



УДК 615.45:615.22:615.03

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**А.А. ТЕСЛЕВ**  
**В.В. СОРОКИН**  
**И.Е. КАУХОВА**  
**В.А. ВАЙНШТЕЙН**

*Санкт-Петербургская  
государственная  
химико-фармацевтическая академия*

*e-mail: andrew.teslev@pharmintotech.com*

В статье представлен обзор технологических аспектов разработки современных лекарственных средств, предназначенных для лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Приведены основные особенности составов и технологий, которые позволяют целенаправленно регулировать поступление и доставку действующих веществ в организм. Показана возможность применения современных технологий для повышения эффективности лечения ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, твердые лекарственные формы, таблетки, разработка состава, разработка технологии.

В последние десятилетия доля оригинальных препаратов в общей номенклатуре лекарственных средств уменьшается, что связано с высокой стоимостью и длительностью их разработки. Препараты-дженерики по эффективности действия и безопасности применения близки к оригинальным препаратам. При этом использование новых технологических подходов и широкий ассортимент современных вспомогательных веществ, в том числе высокомолекулярных соединений, с определенными технологическими свойствами, позволяет создавать препараты с регулируемым и контролируемым высвобождением лекарственных веществ.

В связи с этим обзор современных технологий получения лекарственных форм препаратов-дженериков для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) представляется полезным и актуальным.

ИБС является одним из наиболее распространенных заболеваний. Ежегодно в России фиксируют около 700 тыс. смертей, вызванных различными формами ИБС. Мировая смертность от ИБС составляет около 70%. В развивающихся странах, в том числе в России, люди от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают на 15-25 лет раньше, тенденция к заболеваниям сердечно-сосудистой системы неуклонно возрастает, и смертность от ССЗ в России не имеет отчетливой тенденции к снижению [1, 2, 3, 4].

Лекарственная терапия ИБС является обязательной [5]. Основой лечения являются средства, действие которых в основном объясняется уменьшением потребности миокарда в кислороде за счет снижения пред- и постнагрузки сердца или уменьшения его активности.

К классу препаратов, предназначенных для лечения ИБС, в зависимости от вида препарата, характера и течения болезни и прочих терапевтических факторов, предъявляются требования ускоренного, замедленного или модифицированного высвобождения, а также направленного транспорта.

Препараты для лечения ИБС можно разделить на несколько основных групп:

- 1) нитраты и нитратоподобные средства;
- 2) бета-адреноблокаторы и антиадренергические препараты;
- 3) антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов);
- 4) прочие средства [2, 3].

1. Нитраты и нитратоподобные средства.

К этой группе относятся пролонгированные формы нитроглицерина (НГ) (сустанг, нитронг), изосорбида динитрат (нитросорбид, кардикет), изосорбида-5-мононитрат (эфокс, изомонат) [6, 7].

Значительным достижением последнего времени явилось создание нитратов короткого действия в форме спреев, содержащих НГ в виде раствора в спирте этиловом с добавлением 1,2-пропиленгликоля. Всасывание активного вещества через слизистую оболочку происходит в течение нескольких секунд. Антиангинальный эффект наступает через 1-2 мин. и сохраняется (в зависимости от лекарственного средства) от 15 мин до 1,5 ч [8].

При создании препаратов нитратов широко используют трансдермальные терапевтические системы (ТТС) для чрескожного НГ в виде пластырей и дисков, обеспечивающих замедленное поступление препарата в кровь через кожу в течение длительного периода (до 24 ч) [7].



Особенностью современных ТТС является регулирование скорости поступления в кровоток и концентрации лекарственного вещества (ЛВ). С этой целью используются различные подходы. Так, регулирование высвобождения ЛВ из лекарственных пленок предлагается либо путем использования различного соотношения основ-носителей (basis), либо введением димексида, либо включением в состав плёнки адреналина гидрохлорида. Например, в одной из ТТС НГ адсорбирован на лактозе и диспергирован в гидрогеле, состоящим из воды, глицерина, поливинилового спирта и поливинилпирролидона (ПВП). Также разработана матричная ТТС с НГ, выполненная в виде полимерной пленки из полиизобутилена и смолистого вещества, которая нанесена на фольгу-подложку. Матрица состоит из 7 слоев, каждый слой содержит различную концентрацию НГ, адсорбированного на лактозе, что позволяет поддерживать активную концентрацию в крови длительное время [9].

