

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **022836**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.03.31

(21) Номер заявки
201200233

(22) Дата подачи заявки
2012.03.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/4412* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/32 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ОБЛАДАЮЩИЙ
НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ, АНТИАМНЕСТИЧЕСКОЙ, АНТИОКСИДАНТНОЙ,
ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКОЙ, ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ
(ВАРИАНТЫ)**

(43) **2013.09.30**

(96) **2012000030 (RU) 2012.03.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ООО "Эн.Си. ФАРМ" (RU)

(72) Изобретатель:
**Челяева Анастасия Геннадьевна,
Лобко Владимир Павлович (RU)**

(74) Представитель:
Баландина Л.А. (RU)

(56) RU-C2-2398583
RU-C1-2156087
EA-B1-008591
US-B2-7135162

В.И. Скворцова и др. Лечение
ишемического инсульта, Болезни сердца и сосудов,
2006, том 01, № 1, [он-лайн], [найдено 14.11.2012].
Найдено в Интернет URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/7128>, с. 4, абзацы 5, 7

(57) Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и медицине. Задачей изобретения является создание фармацевтического состава, обладающего нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью. Задача решается за счет того, что фармацевтический состав для инъекций содержит 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и дополнительно содержит минеральные вещества: калий, магний, железо, цинк. Кроме того, в фармацевтическом составе часть изотопов углерода ¹²C замещена на изотопы углерода ¹³C. Техническими результатами изобретения являются увеличение скорости наступления лечебного эффекта, увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, повышение стабильности в течение срока годности.

B1**022836****022836****B1**

Область техники, к которой относится изобретение.

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и медицине и может быть использовано при создании и применении фармацевтических составов обладающих нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью.

Уровень техники.

Важной проблемой современной медицины является создание новых средств, способных эффективно защищать, а также лечить заболевания мозга. Для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушений функций мозга, невротических и неврозоподобных расстройств с проявлением тревоги, для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме, для лечения острой интоксикации нейролептиками и ряда других заболеваний используют современные российские средства на основе препарата 6-метил-2-этил-3-гидроксипиридина сукцината, в частности мексидол (Инструкция по применению препарата Мексидол. Регистрационный номер Р № 002161/01).

Мексидол обладает механизмом действия, принципиальным отличием которого от механизма действия традиционных нейротропных препаратов является отсутствие у него специфического связывания с известными рецепторами (НИИ Фармакологии РАМН, Т.А. Воронина. Мексидол. Основные эффекты, механизм действия, применение (<http://www.voed.ru/mexidol.htm>). Мексидол является ингибитором свободно-радикальных процессов, перекисного окисления липидов, он активирует супероксиддисмутазу, оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, повышает содержание полярных фракций липидов (фосфотидилсерина и фосфотидилинозита и др.) в мембране, уменьшает отношение холестерол/ фосфолипиды, уменьшает вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть мембраны, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке и, таким образом, защищает аппарат клеток и структуру их мембран.

Вызываемое мексидолом изменение функциональной активности биологической мембраны приводит к конформационным изменениям белковых макромолекул синаптических мембран, вследствие чего мексидол оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов, в частности бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию с лигандами, повышая активность нейромедиаторов и активацию синаптических процессов. Наряду с этим, мексидол обладает выраженным гипополипидемическим действием, уменьшает уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности и увеличивает липопротеиды высокой плотности.

Таким образом, механизм действия мексидола определяют прежде всего его антиоксидантные свойства, способность стабилизировать биомембраны клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать работу рецепторных комплексов и прохождение ионных токов, усиливать связывание эндогенных веществ, улучшать синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга. Благодаря этому механизму действия мексидол оказывает влияние на ключевые базисные звенья патогенеза различных заболеваний, имеет большой спектр эффектов, чрезвычайно малые побочные проявления и низкую токсичность, обладает способностью потенцировать действие других центрально действующих веществ, в особенности тех, которые реализуют свое действие как прямые агонисты рецепторов.

В изобретении заявлены два варианта фармацевтического состава.

Аналогом каждому варианту фармацевтического состава является фармацевтическая композиция, обладающая нейротропной, антиамнестической активностью, содержащая мексидол и семакс (заявка на изобретение РФ 2006146529, опубликованная 27.12.2006).

Недостатком аналога является малая стабильность фармацевтической композиции в течение срока годности (в частности, в течение 3 лет).

Другим аналогом вариантам фармацевтического состава является средство, содержащее мексидол и вспомогательные вещества: крахмал картофельный, поливинилпирролидон, магний стеариново-кислый, микрокристаллическая целлюлоза, сахар молочный (патент РФ 2145855, опубликованный 26.05.1999). Лекарственное средство предназначено для лечения нарушений функций мозга, в частности острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Недостатком аналога является малая стабильность фармацевтического средства в течение срока годности.

Также аналогом всем вариантам фармацевтического состава является стабильный фармацевтический состав для инъекций, содержащий мексидол, янтарную кислоту, трилон Б и воду для инъекций (патент РФ 2205640, опубликованный 09.04.2002). Препарат назначают внутривенно и внутримышечно.

Недостатком аналога является малая стабильность фармацевтического состава в течение срока годности.

Кроме того, имеется аналог - патент РФ 2156087, опубликованный 20.09.2000. В патенте описана биологически активная добавка к пище, включающая калий (4-380 мг/л), магний (1-510 мг/л), железо (1-2100 мг/л), цинк (1-1240 мг/л), мексидол (1-200 мг/л) и дополнительно 29 различных веществ. В патенте заявлено, что биологически активная добавка обладает антигипоксическими и антиоксидантными свойствами.

Недостатком аналога является невозможность его применения в качестве состава для инъекций. Другим недостатком является малое содержание мексидола в 1 л, примерно на три порядка меньше, чем требуется для инъекционного раствора.

Известен также патент ЕАПВ 008591, опубликованный 29.06.2007. В патенте предложено использовать производные 3-(3,5-диоксо-4,5-дигидро-3Н-(1,2,4)триазин-2-ил)бензамида в качестве ингибиторов Р2Х₇ для лечения различных заболеваний, в том числе ишемии при инсульте или сердечном приступе.

В патенте предусмотрено использование изотопов ¹³С, ¹⁵Н и др. для внесения изотопных меток в лекарственное средство. По изотопам определяют динамику распространения лекарства в тканях организма. Этот патент может быть аналогом для 4-7 вариантов изобретения.

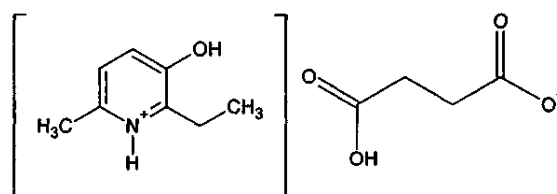
Прототипом двум вариантам изобретения является фармацевтический состав для инъекций (Инструкция по применению препарата мексидол. Регистрационный номер Р № 002161/01), содержащий 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.

В прототипе в качестве аниона использован С₄Н₆О₄ (сукцинат). Сукцинат - анион янтарной кислоты или соль этой кислоты.

В прототипе количество препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат составляет 50 г/л.

Препарат применяют при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения и связанных с ней заболеваниях, в том числе при инсульте и его последствиях. Исследования показали, что прототип не всегда эффективен при этих патологиях.

Формула препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат может быть представлена в следующем виде:



Связь N⁺-H - это ковалентная связь.

Вышеуказанный препарат содержит катион 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиний) и фармацевтически приемлемый анион, а именно С₄Н₆О₄. Ионная связь между катионом и анионом - это связь между отрицательно и положительно заряженными частицами в препарате.

Признаки прототипа "фармацевтический состав для инъекций содержит 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат" совпадают с признаками заявленных вариантов изобретения.

В качестве аниона может быть использован не только сукцинат, но и другое вещество, в частности хлорид. Поэтому более широкая формулировка признаков, совпадающих с изобретением, может быть следующей:

"Фармацевтический состав для инъекций, содержащий 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния и фармацевтически приемлемый анион".

Недостатками прототипа являются относительно малая скорость наступления лечебного эффекта, недостаточно большой лечебный эффект фармацевтического средства, низкая стабильность фармацевтического состава в течение срока годности.

Сущность изобретения

Дадим определения терминам.

Инъекция - введение лекарственного раствора (состава) непосредственно под кожу, в мышцу, в вену.

Срок годности - период, в течение которого фармацевтический состав сохраняет свои свойства в мере, обеспечивающей его использование по назначению.

Задачей настоящего изобретения является создание эффективного фармацевтического состава, обладающего нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью.

Задача решается за счет того, что фармацевтический состав для инъекций, обладающий нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью, содержащий 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, от прототипа отличающийся тем, что содержит минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/л:

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - $1 \cdot 10^3$ -300·10³;
 калий - 0.020 - 27.7;
 магний - 0.065-70.3;
 железо - 0.027 - 24.5;
 цинк - 0.065-72.8.

Задача также решается за счет того, что фармацевтический состав для инъекций, обладающий нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью, содержащий 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, от прототипа отличающийся

тем, что содержит минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/л:

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат- $1 \cdot 10^3$ - $300 \cdot 10^3$;

калий - 0.020 - 27.7;

магний-0.065-70.3;

железо-0.027-24.5;

цинк - 0.065 - 72.8,

и фармацевтический состав содержит изотопы углерода ^{13}C ,
отношение

$$nC = N^{13}\text{C}/NC,$$

где nC - отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в фармацевтическом составе;

$N^{13}\text{C}$ - количество изотопов углерода ^{13}C в фармацевтическом составе;

NC - общее количество изотопов углерода в фармацевтическом составе,
составляет от 0.005 до 0.75.

Дополнительно, каждый вышеописанный фармацевтический состав для инъекций может быть выполнен таким образом, что значение pH составляет величину от 4 до 7.

В заявленных составах используют фармацевтически приемлемый растворитель, в частности воду для инъекций или другой растворитель.

Технические результаты изобретения:

увеличение скорости наступления лечебного эффекта (уменьшение времени наступления лечебного эффекта) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации фармацевтического состава и препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат при лечении расстройства нервной системы, ишемии и гипоксии центральной нервной системы и миокарда, амнезии, а также при повышении активности эндогенной системы и уменьшении интенсивности свободнорадикальных процессов;

увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации фармацевтического состава и препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат при лечении расстройства нервной системы, ишемии и гипоксии центральной нервной системы и миокарда, амнезии, а также при повышении активности эндогенной системы и уменьшении интенсивности свободнорадикальных процессов;

повышение стабильности фармацевтического состава с препаратом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в течение срока годности.

В настоящее время увеличение скорости наступления лечебного эффекта при введении лекарственных средств в организм с помощью инъекций обеспечивают

дозировкой средства и временем его воздействия;

введением в раствор для инъекций вспомогательного ингредиента -ускорителя скорости воздействия (частный случай регулятора скорости воздействия).

Известен инъекционный раствор (заявка РФ № 94015245, опубликованная 27.12.1995), в котором в качестве регулятора скорости воздействия используют 5-10% раствор гиалуроновой кислоты.

Известен кардиостимулирующий препарат (патент РФ № 2068697, опубликованный 10.11.1996), содержащий яд зеленой жабы, хлорбутаноидигидрат, хлористый натрий и воду. Для повышения скорости наступления кардиостимулирующего эффекта (при сохранении продолжительности действия), обеспечиваемого указанным ядом, в препарат вводят до 95% этилового спирта. Спирт за счет осмотических явлений вызывает болевые ощущения и местную негативную реакцию, что и ускоряет действие препарата.

Известны биологически активные добавки, которые при их введении совместно с действующим началом повышают фармакологическую активность лечебных препаратов за счет оптимизации скорости усвоения действующего начала. Так, в противоопухолевое средство (а.с. СССР № 1683190, опубликованное 20.04.1995) дополнительно вводят поливинилпирролидон и сорбиновую кислоту. Эти компоненты повышают противоопухолевую активность действующего начала.

В изобретении достигается увеличение скорости наступления лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации фармацевтического средства за счет введения в состав средства минеральных веществ. Описание действия заявленных фармацевтических составов будет приведено ниже.

Ниже приведем общие сведения о минеральных веществах.

Минеральные вещества подразделяют на макро- и микроэлементы.

К макроэлементам относятся кальций, фосфор, магний, калий, натрий, хлор и сера.

Микроэлементы: железо, медь, марганец, цинк, кобальт, йод, фтор, хром, молибден, ванадий, никель, стронций, кремний, селен признаны необходимыми для жизнедеятельности человека и животных.

Макроэлементы регулируют водно-солевой обмен, поддерживают осмотическое давление в клетках и межклеточных жидкостях, что необходимо для передвижения между ними питательных и лекарственных веществ. Процессы кроветворения происходят с участием железа, меди, марганца, кальция и других минеральных веществ (элементов). Минеральные вещества (микроэлементы) активируют действие ферментов, гормонов, участвуют во всех видах обмена веществ.

Минеральные вещества (Fe, Cu, Zn и др.) в растворе (в частности, в фармацевтическом составе для инъекций) находятся в составе фармацевтически приемлемых солей, например сукцинатов, хлоридов, карбонатов или сульфатов, а также в составе различных фармацевтически приемлемых комплексных соединений.

Минеральные вещества, соли металлов оказывают противомикробный эффект, инактивируя ферменты, необходимые для жизнедеятельности микроорганизмов. Инактивация ферментов происходит путем взаимодействия ионов металлов с сульфгидрильными группами ферментов.

На слизистые оболочки металлы оказывают выраженное местное действие. При рассматриваемых в патенте концентрациях минеральных веществ местное действие этих веществ может быть вяжущим или раздражающим.

Механизм местного действия металлов обусловлен их способностью реагировать с белками тканей. В результате такого взаимодействия белки свертываются и образуют с ионами металлов альбуминаты. При этом, если происходит частичное свертывание белков только в самых поверхностных слоях тканей, наблюдается вяжущий или раздражающий эффект, имеющий обратимый характер.

