(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 020800 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента: **2015.01.30**

(21) Номер заявки: **201201383**

(22) Дата подачи: **2012.11.09**

(51) Int. Cl. ***A61K 31/14*** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫМ, НООТРОПНЫМ, АНТИАМНЕСТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ, И СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(43) **2014.05.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗАМЕРТОН ХОЛДИНГС ЛИМИТЕД (CY)

(72) Изобретатель:
Овчинников Михаил Владимирович, Черторижский Евгений Александрович, Белый Петр Александрович (RU)

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

(56) RU-A-2012115791
RU-A-2009118345
Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ethylmethylhydroxypyridine succinate): инструкция, применение и формула, 2002, [он-лайн], [найдено 04.02.2013]. Найдено в Интернет: URL:http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3049.htm
Мельдоний (Meldonium): инструкция, применение и формула, 2007, [он-лайн], [найдено 04.02.2013]. Найдено в Интернет: URL:http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2520.htm

(57) Изобретение относится к медицине и касается фармацевтической композиции на основе этилметилгидроксипиридина сукцината и триметилгидразиния пропионата, обладающей нейропротекторным, ноотропным и антиамнестическим действием, и способу профилактики и/или лечения состояний, связанных с нарушением мозгового кровообращения, в том числе при инсульте и его последствиях, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, расстройствах памяти, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей этилметилгидроксипиридина сукцинат и триметилгидразиния пропионат в терапевтически эффективном количестве. Композиция обладает выраженным синергетическим эффектом, который проявляется в значительном повышении эффективности воздействия при совместном применении в составе композиции этилметилгидроксипиридина сукцината и триметилгидразиния пропионата при ишемических поражениях головного мозга и обеспечивает снижение летальных исходов, уменьшение неврологического дефицита и восстановление памяти.

020800 B1

B1 020800

Изобретение относится к медицине и касается фармацевтической композиции на основе этилметилгидроксипиридина сукцината (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат) и триметилгидразиния пропионата или мельдония [3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионата дигидрат], обладающей нейропротекторным, ноотропным и антиамнестическим действием, и способу профилактики и/или лечения состояний, связанных с нарушением мозгового кровообращения, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, в том числе при инсульте и его последствиях, и включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей этилметилгидроксипиридина сукцинат и триметилгидразиния пропионат в терапевтически эффективном количестве.

Уровень техники

Метаболическая терапия стала важнейшей составляющей лечения многих заболеваний. В последнее время все более пристальное внимание уделяется процессам свободно-радикального окисления в норме и при патологии. Наиболее широко освещается их участие в развитии таких заболеваний, как атеросклеротическое поражение сосудов сердца и мозга, гипертоническая болезнь, нейродегенеративные заболевания и др. Одно из наиболее перспективных направлений в поддержании адекватной деятельности эндогенной антиоксидантной системы - поиск рациональной антиоксидантной терапии. Особое место среди синтетических антиоксидантов занимает лекарственный препарат на основе этилметилгидроксипиридина сукцината, известный под торговыми наименованиями Мексидол®, Медомекси® и т.п.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат относится к гетероароматическим антиоксидантам - аналогам соединений группы витамина B6 и имеет широкий спектр фармакологической активности. Наиболее важными являются антиоксидантные и мембранотропные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината, его способность восстанавливать нейромедиаторный баланс [Государственный реестр лекарственных средств (по состоянию на 10 октября 2011 г.)]. Действие этилметилгидроксипиридина сукцината направлено, прежде всего, на процессы свободно-радикального окисления. С одной стороны, он ингибирует процессы перекисного окисления липидов мембран, а с другой - повышает активность антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование активных форм кислорода, в частности, супероксиддисмутазы, улучшает синаптическую передачу, энергетический обмен клетки, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, модулирует рецепторные комплексы мембран мозга, в частности, бензодиазепинового, ГАМК-ергического и ацетилхолинового рецепторов, усиливая их способность к связыванию.

Таким образом, благодаря своему механизму действия этилметилгидроксипиридина сукцинат оказывает влияние на основные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободно-радикального окисления. Являясь ингибитором свободнорадикальных процессов и мембранопротектором, препарат повышает резистентность организма к кислородозависимым патологическим состояниям, таком как шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в настоящее время широко применяют в различных областях медицины, в частности, в неврологии при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения и связанных с ней заболеваниях, в том числе при инсульте и его последствиях [Государственный реестр лекарственных средств (по состоянию на 10 октября 2011 г.); Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., Медицина, 2001; Федин А.И., Румянцева С.А., Миронова О.П., Евсеев В.П. Применение антиоксиданта мексидола у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации. М., 2002, стр. 16]. Антигипоксическое и противоишемическое действие этилметилгидроксипиридина сукцината основано на активации энергосинтезирующей функции митохондрий.

Ноотропные свойства этилметилгидроксипиридина сукцината выражаются в способности улучшать обучение и память, способствовать сохранению памятного следа и противодействовать процессу угасания привитых навыков и рефлексов. Этилметилгидроксипиридина сукцинат оказывал антиамнестическое действие на моделях амнезии, вызванной билатеральной перевязкой общих сонных артерий, максимальным электрошоком, скополамином и острой нормобарической гипоксической гипоксией с гиперкапнией [патент RU 2394816; Соловьев Н.А., Яснецов В.В. Экспериментально-клиническое исследование действия мексидола при некоторой патологии. Выяснение возможной локализации и механизма действия. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1]. На основе электрофизиологического исследования механизма действия этилметилгидроксипиридина сукцината предположили, что препарат оказывает прямое влияние (преимущественно угнетающее) на большинство нейронов разных структур головного мозга, в том числе неокортекса, гиппокампа и заднего вентрального ядра таламуса. В основе этого влияния, как было показано, лежит способность этилметилгидроксипиридина сукцината взаимодействовать с рецепторами N-метил-D-аспартата, что приводит, в частности, к угнетению как нейронной активности, так и синаптической передачи в системе коллатерали Шаффера - пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа. Способность этилметилгидроксипиридина сукцината в высоких концентрациях, в отличие от пирацетама, угнетать парные популяционные орто- и антидромные ответы в поле CA1 установлена в экспериментах на срезах гиппокампа крыс, при этом ортодромные ответы подавляются в значительно большей степени, чем антидромные [Яснецов В.В., Крылова И.Н. И др. Влияние ноотропов на электрическую активность в поле CA1 гиппокампа крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000, No 9, стр. 252-254]. Полагают, что взаимодействие этилметилгидроксипиридин-

на сукцината с рецепторами N-метил-D-аспартата также может лежать в основе центрального благоприятного действия этилметилгидроксипиридина сукцината, в том числе на высшие интегративные функции мозга, и в защите последних от разных экстремальных (в том числе амнезирующих) воздействий. [Соловьев Н.А., Яснецов В.В. Экспериментально-клиническое исследование действия мексидола при некоторой патологии. Выяснение возможной локализации и механизма действия. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1].

