

**Інтелектуальна власність у фармації**

УДК 615.22.03

Литвинова Е.В., Стандара В.М.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

**Исследование патентной ситуации в процессе разработки, производства и применения препарата милдронат**

Охарактеризована патентная стратегия разработчиков препарата милдронат. Обсуждаются основные механизмы фармакологического действия милдроната, его новые показания к применению. Продемонстрирована эффективность комбинаций милдроната с другими препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, эректильной дисфункции, СПИД. Показано, что залогом успеха создания и применения данных препаратов является наличие действенной системы патентной защиты.

Препарат милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат,  $C_6H_{14}N_2O_2$ ) разработан сотрудниками Института органического синтеза АН Латвийской ССР (Калвиньш И.Я. и соавт.), прошел фармакологическое изучение и первичную апробацию в медицинских институтах г. Москвы, Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург). Милдронат запатентован во многих странах мира, например, в Латвии, Украине, Российской Федерации, США, Канаде, Бельгии, Великобритании, Франции, Швейцарии, Японии. В 1987 году милдронат рекомендован для широкого клинического применения в качестве кардиопротекторного и антиаритмического средства. В Украине он зарегистрирован и разрешен к применению в 1995 году, в России — с 1997 года, до этого был разрешен к применению в Советском Союзе [37].

Заявка на патент на способ получения нового вещества из класса линейных гидразиниевых бетаинов — 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата, который был рекомендован в качестве стимулятора роста животных и птиц, подана в 1979 году [9]. В авторском свидетельстве СССР № 1262900 (1983 год) предлагается улучшенный способ получения 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата для применения в ветеринарии и медицине [1].

В ходе дальнейших доклинических исследований было установлено антиишемическое и кардиопротекторное действие милдроната. Так, на модели аритмии, индуцированной хлористым кальцием, у мышей показано, что однократное введение милдроната оказывает антиаритмическое действие, превосходящее препараты сравнения (новокаиномид и хинидин), а также выявлено его существенно более низкое  $LD_{50}$ . В опытах на крысах установлено, что милдронат в дозе 25 мг/кг в течение неде-

ли существенно увеличивает аритмогенную и летальную дозу аконитина, введенного через 1-2 часа после последнего применения препарата. В экспериментах на кроликах милдронат проявляет антиаритмическую активность на фоне введения строфантина G [26].

Применение милдроната в качестве коронароактивного антиишемического и кардиопротекторного средства заявляется в авторских свидетельствах СССР № 1463419 и № 1664323, а также в патентах Латвии, Украины, России, США, Канады, Бельгии, Великобритании, Франции, Швейцарии, Японии и других стран [3, 4].

Изучению милдроната посвящено большое количество доклинических исследований, в ходе которых выявлен ряд его фармакологических эффектов. Установлено, что милдронат тормозит поступление в клетку карнитина, который в свою очередь обеспечивает перенос жирных кислот через мембрану. Так, при введении препарата в течение 10 сут в дозе 50 мг/кг крысам концентрация свободного карнитина в миокарде снижается на 42 %, в дозе 150 мг/кг — на 70 %. У крыс, содержащихся на жировом рационе, введение препарата угнетает окисление 14С-пальмитиновой кислоты на 16 % и 50 %, соответственно, не влияет на содержание АТФ, снижает концентрацию лактата [31, 32].

Выявлены также антиоксидантные свойства милдроната. У животных с инфарктом миокарда милдронат угнетает перекисное окисление липидов в миокарде и эритроцитах, снижая уровень малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, повышает суммирующую антиоксидантную активность, восстанавливая активность  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ -АТФазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, усиливая репаративные процессы [35]. В опытах *in vitro* и в процессе клинических исследований боль-



ных с сосудистыми заболеваниями головного мозга показано, что милдронат повышает резистентность липопротеидов к перекисному окислению липидов, вызванному ионами железа II [30].