Проведенные исследования показали, что минеральные вещества, входящие в состав препарата, усиливают их лечебный эффект. Обеспечивается это в основном за счет явно выраженного раздражающего эффекта на ткани организма, а также путем воздействия на ферментативную систему организма.

Для всех вариантов, рассматриваемых в изобретении фармацевтических составов, рациональные диапазоны значений содержания минеральных веществ, следующие:

калий - 0.020 - 27.70;

магний - 0.065 - 70.30;

железо - 0.027 - 24.50;

цинк - 0.065-72.80.

При разработке изобретения установлено, что увеличение скорости наступления лечебного эффекта, увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в фармацевтическом составе, повышение стабильности фармацевтического состава с препаратом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в течение срока годности обеспечивается введением в фармацевтический состав определенных минералов (определенной комбинации минералов) в строго определенном для каждого минерала количестве. В результате проведенных исследований для каждого минерала установлен весовой диапазон в фармацевтическом составе. Использование меньшего, чем указано в диапазоне, количества минерального вещества не приводит к достижению технических результатов. Использование большего, чем указано в диапазоне, количества минерального вещества не только не приводит к достижению технических результатов, но ухудшает лечебный эффект от действия препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат. Установлено, что с повышением концентрации минеральных веществ в фармацевтическом составе (выше заявленных диапазонов) они подавляют действие препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, лечебный эффект от препарата исчезает. Появляется сильный раздражающий эффект от действия больших концентраций минеральных веществ.

Дополнительное увеличение скорости наступления лечебного эффекта, увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации фармацевтического состава и препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в фармацевтическом составе, повышение стабильности фармацевтического состава с препаратом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в течение срока годности обеспечивается частичным замещением в фармацевтическом составе изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C .

Перечень чертежей

На фиг. 1 представлен УФ-спектр заявленного фармацевтического состава для инъекций и мексидола.

На фиг. 2 представлена хроматограмма образца заявленного фармацевтического состава.

На фиг. 3-6 представлены хроматограммы образца заявленного фармацевтического состава для инъекций.

На фиг. 7-9 представлены хроматограммы образца заявленного фармацевтического состава для инъекций на хиральной колонке.

На фиг. 10 представлена хроматограмма образца заявленного фармацевтического состава для инъекций.

На фиг. 11 представлен MSMS иона 438.7.

На фиг. 12 представлен MSMS иона 138.

На фиг. 13 представлено определение массовой доли компонентов образца заявленного фармацевтического состава.

На фиг. 14 представлен ^1H ЯМР-спектр образца заявленного фармацевтического состава в D_2O .

На фиг. 15 представлен ^1H ЯМР-спектр образца заявленного фармацевтического состава в DMSO .

На фиг. 16-18 представлены ^{13}C ЯМР-спектры образца заявленного фармацевтического состава с подавлением и без подавления.

На фиг. 19 представлен ^1H ЯМР-спектр образца заявленного фармацевтического состава.

На фиг. 20, 21 представлены масс-спектры высокого разрешения смеси производных заявленного фармацевтического состава.

На фиг. 22 представлена схема кавитационного реактора для изотопного обогащения различных смесей.

На фиг. 23 представлено поперечное сечение кавитационного реактора.

На фиг. 24 представлена схема установки по изотопному обогащению.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

На фиг. 1-10 представлены хроматограммы образцов фармацевтического состава для инъекций с минеральными веществами.

Хроматограммы образцов фармацевтического состава для инъекций с другим составом минеральных веществ аналогичны (различия малы и на графиках соизмеримы с толщенной линией).

Параметры разделения

Состав подвижной фазы.

А - вода с добавлением на 1 л 113 мкл трифторуксусной кислоты;

В - ацетонитрил с добавлением на 1 л 113 мкл трифторуксусной кислоты.

Стандартный градиент от 5%B до 100%B за 20 мин.

Колонка размером 250×4,6 мм сорбент Reprosil-Pur ODS.

Детекция УФ 220 нм.

Хроматографическая система Agilent 1200 series.

Масс-детектор Agilent 6310 Ion Trap LCMS.

На фиг. 1 представлен УФ-спектр (верхняя кривая) заявленного фармацевтического состава для инъекций, содержащего препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральные вещества. Нижняя кривая на графике - мексидол.

По оси абсцисс - длина волны, по оси ординат - оптическая плотность.

На фиг. 2 представлена хроматограмма образца заявленного фармацевтического состава для инъекций. Регистрация при длине волны 220 нм.

По оси абсцисс - время, по оси ординат - поглощение при длине волны 220 нм.

На фиг. 3 представлена хроматограмма образца заявленного фармацевтического состава для инъекций с масс-селективной детекцией 1-го пика.

На верхнем графике по оси абсцисс - время, по оси ординат - интенсивность.

На нижнем графике по оси абсцисс - значение m/z , где m - масса иона; z - заряд иона, по оси ординат - интенсивность.

На фиг. 4 представлена хроматограмма образца заявленного фармацевтического состава для инъекций с масс-селективной детекцией 2-го пика.

На верхнем графике по оси абсцисс - время, по оси ординат - интенсивность.

На нижнем графике по оси абсцисс - значение m/z , где m - масса иона; z - заряд иона, по оси ординат - интенсивность.

На фиг. 5 представлена хроматограмма образца заявленного фармацевтического состава для инъекций с масс-селективной детекцией 3-го пика.

На верхнем графике по оси абсцисс - время, по оси ординат - интенсивность.

На нижнем графике по оси абсцисс - значение m/z , где m - масса иона; z - заряд иона, по оси ординат - интенсивность.

На фиг. 6 представлена хроматограмма образца заявленного фармацевтического состава для инъекций с масс-селективной детекцией 4-го пика.

На верхнем графике по оси абсцисс - время, по оси ординат - интенсивность.

На нижнем графике по оси абсцисс - значение m/z , где m - масса иона; z - заряд иона, по оси ординат - интенсивность.

На фиг. 7 представлена хроматограмма образца заявленного фармацевтического состава для инъекций на хиральной колонке, регистрация при длине волны 220 нм.

По оси абсцисс - время, по оси ординат - интенсивность поглощения на длине волны 220 нм.

На фиг. 8 представлена хроматограмма образца заявленного фармацевтического состава для инъекций на хиральной колонке (YMC CHIRAL NEA (R) 250×4,6 мм, S=5 мкм, 30 нм), с масс-селективной детекцией.

На верхнем графике по оси абсцисс - время, по оси ординат - интенсивность.

На нижнем графике по оси абсцисс - значение m/z , где m - масса иона; z - заряд иона, по оси ординат - интенсивность.

На фиг. 9 представлена хроматограмма образца заявленного фармацевтического состава для инъекций на хиральной колонке (YMC CHIRAL NEA (R) 250×4,6 мм, S=5 мкм, 30 нм) с масс-селективной детекцией.

На верхнем графике по оси абсцисс - время, по оси ординат - интенсивность.

На нижнем графике по оси абсцисс - значение m/z , где m - масса иона; z - заряд иона, по оси ординат - интенсивность.

На фиг. 10 представлена хроматограмма образца заявленного фармацевтического состава для инъекций. Регистрация при длине волны 220 нм.

По оси абсцисс - время, по оси ординат - интенсивность.

На фиг. 11 представлен MSMS иона 438.7.

На верхнем графике по оси абсцисс - время, по оси ординат - интенсивность.

На нижнем графике по оси абсцисс - значение m/z , где m - масса иона; z - заряд иона, по оси ординат - интенсивность.

На фиг. 12 представлен MSMS иона 138.

На верхнем графике по оси абсцисс - время, по оси ординат - интенсивность.

На нижнем графике по оси абсцисс - значение m/z , где m - масса иона; z - заряд иона, по оси ординат - интенсивность.

На фиг. 13 представлено определение массовой доли компонентов образца заявленного фармацевтического состава для инъекций методом ELSD. (оборудование ELSD - Sedex 75 температура 40°C).

По оси абсцисс - время, по оси ординат - интенсивность.

На фиг. 14 представлен ^1H ЯМР-спектр образца заявленного фармацевтического состава в D_2O .

На фиг. 15 представлен ^1H ЯМР-спектр образца заявленного фармацевтического состава в DMSO.

На фиг. 16 представлен ^{13}C ЯМР-спектр образца заявленного фармацевтического состава с подавлением.

На фиг. 17 представлен ^{13}C ЯМР-спектры образца заявленного фармацевтического состава без давления.

На фиг. 18 представлен ^{13}C ЯМР-спектры образца заявленного фармацевтического состава без давления.

На фиг. 19 представлен ^1H ЯМР-спектр образца заявленного фармацевтического состава.

По совокупности ЯМР-спектров определена структура катиона 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния).

Изобретение иллюстрируется представленными ниже примерами.

Пример 1. Способ введения минеральных веществ в воду для инъекций.

Пример 2. Способ получения фармацевтических составов и проверка на стабильность.

Пример 3. Испытания на общую токсичность.

Примеры 4-8 иллюстрируют эффективность заявленных фармацевтических составов с нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью. Исследования проведены с использованием материалов, опубликованных в источниках [1-5].

Пример 1.

Введение минеральных веществ в раствор (в воду для инъекций) осуществляли по методике [6]. Существуют и другие способы введения минеральных веществ в раствор. Растворы готовили из чистых металлов при использовании фармацевтически приемлемых растворителей, обеспечивающих устойчивость растворов при хранении.

Для проведения углубленных исследований при разработке заявки на изобретение концентрации металлов в растворах обеспечивались в следующих диапазонах, мг/л:

Калий - от 0.01 до 27.7;

магний - от 0.03 до 70.3;

железо - от 0.01 до 24.5;

цинк - от 0.05 до 72.8.

Кроме того, были проведены исследования на сверхбольшое содержание минеральных веществ в составах. Об этих исследованиях будет написано ниже.

Контроль концентраций металлов в растворах осуществляли атомно-абсорбционным методом определения содержания натрия, калия, кальция, магния, железа, марганца, меди, цинка, свинца, кадмия, кобальта, никеля, хрома. П.1.3.2.1 источника [6].

Пример 2.

Для примера опишем получение одного фармацевтического состава с калием, магнием, цинком и железом определенной концентрации.

В реактор с мешалкой наливают 8 л воды для инъекций. После чего в реактор загружают препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат- 10 г, заливают раствор с калием (общее содержание калия 0.22 мг), заливают раствор с магнием (общее содержание магния 0.7 мг), заливают раствор с железом (общее содержание железа 0.25 мг), заливают раствор с цинком (общее содержание цинка 0.66 мг), при постоянном перемешивании. Затем доводят pH раствора до значения 4,5. Полученный раствор доводят до объема 10 л водой для инъекций и пропускают через фильтр.

При контроле найдено:

^1H ЯМР-спектр в DMSO:

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): 12,1-9,9 (м, 2.75H); 7,020 (д, I_{AB} =8,4 Гц, 1H); 6,840 (д, I_{AB} =8,4 Гц, 1H);

2,671 (к, $I=9,6$ Гц, 2,05Н); 2,502 (с, 0,25Н); 2,429 (с, 4, 12Н); 2,303 (с, 3,08Н); 1,130 (т, $I=7,5$ Гц, 3,07Н).

^{13}C ЯМР-спектр:

^1H ЯМР (400.4 МГц, D_2O): 7,720 (д, $I_{\text{AB}}=8,8$ Гц, 0,92Н); 7,402 (д, $I_{\text{AB}}=8,8$ Гц, 0,92Н); 4,090 (с, 58,4Н); 2,894 (к, $I=7,6$ Гц, 2Н); 2,547 (с, 2,98Н); 2,492 (с, 3,97Н); 1,450 (т, $I=9$ Гц, 3,03Н).

^1H ЯМР-спектр в D_2O :

^1H ЯМР (400.4 МГц, D_2O): 7,720 (д, $I_{\text{AB}}=8,8$ Гц, 0,92Н); 7,402 (д, $I_{\text{AB}}=8,8$ Гц, 0,92Н); 4,090 (с, 58,4Н); 2,894 (к, $I=7,6$ Гц, 2Н); 2,547 (с, 2,98Н); 2,492 (с, 3,97Н); 1,450 (т, $I=9$ Гц, 3,03Н).

^{13}C ЯМР-спектры:

^{13}C ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 174,18 (м); 149,90 (м); 149,15 (м); 147,02 (м); 122,72 (дд, $I_1=6$ Гц, $I_2=636$ Гц); 121,48 (дк, $I_1=18$ Гц, $I_2=636$ Гц); 29,38 (тт, $I_1=20,4$ Гц, $I_2=510$ Гц); 25,33 (тк, $I_1=18$ Гц, $I_2=510$ Гц); 23,13 (кд, $I_1=9$ Гц, $I_2=504$ Гц); 12,98 (кт, $I=21$ Гц, $I_2=504$ Гц).

Контроль показал качественное выполнение фармацевтического состава.

Аналогичным образом были получены и проконтролированы другие заявленные фармацевтические составы с минеральными веществами и препаратом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.

Проведены лабораторные исследования заявленных фармацевтических составов. На фиг. 1-19 проиллюстрированы исследования только одного фармацевтического состава, мг/л:

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - $10 \cdot 10^3$;

калий - 0.220;

магний - 0.70;

железо - 0.25;

цинк - 0.66.

Остальные заявленные и описанные фармацевтические составы также подвергались лабораторным исследованиям.

Установлено, что ^1H ЯМР-спектры и ^{13}C ЯМР-спектры не чувствительны к незначительному изменению количества и концентраций минералов в фармацевтическом составе.

Еще пример. На фиг. 1 представлен УФ-спектр фармацевтического состава. Концентрация препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат 0,054 г/мл определена УФ-спектрофотометрией. По НД N002161/01-140308 1 мл препарата должен содержать от 0,045 до 0,055 г. Нижняя кривая на графике - стандартный образец 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (препарат мексидол), верхняя - заявленный фармацевтический состав.

