



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106965** (13) **C2**

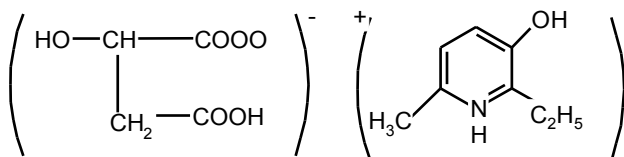
(51) МПК (2014.01)

**C07D 213/65** (2006.01)**A61K 31/44** (2006.01)**A61P 9/00****A61P 25/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2010 05460</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Могилевська Ольга Валентинівна, реєстр. №211</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>05.05.2010</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Машковский М.Д. Лекарственные средства/ М.Д. Машковский.- Минск: Беларусь, 1988.- Том 1.- С. 102-104 RU 2065299 C1; 20.02.1996 Zor'kina A.V. Antioxidant and hypolipidemic properties of mexidol and emoxypine during prolonged immobilization stress / A.V. Zor'kina, Ya. V. Kostin, V. I. Inchina, Sernov L.N., Smirnov L.D. // Pharmaceutical Chemistry Journal. -1998. - Vol. 32. - № 5. - P. - 231-233 Машковский М.Д. Лекарственные средства/ М.Д. Машковский.- Минск: Беларусь, 1988.- Том 1.- С. 258-261 Лукиянова Л.Д. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен / Л.Д. Лукьянова, В.Е. Романова, Г.Н. Чернобаева, Н.В. Лукиных // Химико-фармацевтический журнал.- 1990.- Т. 24. - № 8. - С. 9 – 11
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.11.2014</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.11.2011, Бюл.№ 21</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.11.2014, Бюл.№ 21</b>		
<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Сернов Лев Николаєвич (RU), Кесарев Олег Георгієвич (RU), Скачілова Софія Яковлевна (RU), Мітрохін Николай Михайлович (RU), Альошина Валентіна Андрєєвна (RU), Кесарева Зінаїда Александровна (RU), Желтухін Николай Константинович (RU)</b>		
<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ЗАКРИТОЄ АКЦІОНЕРНОЄ ОБЩЕСТВО "МЕДИМЕКС", пр. Конституции, 1, г. Курган, 640008, Российская Федерация (RU), Пшенічников Віталій Георгієвич, ул. Карельцева, 111-А, кв. 10, г. Курган, 640021, Российская Федерация (RU)</b>		

**(54) 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПІРИДИНІУ ГІДРОКСИБУТАНДІОАТ, ЯКИЙ МАЄ ПРОТИШЕМІЧНУ, ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНУ, НЕЙРОТРОПНУ І ЛІПІДРЕГУЛЮВАЛЬНУ АКТИВНОСТІ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ) ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ****(57) Реферат:**

Винахід стосується області медицини, конкретно, нової хімічної сполуки - похідного 3-гідроксипіридину



UA 106965 C2

яке має протиішемичну, церебропротекторну, нейротропну і ліпідрегулювальну активності, фармацевтичних композицій на основі цієї сполуки - твердої фармацевтичної композиції у вигляді таблетки і розчину для ін'єкцій.

Отримані результати фармакологічного вивчення нової сполуки роблять її перспективною у виробництві лікарських препаратів для профілактики і лікування серцево-судинних, психічних захворювань, ішемії мозку і ожиріння.

Винахід належить до медицини, а саме до нової хімічної сполуки - похідного 3-гідроксипіридину, що має протиішемичну, церебропротекторну, нейротропну і ліпідрегулювальну активності, фармацевтичних композицій на основі цієї сполуки.

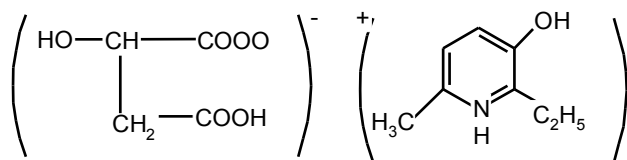
Зазначені властивості дозволяють припускати можливість застосування запропонованих фармацевтичних композицій на основі нової сполуки для профілактики і лікування серцево-судинних, психічних захворювань, ішемії мозку і ожиріння.

Відомий протиішемичний засіб із групи  $\beta$ -адреноблокаторів - ананрилін (М.Д. Машковский, Лекарственные средства, М., ООО "Новая волна", 2002, - Т. I, - С. 254-256) реалізує свої позитивні властивості, в основному, на фоні пригнічення серцевого м'яза (кардіодепресивна дія), має ряд небажаних побічних ефектів (запаморочення, бронхоспазм, агрегація еритроцитів і ін.).

Відомим ноотропним засобом, що широко застосовується в медичній практиці, є Пірацетам (Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., ООО "Новая волна", 2002, - Т. I, - С. 111-113).

Задача винаходу - нова сполука, що має протиішемичні, церебропротекторні, нейротропні і ліпідрегулювальні властивості, і яка не має, на відміну від анаприліну, кардіодепресивної дії і небажаних побічних ефектів, фармацевтичні композиції на основі нової сполуки, а також можливість застосування запропонованих фармацевтичних композицій на основі нової сполуки для профілактики і лікування серцево-судинних, психічних захворювань, ішемії мозку і ожиріння.

Поставлена задача вирішується новою сполукою, а саме: 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридинігідроксибутандіоатом, формули:



а також фармацевтичними композиціями, що містять нову сполуку з робочою назвою Етоксидол: таблетки, розчини для ін'єкцій.

Нову сполуку одержують відомим способом, а саме: взаємодією 3-гідроксипіридину з гідроксибутандіовою кислотою в присутності розчинника при нагріванні.

Тверду дозовану фармацевтичну композицію у вигляді таблетки, що містить активну речовину і цільові домішки, одержують шляхом попереднього гранулювання з наступним таблетуванням. При цьому співвідношення активної речовини і цільових домішок становить, мас. %:

активна речовина	0,05-40,0
цільові домішки	60,0-99,95.

Як цільові домішки вона містить необов'язково одночасно крохмаль, натрію кроскармелозу, полівінілпіролідони, цукри, похідні целюлози, аеросил, гліцин, N-ацетил-L-глутамінову кислоту, 2-(диметиламіно)етанол, солі стеаринової кислоти, корегувальні речовини, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

крохмаль	0,0-15,0
натрію кроскармелоза	0,0-10,0
полівінілпіролідони	0,0-10,0
цукри	0,0-20,0
похідні целюлози	0,0-50,0
аеросил	0,0-10,0
гліцин	0,0-10,0
N-ацетил-L-глутамінова кислота	0,0-15,0
2-(диметиламіно)етанол	0,0-10,0
солі стеаринової кислоти	0,0-1,0
корегувальні речовини	0,0-10,0.

Присутність у твердих лікарських формах крохмалю, цукрів, полівінілпіролідонів, натрію кроскармелози, похідних целюлози забезпечує підвищення швидкості вивільнення і повноту всмоктування активної речовини, збільшує розпадання і розчинення лікарської форми, а також створює умови для проникнення води і ферментів у таблетку. Крохмаль переважно використовують кукурудзяний або картопляний.

Присутність солей стеаринової кислоти забезпечує ефект ковзання, необхідний на стадії пресування таблеток. Як солі доцільно застосовувати стеарат магнію або кальцію.

Гліцин, N-ацетил-L-глутамінова кислота, 2-(диметиламіно)етанол як цільові домішки до активної речовини сприяють інтенсифікації процесів клітинного метаболізму і обміну речовин, окислювально-відновлювальних процесів, регенерації клітин, ліпідного обміну, що має позитивно впливати на хід лікування ішемічної хвороби серця, ішемії мозку і нейропротекції.

- 5 Фармацевтичну композицію у вигляді розчину для ін'єкцій, яка містить активну речовину і цільові домішки, одержують шляхом поступового розчинення компонентів у воді для ін'єкцій.

При цьому співвідношення активної речовини і цільових домішок становить, мас. %:

активна речовина 0,05-40,0

цільові домішки 60,0-99,95.

Як цільові домішки вона містить необов'язково одночасно гліцин, N-ацетил-L-глутамінову кислоту, 2-(диметиламіно)етанол, трилон Б при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

гліцин 0,0-10,0,

N-ацетил-L-глутамінова

кислота, 0,0-50,0

2-(диметиламіно)етанол 0,0-20,0

трилон Б 0,0-5,0.

- 10 Трилон Б як цільова домішка сприяє підвищенню стабільності розчину.

Співвідношення компонентів, що заявляються, знайдені експериментальним шляхом, є оптимальними і дозволяють отримати технічний результат, який відповідає поставленій задачі: фармацевтичні композиції відповідають вимогам Державної Фармакопеї XI видання, мають строк придатності не менш 2-х років і забезпечують високий фармакотерапевтичний ефект активної речовини.

Синтез нової речовини, склад і способи виготовлення заявлених фармацевтичних композицій наведені в наступних прикладах.

Приклад 1. 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридингідроксибутандіоат.

- 20 До 380 мл 2-пропанолу додають 31,28 г (0,288 моль) 3-гідроксипіридину, 31,49 г (0,235 моль) гідроксибутандіової кислоти. Реакційну масу нагрівають і перемішують зі зворотним холодильником при 65-70 °С протягом 5-10 хв., фільтрують, фільтрат охолоджують до 5-10 °С. Осад, що утворювався, відокремлюють, промивають 40 мл охолодженого 2-пропанолу, сушать.

Одержують 58,76 г сполуки I (вихід 95 %), білий кристалічний продукт із температурою плавлення 106-107 °С.