В хронических экспериментах на кроликах на модели цереброваскулярных нарушений установлено его антигипоксическое действие. Предварительное введение милдроната (10 мг/кг) более существенно ослабляет нарушения гемодинамики мозга и оптимизирует кислородный баланс, чем рибоксин в дозе 5 мг/кг. Оба препарата значительно уменьшали отечные явления в мозге. Комбинированное применение препаратов усиливало их антигипоксический и противоотечный эффекты [6].

На основании многочисленных исследований выявлен механизм цитопротективного действия милдроната, который, с одной стороны, блокирует переход гамма-бутиробетаина в карнитин, способствуя торможению бета-окисления свободных жирных кислот, стимуляции окисления глюкозы, восстановлению транспорта АТФ и экономии кислорода. С другой стороны, при этом повышается концентрация гамма-бутиробетаина, что влечет за собой индукцию биосинтеза NO, нормализацию тонуса сосуда, торможение агрегации тромбоцитов. Среди возможных механизмов действия, не связанных с ингибированием биосинтеза карнитина, отмечают мембранотропный эффект. Милдронат способен также воздействовать на структуру и функции клеточного ядра. Препарат активирует репликативный и репаративный синтез ДНК, включая сердце, он также усиливает экспрессию генома, повышает синтез РНК. Предполагают, что подобные эффекты милдроната способствуют развитию адаптационных возможностей клеток к ишемии. Имеются литературные данные об иммунопротективном действии милдроната [7, 16, 27, 33].

Отмечено сходство механизма действия милдроната и триметазидина: они принадлежат к одной фармакологической группе, характеризующейся переключением энергоснабжения с жирных кислот на аэробный гликолиз и ограничение ацидоза. Однако милдронат и триметазидин влияют на метаболизм жирных кислот разными способами. Триметазидин тормозит окисление в митохондриях всех жирных кислот — как длинноцепочечных, так и короткоцепочечных, но не препятствует накоплению в них активированных жирных кислот. Милдронат ограничивает пе-

ренос через мембраны митохондрий одних лишь длинноцепочечных жирных кислот, а короткоцепочечные жирные кислоты могут свободно проникать в митохондрии, окисляться и освобождать энергию. Милдронат практически не способен оказывать токсического действия на дыхание митохондрий, так как не может полностью блокировать процесс окисления всех жирных кислот [7, 14].

В отличие от триметазидина, милдронат индуцирует биосинтез NO, обеспечивает оптимальное действие ферментов, ответственных за перенос макроэргических соединений и ионов. Поэтому показания к применению милдроната более разносторонние. Его рекомендуют также для лечения заболеваний, связанных с патологией кровообращения — при расстройствах кровообращения в головном мозге, периферического кровообращения и микроциркуляции, а также в других случаях, когда патология связана с ограниченным доступом кислорода к тканям [14].

Установлено, что милдронат обладает низкой токсичностью ( $LD_{50} = 7000$  мг/кг при внутривенном введении мышам), не обладает тератогенным, мутагенным, канцерогенным и эмбриотоксическим действием [4].

В многочисленных клинических исследованиях доказано высокое антиишемическое и кардиопротекторное действие милдроната.

Суммарная оценка эффективности действия милдроната по результатам лечения более 300 больных стабильной стенокардией в 6 крупных медицинских центрах свидетельствует, что у них увеличилась толерантность к физической нагрузке, диурез, сократительная функция миокарда. С другой стороны, уменьшилась частота и степень тяжести приступов стенокардии, количество потребляемых нитратов, снизились уровень общего холестерина и индекс атерогенности, артериальное давление, одышка. Отмечалась хорошая переносимость препарата. При нестабильной стенокардии наблюдается достоверное уменьшение зоны некроза, при инфаркте миокарда в условиях применения милдроната быстрее снижается активность кардиоспецифических ферментов. Отмечено положительное инотропное действие препарата при лечении отека легких, острой левожелудочковой недостаточности. Летальность при инфаркте миокарда у больных, получавших милдронат, была ниже [34].