Главным недостатком таблетированных форм НГ является низкая биологическая доступность, связанная с биотрансформацией препарата при его первом прохождении через печень. В связи с этим даже при приеме таблеток «форте» концентрация НГ в крови находится на нижней границе терапевтического уровня или не достигает его [3]. К настоящему времени наиболее целесообразным для лечения стенокардии считают применение изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата [3, 6].

Одним из основных требований, предъявляемых к препаратам, оказывающим влияние на сердечно-сосудистую систему, является поддержание эффективной концентрации ЛВ в крови. Существует большое разнообразие приемов модификации высвобождения из таблеток. Одним из наиболее перспективных является создание матричных таблеток. Следует отметить использование полимеров в качестве матрицеобразующих компонентов - интерполимерных комплексов (ИПК) на основе полиметакриловой кислоты и полиэтиленоксида. Эти полимеры обладают биосовместимостью, стабильностью, рН-зависимой растворимостью и доступностью сырья для промышленного производства. Разработана технология матричных таблеток с использованием данного полимера, обеспечивающая заданные параметры высвобождения ЛВ и необходимые фармакокинетические характеристики [10].

Близкими к нитратам гемодинамическими свойствами обладают препараты из группы сиднониминов, например, молсидомин [3, 11]. В настоящее время молсидомин является коммерческим препаратом и, в основном, представлен в форме делимых таблеток с немедленным высвобождением дозой 2 мг и 4 мг и пролонгированным высвобождением ЛВ дозой 8 мг.

Можно отметить, что на рынке присутствует лекарственный препарат молсидомина, представленный в форме твердой композиции с пролонгированным высвобождением ЛВ дозой 16 мг, эффективной в течение 24 ч, предназначенной для перорального введения при профилактическом и длительном лечении стабильных состояний стенокардии. Эффективность и иммунность такой композиции была показана при проведении кратковременных и длительных исследований у большого количества пациентов [12]. В технологии данного препарата следует отметить новую фармацевтическую композицию молсидомина, полученную в России, в виде его гибридного композита с высокодисперсным кремнеземом, высвобождающего ЛВ контролируемое длительное время и устойчивого при хранении [13].

## 2. Бета-адреноблокаторы и антиадренергические препараты.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) и антиадренергические средства уже более 35 лет с успехом используются при лечении больных ИБС. Основным препаратом этой группы – пропранолол, обладающий коротким временем действия. Показано, что одной из возможностей пролонгировать действие препарата может быть использование ТТС пропранолола, позволяющее исключить его недостатки, которые могут проявляться при пероральном приеме.

Положительные результаты доклинических испытаний матричной ТТС на основе акрилового сополимера, содержащей 15 мг пропранолола и получившей название «Адреноблок», дали основание перейти к проведению клинических исследований новой системы доставки пропранолола [14].

В литературе описаны различные фармацевтические композиции с бета-адреноблокирующим действием на основе метопролола. Последний, как правило, содержится в этих препаратах в виде соли с кислотами, предпочтительно в виде тартрата. Одной из последних разработок является фармацевтическая композиция метопролола, содержащая большое число маленьких плотных частиц, включающих метопролол в виде соли и покрытых полимерной оболочкой на основе неионных производных целлюлозы. На ядра из двуокиси кремния напыляют соль метопролола, после чего наносят полимерную оболочку. Полученные шарики смешивают в равных частях со вспомогательными веществами (за исключением магния стеарата), после добавления магния стеарата сухую смесь прессуют, полученные таблетки-ядра покрывают оболочкой, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленоксид-6000 (ПЭО-6000), титана диоксид и специальный парафин [15].



Для достижения модифицированного высвобождения также предложена фармацевтическая композиция в форме таблеток, которая содержит метопролола сукцинат в терапевтически эффективном количестве и вспомогательные вещества – наполнитель, глидант, лубрикант, отличающаяся от аналогов тем, что дополнительно содержит ГПМЦ и покрыта оболочкой. Композиция характеризуется модифицированным высвобождением метопролола сукцината. При этом повышается эффективность и безопасность лечения пациентов, поскольку уменьшаются побочные действия путем контролирования скорости высвобождения ЛВ и поддержания равномерной концентрации его в крови. Повышается удобство применения препарата, так как требуется меньшее количество доз в сутки по сравнению с обычной лекарственной формой [16].