- 25  $C_{12}H_{17}NO_6$

Знайдено, %: С - 53,05; Н - 6,14; N - 5,14

Обчислено, %: С - 53,14; Н - 6,27; N - 5,17.

ІЧ-Спектр,  $cm^{-1}$ : 1656, 1558, 1298, 1168, 1092, 854 (у вазеліновому маслі).

Уф-Спектр, нм: 223, 291 (в етанолі)

- 30 Приклад 2. Тверда фармацевтична композиція у вигляді таблетки

В апарат завантажують 268,56 г целюлози мікрокристалічної, 8,63 г аеросилу, 31,20 г крохмалю і 37,440 г цукру молочного, суміш зволожують водним розчином 2-(диметиламіно)етанолу і N-ацетил-L-глутамінової кислоти в кількості 280,97 г і ретельно перемішують.

- 35 Отриману масу гранулюють через сито з діаметром отворів 2 мм. Гранули сушать при 45-50 °С до постійної ваги і протирають через сито з діаметром отворів 1 мм. Одержують 446,70 г гранулята № 1. Вихід на стадії становить 99,03 %.

Аналогічно одержують 125,98 г гранулята № 2 з 105,05 г Етоксидолу, 20,80 г гліцину і 13,45 г 10 %-ного водного розчину полівінілпіролодону. Вихід на стадії - 99,03 %.

- 40 Для одержання маси для таблетування в апарат завантажують гранулята № 1 і № 2, ретельно перемішують і опудрюють сумішшю порошків: аеросил - 1,24 г, натрію кроскармелоза - 13,18 г, магнію стеарат - 6,18 г і ароматизатор - 6,18 г.

Для одержання таблеток отриману суміш таблетують.

- 45 Одержують 600 г (1000 штук) таблеток Етоксидолу в середньому по 100 мг кожна. Вихід становить 95,2 %, з розрахунку на вихідний Етоксидол.

Приклад 3. Тверда фармацевтична композиція у вигляді таблетки

Аналогічно прикладу 2 гранулят № 1 одержують, виходячи з 278,56 г целюлози мікрокристалічної, 8,63 г аеросилу і 37,44 г цукру молочного, суміш зволожують водним розчином 2-(диметиламіно)етанолу і N-ацетил-L-глутамінової кислоти в кількості 280,97 г. Гранулят 2 одержують, виходячи з 105,05 г Етоксидолу і 33,12 г 10 %-ного водного розчину полівінілпіролодону. Для одержання таблеток суміш гранулятів № 1 і № 2 опудрюють сумішшю порошків кроскармелози - 14,21 г, кальцію стеарату - 6,07 г, ароматизатора - 6,31 г і таблетують.

Одержують 600 г (1000 штук) таблеток Етоксидолу в середньому по 100 мг кожна.

Вихід становить 95,2 %, з розрахунку на вихідний Етоксидол.

Приклад 4. Тверда фармацевтична композиція у вигляді таблетки

Аналогічно прикладу 2 гранулят № 1 одержують, виходячи з 306,00 г целюлози, 8,63 г аеросилу і 37,44 г цукру, суміш зволожують водним розчином 2-(диметиламіно)етанолу і N-ацетил-L-глутамінової кислоти в кількості 280,97 г. Гранулят № 2 одержують, виходячи з 105,05 г Етоксидолу, 10,40 г гліцину і 24,11 г 10 %-ного водного розчину полівінілпіролодону. Для одержання таблеток суміш гранулятів № 1 і № 2 опудрюють сумішшю порошків кроскармелози - 10,33 г, кальцію стеарату - 4,07 г, аеросилу - 1,04 г і ароматизатора - 5,83 г і таблетують.

Одержують 600 г (1000 штук) таблеток Етоксидолу в середньому по 100 мг кожна. Вихід становить 95,5 %, з розрахунку на вихідний Етоксидол.

Приклад 5. Тверда фармацевтична композиція у вигляді таблетки

Аналогічно прикладу 2 гранулят № 1 одержують, виходячи з 269,00 г целюлози, 8,63 г аеросилу, 30,3 г крохмалю і 37,44 г цукру, суміш зволожують водним розчином 2-(диметиламіно)етанолу і N-ацетил-L-глутамінової кислоти в кількості 280,97 г. Гранулят № 2 одержують, виходячи з 105,05 г Етоксидолу, 33,98 г гліцину й 13,45 г 10 %-ного водного розчину полівінілпіролодону. Для одержання таблеток суміш гранулятів № 1 і № 2 опудрюють сумішшю порошків кроскармелози - 10,33 г, магнію стеарату - 6,18 г, аеросилу - 1,24 г і ароматизатора - 6,07 г і таблетують.

Одержують 600г (1000 штук) таблеток Етоксидолу в середньому по 100 мг кожна. Вихід становить 97,2 %, з розрахунку на вихідний Етоксидол.

Таблиця 1

Показники якості твердої фармацевтичної композиції Етоксидолу у вигляді таблетки

Показники якості	Норми вимог якості	Фактичні показники			
		Приклад	Приклад	Приклад	Приклад
		2	3	4	5
Опис	Білий або білий із кремуватим відтінком	Білий	Білий	Білий із кремуватим відтінком	Білий
Розпадання, хв.	Не більше 15	10	8	12	7
Кількісний вміст Етоксидолу	Не менше 98,5 %	99,0	99,2	98,9	99,3
Сторонні домішки	Не більше 1 %(ТШХ)	Менше 0,5	Менше 0,5	Менше 0,5	Менше 0,5
Стабільність	2 року при 20 °С	2 року	2 року	2 року	2 року

Приклад 6. Фармацевтична композиція у вигляді розчину для ін'єкцій

У колбу на 2,0 л наливають 700,0 мл води для ін'єкцій і поступово при перемішуванні завантажують 50,0 г Етоксидолу, 16,0 г 2-(диметиламіно)етанолу, 34,0 г N-ацетил-L-глутамінової кислоти, 0,1 г гліцину і 0,5 г трилону Б. Після розчинення всіх компонентів розчин доводять до об'єму 1000 мл, потім розчин фільтрують в асептичних умовах через "міліпор" діаметром 0,22 мкм. Одержують 500 ампул по 2 мл.

Приклад 7. Фармацевтична композиція у вигляді розчину для ін'єкцій

Аналогічно прикладу 6 завантажують 50,0 г Етоксидолу, 20,0 г 2-(диметиламіно)етанолу, 0,05 г гліцину. Одержують 500 ампул по 2 мл.

Приклад 8. Фармацевтична композиція у вигляді розчину для ін'єкцій

Аналогічно прикладу 6 завантажують 50,0 г Етоксидолу 1,0 г кислоти N-ацетил-L-глутамінової кислоти і 0,05 г трилону Б. Одержують 500 ампул по 2 мл.

Таблиця 2

Фармацевтична композиція Етоксидолу у вигляді розчину для ін'єкцій

Найменування показника якості	Норми вимог якості	Фактичні показники		
		Приклад 6	Приклад 7	Приклад 8
Опис	Безбарвна або злегка забарвлена рідина	Безбарвна рідина	Злегка забарвлена рідина	Безбарвна рідина
Прозорість	Препарат повинен бути прозорим (ДФ XI, вип. 1, с. 198)	Прозорий	Прозорий	Прозорий
Кольоровість	Забарвлення розчину не інтенсивніше еталону № 76 (ДФ XI, вип. 1, с. 194)	Не інтенсивніше еталона № 76	Не інтенсивніше еталона № 76	Не інтенсивніше еталона № 76
Сторонні домішки	Глутамінова кислота не більше 0,5 %	Менше 0,5 %	Менше 0,5 %	Менше 0,5 %
Стабільність	2 роки при 20 °С	2 роки	2 роки	2 роки

Протиішемичні, церебропротекторні, нейротропні і ліпідрегулювальні властивості заявленої речовини встановлені на загальноприйнятих стандартних моделях.

5 Приклад 9. Вивчення протиішемичної активності

Експерименти проведені на білих нелінійних пацюках-самцях, мишах, кроликах і кішках у порівнянні з Анаприліном.

10 Вплив на співвідношення зони некрозу до зони ішемії при ішемічному ушкодженні міокарда пацюків вивчали в дозі 5 % від ЛД<sub>50</sub>. У тій же дозі вивчали вплив на розвиток реперфузійних аритмій. Фібриляцію шлуночків викликали оклюзією коронарних артерій. Визначали вплив препарату на кардіогемодинаміку і перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), індуковані іммобілізаційним стресом.

15 Показано, що Етоксидол у дозі 10 мг/кг усуває фібриляцію шлуночків при оклюзії коронарних артерій і знижує кількість тварин, у яких виникає фібриляція шлуночків до 2 з 8 піддослідних у дозі 10 мг/кг і 2 з 9 - у дозі 23 мг/кг.

Етоксидол достовірно збільшує поріг фібриляції шлуночків міокарда кішок у дозі 23,0 мг/кг у період з 5 до 60 хв після оклюзії коронарних артерій, у той час як Анаприлін має такий ефект в ізотоксичній дозі в період з 30 до 60 хв.

20 В умовах гострої ішемії міокарда в дозі 15 мг/кг виявляє виразну кардіопротективну дію на кардіогемодинаміку, наближаючи значення скоротності (dp/dt), АТ та ін. до рівня інтактного контролю.

25 Етоксидол у дозі 1 мг/кг має здатність знижувати інтенсивність прояву процесів перекисного окислення ліпідів, викликаних іммобілізацією кроликів протягом 30 днів, про що свідчить зниження рівня малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові на 46 % і в тканині нирок. При цьому рівень загального холестерину знижується на 41,7 %, а індекс атерогенності знижується на 82,9 %.