В другом исследовании показано, что 3-х недельная терапия милдронатом у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка, ассоциированной с хронической сер-



дечной недостаточностью, уменьшает частоту стенокардии, недельную потребность в нитроглицерине, увеличивает физическую толерантность. Назначение милдроната у пациентов со сниженной физической толерантностью улучшает показатели гемодинамики и микроциркуляции. При этом милдронат хорошо переносится при курсовой терапии: частота побочных эффектов составила 4.2 % [5].

Проведена оценка клинической эффективности и безопасности курсового лечения милдронатом больных стенокардией в зависимости от наличия или отсутствия у них проявлений хронической сердечной недостаточности. В исследовании показано, что милдронат является высокоэффективным и безопасным средством терапии больных с сочетанием стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности. 20-дневный курс терапии позволил добиться достоверного клинического улучшения у большинства обследованных больных, включая улучшение качества жизни [17].

Ряд клинических исследований посвящен применению милдроната в гериатрии. Так, оценивали его эффективность при лечении пожилых пациентов с сердечной недостаточностью. Основную группу составили 63 пациента, которые, наряду с обычным лечением, в течение месяца получали милдронат по 750 мг/сут. Контрольная группа состояла из 28 больных, получавших лишь обычное лечение. Пожилые пациенты хорошо переносили милдронат. Препарат уменьшает симптомы сердечной недостаточности, увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни [15].

Заслуживает внимание исследование, посвященное изучению влияния милдроната на когнитивные функции и электрофизиологические параметры пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Выявлено, что курсовая терапия милдронатом уменьшает расстройства памяти и внимания, улучшая общий когнитивный статус пациентов. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном влиянии милдроната на корково-подкорковое взаимодействие, которое страдает в первую очередь при хронической недостаточности кровообращения головного мозга [8].

Поэтому, несмотря на значительный успех исследований препарата милдронат, конкуренция с мощными фармацевтическими корпорациями диктовала необходимость внедрения новых инновационных разработок. Кро-

ме того, учитывая, что для защиты прав разработчиков заявки на охранные документы подаются на ранней стадии процесса разработки лекарственного средства, оставалась незначительная часть срока действия патента на способ получения милдроната и на использование его в качестве лекарственного средства для лечения исследованных заболеваний. Калвиньш И.Я. подчеркивал, что «большинство наших патентов на препараты давно утратили силу. На их широкое патентование в мире надо сразу заплатить 100 000 долларов, а потом ежегодно 50 000 на их поддержание!» [14].

Известно, что одной из тактик, используемой фармацевтическими компаниями, является выведение на фармацевтический рынок препаратов с тем же действующим веществом, но с новыми показаниями и/или в другой лекарственной форме. Помимо заявленного антиишемического и кардиопротекторного действия были выявлены другие фармакологические эффекты милдроната и получен ряд патентов не первыми разработчиками препарата. Так, выявлено положительное влияние милдроната на трудоспособность спортсменов. Препарат способствует уменьшению проявления утомляемости и психоэмоционального дискомфорта у представителей различных видов спорта, способствует достижению спортивных результатов [2, 34].

Показана возможность применения милдроната в качестве средства для лечения алкогольных поражений внутренних органов. Так, в опытах на крысах исследовали его влияние на восстановление алкогольных поражений внутренних органов после 65-дневного внутрижелудочного введения раствора этанола на фоне ингибирования альдегиддегидрогеназы тетурамом. При использовании милдроната наблюдается статистически достоверная нормализация липидного обмена, биоэнергетических и синтетических процессов [21].

Предложено также применение милдроната для профилактики и лечения наркомании. Показано, что препарат восстанавливает электрическую активность поврежденных нейронов головного мозга [23].

Выявлен выраженный восстанавливающий эффект на гемопоэз препарата, содержащего милдронат, D-глюкуроновую кислоту и изотонический раствор. На фоне введения циклофосфана препарат нормализовал у животных содержание миелокариоцитов, нейтрофилов. Средство рекомендовано для фармакологической коррекции нарушений в системе кро-



ви, наблюдаемых при применении цитостатиков [22].

Новым показанием к применению милдроната явилось его использование для лечения кожи и подкожных поражений ткани. Показано, что гель на основе милдроната обладает ранозаживляющим действием, предотвращает раздражения кожи аллергического и другого происхождения [12].

