, предпочтительно от 0,5 мг до 50 мг/сутки, более предпочтительно от 1 мг до 40 мг/сутки, еще более предпочтительно от 2 мг до 20 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 15 мг/сутки, наиболее предпочтительно 10 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе 0,55 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

19. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором статином является ловастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, ловастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,1 мг до 200 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 100 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 30 мг/сутки, еще более предпочтительно от 15 мг до 25 мг/сутки, наиболее предпочтительно 20 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг

до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

20. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором статином является правастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирретовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват, правастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе 0,02 мг до 400 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 200 мг/сутки, более предпочтительно 2 мг до 100 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 30 мг/сутки, наиболее предпочтительно 40 мг/сутки, а глицирретовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

21. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором статином является розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, розувастатин применяют в дозе от 0,05 мг до 100 мг/сутки, предпочтительно от 0,5 мг до 50 мг/сутки, более предпочтительно от 1 мг до 40 мг/сутки, еще более предпочтительно от 2 мг до 20 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 15 мг/сутки, наиболее предпочтительно 10 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

22. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором статином является флувастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, флувастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в

дозе от 0,1 мг до 800 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 400 мг/сутки, более предпочтительно от 20 мг до 200 мг/сутки, еще более предпочтительно от 40 мг до 120 мг/сутки, еще более предпочтительно от 60 мг до 100 мг/сутки, наиболее предпочтительно 80 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

23. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5, в котором статином является питевастатин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, производным глицирризина является глицирризиновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, питевастатин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе 0,2 мг до 800 мг/сутки, предпочтительно 0,5 мг до 200 мг/сутки, более предпочтительно 2 мг до 100 мг/сутки, еще более предпочтительно от 5 мг до 50 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 30 мг/сутки, наиболее предпочтительно 40 мг/сутки, а глицирризиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат применяют в дозе от 0,5 мг до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки, более предпочтительно от 5 мг до 400 мг/сутки, еще более предпочтительно от 10 мг до 300 мг/сутки, еще более предпочтительно от 20 мг до 250 мг/сутки, еще более предпочтительно от 50 мг до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 80 мг до 120 мг/сутки.

24. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5 для применения в качестве лекарственного средства.

25. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4, или комплект по п. 5 для применения при лечении болезни, выбранный из группы, включающей гиперлипидемию, гиперхолестеринемию и триглицеридемию.

26. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4, или комплект по п. 5 для применения при лечении сердечно-сосудистого заболевания.

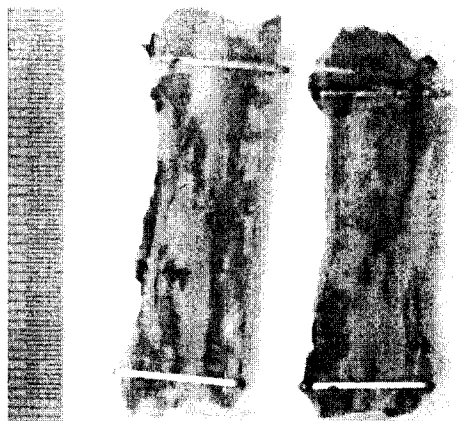
27. Комбинация, фармацевтическая композиция или комплект для применения при лечении по п. 22, при этом сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, включающей ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардию, инсульт, атеросклеротическую сосудистую патологию, коронарную болезнь сердца, болезнь

коронарных артерий, заболевание периферических сосудов, заболевание периферических артерий и перемежающуюся хромоту.

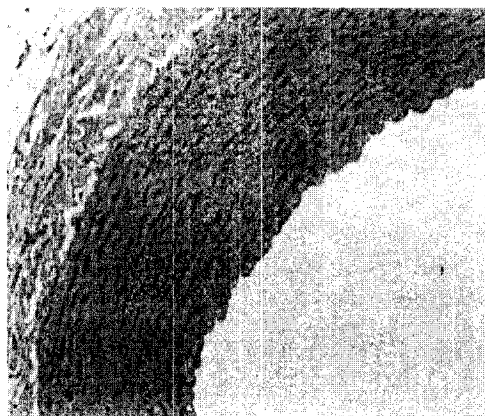
28. Комбинация по п. 1, фармацевтическая композиция по любому из п.п. 2-4 или комплект по п. 5 для применения при лечении атеросклероза.

