

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **020058**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2014.08.29 | (51) Int. Cl. <i>A61K 31/44</i> (2006.01)
<i>A61K 33/00</i> (2006.01)
<i>A61K 33/06</i> (2006.01)
<i>A61K 33/26</i> (2006.01)
<i>A61K 33/30</i> (2006.01)
<i>A61K 9/48</i> (2006.01)
<i>C07B 59/00</i> (2006.01)
<i>A61K 9/14</i> (2006.01)
<i>A61P 39/06</i> (2006.01)
<i>A61P 9/10</i> (2006.01)
<i>A61P 25/28</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки
201200303 | |
| (22) Дата подачи заявки
2012.03.14 | |

(54) **ТВЕРДАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ОБЛАДАЮЩАЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ, АНТИАМНЕСТИЧЕСКОЙ, АНТИОКСИДАНТНОЙ, ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКОЙ, ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ (ВАРИАНТЫ)**

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| (43) 2013.09.30 | (56) RU-C1-2385722 |
| (96) 2012000050 (RU) 2012.03.14 | RU-C1-2309751 |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ООО "ЭН.СИ.ФАРМ" (RU) | RU-C2-2412188 |
| | RU-C1-2156087 |
| | US-A1-20030065029 |
| (72) Изобретатель:
Челяева Анастасия Геннадьевна,
Лобко Владимир Павлович (RU) | |
| (74) Представитель:
Баландина Л.А. (RU) | |

-
- (57) Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и медицине и может быть использовано при создании и применении твердых лекарственных форм, обладающих нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью. Задачей настоящего изобретения является создание твердой лекарственной формы, обладающей нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью за счет использования 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ¹³C и изотопов азота ¹⁵N. 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

020058

020058

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и медицине и может быть использовано при создании и применении твердых лекарственных форм, 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 невротоподобных 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 нейро-психотропных препаратов является отсутствие у него специфического связывания с известными рецепторами (НИИ Фармакологии РАМН, Воронина Т.А. Мексидол. Основные эффекты, механизм действия, применение (<http://www.voed.ru/mexidol.htm>). Мексидол является ингибитором свободно-радикальных процессов, перекисного окисления липидов, он активизирует 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, активизирует 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, ацетил-холиновый, 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 центральнодействующих веществ, в особенности тех, которые реализуют свое действие как прямые агонисты рецепторов.

В заявке заявлены два варианта твердой лекарственной формы.

Аналогом каждому варианту твердой лекарственной формы является фармацевтическая композиция, обладающая нейротропной, антиамнестической активностью, содержащая мексидол и семакс (заявка на изобретение РФ №2006146529, опубл. 27.12.2006). Из фармацевтической композиции известными способами (в частности, выпариванием) может быть получена твердая лекарственная форма.

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

Другим аналогом вариантам твердой лекарственной формы является лекарственное средство, содержащее мексидол и вспомогательные вещества: крахмал картофельный, поливинилпирролидон, магний стеариновоокислый, микрокристаллическая целлюлоза, сахар молочный (патент РФ №2145855, опубл. 26.05.1999). Лекарственное средство предназначено для лечения нарушений функций мозга, в частности острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Недостатком аналога является малая стабильность средства в течение срока годности.

Кроме того, имеется аналог - патент РФ №2156087, опубл. 20.09.2000. В патенте описана биологически активная добавка (БАД) 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. Описанная в патенте БАД известными технологиями может быть выполнена в виде твердой формы.

Недостатком аналога является невозможность его применения в виде лекарственного препарата. Невозможность применения обусловлена малым содержанием мексидола в килограмме (литре). На несколько порядков меньше, чем требуется для твердой лекарственной формы.

Известен также патент ЕАПВ 008591, опубл. 29.06.2007. В патенте предложено использовать про-

изводные 3-(3,5-диоксо-4,5-дигидро-3Н-(1,2,4)триазин-2-ил) бензамида в качестве ингибиторов P2X₇ для лечения различных заболеваний, в том числе ишемии при инсульте или сердечном приступе.

В патенте предусмотрено использование изотопов ¹³C, ¹⁵N 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 твердая лекарственная форма (Мексидол. Регистрационный номер: ЛСР-002063/07 от 09.08.2007), выполненная в виде порошка, расположенного в капсуле, содержащая 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат. Прототип содержит активное вещество: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (этилметилгидроксипиридин сукцинат) в количестве 125 мг. При этом вес твердой лекарственной формы равен 135 мг. Таким образом, содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в твердой лекарственной форме составляет величину 926 г/кг (граммов 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы).

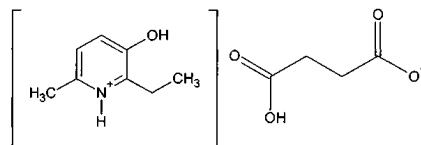
Прототип содержит вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, натрия карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), магния стеарат.

Твердая лекарственная форма относится к группе антиоксидантных средств.

В прототипе в качестве аниона использован C₄H₆O₄ (сукцинат). Сукцинат - анион янтарной кислоты или соль этой кислоты.

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



Связь N⁺-Н - 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 C₄H₆O₄. Ионная связь между катионом и анионом - это связь между отрицательно и положительно заряженными частицами в препарате. Признаки прототипа "твердая лекарственная форма, выполненная в виде порошка, расположенного в капсуле, содержащая 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: "твердая лекарственная форма, выполненная в виде порошка, расположенного в капсуле, содержащая 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния и фармацевтически приемлемый анион".

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

Сущность изобретения

Дадим определения терминам.

Твёрдыми лекарственными формами являются: таблетки, порошки (в том числе в капсулах), гранулы.

Таблетки - это твердая лекарственная форма. Таблетки получают путем прессования лекарственных веществ. Таблетки выполняют различной формы, в частности в форме цилиндров, шаров, приплюснутых шаров.

Таблетки назначают для приема внутрь. В некоторых случаях таблетки используют для приготовления растворов, в том числе и инъекционных, а также для подкожного имплантирования (эспераль).

Порошки - это твердая лекарственная форма, обладающая свойством сыпучести.

В некоторых случаях порошки располагаются в капсулах. Капсулы представляют собой оболочки для дозированных порошкообразных лекарственных средств, применяемых внутрь.

Гранулы - это твердая лекарственная форма в виде крупинки (зернышек) круглой, цилиндрической или другой формы.

Срок годности - период, в течение которого твердая лекарственная форма сохраняет свои свойства в мере, обеспечивающей её использование по назначению.

Задачей настоящего изобретения является создание эффективной твердой лекарственной формы, обладающей нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью.

Задача решается за счет того, что твердая лекарственная форма, выполненная в виде порошка, расположенного в капсуле, содержит 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и от прототипа отличается тем, что дополнительно содержит минеральные вещества, и

содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в твердой лекарственной форме от 1.0 до 990.0 г/кг (граммов 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы),

содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг (миллиграммов минерального вещества в килограмме твердой лекарственной формы): калий - 0.02-930; марганец - 0.006-38.0; магний - 0.065-1050.0; цинк - 0.065-72.8,

и при этом твердая лекарственная форма выполнена таким образом, что содержит изотопы углерода ^{13}C , и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0.005 до 0.75 (от 0.5 до 75%),

и при этом твердая лекарственная форма обладает нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью.

Также задача решается за счет того, что твердая лекарственная форма, выполненная в виде порошка, расположенного в капсуле, содержит 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, и от прототипа отличается тем, что дополнительно содержит минеральные вещества, и содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в твердой лекарственной форме от 1 до 990 г/кг (граммов 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы),

а содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг (миллиграммов минерального вещества в килограмме твердой лекарственной формы): калий - 0.02-930; марганец - 0.006-38.0; магний - 0.065-1050.0; цинк - 0.065-72.8,

и при этом твердая лекарственная форма содержит изотопы углерода ^{13}C , и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0.005 до 0.75 (от 0.5 до 75%),

кроме того, твердая лекарственная форма содержит изотопы азота ^{15}N , и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0.0001 до 0.1375 (от 0.01 до 13.8%),

и при этом твердая лекарственная форма обладает нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью.