На модели стрептозотоцинового диабета у крыс под влиянием милдроната показано снижение повышенного уровня глюкозы и некоторых метаболитов липидного обмена в сыворотке крови [33]. При добавлении милдроната (500 мг/сут) больным дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом 2 типа, в течение 21 суток к базисной сахароснижающей терапии проявлялось повышение резистентности липопротеидов сыворотки крови к перекисному окислению липидов. Выявленная гипогликемизирующая способность милдроната позволила уменьшить дозу сахароснижающих препаратов у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом 2 типа [28].

Учитывая перспективность нейропротекции с помощью антиоксидантов в терапии нарушений мозгового кровообращения, исследована клиническая эффективность препарата милдронат у больных лакунарными инсультами. Установлено, что после курса лечения препаратом милдронат происходило статистически значимое снижение максимальной интенсивности перекисного окисления липидов, наблюдались положительная динамика субъективных расстройств и очагового неврологического дефицита, улучшение оперативной памяти и внимания [29].

Показана эффективность применения милдроната в акушерской практике для лечения плацентарной недостаточности, обусловленной гипоксией плода, и снижения влияния гипоксии на наиболее чувствительные ткани плода - центральную нервную систему и головной мозг [24].

Предлагается способ профилактики рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, включающий введение милдроната и новокаина в течение 12-15 дней в весенне-осенние периоды. Показано дуоденопротекторное действие указанных препаратов при экспериментальной язве желудка, а также в клинике [25].

Представляет интерес фармацевтическая композиция на основе милдроната и соли янтарной кислоты, которую рекомендуют в ка-

честве противоишемического, антигипоксического, антиоксидантного средства у больных сердечной недостаточностью, при нарушениях мозгового кровообращения, ретинопатиях, отравлениях, в терапии вирусных инфекций [13].

Среди успешных стратегий разработчиков милдроната можно отметить создание различных комбинаций данного соединения с другими препаратами, при этом наблюдается синергизм их терапевтических эффектов.

Установлено, что фармацевтическая композиция, содержащая милдронат и  $\gamma$ -бутиробетаин, являющийся субстратом для биосинтеза карнитина в организме, обладает широким спектром кардиоваскулярной активности. Выявлен синергетический эффект указанной композиции при воздействии на тонус кровеносных сосудов и поток крови, а также потенцирование сосудорасширяющей, антиаритмической активности. При введении комбинации веществ не наблюдается синергизма токсического действия: при пероральном введении их  $LD_{50} > 4500$  мг/кг, а при внутривенном введении  $LD_{50} = 1750$  (1434 - 2135) мг/кг [19].

Для лечения хронической сердечной недостаточности в послеинфарктный период предложена фармацевтическая композиция милдроната и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (например, эналаприла). В этой композиции наблюдается синергизм действия препаратов, а также выраженное влияние на способность к расслаблению сердечной мышцы и повышению диастолического давления в левом желудочке, сохранение объема левого желудочка без симптомов гипертрофии или расширения [18].

Фармакологическая активность новой комбинации для стимуляции как сексуальной активности, так и потенции, обусловлена следующими компонентами: милдронатом и  $\gamma$ -бутиробетаином. Ее применение в течение недели на фоне физиологической депрессии у крыс приводит к повышению их активности в сексуальных контактах.

Кроме того, комбинация милдроната и  $\gamma$ -бутиробетаина вызывает более продолжительное и более сильное увеличение внутрикавернозного давления (сопоставимое с папаверином), чем каждое из составляющих веществ отдельно [20].

Разработаны новые фармацевтические составы, содержащие милдронат и средство для лечения СПИДа - ингибитор обратной транскриптазы (зидовудин, ламивудин или ставудин). Показано, что милдронат в составе ука-



занных композиций значительно уменьшает кардио- и нейротоксичность противовирусных препаратов для лечения СПИДа [11].