Таблиця 3

Вплив Етоксидолу на зону некрозу міокарда

Умови досліджу	Доза, мг/кг	n	Зона ішемії в % до загальної маси міокарда	Зона некрозу в % до загальної маси міокарда	Зона некрозу в % до зони ішемії
Контроль	-	17	34±2,6	22±2,0	68±4,3
Етоксидол	2,5	9	30±1,2	13±1,5*	46±2,9*
Етоксидол	25,0	7	27±2,5	14±2,0*	50±5,9*
Етоксидол таблетки	2,5	9	32±1,2	14±1,5*	49±2,9*
Анаприлін	1,0	11	30±3,5	11±1,6*	39±5,5*

Примітка: \* - відмінності з контролем достовірні при p<0,05.

Таблиця 4

Зміни показників кардіогемодинаміки (%) у паціюків з гострою ішемією міокарда в умовах відкритої грудної клітини, n=8

Час від початку досліджу, хв	Параметри, що реєструвалися		
	dp/dt max, %	CAT, мм рт. ст.	ЧСС, уд/хв
Результат	100±4,0	98±5,2	432±17,0
5	-15±2,5	-15±4,4*	-5±1,4
10	-14±5,0	-18±4,1*	-1±3,6
15	-19±4,7	-18±5,5*	-1±4,0
20	-17±4,0	-22±5,8*	-3±2,7
30	-18±4,7	-22±5,8*	-4±2,2
40	-21±4,7	-23±6,5*	-5±2,7
50	-18±4,7	-24±6,2*	-5±3,0
60	-19±4,9	-20±7,0*	-7±3,0

Примітка: \* - відмінності з вихідним рівнем достовірні при  $p < 0,05$ .

Таким чином, Етоксидол в експерименті проявляє виражену кардіопротективну дію, що проявляється в зниженні альтерації тканин міокарда в умовах ішемії, відновленні ушкоджених ішемією параметрів кардіогемодинаміки. Крім того, для нього характерні антиоксидантна дія і ліпідрегулювальний ефект при моделюванні стресобумовлених прооксидантних станів.

Приклад 10. Вивчення нейропротективної активності

Вивчення ноотропної дії Етоксидолу здійснювалося при використанні 2-х методик:

- вивчення впливу Етоксидолу на здатність навчатися умовного рефлексу пасивного уникання паціюків-недоучок;

- вивчення впливу Етоксидолу на порушену пам'ять - тест амнезії умовного рефлексу пасивного уникання, викликану скополаміном у паціюків.

Дослідження ноотропних ефектів проводили в сертифікованій установці "Lafayette Instrument Co" (США). Дослідження виконане на білих безпородних статевозрілих паціюках самцях масою 250-280 г.

Тест на відтворення здатності навчатися проводили через 24 год. після навчання, реєстрували латентний період заходу тварину в темне відділення і потім реєстрували протягом 180 із число тварин, що зовсім не зайшли до темного небезпечного відсіку і залишалися на освітленій висячій платформі (паціюки, що добре пам'ятають ситуацію).

Етоксидол і препарат порівняння Пірацетам вводили одноразово всередину (інтрагастрально) за допомогою спеціального зонда в об'ємі 0,2 мл на 100 г ваги паціюка за 40 хвилин до навчання. Тваринам контрольної групи вводили дистильовану воду.

Усі досліджувані речовини суттєво не змінювали латентний час виконання навички заходу в темну камеру (таблиця 3). Латентний період заходу в темну камеру при виконанні ніркового рефлексу при першому поміщенні тварин у камеру не змінювався в порівнянні з контролем (таблиця 5).

Після цього здійснювали навчання УРПУ, для чого паціюк одержував у темній камері невелике болюче подразнення.

Контрольні тварини після навчання і при наступному відтворенні навченого через 24 год. після навчання пам'ятали про болюче подразнення, отримане в темній камері, і заходили туди з більшим латентним періодом. Тільки 1 паціюк з 15-ти зовсім не зайшов в темну камеру.

Таблиця 5

Вплив Етоксидолу і Пірацетаму на навчання умовному рефлексу пасивного уникання в пацюків-недоучок

Речовина	Доза, мг/кг	Латентний період (с) заходу в темну камеру при виконанні ниркового рефлексу	Латентний період (с) при відтворенні УРПУ через 24 години після навчання	Кількість тварин, які не зайшли до темної камери	
				в абс. од.	в %
Контроль	Дист. вода	29,6±5,1	79,4±14,2	1/15	6,6
Етоксидол	100	31,3±6,5	119,8±24,8	5/15	33,3
Етоксидол	200	34,9±7,7	126,8±16,3*	6/15	40,0
Етоксидол таблетки	100	33,3±6,5	123,8±24,8	7/15	43,3
Пірацетам	100	28,3±5,1	128,4±21,7*	6/15	40,0
Пірацетам	200	32,2±7,7	133,7±19,8*	8/15	53,3*

\* вірогідність відмінностей з контролем при  $P < 0,05$

Згідно з наведеними в таблиці 5 результатами Етоксидол в дозі 200 мг/кг і таблетки в дозі 100 мг/кг поліпшують навчання умовному рефлексу пасивного уникання в пацюків-недоучок, що виражається в достовірному збільшенні латентного часу заходу в темну камеру при відтворенні рефлексу. Пірацетам в дозі 200 мг/кг також поліпшував навчання умовному рефлексу пасивного уникання за показником латентного періоду виконання рефлексу і за показником збільшення відсотка тварин, які зовсім не зайшли в темну камеру. Таким чином, Етоксидол в дозі 200 мг/кг і таблетки в дозі 100 мг/кг поліпшують навчання умовному рефлексу пасивного уникання у пацюків-недоучок і за показником латентного періоду виконання рефлексу має подібну ефективність з Пірацетамом у дозі 200 мг/кг.

Вивчення антиамнестичної дії Етоксидолу в методиці скополамінової амнезії.

Вивчення впливу речовин на амнезію здійснювали в сертифікованій установці "Lafayette Instrument Co" (США).

Пацюка саджали на яскраво освітлену платформу хвостом до відкритої гільйотинної двері, що веде в темну камеру. Внаслідок ниркового рефлексу після знаходження входу в темний відсік камери пацюк переходив у темний відсік. Реєстрували латентний час виконання цієї навички. Потім пацюка залишали на 180 с у темній камері з метою її освоєння, і пацюк майже увесь час проводив в темній камері.

Для одержання амнезії УРПУ тваринам вводили скополамін (1,0 мг/кг внутрішньочеревно) за 30 хвилин до навчання. Тест на відтворення навченого і амнезію проводили через 24 год. після навчання, для чого пацюка знову саджали на платформу хвостом до отвору і реєстрували:

- латентний період заходу тварину в темне відділення і
- потім протягом 180 с - число тварин, які зовсім не зайшли до темного небезпечного відсіку і залишалися на освітленій висячій платформі (пацюки, що добре пам'ятають ситуацію).

Етоксидол і Пірацетам вводили одноразово внутрішньо в об'ємі 0,2 мл на 100 г ваги пацюка за 40 хвилин до навчання. Тваринам контрольної групи вводили дистильовану воду.

В контрольних експериментах при поміщенні пацюка на освітлену платформу тварини з коротким латентним періодом заходять у темну камеру і одержують там болюче подразнення (навчання). При відтворенні рефлексу через 24 години після навчання пацюки пам'ятають навчене, і при поміщенні їх на освітлену платформу тварини залишаються там і не заходять у темну небезпечну камеру, де вони напередодні одержали болюче подразнення (навчання) (таблиця 6).

Скополамін вірогідно скорочує тривалість латентного періоду заходу в темну камеру при відтворенні рефлексу і вірогідно зменшує (до 20 %) число тварин, що зовсім не зайшли в темний відсік камери при відтворенні, тобто, що пам'ятають про нанесений там напередодні аверсивному стимулі (таблиця 6).

Етоксидол у дозі 100 мг/кг вірогідно ( $p < 0,05$ ) збільшує (в 1,92 рази) тривалість латентного періоду заходу пацюків у темний відсік при відтворенні рефлексу в порівнянні із тваринами, що одержували один скополамін. Поряд із цим, під впливом препарату спостерігається достовірне

підвищення (до 50 %) числа тварин, які не зайшли в темний відсік камери при відтворенні амнезованого рефлексу, тобто тих, що пам'ятають про нанесений аверсивний стимул (таблиця 6). Отримані дані свідчать про наявність у Етоксидолу в дозі 100 мг/кг виразного антиамнестичного ефекту.

- 5 Пірацетам в дозі 100 мг/кг вірогідно ( $p < 0,05$ ) збільшує (в 1,8 рази) тривалість латентного періоду заходу в темний відсік при відтворенні рефлексу, але вірогідно не підвищує число тварин, що не зайшли в темний відсік камери при відтворенні амнезованого рефлексу.