Для замедленного высвобождения ЛВ предложено получать гомогенные микрочастицы метопролола с помощью обработки в псевдооживленном слое. Микрочастицы имеют гранулометрический состав менее 250 мкм и содержат, по меньшей мере, 80 масс.% метопролола. Такой препарат содержит множество дискретных единиц, которые могут быть покрыты полупроницаемой или иной полимерной пленкой. В сравнении с обычными таблетками такие типы препаратов могут иметь ряд преимуществ. Малый размер микрочастиц обеспечивает быстрое и предсказуемое выведение их из желудка и контролируемые уровни ЛВ в плазме крови [17].

К технологии получения твердых композиций на основе метопролола относится способ получения формы, содержащей оболочку из материала, проницаемого для воды, но не для ЛВ. Оболочка окружает ядро, состоящее из смеси малорастворимого в воде вещества и гидрофильного набухающего материала, состоящего из смеси ПЭО и сополимера винилпирролидона с винилацетатом. Высвобождение ЛВ происходит замедленно или пролонгированно как результат времени, необходимого для расширения ядра и для диффузии через оболочку после проникновения воды [18].

### 3. Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов).

Относительно новые лекарственные средства, относящиеся к этой группе (амлодипин, лацидипин, нитрендипин) – отличаются продолжительным сосудорасширяющим действием.

Несмотря на относительно малое содержание активного ингредиента в таблетках амлодипина (5 и 10 мг), массы выпускаемых таблеток высоки (100, 200 и 400 мг), так что содержание ЛВ в известных композициях едва превышает 3%. Причинами малой концентрации ЛВ являются неудовлетворительные технологические характеристики таблетуемых масс и низкая стабильность амлодипина безилата.

Было определено, что для амлодипина безилата наиболее предпочтительны с точки зрения как технологии, так и химической стабильности действующего вещества таблетки, содержащие 5 масс.% амлодипина безилата, около 90 масс.% целлюлозы микрокристаллической (МКЦ), 3 масс.% дезинегранта (карбоксиметилкрахмал натрия), 1 масс.% лубриканта (магния стеарата) и 0,5 масс.% глиданта (кремния диоксида коллоидного) [19].

Описаны также комбинации в одной лекарственной форме амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фактора (бенazeприла и бенazeприлата). Ввиду сложности получения лекарственной формы в форме таблетки, компоненты в таком случае предложено вводить в твердые желатиновые капсулы [20].

В последние годы широко используются ретардные лекарственные формы верапамила, дилтиазема, нифедипина [21]. Из последних разработок в фармацевтической технологии получения таблеток антагонистов кальция с замедленным высвобождением действующего вещества интересно отметить следующий способ. Для того, чтобы добиться замедленного высвобождения и всасывания препарата, технология создания пролонгированной формы может объединять влажное гранулирование, позволяющее равномерно распределять малые количества ЛВ, и добавление гель-образующего полимера (производные целлюлозы), создающего эффект замедленного высвобождения.

Также представлены композиции и способы их получения, в которых нифедипин наносит на водорастворимый носитель в смеси с ПВП и акриловым полимером. Отношение ПВП к содержанию нифедипина составляет от 1:1 до 1:10, а соотношение акрилового полимера к содержанию нифедипина составляет от 1:4 до 1:20. В результате получено лекарственное средство с медленно высвобождающимся ЛВ, содержащее нифедипин, которое предусматривает регулярное и пролонгированное действие.

Для лечения стенокардии желательным является быстрое достижение относительно высокой концентрации нифедипина в плазме. Этого можно достичь с помощью нового лекарственного препарата, состоящего из раствора нифедипина в ПЭО с низкой молекулярной массой, содержащегося внутри мягких желатиновых капсул. Регулируемого растворения нифедипина также можно добиться посредством измельчения и просеивания материала таким образом, чтобы он имел большую площадь удельной поверхности: от 0,5 до 6 м<sup>2</sup>/г [22].



В WO 86/01717 нифедипин наносят разбрызгиванием на гранулы сахарозы, которые сначала смачивают ПВП. Покрытые гранулы затем покрывают акриловым полимером (Eudragit®) в массовом соотношении Eudragit®:нифедипин=35:1[22].