Одной из успешных стратегий, применяемой разработчиками милдроната с целью сохранения и расширения своей доли участия на фармацевтическом рынке, является получение охранных документов на синтез новых солей уже существующего соединения. Так, синтезированы новые соли милдроната фумаровой, фосфорной, щавелевой, малеиновой, оротовой и других кислот. Указанные соли практически негигроскопичны и обладают повышенной тепловой стабильностью. В заявках на получение патентов на изобретения в ряде стран описаны лекарственные формы, содержащие новые соединения, для орального, парентерального, ректального и трансдермального применения [10].

Таким образом, препарат милдронат хорошо известен во многих странах мира, имеет широкий спектр фармакологического действия и показаний к применению. Не подлежит сомнению, что залогом успеха создания и использования данного препарата является наличие действенной системы патентной защиты. Вместе с тем следует признать, что поиск новых комбинированных препаратов на основе милдроната, продолжает оставаться актуальной задачей.

#### Выводы

1. Исследование патентной ситуации в процессе разработки, производства и применения препарата милдронат свидетельствует, что указанный этап является необходимым при осуществлении инновационной стратегии.

2. Анализ доклинических и клинических данных, представленных в научной и патентной документации, показал, что механизм действия милдроната определяет многообразие его фармакологических эффектов:

- милдронат — эффективный корректор метаболизма при различных нарушениях сердечно-сосудистой системы, кровоснабжения мозга, в том числе в гериатрии, при психическом и физическом перенапряжении;
- определены новые показания к применению милдроната в дерматологии, гастроэнтерологии, акушерстве, у больных сахарным диабетом 2 типа, для стимуляции гемопоза.
- выявлен синергизм действия милдроната в комбинации  $\gamma$ -бутиробетаином, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, ингибитором обратной транскриптазы.

3. Перспективен поиск и разработка новых комбинированных препаратов на основе милдроната в различных лекарственных формах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Способ получения 3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионата дигидрата: А. с. 1262900 СССР, МКИ С07С243/14, С07С241/02, С25В3/00 / Рижский политехнический институт; Институт органического синтеза АН ЛатвССР (Латвия). — № 3640439; Заявл. 10.06.1983; Оpubл. 19.06.1995. — 3 с.
2. Средство, повышающее физическую работоспособность, «Милдронат»: А. с. 1374485 СССР, МКИ С07С243/14 / Институт органического синтеза АН ЛатвССР (Латвия), 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова (Россия). — № 2865430; Заявл. 14.06.1982; Оpubл. 17.09.1995. — 3 с.
3. Коронароактивное антиишемическое средство: А. с. 1464319 СССР, МКИ А61К31/20 / Институт органического синтеза АН ЛатвССР (Латвия), 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова (Россия). — № 4048431; Заявл. 02.04.1986; Оpubл. 20.11.2002. — 2 с.
4. Кардиопротекторное средство «Милдронат»: А. с. 1664323 СССР, МКИ А61К31/205 / Институт органического синтеза АН ЛатвССР (Латвия), 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова (Россия). — № 3747615; Заявл. 29.05.1984; Оpubл. 23.07.1991. — 2 с.
5. Антиишемическая эффективность милдроната и его влияние на качество жизни и микроциркуляцию у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка / Тепляков А.Т., Санкевич Т.В., Степачева Т.А. и др. // Бюллетень СО РАМН — 2003. — № 4. — С. 15-21.
6. Сравнительная оценка церебровасопротекторных эффектов милдроната, рибоксина и их комбинации при моделировании нарушений мозговой гемодинамики / Бекетов А.И., Маметова А.Н., Полевик И.В. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2000. — Т. 63. — № 6. — С. 18-21.
7. Бойцов С.А. Цитопротективная терапия при воспалительных заболеваниях миокарда / «ФАРМиндекс-Практик». — 2003. — № 5. — С. 5-21.
8. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинко-электрофизиологическое исследование // Неврологический журнал. — 2006. — № 1. — С. 6-9.
9. Заявка WO 1068, МКИ А23К1/22; А23К1/16; А23К1/18; А61К31/205. 3-(2,2,2-trimethylhydrazine)propionate method of obtaining it and use / Orch Sintezs I (Латвия). — Заявл. 27.07.1979. Оpubл. 29.05.1980. — 13 с.
10. Заявка WO 12233, МКИ А61К9/00, С07С53/16, С07С55/07. Meldonium salts, method of their preparation and pharmaceutical composition on their basis / Grindeks Public Joint Stock CO (Латвия), Kalvinsh Ivars (Латвия); Birmans Anatolijs (Латвия). — Заявл. 15.07.2004. Оpubл. 10.02.2005. — 13 с.
11. Заявка WO 21164, МКИ А61К9/00, С07С53/16, С07С55/07. Pharmaceutical composition on basis of reverse transcriptase inhibitor and meldonium / Grindeks Public Joint Stock CO (Латвия), Kluska Vija (Латвия), Isajevs Sergejs (Латвия), Pupure Jolanta (Латвия), Rumaks Juris (Латвия), Gordjushina Valentina (Латвия), Taivans Immanuels (Латвия), Kalvinsh Ivars (Латвия). — Заявл. 08.08.2006. Оpubл. 22.02.2007. — 15 с.
12. Заявка WO 22536, МКИ А61К31/205; А61К31/164; А61К31/165. New medical use of the meldonium / Grindeks Public Joint Stock CO (Латвия), Kalvinsh Ivars (Латвия); Birmans Anatolijs (Латвия). — Заявл. 23.08.2005. Оpubл. 03.02.2006. — 9 с.



