



(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G09B 23/28 (2021.08); A61K 31/137 (2021.08); A61K 2121/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021118071, 22.06.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 22.06.2021

Дата регистрации:
 01.02.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.06.2021

(45) Опубликовано: 01.02.2022 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Цуриковой
 Н.Д.

(72) Автор(ы):

Победа Анна Сергеевна (RU),
 Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Соловьев Николай Вадимович (RU),
 Скачилов София Яковлевна (RU),
 Гуреев Владимир Владимирович (RU),
 Семакина Екатерина Александровна (RU),
 Юрочкина Александра Михайловна (RU),
 Пересыпкина Анна Александровна (RU),
 Болгова Евгения Витальевна (RU),
 Проскурина Оксана Владимировна (RU),
 Шилова Елена Владимировна (RU),
 Покровский Владимир Михайлович (RU),
 Патраханов Евгений Александрович (RU),
 Пученкова Олеся Андреевна (RU),
 Мартынова Ольга Викторовна (RU),
 Цуверкалова Юлия Михайловна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Белгородский государственный
 национальный исследовательский
 университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2663643 C1, 07.08.2018. RU
 2671982 C1, 08.11.2018. ЯРЕМЕНКО Т.В.
 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ
 ОСНОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ
 ПРИ ГЛАУКОМЕ / Автореферат диссерт.
 на соиск. уч. степ. к.м.н., Москва, 2020.
 VILLANUEVA J.R. et al. Retinal Cell Protection
 in Ocular Excitotoxicity Diseases. Possible
 Alternatives Offered by Microparticulate Drug
 Delivery (см. прод.)

(54) Способ профилактики эксайтотоксического повреждения сетчатки производным диметиламиноэтанола в эксперименте

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии,

и может быть использовано для коррекции эксайтотоксического повреждения сетчатки.

Способ коррекции эксайтотоксического повреждения сетчатки включает внутрижелудочное введение бис-(-2-гидроксиэтил-N-диметиламиния) 2[(2.6-дихлорфенил)амино]-фенилэтаната - DMAE 10-19 однократно в дозе 13,8 мг/кг белым крысам линии Wistar за 40 минут

до моделирования эксайтотоксического повреждения сетчатки. Изобретение обеспечивает эффективный способ коррекции эксайтотоксического повреждения сетчатки. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

Systems and Future Prospects / Pharmaceutics 2020, 12, 94; 18 pages.

R U 2 7 6 5 6 7 5 C 1

R U 2 7 6 5 6 7 5 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

G09B 23/28 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

G09B 23/28 (2021.08); A61K 31/137 (2021.08); A61K 2121/00 (2021.08)

(21)(22) Application: 2021118071, 22.06.2021

(24) Effective date for property rights:
22.06.2021Registration date:
01.02.2022

Priority:

(22) Date of filing: 22.06.2021

(45) Date of publication: 01.02.2022 Bull. № 4

Mail address:

308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobedy, 85, NIU "BelGU", OIS, Tsurikovoj N.D.

(72) Inventor(s):

Pobeda Anna Sergeevna (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Solovev Nikolaj Vadimovich (RU),
Skachilov Sofiya Yakovlevna (RU),
Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),
Semakina Ekaterina Aleksandrovna (RU),
Yurochkina Aleksandra Mikhajlovna (RU),
Peresyphkina Anna Aleksandrovna (RU),
Bolgova Evgeniya Vitalevna (RU),
Proskurina Oksana Vladimirovna (RU),
Shilova Elena Vladimirovna (RU),
Pokrovskij Vladimir Mikhajlovich (RU),
Patrakhanov Evgenij Aleksandrovich (RU),
Puchenkova Olesya Andreevna (RU),
Martynova Olga Viktorovna (RU),
Tsuverkalova Yuliya Mikhajlovna (RU)

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)

(54) METHOD FOR PREVENTING EXCITOTOXIC DAMAGE OF RETINA BY DIMETHYLAMINOETHANOL DERIVATIVE IN EXPERIMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to experimental pharmacology, and can be used for correction of excitotoxic retinal damage. Method of excitotoxic retinal injury correction involves intragastric administration of bis-(-2-hydroxyethyl-N-dimethylaminium) 2[(2,6-dichlorophenyl)amino]-

phenylethanoate — DMAE 10-19 single dose of 13.8 mg/kg white Wistar rats 40 minutes before simulating excitotoxic retinal injury.

EFFECT: invention provides an effective method for correcting excitotoxic retinal damage.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии.