В твердой лекарственной форме кроме действующего вещества и минеральных веществ используют фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, в частности лактозы моногидрат, карамелоза натрия, магния стеарат или другие фармацевтически приемлемые вещества.

Другими словами, основой твердой лекарственной формы являются действующее вещество 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральные вещества. А фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества в твердой лекарственной форме - остальное.

При описании лекарственных веществ, входящих в состав твердой лекарственной формы, используется удельный показатель G: содержание лекарственного вещества (в граммах) в килограмме твердой лекарственной формы.

$$G = (G_{\text{лв}}/G_{\text{тлф}})1000 \text{ г/1 кг,}$$

где G - содержание лекарственного вещества (в граммах) в килограмме твердой лекарственной формы;

$G_{\text{лв}}$ - вес лекарственного вещества (в граммах) в твердой лекарственной форме, г;

$G_{\text{тлф}}$ - вес твердой лекарственной формы, г.

Поясним формулу. Пусть, в заявленной твердой лекарственной форме содержится 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - 0.05 г (50 мг). Пусть вес порошка в капсуле - 60 мг. Тогда можно написать, что содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в твердой лекарственной форме 833.33 г/кг. Или, другими словами, содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат 833.33 граммов в килограмме твердой лекарственной формы.

Для этого примера $G=833.33 \text{ г/кг}$. Из вышеприведенной формулы можно определить вес $G_{\text{лв}}$, зная, сколько весит порошок с капсулой $G_{\text{тлф}}=60 \text{ мг}$.

$$G_{\text{лв}} = (G \cdot 1 \text{ кг}/1000 \text{ г}) G_{\text{тлф}} = (833.33/1000)60=50 \text{ г.}$$

Содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в твердой лекарственной форме может быть выбрано из диапазона значений. Тогда можно написать: содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в твердой лекарственной форме от 0.1 до 990 г/кг (граммов 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы).

Или другими словами, содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат от 0.1 до 990 граммов в килограмме твердой лекарственной формы.

Такая форма записи удобна при описании содержания лекарственного препарата (вещества) или минерального вещества в твердой лекарственной форме.

Техническими результатами изобретения являются:

увеличение скорости наступления лечебного эффекта (уменьшение времени наступления лечебного эффекта) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации 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 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 твердой лекарственной формы с препаратом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в течение срока годности.

В настоящее время, увеличение скорости наступления лечебного эффекта обеспечивают:

дозировкой средства и временем его воздействия;

введением в лекарственную форму вспомогательного ингредиента - ускорителя скорости воздействия (частный случай регулятора скорости воздействия).

Приведем примеры.

Известна лекарственная форма (заявка РФ №94015245, опубл. 27.12.1995), в которой в качестве регулятора скорости воздействия используют 5-10% раствор гиалуроновой кислоты.

Известен кардиостимулирующий препарат (патент РФ №2068697, опубл. 10.11.1996), содержащий яд зеленой жабы, хлорбутанодигидрат, 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 (авторское свидетельство СССР №1683190, опубл. 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 действующего вещества за счет введения в твердую лекарственную форму минеральных веществ.

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 твердой лекарственной форме 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 заявке 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 твердой лекарственной формы, усиливают её 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 твердых лекарственных форм, рассматриваемых в изобретении, рациональные диапазоны значений содержания минеральных веществ следующие, мг/кг: калий - 0.02-930.0; магний - 0.065-1050.0; железо - 0.027-24.5; цинк - 0.065-72.80; марганец - 0.006-38.0.

У изобретения и у биологически активной добавки (БАД), описанной в патенте РФ №2156087, диапазоны удельного показателя М* (М**) для минеральных веществ частично пересекаются.

Показатель М* - это количество минерального вещества в миллиграммах, приходящееся на один миллиграмм препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в изобретении или БАД (патент РФ

№2156087).

Показатель M^{**} - это количество минерального вещества в миллиграммах, приходящееся на один миллиграмм мексидола в литре БАД. Мы предположили, что авторы запатентованной БАД под словом "Мексидол" имели в виду препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, а воду из "Мексидола" учли в составе воды БАД.

Поэтому в формуле, для обеспечения новизны изобретения, минеральные вещества заявлены совместно с изотопами ^{13}C и ^{15}N .

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 твердой лекарственной форме, повышение стабильности твердой лекарственной формы с препаратом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в течение срока годности обеспечивается введением в твердую лекарственную форму определенных минералов (определенной комбинации минералов) в строго определенном для каждого минерала количестве. В результате проведенных исследований для каждого минерала установлен весовой диапазон в твердой лекарственной форме. 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, в ряде случаев, ухудшает лечебный эффект от действия препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат. Установлено, что с повышением концентрации минеральных веществ в твердой лекарственной форме (выше заявленных диапазонов) они подавляют действие препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, лечебный эффект от препарата исчезает.

Дополнительное увеличение скорости наступления лечебного эффекта, увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в твердой лекарственной форме, повышение стабильности твердой лекарственной формы с препаратом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в течение срока годности обеспечивается частичным замещением в твердой лекарственной форме изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C и частичным замещением в твердой лекарственной форме изотопов азота ^{14}N на изотопы азота ^{15}N .

Перечень фигур чертежей

На фиг. 1 представлена хроматограмма водной вытяжки заявленной твердой лекарственной формы с ELSD детектором. На хроматограмме показаны массовые доли компонентов водной вытяжки твердой лекарственной формы с препаратом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральными веществами, содержащей изотопы углерода ^{13}C .

На фиг. 2 представлена левая часть (по шкале абсцисс от 90 до 170) ^{13}C -ЯМР-спектра образца заявленной твердой лекарственной формы.

На фиг. 3 представлена правая часть (по шкале абсцисс от 10 до 85) ^{13}C -ЯМР-спектра образца заявленной твердой лекарственной формы.

На фиг. 4 представлен ^1H -ЯМР-спектр образца заявленной твердой лекарственной формы.

На фиг. 5 представлена укрупненная деталь ^1H -ЯМР-спектра образца заявленной твердой лекарственной формы.

На фиг. 6 представлена хроматограмма водной вытяжки заявленной твердой лекарственной формы с УФ-детектором (220 нм).

На фиг. 7 представлена хроматограмма водной вытяжки заявленной твердой лекарственной формы с масс-селективным детектором.

На фиг. 8 представлен MSMS молекулярного иона со значением $m/z = 138$, где m - молекулярная масса, z - заряд.

На фиг. 9 представлена левая часть MSMS молекулярного иона со значением $m/z = 355$.

На фиг. 10 представлена правая часть MSMS молекулярного иона со значением $m/z = 355$.

На фиг. 11 представлена схема кавитационного реактора для изотопного обогащения различных смесей.

На фиг. 12 представлено поперечное сечение кавитационного реактора.

На фиг. 13 представлена схема установки по изотопному обогащению.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

На фиг. 1-10 представлены результаты тестирования первого заявленного варианта твердой лекарственной формы с минеральными веществами, мг/кг: калий - 378.6; марганец - 3.8; магний - 431.0; цинк - 1.43.

Тесты образцов твердых лекарственных форм с другим составом минеральных веществ аналогичны.

Изобретение иллюстрируется представленными ниже примерами.

Пример 1 - способ введения минеральных веществ в воду.

Пример 2 - способ получения твердой лекарственной формы и проверка на стабильность.

Пример 3 - испытания твердой лекарственной формы на общую токсичность.

Примеры 4-8 иллюстрируют эффективность заявленных твердых лекарственных форм с нейропро-

текторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью.

Исследования проведены с использованием материалов, опубликованных в источниках (1-5).

Пример 1.

Введение минеральных веществ в раствор (в воду) 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 твердой лекарственной форме обеспечивались в следующих диапазонах, мг/кг: калий - от 0.01 до 930; марганец - от 0.006 до 38.0; магний - от 0.065 до 1050.0; цинк - от 0.05 до 72.8.

Кроме того, были проведены исследования на сверхбольшое содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме. 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).