Одним из препаратов, улучшающих метаболизм и применяемых в метаболической терапии, является мельдоний или триметилгидразиния пропионат, известный под торговым наименованием Милдронат® и т.п., структурный аналог γ-бутиробетаина, предшественника карнитина. Препарат, подавляя активность γ-бутиробетаингидроксилазы, снижает биосинтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембраны клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот - производных ацилкарнитина А, таким образом предупреждая их неблагоприятное действие. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами.

Триметилгидразиния пропионат применяют в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (инсульты и цереброваскулярная недостаточность) [Государственный реестр лекарственных средств /по состоянию на 10 октября 2011 г./; Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., Медицина, 2001; Приходько В.Ю. и др. Метаболическая терапия в клинической практике - выбор оптимального препарата. МЛ, 2011, No 1 (77), стр. 80-85]. В условиях ишемии триметилгидразиния пропионат восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В случае острого ишемического повреждения миокарда замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения триметилгидразиния пропионат улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка.

Однако в клинической практике триметилгидразиния пропионат и этилметилгидроксипиридина сукцинат не всегда эффективны. Например, при хронических формах цереброваскулярных заболеваний этилметилгидроксипиридина сукцинат оказывал положительный клинический эффект лишь у 63% больных, преимущественнко с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза [Суслина З.А., Смирнова И.Н., Танашян М.М. и др. Клиническая эффективность мексидола и влияние его на реологические свойства крови и гемоперфузию головного мозга при хронических формах цереброваскулярных заболеваний. М., 2002, стр. 19], при этом наименее выраженной была динамика мнестических расстройств. Для этилметилгидроксипиридина сукцината известно наличие дозозависимого эффекта, что приводит к необходимости назначать препарат в более высоких дозах. Так, курсовое применение этилметилгидроксипиридина сукцината у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертонии и атеросклероза в дозе 300-400 мг/сутки парентерально оказывало выраженное положительное влияние, однако меньшая доза 200 мг/сутки оказалась недостаточной вследствие дозозависимого эффекта препарата [патент RU 2385722]. Триметилгидразиния пропионат оказался недостаточно эффективен при лечении больных с лакунарным инсультом в острой стадии заболевания [Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ким Е.К. Антиоксидантное действие милдроната и L-карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Экспер. и клин. Фармакол., 2003, 66, № 3, стр. 32-35].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат обладает способностью оказывать потенцирующее действие на эффекты других нейропсихотропных препаратов. Под влиянием этилметилгидроксипиридина сукцината усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных, противосудорожных и анальгезирующих препаратов, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты [Государственный реестр лекарственных средств (по состоянию на 10 октября 2011 г.)]. Триметилгидразиния пропионат усиливает действие антиангинальных средств, некоторых гипотензивных препаратов, сердечных гликозидов. Однако при совместном применении с триметилгидразиния пропионатом нитроглицерина, нифедипина, альфа-адреноблокаторов и периферических вазодилататоров следует соблюдать осторожность, так как возможно развитие умеренной тахикардии и артериальной гипотензии [Государственный реестр лекарственных средств (по состоянию на 10 октября 2011 г.)].

В процессе расширения арсенала средств, обладающих нейропротективной активностью, получен лекарственнуй препарат, известный под торговым наименованием Семакс® (МНН: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), относящийся к классу регуляторных пептидов, представляющий собой синтезированный пептид с последовательностью из семи аминокислот, оказывающий нейропротективное, ноотропное и антиоксидантное действие, и этилметилгидроксипиридина сукцинат. Композиция при содержании метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина в количестве 0,0001-0,03 г и этилметилгидроксипиридина сукцината в количестве 0,4-5,0 г проявляет синер-

гетический эффект в отношении нейропротективной, антиамнестической, противогипоксической и противоишемической активностей (патент RU 2440132).

Одной из актуальных проблем современной медицины является разработка средств защиты, профилактики и лечения центральной нервной системы за счет активизации различных метаболических процессов мозга. В клинической неврологии проблема своевременной патогенетической терапии ишемического инсульта является важнейшей в связи с его широкой распространенностью, высоким уровнем летальности, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией перенесших инсульт пациентов. Установлено, что степень повреждающего действия ишемии определяется прежде всего глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока. В постинсультном периоде отдалённые последствия ишемии могут проявляться в прогрессировании процессов атерогенеза и диффузного повреждения ткани головного мозга (энцефалопатии).

Актуальной представляется задача создания композиций путём включения в их состав разных средств, участвующих в регуляции энергетического обмена клетки, обладающих антиоксидантыми и мембранопротекторными свойствами, с целью расширения спектра их терапевтического действия и усиления нейропротективной активности.

Раскрытие изобретения

Авторами настоящего изобретения впервые предложена фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активных компонентов триметилгидразиния пропионат (мельдоний) и этилметилгидроксипиридина сукцинат в терапевтически эффективных количествах. Фармацевтическая композиция, предлагаемая в соответствии с настоящим изобретением, оказывает нейропротекторное, ноотропное и антиамнестическое действие и пригодна в лечении и/или профилактике инсульта, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний и состояний, обусловленных нарушением мозгового кровообращения, в частности, таких как дисциркуляторная энцефалопатия, амнестические нарушения различного генеза, постинсультный синдром, посттравматические состояния и т.д. Композиция согласно изобретению может применяться для восстановления или улучшения памяти при широком спектре заболеваний, которые сопровождаются амнестическими расстройствами. Это прежде всего заболевания, характеризующиеся развитием деменции, дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии (инсульт, черепно-мозговая травма, престарелый возраст), дисметаболические нарушения, в том числе хронические интоксикации. Композиция также может применяться при профилактике нарушения памяти или для улучшения памяти у лиц молодого возраста.