Таблиця 6

Антиамнестична активність Етоксидолу моделі скополамінової амнезії умовного рефлексу пасивного уникання

Препарат, доза	Латентний період заходу в темну камеру (с)		Відсоток тварин, що не зайшли в темну камеру
	Навчання	Відтворення	
Контроль дист. вода, внутрішньо	16,2±2,5	163,0±17,0	90
Скополамін 1 мг/кг, в/ч	10,1±1,54	55,4±21,25*	20*
Етоксидол 100 мг/кг + Скополамін	14,6±2,63	106,42±22,4#	50#
Етоксидол 200 мг/кг + Скополамін	11,3±2,15	75,82±23,0	27
Етоксидол розчин 100 мг/кг + Скополамін	13,9±2,63	107,42±22,4#	50#
Пірацетам 100 мг/кг + Скополамін	12,3±1,91	99,23±14,7#	40
Пірацетам 200 мг/кг + Скополамін	13,5±1,52	105,73±21,4#	50#

\* -  $p < 0,05$  вірогідність відмінностей по t-критерію Стюдента щодо групи тварин, що одержували дистильовану воду

# -  $p < 0,05$  вірогідність значень за критерієм Стюдента щодо контролю з амнезією.

- 10 Таким чином, Етоксидол в дозі 100 мг/кг (розчин) має антиамнестичний ефект, який характеризується достовірним збільшенням латентного часу заходу в темну камеру і збільшенням числа тварин, що зовсім не зайшли в небезпечну камеру, у порівнянні з показниками контрольних тварин з амнезією. Аналогічний ефект має Пірацетам в дозах 100 і 200 мг/кг. За антиамнестичним ефектом Етоксидол в дозі 100 мг/кг не поступається Пірацетаму в дозі 100 мг/кг.

- 15 Вивчення антиалкогольної дії Етоксидолу здійснювалося в дослідах на статевозрілих безпородних білих пацюках-самцях за 2-ма тестами: методикою відкритого поля і методикою обертового стрижня.

- 20 Етоксидол і Пірацетам вводили одноразово внутрішньо (інтрагастрально) за 40 хвилин до експерименту.

Реєстрували горизонтальну рухову активність за числом перетнутих квадратів, вертикальну рухову активність за числом вертикальних стійок і дослідницьку активність за числом обстежень (зазірань) отворів.

- 25 Етанол вводили в дозі 1,5 мг/кг внутрішньочеревно і потім через 10 хвилин вводили досліджувану речовину в дозі 100 мг/кг внутрішньо (інтрагастрально). Реєстрацію поведінки у відкритому полі здійснювали через 40 хвилин після введення Етоксидолу або Пірацетаму. При введенні дистильованої води або самого етанолу (контрольні дослідження) реєстрацію поведінки у відкритому полі здійснювали через 40 хвилин після їхнього введення.

- 30 В результаті проведених досліджень встановлено, що етанол в дозі 1,5 г/кг не змінює горизонтальну рухову активність, але в той же час вірогідно зменшує вертикальну рухову активність. Крім того, етанол значно і вірогідно зменшує дослідницьку активність, зменшуючи число обстежених отворів (таблиця 7).

- 35 Етоксидол, що вводиться в дозі 100 мг/кг (внутрішньо) інтактним тваринам, викликає недостовірне зниження горизонтальної і вертикальної рухової активності і числа обстежених отворів.

- 40 Етоксидол при введенні після етанолу відновлює порушення поведінки пацюків у відкритому полі, що виражається в достовірному збільшенні знижених під впливом етанолу вертикальних стійок і числа обстежених отворів (таблиця 7). При вивченні впливу Пірацетаму в дозі 100 мг/кг на ефекти етанолу встановлено, що Пірацетам, так само як Етоксидол, викликає достовірне збільшення числа вертикальних стійок.

Таким чином, Етоксидол в дозі 100 мг/кг внутрішньо має здатність відновлювати викликані етанолом порушення рухової активності орієнтувально-дослідницької поведінки тварин у відкритому полі, що виражається в достовірному збільшенні вертикальних стійок і числа обстежених отворів.

5

Таблица 7

Антиалкогольний ефект Етоксидолу на здатність відновлювати порушення поведінки, викликані етанолом, в тесті відкритого поля

Речовина, доза, спосіб введення	Число горизонтальних переміщень	Число вертикальних переміщень	Число обстежених отворів
Контроль інтактний, дист. вода.	24,6±2,02	9,5±1,19	15,7±1,54
Контроль - Етанол (1,5 г/кг, в/ч)	29,6±2,8	5,0±0,7*	6,9±1,23*
Етоксидолу (100 мг/кг, внутрішньо).	22,1±7,4	6,8±1,9	9,3±4,7
Етанол (1,5 г/кг, в/ч) + Етоксидолу (100 мг/кг, внутрішньо).	32,3±4,9	8,6±1,2#	9,7±1,4#
Етанол (1,5 г/кг, в/ч) + Етоксидолу (100 мг/кг, внутрішньо) таблетки.	34,0±4,9	7,0±1,9	9,8±1,4#
Пірацетам (100 мг/кг, внутрішньо).	26,4±8,3	8,7±2,1	12,4±2,1
Етанол (1,5 г/кг, в/ч) + Пірацетам (100 мг/кг, внутрішньо).	21,9±7,1	8,2±1,3#	9,5±2,2

\* -  $p < 0,05$  вірогідність відмінностей за t-критерієм Стьюдента щодо групи інтактних тварин; групи тварин;

# -  $p < 0,05$  вірогідність відмінностей за t-критерієм Стьюдента щодо групи тварин, які одержували етанол.

Пірацетам в дозі 100 мг/кг викликає тільки збільшення числа вертикальних стійок. За антиалкогольною дією в тесті відкритого поля Етоксидол перевершує Пірацетам.

10 Порушення координації руху оцінювали в тесті обертового стрижня (rota rod test) зі швидкістю обороту - 3 обороти за хвилину. При поміщенні пацюка на обертовий стрижень тварина в нормі, перебираючи лапками, утримується на ньому. Тварини з побічними ефектами моторного, седативного характеру та іншими порушеннями не утримуються на стрижні і падають із нього. Реєстрували час утримування на стрижні і число тварин, що впали з обертового стрижня протягом 2-х хвилин.

15 Встановлено, що в контрольній групі пацюків, що одержали дистильовану воду, тільки одна тварина з десяти впала зі стрижня протягом 2-х хвилин реєстрації. Етанол в дозі 1,5 мг/кг різко порушує в пацюків координацію рухів: після введення етанолу на обертовому стрижні не втрималося 100 % тварин (таблиця 8).

20 Етоксидол в дозі 100 мг/кг внутрішньо не порушував координацію рухів у пацюків на обертовому стрижні. Введення Етоксидолу на фоні етанолу приводило до відновлення порушеної етанолом координації рухів. Під впливом Етоксидолу спостерігалось збільшення до 50 % числа тварин, що утрималися на стрижні (контроль після етанолу - 0 %) і достовірне збільшення (в 4,6 рази в порівнянні з контролем після етанолу) часу утримування на обертовому стрижні.

25

Таблиця 8

Антиалкогольний ефект Етоксидолу за здатністю відновлювати і порушення координації рухів, викликане етанолом в тесті обертового стрижня

Речовина, доза, спосіб введення	Час утримування на стрижні, с	Відсоток тварин, що утрималися на стрижні протягом 120 с.
Контроль інтактний, дистильована вода.	103,5±12,02	90
Контроль - Етанол (1,5 г/кг, в/ч)	18,5±7,82*	0*
Етоксидол (100 мг/кг, внутрішньо).	110,7±11,9	80
Етанол (1,5 г/кг, в/ч) + Етоксидол (100 мг/кг, розчин).	85,8±16,05#	60#
Пірацетам (100 мг/кг, внутрішньо).	108,5±17,1	90
Етанол (1,5 г/кг, в/ч) + Пірацетам (100 мг/кг, внутрішньо).	58,3±12,8#	50#

\* -  $p < 0,05$  вірогідність відмінностей за t-критерієм Стюдента щодо групи інтактних тварин щодо

# -  $p < 0,05$  вірогідність відмінностей групи тварин, які одержували етанол.

Пірацетам в дозі 100 мг/кг внутрішньо не порушував координацію рухів у пацюків на обертовому стрижні. Введення Пірацетаму на фоні етанолу приводило до відновлення порушеної етанолом координації рухів. Під впливом Пірацетаму спостерігалось підвищення до 50 % числа тварин, що не утримуються на стрижні (контроль після етанолу - 0 %) і достовірне збільшення (в 3,1 разу в порівнянні з контролем після етанолу) часу утримування на обертовому стрижні.

Таким чином, Етоксидол в дозі 100 мг/кг розчин має виражену антиалкогольну дію в тесті обертового стрижня, що виражається у відновленні під впливом препарату порушеної етанолом координації рухів. Під впливом Етоксидолу вірогідно збільшується (в 4,6 разу) час утримування пацюків на обертовому стрижні і збільшується до 60 % число тварин, що утрималися на стрижні (контроль із етанолом - 0 %). За впливом на порушену етанолом координацію рухів Етоксидол перевершує Пірацетам.

Приклад 11. Експериментальне вивчення ефективності застосування Етоксидолу при ішемії мозку (церебропротекторна активність)

Для дослідження використовували здорових статевозрілих тварин (пацюків), які пройшли карантин 14 днів, в експерименті використовували тварин однієї вікової групи (6 місяців).

Дослідження проведені на 3 групах лабораторних тварин:

- контрольна - тварини з моделюванням ішемії мозку;
- тварини з ішемією мозку, яким вводили Етоксидол в дозі 5 мг/кг;
- тварини з ішемією мозку, яким вводили Етоксидол в дозі 20 мг/кг.

Етоксидол вводили внутрішньочеревно профілактично (за 30 хвилин до моделювання патології) і терапевтично (відразу після ішемії).