Из научных источников известно, что в условиях повышенного глазного давления, возрастает концентрация глутамата, что приводит к эксайтотоксичности. Одним из путей коррекции такого патогенетического пути является увеличение нейротрофических факторов.

Известно новое соединение – магния бис-(2-аминоэтансульфоукислоты)-бутандиоат, обладающий антигипоксической, нейропротекторной и гипокоагуляционной активностью (RU 2671982, публ. 08.11.2018) и может также препятствовать эксайтотоксическому повреждению.

Основным недостатком решения является выявление нейропротекторных свойств только центральной нервной системы, а также отсутствие экспериментальных данных о влиянии соединения на процессы эксайтотоксичности в сетчатке.

Известен способ фармакологической коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва производным диметиламиноэтанола 7-16 в эксперименте (RU 2663643, публ.

07.08.2018), который заключается в том, что моделирование патологии осуществляют путем ежедневного внутрибрюшинного введения лабораторным крысам-самцам линии Wistar неселективного ингибитора NO-синтаз N-нитро-L-аргинин-метилового эфира в дозе 12,5 мг/кг массы крысы в течение 28 суток. На 26 сутки эксперимента

дополнительно проводят однократное повышение внутриглазного давления до 110 мм рт.ст. в течение 5 мин путем применения механического давления на переднюю камеру

глаза. Коррекцию индуцированной таким образом патологии зрительного нерва проводят раствором 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиоата с 29 дня эксперимента в течение 28 дней путем его ежедневного внутрижелудочного введения в дозе 25 мг/кг/сутки. Способ обеспечивает выраженную коррекцию ишемической нейропатии зрительного нерва, в т.ч. за счет улучшения ретинальной микроциркуляции и восстановления электрофизиологической активности сетчатки.

Основным недостатком способа является то, что данный способ фармакологической коррекции ишемии имеет свои ограничения, так как предложен только для коррекции нейропатии зрительного нерва.

Задачей предлагаемого изобретения является создание эффективного способа коррекции эксайтотоксического повреждения сетчатки с использованием нового производного диметиламиноэтанола – бис-(2- гидроксиптил-N-диметиламиния) 2[(2.6-дихлорфенил)амино]-фенилэтаноата, под лабораторным шифром DMAE 10-19 в эксперименте, подтверждаемого результатами гистологического исследования.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является эффективный способ коррекции эксайтотоксического повреждения сетчатки с использованием нового производного диметиламиноэтанола – бис-(2- гидроксиптил-N-диметиламиния) 2[(2.6-дихлорфенил)амино]-фенилэтаноата, под лабораторным шифром DMAE 10-19 в эксперименте, подтвержденный результатами гистологического исследования.

Поставленная задача достигается тем, что предложен способ коррекции эксайтотоксического повреждения сетчатки производным диметиламиноэтанола под лабораторным шифром DMAE 10-19 в эксперименте, включающий моделирование патологии путём однократного интравитриального введения крысам линии Wistar раствора NMDA (N-метил-D-аспартат) объемом 2 мкл в дозе 160 нмоль, а бис-(2- гидроксиптил-N-диметиламиния) 2[(2.6-дихлорфенил)амино]-фенилэтаноата (DMAE 10-19), вводят внутрижелудочно в дозе 13,8 мг/кг за 40 минут перед введением NMDA, подтверждаемый результатами морфологического исследования.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО DMAE 10-19

Синтез нового соединения осуществляли путем взаимодействия 2-х молей 2-гидроксиэтил-N-диметиламина с 1-м молем 2[(2.6-дихлорфенил)амино]-фенилэтановой кислоты.

В трехгорлую колбу загружают 50 мл сухого ацетона, 1,78 г (0,022 м) 2-гидроксиэтил-N-диметиламина, массу тщательно перемешивают и постепенно добавляют 2,96 г (0,01 м) 2[(2.6-дихлорфенил)амино]-фенилэтановой кислоты. Полученный раствор нагревают до 40°C и перемешивают в течение 1,0 часа. Полученный раствор фильтруют, отгоняют ацетон. Осадок перекристаллизовывают, сушат. Получают 3,46 г (73,1%) белых с желтоватым оттенком кристаллов с Т плав. = 101-103°C.