Кинематическая вязкость фармацевтического состава 1.180 мм²/с (из диапазона от 1.01 до 1.23 мм²/с). Определено с помощью капиллярного вязкозиметра.

Проведенные исследования стабильности (срока хранения) показали, что полученное таким образом фармацевтические составы стабильны и сохраняют исходные показатели в течение 3.5 лет. Проводилась УФ-спектрофотометрия и другие вышеуказанные исследования каждые полгода в течение 3.5 лет. Установлено повышение стабильности заявленных фармацевтических составов в течение 3.5 лет по сравнению с мексидолом. Мексидол проявлял стабильные свойства в течение 3 лет. В мексидоле стабильность обеспечивает стабилизатор метабисульфит натрия.

Пример 3.

Испытания на общую токсичность проводили путем внутрибрюшинного введения фармацевтических составов на базе 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ крысам.

Для проведения исследований концентрации минеральных веществ в растворах выбраны, мг/л:

калий - 30.000;

магний - 80.000;

железо - 30.000;

цинк - 80.000.

LD_{50} составляет величину от 950 до 1000 мг/кг при внутрибрюшинном введении.

При внутримышечном введении LD_{50} составляет величину до 3000 мг/кг, что позволяет отнести заявляемые составы к нетоксичным веществам.

При длительном применении фармацевтических составов на базе 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ у крыс не выявило изменений со стороны органов и тканей организма (были незначительные).

Пример 4.

Антиоксидантную активность фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ сравнивали с антиоксидантной активностью препарата мексидол хемилюминесцентным методом [7].

Сравнивали мексидол, содержащий 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - 50 г/л, натрия метабисульфат - 1 г/л, с фармацевтическими составами на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ (порядковые номера фармацевтических составов 49-56).

Также сравнивали мексидол, содержащий 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - 50 г/л, натрия метабисульфат - 1 г/л, с фармацевтическими составами на базе препарата 2-этил-6-метил-3-

гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C равным 0.5 и 75% от всего углерода в фармацевтическом составе (порядковые номера фармацевтических составов 57-72).

Установлено, что по антиоксидантной активности (АОА) фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ в основном превосходили мексидол на 10-20%.

Фармацевтические составы с порядковыми номерами 49, 57 и 65 не превосходили мексидол.

Фармацевтические составы с порядковыми номерами 55 и 56 по АОА практически не превосходили фармацевтический состав с порядковым номером 54.

Фармацевтические составы с порядковыми номерами 63 и 64 по АОА не превосходили фармацевтический состав с порядковым номером 62.

Фармацевтические составы с порядковыми номерами 71 и 72 по АОА не превосходили фармацевтический состав с порядковым номером 70. У составов 71 и 72 наблюдалось некоторое снижение АОА.

Следовательно, фармацевтические составы с порядковыми номерами 55 и 56, 63 и 64, 71 и 72 применять в качестве антиоксидантного средства экономически нецелесообразно (затратно).

Исследования на антиоксидантную активность фармацевтических составов также проведены по методике [8]. Результаты в основном аналогичны вышеприведенным.

Пример 5.

Противогипоксическую активность фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и содержащих изотопы углерода ^{13}C сравнивали с противогипоксической активностью препарата мексидол.

Сравнения выполнены на белых нелинейных мышах (самцах) массой 23-27 г по острой гипоксии [9, 10].

Острую гипоксию (нормобарическую гипоксическую гипоксию) моделировали путем помещения мышей в термокамеру объемом 250 см³.

В опытах регистрировали продолжительность жизни животных после прекращения доступа воздуха в термокамеру. Животные помещались в термокамеру поодиночке.

Мексидол вводили однократно внутривентриально за 30, 60 и 90 мин до помещения мышей в термокамеру и прекращения доступа воздуха в термокамеру.

Время от момента введения препарата до помещения мышей в термокамеру и прекращения доступа воздуха в таблицах обозначено T_v в минутах.

Каждый из фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ вводили однократно внутривентриально также за 30, 60 и 90 мин до помещения мышей в термокамеру и прекращения доступа воздуха в термокамеру.

После помещения мышей в термокамеру по мере потребления кислорода концентрация его в воздухе и в организме мышей снижалась, а количество углекислого газа возрастало. В результате у животных развивалась острая гипоксическая гипоксия. Продолжительность жизни (до остановки дыхания) регистрировали с помощью секундомера и по ее увеличению судили об эффективности испытанных препаратов.

Результаты сравнения противогипоксической активности фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и содержащих изотопы углерода ^{13}C с противогипоксической активностью препарата мексидол приведены в табл. 13-16.

На модели острой нормобарической гипоксической гипоксии (в термокамере) установлено, что большая часть фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ увеличивала продолжительность жизни мышей в среднем более чем на 5% по сравнению с мексидолом.

Установлено увеличение скорости наступления лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации фармацевтического средства. Это хорошо видно в табл. 16. Заявленные препараты увеличивают скорость наступления лечебного эффекта, что сближает значения продолжительности жизни при $T_v=30$ мин и $T_v=60$ и 90 мин.

Достигнуто увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации и количества препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.

Сравнения также проведены на моделях: острой гипобарической гипоксии в вытяжной барокамере с имитацией подъема животных со скоростью 50 м/с до высоты 11000 м; острой гемической гипоксии и острой гистотоксической гипоксии.

Результаты этих сравнений аналогичны результатам, полученным на модели острой нормобарической гипоксической гипоксии.

Пример 6.

Нейропротекторное действие фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и содержащих изотопы углерода ^{13}C сравнивали с нейропротекторным действием препарата мексидол (с концентрацией препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - 10 г/л).

Сравнительные исследования выполнены на белых нелинейных крысах-самцах массой 220-250 г, у которых моделировали ишемический инсульт и геморрагический инсульт.

Ишемический инсульт у крыс воспроизводили двусторонней перевязкой общих сонных артерий. Подопытным животным вводили внутрибрюшинно мексидол и заявленные фармацевтические составы с порядковыми номерами от 25 по 48. Характеристики этих фармацевтических составов приведены в табл. 4-6.

Животных после операции наблюдали в течение 2 недель с учетом выживаемости крыс. Неврологический дефицит у животных определяли каждый час в течение 24 ч, а затем 1 раз в сутки. Тяжесть состояния определяли по сумме соответствующих баллов.

Результаты исследования нейропротекторного действия препаратов представлены в табл. 17. Анализ результатов, приведенных в таблице, показал, что у крыс, получивших внутрибрюшинно мексидол, неврологический дефицит был максимально выражен (5.4 ± 0.1 балла) через 3 и 4 сутки после двусторонней перевязки общих сонных артерий. Количество крыс в опыте - 12. Из них погибло 2 животных (16.67%).

В опытах было установлено, что составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C в дозах 20 мг в сутки на крысу оказывает выраженное нейропротекторное действие, в целом превосходя по выраженности действия в отношении неврологического дефицита мексидол.

Было проведено 24 опыта с крысами, получившими внутрибрюшинно фармацевтический состав на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C . Количество крыс в каждом опыте - 12. В опытах погибало 8-14% животных.

Фармацевтические составы с порядковыми номерами 25, 33 и 41 по нейропротекторному действию практически не превосходят мексидол. Нейропротекторные действия остальных составов превосходят нейропротекторное действие мексидола.

Наиболее выраженное нейропротекторное действие у фармацевтических составов с порядковыми номерами 26-32, 34-40, 42-48.

Однако следует учесть следующее. Фармацевтические составы 31, 32 по своему нейропротекторному действию не превосходят состав 30. Поэтому эти составы использовать нецелесообразно. Фармацевтические составы 39, 40 по своему нейропротекторному действию не превосходят состав 38. Поэтому эти составы использовать нецелесообразно. Фармацевтические составы 47, 48 по своему нейропротекторному действию не превосходят состав 46. Поэтому эти составы использовать нецелесообразно.

Геморрагический инсульт (ГИ) у крыс воспроизводили моделированием локального кровоизлияния в головном мозге (создание ГИ с ишемией мозга) по методике [11]. В соответствии с методикой проводили трепанацию черепа крысы и деструкцию мозговой ткани в области внутренней капсулы с последующим введением в место повреждения крови этой же крысы (0,03 мл крови). Таким образом, достигали инсульт в области внутренней капсулы практически без повреждений соседних тканей мозга.

Фармацевтический состав 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C вводили животным внутрибрюшинно в дозе 20 мг в сутки на крысу. Мексидол вводили животным внутрибрюшинно в дозе 20 мг в сутки на крысу. Схема введения была следующей: первую инъекцию осуществляли через 2 ч после операции, потом 3 инъекции через 4 ч. Затем фармацевтический состав 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ, а также мексидол вводили ежедневно один раз в сутки в течение 14 суток.

В течение 14 суток после операции оценивали координацию движений на вращающемся стержне в течение 2 мин и способность препаратов повышать выживаемость животных (см. табл. 18).

Установлено, что фармацевтические составы с порядковыми номерами 25, 33 и 41 по координации движения на вращающемся стержне практически не превосходят мексидол. Нейропротекторные действия остальных составов превосходят нейропротекторное действие мексидола.

Координация движения крыс заметно повышается при применении составов с порядковыми номерами 26-32 (см. характеристики составов в табл. 4), 34-40 (см. характеристики составов в табл. 5), 42-48 (см. характеристики составов в табл. 6). Однако следует учесть следующее.

Фармацевтические составы 31, 32 по своему нейропротекторному действию не превосходят состав 30. Одинаковость значений отмечена значками "-/-". Поэтому эти составы использовать на практике нецелесообразно.

Фармацевтические составы 39, 40 по своему нейропротекторному действию не превосходят состав 38. Одинаковость значений отмечены значками "-/-". Поэтому эти составы использовать на практике нецелесообразно.

Фармацевтические составы 47, 48 по своему нейропротекторному действию не превосходят состав 46. Одинаковость значений отмечены значками "-/-". Поэтому эти составы использовать на практике нецелесообразно.

Фармацевтические составы на базе 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C повышают (по сравнению с мексидолом) выживаемость крыс после операций.

Пример 7.

Антиамнестическое действие фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C сравнивали с антиамнестическим действием препарата мексидол.

Сравнения выполнены на белых нелинейных мышах (самцах) массой 23-27 г.

Влияние фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C и препарата мексидол на амнезию (процессы обучения и памяти) у мышей исследовали, используя условную реакцию пассивного избегания электрокожного раздражения. Мышей подвергали воздействию электросудорожного шока (ток 30 мА в течение 0.3-0.5 с к ушным раковинам) сразу после обучения условной реакции пассивного избегания (модель амнезии, вызванной электросудорожным шоком) [10, 12].

Влияние фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C и препарата мексидол на амнезию также оценивали на модели скополаминовой амнезии после обучения условной реакции пассивного избегания [10].

Препараты вводили однократно внутривбрюшинно за 30, 60 и 90 мин до обучения мышей. Сохранность условной реакции пассивного избегания проверяли через 24 ч после амнезирующего воздействия.

На модели амнезии, вызванной электросудорожным шоком, было обнаружено, что у мышей фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C , а также препарат мексидол активно предупреждают развитие амнезии условной реакции пассивного избегания (см. табл. 19). Число мышей, обучившихся условной реакции пассивного избегания, составляло от 91 до 95%. Причем верхние значения диапазона обеспечивают практически все фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ, а также составы, содержащие изотопы углерода ^{13}C . Нижнее значение диапазона обеспечивает мексидол.

Анализ табл. 19 показывает, что фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C увеличивают скорость наступления лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации фармацевтического средства. Также наблюдается увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации фармацевтического средства.

Вышеперечисленные эффекты могут быть достигнуты и за счет применения мексидола путем увеличения дозы мексидола или его концентрации в дозе. В опытах (см. табл. 19) количество мексидола было увеличено с 20 до 40 мг на мышь.

На модели скополаминовой амнезии было обнаружено, что у мышей фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C , а также препарат мексидол также предупреждают развитие амнезии условной реакции пассивного избегания (см. табл. 20).

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C увеличивают скорость наступления лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации фармацевтического средства. Также наблюдается увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации фармацевтического средства.

Увеличение скорости наступления лечебного эффекта и увеличение лечебного эффекта за счет использования мексидола может быть достигнуто путем увеличения его количества в инъекции.

Пример 8.

Противоишемическое действие фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C сравнивали с противоишемическим действием препарата мексидол. Результаты сравнения представлены в табл. 21.

Исследования проведены на белых нелинейных мышах (самцы) массой 35-37 г.

Ишемию головного мозга воспроизводили путем перевязки обеих общих сонных артерий. Животных после операции наблюдали в течение 7 дней. Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ и препарат мексидол вводили внутривбрюшинно в течение 7 дней. В первый день препараты вводились дважды: сразу после операции и через 3 ч после операции. Во второй, третий и т.д. до седьмого дня препараты вводились один раз в сутки.

После двусторонней перевязки общих сонных артерий (и неиспользовании вышеуказанных препаратов) более 90% мышей погибали в течение наблюдаемых дней.

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C , а также препарат мексидол существенно увеличивали выживаемость мышей в период наблюдения. При этом концентрация препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат составляла 1 г/л. Увеличение концентрации препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в составах до 50-300 г/л приводило к дальнейшему повышению выживаемости мышей.

Из табл. 21 видно, что выживаемость мышей при использовании большинства фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C выше, чем выживаемость мышей при использовании мексидола.

Фармацевтические составы № 1, № 9 и № 17 по действию аналогичны действию мексидола. С увеличением количества минеральных веществ в составах их действие усиливается.

Фармацевтические составы № 7, № 8 по своему действию не превосходят действие состава № 6. Фармацевтические составы № 15, № 16 по своему действию не превосходят действие состава № 14. Фармацевтические составы № 23 и № 24 по своему действию не превосходят действие состава № 22. Поэтому производить и применять их нецелесообразно.

Таким образом, описано применение и подтверждены технические результаты заявленных составов для инъекций.