Композиция обладает выраженным синергетическим эффектом, который проявляется в значительном повышении эффективности воздействия при совместном применении в составе композиции этилметилгидроксипиридина сукцината и триметилгидразиния пропионата при ишемических поражениях головного мозга, и обеспечивает снижение летальных исходов, уменьшение неврологического дефицита и восстановление памяти. Обнаруженный синергетический эффект совместного использования триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината позволяет сократить количество принимаемого средства при профилактике и/или лечении за счет его высокой активности, что способствует минимизации побочных эффектов, а также усилить терапевтическое действие триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината и, тем самым, обеспечить профилактическую защиту и оптимизировать лечение больных с хроническими или острыми нарушениями мозгового кровообращения, в частности, с цереброваскулярными или ишемическими расстройствами.

Следовательно, одним из аспектов изобретения является фармацевтическая композиция, обладающая нейропротекторным, ноотропным и антиамнестическим действием, отличающаяся тем, что в качестве активных компонентов содержит триметилгидразиния пропионат и этилметилгидроксипиридин сукцинат в терапевтически эффективных количествах.

В предпочтительном воплощении фармацевтическая композиция согласно предложенному изобретению содержит активные компоненты при следующем соотношении, мас.%:

триметилгидразиния пропионат - 10-90;

этилметилгидроксипиридина сукцинат - 5-90.

В наиболее предпочтительном воплощении фармацевтическая композиция согласно предложенному изобретению содержит активные компоненты при следующем соотношении, мас.%:

триметилгидразиния пропионат - 50-80;

этилметилгидроксипиридина сукцинат - 20-50.

Другой аспект изобретения касается способа профилактики и/или лечения цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, связанных с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения, в частности, таких как дисциркуляторная энцефалопатия, амнестические нарушения различного генеза, постинсультный синдром, посттравматические состояния и т.п., включающего введение пациенту фармацевтической композиции согласно изобретению в терапевтически эффективном количестве.

В предпочтительном воплощении способа назначают фармацевтическую композицию согласно предложенному изобретению в эффективном количестве, содержащую активные компоненты при следующем соотношении, мас.%:

триметилгидразиния пропионат - 10-95;

этилметилгидроксипиридина сукцинат - 5-90.

В наиболее предпочтительном воплощении способа назначают фармацевтическую композицию согласно предложенному изобретению в эффективном количестве, содержащую активные компоненты при следующем соотношении, мас,%:

триметилгидразиния пропионат - 50-80;

этилметилгидроксипиридина сукцинат - 20-50.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Влияние триметилгидразиния пропионата (мельдоний) в концентрации 5 мМ на популяционные ответы в поле CA1 гиппокампа крыс.

Перфузия переживающих срезов (n=8) гиппокампа крыс раствором мельдония в концентрации 5 мМ приводит к угнетению ($p<0,05$) ортодромных популяционных ответов на 34±2% (обозначено жирной линией) по сравненю с контролем (обозначено тонкой линией).

Фиг. 2. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината в концентрации 5 мМ на популяционные ответы в поле CA1 гиппокампа крыс.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат в концентрации 5 мМ (n=8) угнетает ортодромные популяционные ответы на 53±4% ($p<0,05$). Контроль обозначен тонкой линией.

Фиг. 3. Влияние композиции, содержащей триметилгидразиния пропионат (в концентрации 5 мМ) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (в концентрации 5 мМ), на популяционные ответы в поле CA1 гиппокампа крыс. Композиция, содержащая триметилгидразиния пропионат [5 мМ] и этилметилгидроксипиридина сукцинат [1 мМ] (n=7), угнетает ортодромные популяционные ответы на 89±5%. Контроль обозначен тонкой линией.

Фиг. 4. Влияние композиции, содержащей триметилгидразиния пропионат (в концентрации 5 мМ) и этилметилгидроксипиридина сукцинаа (в концентрации 7 мМ), на популяционные ответы в поле CA1 гиппокампа крыс. Композиция, содержащая триметилгидразиния пропионат [7 мМ] и этилметилгидроксипиридина сукцинат [5 мМ] (n=7), угнетает ортодромные популяционные ответы на 95±6%. Контроль обозначен тонкой линией

Осуществление изобретения

Настоящее изобретение впервые обеспечивает фармацевтическую композицию, проявляющую нейропротекторное, ноотропное и антиамнестическое действие и содержащую в качестве активных компонентов триметилгидразиния пропионат и этилметилгидроксипиридина сукцинат в терапевтически эффективных количествах. Композиция обладает выраженным синергетическим эффектом, который проявляется в значительном повышении эффективности воздействия при совместном применении в составе композиции этилметилгидроксипиридина сукцината и триметилгидразиния пропионата при ишемических поражениях головного мозга, и обеспечивает снижение летальных исходов, уменьшение неврологического дефицита и восстановление памяти, обеспечивает профилактическую защиту нарушений мозгового кровообращения, инсульта и т.п. Обнаруженный синергетический эффект позволяет сократить количество принимаемого средства и усилить терапевтическое действие этилметилгидроксипиридина сукцината и триметилгидразиния пропионата при острых и хронических нарушениях мозгового кровообрашения, в частности, при ишемиических поражениях головного мозга и цереброваскулярных расстройствах. Уменьшение количества принимаемого средства способствует минимизации побочных эффектов.

В одном из аспектов изобретение направлено на фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активных компонентов триметилгидразиния пропионат и этилметилгидроксипиридина сукцинат в терапевтически эффективных количествах.

В предпочтительном воплощении фармацевтическая композиция согласно предложенному изобретению содержит активные компоненты при следующем соотношении, мас.%:

триметилгидразиния пропионат - 10-90;

этилметилгидроксипиридина сукцинат - 5-90.

В наиболее предпочтительном воплощении фармацевтическая композиция согласно предложенному изобретению содержит активные компоненты при следующем соотношении, мас.%:

триметилгидразиния пропионат - 50-80;

этилметилгидроксипиридина сукцинат - 20-50.

Композиция, в соответствии с настоящим изобретением, может быть выполнена в виде таблеток, капсул с использованием фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и приемов, традиционных для данной области техники (пример 1). Средство также может быть выполнено в виде раствора для инъекций (пример 2). Кроме того, средство может быть выполнено в виде сиропа, назального спрея, назальных капель, подъязычного спрея или аэрозоли. Средство также может быть выполнено в виде капель или раствора для приема внутрь.