ЧЕРТЕЖИ

Фиг. 1



Фиг. 2



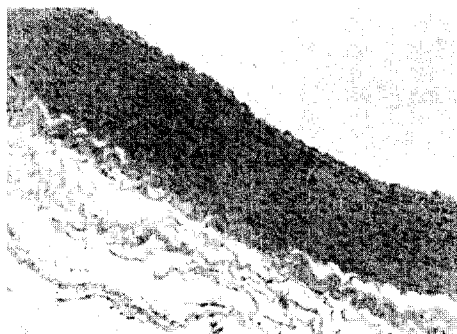
Фиг. 3



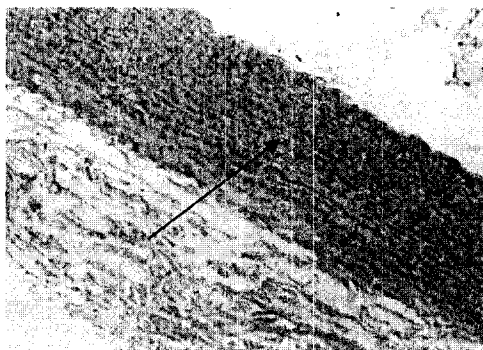
Фиг. 4



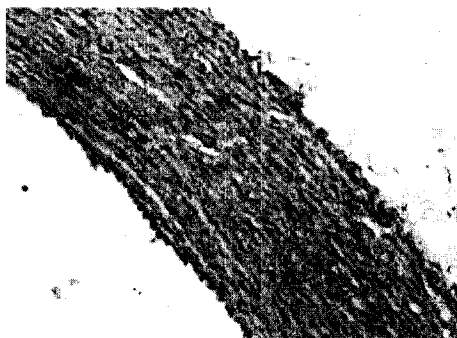
Фиг. 5



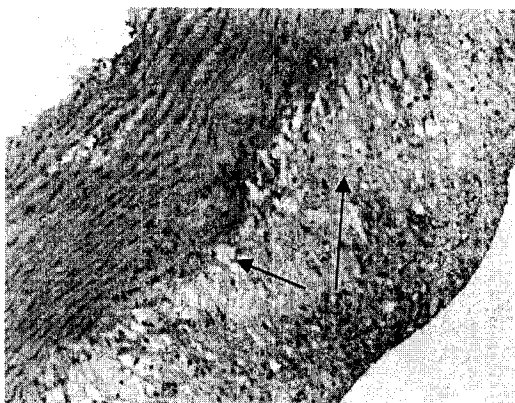