Менее изучено получение антагонистов кальция в форме растворов. Известна разработка пролонгированной лекарственной формы блокатора медленных кальциевых каналов – диуманкала (анкардина-retard) в форме раствора 0,1% по 1 мл для внутривенного введения в виде комплекса с ПЭО-400. ПЭО-400, широко применяется в фармацевтической практике для получения водорастворимых форм гидрофобных лекарственных препаратов [23].

#### 4. Прочие медикаментозные воздействия при лечении хронической ИБС.

Наряду с собственно антиангинальными средствами у больных стенокардией применяют средства, воздействующие на расстройства гемостаза и функционального состояния тромбоцитов, нарушения липидного состава плазмы крови, препараты, обладающие цитопротекторным действием на миокард и другие.

##### 4.1. Антитромботическая терапия.

Кислота ацетилсалициловая (КАС) является наиболее изученным среди средств, подавляющих агрегацию тромбоцитов. В настоящее время выпускают таблетки КАС, покрытые энтеросолюбильной оболочкой, предохраняющей слизистую оболочку желудка (аспирин-кардио).

Изучение современной технологии производства КАС показало, что при изготовлении таблеток на ее основе часто используется стадия влажного гранулирования. При этом субстанция контактирует с влагой, что способствует ее гидролизу с образованием более агрессивной кислоты салициловой, повышающей ulcerогенное действие препаратов.

Появление современных вспомогательных веществ позволяет предложить метод прямого прессования для совершенствования технологии таблеток и уменьшения местно-раздражающего действия КАС на слизистую оболочку желудка. Использование новых высокомолекулярных соединений дает возможность создавать кишечнорастворимые таблетки без использования в технологии органических растворителей.

В настоящее время разработан состав и технология кишечнорастворимых таблеток КАС, получаемых методом прямого прессования. Для изготовления таблеток КАС по 0,1 г в таблетную массу вводили гидроксиметилцелюлозы ацетосукцинат, разработанный для создания кишечнорастворимого покрытия и пролонгированного покрытия. Нанесение указанного пленкообразующего полимера проводится из водных растворов. В состав таблеток также вводили МКЦ, с увеличением количества которой в таблетках повышалась их прочность на сжатие, и кросскармеллозу, увеличение количества которой улучшало распадаемость таблеток в фосфатном буферном растворе [24].

Пролонгирование таблеток КАС достигается различными методами. Заслуживает внимания способ, который реализуется путем последовательного выполнения следующих технологических операций. КАС измельчают до размера частиц менее 50 мкм, смешивают с порошкообразным полимерным носителем и глюкозой, растворяют в водно-спиртовой смеси при соотношении «спирт этиловый-вода» от 1:4 до 4:1 (смесь А). Готовят суспензию кальция глюконата, пластифицирующего и липофильного компонентов в водно-спиртовом растворе (смесь Б). Затем смесь А перемешивают в 1-3 ч., добавляют смесь Б и дополнительно перемешивают от 0,5-1 ч. Полученную композицию деаэрируют, наносят на инертную полированную подложку (толщина слоя – 1,0-3,5 мм), сушат (температура – 30-60°C) до отсутствия поверхностного отлипа. Из сформированной пластины формуют средство в виде дозированной лекарственной формы [25].

В настоящее время разработаны комбинированные суппозитории, содержащие КАС и дипиридамол, изучена их антиагрегантная активность. В результате исследований показано, что ректальная форма комбинированных суппозиториях с КАС и дипиридамолом оказывает выраженное антиагрегантное действие по сравнению с лекарственными препаратами моносоостава [26].

##### 4.2. Ингибиторы АПФ.

При клиническом изучении каптоприла и периндоприла было показано, что эти препараты у некоторых больных ИБС обладают антиангинальным и антиишемическим эффектом [3, 27].

Каптоприл обладает высокой чувствительностью к окислению, поэтому дисульфид каптоприла формируется на основе тиоловой группы в рамках процесса окисления по механизму свободных радикалов. В твердых лекарственных формах скорость разложения возрастает на этапе сушки, являющейся стадией технологического процесса, а также пропорционально влажностному содержанию композиции. При приготовлении составов на основе каптоприла особое внимание следует уделять технологическому процессу изготовления, который позволил бы минимизировать разложение и окисление ЛВ.