Методы получения различных фармацевтических композиций с определенным количеством активного ингредиента известны или будут ясны в свете этого описания для специалистов. В основном соединения этого изобретения вводятся перорально, но может применяться парентеральное введение (напри-

мер, внутривенное, внутримышечное, подкожное или интрамедуллярное), в частности, когда пероральное введение не подходит по экстренности цели применения или когда больной неспособен проглотить лекарство. Может быть также показано местное введение, например, когда больной страдает желудочно-кишечными расстройствами или когда медикаментозное лечение лучше всего применять на поверхности ткани или органа, что определяется лечащим врачом. Соединения данного изобретения в основном вводятся в форме фармацевтической композиции вместе с фармацевтически приемлемым носителем или растворителем. Для перорального введения фармацевтическая композиция может принимать форму растворов, суспензий, таблеток, пилюль, капсул, порошков и т. п. Таблетки, содержащие различные наполнители, например, цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция или любые другие фармацевтически приемлемые наполнители, применяются вместе с различными дезинтеграторами, например, крахмалом, предпочтительно картофельным крахмалом или тапиокой, сложными силикатами или любыми другими фармацевтически приемлемыми дезинтеграторами, вместе со связывающими веществами, например, поливинилпирролидоном, сахарозой, желатином, аравийской камедью любыми другими фармацевтически приемлемыми связывающими веществами. Кроме того, часто применяются скользящие вещества, например, стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк для таблетирования или любые другие фармацевтически приемлемые вещества. Композиции согласно изобретению также применяются в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах; предпочтительные в этом случае материалы включают, например, лактозу или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высоким молекулярным весом. Если для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, соединения этого изобретения могут сочетаться с различными подслащивающими средствами, улучшающими вкус и запах, подкрашивающими веществами, эмульгирующими веществами и/или суспендирующими средствами, а также растворителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различные подобные их комбинации.

Для парентерального введения могут использоваться растворы в кунжутном или арахисовом масле или в водном пропиленгликоле, так же как и стерильные водные растворы соответствующих водорастворимых солей. Такие водные растворы могут быть соответственно буферными, если необходимо, и водный растворитель сначала изотонируют с помощью достаточного количества раствора соли или глюкозы. Эти водные растворы особенно подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутрибрюшинного введения. Водные среды легко можно получить с помощью стандартных методик, хорошо известных специалистам. Для производства спреев, капель и растворов для приема внутрь могут использоваться к примеру, водные, масляные, спиртовые растворы, так же как и стерильные водные растворы соответствующих водорастворимых солей и различные подобные комбинации. Для производства аэрозолей, могут использоваться газовые носители, например, фреон, хлорбутанол и т.п.

Для изучения фармакологического действия композиции согласно изобретению использованы модели и методы, рекомендованные Фармакологическим комитетом для проведения подобных исследований, утвержденные Министерством здравоохранения и социального развития РФ и соответствующие рекомендации Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Под редакцией Р.У. Хабриева. - М. Минздрав РФ, 2005).

Список основных сокращений

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
в/б	внутрибрюшинно
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза (гамма-глутамилтрансфераза)
ДК	диеновые конъюгаты
ИИ	ишемический инсульт
М	моль
ЛП	латентный период
мМ	миллимоль
НД	неврологический дефицит
ПОЛ	перекисное (пероксидного) окисление липидов
с	секунда
СОД	супероксиддисмутаза
УРПИ	условный реакция (рефлекс) пассивного избегания
ЩФ	щелочная фосфатаза

Нейропротекторное действие фармацевтической композиции согласно предложенному изобретению оценивали на животных с экспериментальной ишемией головного мозга - модель ишемического инсульта (ИИ) (пример 3).

Результаты сравнительного исследования нейропротекторного действия этилметилгидроксипиридина сукцината, триметилгидразиния пропионата и их композиций представлены в табл. 1. Из данных, представленных в табл. 1, видно, что у крыс контрольной группы, получавшей только изотонический раствор натрия хлорида, НД был наиболее выражен (8,9±0,1 балла) через 2 сут после двусторонней пере-

вязки общих сонных артерий; при этом в контроле погибло 30% (16 крыс из 53) животных.

Таблица 1. Изменение неврологического дефицита (в баллах, M±m) у крыс после двусторонней перевязки общих сонных артерий (модель ишемического инсульта) под влиянием этилметилгидроксипиридина сукцината и триметилгидразиния пропионата по отдельности и композиций на их основе согласно изобретению

Вещество (доза, мг/ кг/сут)	Срок после операции (часы /ч/, сутки /сут/)							
	12 ч	24 ч	2 сут	3 сут	5 сут	7 сут	10 сут	14 сут
Изотонический раствор натрия хлорида (контроль) /n=37, погибло 16 из 53/	8,5±0,1	8,8±0,1	8,9±0,1	8,8±0,1	8,7±0,1	8,7±0,1	8,6±0,1	8,6±0,1
Этилметилгидроксипиридина сукцинат (30 мг/кг/сут) /n=20, погибло 5 из 25/	5,6±0,1 *	6,1±0,1 *	6,6±0,1 *	6,6±0,1 *	6,4±0,1 *	6,2±0,1 *	6,0±0,1 *	5,9±0,1 *
Триметилгидразиния Пропионат (50мг/кг/сут) / n=19, погибло 6 из 25/	6,8±0,1 *	7,1±0,1 *	7,2±0,1 *	7,2±0,1 *	7,0±0,1 *	7,0±0,1 *	6,8±0,1 *	6,7±0,1 *
Триметилгидразиния пропионат (150мг/кг/сут) /n=21, погибло 5 из 26/	5,5±0,1 *	6,0±0,1 *	6,5±0,1 *	6,5±0,1 *	6,3±0,1 *	6,1±0,1 *	5,9±0,1 *	5,8±0,1 *
Композиция этилметилгидроксипиридина сукцинат + триметилгидразиния пропионат (30 +50) мг/кг/сут /n=30, погибла 1 из 31/	5,1±0,1 *#	5,3±0,1 *#	5,4±0,1 *#	5,3±0,1 *#	5,3±0,1 *#	5,2±0,1 *#	5,1±0,1 *#	5,0±0,1 *#
Композиция этилметилгидроксипиридина сукцинат + триметилгидразиния пропионат (30 +150) мг/кг/сут /n=30, погибло 0/	4,8±0,1 *#	5,0±0,1 *#	5,2±0,1 *#	5,2±0,1 *#	5,1±0,1 *#	5,0±0,1 *#	4,9±0,1 *#	4,8±0,1 *#

Примечание:

* - $p<0,05$ - значимость различий по сравнению с контролем;

- $p<0,05$ - значимость различий композиций этилметилгидроксипиридина сукцинат + триметилгидразиния пропионат по сравнению с этилметилгидроксипиридина сукцинатом в отдельности;

- значимость различий композиции этилметилгидроксипиридина сукцинат + триметилгидразиния пропионат (30 + 50) мг/кг/сут с триметилгидразиния пропионатом (50 мг/кг/сут) в отдельности и композиции этилметилгидроксипиридина сукцинат + триметилгидразиния пропионат (30+150) мг/кг/сут с триметилгидразиния пропионатом (150 мг/кг/сут) в отдельности, соответственно (критерий Стьюдента).