Фиг. 6



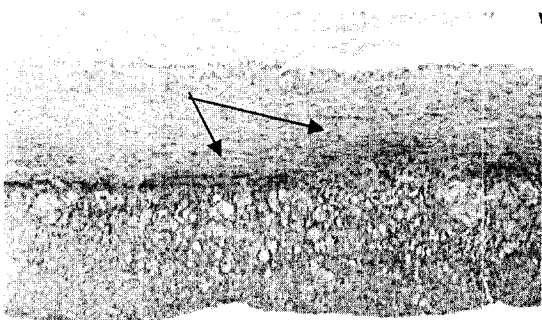
Фиг. 7



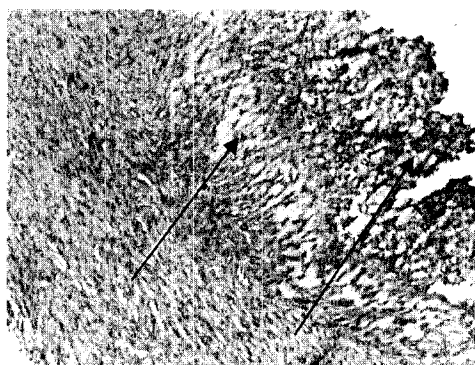
Фиг. 8



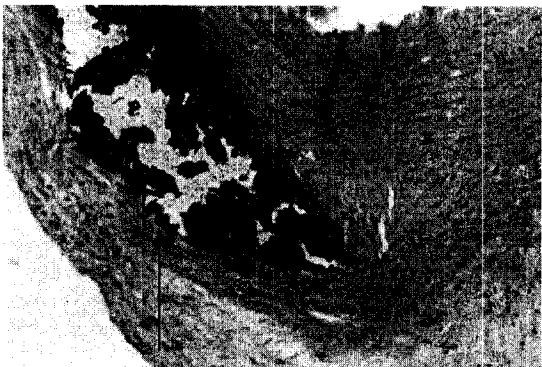
Фиг. 9



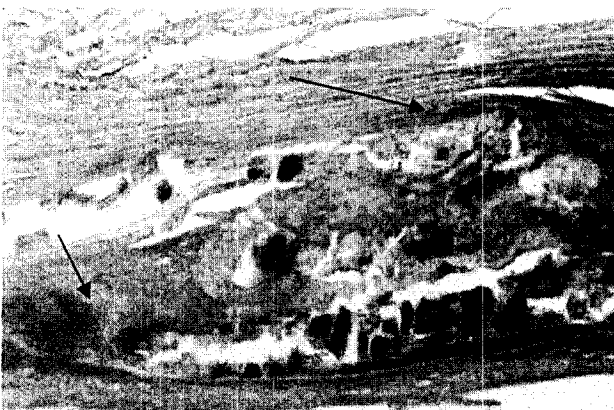