1. Для створення ішемії головного мозку використовували кілька стандартних моделей [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. - 2-е вид., перероб. и доп. - М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. - 832 с; Сернов Л.Н. Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М., 2000. - 352 с.]:

гравітаційні перевантаження в краніо-каудальному положенні; передавлювання обох сонних артерій у білих пацюків на 10-15 хв. на фоні системної артеріальної гіпотензії до 40 мм рт. ст; як модель ішемії мозку використовували білатеральну оклюзію обох сонних артерій протягом 24-х годин.

Тотальну ішемію мозку моделювали за допомогою гравітаційних перевантажень у краніо-каудальному положенні. Проведені дослідження показали, що при моделюванні гравітаційних перевантажень [Гаевый М.Д., Аджиенко Л.М., Макарова Л.М. Ишемия головного мозга, вызванная гравитационной перегрузкой // Экспер. и клин. фармакол. - 2000. - Т. 63, № 3, - С. 63-64] в краніо-каудальному напрямку відбувається зниження артеріального тиску в сонній артерії до 0, тобто у тварин має місце тотальна ішемія мозку. Для моделювання гравітаційних

перевантажень використовували центрифугу діаметром 2 м. Бадьорих пацюків поміщали в спеціальні контейнери-пенали, прикріплені до кінців важелів центрифуги, а потужний двигун протягом 10 сек, створював необхідний ступінь гравітації. На першому етапі роботи проводили дослідження з виявлення найбільш ефективних доз Етоксидолу, що сприяють збільшенню виживання тварин при гіпергравітації. З цією метою тваринам вводили Етоксидол внутрішньочеревно в дозах 5, 10 і 100 мг/кг профілактично протягом 3 діб до моделювання патології. Величина гравітаційних перевантажень у цьому випадку підбиралася так, щоб летальність тварин у контрольній групі становила не більш 20 %. Критерієм церебропротективної дії було збільшення виживання тварин (в %) у порівнянні з контрольними тваринами.

Об'ємну швидкість мозкового кровотоку (МК) у пацюків реєстрували методом водневого кліренсу за допомогою платинового електрода, розташованого на поверхні сагітального синуса в області стоку синусів. Метод заснований на реєстрації швидкості вимивання попередньо введеного водню з мозкової тканини і дозволяє визначити об'ємну швидкість МК [Гаевый М.Д., Аджиенко Л.М., Макарова Л.М. Ишемия головного мозга, вызванная гравитационной перегрузкой// Экспер. и клин. фармакол. - 2000. - Т. 63, № 3, - С. 63-64.].

Оцінку МК проводили за кривою зміни напруги водню на електроді полярографічним способом і розраховували за формулою (1) для обчислення органного кровотоку розраховуючи на 100 г мозку.

$$MK = \lambda \frac{0,693 \times 100}{T_{1/2}}, (1)$$

де  $T_{1/2}$  - час (у хвиликах), за який значення кривої кліренсу знижується в два рази за логарифмічною шкалою;

X - відношення кількості водню в 1 г тканини до кількості водню в 1 мл крові.

Для стабілізації подиху в наркотизованих пацюків використовували боксовий дихальний апарат.

Визначення ауторегуляторних реакцій судин мозку

Необхідною умовою для вивчення регуляторних реакцій судин мозку є моделювання гострих порушень системного артеріального тиску (САТ). Для цієї мети використовували кровопускання, що дозволяє знизити САТ до будь-якого рівня, а наступна інфузія крові в артеріальне русло дозволяє піднімати САТ до вихідного рівня.

Зважаючи на те, що глибокий наркоз пригнічує регуляторні реакції мозкових судин, дослідження проводилися під легким наркозом. Оскільки умовою для вивчення регуляції мозкового кровотоку є стабільний режим оксигенації крові, досліди проводилися при штучному диханні під контролем  $pO_2$  і pH крові за допомогою біологічного мікроаналізатора.

Про характер цереброваскулярних реакцій робили висновки за показниками МК і опору судин мозку (ОСМ) при різних рівнях перфузійного тиску. Оцінку регуляторних можливостей системи внутрічерепного кровообігу робили на підставі коефіцієнта регуляції, який розраховували за формулою (2):

$$K = 1 - \frac{R\Delta R - P_0\Delta R}{\Delta P(\Delta R + R_0)}, (2)$$

де K - коефіцієнт регуляції;

$R_0$ ,  $P_0$  - вихідні значення опору (мм рт. ст./100 г/хв/мл) і тиску (мм рт. ст.) у судинах мозку;  $\Delta R$  і  $\Delta P$  - зміни опору (мм рт. ст./100 г/хв/ мол) і тиску (мм рт. ст.) у судинах мозку при впливі на систему.

При аналізі коефіцієнта регуляції враховували, що якщо  $K = 0$  - регуляція в системі відсутня, значення  $K > 0$  свідчить про наявність ауторегуляції, причому при  $K < 1$  відбувається неповна ауторегуляція, при  $K = 1$  - повне регулювання. Коли  $K > 1$  - це свідчить про гіперкомпенсацію,  $K < 0$  свідчить про спотворені патологічні реакції, що приводять до поглиблення порушень, викликаних зовнішньою діючою силою.

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЕТОКСИДОЛУ НА ВИЖИВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ ТОТАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ**

Вивчення Етоксидолу на моделі тотальної ішемії головного мозку, проведене на моделі, яка спричинена гравітаційними перевантаженнями в краніо-каудальному положенні. Критерієм церебропротекторної дії є % виживання тварин. Етоксидол вводили внутрішньочеревно профілактично в дозах 1, 5, 20 і 100 мг/кг (субстанція, таблетки і розчин).

Таблиця 9

Вплив Етоксидолу на виживання тварин при гравітаційних перевантаженнях у краніо-каудальному положенні

Умова досвіду	Виживання, %
Контроль	33,3±6,7
Етоксидол 1 мг/кг	50,0±7,1
Етоксидол 5 мг/кг	66,6±6,7*
Етоксидол 20 мг/кг	66,6±6,7*
Етоксидол 100 мг/кг	50,0±7,1

У контрольній серії дослідів виживання тварин склало в середньому 33,3 % (таб. 9). Введення Етоксидолу в дозі 5 і 20 мг/кг впливало на досліджуваний показник, збільшуючи виживання до 66,6 % (таб. 9), тобто на 33,4 % відносно тварин контрольної групи. Застосування Етоксидолу в дозах 1 і 100 мг/кг не приводило до статистично значимої зміни виживання пацієнтів в умовах тотальної ішемії головного мозку (таб. 9).

Таким чином, отримані дані свідчать про доцільність вивчення Етоксидолу як потенційного церебропротектора в дозах 5 і 20 мг/кг.

Приклад 12. Вивчення впливу Етоксидолу на мозковий кровотік і його ауторегуляцію в постішемичному періоді

Для оцінки впливу Етоксидолу на мозковий кровотік і його ауторегуляцію в умовах гострої ішемії мозку використовувалася модель циркуляторної ішемії мозку, яка створювалася шляхом оклюзії обох сонних артерій у пацієнтів протягом 12 хв із одночасним зниженням САТ до 40 мм рт. ст.

Контрольні досліді по вивченню зміни динаміки показників мозкового кровотоку (МК), системного артеріального тиску (САТ) і опору судин мозку (ОСМ) проводилися на 2-х групах тварин. У першій групі перебували тварини, в яких не моделювалася ішемія, у другий - тварини з ішемією, у яких вивчали показники в постішемичному періоді.

В 1 групі пацієнтів протягом усього досліді (60 хв) не було виявлено істотних змін з боку МК, САТ, ОСМ (таб. 10). Протилежна картина спостерігалася у тварин після ішемії (таб. 10). Так, уже на 5 хвилині реперфузії спостерігаються виражені зміни всіх досліджуваних показників: зменшення об'ємної швидкості МК на 47,6 % і збільшення ОСМ на 71 % у порівнянні з результатом (таб. 10). Крім того, на 5-15 хвилинах реперфузії у тварин контрольної групи реєстрували зниження САТ на 19,9 % (таб. 10). Виражені порушення церебральної гемодинаміки у тварин з гострою ішемією мозку зберігалися до кінця періоду спостереження: зниження МК (на 49,2 %) і САТ (на 32,7 %), а також збільшення ОСМ (на 33,7 %) (таб. 10). Таким чином, у постішемичному періоді констатували істотне зниження загального кровотоку в головному мозку, обумовлене як гіпотензією, так і підвищенням тону судин церебральних судин.

