

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391450** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

**(43)** Дата публикации заявки  
**2023.12.29**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2023.06.09**

**(51)** Int. Cl. *C07D 213/65* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*A61P 25/24* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)

**(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА МАЛАТА 6-МЕТИЛ-2-ЭТИЛПИРИДИН-3-ОЛА И СОДЕРЖАЩИЕ ЕЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

**(31)** 2022115841

**(32)** 2022.06.10

**(33)** RU

**(71)** Заявитель:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ  
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**

**(72)** Изобретатель:

**Голубева Наталья Александровна  
(RU)**

**(74)** Представитель:

**Квашнин В.П. (RU)**

**(57)** Изобретение относится к кристаллической форме малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, которая может найти применение в качестве анксиолитического, седативного, снотворного и противосудорожного средства. Кристаллическая форма маната 6-метил-2-этилпиридин-3-ола характеризуется положениями пиков в порошковой рентгенограмме, полученной с использованием Cu(K $\alpha$ )-излучения,  $2\theta$ , град:  $11.0\pm 0.2$ ,  $17.2\pm 0.2$ ,  $24.7\pm 0.2$  и  $26.0\pm 0.2$ . Изобретение также относится к содержащим указанную форму фармацевтической композиции и лекарственному средству, а также к их применению для симптоматического лечения неврологических и психических заболеваний или расстройств, нарушений кровоснабжения, а также для улучшения когнитивных способностей. Технический результат: пролонгация действия соли 6-метил-2-этилпиридин-3-ола и содержащих ее фармацевтической композиции и лекарственного средства; увеличение терапевтической эффективности соли 6-метил-2-этилпиридин-3-ола и содержащих ее фармацевтической композиции и лекарственного средства, а также обеспечение терапевтической эффективности для симптоматического лечения серьезных неврологических и психических заболеваний или расстройств, нарушений кровоснабжения и улучшения когнитивных способностей; снижение гигроскопичности с сохранением хорошей растворимости и высокой стабильности соли 6-метил-2-этилпиридин-3-ола и содержащих ее фармацевтической композиции и лекарственного средства.

**A1**

**202391450**

**202391450**

**A1**

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА МАЛАТА 6-МЕТИЛ-2-ЭТИЛПИРИДИН-3-ОЛА И  
СОДЕРЖАЩИЕ ЕЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И  
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

**ОПИСАНИЕ**

***Область техники***

Изобретение относится к области химии, фармацевтики и химико-фармацевтической промышленности, а именно к новой кристаллической форме малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола и содержащих ее фармацевтической композиции и лекарственному средству. Изобретение может использоваться в качестве анксиолитического, седативного, снотворного и противосудорожного средств.

***Уровень техники***

Соединение 6-метил-2-этилпиридин-3-ол обладает антиоксидантной активностью и является химическим аналогом витамина В6. Для него известен ряд солей с органическими кислотами, в частности, с гликолевой, малоновой, винной, салициловой кислотами, полученных, например, в RU 2284993 C2, RU 2652891 C1, RU 2357955 C2, RU 2365582 C1, RU 2377237 C1, RU 2394815 C2, RU 2442774 C1, RU 2454406 C2. Для некоторых солей исследованы антиоксидантные, нейропротективные и успокаивающие свойства. Однако большинство из известных солей так и не было зарегистрировано в качестве лекарственных препаратов, что может быть связано с их недостаточной терапевтической эффективностью. Поэтому на сегодняшний день проблема усиления биологической активности 6-метил-2-этилпиридин-3-ола еще не может считаться окончательной решенной.

Известен сукцинат 6-метил-2-этилпиридин-3-ола (Мексидол®, Церекард), для которого раскрыты противоишемическая и антиатеросклеротическая активности (RU 2144822 C1), ноотропное и транквилизирующее действия (RU 2065299 C1), возможности применения в лечении ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда (RU 2168993 C1), мембранопротекторное действие на клетки печени, токсически пораженной длительным применением туберкулостатиков (RU 2189817 C1), а также антибактериальная активность (RU 2157686 C1).

Известен сукцинат 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, полученный в виде кристаллических форм (RU 2453538 C1). Также была получена кристаллическая форма 6-метил-2-этилпиридин-3-ола с анионом дихлорацетатом (RU 2540070 C1). Сообщаются

сведения о стабильности указанных форм. Однако данные об их терапевтической активности и биодоступности в уровне техники отсутствуют.

В патенте RU 2377237 C1 раскрывается малат 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, представляющий собой белое вещество с температурой плавления 106-107°C. Был получен ряд фармацевтических композиций как в твердых формах, так и в виде растворов (EA 024773 B1), и изучена их противоишемическая, нейропротективная и липидорегулирующая активности. В дальнейшем на территории РФ был зарегистрирован лекарственный препарат Этоксидол (Etoxydol) в качестве антиоксидантного средства, направленного на повышение устойчивости к стрессу, на улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови (RU 2526185 C1), на профилактику кислородзависимых патологических состояний (шок, кислородное голодание), на лечение легких и умеренных когнитивных расстройств. Для этоксидола также известны применения для лечения и профилактики диабета 2 типа (WO 2021012694 A1), посттравматического артроза коленного сустава (RU 2516951 C1) и церебральной ишемии (Д.С.БЛИНОВ и др., Эффективность этоксидола в коррекции сердечно-сосудистых нарушений, обусловленных церебральной ишемией, в эксперименте, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ, 2011, V.74, 7, с.13-15). Недостатком лекарственного препарата является отсутствие длительного терапевтического эффекта и его быстрое выведение из организма человека ( $T_{1/2} = 1,46 \pm 0,13$  часа, Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения – Этоксидол, ЛП-002227).