Кроме того, исследовались и другие твердые лекарственные формы, содержащие препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат с минеральными веществами: кальций, медь, кобальт, хром, магний, натрий и молибден. Для исследований, концентрации этих металлов в твердой лекарственной форме обеспечивались в следующих диапазонах, мг/кг: медь - от 0.0001 до 2.3; кобальт - от 0.0001 до 0.75; хром - от 0.001 до 1.58; молибден - от 0.0001 до 1.59; кальций - от 0.0008 до 30.0; железо - от 0.027 до 24.5; натрий - от 1.00 до 1750.0.

Пример 2.

Для примера опишем получение одной твердой лекарственной формы с калием, марганцем, цинком и магнием определенной концентрации.

В реактор с мешалкой наливают 8 л дистиллированной воды. После чего в реактор загружают препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - 10 г, заливают раствор с калием (общее содержание калия 378.6 мг), заливают раствор с марганцем (общее содержание марганца 3.8 мг), заливают раствор с магнием (общее содержание магния 431.36 мг), заливают раствор с цинком (общее содержание цинка 1.43 мг), при постоянном перемешивании. Затем доводят рН раствора до значения 4,5. Полученный раствор доводят до объема 10 л водой и пропускают через фильтр. После чего в раствор добавляют вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, натрия карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), магния стеарат с общим сухим весом 133.7 мг. После чего осуществляют выпаривание, сушку твердой лекарственной формы и её капсулирование - размещение в капсуле.

Твердая лекарственная форма исследована методом ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР.

В результате исследований найдено:

^1H ЯМР (360 МГц, DMSO- d_6): 6,98 (д, J=7,9 Гц, 0,96H); 6,84 (д, J=7,9 Гц, 0,96H); 5,5-3,9 (м, 3,73H); 3,9-2,8 (м, 10,35H); 2,64 (к, J=7,2 Гц, 2,05H); 2,54-2,45 (м, 1,93H); 2,41 (с, 4,14H); 2,30 (с, 3,03H); 2,15-1,2 (м, 2,87H); 1,121 (т, J=7,2 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (360 МГц, DMSO- d_6): 173,66; 149,48; 148,53; 146,74; 121,96; 120,87; 103,84; 96,70; 92,08; 81,33; 75,51; 73,29; 72,17; 71,41; 70,68; 69,83; 68,20; 60,71; 40,44; 39,5; 28,95; 25,01; 22,99; 12,54.

Контроль показал качественное выполнение твердой лекарственной формы.

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

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

Проведенные исследования стабильности (срока хранения) показали, что полученные таким образом твердые лекарственные формы 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 твердых лекарственных форм 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 раствора (2 мл), полученного из твердой лекарственной формы на базе 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ, крысам. В твердой лекарственной форме обеспечивалось 75% содержание изотопов углерода ^{13}C и 13.9% содержание изотопов азота ^{15}N .

Для проведения исследований концентрации минеральных веществ в твердой лекарственной форме выбраны, мг/кг: калий - 1330; магний - 1950; железо - 124; цинк - 172; марганец - 138; медь - 30; кобальт - 3.75; хром - 4.98; молибден - 4.98; кальций - 130; натрий - 1990.

LD₅₀ составляет величину до 3000 мг/кг, что позволяет отнести заявляемые твердые лекарственные

формы к нетоксичным веществам.

При длительном применении твердой лекарственной формы на базе 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ у крыс не выявлено изменений со стороны органов и тканей организма (были несущественные).

Пример 4.

Антиоксидантную активность твердой лекарственной формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, содержащей изотопы углерода ^{13}C и изотопы азота ^{15}N сравнивали с антиоксидантной активностью мексидола хемиллюминесцентным методом (7).

Измельченную до состояния порошка таблетку мексидола, содержащую 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - 125 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, натрия карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), магния стеарат с общим сухим весом 133.7 мг сравнивали с твердой лекарственной формой на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ (порядковые номера твердых лекарственных форм №33-48). Для проведения сравнения твердые лекарственные формы растворяли в дистиллированной воде.

В каждой из твердых лекарственных формах №33-48 содержится препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - 483 мг/кг, а также порошкообразные вспомогательные вещества, в том числе вещества, входящие в корпус капсулы - 133.7 мг.

Общий вес твердой лекарственной формы - 258.7 мг.

Результаты сравнения приведены в табл. 9.

Установлено, что по антиоксидантной активности (АОА) твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода ^{13}C и азота ^{15}N в основном превосходили мексидол на величину до 20%.

Твердые лекарственные формы с порядковыми номерами 33, 39, 41, 47 не превосходили мексидол.

Твердые лекарственные формы с порядковыми номерами 40 и 48 уступали по эффективности действия мексидолу. Содержание (концентрация) минеральных веществ этих твердых лекарственных форм подавляют действие препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.

Следовательно, твердые лекарственные формы с порядковыми номерами 33, 39, 40, 41, 47 и 48 применять в качестве антиоксидантного средства не целесообразно.

Исследования на антиоксидантную активность твердых лекарственных форм также проведены по методике (8). Результаты, в основном, аналогичны вышеприведенным.

Пример 5.

Противогипоксическую активность твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов ^{15}N сравнивали с противогипоксической активностью препарата мексидол.

Сравнения выполнены на белых нелинейных мышцах (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.

Таблетки мексидол измельчали до порошкообразного вида, растворяли в дистиллированной воде и 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 табл. 10-14 обозначено T_v в минутах.

Каждую твердую лекарственную форму на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ растворяли в воде и 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 твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, содержащих изотопы углерода ^{13}C , с противогипоксической активностью препарата мексидол приведены в табл. 10, 11 и 13.

Результаты сравнения противогипоксической активности твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, содержащих изотопы углерода ^{13}C и изотопы азота ^{15}N , с противогипоксической активностью препарата мексидол приведены в табл. 10, 12 и 14.

На модели острой нормобарической гипоксической гипоксии (в термокамере) установлено, что большая часть твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сук-

цинат и минеральных веществ увеличивала продолжительность жизни мышей на 5-9% по сравнению с мексидолом.

Установлено увеличение скорости наступления лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации твердых лекарственных форм. Это хорошо видно в табл. 13 и 14. Заявленные твердые лекарственные формы увеличивают скорость наступления лечебного эффекта, что сближает значения продолжительности жизни при $T_v=60$ мин и $T_v=90$ 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.

Кроме вышеуказанных исследований было проведено дополнительное сравнение противогипоксического действия композиции мексидола и семакса (композиция мексидол + семакс) и противогипоксического действия твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ с изотопами углерода ^{13}C и азота ^{15}N и пептидной последовательности Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (семакс) на модели острой нормобарической гипоксической гипоксии в термокамере.

Весовое соотношение: мексидол/семакс составляло 1/0.001-0.1.

В исследованиях содержание препарата семакс в твердой лекарственной форме составляло величину от 0.001 до 99.0 г/кг.

Установлено, что большая часть твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, семакса и минеральных веществ (по сравнению с композицией мексидол + семакс) увеличивала продолжительность жизни мышей до 10-15%.

Пример 6.

Нейропротекторное действие твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, содержащих изотопы углерода ^{13}C и изотопы азота ^{15}N , сравнивали с нейропротекторным действием препарата мексидол (с содержанием препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат - 125 мг, что соответствует величине 483 г/кг твердой лекарственной формы).

Сравнительные исследования выполнены на белых нелинейных крысах-самцах массой 220-240 г, у которых моделировали ишемический инсульт и геморрагический инсульт.

Ишемический инсульт у крыс воспроизводили двусторонней перевязкой общих сонных артерий. Подопытным животным вводили внутривентриально растворенные в дистиллированной воде (2 мл) мексидол и заявленные твердые лекарственные формы с порядковыми номерами 17-32.

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 сут. Тяжесть состояния определяли по сумме соответствующих баллов.