Фиг. 10



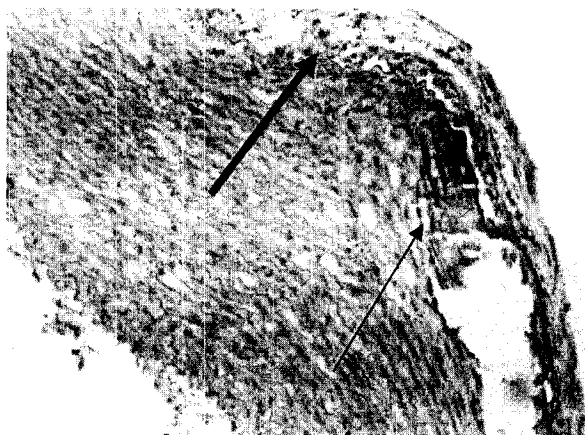
Фиг. 11



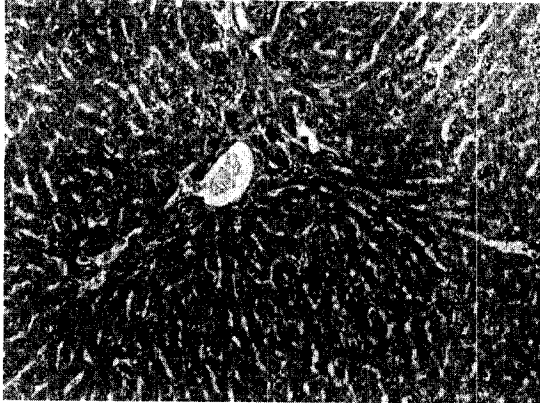
Фиг.12



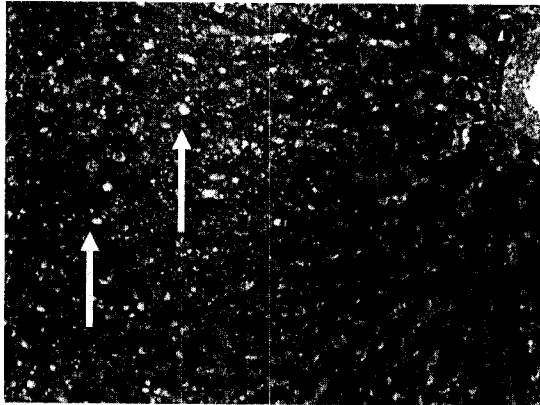
Фиг.13



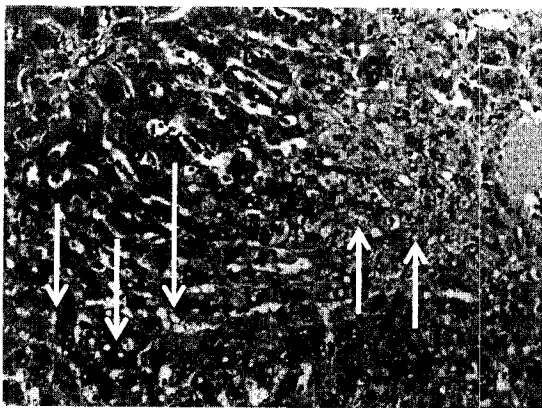