Было обнаружено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат (один) в дозе 30 мг/кг/сут уменьшал летальность крыс с 30% (контроль) до 20% ($p>0,05$). Триметилгидразиния пропионат (один) в дозах 50 и 150 мг/кг/сут также снижал этот показатель до 24% и 19% соответственно ($p>0,05$).

Композиция этилметилгидроксипиридина сукцинат + триметилгидразиния пропионат (30+50) мг/кг/сут значимо уменьшала летальность крыс до 3% ($p<0,05$), а композиция этилметилгидроксипиридина сукцинат + триметилгидразиния пропионат (30+150) мг/кг/сут увеличивала количество выживших крыс до 100% (т.е. крысы не погибали). При этом в отношении летальности обе указанные композиции этилметилгидроксипиридина сукцинат + триметилгидразиния пропионат значимо ($p<0,05$) превосходили этилметилгидроксипиридина сукцинат и триметилгидразиния пропионат по отдельности.

Кроме того, достоверно под влиянием композиций этилметилгидроксипиридина сукцината и триметилгидразиния пропионата уменьшался неврологический дефицит. Причем по выраженности действия на неврологический дефицит композиции согласно изобретению значимо ($p<0,05$) проявляли синергитический эффект по сравнению с этилметилгидроксипиридина сукцинатом и триметилгидразиния пропионатом по отдельности: композиция этилметилгидроксипиридина сукцинат + триметилгидразиния пропионат (30 +50) мг/кг/сут превосходила этилметилгидроксипиридина сукцинат (30 мг/кг/сут) в 1,1-1,2 раза и триметилгидразиния пропионат (50 мг/кг/сут) в 1,3 раза, а композиция этилметилгидроксипиридина сукцинат + триметилгидразиния пропионат (30 +150) мг/кг/сут превосходила этилметилгидрокси-

пиридина сукцинат (30 мг/кг/сут) в 1,2-1,3 раза и триметилгидразиния пропионат (150 мг/кг/сут) в 1,1-1,3 раза.

Таким образом, данные, полученные на модели ишемического инсульта, свидетельствуют о синергетическом эффекте композиции согласно изобретению, содержащей триметилгидразиния пропионат и этилметилгидроксипиридина сукцината относительно нейропротекторного действия по сравнению с эффективностью каждого соединения в отдельности.

Влияние композиции согласно изобретению, содержащей триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината на нарушения памяти, вызванные ишемией головного мозга, изучали на модели ишемического инсульта у крыс, используя условную реакцию (рефлекс) пассивного избегания (УРПИ) электрокожного раздражения. Выработку УРПИ осуществляли в соответствии с примером 4. Результаты исследования антиамнестической активности представлены в табл. 3 и 4.

Результаты проведённых исследованой свидетельствуют, что интактные и ложнооперированные крысы при помещении их на освещенную платформу быстро (с коротким латентным периодом /ЛП/) переходили в темную камеру, т.е. осуществляли норковый рефлекс. Ишемический инсульт (ИИ) не нарушал выполнение природного норкового рефлекса. Этилметилгидроксипиридина сукцинат и триметилгидразиния пропионат по отдельности и их композиция согласно изобретению также не влияли на выполнение норкового рефлекса.

Среди интактных и ложнооперированных крыс при воспроизведении УРПИ через 1 сут после обучения 85-90% животных помнили об ударе током и не заходили в опасную темную камеру.

У крыс с ИИ (контроль) через 1, 3, 7 и 14 сут после операции память существенно нарушалась. У этих животных при оценке сохранности памятного следа резко уменьшалось количество крыс, помнящих обученное: через 1, 3, 7 и 14 сут только 20-33% животных совсем не зашли в темную камеру, т.е. помнили об ударе током, а у 67-80% крыс память была нарушена и поэтому они заходили в опасную темную камеру. У заходящих в темный отсек крыс достоверно ($p<0,001$) уменьшался ЛП (в 2,8-3,8 раза) воспроизведения УРПИ (табл. 2, 3).

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (30 мг/кг/сут) сам по себе оказал незначительное антиамнестическое действие. Так, например, он восстанавливал нарушенную ИИ память по показателю ЛП только через 7-14 сут, значимо увеличивая его в 1,5-2,1 раза ($p<0,01$), а по числу животных, совсем не зашедших в опасную темную камеру - лишь через 14 сут (увеличение в 2,2 раза, $p<0,05$).

Триметилгидразиния пропионат (50 мг/кг/сут) сам по себе практически был неэффективен. Композиция согласно изобретению значимо увеличивала в 1,5 ($p<0,05$) раза ЛП воспроизведения УРПИ только через 14 сут, при этом существенно не изменяя число животных, совсем не зашедших в опасную темную камеру.

Таблица 2. Улучшение нарушенной ишемическим инсультом (ИИ) памяти (по показателю латентного периода (ЛП) воспроизведения УРПИ) под влиянием триметилгидразиния пропионата, этилметилгидроксипиридина сукцината и их композиции согласно изобретению через разное время наблюдения у крыс

Группа животных	ЛП воспроизведения УРПИ после обучения через разное время наблюдения, с (M±m)			
	1 сут	3 сут	7 сут	14 сут
Ложнооперированные /n=20/	152±7	141±10	126±9	118±7
ИИ + изотонический раствор натрия хлорида (контроль) /n=30/	52±5°°°	37±2°°°	45±3°°°	39±2°°°
ИИ + этилметилгидроксипиридина сукцинат (30 мг/кг/сут) /n=20/	63±4	42±3	69±5**	81±6***
ИИ + триметилгидразиния пропионат (50 мг/кг/сут) /n=19/	55±2	40±3	51±4	58±4***
ИИ + композиция этилметилгидроксипиридина сукцинат+ триметилгидразиния пропионат (30 +50) мг/кг/сут /n=30/	83±3***## #	90±4*** ###	98±5*** ###	103±6*** #

Примечание:

Значимость различий по сравнению с ложнооперированными животными и контролем соответственно (критерий Стьюдента) –

° или * -p<0,05, °° или ** - p<0,01, °°° или *** - p<0,001;

или -p<0,05, ** или -p<0,01, ### или -p<0,001 - значимость различий композиции по сравнению с триметилгидразиния пропионатом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом по отдельности, соответственно.