Результаты исследования нейропротекторного действия препаратов представлены в табл. 15. Анализ результатов, приведенных в табл. показал, что у крыс, получивших внутривентриально мексидол, неврологический дефицит был максимально выражен ($5.3 \pm 0,1$ балла) через 3 и 4 сут. 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, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N в дозах 31 мг в сут. на крысу оказывают выраженное нейропротекторное действие, в целом превосходя по выраженности действия в отношении неврологического дефицита мексидола.

Было проведено 24 опыта с крысами, получившими внутривентриально лекарственную форму на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N . Количество крыс в каждом опыте - 12. В опытах погибало 8-14% животных.

Твердые лекарственные формы с порядковыми номерами 17 и 25 по нейропротекторному действию практически не превосходят мексидол. Нейропротекторные действия остальных лекарственных форм превосходят нейропротекторное действие мексидола.

Наиболее выраженное нейропротекторное действие у твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 18-22, 26-30.

Нейропротекторное действие у твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 23 и 31 равно действию мексидола.

Нейропротекторное действие у твердых лекарственных форм с порядковыми номерами 24 и 32 существенно уступает действию мексидола.

Нейропротекторное действие твердых лекарственных форм проверяли на модели геморрагического инсульта (ГИ).

Геморрагический инсульт у крыс воспроизводили моделированием локального кровоизлияния в го-

ловном мозге (создание ГИ с ишемией мозга) проводили 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 инсульта в области внутренней капсулы практически без повреждений соседних тканей мозга.

Твердые лекарственные формы измельчали и растворяли в 2 мл дистиллированной воды, получая инъекционный раствор.

Исследуемые твердые лекарственные формы и мексидол вводили животным внутрибрюшинно в дозе 31 мг в сут. на крысу.

Схема введения была следующей: первую инъекцию (половину суточной дозы) осуществляли через 2 ч после операции, вторую инъекцию (половину суточной дозы) осуществляли через 4 ч после операции.

Затем инъекции осуществляли ежедневно 1 раз в сут. в течение 14 сут.

В течение 14 сут. после операции оценивали координату движений на вращающемся стержне в течение 2 мин и способность препаратов повышать выживаемость животных (см. табл. 16).

Установлено, что твердые лекарственные формы с порядковыми номерами 17, 23, 25 и 31 по нейропротекторному действию не превосходят мексидол.

Твердые лекарственные формы с порядковыми номерами 24 и 32 по нейропротекторному действию уступают мексидолу.

Пример 7.

Антиамнестическое действие твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N , сравнивали с антиамнестическим действием препарата мексидол.

Сравнения выполнены на белых нелинейных мышцах (самцах) массой 25-27 г.

Влияние исследуемых твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и препарата мексидол на амнезию (процессы обучения и памяти) у мышей оценивали, 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 твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N и препарата мексидол на амнезию также оценивали на модели скополаминовой амнезии после обучения условной реакции пассивного избегания (10).

Твердые лекарственные формы (доза 31 мг - одна четверть таблетки) измельчали до порошкообразного вида и растворяли в 2 мл дистиллированной воды, получая инъекционный раствор.

Препараты вводили однократно внутрибрюшинно за 15, 30, 60, 90 и 120 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 твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N , а также препарат мексидол активно предупреждают развитие амнезии условной реакции пассивного избегания (см. табл. 17).

Анализ табл. 17 показывает, что твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода и азота увеличивают скорость наступления лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации действующего вещества. Также наблюдается увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации действующего вещества.

Некоторый эффект может быть достигнут за счет увеличения дозы мексидола или его концентрации в дозе. В опытах (см. табл. 17) количество мексидола было увеличено с 31 мг до 62.5 мг на мышшь.

На модели скополаминовой амнезии было обнаружено, что у мышей твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N , а также препарат мексидол предупреждают развитие амнезии условной реакции пассивного избегания (см. табл. 18).

Твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N увеличивают скорость наступления лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации лекарственной формы. Также наблюдается увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации лекарственной формы.

Установлено, что 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 твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N сравнивали с противоишемическим действием препарата мексидол. Результаты сравнения представлены в табл. 19.

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.

Твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода и азота и препарат мексидол измельчали, растворяли в дистиллированной воде (2 мл), получали инъекционный раствор, а затем вводили внутривенно 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 1 раз в сут.

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

Твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода и азота, а также препарат мексидол существенно увеличивали выживаемость мышей в период наблюдения (см. табл. 19).

Выживаемость мышей повышалась с увеличением дозы препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в инъекции, а также при увеличении содержания минеральных веществ. Установлено также, что выживаемость повышалась с увеличением в твердой лекарственной форме количества изотопов углерода ^{13}C и азота ^{15}N .

Из табл. 19 видно, что выживаемость мышей при использовании большинства твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и изотопов углерода и азота выше, чем выживаемость мышей при использовании только мексидола.

Твердые лекарственные формы 1, 7, 9, 15, 17, 23, 25, 31, 33, 39, 41, 47, 49, 55, 57 и 63 по своему действию не превосходили действие мексидола. А твердые лекарственные формы 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56 и 64 уступали по эффективности мексидолу. Снижение эффективности препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат объясняется чрезмерным увеличением содержания минеральных веществ в твердой лекарственной форме.

Таким образом, описано применение и подтверждены технические результаты твердой лекарственной формы, выполненной в виде порошка, расположенного в капсуле, содержащей 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, и которая дополнительно содержит минеральные вещества, и содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в твердой лекарственной форме от 1.0 до 990.0 г/кг (граммов 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы),

содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг (миллиграммов минерального вещества в килограмме твердой лекарственной формы): калий - 0.02-930; марганец - 0.006-38.0; магний - 0.06-1050.0; цинк - 0.065-72.8,

и твердая лекарственная форма содержит изотопы углерода ^{13}C , и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0.005 до 0.75 (от 0.5 до 75%),

и при этом твердая лекарственная форма обладает нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью.

Вышеописанную твердую лекарственную форму назовем твердой лекарственной формой №1.

Также, описано применение и подтверждены технические результаты твердой лекарственной формы, выполненной в виде порошка, расположенного в капсуле, содержащей 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, и которая дополнительно содержит минеральные вещества, и содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в твердой лекарственной форме от 1.0 до 990.0 г/кг (граммов 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы),

содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг (миллиграммов минерального вещества в килограмме твердой лекарственной формы): калий - 0.02-930; марганец - 0.006- 38.0; магний - 0.065-1050.0; цинк - 0.065-72.8,

и твердая лекарственная форма содержит изотопы углерода ^{13}C , и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0.005 до 0.75 (от 0.5 до 75%),

кроме того, твердая лекарственная форма содержит изотопы азота ^{15}N , и отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет величину от 0.0001 до 0.01375 (от 0.01 до 13.9%),

и при этом твердая лекарственная форма обладает нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью.

Вышеописанную твердую лекарственную форму назовем твердой лекарственной формой №2.

Проведены также исследования твердой лекарственной формы №1 с расширенным содержанием

минеральных веществ.

Установлено, что дополнительно к вышеуказанным минеральным веществам в твердой лекарственной форме №1 может быть добавлен или могут быть добавлены любые из нижеприведенных минеральных веществ (за исключением содержащихся в твердой лекарственной форме №1), мг/кг: калий - 0.02-930; магний - 0.065-1050; железо - 0.027-24.5; цинк - 0.065-72.8; кальций - 0.001-30.0; натрий - 19-1750.0; хром - 0.0012-1.58; марганец - 0.006-38.0; медь - 0.0003-2.3; кобальт - 0.0003-0.75; молибден - 0.0013-1.59.

Проведены также исследования твердой лекарственной формы №2 с расширенным содержанием минеральных веществ.

Установлено, что дополнительно к вышеуказанным минеральным веществам в твердой лекарственной форме №1 может быть добавлен или могут быть добавлены любые из нижеприведенных минеральных веществ (за исключением содержащихся в твердой лекарственной форме №2), мг/кг: калий - 0.02-930; магний - 0.065-1050; железо - 0.027-24.5; цинк - 0.065-72.8; кальций - 0.001-30.0; натрий - 19-1750.0; хром - 0.0012-1.58; марганец - 0.006-38.0; медь - 0.0003-2.3; кобальт - 0.0003-0.75; молибден - 0.0013-1.59.