Фиг. 14



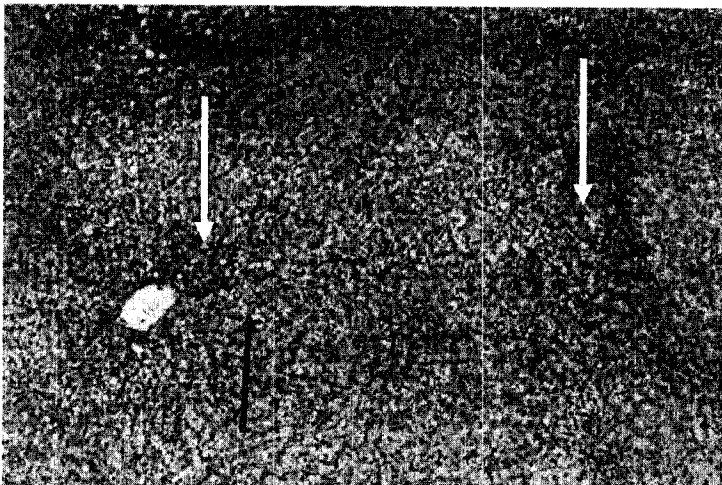
Фиг.15



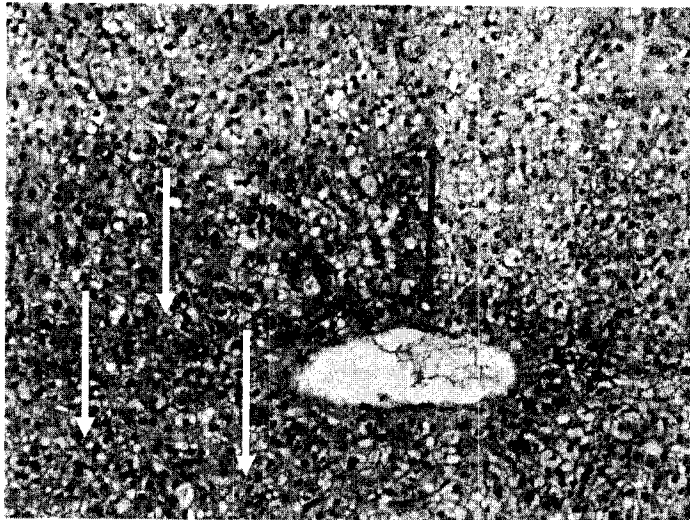
Фиг. 16



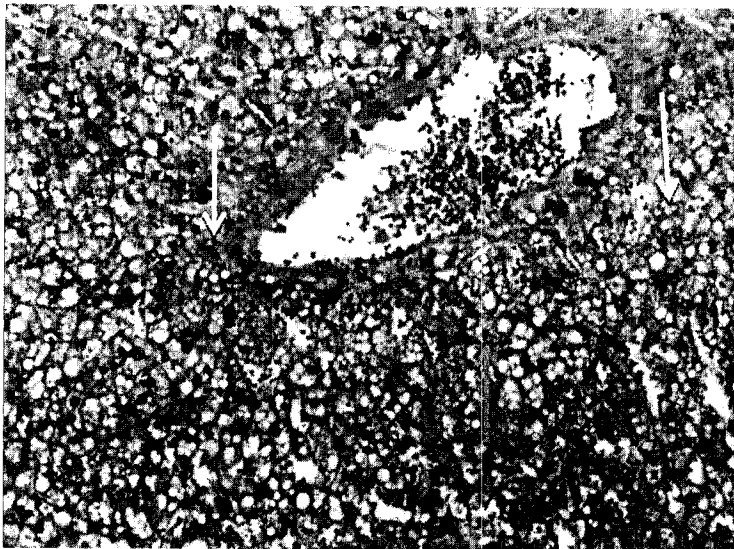
Фиг. 17



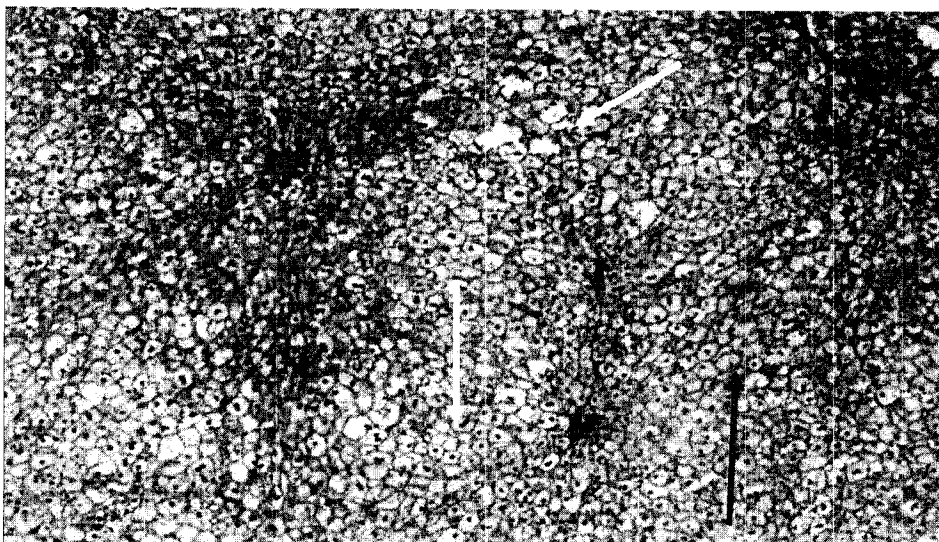