Таблиця 10

Динаміка змін показників МК, САТ і періоді ОСМ в контрольних дослідіх у до- і постішемичному

Час спостережень (хв)	Досліджувані показники	До ішемії (1 група)	Після ішемії (2 група)
Вихідні показники	МК	89,2±6,1	101,4±8,4
	САТ	119,4±2,3	122,5±3,9
	ОСМ	1,34±0,10	1,24±0,10
Зміни показників, в % від вихідних величин			
5	МК	-4,8±2,9	-47,6±1,8*
	САТ	-2,7±2,1	-18,2±2,6*
	ОСМ	+2,2±4,3	+71,0±20,1**
15	МК	-8,7±5,2	-37,7±5,2*
	САТ	-4,1±3,1	-19,9±3,9*
	ОСМ	+5,2±4,6	+40,3±16,7**
30	МК	-8,3±2,8	-40,8±4,5*
	САТ	-6,20±4,2	-27,1±6,1*
	ОСМ	+2,2±2,5	+60,1±17,8**

Таблиця 10

Динаміка змін показників МК, САТ і періоді ОСМ в контрольних дослідах у до- і постішемичному

Час спостережень (хв)	Досліджувані показники	До ішемії (1 група)	Після ішемії (2 група)
60	МК	-8,5±5,2	-51,8±5,5 <sup>хА</sup>
	САТ	-8,30±3,8	-31,8±6,1 <sup>х</sup>
	ОСМ	0,0±4,1	+49,5±13,2 <sup>х*</sup>

Примітка: позначені статистично достовірні (P&lt;0,05) зсуви параметрів

х - щодо вихідних значень

\* - в 2-ой групі в порівнянні з 1-ой групою

При вивченні ауторегуляторних реакцій судин головного мозку було встановлено, що у тварин без ішемії зниження САТ до 60 мм рт. ст. супроводжувалося зниженням мозкового кровотоку, в середньому, на 17,4±6,4 % і істотним зниженням судинного опору мозку (36,3±4,8 %) [Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика, лечение / СПб.: ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2002. - 327 с]. Це свідчить про здатність мозкових судин зберігати регуляторні механізми при зміні САТ у зазначених межах. Зниження САТ до 40 мм рт.ст. супроводжується значним зменшенням судинного опору мозку на 47,9±0,6 (таб. 11). Отже, зрив ауторегуляторних реакцій мозкових судин у наркотизованих тварин без ішемії відбувається при САТ, нижчому 60 мм рт. ст.

Таблиця 11

Динаміка змін показників ауторегуляторних реакцій і мозкових судин у контрольних дослідах

САТ мм рт. ст.	Досліджувані показники	Тварини без ішемії	Тварини після ішемії
Вихідні показники			
120	МК	127,0±8,1	107,6±4,3
	ОСМ	0,98±0,07	1,10±0,04
Зміни показників в % від вихідних величин			
100	МК	-0,1±2,0	-26,6±2,3 <sup>х*</sup>
	ОСМ	-16,7±0,1 <sup>х</sup>	+18,8±3,6 <sup>х*</sup>
	K <sub>a</sub>	0,75	-0,80
80	МК	-11,4±6,7	-38,3±2,1 <sup>х*</sup>
	ОСМ	-21,7±5,7 <sup>х</sup>	+13,8±4,0 <sup>х*</sup>
	K <sub>a</sub>	0,85	-0,63
60	МК	-17,4±6,4 <sup>х</sup>	-44,1±1,2 <sup>х*</sup>
	ОСМ	-36,3±4,8 <sup>х</sup>	-6,8±4,3 <sup>*</sup>
	K <sub>a</sub>	0,97	0,20
40	МК	-15,6±6,1 <sup>х</sup>	-53,3±1,0 <sup>х*</sup>
	ОСМ	-58,5±4,8 <sup>х</sup>	-25,5±3,4 <sup>х</sup>
	K <sub>a</sub>	0,70	0,51

Примітка: позначені статистично достовірні (P&lt;0,05) зсуви параметрів

х - щодо вихідних значень

\* - у порівнянні із тваринами без ішемії мозку.

У контрольних дослідах у постішемичному періоді в пацієнтів зниження САТ до 100 мм рт. ст. приводило до достовірного зниження мозкового кровотоку (26,6±2,3 %) і збільшенню опору (18,8±3,6 %) судин мозку щодо вихідного рівня, а також до значного падіння коефіцієнта ауторегуляції (0,80) (таб. 11). Таким чином, у даної групи тварин уже при зниженні САТ до 100 мм рт. ст. відбувається спотворення ауторегуляторних реакцій судин мозку. При подальшому зниженні САТ мозковий кровотік продовжував знижуватися і при 40 мм рт. ст, становив менше 50 % від вихідного рівня (таб. 11). Отримані дані свідчать про розлад у постішемичному періоді ауторегуляції мозкового кровообігу.

Таблиця 12

Вплив Етоксидолу в дозі 5 мг/кг на швидкість мозкового кровотоку, системний і в постішемичному періоді артеріальний тиск і опір судин мозку

Час спостережень (хв)	Досліджувані показники	Умови експерименту		
		Експериментальна норма	Профілактичне введення	Терапевтичне введення
Вихідні показники	МК	96,6±3,9	89,0±4,2	94,6±5,3
	CAT	117,0±3,3	100,0±0,6	96,0±4,4
	ОСМ	1,25±0,08	1,05±0,06	1,04±0,11
Зміни показників в % від вихідних величин				
5	МК	-7,4±3,3 <sup>x</sup>	-4,5±7,3*	-35,2±6,3 <sup>x</sup>
	CAT	-1,2±1,5	-5,0±1,1 <sup>x*</sup>	-8,0±4,3
	ОСМ	+8,4±3,6 <sup>x</sup>	+7,0±7,8*	+41,0±14,0 <sup>x</sup>
15	МК	+7,0±3,6*	-9,8±7,3	-22,8±4,5 <sup>x*</sup>
	CAT	-1,8±1,1	-8,5±0,6 <sup>x*</sup>	-3,8±4,1
	ОСМ	-6,8±3,4	+11,3±10,3*	+33,0±10,7 <sup>x</sup>
30	МК	-1,0±4,7	-4,0±6,3	-21,2±4,5 <sup>x*</sup>
	CAT	-3,6±0,9 <sup>x</sup>	-8,8±1,8 <sup>x</sup>	-8,2±21 <sup>x*</sup>
	ОСМ	-6,0±3,6	-0,3±6,3	+24,8±9,8 <sup>x</sup>
60	МК	+4,0±4,4	+5,5±7,2*	-10,4±3,2*
	CAT	-0,8±2,2	-10,0±1,8 <sup>x</sup>	-6,0±1,5 <sup>x*</sup>
	ОСМ	-19,2±2,5 <sup>x*</sup>	-10,0±5,9*	-6,4±4,5*

Примітка: позначені достовірні зрушення ( $P < 0.05$ ) відносно:

x - вихідних значень

\* - тварин контрольної групи

Введення Етоксидолу в дозі 5 мг/кг в умовах експериментальної норми на 60 хвилині досвіду знижує тонус мозкових судин на 19,2±2,5 % щодо вихідних величин. На мозковий кровотік Етоксидол в дозі 5 мг/кг статистично значущий вплив виявляв лише на 15 хвилині, підвищуючи його на 7,0±3,6 % вище вихідних значень (таб. 12).

При вивченні впливу Етоксидолу в дозі 5 мг/кг на реактивність мозкових судин при ступінчастому зниженні САТ виявлено, що в умовах експериментальної норми об'єкт дослідження значним образом сприяє підтримці МК навіть при САТ 40 мм рт. ст., про що свідчить  $K_a$ , рівний 0,84 (таб. 13).

Профілактичне введення об'єкта дослідження в дозі 5 мг/кг перешкоджає розвитку постішемичної гіперперфузії (таб. 12). При аналізі показника САТ встановлено, що Етоксидол перешкоджає розвитку постішемичної гіпотензії і патологічної вазоконстрикції протягом всього періоду реперфузії.

При оцінці ауторегуляторних реакцій в постішемичному періоді на фоні попереднього введення Етоксидолу в дозі 5 мг/кг встановлено, що ступінчасте зниження САТ до 60 мм рт. ст. приводить до гіперауторегуляторних реакцій судин мозку (таб. 13).

Терапевтичне введення Етоксидолу сприяє не тільки збереженню ауторегуляторних реакцій судин мозку, але навіть приводить до гіперауторегуляції при зниженні САТ від 100 до 40 мм рт. ст., тобто при лікувальному застосуванні більш ефективно, ніж при профілактичному. Етоксидол сприяє збереженню стабільного мозкового кровотоку при дозованій гіпотензії (таб. 13).

Таблиця 13

Вплив Етоксидолу в дозі 5 мг/кг на показники ауторегуляторних реакцій судин мозку

САТ мм рт. ст.	Досліджувані показники	Експериментальна норма	Профілактичне введення	Терапевтичне введення
Вихідні показники				
120	МК	101,0±7,0	88,6±5,7	74,8±7,3
	ОСМ	1,20±0,07	1,37±0,14	1,66±0,13
Зміни показників в % від вихідних величин				
100	МК	+1,5±1,0	-2,2±1,2*	+20,5±9,0 <sup>x*</sup>
	ОСМ	-14,0±1,5 <sup>x</sup>	-6,8±1,3 <sup>x*</sup>	-18,5±5,7*
	K <sub>a</sub>	1,20	0,96	1,40
80	МК	+4,7±4,5	+2,4±7,3*	+42,0±10,8 <sup>x*</sup>
	ОСМ	-19,3±3,6 <sup>x</sup>	-24,0±5,8 <sup>x*</sup>	-47,0±4,0 <sup>x*</sup>
	K <sub>a</sub>	1,26	0,91	1,64
60	МК	-0,8±11,9	+8,8±2,8 <sup>x*</sup>	+37,5±6,9 <sup>x*</sup>
	ОСМ	-36,7±8,8 <sup>x</sup>	-49,6±1,2 <sup>x*</sup>	-60,3±1,8 <sup>x*</sup>
	K <sub>a</sub>	1,08	1,41	1,53
40	МК	-15,5±2,2 <sup>x</sup>	-15,4±3,1 <sup>x*</sup>	+6,3±4,0*
	ОСМ	-45,2±3,4 <sup>x*</sup>	-55,2±2,9 <sup>x*</sup>	-66,0±1,5 <sup>x*</sup>
	K <sub>a</sub>	0,84	0,72	1,37

Примітка: позначені достовірні зсуви (P&lt;0.05) відносно:

x - вихідних значень

\* - тварин контрольної групи.