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

Установлено, что повышение стабильности заявленных твердых лекарственных форм 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 твердых лекарственных форм, обогащенных изотопами углерода ^{13}C , установлено, что они обладают повышенной стабильностью, они не токсичны и, кроме того, обладают повышенной нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью по сравнению с твердой лекарственной формой, в которой отсутствуют изотопы углерода ^{13}C .

Способы производства стабильного высокообогащенного нерадиоактивного изотопа углерода ^{13}C широко применяются в российской и мировой промышленности. Хорошо отработаны способы получения изотопа углерода ^{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. Ломоносова М.В. отработывают современные нанотехнологии получения и включения атомов стабильных изотопов углерода ^{13}C в молекулы различной структуры. В академии получают молекулы изотопномеченных соединений с различными уровнями изотопного обогащения - от долей процентов до ста процентов 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 углеводородных реагентов для получения препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, обогащенного изотопом углерода ^{13}C . Реактор расположен в установке, которая содержит насос 6НК-6×1, 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. 11.

Кавитационный реактор 1 (см. фиг. 11) выполнен в виде плоского сопла Лавалья с телами кавитации 2-9 в канале 10.

На фиг. 12 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. 11 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. Углеводородный 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 углеводородный 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 тысячи градусов Цельсия. 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 ^{13}C и ^{12}C разделяются.

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

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

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

Таким образом, были получены растворы (реагенты), а из растворов были получены твердые лекарственные формы, содержащие препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат с содержанием изотопа углерода ^{13}C от 0.5 до 75% от всего углерода в твердой лекарственной форме.

Также проведены работы по обогащению растворов изотопами ^{15}N .

Замещение изотопов азота ^{14}N на изотопы азота ^{15}N осуществляли в вышеописанном кавитационном реакторе. При работе реактора реагент движется по каналу кавитатора в направлении 18. При обтекании тел кавитации поток разделяется на несколько потоков. За телами кавитации возникают области кавитации. При входе в область кавитации реагент "закипает", возникают кавитационные пузырьки, при выходе из области кавитации кавитационные пузырьки схлопываются. В экспериментах через каналы 24 и 25 в поток подавали азот таким образом, чтобы газ попал в зоны кавитации.

Парогазовая смесь, полученная в реакторе, совместно с реагентом поступает в емкость 28. Далее парогазовая смесь по трубопроводу 33 поступает в сепаратор с пористой перегородкой, где парогазовые смеси с ^{14}N и ^{15}N разделяются.

На момент разработки заявки на изобретение было достигнуто обогащение реагента изотопом азота до 13.9%.

Таким образом, были получены твердые лекарственные формы, содержащие препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат с содержанием изотопов азота ^{15}N от 0.01 до 13.9% от всего азота в твердой лекарственной форме.

При разработке заявки были проведены исследования по существенному повышению концентрации минеральных веществ в твердых лекарственных формах. В табл. 1-8 твердые лекарственные формы с повышенным содержанием минеральных веществ имеют порядковые номера 7, 8, 15, 16, 23, 24, 31, 32, 39, 40, 47, 48, 55, 56, 63 и 64.

В исследованиях установлено, что твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат и минеральных веществ повышенной концентрации обладают пониженной (даже по отношению к препарату мексидол) нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью.

Это необходимо учитывать при создании твердых лекарственных форм.

Таким образом, при реализации заявленных твердых лекарственных форм обеспечивается:

увеличение скорости наступления лечебного эффекта (уменьшение времени наступления лечебного эффекта) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации 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 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 твердой лекарственной формы с препаратом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в течение срока годности.

Таблица 1. Твердая лекарственная форма 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 лекарственной форме.

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 1 граммом препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы							
	1 ^{*)}	2	3	4	5	6	7	8
Калий, мг/кг	0.01	0.02	100.0	378.6	930.0	1330.0	2500.0	4000.0
Марганец, мг/кг	0.005	0.006	0.1	3.8	38.0	138.0	250.0	750.0
Магний, мг/кг	0.03	0.065	100.0	431.36	1050.0	1950.0	2700.0	4000.0
Цинк, мг/кг	0.05	0.065	0.1	1.43	72.8	172.0	250.0	750.0

*) нумерация твердых лекарственных форм сквозная.

Таблица 2. Твердая лекарственная форма 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 лекарственной форме и содержанием изотопов азота ^{15}N , равным 0.01% от всего азота, в лекарственной форме.

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 1 граммом препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы							
	9	10	11	12	13	14	15	16
Калий, мг/кг	0.01	0.02	100.0	378.6	930.0	1330.0	2500.0	4000.0
Марганец, мг/кг	0.005	0.006	0.1	3.8	38.0	138.0	250.0	750.0
Магний, мг/кг	0.03	0.065	100.0	431.36	1050.0	1950.0	2700.0	4000.0
Цинк, мг/кг	0.05	0.065	0.1	1.43	72.8	172.0	250.0	750.0

Таблица 3. Твердая лекарственная форма на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C , равным 25% от всего углерода, в лекарственной форме.

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 120 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы							
	17	18	19	20	21	22	23	24
Калий, мг/кг	0.01	0.02	100.0	378.6	930.0	1330.0	2500.0	4000.0
Марганец, мг/кг	0.005	0.006	0.1	3.8	38.0	138.0	250.0	750.0
Магний, мг/кг	0.03	0.065	100.0	431.36	1050.0	1950.0	2700.0	4000.0
Цинк, мг/кг	0.05	0.065	0.1	1.43	72.8	172.0	250.0	750.0

Таблица 4. Твердая лекарственная форма на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C , равным 25% от всего углерода, в лекарственной форме и содержанием изотопов азота ^{15}N , равным 1% от всего азота, в лекарственной форме.

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 120 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы							
	25	26	27	28	29	30	31	32
Калий, мг/кг	0.01	0.02	100.0	378.6	930.0	1330.0	2500.0	4000.0
Марганец, мг/кг	0.005	0.006	0.1	3.8	38.0	138.0	250.0	750.0
Магний, мг/кг	0.03	0.065	100.0	431.36	1050.0	1950.0	2700.0	4000.0
Цинк, мг/кг	0.05	0.065	0.1	1.43	72.8	172.0	250.0	750.0

Таблица 5. Твердая лекарственная форма на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C , равным 35% от всего углерода, в лекарственной форме.

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 483 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы							
	33	34	35	36	37	38	39	40
Калий, мг/кг	0.01	0.02	100.0	378.6	930.0	1330.0	2500.0	4000.0
Марганец, мг/кг	0.005	0.006	0.1	3.8	38.0	138.0	250.0	750.0
Магний, мг/кг	0.03	0.065	100.0	431.36	1050.0	1950.0	2700.0	4000.0
Цинк, мг/кг	0.05	0.065	0.1	1.43	72.8	172.0	250.0	750.0

Таблица 6. Твердая лекарственная форма на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ и с содержанием изотопов углерода ^{13}C , равным 35% от всего углерода, в лекарственной форме и содержанием изотопов азота ^{15}N , равным 2.3% от всего азота, в лекарственной форме.

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 483 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы							
	41	42	43	44	45	46	47	48
Калий, мг/кг	0.01	0.02	100.0	378.6	930.0	1330.0	2500.0	4000.0
Марганец, мг/кг	0.005	0.006	0.1	3.8	38.0	138.0	250.0	750.0
Магний, мг/кг	0.03	0.065	100.0	431.36	1050.0	1950.0	2700.0	4000.0
Цинк, мг/кг	0.05	0.065	0.1	1.43	72.8	172.0	250.0	750.0

Таблица 7. Твердая лекарственная форма 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 лекарственной форме.

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 990 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы							
	49	50	51	52	53	54	55	56
Калий, мг/кг	0.01	0.02	100.0	378.6	930.0	1330.0	2500.0	4000.0
Марганец, мг/кг	0.005	0.006	0.1	3.8	38.0	138.0	250.0	750.0
Магний, мг/кг	0.03	0.065	100.0	431.36	1050.0	1950.0	2700.0	4000.0
Цинк, мг/кг	0.05	0.065	0.1	1.43	72.8	172.0	250.0	750.0

Таблица 8. Твердая лекарственная форма 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 лекарственной форме и содержанием изотопов азота ^{15}N , равным 13.9% от всего азота, в лекарственной форме.