Фиг. 18



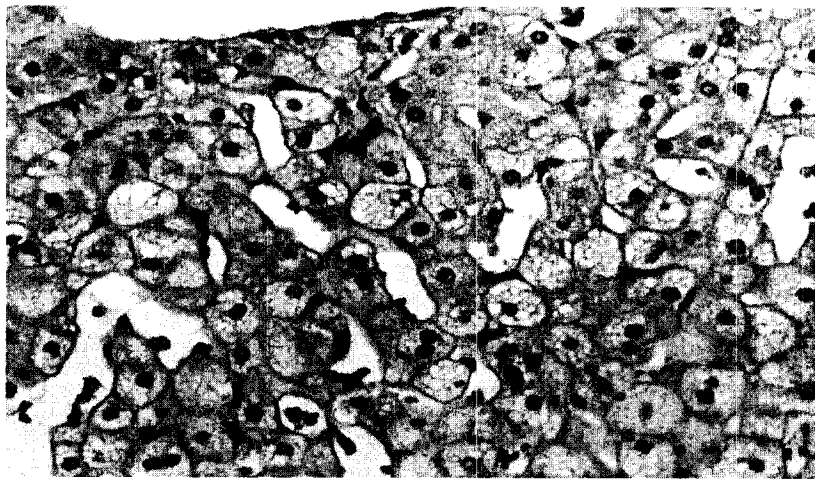
Фиг. 19



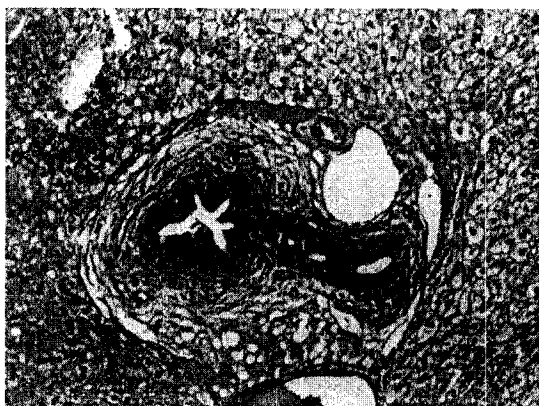
Фиг. 20



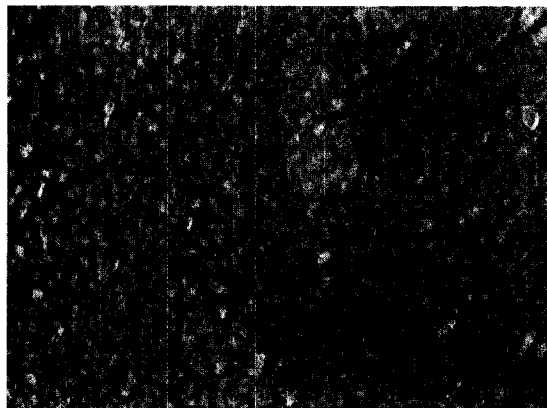
Фиг. 21



Фиг. 22



Фиг. 23



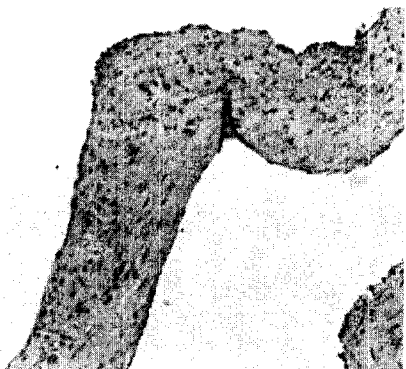