Состав минеральных веществ в вышеописанных фармацевтических составах для инъекций был ограничен перечнем минеральных веществ (макро- и микроэлементов) в "Руководстве по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. - М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. - 240 с". В Руководстве описан метод введения минеральных веществ в раствор, а также методы точного контроля количества минеральных веществ в растворах.

В вышеперечисленных вариантах составов приведены диапазоны весовых значений (в мг/л) компонентов составов, которые по сравнению с прототипом (мексидолом) дают эффект (по техническим результатам) более чем на 5%.

В настоящее время в мире изотопы углерода ^{13}C широко применяются в биохимии и медицине для диагностики. В описании представлены результаты собственных исследований по влиянию изотопов углерода ^{13}C на стабильность и эффективность действия лекарственных составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.

Установлено, что повышение стабильности заявленного фармацевтического состава в течение срока годности может быть достигнуто за счет замены (от 0.5 до 75%) изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C . Установлено, что изотопы углерода ^{13}C в молекулах препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат замедляют происходящие в молекулах химические реакции, формируют более прочные ковалентные связи, чем изотопы углерода ^{12}C .

Изотопы углерода ^{13}C повышают сопротивляемость молекул к окислительному воздействию радикалов.

Изотопы углерода ^{13}C не токсичны. Проведенные эксперименты показывают, что кормление мышей и крыс пищей, обогащенной на 75% углеродом ^{13}C , не приводит к побочным эффектам и ухудшению их здоровья.

В процессе экспериментальной проверки заявленных фармацевтических составов, обогащенных изотопами углерода ^{13}C , установлено, что эти составы обладают повышенной стабильностью, они не токсичны и, кроме того, обладают повышенной нейтропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью по сравнению с фармацевтическим составом, в котором отсутствуют изотопы углерода ^{13}C .

Проведены исследования фармацевтических составов для инъекций с диапазонами значений nC от 0.005 до 0.75, т.е. с содержанием изотопов углерода ^{13}C от 0.5 до 75% от всего углерода в фармацевтическом составе.

Способы производства стабильного высокообогащенного нерадиоактивного изотопа ^{13}C широко применяются в российской и мировой промышленности. Хорошо отработаны способы получения изотопа ^{13}C методом газовой диффузии через пористые перегородки, диффузии в потоке пара, термодиффузии, а также методом дистилляции, изотопного обмена, центрифугирования, электролиза, генной инженерии и др. Краткая характеристика этих методов приведена в источнике [13].

В Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова отработывают современные нанотехнологии получения и включения атомов стабильных изотопов углерода ^{13}C в молекулы различной структуры. В академии получают молекулы изотопно меченых соединений с различными уровнями изотопного обогащения - от долей процентов до 100% изотопов в веществе. Работы ведутся в интересах медицинской диагностики. В источнике [14] приведено 165 ссылок на иностранные источники информации по изотопному обогащению различных веществ.

В свою очередь, авторы активно участвовали в работах по изотопному обогащению углеводов, а также реагентов для получения различных лекарственных препаратов. Обогащение реагентов изотопом углерода ^{13}C (замещение изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C) осуществляли в кавитационном реакторе конструкции профессора Кормилицына В.И. (Московский Энергетический Институт - технический университет).

Реактор был изготовлен по методике, приведенной в источнике [15]. Скорость течения в реакторе, по длине канала, изменялась от 10 до 50 м/с.

На фиг. 22 представлена схема кавитационного реактора для изотопного обогащения различных смесей, в частности углеводов реагентов, для получения препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, обогащенного изотопом углерода ^{12}C . Реактор расположен в установке,

которая содержит насос 6НК-6х1, обеспечивающий максимальный расход 90 м³/ч, напор 125 м при мощности электродвигателя 75 кВт, частоте оборотов ротора электродвигателя и колеса насоса 2950 об/мин. Дополнительно установка содержит емкости для реагентов и измерительные приборы.

Схема установка представлена на фиг. 24.

Кавитационный реактор 1 (см. фиг. 22) выполнен в виде плоского сопла Лавала с телами кавитации 2-9 в канале 10.

На фиг. 23 представлено поперечное сечение кавитационного реактора. Канал реактора в области тел кавитации разделяется на несколько каналов. Например, тела кавитации 5 и 6 разделяют канал на более мелкие каналы 13, 14 и 15. Снаружи канал ограничивают стенки 16 и 17, а также две крышки 11 и 12.

На фиг. 22 стрелками 18 показано направление движения реагента на входе в реактор, стрелкой 19 показано направление движения реагента на выходе из реактора. В стенке 16 выполнены каналы 24 и 25 для подачи в зоны кавитации двуокиси углерода и азота.

Установка работает следующим образом. Угледородный реагент из емкости 28 с помощью насоса 26 прокачивается через реактор 27 и поступает обратно в емкость 28. Падение давления на реакторе контролируется манометрами 29 и 30. Температура реагента контролируется по термометру 31. Подогрев реагента в емкости осуществляют нагревателем 32.

При работе реактора угледородный реагент движется по каналу кавитатора в направлении 18. При обтекании тел кавитации поток разделяется на несколько потоков. За телами кавитации возникают области кавитации. В частности, за телами (если смотреть по направлению движения реагента) кавитации 2, 3 и 4 располагаются зоны кавитации 20, 21, 22 и 23. При входе в область кавитации реагент "закипает", возникают кавитационные пузырьки, при выходе из области кавитации кавитационные пузырьки схлопываются. При этом в области (в месте) схлопывания кавитационного пузырька наблюдается повышение давления до нескольких тысяч атмосфер и повышение температуры до 1000°C. Через каналы 24 и 25 в поток подается двуокись углерода таким образом, чтобы газ попал в зоны кавитации.

Парогазовая смесь, полученная в реакторе совместно с жидким реагентом, поступает в емкость 28. Далее парогазовая смесь по трубопроводу 33 поступает в сепаратор с пористой перегородкой, где парогазовые смеси с ¹³C и ¹²C разделяются.

В экспериментах реактор работал от нескольких часов до нескольких суток. Установлена прямая зависимость степени обогащения парогазовой смеси и реагента изотопом ¹³C от времени работы кавитационного реактора.

Контроль количества изотопов углерода ¹³C осуществлялся масс-спектроскопией высокого разрешения.

В результате экспериментов было достигнуто обогащение реагента изотопом углерода ¹³C до 75%.

Таким образом, были получены фармацевтические составы для инъекций, содержащие препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат с содержанием изотопа углерода ¹³C от 0.5 до 75% от всего углерода в фармацевтическом составе.

Таким образом, при реализации заявленных фармацевтических составов обеспечивается

увеличение скорости наступления лечебного эффекта (уменьшение времени наступления лечебного эффекта) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации фармацевтического состава и препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат при лечении расстройства нервной системы, ишемии и гипоксии центральной нервной системы и миокарда, амнезии, а также при повышении активности эндогенной системы и уменьшении интенсивности свободнорадикальных процессов;

увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации фармацевтического состава и препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат при лечении расстройства нервной системы, ишемии и гипоксии центральной нервной системы и миокарда, амнезии, а также при повышении активности эндогенной системы и уменьшении интенсивности свободнорадикальных процессов;

повышение стабильности фармацевтического состава с препаратом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в течение срока годности.

Таблица 1

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 1 граммом препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	1*)	2	3	4	5	6	7	8
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

*) Нумерация фармацевтических составов сквозная.

Таблица 2

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C равным 0.5% от всего углерода в фармацевтическом составе

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 1 граммом препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	9	10	11	12	13	14	15	16
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

Таблица 3

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C равным 75% от всего углерода в фармацевтическом составе

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 1граммом препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	17	18	19	20	21	22	23	24
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

Таблица 4

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 10 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	25	26	27	28	29	30	31	32
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

Таблица 5

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C равным 0.5% от всего углерода в фармацевтическом составе

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 10 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	33	34	35	36	37	38	39	40
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

Таблица 6

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина
сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C
равным 75% от всего углерода в фармацевтическом составе

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 10 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	41	42	43	44	45	46	47	48
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

Таблица 7

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина
сукцинат и минеральных веществ

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 50 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	49	50	51	52	53	54	55	56
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

Таблица 8

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина
сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C
равным 0.5% от всего углерода в фармацевтическом составе

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 50 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	57	58	59	60	61	62	63	64
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

Таблица 9

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина
сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C
равным 75% от всего углерода в фармацевтическом составе

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 50граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	65	66	67	68	69	70	71	72
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

Таблица 10

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина
сукцинат и минеральных веществ

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 300 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	73	74	75	76	77	78	79	80
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

Таблица 11

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина
сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C
равным 0.5% от всего углерода в фармацевтическом составе

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 300 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	81	82	83	84	85	86	87	88
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

Таблица 12

Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина
сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C
равным 75% от всего углерода в фармацевтическом составе

Минеральные вещества	Порядковый номер фармацевтического состава с 300 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре							
	89	90	91	92	93	94	95	96
Калий, мг/л	0.01	0.02	0.1	0.22	5.0	27.7	60.0	90.0
Магний, мг/л	0.03	0.065	0.1	0.7	30.0	70.3	160.0	240
Железо, мг/л	0.01	0.027	0.03	0.25	21.0	24.5	60.0	90.0
Цинк, мг/л	0.05	0.065	0.07	0.66	60.0	72.8	160.0	240.0

Таблица 13

Результаты проверки противогипоксической активности
препарата мексидол, доза*) 100 мг

Время от момента введения препарата до помещения мышей в гермокамеру и прекращения доступа воздуха (Тв), мин	Продолжительность жизни, мин
30	33.7**)
60	37.5
90	38.1

*) Доза препарата на одну мышь.

**) Среднее время по испытуемым мышам в опыте.

Таблица 14

Результаты проверки противогипоксической активности фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ. Доза 100 мг.

Средняя продолжительность жизни, мин

Время Тв, мин	Порядковый номер фармацевтического состава с 50 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре					
	49	50	51	54	55	56
30	33.6	36.1	36.9	36.9	36.9	37.0
60	37.4	38.1	38.9	38.9	38.9	38.9
90	38.0	38.8	39.5	39.8	39.7	39.7

Таблица 15

Результаты проверки противогипоксической активности фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C . Доза препарата 100 мг.

Средняя продолжительность жизни, мин

Время Тв, мин	Порядковый номер фармацевтического состава с 50 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре					
	57	58	59	62	63	64
30	33.6	36.1	36.9	36.9	36.9	37.0
60	37.4	38.1	38.9	38.9	38.9	38.9
90	38.0	38.9	39.8	39.8	40.1	40.1

Таблица 16

Результаты проверки противогипоксической активности фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C .

Доза препарата 100 мг. Средняя продолжительность жизни, мин

Время Тв, мин	Порядковый номер фармацевтического состава с 50 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в литре					
	65	66	67	70	71	72
30	33.7	36.9	37.1	37.8	37.8	37.8
60	37.7	38.8	39.3	39.9	39.9	39.9
90	38.1	38.9	40.5	40.9	40.9	40.9

Таблица 17

Результаты проверки нейропротекторного действия
(на модели ишемического инсульта) фармацевтических составов
на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат,
минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C и нейропротекторного
действия препарата мексидол.

Измерения в баллах, $M \pm m$, где $m=0.1$

Препарат, порядковый номер фармацевтическ ого состава, доза 20мг в сутки на крысу	Время после операции, час (сутки)									
	12 час.	24 час.	2 сут.	3 сут.	4 сут.	5 сут.	6 сут.	10 сут.	12 сут.	14 сут.
Мексидол										
Мексидол, 20 мг	5.0	5.1	5.3	5.4	5.4	5.3	5.2	5.1	5.0	5.0
Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ										
Фарм. состав №25	5.0	5.1	5.2	5.3	5.4	5.3	5.2	5.1	5.0	5.0
Фарм. состав №26	4.6	4.7	4.8	4.7	4.7	4.6	4.5	4.4	4.4	4.3
Фарм. состав №27	4.5	4.5	4.7	4.6	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
Фарм. состав №28	4.4	4.4	4.6	4.6	4.6	4.5	4.4	4.4	4.4	4.4
Фарм. состав №29	4.3	4.3	4.4	4.5	4.6	4.5	4.3	4.3	4.3	4.3
Фарм. состав №30	4.3	4.3	4.3	4.4	4.5	4.5	4.4	4.4	4.4	4.3
Фарм. состав №31	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Фарм. состав №32	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Фарм. состав №33	5.0	4.9	5.1	5.2	5.3	5.3	5.2	5.1	5.1	5.0
Фарм. состав №34	4.5	4.6	4.7	4.7	4.7	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5
Фарм. состав №35	4.5	4.5	4.7	4.6	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
Фарм. состав №36	4.4	4.5	4.7	4.6	4.5	4.5	4.4	4.4	4.4	4.3

Фарм. состав №37	4.3	4.3	4.4	4.6	4.5	4.5	4.3	4.3	4.3	4.2
Фарм. состав №38	4.2	4.2	4.3	4.4	4.5	4.5	4.4	4.3	4.3	4.1
Фарм. состав №39	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-
Фарм. состав №40	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-
Фарм. состав №41	4.9	4.9	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.1	4.9	4.8
Фарм. состав №42	4.8	4.8	5.1	5.3	5.4	5.3	5.2	5.1	4.7	4.6
Фарм. состав №43	4.7	4.7	4.9	5.2	5.3	5.2	5.2	5.1	4.7	4.6
Фарм. состав №44	4.6	4.7	4.9	5.2	5.3	5.3	5.3	5.1	4.7	4.6
Фарм. состав №45	4.4	4.5	4.5	4.7	4.9	4.9	4.7	4.6	4.6	4.5
Фарм. состав №46	4.4	4.4	4.5	4.7	4.6	4.5	4.5	4.4	4.4	4.4
Фарм. состав №47	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-
Фарм. состав №48	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-

Таблица 18

Результаты проверки нейропротекторного действия
(на модели геморрагического инсульта) фармацевтических
составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина
сукцинат, минеральных веществ с изотопами углерода ^{13}C и
нейропротекторного действия препарата мексидол.
Количество крыс, не удержавшихся на вращающемся стержне
в течение 2 мин (количество выживших крыс)

Препарат, порядковый номер фармацевтического состава, доза 20мг в сутки на крысу	Время после операции, сутки				
	1 сут.	2 сут.	3 сут.	10 сут.	14 сут.
Мексидол					
Мексидол, 20 мг	5* (9**)	4 (9)	3 (8)	1 (7)	0 (6)
Фармацевтические составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ					
Фарм. состав №25	5 (9)	4 (9)	3 (8)	1 (7)	0 (6)
Фарм. состав №26	4 (10)	3 (9)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
Фарм. состав №27	4 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
Фарм. состав №28	4 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
Фарм. состав №29	4 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
Фарм. состав №30	3 (10)	2 (10)	1 (9)	0 (9)	0 (9)
Фарм. состав №31	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-
Фарм. состав №32	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-
Фарм. состав №33	5 (9)	4 (9)	3 (8)	1 (7)	0 (6)
Фарм. состав №34	5 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (9)	0 (8)
Фарм. состав №35	4 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (9)	0 (8)
Фарм. состав №36	4 (10)	3 (10)	2 (9)	0 (8)	0 (8)
Фарм. состав №37	4 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
Фарм. состав №38	3 (10)	2 (10)	1 (9)	0 (9)	0 (9)
Фарм. состав №39	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-
Фарм. состав №40	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-
Фарм. состав №41	5 (9)	4 (9)	3 (7)	1 (7)	0 (7)
Фарм. состав №42	4 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
Фарм. состав №43	4 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
Фарм. состав №44	4 (10)	3 (10)	2 (10)	1 (9)	0 (8)
Фарм. состав №45	4 (10)	3 (10)	1 (9)	1 (8)	0 (8)
Фарм. состав №46	3 (10)	2 (10)	1 (9)	0 (9)	0 (9)
Фарм. состав №47	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-
Фарм. состав №48	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-

*) Количество крыс, не удержавшихся на вращающемся стержне в течение 2 мин.

