



(51) МПК
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/44 (2022.08); *A61P 27/02* (2022.08); *G09B 23/28* (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2022110058, 14.04.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 14.04.2022

Дата регистрации:
 23.11.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 14.04.2022

(45) Опубликовано: 23.11.2022 Бюл. № 33

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Соловьев Николай Вадимович (RU),
 Победа Анна Сергеевна (RU),
 Скачилова София Яковлевна (RU),
 Гуреев Владимир Владимирович (RU),
 Симакина Екатерина Александровна (RU),
 Юрочкина Александра Михайловна (RU),
 Пересыпкина Анна Александровна (RU),
 Башук Виктория Владимировна (RU),
 Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Проскурина Оксана Владимировна (RU),
 Шилова Елена Владимировна (RU),
 Черняева Софья Сергеевна (RU),
 Костина Дарья Александровна (RU),
 Кочкарова Индира Султановна (RU),
 Ефименко Светлана Владимировна (RU),
 Лебедева Дарья Сергеевна (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 2750966 C1, 07.07.2021. RU
 2442581 C1, 20.02.2012. RU 2663643 C1,
 07.08.2018. КОТЛЯР К.Е. и др. Оценка
 состояния микроциркуляторного русла кожи
 и сетчатки глаза с помощью оптических
 методов диагностики у больных сахарным
 диабетом / Альманах клинической медицины,
 2016; 44 (2), стр. 186-192. ZHANG J. et al.
 Intravitreal Injection of (см. прод.)

(54) Способ коррекции микроциркуляторных нарушений 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 5-гидрокси-3-пиридинокарбоноатом при экспериментальной NMDA-опосредованной эксайтотоксичности в сетчатке

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и офтальмологии. Выполняют внутримышечное

введение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 5-гидрокси-3-пиридинокарбоноата в дозе 25,5 мг/кг через 60 мин после моделирования

эксайтотоксического повреждения сетчатки. Далее ежедневно выполняют введение один раз в день на протяжении 7 дней. Изобретение

обеспечивает выраженную коррекцию микроциркуляторных нарушений сетчатки. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

Erythropoietin Protects both Retinal Vascular and Neuronal Cells in Early Diabetes / IOVS, 2008, vol. 49, N 2, pages 732-742.

R U 2 7 8 4 3 5 0 C 1

R U 2 7 8 4 3 5 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/44 (2022.08); A61P 27/02 (2022.08); G09B 23/28 (2022.08)(21)(22) Application: **2022110058, 14.04.2022**(24) Effective date for property rights:
14.04.2022Registration date:
23.11.2022

Priority:

(22) Date of filing: **14.04.2022**(45) Date of publication: **23.11.2022 Bull. № 33**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Solovev Nikolaj Vadimovich (RU),
Pobeda Anna Sergeevna (RU),
Skachilova Sofiya Yakovlevna (RU),
Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),
Simakina Ekaterina Aleksandrovna (RU),
Yurochkina Aleksandra Mikhajlovna (RU),
PeresyPKina Anna Aleksandrovna (RU),
Bashuk Viktoriya Vladimirovna (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Proskurina Oksana Vladimirovna (RU),
Shilova Elena Vladimirovna (RU),
Chernyaeva Sofya Sergeevna (RU),
Kostina Darya Aleksandrovna (RU),
Kochkarova Indira Sultanovna (RU),
Efimenko Svetlana Vladimirovna (RU),
Lebedeva Darya Sergeevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) **METHOD FOR CORRECTING MICROCIRCULATORY DISORDERS WITH 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINIUM 5-HYDROXY-3-PYRIDINOCARBONATE IN EXPERIMENTAL NMDA-MEDIATED EXCITOTOXICITY IN THE RETINA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to experimental pharmacology and ophthalmology. Intramuscular injection of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridinium 5-hydroxy-3-pyridinocarbonate at a dose of 25.5 mg/kg is performed

60 minutes after modeling excitotoxic damage to the retina. Then daily administration is performed once a day for 7 days.

EFFECT: invention provides pronounced correction of retinal microcirculatory disorders.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

RU 2 784 350 C1

RU 2 784 350 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и офтальмологии, и может быть использовано для коррекции микроциркуляторных нарушений сетчатки.

Из научных источников известно, что в условиях повышенного глазного давления, возрастает концентрация глутама, что приводит к эксайтотоксичности. При этом наблюдается ухудшение состояния сосудистого слоя сетчатки (Ueda K, Nakahara T, Hoshino M, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Retinal blood vessels are damaged in a rat model of NMDA-induced retinal degeneration. *Neurosci Lett*. 2010 Nov 12;485(1):55-9. doi: 10.1016/j.neulet.2010.08.061. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20801189).

Известно новое соединение – магния бис-(2-аминоэтансульфоуксусной кислоты)-бутандиоат, обладающий антигипоксической, нейропротекторной и гипокоагуляционной активностью (RU 2671982, публ. 08.11.2018).

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

Наиболее близким к заявленному решению является способ профилактики эксайтотоксического повреждения сетчатки производным диметиалминоэтанола в эксперименте (RU 2765675, публ. 01.02.2022), который заключается в том, что моделирование патологии осуществляют путём однократного интравитреального введения крысам линии Wistar раствора NMDA объёмом 2 мкл в дозе 160 нмоль, а бис-(-2- гидроксипропил-N-диметиламиния 2[(2,6-дихлорфенил)амино]-фенилэтануата (DMAE 10-19), вводят внутривентрикулярно в дозе 13,8 мг/кг за 40 минут перед введением NMDA. Способ обеспечивает выраженную коррекцию морфологических нарушений в сравнении с моделью патологии.