## Приклад 13. Дослідження ліпідрегулювальної активності Етоксидолу

## Матеріали і методи

## 5 1. Оцінка ліпідрегулювальної активності Етоксидолу.

Оскільки необхідною умовою вивчення гіполіпідемічної активності нових сполук є оцінка їхнього впливу на показники ліпідного обміну у тварин з нормальним вмістом ліпідів у сироватці крові (нормоліпідемічні тварини), був вивчений вплив Етоксидолу на даний показник. Оцінка ліпідрегулювальної активності досліджуваного препарату in vivo проводилася при його курсовому 10 денному введенні нормоліпідемічним паціюкам в дозі 10,0 мг/кг (внутрішньошлунково в 2 % крохмальному гелі).

2. Ліпідрегулювальну активність Етоксидолу in vitro вивчали на моделі індукованого етанолом ліпосинтезу в гомогенаті печінки паціюків. Відмиту фізіологічним розчином печінку гомогенізували, використовуючи в якості середовища розчин Кребса - Рингера (128 ммоль NaCl, 1,4 ммоль CaCl<sub>2</sub>, 1,4 ммоль MgSO<sub>4</sub>, 5,2 ммоль KCl, 0,18 ммоль NaH<sub>2</sub> PO<sub>4</sub>, pH 7,4), і в проби, що містять в 1 мл 100 мг гомогенату, додавали спиртовий розчин Етоксидолу в концентрації 1×10 М. В якості контролю використовували проби, що містять 20 мкл етанолу. Після інкубації (1 година, 37 °C) з гомогенату екстрагували ліпіди, і аналізували методом тонкошарової хроматографії (ТШХ).

## 20 3. Оцінка гіполіпідемічної активності Етоксидолу на моделі експериментальної гіперліпідемії.

Гіперліпідемію індукували у безпородних паціюків-самців масою 220-250 г атерогенним раціоном, який містив в масляній суспензії 10 % холестерину й 1 % холевої кислоти (Парфентьева Е.П., Василенко Ю.К., Лисевіцкая Л.И. и др. Влияние урсоловой кислоты на некоторые показатели липидного обмена при экспериментальном атеросклерозе. - Вопр. мед. химии. - 1980, № 2, - С. 174-179).

Експериментальним тваринам вводили жирову суспензію (зондом, внутрішньошлунково) протягом 10 днів і одночасно внутрішньошлунково вводили Етоксидол (в 2 % крохмальному гелі) в дозі 10,0 мг/кг і використовували як препарат порівняння нікотину кислоту в тій же дозі.

Для дослідження витягали зразки крові, печінки, мозку і аорти після декапітації, проведеної після 16- і 8-годинного голодування.

## 30 1.2. Біохімічні методи дослідження

Гіполіпідемічну активність Етоксидолу оцінювали по ступеню гальмування індукованої гіперліпідемії, аналізуючи наступні біохімічні показники:

- 1) у сироватці крові
  - загальний холестерин (Хс-Загальний),
  - холестерин ЛПВЩ (ХС-ЛПВЩ),
  - холестерин ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ),
  - холестерин ЛПДНЩ (ХС-ЛПДНЩ),
  - тригліцериди (ТГ)

2) у печінці

- Хс-Загальний

- ліпідний склад: фосфоліпіди (ФЛ), вільний холестерин (ВХС), неетерифіковані жирні кислоти (НЕЖК), тригліцериди (ТГ) і ефіри холестерину (ЕХС)

Вміст ХС у сироватці крові визначали методом Ілька [Родионова Л.П. Модификация метода определения содержания триглицеридов в сыворотке крови. - Лаб. Дело. - 1980, № 5, - С. 297-299], ХС-ЛПВЩ оцінювали в супернатанті після гепарин-марганцевої преципітації ЛПДНЩ + ЛПНЩ [Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. В.В. Меншикова, М., Медицина, 1987]. Визначення ХС-ЛПНЩ проводили шляхом розрахунків по формулі [Кейтс М. Техника липидологии. - М., Мир, 1975, - С. 74-76]:

$$\text{ХС-ЛПНЩ} = \text{Хс-Загальний} - (\text{ТГ}/5 + \text{ХС-ЛПВЩ}),$$
 де відношення ТГ/5 відповідає вмісту ХС-ЛПДНЩ.

Холестериновий коефіцієнт атерогенності (Кхс) розраховували за [Величко Л.Н., Тимофеев В.П., Шефер И.А. Микрометод денситометрического определения фракций фосфолипидов крови тонкослойной хроматографией на пластинах "silufol UV-254". - Вопр. мед. ХИМИИ. - 1980, № 2, - С. 275-277].

Вміст у сироватці крові ТГ визначали загальноприйнятим методом [Грибанов Г.А., Сергеев С.А. Экспресс-микрoанализ общих липидов сыворотки крови и их фракций. - Вопр. мед. Химии, - 1975, - Т. 21, № 6, - С. 652-655].

Вміст ХС у печінці і аорті оцінювали модифікованим методом Ілька, проводячи попередню екстракцію ліпідів [Мирошквиченко В.П., Громашевская Л.А., Касаткина М.Г. и др. Определение содержания желчных кислот и холестерина в печени. - Лаб. Дело, 1978, № 3. - С. 149-153].

Екстракцію ліпідів з гомогенату печінки проводили за методом Фолча в модифікації Кейтса. Аналіз ліпідного складу тканин і органів здійснювали методом ТШХ на пластинках "сілуфол", використовуючи для оцінки загальних ліпідів систему розчинників гексан-діетиловий ефір-оцтова кислота (80:20:2), а для фосфоліпідного спектра - систему розчинників хлороформ - метанол (65:25:4). Індивідуальні фракції ліпідів оцінювали спектрофотометрично (Спекол-221) після елюювання зон ліпідів, виявлених 10 % спиртовим розчином фосфорно-молібденової кислоти.

Статистичну оцінку достовірності отриманих результатів проводили з використанням параметричного критерію Стюдента.

Результати дослідження.

1. Вивчення гіполіпідемічної активності Етоксидолу.

Проведені дослідження показали, що Етоксидол не викликав змін вмісту ТГ і Хс-Загального в сироватці крові і не виявляв впливу на співвідношення атерогенних і антиатерогенних фракцій ліпопротеїдів у пацієнтів з нормальним рівнем ліпідів. При курсовому введенні Етоксидолу не відзначено також підвищення вмісту ХС у печінці експериментальних тварин (табл. 14).

2. Первинна оцінка ліпідрегулювальної активності Етоксидолу in vitro була проведена на моделі етанол-індукованого ліпосинтезу в гомогенаті печінки пацієнтів. Результати впливу Етоксидолу на ліпідний склад гомогенату печінки представлені в таблиці 15. Як видно з наведених даних, у модельній системі в порівнянні з інтактним матеріалом спостерігалася тенденція до збільшення вмісту всіх ліпідних компонентів. Інкубація гомогенату печінки в присутності  $1 \times 10^{-5} \text{M}$  Етоксидолу супроводжувалася зменшенням вмісту ліпідних фракцій. Позитивна спрямованість дії препарату виразилася в зменшенні вмісту загального ХС за рахунок його вільної форми, а також значнім зменшенні вмісту ТГ - більш ніж в 2 рази в порівнянні з контрольною групою (таблиця 15).

Таблиця 14

Вплив Етоксидолу в дозі 10 мг/кг на вміст холестерину і тригліцеридів у сироватці крові і печінки нормоліпідемичних пацієнтів ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показник	Одиниці виміру	Інтактні тварини	Етоксидол
Сироватка крові			
Холестерин загальний (ХС)	мг/100 мол	82,3 $\pm$ 5,1	85,9 $\pm$ 6,2
ХС-ЛПВЩ	-"-	56,3 $\pm$ 5,8	55,5 $\pm$ 4,9
ХС-(ЛПНЩ+ЛПДНЩ)	-"-	24,2 $\pm$ 3,3	28,7 $\pm$ 3,8
Тригліцериди	-"-	66,1 $\pm$ 6,5	70,5 $\pm$ 6,2
Печінка			
Хс-Загальний	мг/г тканини	1,67 $\pm$ 0,14	1,88 $\pm$ 0,18

Таблиця 15

Вплив Етоксидолу в концентрації  $10^{-5}$  М на ліпідний склад гомогенату печінки пацієнтів, мг/г тканини ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показник	1. Гомогенат печінки інтактних тварин	2. Гомогенат печінки+етанол (контроль)	3. Гомогенат печінки + етанол + Етоксидол
Холестерин загальний	1,52 $\pm$ 0,11	1,70 $\pm$ 0,11	1,14 $\pm$ 0,012**
Фосфоліпіди	1,94 $\pm$ 0,16	2,25 $\pm$ 0,25	1,63 $\pm$ 0,26
Холестерин вільний	1,24 $\pm$ 0,08	1,40 $\pm$ 0,08	0,91 $\pm$ 0,11**
НЕЖК	0,71 $\pm$ 0,06	0,85 $\pm$ 0,07	0,70 $\pm$ 0,05
Тригліцериди	0,85 $\pm$ 0,08	1,15 $\pm$ 0,07	0,50 $\pm$ 0,11***
Ефіри холестерину	0,60 $\pm$ 0,07	0,69 $\pm$ 0,08	0,52 $\pm$ 0,07

Примітка:

\*\* -  $P < 0,01$  до групи 2 контроль,

\*\*\* -  $P < 0,001$  до групи 2 контроль.