13. Заявка 2005125660 РФ, МКИ А61К31/00. Фармацевтическая композиция 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат (милдронат) и солей янтарной кислоты / Лисицын Д.В. (Россия). — 05.08.2005; Оpubл. 20.02.2007. — 2 с.
14. Калвиныш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие // Терра Медика. — 2002. — № 3. — С. 3-5.
15. Калвиныш И., Високинскас А., Багдонас Г. Применение милдроната в гериатрии у пациентов с сердечной недостаточностью // Терапевтический архив. — 2006. — № 9. — С. 21-25.
16. Лазарева Г.А., Бровкина И.А. Протективные эффекты регуляторов энергетического метаболизма и эссенциале в условиях нитритной интоксикации // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2006. — № 2. — С. 21-24.
17. Митрохин В.Е. Миокардиальная цитопротекция у больных стенокардией и хронической сердечной недостаточностью // Фарматека. — 2003. — № 12 (75). — С. 8-12.
18. Пат. 347 ЕА, МКИ А61К31/205. Фармацевтическая композиция ТГП и ингибитора АПФ / Калвиныш Иварс, Веверис Марис, Бундулис Юрис, Скарда Илзе (Латвия). — № 200100477; Заявл. 27.10.1999; Оpubл. 26.06.2003. — 4 с.
19. Пат. 472 ЕА, МКИ А61К31/205. Фармацевтическая композиция для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая 3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионат и гамма-бутиробетаин / Калвиныш Иварс, Веверис Марис (Латвия). — № 199800160; Заявл. 20.08.1996; Оpubл. 26.08.1999. — 6 с.
20. Пат. 6675 ЕА, МКИ А61К31/205. Фармацевтическая композиция, содержащая гамма-бутиробетаин / Калвиныш Иварс, Веверис Марис, Бирман Анатолий (Латвия). — № 200400386; Заявл. 04.03.2002; Оpubл. 24.02.2006. — 5 с.
21. Пат. 2013091 РФ, МКИ А61К31/205. Средство для лечения алкогольных поражений внутренних органов / Северо-Осетинский медицинский институт; Институт органического синтеза АН ЛатвССР. — № 4714144; Заявл. 03.07.1989; Оpubл. 30.05.1994. — 6 с.
22. Пат. 2033152 РФ, МКИ А61К31/15, А61К31/70. Средство для стимуляции гемопоэза / Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра РАМН (Россия); Институт органического синтеза АН Латвии (Латвия). — № 4917262; Заявл. 07.03.1991; Оpubл. 20.04.1995. — 4 с.
23. Пат. 2188630 РФ, МКИ А61К31/15, А61К31/19, А61Р25/30, А61Р25/36. Средство профилактики и лечения наркомании / Российский государственный медицинский университет (Россия). — № 2001107588; Заявл. 23.03.2001; Оpubл. 10.09.2002. — 5 с.
24. Пат. 2211033 РФ, МКИ А61К31/191, А61Р15/00. Способ лечения плацентарной недостаточности / Павлова Н.Г., Кривцова Е.И., Константинова Н.Н. (Россия). — № 2001111719; Заявл. 26.04.2001; Оpubл. 27.08.2003. — 6 с.
25. Пат. 2255731 РФ, МКИ А61К31/15, А61К31/245, А61Р1/04. Способ профилактики рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Ярыгин В.Н., Савчук В.И. (Россия). — № 2003133689; Заявл. 20.11.2003; Оpubл. 10.07.2005. — 7 с.
26. Пат. 4451485 США, МКИ А61К31/205. Treatment of cardio-vascular diseases with 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate dihydrate / Instititu Organicheskogo Sintezа (Латвия). — № 6419; Заявл. 17.09.1982; Оpubл. 29.05.1984. — 8 с.
27. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / Под ред. Г.А. Вышковского. — М., 2006. — 1488 с.
28. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. — 2005. — № 12 (107). — С. 15-17.
29. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность милдроната // Фарматека. — 2005. — № 13 (108). — С. 14-17.
30. Антиоксидантное действие милдроната и карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга / Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — Т. 66, № 3. — С. 32-35.
31. Французова С.Б., Яценко В.П., Антоненко Л.И. Структура гемодинамических эффектов милдроната при экспериментальной легочно-сердечной недостаточности // Украинский кардиологический журнал. — 1996. — № 4. — С. 58-61.
32. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. Кардиопротекторы — клинико-фармакологические аспекты // Украинский медицинский часопис. — 2003. — № 6. — С. 18-25.
33. Шутенко Ж.В., Мейрена Д.В., Калвиныш И.Я. Милдронат: механизмы действия, перспектива коррекции патологических состояний // Хим-фарм. журн. — 1995. — № 5. — С. 13-17.
34. Юдаш К. Корректоры метаболизма в кардиологии // Мир фармации и медицины. — 2004. — № 4. — С. 23.
35. Husten L. First of heart cell protecting disappointing trial // Biotechnol. Nesnatch. — 1999. — V. 19. — P. 5-6.