**) Количество выживших крыс к моменту контроля. На контроль предоставлялось 10 крыс.

Таблица 19

Результаты проверки влияния фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C , а также мексидола на амнезию у мышей, вызванную электросудорожным шоком.

Число мышей с амнезией условной реакции пассивного избегания через 24 ч после амнезирующего воздействия, %
(значения округлены до целого числа)

Препарат, порядковый номер фармацевтического состава, доза 20мг на мышь	Препарат вводили однократно внутривбрюшинно за 15, 30, 60, 90 и 120 минут до обучения мышей				
	15	30	60	90	120
Мексидол					
Мексидол, 20 мг	23 [*] (21 ^{**})	21 (20 ^{**})	17 (15 ^{**})	15 (13 ^{**})	15 (13 ^{**})
Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ					
Фарм. состав №25	23	21	17	15	15
Фарм. состав №26	22	20	15	14	14
Фарм. состав №27	22	20	16	15	14
Фарм. состав №28	22	20	15	13	13
Фарм. состав №29	21	18	15	13	13
Фарм. состав №30	20	17	14	12	12
Фарм. состав №31	-/-	-/-	14	12	-/-
Фарм. состав №32	-/-	-/-	14	12	-/-
Фарм. состав №41	23	21	17	15	14
Фарм. состав №42	22	20	15	14	14
Фарм. состав №43	22	20	16	15	14
Фарм. состав №44	22	20	15	13	13
Фарм. состав №45	20	18	15	13	13
Фарм. состав №46	19	17	14	12	12
Фарм. состав №47	-/-	-/-	14	12	-/-
Фарм. состав №48	-/-	-/-	14	12	-/-

*) Количество мышей в каждом опыте - 30.

**) Мексидол, доза 40 мг на мышь.

Таблица 20

Результаты проверки влияния фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C , а также мексидола на амнезию у мышей, вызванную скополамином.

Число мышей с амнезией условной реакции пассивного избегания через 24 ч после амнезирующего воздействия, %
(значения округлены до целого числа)

Препарат, порядковый номер фармацевтического состава, доза 20мг на мышь	Препарат вводили однократно внутривбрюшинно за 15, 30, 60, 90 и 120 минут до обучения мышей				
	15	30	60	90	120
Мексидол					
Мексидол, 20 мг	23 [*] (21 ^{**})	19 (15 ^{**})	15 (11 ^{**})	13 (11 ^{**})	13 (11 ^{**})
Фармацевтические составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ					
Фарм. состав №25	23	18	15	13	13
Фарм. состав №26	22	18	14	13	13
Фарм. состав №27	21	17	13	13	12
Фарм. состав №28	21	15	11	11	11
Фарм. состав №29	19	15	11	11	11
Фарм. состав №30	18	13	10	10	10
Фарм. состав №31	-//-	12	9	9	-//-
Фарм. состав №32	-//-	-//-	9	9	-//-
Фарм. состав №41	23	18	15	13	13
Фарм. состав №42	22	17	15	13	13
Фарм. состав №43	21	17	14	13	12
Фарм. состав №44	21	15	11	11	11
Фарм. состав №45	18	15	11	11	11
Фарм. состав №46	18	13	9	9	9
Фарм. состав №47	-//-	13	9	9	-//-
Фарм. состав №48	-//-	-//-	9	9	-//-

*) Количество мышей в каждом опыте - 30.

**) Мексидол, доза 40 мг на мышь.

Таблица 21

Результаты проверки влияния фармацевтических составов на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C , а также мексидола на выживаемость мышей на 7-е сутки после двусторонней перевязки общих сонных артерий.

Количество мышей в каждом опыте - 30

Препарат, порядковый номер фармацевтического состава, доза 20мг на мыш. Концентрация препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат составляла 1г/л	Число выживших мышей на 7-е сутки после двусторонней перевязки общих сонных артерий, % (значения округлены до целого числа)
Мексидол, концентрация препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат составляла 1г/л (300г/л)	93 (96)
Фармацевтические составы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ	
Фармацевтический состав №1	93
Фармацевтический состав №2	94
Фармацевтический состав №3	94
Фармацевтический состав №4	94
Фармацевтический состав №5	95
Фармацевтический состав №6	96
Фармацевтический состав №7	96
Фармацевтический состав №8	96
Фармацевтический состав №9	93
Фармацевтический состав №10	94
Фармацевтический состав №11	94
Фармацевтический состав №12	96
Фармацевтический состав №13	97
Фармацевтический состав №14	97

Фармацевтический состав №15	97
Фармацевтический состав №16	96
Фармацевтический состав №17	93
Фармацевтический состав №18	94
Фармацевтический состав №19	96
Фармацевтический состав №20	97
Фармацевтический состав №21	97
Фармацевтический состав №22	98
Фармацевтический состав №23	98
Фармацевтический состав №24	97
Фармацевтический состав №89	96
Фармацевтический состав №90	97
Фармацевтический состав №91	97
Фармацевтический состав №92	97
Фармацевтический состав №93	98
Фармацевтический состав №94	99
Фармацевтический состав №95	99
Фармацевтический состав №96	99

Литература

1. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. / Под ред. Фисенко В.П. - М., 2000. - С. 153-158.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П.Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения: пер. с англ. / Под. ред. Батуева А.С. - М.: Высш. шк., 1991. - 399 с.
3. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Оценка антиокислительной и антирадикальной активностей веществ и биологических объектов с помощью железоинициированной хемилюминесценции // Биофизика. - 1992. - Т. 37, вып. 6. - С.1041-1047.
4. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. - М., 2004. - 21 с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001.
6. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. - М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. - 240с.
7. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Оценка антиокислительной и антирадикальной активностей веществ и биологических объектов с помощью железоинициированной хемилюминесценции // Биофизика. - 1992. - Т. 37, вып. 6. - С. 1041-1047.
8. В.Х. Хавинсон, В.Г. Морозов, В.Н. Анисимов. Влияние эпитеаламина на свободнорадикальные процессы у человека и животных. Успехи геронтологии, 1999 г., вып. 3.
9. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. Под ред. Л.Д. Лукьяновой. - М., 1990.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. - М.: Минздрав РФ, 2005.
11. McGraw C.P., Pashayan A.G., Wendel O.T. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment // Stroke. - 1976. - Vol. 7, No. 5. - P. 485-488.
12. Cumin R., Bandle E.F., Gamzu E., Haefely W.E. Effect of the novel compound antiracetam (Ro 13-5057) upon impaired learning and memory in rodents // Psychopharmacol. - 1982. - Vol. 78. - P. 104-111.
13. Разделение изотопов. Физическая энциклопедия. http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_physics/1071/ИЗОТОПОВ.
14. Нанотехнология и включение атомов дейтерия 2H , углерода ^{13}C , азота ^{15}N , и кислорода ^{18}O в молекулы аминокислот и белков. http://samlib.ru/o/oleg_w_m/cdocumentsandsettingsolegmosinmoidokumentynanotehnol_ogijaiwkljuchenieatomowdejterija2hrtf.shtml.
15. Р.Ф. Ганиев, В.И. Кормилицын, Л.И. Украинский. Волновая технология приготовления альтернативных видов топлив и эффективность их сжигания. - М.: Научно-издательский центр "Регулярная и хаотическая динамика", 2008. - 116 с.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав для инъекций, обладающий нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью, содержащий 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, отличающийся тем, что содержит минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/л:

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - $1 \cdot 10^3$ - $300 \cdot 10^3$;
 калий - 0.020-27.7;
 марганец - 0.006-7.5;
 железо - 0.027-24.5;
 цинк - 0.065-72.8.

2. Фармацевтический состав для инъекций, обладающий нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью, содержащий 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, отличающийся тем, что содержит минеральные вещества при следующем соотношении компонентов, мг/л:

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - $1 \cdot 10^3$ - $300 \cdot 10^3$;
 калий - 0.020-27.7;
 марганец - 0.006-7.5;
 железо - 0.027-24.5;
 цинк - 0.065-72.8,

и фармацевтический состав содержит изотопы углерода ^{13}C ,
 отношение

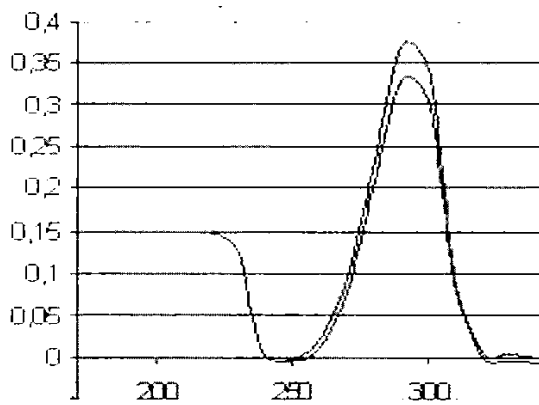
$$nC = N^{13}\text{C} / \text{NC},$$

где nC - отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в фармацевтическом составе;

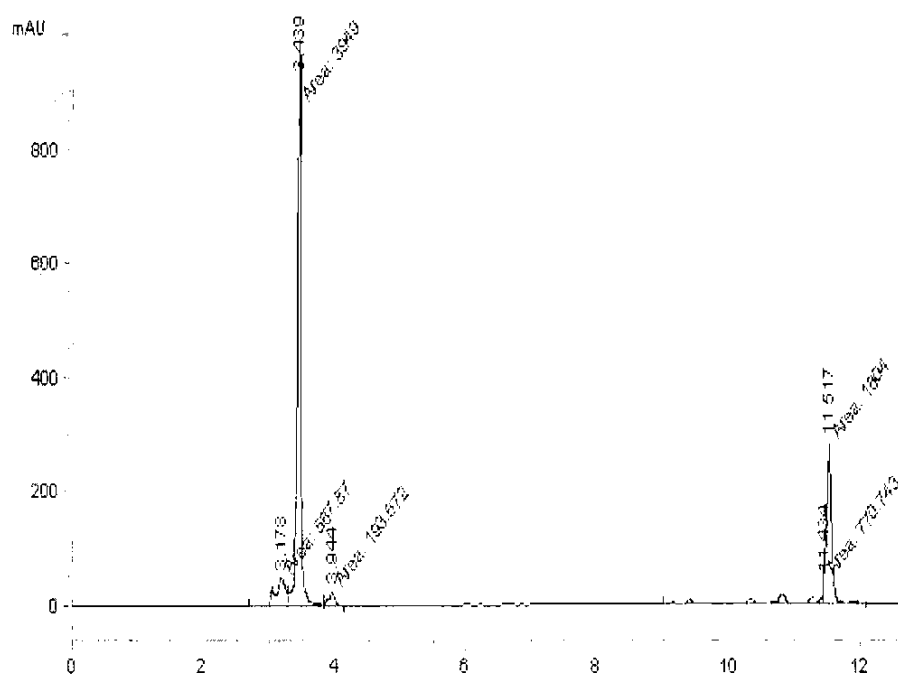
$N^{13}\text{C}$ - количество изотопов углерода ^{13}C в фармацевтическом составе;

NC - общее количество изотопов углерода в фармацевтическом составе, составляет от 0.005 до 0.75.