Фиг. 24



Фиг. 25



Фиг. 26



Фиг. 27



Фиг. 28



Фиг. 29

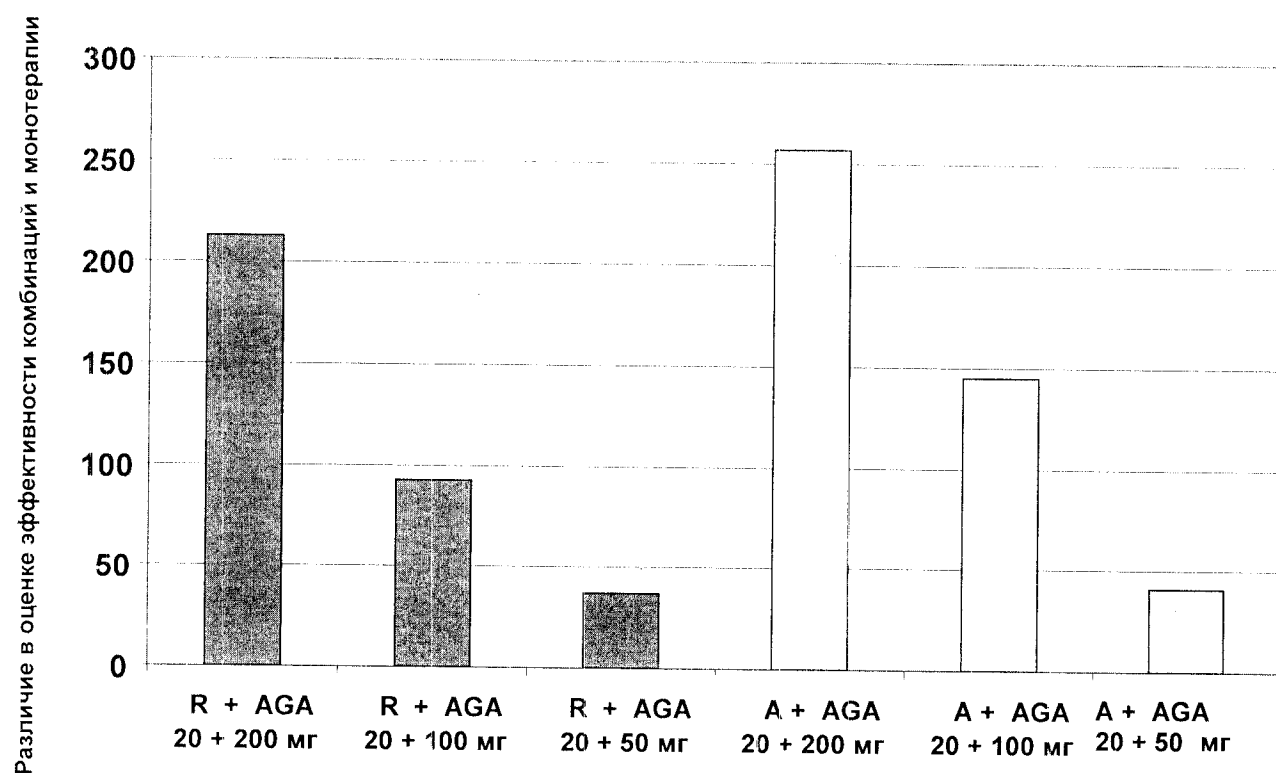


Фиг. 30

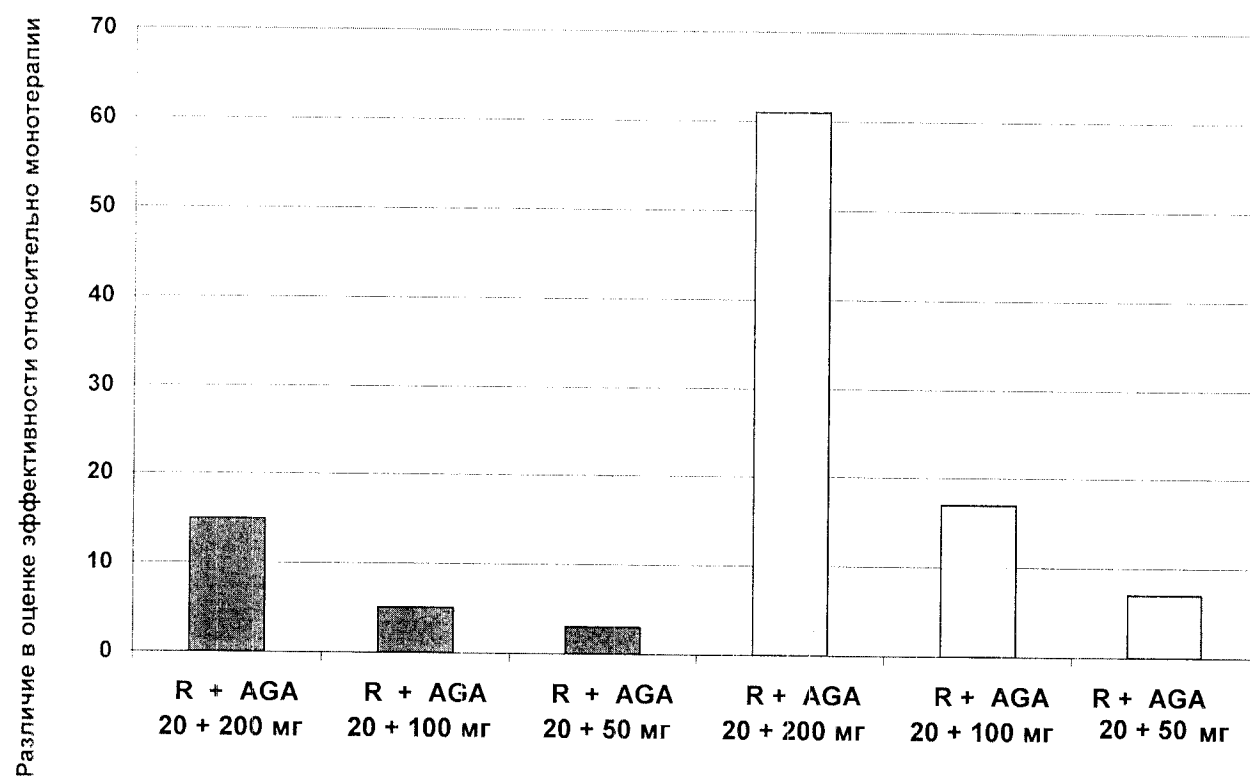


Фиг. 31





Фиг. 32



Фиг. 33