Минеральные вещества	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 990 граммами препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат в килограмме твердой лекарственной формы							
	57	58	59	60	61	62	63	64
Калий, мг/кг	0.01	0.02	100.0	378.6	930.0	1330.0	2500.0	4000.0
Марганец, мг/кг	0.005	0.006	0.1	3.8	38.0	138.0	250.0	750.0
Магний, мг/кг	0.03	0.065	100.0	431.36	1050.0	1950.0	2700.0	4000.0
Цинк, мг/кг	0.05	0.065	0.1	1.43	72.8	172.0	250.0	750.0

Таблица 9. Результаты сравнения антиоксидантной активности измельченной до порошка таблетки мексидола с антиоксидантной активностью твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, содержащих изотопы углерода ^{13}C и изотопы азота ^{15}N (порядковые номера твердых лекарственных форм 33-48).

Порядковый номер твердой лекарственной формы	Антиоксидантная активность твердой лекарственной формы, Усл.ед.	Антиоксидантная активность мексидола, Усл.ед.
33	3.75	3.75
34	3.93	
35	3.95	
36	4.27	
37	4.29	
38	4.29	
39	3.75	
40	3.70	
41	3.75	
42	3.95	
43	4.10	
44	4.28	
45	4.31	
46	4.31	
47	3.75	
48	3.65	
17	3.23	
18	3.53	
19	3.67	
20	3.75	
21	3.85	
22	3.85	
23	3.22	
24	3.10	
25	3.23	
26	3.55	
27	3.69	
28	3.78	
29	3.87	
30	3.87	
31	3.25	
32	3.13	

Таблица 10. Результаты проверки противогипоксической активности измельченной до порошка таблетки мексидола, доза $^{*})$ 125 мг в 2 мл инъекционного раствора.

Время от момента введения препарата до помещения мышей в гермокамеру и прекращения доступа воздуха (Тв), мин	Продолжительность жизни, мин
30	33.9 $^{**})$
60	38.1
90	38.7

$^{*})$ доза препарата на одну мышь.

$^{**})$ среднее время по испытуемым мышам в опыте.

Таблица 11. Результаты проверки противогипоксической активности измельченной до порошка таблетки мексидола с противогипоксической активностью твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, содержащих изотопы углерода ^{13}C . Средняя продолжительность жизни, мин.

Время Тв, мин	Порядковый номер твердой лекарственной формы с препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат							
	33	34	35	36	37	38	39	40
30	33.9	36.1	36.9	37.0	37.3	37.4	33.9	33.3
60	38.2	38.3	39.2	39.9	39.9	39.9	38.2	37.7
90	38.8	38.9	39.6	39.9	39.9	39.9	38.7	38.1

Таблица 12. Результаты проверки противогипоксической активности измельченной до порошка таблетки мексидола с противогипоксической активностью твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, содержащих изотопы углерода ^{13}C и изотопы азота ^{15}N . Средняя продолжительность жизни, мин.

Время Тв, мин	Порядковый номер твердой лекарственной формы с препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат							
	41	42	43	44	45	46	47	48
30	33.9	36.1	36.9	37.1	37.3	37.4	33.9	33.3
60	38.2	38.5	39.3	39.9	39.9	39.9	38.2	37.7
90	38.8	38.9	39.7	39.9	39.9	39.9	38.7	38.1

Таблица 13. Результаты проверки противогипоксической активности измельченной до порошка таблетки мексидола с противогипоксической активностью твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, содержащих изотопы углерода ^{13}C . Средняя продолжительность жизни, мин.

Время Тв, мин	Порядковый номер твердой лекарственной формы с препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат							
	49	50	51	52	53	54	55	56
30	33.9	36.7	36.9	37.3	37.4	37.4	33.9	33.3
60	38.2	38.5	39.5	39.9	39.9	39.9	38.2	37.7
90	38.8	38.9	39.7	39.9	39.9	39.9	38.7	38.1

Таблица 14. Результаты проверки противогипоксической активности измельченной до порошка таблетки мексидола с противогипоксической активностью твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, содержащих изотопы углерода ^{13}C и изотопы азота ^{15}N . Средняя продолжительность жизни, мин.

Время Тв, мин	Порядковый номер твердой лекарственной формы с препарата 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат							
	57	58	59	60	61	62	63	64
30	33.9	36.7	36.9	37.3	37.4	37.4	33.9	33.3
60	38.2	38.6	39.6	39.9	39.9	39.9	38.2	37.5
90	38.8	38.9	39.8	39.9	39.9	39.9	38.7	38.0

Таблица 15. Результаты проверки нейропротекторного действия (на модели ишемического инсульта) твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C , изотопов азота ^{15}N и нейропротекторного действия препарата мексидол. Измерения в баллах, $M \pm m$, где $m=0.1$.

Препарат, порядковые номера твердых лекарственных форм, доза 31 мг 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, 31 мг	5.0	5.1	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.1	5.0	5.0
Твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N										
17	5.0	5.1	5.2	5.3	5.3	5.3	5.2	5.1	5.0	5.0
18	4.6	4.6	4.7	4.7	4.7	4.6	4.5	4.4	4.4	4.3
19	4.5	4.5	4.6	4.6	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
20	4.4	4.4	4.5	4.5	4.5	4.5	4.4	4.4	4.4	4.4
21	4.3	4.3	4.4	4.5	4.5	4.5	4.4	4.3	4.3	4.3
22	4.3	4.3	4.3	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.3
23	5.0	5.1	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.1	5.0	5.0
24	5.0	5.1	5.4	5.5	5.5	5.3	5.2	5.1	5.0	5.0
25	5.0	5.0	5.1	5.2	5.3	5.2	5.2	5.1	5.0	5.0
26	4.5	4.5	4.6	4.6	4.6	4.6	4.5	4.4	4.3	4.3
27	4.5	4.5	4.6	4.6	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
28	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
29	4.3	4.3	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.3	4.3	4.3
30	4.3	4.3	4.3	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.3
31	5.0	5.1	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.1	5.0	5.0
32	5.0	5.1	5.4	5.4	5.4	5.3	5.2	5.1	5.0	5.0

Таблица 16. Результаты проверки нейропротекторного действия (на модели геморрагического инсульта) твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C , изотопов азота ^{15}N и нейропротекторного действия препарата мексидол. Количество крыс, не удержавшихся на вращающемся стержне в течение 2 мин (количество выживших крыс).

Препарат, порядковый номер твердой лекарственной формы, доза 31 мг в сутки на крысу	Время после операции, сутки				
	1 сут.	2 сут.	3 сут.	10 сут.	14 сут.
Мексидол					
Мексидол, 31 мг	4* (9**)	4 (9)	3 (8)	1 (7)	0 (6)
Твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N					
17	4 (9)	4 (9)	3 (8)	1 (7)	0 (6)
18	4 (10)	3 (9)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
19	4 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
20	4 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
21	4 (10)	2 (10)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
22	3 (10)	2 (10)	1 (9)	0 (9)	0 (9)
23	4 (9)	4 (9)	3 (8)	1 (7)	0 (6)
24	5 (9)	4 (9)	4 (8)	2 (7)	0 (6)
25	5 (9)	4 (9)	3 (8)	1 (7)	0 (6)
26	5 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (9)	0 (8)
27	4 (10)	3 (10)	2 (9)	1 (9)	0 (8)
28	4 (10)	3 (10)	2 (9)	0 (8)	0 (8)
29	4 (10)	2 (10)	2 (9)	1 (8)	0 (8)
30	3 (10)	2 (10)	1 (9)	0 (9)	0 (9)
31	4 (9)	4 (9)	3 (8)	1 (7)	0 (6)
32	5 (9)	4 (9)	4 (8)	2 (7)	0 (6)

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

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

Таблица 17. Результаты проверки влияния твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C , изотопов азота ^{15}N , 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 твердых лекарственных форм, доза 31 мг на мышь	Препарат вводили однократно внутривбрюшинно за 15, 30, 60, 90 и 120 минут до обучения мышей				
	15	30	60	90	120
Мексидол					
Мексидол, 31 мг	22* (21**)	20 (20**)	17 (15**)	15 (14**)	14 (13**)
Твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N					
17	22	20	17	15	14
18	22	20	15	14	14
19	22	20	16	15	14
20	21	19	15	12	12
21	21	18	15	12	12
22	20	17	12	11	11
23	22	20	17	15	14
24	23	22	19	17	16
25	22	20	17	15	14
26	22	20	15	14	14
27	22	19	16	14	14
28	21	18	13	11	11
29	20	17	13	11	11
30	20	17	12	11	11
31	22	20	17	15	14
32	23	23	19	17	16

*) Количество мышей в каждом опыте - 15.