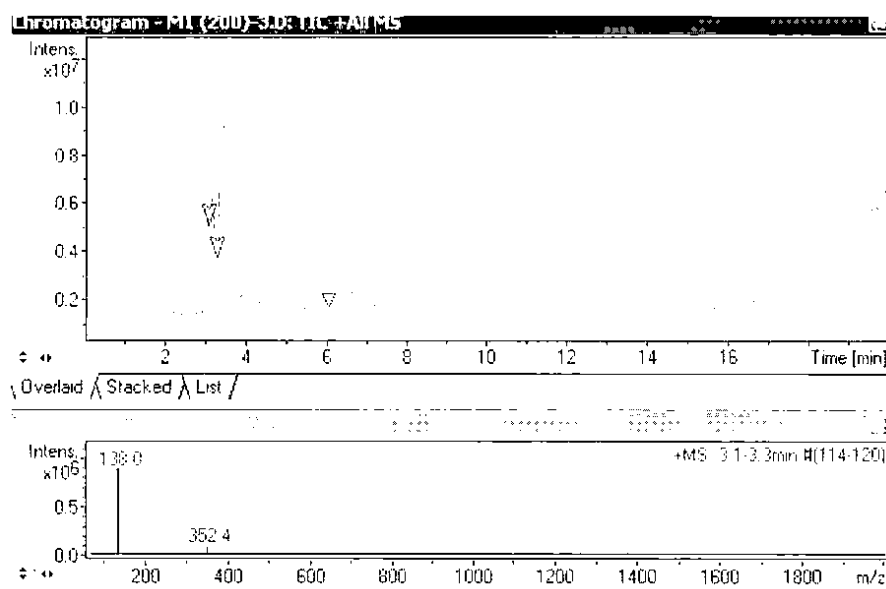
3. Фармацевтический состав для инъекций по любому из пп.1, 2, отличающийся тем, что значение pH составляет величину от 4 до 7.



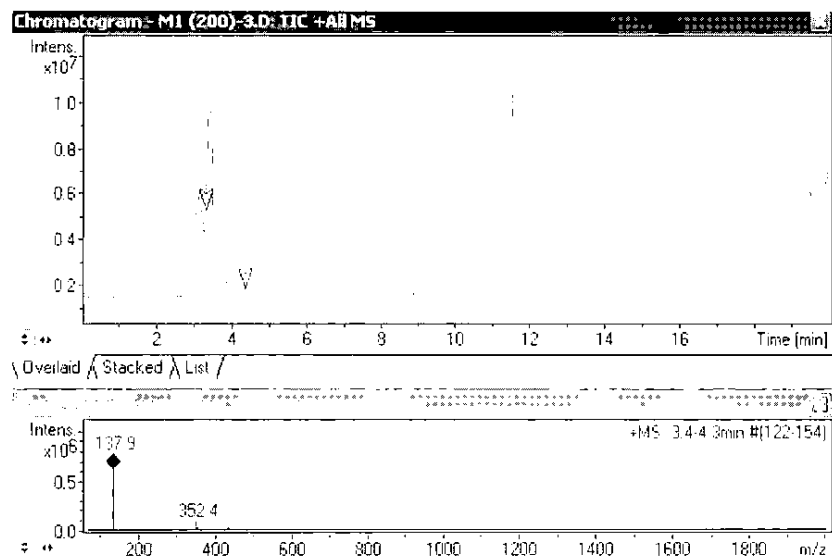
Фиг. 1



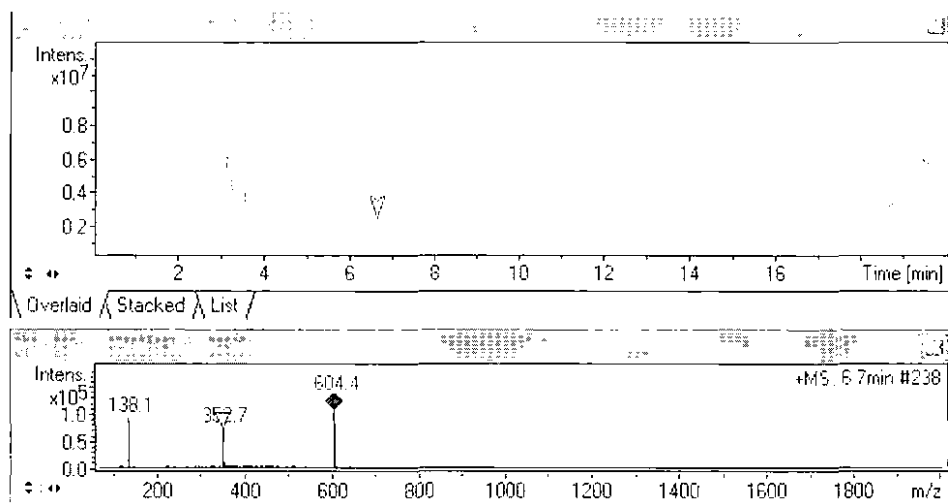
Фиг. 2



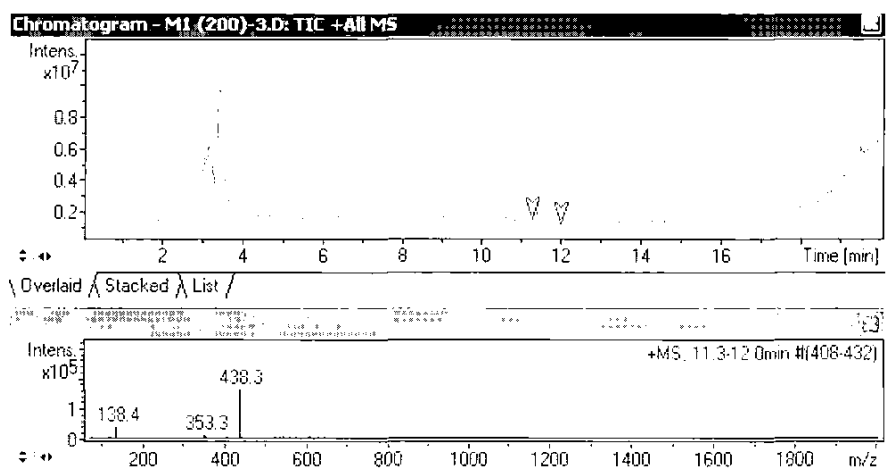
Фиг. 3



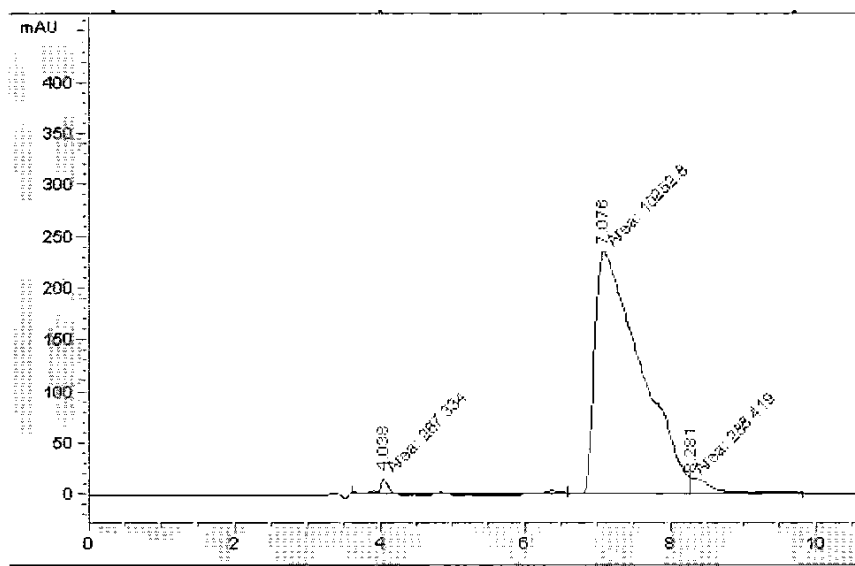
Фиг. 4



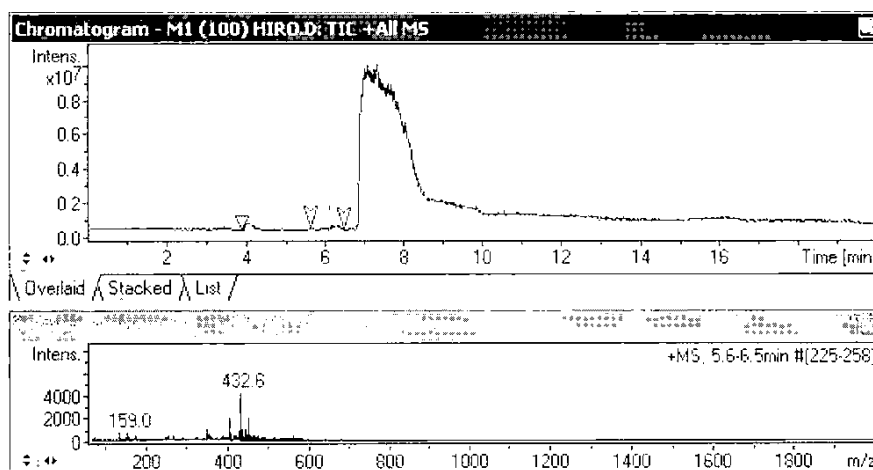
Фиг. 5



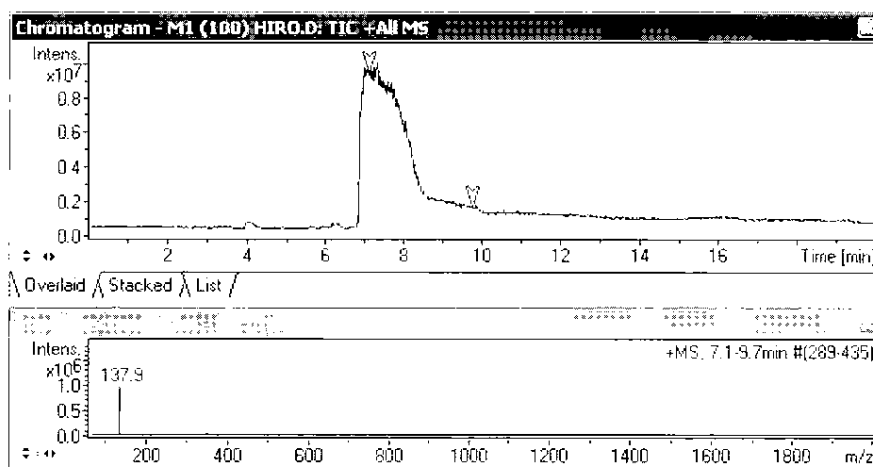
Фиг. 6



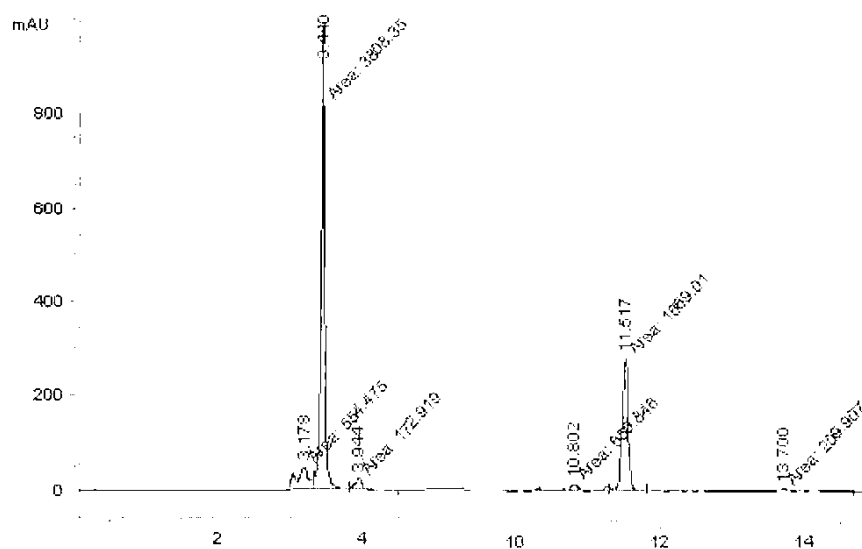
Фиг. 7



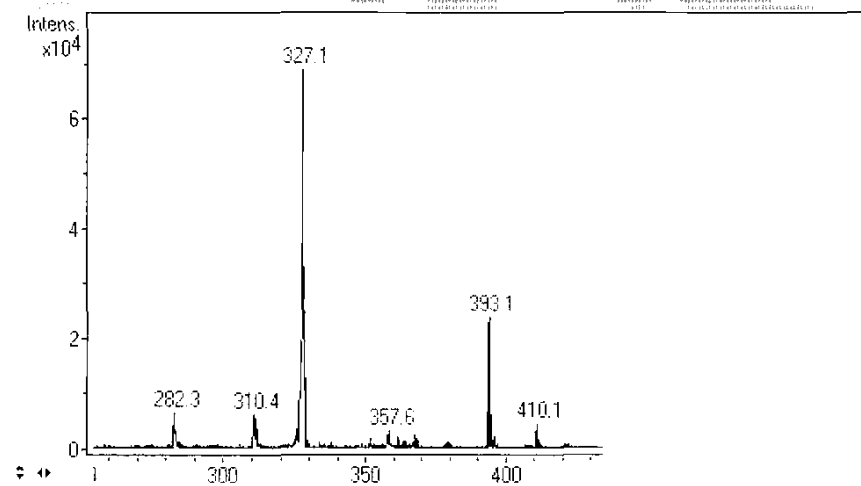
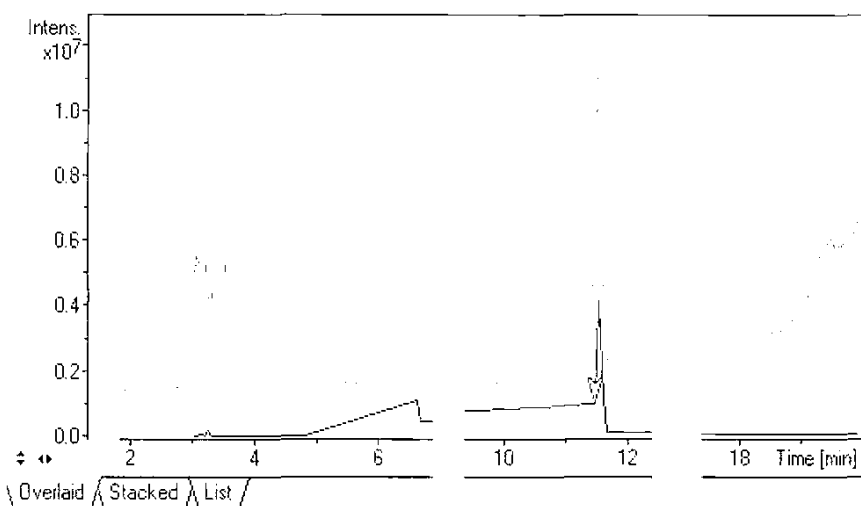
Фиг. 8