## Резюме

Літвінова О.В., Стандара В.М.

**Дослідження патентної ситуації у процесі розробки, виробництва та застосування препарату милдронат**

Охарактеризована патентна стратегія розробників препарату милдронат. Обговорено основні механізми фармакологічної дії препарату милдронат, його нові показання до застосування. Продемонстрована ефективність комбінацій милдронату з іншими препаратами для лікування серцево-судинних захворювань, еректильної дисфункції, СНІД. Показано, що запорукою успіху створення та застосування даних препаратів є наявність діючої системи патентного захисту.

## Summary

Litvinova E.V., Standara V.M.

**Study of patent situation during the development, manufacturing and use of Mildronatum preparation**

Patent strategy of developers of Mildronatum preparation was characterized. Basic mechanisms of pharmacological effect of Mildronatum, its new therapeutic indications for use were discussed. An effectiveness of Mildronatum combinations with other drugs for the treatment of cardiovascular diseases, erectile dysfunction, AIDS was shown. It was shown that the guaranty of success at the development and use of these drugs was the availability of efficient system of patent protection.

**Литвинова Елена Вячеславна.** Окончила Харьковский государственный университет (1995) и Межотраслевой институт повышения квалификации кадров по специальности «Интеллектуальная собственность» (2005). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1995). Ст. науч. сотрудник сектора патентно-лицензионной работы. К.б.н. (2000).

**Стандара Валентина Михайловна.** Окончила Государственный институт культуры по специальности «Информатик высшей квалификации» (1971) и Всесоюзный государственный институт повышения квалификации руководящих работников по специальности «Патентовед» (1971). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Зав. сектором патентно-лицензионной работы.