Так, устойчивость каптоприла может быть повышена благодаря использованию кислоты аскорбиновой, натрия аскорбата, кислоты эриторбиновой или ее натриевой соли, натрия бисульфита, натрия сульфита и/или натрия метабисульфита. В инъекционных растворах устойчивость каптоприла можно повысить с помощью аминокислот и их солей. Кроме того, в некоторых случаях возможно использовании антиоксидантов (патент Японии № 94 32776).

В международной заявке РСТ WO 91/01130 описан способ изготовления осмотических композиций для перорального приема. Они представляют собой двухслойную таблетку с полупроницаемым покрытием. Один слой содержит ЛВ, а второй – набухающий в воде полимер, причем в слое с ЛВ имеется отверстие, через которое ЛВ и поступает в организм.

В описании патента США № 4756911 дан способ приготовления таблеток, характеризующихся замедленным высвобождением нулевого порядка. Ядро таблетки содержит, по меньшей мере, 70% ЛВ и 5-15% вспомогательного вещества, необходимого для образования гидроколлоидного геля (в частности, ГПМЦ), а оболочка состоит из смеси одного гидрофильного полимера и, по меньшей мере, одного гидрофобного полимера, взятых в соотношении 4:1-1:4.

Также описаны результаты сравнительных экспериментов, которые показывают, что с увеличением количества МКЦ, характеризующейся высоким влагопоглощением, возрастает и влагопоглощение таблеток каптоприла в целом. Было обнаружено, что при использовании относительно узкого диапазона соотношений лактозы и МКЦ количество образующегося в таблетках каптоприла дисульфида достигает некоторого минимума, что позволяет получить таблетки каптоприла с высокой устойчивостью [28].

В качестве примера можно привести лекарственное средство в форме таблеток, содержащее каптоприл, смесь лактозы с размером частиц более 0,2 мм и МКЦ (соотношение – от 73:1 до 49:25) и лубрикант. Таблетки имеют массу от 0,1 до 0,3 г, содержание каптоприла составляет 25 или 50 мг [29].

#### 4.3. Гиполипидемическая терапия.

Не вызывает сомнений тот факт, что снижение уровня холестерина в плазме при высоком риске осложнений ИБС сопровождается значительным уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, а также снижением общей смертности [2, 3, 30, 31].

В литературе описаны заслуживающие внимания композиции ловастатина и симвастатина, содержащие ЛВ, носитель для его замедленного высвобождения и ускоритель гидратации геля. Носитель является смесью натрия альгината и ксантановой камеди. Ускоритель гидратации геля является смесью ГПМЦ и пропиленгликоля альгината. Скорость высвобождения ЛВ описывается кинетикой нулевого порядка, композиция способна поддерживать постоянный уровень ЛВ в крови в течение 24 ч и более [32].

#### 4.4. Цитопротекция.

Назначение кардиоцитопротекторов с целью защиты миокарда в период ишемии обосновано патогенетически [5].

Актуальна разработка пролонгированных форм триметазидина дигидрохлорида. В EP 1108424 описан способ получения пролонгированной композиции триметазидина дигидрохлорида, включающий стадии:

- а) смешение в необходимых количествах триметазидина, поливидона и кальция фосфата дигидрата, увлажнение полученной смеси водой, гранулирование и сушка;
- б) смешение гранулята, полученного на стадии (а), с ГПМЦ;
- в) опудривание смеси, полученной на стадии (б), магния стеаратом и кремния диоксидом коллоидным;
- г) прессование смеси, полученной на стадии (в).

Запатентована матрица для изготовления таблетированной лекарственной формы с пролонгированным высвобождением триметазидина, содержащая комбинацию нескольких производных целлюлозы в сочетании с коповидоном (20,0-24,0 масс.% ГПМЦ; 2,0-3,0 масс.% гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), 1,0-2,9 масс.% коповидона). В качестве коповидона предпочтительно используется Пласдон® S-630. Технология изготовления таких таблеток заключается в смешении порошков триметазидина, лактозы, ГПМЦ, кальция фосфата дигидрата, кремния диоксида, МКЦ и коповидона; увлажнении этой смеси раствором ГПЦ 5,5% и влажном гранулировании. Далее – сушка гранулята, сухое гранулирование, опудривание, прессование и нанесение пленкообразующей суспензии в псевдооживленном слое.

В качестве недостатков указанных технологий можно отметить достаточно сложные составы и способы получения, а также высокие температуры, воздействию которых подвергаются смеси компонентов.