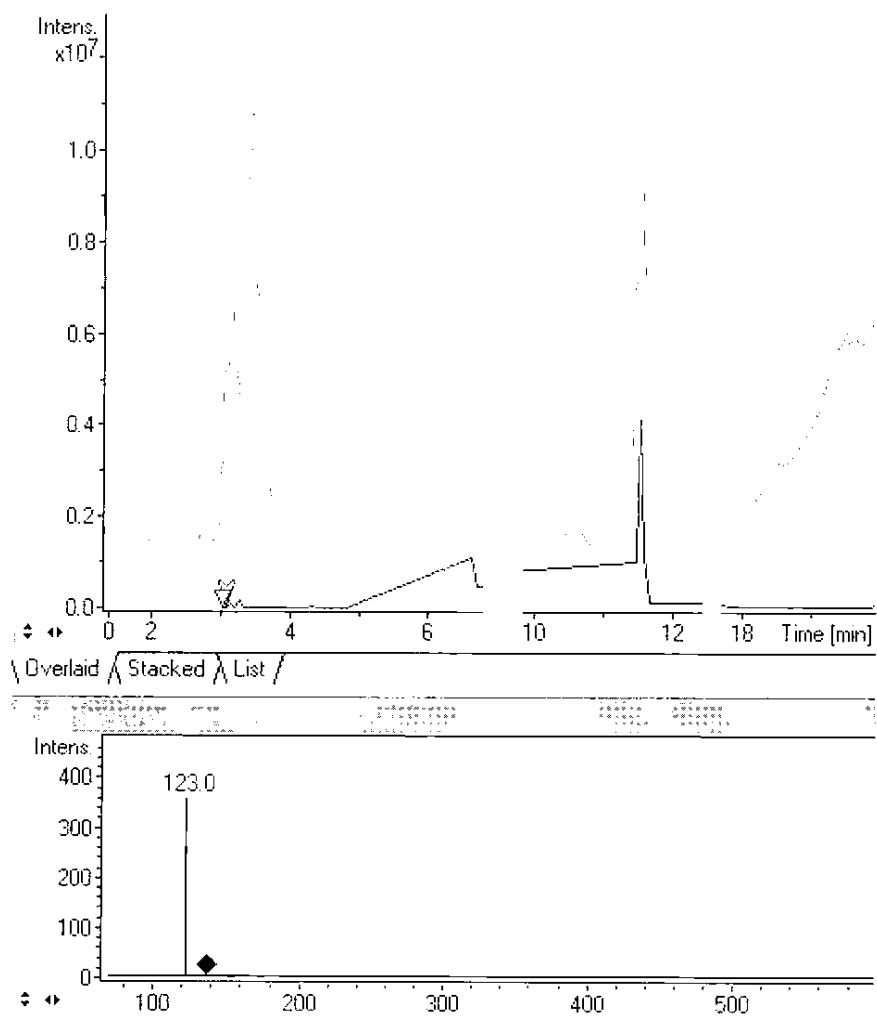
Фиг. 9



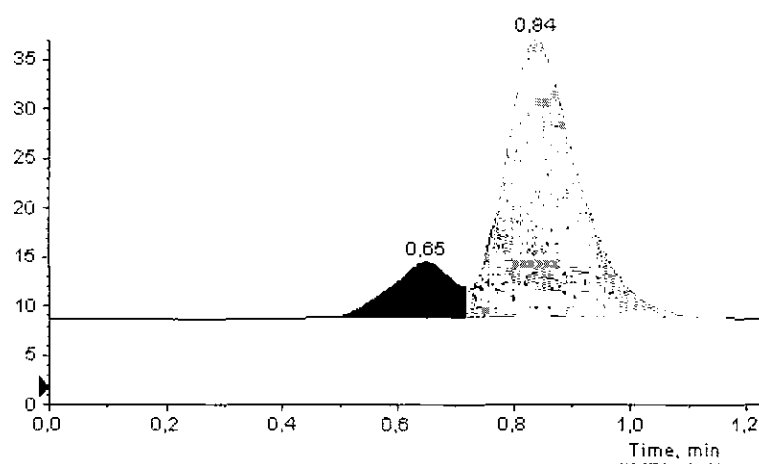
Фиг. 10



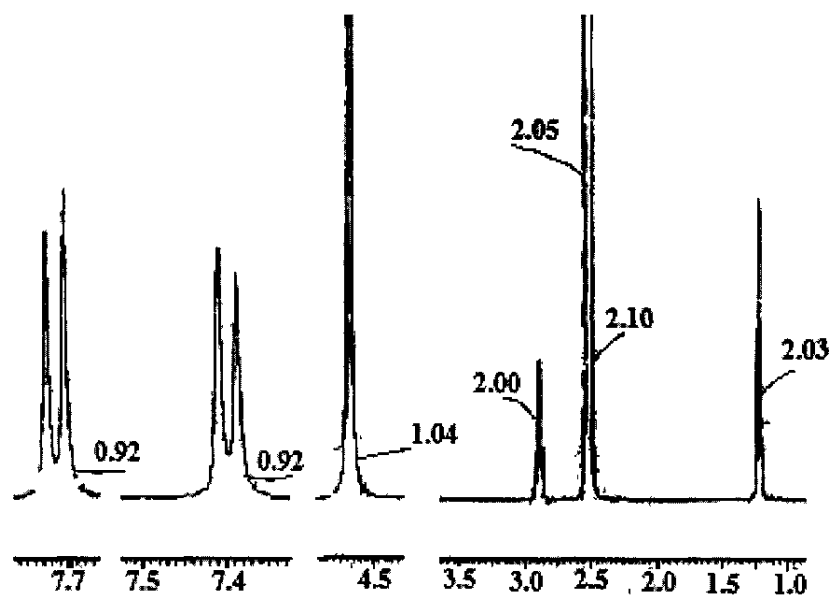
Фиг. 11



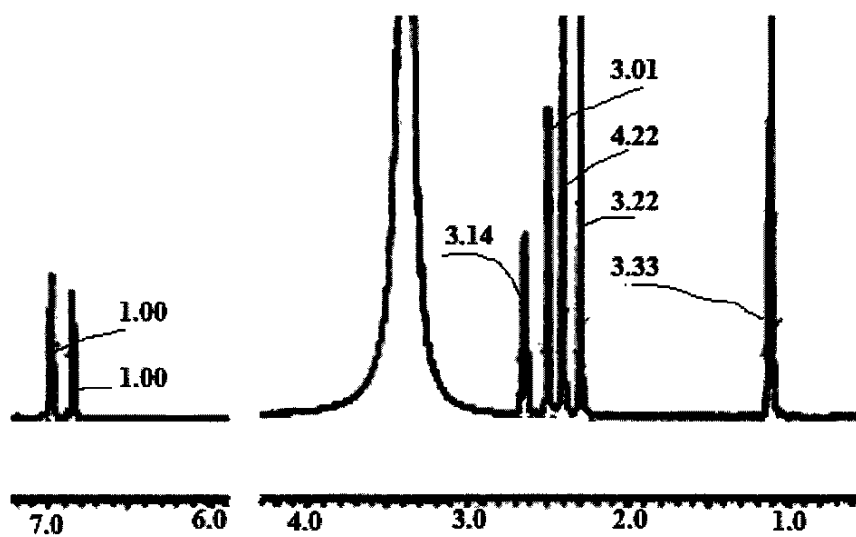
Фиг. 12



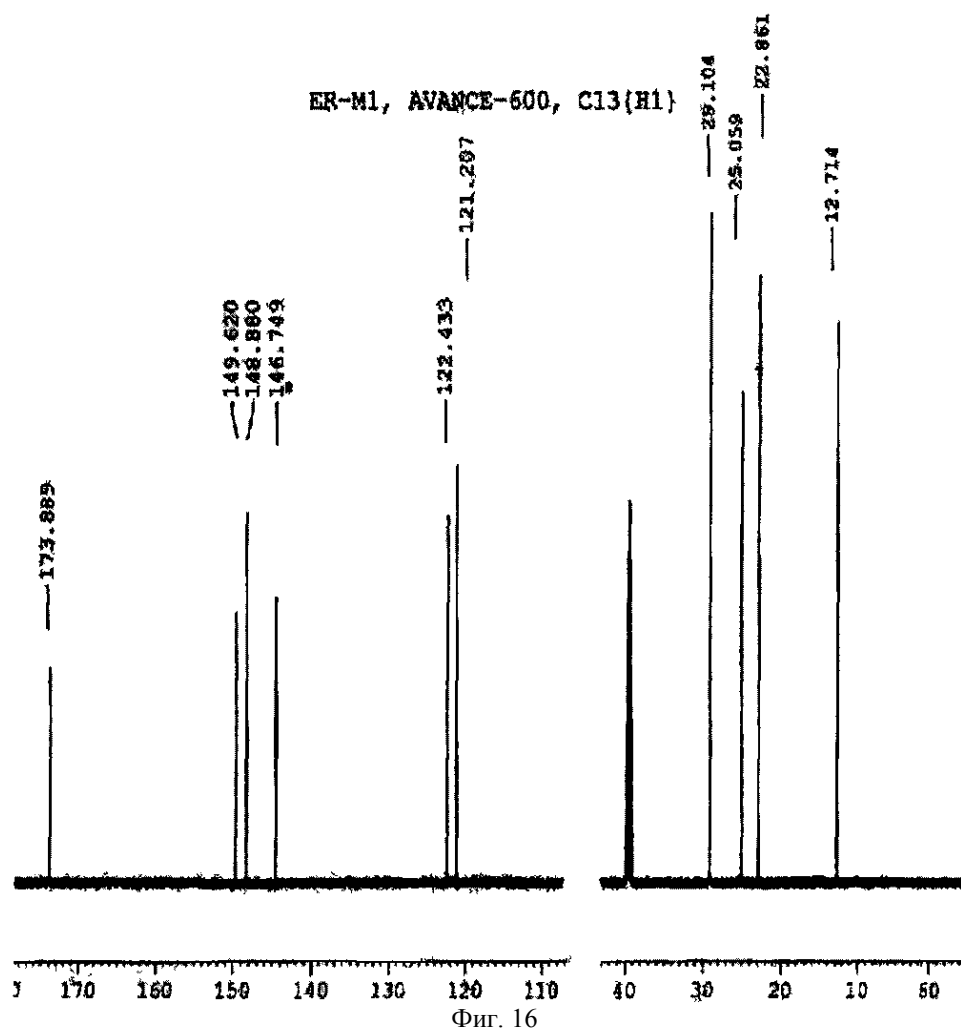
Фиг. 13

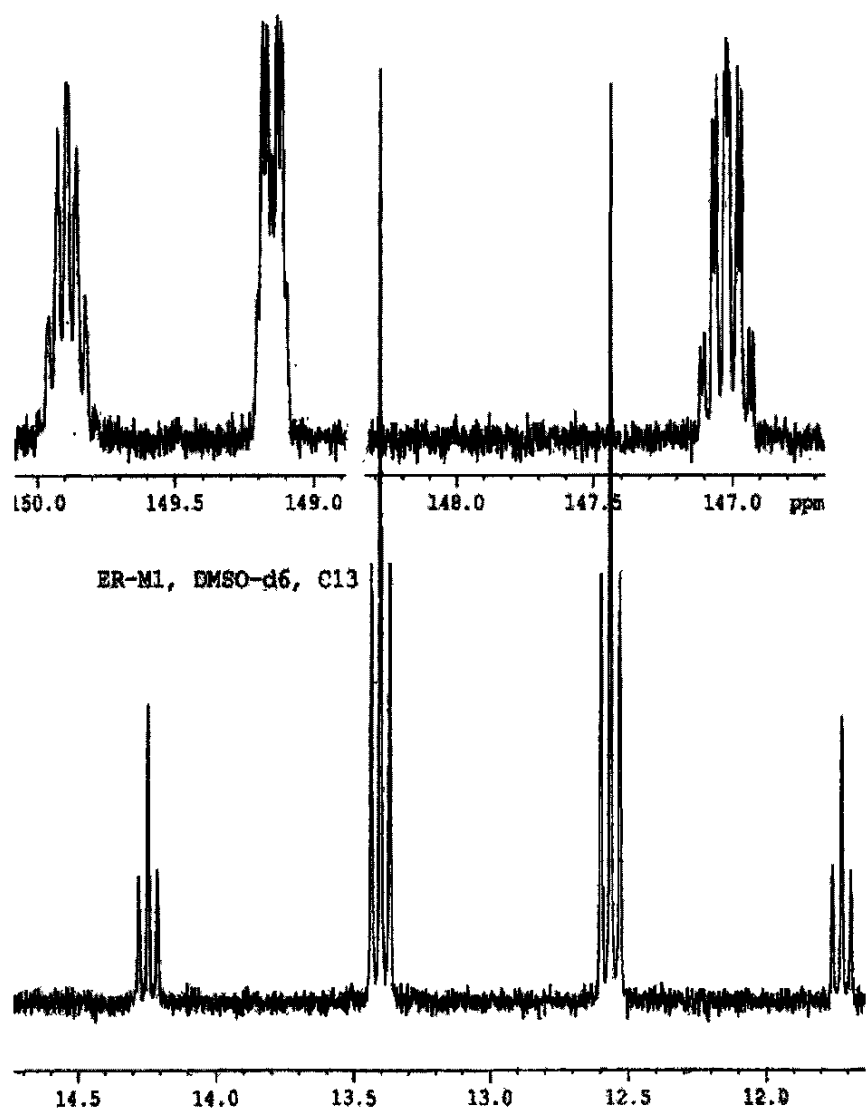


Фиг. 14

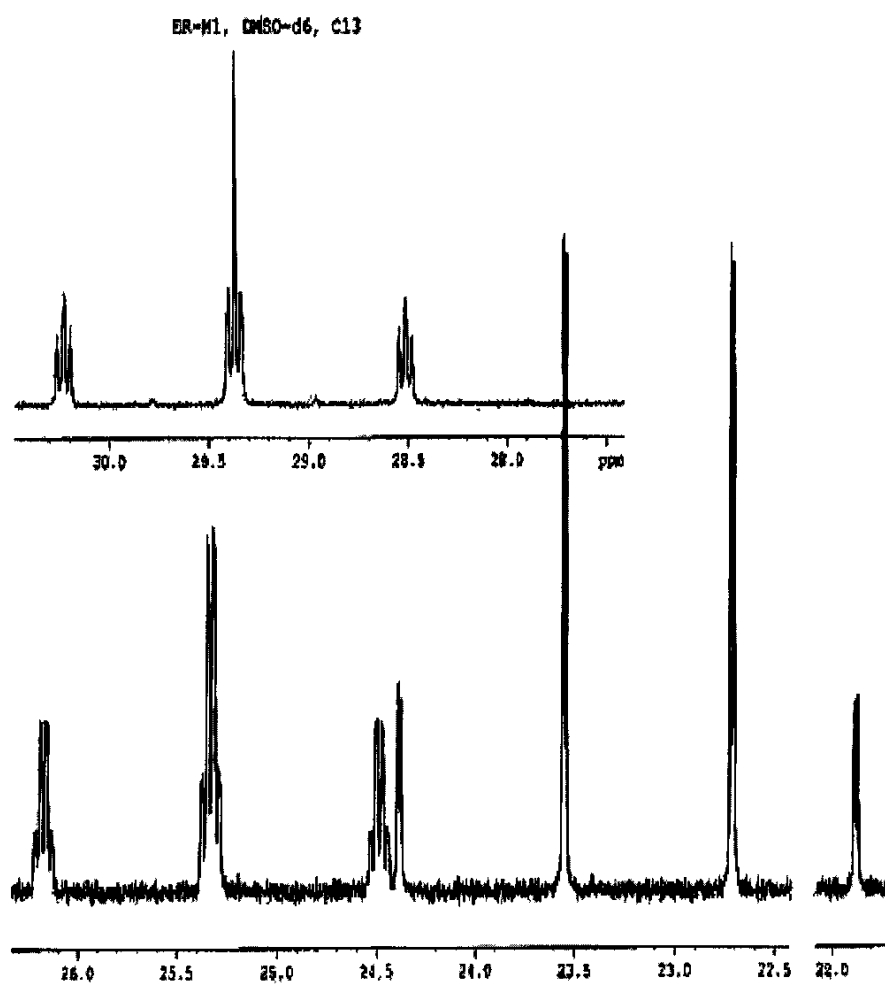


Фиг. 15