***) Мексидол, доза 62.5 мг (половина таблетки, измельченной в порошок) на мышь.

Таблица 18. Результаты проверки влияния твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C , изотопов азота ^{15}N , 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 твердых лекарственных форм, доза 31 мг на мышь	Препарат вводили однократно внутривбрюшинно за 15, 30, 60, 90 и 120 минут до обучения мышей				
	15	30	60	90	120
Мексидол					
Мексидол, 31 мг	22 (21**)	19 (18)	15 (14)	13 (12)	13 (12)
Твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N					
17	22	19	15	13	13
18	22	19	13	13	13
19	22	20	12	12	12
20	21	19	12	11	11
21	20	18	12	11	11
22	20	17	12	11	11
23	22	19	15	13	13
24	23	20	17	15	15
25	22	19	15	13	13
26	22	19	13	13	13
27	22	20	12	12	12
28	21	19	12	11	11
29	20	17	11	11	11
30	20	17	11	11	11
31	22	19	15	13	13
32	23	20	17	15	15

*) Количество мышей в каждом опыте - 15.

***) Мексидол, доза 62.5 мг (половина таблетки, измельченной в порошок) на мышь.

Таблица 19. Результаты проверки влияния твердых лекарственных форм на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N , а также мексидола на выживаемость мышей на 7-е сут. после двусторонней перевязки общих сонных артерий. Количество мышей в каждом опыте - 30.

Препарат, порядковый номер твердых лекарственных форм. Концентрация препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат составляла г/л	Число выживших мышей на 7-е сутки после двусторонней перевязки общих сонных артерий, % (значения округлены до целого числа)
Таблетка мексидол, измельченная в порошок	
Концентрация препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат:	
1 г/кг	87
120 г/кг	91
483 г/кг	95
990 г/кг	97
Твердые лекарственные формы на базе препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, минеральных веществ, изотопов углерода ^{13}C и изотопов азота ^{15}N	
1	87

020058

2	89
3	90
4	91
5	93
6	93
7	87
8	85
9	87
10	89
11	91
12	91
13	94
14	94
15	87
16	85
17	91
18	92
19	93
20	93
21	94
22	94
23	91
24	89
25	91
26	92
27	93
28	94
29	94
30	94
31	92
32	88

33	95
34	95
35	96
36	96
37	96
38	96
39	95
40	93
41	95
42	95
43	96
44	97
45	97
46	97
47	95
48	93
49	97
50	97
51	98
52	98
53	98
54	98
55	97
56	95
57	97
57	97
59	98
60	98
61	98
62	98
63	97
64	95

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 железоиницированной хемиллюминесценции // 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, - 240 с.
7. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Оценка антиокислительной и антирадикальной активностей веществ и биологических объектов с помощью железоиницированной хемиллюминесценции // Биофизика. - 1992. - Т.37, вып.6. - С.1041-1047.
8. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Анисимов В.Н. Влияние эпиталамина на свободнорадикальные процессы у человека и животных. Успехи геронтологии, 1999 г., выпуск 3.
9. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. Под редакцией Лукьяновой Л.Д. - М., 1990.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под редакцией Хабриева Р.У. - М.: Минздрав РФ, 2005.
11. McGraw C.P., Pashayan A.G., Wendel O.T. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzaminetreatment //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/cdocumentsandsettingsolegmosinmoidokumentynanotehnologijaiwkljuchenieatomowdejterija2hrtf.shtml
15. Ганиев Р.Ф., Кормилицын В.И., Украинский Л.И. Волновая технология приготовления альтернативных видов топлив и эффективность их сжигания. - М.: Научно-издательский центр "Регулярная и хаотическая динамика", 2008. - 116 с.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая лекарственная форма в виде порошка, расположенного в капсуле, содержащая 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, отличающаяся тем, что дополнительно содержит минеральные вещества и изотопы углерода ^{13}C в следующем соотношении компонентов:

содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в твердой лекарственной форме от 1.0 до 990.0 г/кг,

содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг:

калий - 0.02-930;

марганец - 0.006-38.0;

магний - 0.065-1050;

цинк - 0.065-72.8,

отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет от 0.005 до 0.75,

и при этом твердая лекарственная форма обладает нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью.

2. Твердая лекарственная форма в виде порошка, расположенного в капсуле, содержащая 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, отличающаяся тем, что дополнительно содержит минеральные вещества и изотопы углерода ^{13}C и азота ^{15}N в следующем соотношении компонентов:

содержание 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в твердой лекарственной форме от 1.0 до 990.0 г/кг,

содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме, мг/кг:

калий - 0.02-930;

марганец - 0.006-38.0;

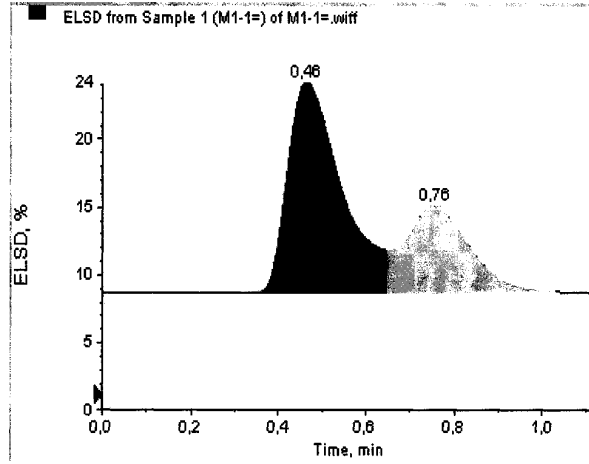
магний - 0.065-1050;

цинк - 0.065-72.8,

отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет от 0.005 до 0.75,

отношение количества изотопов азота ^{15}N к общему количеству азота в твердой лекарственной форме составляет от 0.0001 до 0.1375,

и при этом твердая лекарственная форма обладает нейропротекторной, антиамнестической, антиоксидантной, противогипоксической, противоишемической активностью.