Разработана матричная таблетка, содержащая триметазидин, полимер метакриловой кислоты, воск и вспомогательные вещества. На таблетки-ядра наносят пленочное покрытие.



Матричная таблетка триметазидина обеспечивает пролонгирование антиишемического действия до 8 или 12 ч. Принимать указанные таблетки необходимо один или два раза в сутки [33].

Таким образом, в настоящее время в конструировании и производстве антиишемических лекарственных средств широко используются технологические подходы и вспомогательные вещества, которые позволяют целенаправленно регулировать поступление и доставку ЛВ в организм. Современные технологии открывают широкие возможности повышения эффективности лечения ИБС.

### Литература

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский Согласительный документ). – М., 2010. – 423 с.
2. Макиев, Р.Г. Влияние препаратов базисной терапии ишемической болезни сердца на перфузию миокарда (по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Р.Г. Макиев. – СПб., 2009.
3. Карпов, Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко. – Томск: STT, 1998. – 672 с.
4. Лопатин, Ю.М. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца: есть ли дополнительные перспективы? / Ю.М. Лопатин // Справочник поликлинического врача. – 2007. – №11. – С.35-40
5. Жернакова, Н.И. Клинико-экспериментальное исследование эффективности фосфокреатина при ишемии миокарда / Н.И. Жернакова, О.В. Ромащенко, Т.В. Горбач [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – №16 (135), вып. 19. – С.176-181
6. Стуров, Н.В. Применение изосорбид-5-мононитрата при ишемической болезни сердца: актуальны ли нитраты сегодня? / Н.В. Стуров, Д.А. Максимкин // Трудный пациент. – 2008. – Т.6. – №5-6. – С.11-14
7. Стуров, Н.В. Применение пролонгированных форм нитратов при ишемической болезни сердца / Н.В.Стуров, Г.Н.Кобыляну, Н.С.Манякина // Трудный пациент. – 2010. – № 6–7. – С.8-12.
8. Терещенко, С.Н. Нитраты в лечении ИБС: вчера и сегодня / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани, Е.В. Ильина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – №1. – С.19-23.
9. Варпаховская, И. Новые системы доставки лекарственных средств (обзор) // Ремедиум. – 1997. – №9. – С. 62-70.
10. Великая, Е.В. Создание и исследование пролонгированных лекарственных форм на основе интерполимерного комплекса для лечения сердечно-сосудистых заболеваний : автореф. дис. ... канд. фарм. н. :15.00.01/ Е.В. Великая. –М. – 21 с.
11. Шилов А.М. Место нитратов и нитратоподобных препаратов в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца / А.М. Шилов, А.О. Осия, И.В. Еремина // CONSILIUM MEDICUM. –2011. – Т.13, № 5. – С.99-102
12. Пероральная композиция с пролонгированным высвобождением молсидомина для лечения атеросклероза: патент РФ 2388475 : МПК А61К31/5377, А61К9/22, А61К9/52, А61Р9/10 / Й.-М. Гежи ; опубли. 10.05.2010.
13. Разработка новой фармацевтической композиции молсидомина с целью улучшения его фармакологических и потребительских свойств [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. - М., 2009.– Режим доступа: [http://kulibin.org/projects/show/1740/about\\_product/](http://kulibin.org/projects/show/1740/about_product/), свободный. – Загл. с экрана.
14. Курьлева, О.М. Клинические исследования первой отечественной трансдермальной терапевтической системы  $\text{Nb}$ -блокатора пропранолола : автореф. дисс. ... канд. мед. н. : 14.00.41 / О.М. Курьлева –М., 2005.– 19 с.
15. Фармацевтическая композиция, содержащая кардиоселективный бета-адреноблокатор, и способ её получения: патент РФ 2190397 : МПК 7 А61К31/138, А61К9/20 / ОАО "Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин»; опубли. 10.10.2002.
16. Фармацевтическая композиция для лечения сердца пролонгированного действия : патент РФ 2464018 : МПК А61К31/138, А61К31/205, А61К47/38, А61К9/22, А61Р9/12 / С.В. Емшанова и др. ; опубли. 15.03.2011.
17. Способ приготовления микрочастиц, содержащих метопролол : патент РФ 2292878: МПК А61К31/138, А61К9/16, Во1J2/02, Во1J8/18, А61Р9/00 / А. Дьюрле и др. ; опубли. 10.03.2005.
18. Способ получения твердой композиции на основе метопролола : патент РФ 002188 : МПК А61К 9/22, А61К 31/138, А61J 3/10, А61Р 9/00 / С. Паван ; опубли. 09.11.2001.
19. Таблетки безилата амлодипина с улучшенной стабильностью : патент ЕПВ 006826 : МПК А61К 31/4422, А61К 9/20 / Фекете Паль и др. ; опубли. 30.12.2004.
20. Терапевтическая композиция амлодипина и беназеприла/беназеприлата : патент РФ 2292206 : МПК А61К31/4422, А61К31/55, А61К9/48, А61К9/36, А61J3/07, А61J3/10, А61Р9/12/ А.Р. Комфорт ; опубли. 27.01.2007.
21. Кулес, В.Г. Все ли пролонгированные лекарственные формы нифедипина одинаковы? / В.Г. Кулес, Д.А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – №1. – С.49-54.