Найдено, %: С 55,62; Н 7,08; Cl 14,91; N 8,79

$C_{22}H_{34}Cl_2N_3O_4$ м.м. 474,35

Вычислено, %: С 55,67; Н 7,02; Cl 14,97; N 8,85; O 13,49

ИК, ν , cm^{-1} : 3430 (ОН), 3320, 3310 (NH). 2380 (N+), 1620 (C=C), 1560 (COO-)

УФ: 0,002% раствор в спирте этиловом максимум поглощения при 263 ± 2 нм.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Фармакологические свойства заявленного соединения

Эксперименты проведены на самцах крыс линии Wistar массой 200-250 г. Для исследования взяты крысы без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим. Моделирование патологии осуществляли под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг). Раствор NMDA вводили интравитриально однократно в дозе 160 нмоль в 2 мкл (Lambuk L, Jafri AJA, Iezhitsa I, et al. Dose-dependent effects of NMDA on retinal and optic nerve morphology in rats. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(5):746-753. Published 2019 May 18. doi:10.18240/ijo.2019.05.08). За 40 минут до моделирования патологии внутрижелудочно вводили DMAE 10-19 однократно в дозе 13,8 мг/кг.

Каждая группа включала 10 крыс. Первая группа – группа интактных животных, вторая группа – с моделью эксайтотоксического повреждения сетчатки (контроль), третья группа – с коррекцией патологии производным DMAE 10-19; четвертая группа – с коррекцией патологии диметиламиноэтанолом («DMAE», Maxler, США) (препарат сравнения).

Оценку эффективности коррекции осуществляли, по морфологической оценке, слоя ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) используя для этого «коэффициент измененности».

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Через 7 дней после моделирования патологии животных выводили из эксперимента, путем эвтаназии в CO₂-камере. После чего проводили забор глазных яблок с прилегающими тканями с последующей фиксацией в 10% растворе формалина. После фиксации глаза разрезали на две части в меридианном направлении, после чего образцы заливали в парафин по стандартной методике. Срезы изготавливали толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Этапы гистологической обработки выполнены с использованием оборудования фирмы «Leica» (Германия). Для микроскопического исследования, морфометрии и архивирования готовые микропрепараты сканировали с помощью компьютерной системы архивирования и анализа изображений «Mirax Desk». Анализ изображений и морфометрия выполнены с помощью программы «Pannoramic Viewer» 1.15.4. Количественные данные регистрировали в электронных таблицах MS Excel.

С целью объективизации оценки выявляемых качественных изменений сетчатки степень изменений регистрировали условными баллами: 0 баллов – без изменений, 1 балл – минимальные изменения, 2 балла – умеренно выраженные, 3 балла – выраженные

изменения нейрональных структур. «коэффициент измененности», который рассчитывали по формуле 1:

$$\text{КИ} = (1 \times n + 2 \times n + 3 \times n) / N,$$

где КИ – «коэффициент измененности»; n – количество участков с соответствующей (0; 1; 2; 3) степенью изменений; N – общее количество исследованных участков.

Таблица – Результаты оценки ганглионарных клеток сетчатки

№	Экспериментальная группа (n=10)	Коэффициент изменённости
1	Интактные	0,1±0,1
2	Модель (<u>интравитриальное введение NMDA</u>)	2,9±0,1*
3	Коррекции DMAE 10-19 13,8 мг/кг	1,8±0,2*у

Примечание: *x – p<0,05 в сравнении с интактными; у – p<0,05 в сравнении с моделью.

По результатам исследования установлено, что КИ ганглионарных клеток сетчатки в группе интактных составил 0,1±0,1. В группе с моделью эксайтотоксического повреждения сетчатки 2,9±0,1. В группе с коррекцией DMAE 10-19 в дозе 13,8 мг/кг, КИ составил 1,8±0,2 (p<0,05 в сравнении с моделью патологии).

Таким образом, применение бис-(-2- гидроксиптил-N-диметиламиния) 2[(2.6-дихлорфенил)амино]-фенилэтаната (лабораторный шифр DMAE 10-19) в дозе 13,8 мг/кг внутрижелудочно за 40 минут до моделирования эксайтотоксического повреждения сетчатки, предотвращает развитие структурных повреждений ГКС. Эффективность способа подтверждается предотвращением развития морфологических нарушений в сравнении с группой с моделью патологии.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции эксайтотоксического повреждения сетчатки производным диметиламиноэтанола в эксперименте, включающий внутрижелудочное введение бис-(-2-гидроксиптил-N-диметиламиния) 2[(2.6-дихлорфенил)амино]-фенилэтаната - DMAE 10-19 однократно в дозе 13,8 мг/кг белым крысам линии Wistar за 40 минут до моделирования эксайтотоксического повреждения сетчатки.