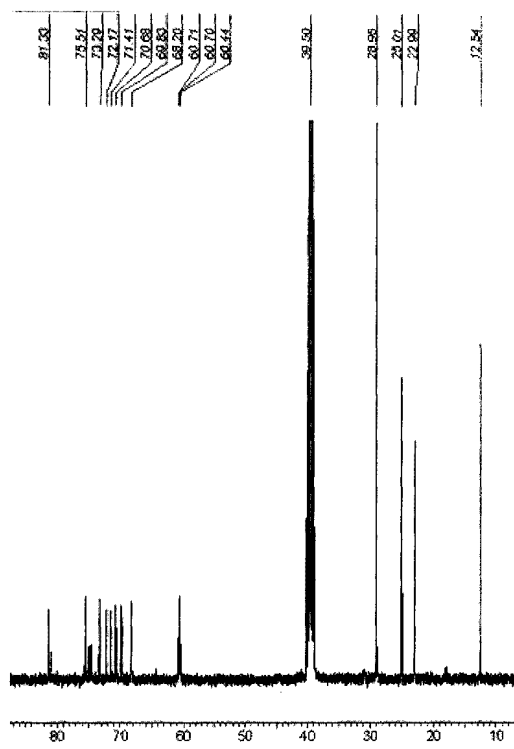


Фиг. 1

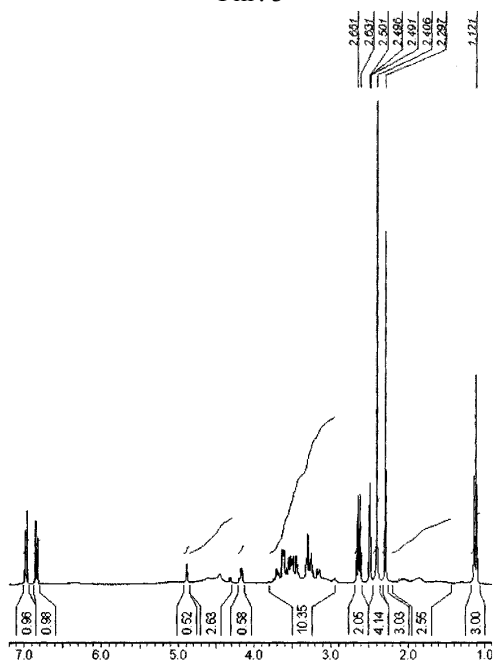


Фиг. 2

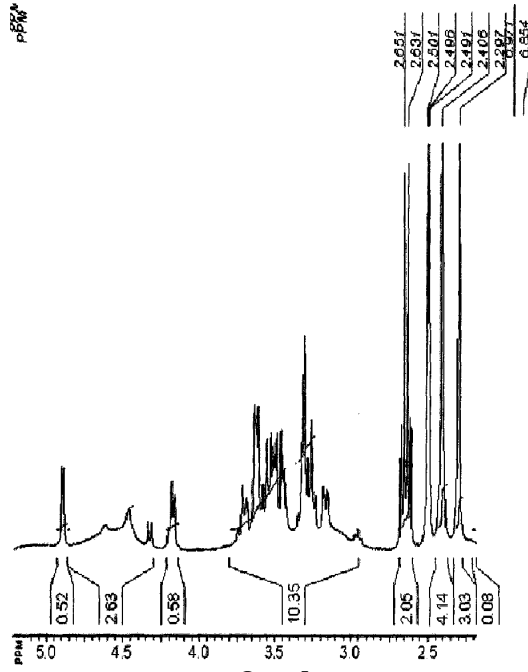
020058



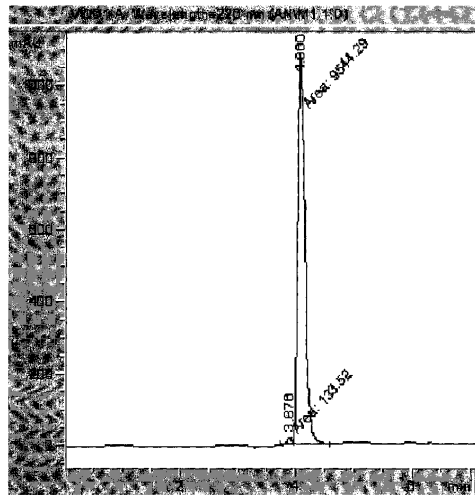
Фиг. 3



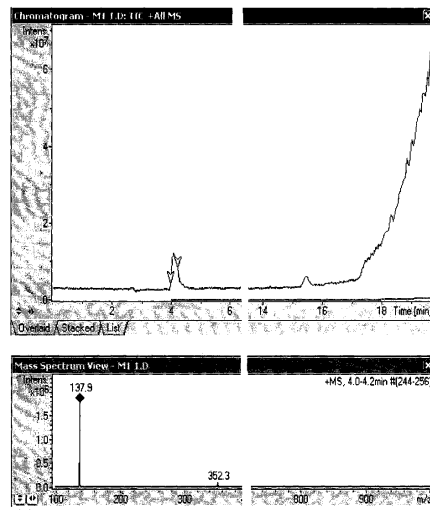
Фиг. 4



Фиг. 5

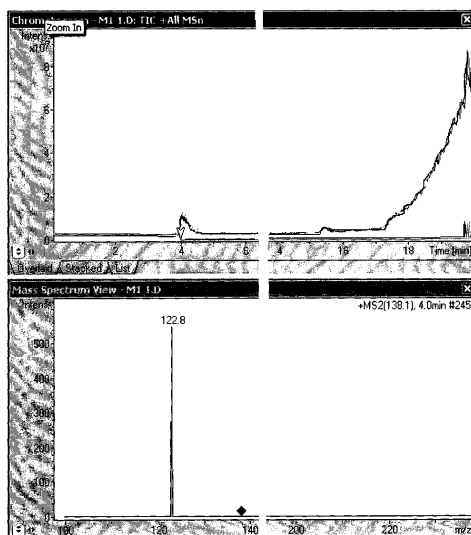


Фиг. 6

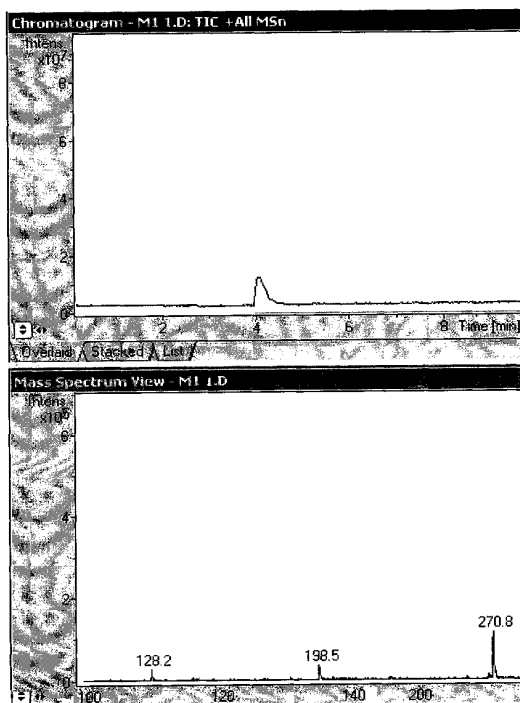


Фиг. 7

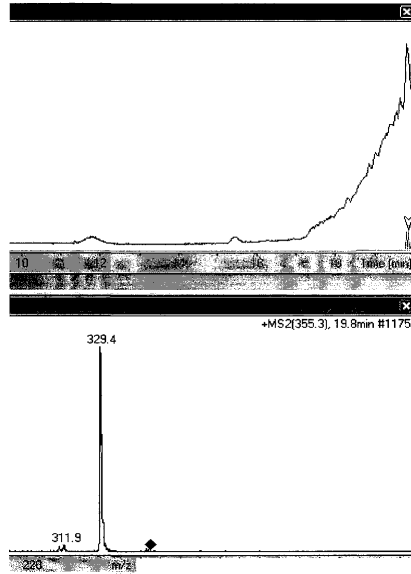
020058



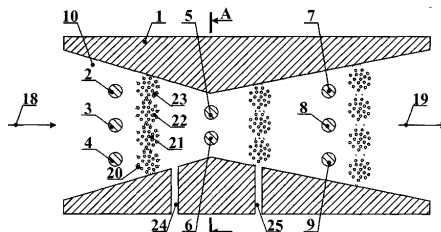
Фиг. 8



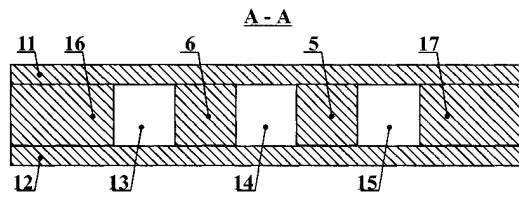
Фиг. 9



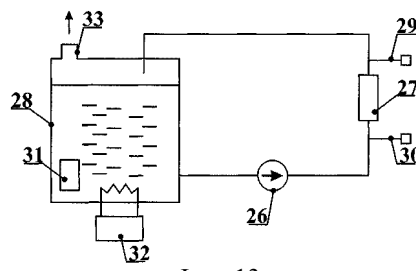
Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13