22. Фармацевтическая композиция, содержащая нифедилин, и способ ее получения : патент РФ 2106139 : МПК А61К9/14, А61К31/44 / Д. Тригджер ; опубл. 10.03.1998.
23. Средство пролонгированного антикальциевого действия в виде 0,1% раствора для внутривенного введения : патент РФ 2255728 : МПК А61К9/08, А61Р9/10 / А.З. Абышев, Э.М. Агаев ; опубл. 04.03.2004.
24. Тригубчак, О.В. Разработка состава и технологии таблеток, содержащих кислоту ацетилсалициловую в сочетании с тиотриазолином : автореф. дис. ... канд. фарм. н. : 15.00.01 / О.В. Тригубчак. – Львов, 2010. – С.25.
25. Способ получения средства для снижения агрегации тромбоцитов в кровеносной системе : патент РФ 2252763 : МПК А61К31/616, А61К9/26, А61Р7/02 / А.Б Давыдов, Г.Л. Хромов, С.И. Бельх ; опубл. 27.05.2005.
26. Глижова, Т.Н. Разработка технологии и биофармацевтическое исследование суппозиторий, содержащих ацетилсалициловую кислоту и дипиридамол / Т.Н. Глижова, Э.Ф. Степанова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. –2010. – Т. 22, №12-2. – С.65-67.
27. Киякбаев, К. Пути оптимизации лечения ингибиторами АПФ / К. Киякбаев // Трудный пациент. – 2007. – №12- 13. – С.37-42.
28. Таблетки каптоприла : патент ЕПВ 000676 : МПК А 61К 9/20 / П. Фекете и др. ; опубл. 24.12.1998.
29. Гипотензивное лекарственное средство : патент РФ 2317079 : МПК А61К31/401, А61К9/20, А61Р9/12 / А.С. Гаврилов и др. ; опубл. 04.05.2006.
30. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. Для практикующих врачей/Е.И. Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова [и др.] ; под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.: Литтерра, 2005. – 972 с. – (Рациональная фармакотерапия: Сер. рук. для практикующих врачей; Т. 6).
31. Федулаев, Ю.Н. Клинико-инструментальная оценка эффективности длительной терапии симвастатином и ее прогностическое значение у больных ишемической болезнью сердца с эпизодами безболевой ишемии миокарда : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06/ Ю.Н. Федулаев. – М., 2009.
32. Композиции с замедленным высвобождением для перорального введения лекарственных средств : патент РФ 2295358 : МПК А61К47/00, А61К9/22 / Д.-С. Воо, М.-Х. Чи ; опубл. 20.03.2007.
33. Лекарственная форма триметазидина модифицированного высвобождения и способ её получения (варианты) : патент РФ 2410097 : МПК А61К31/495, А61К9/22, А61Р9/10, А61J3/10 / Н.Н. Авдонина, А.Т. Залялова ; опубл. 27.04.2010.

## MODERN APPROACHES TO TECHNOLOGY OF DRUGS FOR TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

**A.A. TESLEV**  
**V.V. SOROKIN**  
**I.E. KAHOVA**  
**V.A. VAINSHTEIN**

*Saint-Petersburg State  
Chemical-Pharmaceutical Academy*

*e-mail: andrew.teslev@pharminnotech.com*

Review of technologies of development modern medicines for treatment coronary disease is shown in article. Main features of compositions and technologies are given. These features allow regulating receipt and delivery of active ingredients into the organism.

Keywords: coronary disease, solid dosage form, tablets, development of technology.