3. Порівняльне вивчення гіполіпідемічної активності Етоксидолу і нікотинової кислоти

- 5 Дослідження гіполіпідемічної дії Етоксидолу і препарату порівняння: відомого гіполіпідемічного засобу нікотинової кислоти, - проведено на моделі експериментальної гіперліпідемії в пацієнтів.

Як видно з даних, наведених у табл. 16, вплив атерогенного навантаження протягом 10 днів супроводжувалося підвищенням рівня ТГ і загального ХС у сироватці крові пацієнтів, причому гіперхолестеринемія, що спостерігалася, розвилася за рахунок атерогенних фракцій ліпопротеїдів на фоні зниження рівня ХС-ЛПВЩ. Індекс атерогенності зріс до 2,66 $\pm$ 0,39, перевищуючи цей показник групи інтактних тварин більше, ніж в 3 рази. Гіперхолестеринемія супроводжувалася накопиченням ХС у печінці (7,12 (0,70 у порівнянні з показником у контрольній групі 1,85 (0,17).

15 Введення експериментальним тваринам Етоксидолу в дозі 10 мг/кг протягом 10 днів сповільнив розвиток патологічного процесу: знизився рівень ТГ (в 1,6 рази) і ХС у складі атерогенних фракцій ліпопротеїдів (в 1,8 рази). За рахунок значного підвищення рівня ХС-ЛПВЩ величина коефіцієнта атерогенності знизилася в 4,2 рази.

20 В аналогічних умовах для препарату порівняння - нікотинової кислоти - відзначений виражений гіполіпідемічний ефект: нікотина кислота знижувала рівень ТГ і загального ХС, сприяючи накопиченню антиатерогенних ліпопротеїдів.

25 Слід зазначити, що при порівнянних показниках корекції ліпідного обміну, виявлених для Етоксидолу і нікотинової кислоти, Етоксидол мав перевагу, сприяючи нормалізації вмісту ХС у печінці до норми, тоді як при введенні нікотинової кислоти відзначалося 4-кратне, у порівнянні з нормою, перевищення цього показника.

Таблиця 16

Вплив Етоксидолу (10 мг/кг) і нікотинової кислоти (10 мг/кг) на рівень холестерину і тригліцеридів в сироватці крові і печінки пацієнтів з експериментальною гіперліпідемією ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

Група тварин	Сироватка крові					Печінка
	Хс- Загальний	ХС-ЛПВЩ	ХС- (ЛПНЩ+ЛПДНЩ)	Тригліцериди	K <sub>хс</sub> , умов.од.	Холестерин
						мг/г тканини
	мг/100 мол					
Інтактний контроль	67,3±2,2	38,3±0,9	31,2±1,1	85,2±2,5	0,77±0,08	1,85±0,17
Атерогенна дієта (АД)	101,3±7,9**	28,2±1,1***	69,8±4,1***	155,2±11,1***	2,66±0,39***	7,12±0,70***
АД+Етоксидол	81,6±4,6 <sup>#</sup>	50,9±2,9 <sup>###</sup>	33,9±3,7 <sup>###</sup>	92,8±9,4 <sup>###</sup>	0,64±0,12 <sup>###</sup>	1,92±0,18 <sup>###</sup>
АД+Нікотинова кислота	68,8±5,1 <sup>##</sup>	43,4±1,2 <sup>##</sup>	28,7±2,6 <sup>###</sup>	103,8±5,2 <sup>##</sup>	0,61±0,16 <sup>###</sup>	7,93±0,75

Примітка:

\*, \*\*, \*\*\* - відмінності з інтактним контролем достовірні при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ , відповідно,  
 #, ##, ### - відмінності із групою, що одержувала атерогенну дієту, достовірні при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ , відповідно.

Таким чином, проведені дослідження показали, що Етоксидол на відміну від Анаприліну не проявляє небажаної кардіодепресивної дії, навпаки, він проявляє виражену кардіопротективну дію, крім того, для нього характерна антиоксидантна дія і ліпідрегулювальний ефект при моделюванні стресобумовлених прооксидантних станів.

Етоксидол не поступається за ноотропною дією широко застосовуваному в медичній практиці препарату Пірацетам, а за антиалкогольною дією перевершує останній.

В умовах лабораторного експерименту показано позитивний вплив Етоксидолу в профілактиці і лікуванні ішемії мозку як церебропротектора.

Показано, що Етоксидол має виражену гіполіпідемічну активність в умовах експериментальної гіперліпідемії, сприяючи зниженню в крові рівня тригліцеридів і холестерину, атерогенних ліпопротеїдів і не викликає змін ліпідного обміну при курсовому введенні нормоліпідемічним пацієнтам.

Важливим компонентом протиатерогенного впливу Етоксидолу є його здатність підвищувати вміст холестерину в складі антиатерогенної фракції ліпопротеїдів, що забезпечує препарат перевагу перед відомим гіполіпідемічним засобом антиоксидантної природи - пробуколом, для якого відоме потенційно несприятливе зниження рівня ЛПВЩ.

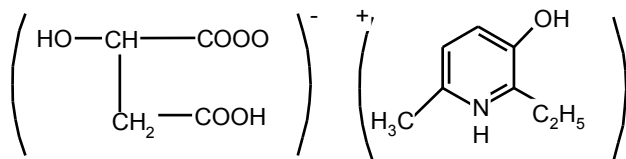
Встановлено, що за виразністю гіполіпідемічної дії Етоксидол подібний з відомим лікарським засобом - нікотиною кислотою, однак має перевагу, яка полягає в здатності суттєво знижувати вміст холестерину в печінці, тоді як нікотинова кислота підсилює обумовлене гіперліпідемією нагромадження холестерину в цьому органі.

Зареєстровані ефекти Етоксидолу визначають його потенційну ефективність при використанні для людини як препарату, що має ліпідрегулювальну активність, знижує вміст атерогенних фракцій холестерину і тригліцеридів і підвищує рівень антиатерогенних фракцій холестерину в складі ліпопротеїдів високої щільності. Отримані результати дозволяють розглядати Етоксидол, в тому числі, і як засіб профілактики і лікування уражень судин при їхньому ушкодженні атеросклеротичними бляшками - коронарних, церебральних і ін., що відіграють визначальну роль при інфарктах і інсультах.

Усі перераховані вище властивості Етоксидолу роблять його перспективним у виробництві лікарських препаратів для профілактики і лікування серцево-судинних, психічних захворювань, ішемії мозку і ожиріння.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. 2-Етил-6-метил-3-гідроксипіридинію гідроксибутандіоат формули



- 5 2. 2-Етил-6-метил-3-гідроксипіридинію гідроксибутандіоат, що має протиішемічну активність.  
 3. 2-Етил-6-метил-3-гідроксипіридинію гідроксибутандіоат, що має церебропротекторну активність.  
 4. 2-Етил-6-метил-3-гідроксипіридинію гідроксибутандіоат, що має нейротропну активність.  
 5. 2-Етил-6-метил-3-гідроксипіридинію гідроксибутандіоат, що має ліпідрегулювальну активність.  
 10 6. Тверда дозована фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що вона містить сполуку 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридиній гідроксибутандіоат, яка має протиішемічну, церебропротекторну, нейротропну і ліпідрегулювальну активності.  
 7. Тверда дозована фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що вона виконана у вигляді таблетки при співвідношенні діючої речовини і цільових домішок, мас. %:
- |                  |             |
|------------------|-------------|
| активна речовина | 0,05-40,0   |
| цільові домішки  | 60,0-99,95. |
8. Тверда дозована фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 6, 7, яка **відрізняється** тим, що як цільові добавки вона містить необов'язково одночасно крохмаль, натрію кроскармелозу, полівінілпіролідони, цукри, похідні целюлози, аеросил, гліцин, N-ацетил-L-глутамінову кислоту, 2-(диметиламіно)етанол, солі стеаринової кислоти, корегуючі речовини, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:
- |                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| крохмаль                       | 0,0-15,0  |
| натрію кроскармелоза           | 0,0-10,0  |
| полівінілпіролідони            | 0,0-10,0  |
| цукри                          | 0,0-20,0  |
| похідні целюлози               | 0,0-50,0  |
| аеросил                        | 0,0-10,0  |
| гліцин                         | 0,0-10,0  |
| N-ацетил-L-глутамінова кислота | 0,0-15,0  |
| 2-(диметиламіно)етанол         | 0,0-10,0  |
| солі стеаринової кислоти       | 0,0-1,0   |
| корегувальні речовини          | 0,0-10,0. |
9. Рідка фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що вона містить сполуку 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридинію гідроксибутандіоат, яка має протиішемічну, церебропротекторну, нейротропну і ліпідрегулювальну активності.  
 10. Рідка фармацевтична композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що вона виконана у вигляді розчину для ін'єкцій при співвідношенні діючої речовини і цільових домішок, мас. %:
- |                  |             |
|------------------|-------------|
| активна речовина | 0,05-40,0   |
| цільові домішки  | 60,0-99,95. |
11. Рідка фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 9, 10, яка **відрізняється** тим, що як цільові домішки вона містить необов'язково одночасно гліцин, N-ацетил-L-глутамінову кислоту, 2-(диметиламіно)етанол, трилон Б при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:
- |                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| гліцин                         | 0,0-10,0, |
| N-ацетил-L-глутамінова кислота | 0,0-50,0  |
| 2-(диметиламіно)етанол         | 0,0-20,0  |
| трилон Б                       | 0,0-5,0.  |
12. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-5 у виробництві лікарських препаратів для профілактики і лікування серцево-судинних, психічних захворювань, ішемії мозку і ожиріння.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601