Таблица 3. Улучшение нарушенной ишемическим инсультом (ИИ) памяти у крыс (по показателю количества крыс, помнящих обученное и не заходящих в опасную темную камеру) под влиянием триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината по отдельности и композиции согласно изобретению через разное время наблюдения

Группа животных	Количество крыс, помнящих обучение и не заходящих в опасную темную камеру (%)			
	1 сут	3 сут	7 сут	14 сут
Ложнооперированые /n=20/	17 (85)	16 (80)	15 (75)	14 (70)
ИИ + изотонический раствор натрия хлорида (контроль) /n=30/	10 (33) °°°	6 (20)°°°	9 (30)°°	7 (23)°°
ИИ + этилметилгидроксипиридина сукцинат (30 мг/кг/сут) /n=20/	7 (35)	7 (35)	9 (45)	10 (50)*
ИИ + триметилгидразиния пропионат (50 мг/кг/сут) /n=19/	6 (32)	6 (32)	7 (37)	7 (37)
ИИ + композиция этилметилгидроксипиридина сукцината +триметилгидразиния пропионат (30 + 50) мг/кг/сут /n=30/	15 (50)	18 (60) **	22 (73) **#	22 (73) ***

Примечание:

Значимость различий по сравнению с ложнооперированными животными и контролем соответственно (точный метод Фишера): ° или * - p<0,05, °° или ** - p<0,01, °°° или *** - p<0,001;

или - p<0,05 - значимость различий композиции по сравнению с этилметилгидроксипиридина сукцинатом и триметилгидразиния пропионатом, соответственно.

Композиция этилметилгидроксипиридина сукцината +триметилгидразиния пропионата (30+50) мг/кг/сут проявляла выраженный синергитический эффект относительно восстановления нарушенной ИИ памяти: значимо (p<0,001) увеличивала ЛП уже через 1 сут в 1,6 раза и в остальные сроки наблюдения в 2,2-2,6 раза, а через 3-14 сут - число животных, совсем не зашедших в опасную темную камеру (в 2,4-3,2 раза, p<0,01). При этом по влиянию на ЛП воспроизведения УРПИ композиция этилметилгидроксипиридина сукцинат+ триметилгидразиния пропионат значимо (p<0,05) превосходила во все сроки наблюдения этилметилгидроксипиридина сукцинат в отдельности в 1,3-2,1 раза и триметилгидразиния пропионат в отдельности в 1,5-2,3 раза. По влиянию на число животных, совсем не зашедших в опасную темную камеру, композиция значимо (p<0,05) превосходила этилметилгидроксипиридина сукцинат в отдельности только через 7 сут в 1,6 раза, а триметилгидразиния пропионат в отдельности - через 3-14 сут в 1,9-2,0 раза.

Таким образом, композиция согласно изобретению демонстрирует выраженный синергетический эффект относительно антиамнестического действия после острого нарушения мозгового кровообращения по сравнению с этилметилгидроксипиридина сукцинатом и триметилгидразиния пропионатом в отдельности.

Нарушение памяти - один из наиболее распространенных симптомов в клинике органических заболеваний головного мозга. До одной трети населения когда-либо испытывали существенное недовольство своей памятью. Среди пожилых людей жалобы на снижение памяти распространены еще более широко. Считается, что в норме снижение памяти начинает отмечаться после 50 лет, а к 65 годам снижение памяти, обусловленное возрастом, отмечается у 40% людей. У 1% из них подобные нарушения прогрессируют в течение года, приводя к развитию деменции, и у 12-42% подобное резкое снижение памяти отмечается в течение от 1 до 5 лет.

Обнаруженное выраженное синергетическое антиамнестическое действие позволяет применять

композицию согласно изобретению для восстановления или улучшения памяти при широком спектре заболеваний, которые сопровождаются мнестическими расстройствами. Это прежде всего заболевания, характеризующиеся развитием деменции, дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии (инсульт, черепно-мозговая травма, престарелый возраст), дисметаболические нарушения, в том числе хронические интоксикации. Композиция также может применяться при профилактике нарушения памяти или для улучшения памяти у лиц молодого возраста.

Электрофизиологические исследования действия композиции, содержащей триметилгидразиния пропионат и этилметилгидроксипиридина сукцинат, проводили на переживающих поперечных срезах гиппокампа крыс [В.Г.Мотин и соавт., 2000; N.V.Kalashnicova et al., 2005], как описано в примере 5.

Перфузия переживающих срезов (n=12) гиппокампа крыс растворами, содержащими от 1 мкМ до 2 мМ триметилгидразиния пропионата, существенно не изменяла популяционные ответы (латентный период, амплитуда и их форма существенно не изменялись). Триметилгидразиния пропионат значимо ($p<0,05$) угнетал ортодромные популяционные ответы: в концентрации 5 мМ (n=8) - на 34±2% (фиг. 1), в концентрации 7 мМ (n=8) - на 41±3%, а в концентрации 10 мМ (n=7) - на 72±6%.

Перфузия переживающих срезов (n=12) гиппокампа крыс растворами, содержащими от 1 мкМ до 1 мМ этилметилгидроксипиридина сукцината, существенно не изменяла популяционные ответы. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в концентрации 5 мМ (n=8) значимо ($p<0,05$) угнетал ортодромные популяционные ответы на 53±4% (фиг. 2).

Различные композиции триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината также значимо ($p<0,05$) угнетали ортодромные популяционные ответы: композиция триметилгидразиния пропионат + этилметилгидроксипиридина сукцинат [5 мМ +1 мМ] (n=7) - на 58±5%, композиция триметилгидразиния пропионат + этилметилгидроксипиридина сукцинат [5 мМ + 5 мМ] (n=9) - на 89±5% (фиг. 3), и композиция триметилгидразиния пропионат + этилметилгидроксипиридина сукцинат [7 мМ + 5 мМ] (n=7) - на 95±6% (фиг. 4). При этом все указанные композиции значимо ($p<0,05$) превосходили каждый из компонентов.

Следовательно, композиции согласно изобретению демонстрируют выраженное синергетическое действие относительно угнетающих эффектов триметилгидразиния пропионата (в концентрациях 5-7 мМ) и этилметилгидроксипиридина сукцината (в концентрациях 1-5 мМ).

Таким образом, композиция согласно изобретению оказывает выраженный синергетический эффект относительно угнетения синаптической передачи в системе коллатерали Шаффера - пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа крыс, что может лежать в основе благоприятного ноотропного действия композиции на высшие интегративные функции мозга, и в защите последних от разных экстремальных (в том числе амнезирующих) воздействий.