Основным недостатком способа является то, что данный способ фармакологической коррекции эксайтотоксичности имеет свои ограничения, так как предложен только для оценки морфологической структуры и не отражает влияния соединения на микроциркуляторное русло сетчатки.

Задачей предлагаемого изобретения является создание эффективного способа улучшения микроциркуляции при эксайтотоксическом повреждении сетчатки с использованием нового соединения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 5-гидрокси-3-пиридинокарбоноата под лабораторным шифром LCNT 6-20 в эксперименте, подтверждаемого результатами лазерной доплеровской флоуметрии.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является эффективный способ коррекции микроциркуляторного русла сетчатки, на фоне эксайтотоксического повреждения сетчатки, с использованием нового соединения – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 5-гидрокси-3-пиридинокарбоноата (LCNT 6-20) в эксперименте, подтверждаемого результатами лазерной доплеровской флоуметрии.

Поставленная задача достигается тем, что предложен способ коррекции гемодинамических нарушений микроциркуляторного русла сетчатки 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 5-гидрокси-3-пиридинокарбоноатом в эксперименте, включающий моделирование патологии путём однократного интравитреального введения крысам линии Wistar раствора NMDA объёмом 2 мкл в дозе 160 нмоль, а 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 5-гидрокси-3-пиридинокарбоноат, вводят внутримышечно в дозе 25,5 мг/кг через 60 минут после введения NMDA, и далее производят введение ежедневно однократно в течение 7 дней. Это приводит к улучшению показателей микроциркуляторного состояния сетчатки, подтверждаемых результатами лазерной

доплеровской флоуметрии.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО 5-ГИДРОКСИ-3-ПИРИДИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Синтез нового соединения осуществляли путем взаимодействия эквимольных количеств 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и 5-гидрокси-3-пиридинкарбоневой кислоты.

Пример 1. Синтез 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 5-гидрокси-3-пиридинокарбоноата.

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником, загружают 50,0 мл этилового спирта, затем при перемешивании постепенно добавляют 2,74 г (0,02 г/моль) 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина, после растворения к полученному раствору постепенно при перемешивании добавляют 2,78 г (0,02 г/моль) 5-гидрокси-3-пиридинкарбоневой кислоты. Полученный раствор при перемешивании нагревают до 60°C, выдерживают 40 минут, полученный раствор фильтруют, растворитель отгоняют в вакууме. Полученный осадок перекристаллизовывают из 2-пропанола. Получают 4,42 г (80 %) белого с кремоватым оттенком кристаллического порошка, $T_{пл.} = 135^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ м.м. 276,29

Элементный анализ.

Найдено, %: С 60,81; Н 5,90; N 10,11.

Вычислено, %: С 60,86; Н 5,84; N 10,14; O 23,16.

ИК-спектр, $\nu \text{ см}^{-1}$: 3450 (ОН), 2910, 2891 (NH), 2410 (N^+), 1578 (C=N).

УФ-спектр, нм: 0,001% раствор в воде дистиллированной имеет максимум поглощения при 249 и 297.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в этиловом спирте.

pH. 6,5 (1,0 % водный раствор, потенциометрически).

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 интравитреально 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). Через 60 минут после моделирования патологии внутримышечно вводили 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 5-гидрокси-3-пиридинокарбоноат в дозе 25,5 мг/кг и далее осуществляли его ежедневное однократное введение на протяжении 7 дней.

Каждая группа включала 10 крыс. Первая группа – группа интактных животных, вторая группа – с моделью эксайтотоксического повреждения сетчатки (контроль), третья группа – с коррекцией патологии LСНТ 6-20; четвертая группа – с коррекцией патологии эмоксипином (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия (препарат сравнения)).

Оценку эффективности коррекции осуществляли по уровню микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Через 7 дней после моделирования патологии осуществляли определение уровня

микроциркуляции в сетчатке. Измерение уровня ретинальной микроциркуляции у крыс проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Регистрацию осуществляли с использованием программно-аппаратного комплекса Biopac-systems MP-150 и датчика игольчатого типа TSD-144 (США), программы AcqKnowledge 4.2.

5 Результаты определения уровня микроциркуляции в сетчатке приведены в Таблице 1.

Таблица 1

№	Экспериментальная группа (n=10)	Уровень микроциркуляции, п.е.
1	Интактные	751,1±12,4
2	Модель (контроль)	454,3±13,6*
3	Коррекция 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 5-гидрокси-3-пиридинокарбоноатом (LСНТ 6-20) в дозе 25,5 мг/кг	674,0±13,4*у#
4	Коррекция эмоксипином в дозе 12,5 мг/кг	591,3±11,3*у

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

20 Через 7 дней после введения NMDA наблюдается снижение уровня микроциркуляции на 39,5%. В группе с коррекцией LСНТ 6-20 в дозе 25,5 мг/кг, показатель возрастал на 48,8% в сравнении с группой контроля и отличался достоверно как от группы интактных животных, так и от группы с препаратом сравнения (p<0,001).

25 Таким образом, изобретение обеспечивает выраженную коррекцию микроциркуляторных нарушений сетчатки, т.к. применение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 5-гидрокси-3-пиридинокарбоноата в дозе 25,5 мг/кг внутримышечно через 60 минут после моделирования эксайтотоксического повреждения сетчатки, и далее ежедневно один раз в день на протяжении 7 дней, достоверно улучшает показатель уровня микроциркуляции в сетчатке на 48,8% в сравнении с животными из группы с моделью патологии (p<0,001).

(57) Формула изобретения

35 Способ коррекции микроциркуляторных нарушений сетчатки в эксперименте, включающий внутримышечное введение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 5-гидрокси-3-пиридинокарбоноата в дозе 25,5 мг/кг через 60 мин после моделирования эксайтотоксического повреждения сетчатки и далее ежедневно однократно в течение 7 дней.

40

45