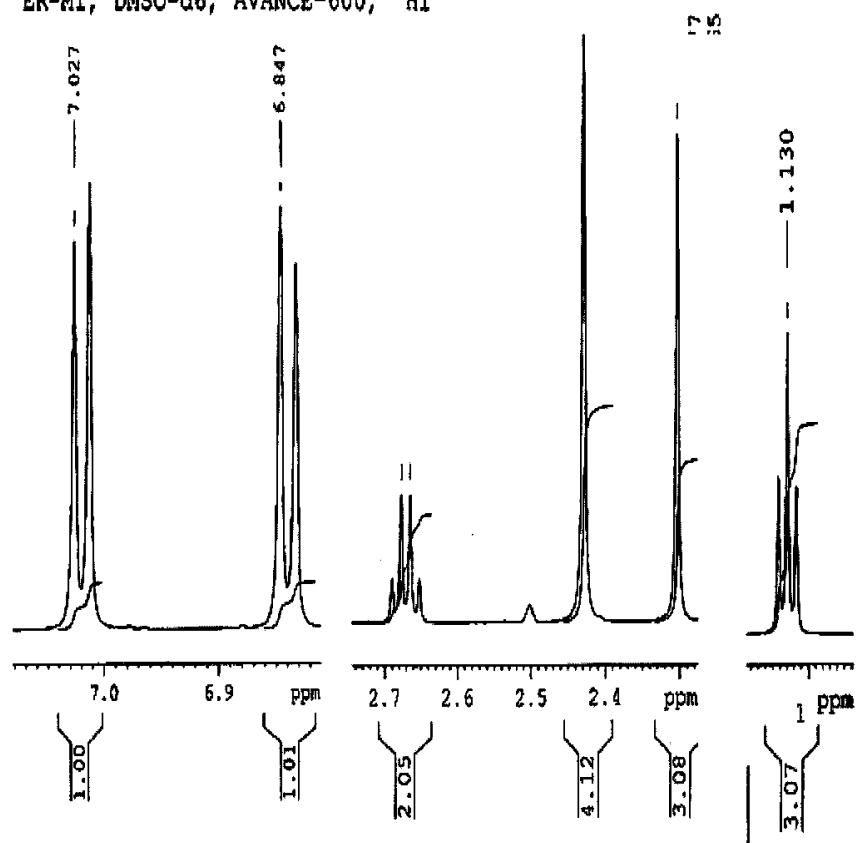


Фиг. 17

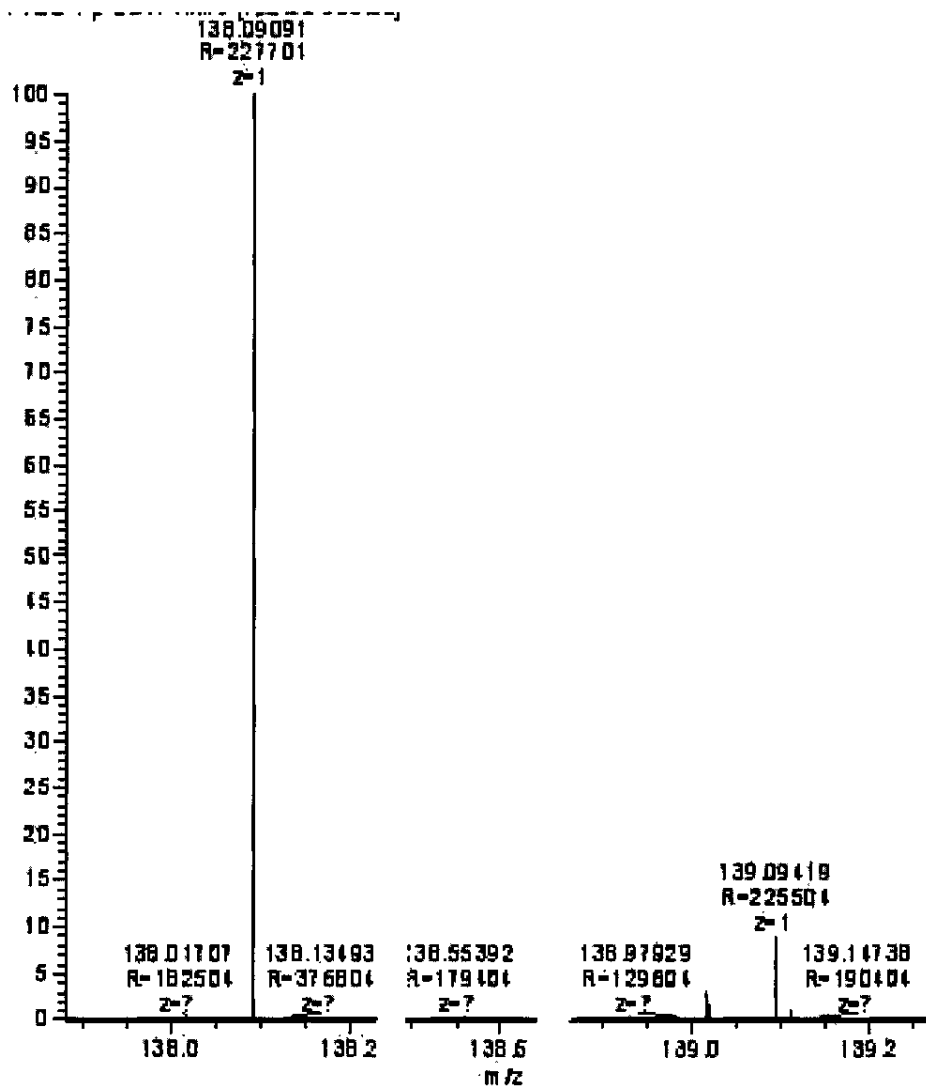


Фиг. 18

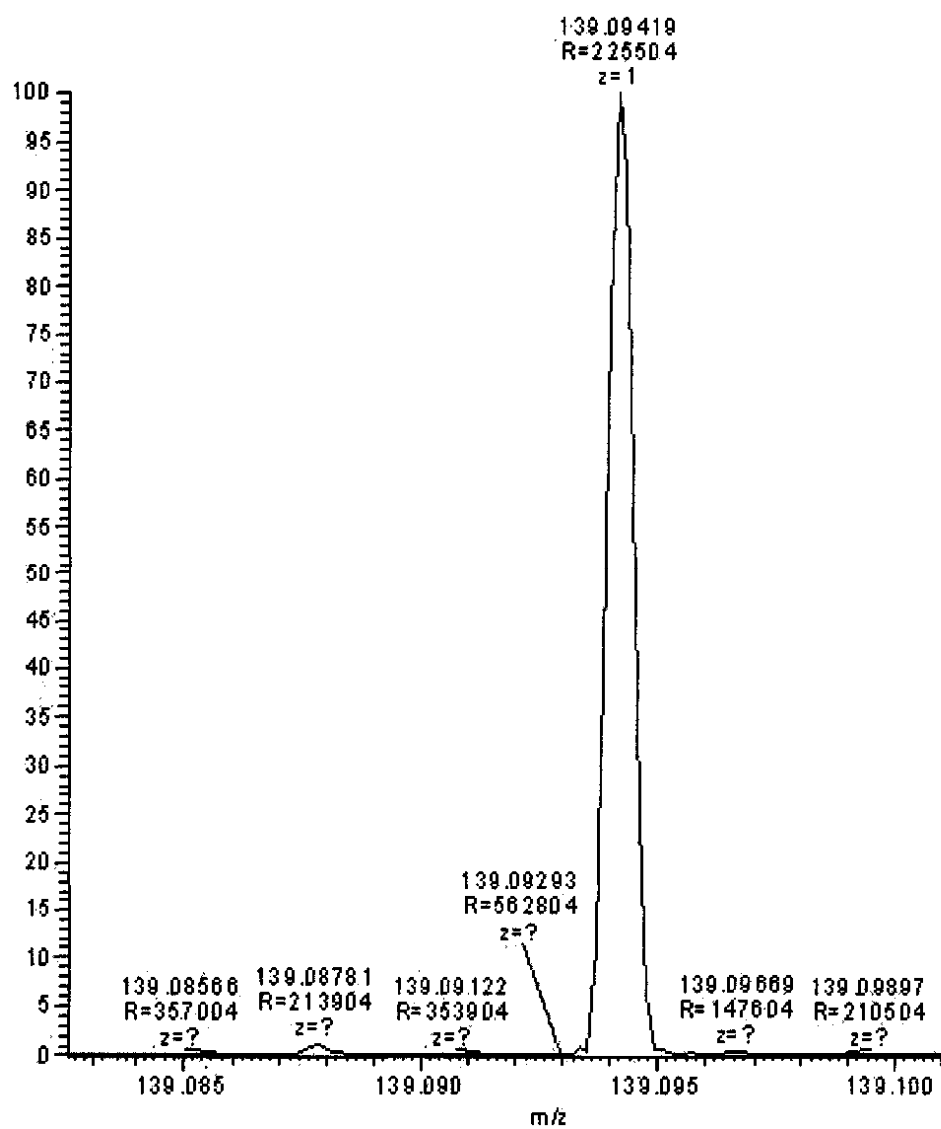
ER-M1, DMSO-d6, AVANCE-600, H1



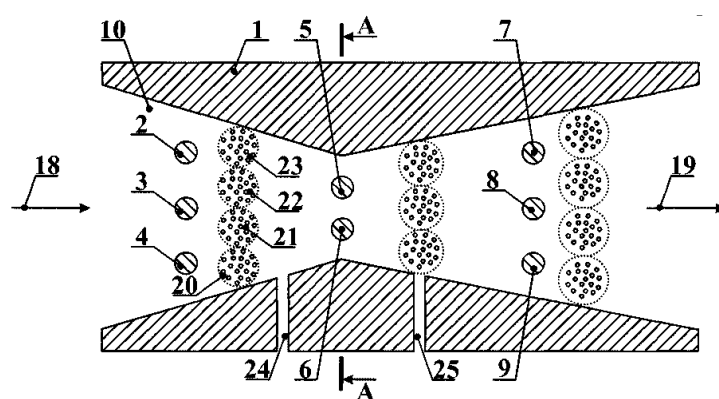
Фиг. 19



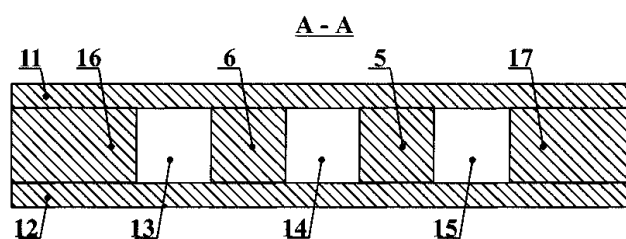
Фиг. 20



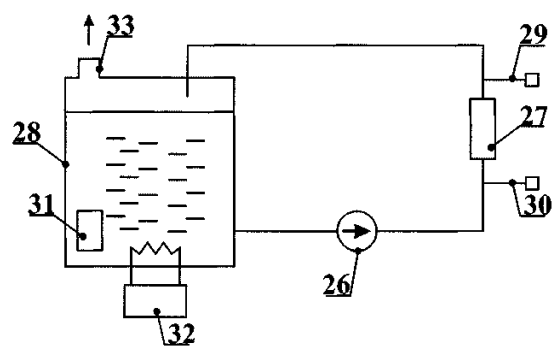
Фиг. 21



Фиг. 22



Фиг. 23



Фиг. 24