Выраженное синергетическое действие этилметилгидроксипиридина сукцината и триметилгидразиния пропионата в предложенной композиции, обеспечивающее снижение летальных исходов, уменьшение неврологического дефицита и восстановление памяти при ишемических поражениях головного мозга позволяет найти применение композиции согласно изобретению при создании новых лекарственных средств для профилактики и лечения патологий центральной нервной системы, в частности, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (инсульты и цереброваскулярная недостаточность), дисциркуляторной энцефалопатии - как на фоне атеросклеротического поражения сосудов головного мозга, так и на фоне гипертонической болезни, постгипоксических, дисметаболических энцефалопатий, расстройствах памяти, предупреждения постреанимационных метаболических нарушений, в период постинсультной реабилитации.

Другой аспект изобретения касается способа профилактики и/или лечения цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, инсульта, состояний, связанных с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения, включающего введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей этилметилгидроксипиридина сукцинат и триметилгидразиния пропионат в терапевтически эффективном количестве. В предпочтительном воплощении способа назначают композицию, содержащую этилметилгидроксипиридина сукцинат, триметилгидразиния пропионат и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель при следующем соотношении активных компонентов, мас.%:

триметилгидразиния пропионат - 10-90;

этилметилгидроксипиридина сукцинат - 5-90.

В наиболее предпочтительном воплощении способа назначают композицию, содержащую этилметилгидроксипиридина сукцинат, триметилгидразиния пропионат и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель при следующем соотношении активных компонентов, мас.%:

триметилгидразиния пропионат - 50-80;

этилметилгидроксипиридина сукцинат - 20-50.

Состояния, связанные с нарушением мозгового кровообращения, выбирают из группы, включающей повышенный риск инсульта, цереброваскулярную недостаточность, дисциркуляторную энцефалопатию, постгипоксическую и дисметаболическую энцефалопатию, расстройства памяти, постреанимационные метаболические нарушения, постинсультный синдром, посттравматические состояния и т.д. Режим и

дозы введения фармацевтической композиции согласно изобретению, а также длительность применения зависят от конкретного нарушения, стадии заболевания и состояния пациента.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, представленными для подтверждения, но не ограничения объёма притязаний.

Пример 1. Приготовление гранул.

Для измельчения исходных продуктов используют роторную мельницу. Измельченные продукты попадают в смеситель, где их перемешивают до получения однородной смеси мельдония и этилметилгидроксипиридина сукцината при соотношении компонентов от 1:1 до 5:1. После смесителя полученная однородная смесь попадает в гранулятор (в который может быть добавлена также вода, раствор желатина или 5% раствор крахмала) для увлажнения смеси и получения гранул. Полученные гранулы сушатся в сушилке, где они рассыпаются тонким слоем по поверхности сит, снизу с помощью компрессора вдувается поток теплого воздуха.

Полученная субстанция может быть далее использована для получения разных лекарственных форм. Например, высушенные гранулы подаются в пресс-автомат для прессования в таблетки.

Пример 2. Приготовление лекарственных форм.

Приготовление раствора для инъекций.

Инъекционные растворы получали общеизвестным способом (Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств, Т.2, МТК- Книга; Изд-во НФАУ, 2002 г., стр. 510-543).

30 г. субстанции этилметилгидроксипиридина сукцината и 150 г. субстанции триметилгидразиния пропионата растворяют при перемешивании и барботаже азотом в 0,8 л воды для инъекций, добавляют воду для инъекций до общего объема 1,0 л. Проводят стерилизующую фильтрацию полученного раствора и в асептических условиях осуществляют под азотом его розлив в ампулы емкостью 2 мл по 1 мл в ампулу. Заполненные ампулы запаивают под азотом. Раствор прозрачный, бесцветный, без запаха.

Приготовление капсул.

Капсулы получали общеизвестным способом (Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств, Т.2, МТК- Книга; Изд-во НФАУ, 2002 г., стр. 400-413). Для приготовления капсул смешивают ингредиенты из расчета состава одной капсулы:

триметилгидразиния пропионат – 100 мг;

этилметилгидроксипиридина сукцинат – 100 мг;

вспомогательные вещества (целлюлоза микрокристаллическая, кальция стеарат) - в количестве, достаточном до получения содержимого капсулы массой 300мг. Состав капсул: красители, желатин.

Приготовление таблеток.

Таблетки получали общеизвестным способом (Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств, Т.2, МТК- Книга; Изд-во НФАУ, 2002 г., стр. 335-368). Для приготовления таблеток смешивают ингредиенты из расчета состава одной таблетки:

триметилгидразиния пропионат – 100 мг;

этилметилгидроксипиридина сукцинат – 150 мг;

кремния диоксида коллоидного - 2,5мг;

тальк - 5мг;

лактозы моногидрат - 90мг;

крахмал кукурузного – 102,5мг.

Пример 3. Изучение нейропротекторного действия фармацевтической композиции.

Ишемию головного мозга у белых беспородных крыс-самцов массой 200-270 г воспроизводили путем одномоментной перевязки (под общей анестезией эфиром) обеих общих сонных артерий. У ложнооперированных животных (контрольная группа №1) операция была ограничена этапом доступа к общим сонным артериям. В контрольной группе №2 крысы получали только изотонический раствор натрия хлорида (NaCl). В подопытных группах животным вводили внутрибрюшинно (в/б) триметилгидразиния пропионат, этилметилгидроксипиридина сукцинат и композиции согласно изобретению в разных дозах 1 раз в сутки в течение 7 дней; в первые сутки - через 1 и 3 ч после операции. Животных после операции наблюдали в течение 2 недель с учетом выживаемости крыс. Неврологический дефицит у животных определяли (слепым методом) по шкале McGraw (в баллах) каждый час в течение 24 ч, а затем 1 раз в сутки (сут). Тяжесть состояния определяли по сумме соответствующих баллов.

Пример 4. Влияние композиции триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината на нарушения памяти, вызванные ишемией головного мозга (модель ишемического инсульта).

Для оценки этих нарушений после операции использовали обучение УРПИ у крыс. Сила обучающего тока составляла 0,6 мА. Воспроизведение УРПИ осуществляли через 1, 3, 7 и 14 сут после операции. Испытанные вещества вводили по той же схеме.

Влияние композиции триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината согласно изобретению на нарушения памяти у нелинейных белых крыс-самцов (масса 200-270 г) произ-

водили в установке, представляющей собой темную камеру размером 40×40×40 см с электродным полом. Темная камера была соединена через квадратную гильотинную дверцу размером 6×6 см с навесной платформой размером 25×7 см. Навесная платформа освещалась лампой (мощность 60 Вт), расположенной на высоте 40 см. Темная камера располагалась на лабораторном столе, а платформа висела над полом на высоте 1 м. Крысу сажали на ярко освещенную платформу хвостом к открытой гильотинной двери, ведущей в темную камеру. Вследствие норкового рефлекса после нахождения входа в темный отсек камеры крыса переходила в темный отсек. Регистрировали латентный период (ЛП) выполнения этого навыка. Затем крысу оставляли на 180 с в темной камере с целью ее освоения, и животное почти все время проводило в темной камере. По истечении 180 с осуществляли обучение. С этой целью в момент, когда крыса находилась в темном отделении, отверстие закрывали и наносили животному однократное неизбегаемое электроболевое раздражение через пол (сила обучающего тока 0,6 мА). После получения болевого раздражения (обучение) крыса выскакивала из темного отсека на освещенную платформу. Следовательно, животное было обучено тому, что в темной камере оно получает болевое раздражение и помнит об этом. Крысу снимали с платформы и помещали в обычну ЛП захода животного в темное отделение, а также число животных (в течение 180 с), совсем не зашедших в опасный темный отсек и остававшихся на освещенной висячей платформе (крысы, хорошо помнящие ситуацию). Тест на воспроизведение обученного проводили через 1, 3, 7 и 14 сут после обучения, для чего крысу опять сажали на платформу хвостом к отверстию и регистрировали.

Пример 5. Электрофизиологические исследования действия композиции триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината.

Суммарную электрическую активность регистрировали в пирамидном слое поля CA1 с помощью одноканальных стеклянных микроэлектродов, заполненных 0,15 М раствором NaCl. Орто- и антидромную электрическую стимуляцию осуществляли посредством платиновых биполярных электродов (прямоугольные импульсы длительностью 0,1 мс, амплитудой 3-8 В, одиночные или парные), которые помещали в области колатералей Шаффера и альвеуса соответственно. Регистрировали одиночные или парные орто- и антидромные популяционные ответы. Исследовали влияние композиции согласно изобретению, содержащей триметилгидразиния пропионат и этилметилгидроксипиридина сукцинат в разных концентрациях, на эти ответы, что позволяет, в частности, оценить их действие на синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера - пирамиды поля CA1.

Пример 6. Применение композиции, содержиащей триметилгидразиния пропионат и этилметилгидроксипиридин сукцинат при острых и хронических состояниях.

При острых состояниях пациенту вводят лекарственное средство в виде инъекций внутривенно или внутримышечно (струйно или капельно) в дозе 450-900мг в сутки в течение 10 дней или до появления положительной динамики и возможности перейти на прием капсул и/или таблеток. При внутривенном капельном введении содержимое 1-2 ампул (2-4 мл) разводят в 50 мл физиологического раствора; скорость инфузии - 60-80 капель/мин. В одной ампуле (2 мл) содержится 75 мг триметилгидразиния пропионата, 75 мг этилметилгидроксипиридина сукцината.

При хронических состояниях (например, при легких когнитивных нарушениях) пациенту вводят лекарственное средство перорально в дозе 200 мг 2 раза в сутки в виде таблеток или капсул до приема пищи. Продолжительность терапии составляет 14 дней.

В результате проведенных исследований установлено, что предлагаемая фармацевтическая композиция обладает выраженным синергетическим нейропротекторным, ноотропным и антиамнестическим действием. Таким образом, изобретение позволяет расширить арсенал лекарственных средств и осуществлять профилактику и/или лечение острых и хронических нарушениий мозгового кровообращения, в частности, ишемических поражениий головного мозга и цереброваскулярных расстройств при сокращении количества принимаемого средства за счет его высокой эффективности, что способствует минимизации побочных эффектов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, обладающая нейропротекторным, ноотропным и антиамнестическим действием, содержащая в качестве активных компонентов триметилгидразиния пропионат и этилметилгидроксипиридин сукцинат и по крайней мере один фармацевтически приемленый носитель при следующем соотношении активных компонентов, мас.%:

триметилгидразиния пропионат - 5-95;

этилметилгидроксипиридина сукцинат - 5-95.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что выполнена в форме, приемлемой для перорального применения, включающей таблетки, капсулы, сироп, капли или раствор.

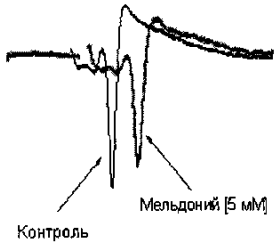
3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что выполнена в форме, приемлемой для парентерального применения.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что выполнена в виде раствора для инъекций.

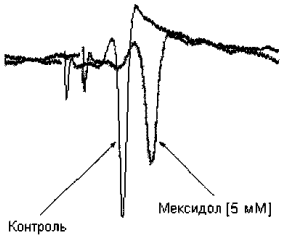
5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что выполнена в форме назального спрея или назальных капель, подъязычного спрея или аэрозоли.

6. Способ профилактики и/или лечения состояний, связанных с нарушением мозгового кровообращения, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболевний, включающий введение пациенту фармацевтической композиции по п.1 в эффективном количестве.

7. Способ профилактики и/или лечения состояний, связанных с нарушением мозгового кровообращения, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний по п.6, в котором состояния, связанные с нарушением мозгового кровообращения, выбирают из группы, включающей инсульты, цереброваскулярную недостаточность, дисциркуляторную энцефалопатию, постгипоксическую и дисметаболическую энцефалопатии, расстройства памяти, постреанимационные метаболические нарушения, постинсультный синдром, посттравматические состояния.

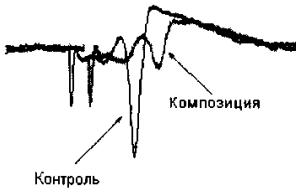


Фиг. 1



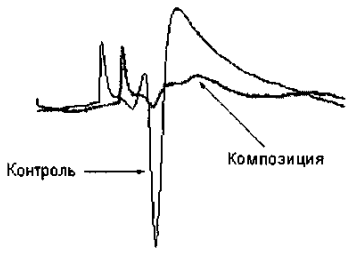
Фиг. 2

Композиция мельдония [5 мМ] и мексидола [5 мМ]



Фиг. 3

Композиция мельдония [7 мМ] и мексидола [5 мМ]



Фиг. 4

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2