В патентах RU 2705575 C1 и RU 2663836 C1 был отдельно исследован малат 6-метил-2-этилпиридин-3-ола в виде L-изомера. Было показано, что L-изомер и рацемическая смесь имеют схожие показатели терапевтического эффекта и биологической активности в клинических экспериментах и исследованиях *in vivo* по изучению липидорегулирующего действия, антигипоксии, противоишемической активности, нейропротекторных и гепатопротекторных свойств. В RU 2663836 C1 отмечается, что L-изомер малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола в твердой форме гигроскопичен и расплывается на воздухе. Как следствие, кристаллические фазы отдельного изомера в уровне техники исследованы не были. Соответственно недостатком известных из RU 2705575 C1 и RU 2663836 C1 решений является низкая стабильность и высокая гигроскопичность изомера, что сильно ограничивает его применение в фармацевтической отрасли. Например, из отдельного изомера была получена только одна твердая лекарственная форма в виде капсулы (RU 2705575 C1, пример 3).

Техническая проблема, которая не была решена рассмотренными аналогами, заключается в недостаточной терапевтической эффективности и длительности действия фармацевтических композиций и лекарственных средств, полученных на основе солей 6-метил-2-этилпиридин-3-ола. Указанные нерешенные технические проблемы обуславливают непригодность содержащих соль 6-метил-2-этилпиридин-3-ола фармацевтических композиций и лекарственных средств для симптоматического лечения серьезных неврологических и психических заболеваний или расстройств, нарушений кровоснабжения, а также непригодность для использования в качестве средства для улучшения когнитивных способностей.

### ***Раскрытие сущности изобретения***

#### ***Технический результат***

Технические результаты, на достижение которых направлено настоящее изобретение заключаются в:

- снижении гигроскопичности с сохранением хорошей растворимости и высокой стабильности соли 6-метил-2-этилпиридин-3-ола и содержащих ее фармацевтической композиции и лекарственного средства;
- пролонгации действия соли 6-метил-2-этилпиридин-3-ола и содержащих ее фармацевтической композиции и лекарственного средства;
- увеличении терапевтической эффективности соли 6-метил-2-этилпиридин-3-ола и содержащих ее фармацевтической композиции и лекарственного средства, а также обеспечение терапевтической эффективности для симптоматического лечения неврологических и психических заболеваний или расстройств, нарушений кровоснабжения и улучшения когнитивных способностей;
- проявлении выраженной противоишемической и гиполипидемической активности;
- отсутствии мутагенной активности и сенсibiliзирующих свойств;
- отсутствие некоторых нежелательных видов биологической активности, присущих форме по прототипу
- профилактике развития злокачественных опухолей;
- профилактике обструктивной болезни легких;
- симптоматическом лечении микро- и макроангиопатии, в т.ч. при сахарном диабете 1 типа и химиотерапии онкологических заболеваний;
- антидепрессивном действии при невротических и невротоподобных состояниях.

Под терапевтической эффективностью понимается способность лекарственного средства обеспечивать фармакологическое действие. Терапевтическая эффективность любого конкретного лекарственного средства может быть определена путем оценки ответа пациента или животного после введения ему лекарственного средства; при этом лекарственное средство с высокой терапевтической эффективностью будет обеспечивать большее ослабление симптомов и/или их исчезновение, чем лекарственное средство с низкой терапевтической эффективностью.

Под пролонгацией действия лекарственного средства понимают увеличение продолжительности его действия. Основными преимуществами лекарственных форм с пролонгированным действием являются уменьшение частоты приёма, возможность уменьшения курсовой дозы, возможность устранения раздражающего действия лекарственного вещества на желудочно-кишечный тракт, возможность уменьшения проявления основных побочных эффектов.

К противоишемической активности относятся, в частности, коррекция функции эндотелия и состояния мембран тромбоцитов и эритроцитов, стимуляция синтеза оксида азота (NO), вазодилатация (релаксация гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов), устранение или уменьшение вазоконстрикции (сужение просвета кровеносных сосудов), уменьшение риска тромбоза, улучшение реологических свойств крови и т.д.

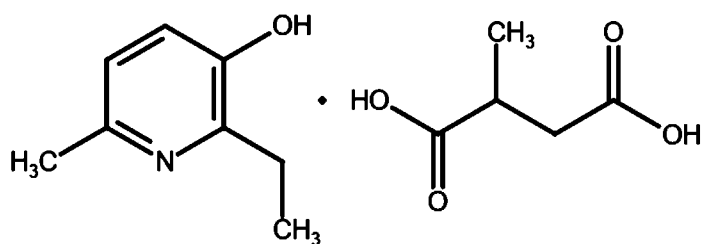
К гиполипидемической активности относятся ингибирование синтеза холестерина и липопротеинов низкой плотности, ингибирование абсорбции холестерина из кишечника, активация липопротеинлипазы, коррекция метаболического расщепления жиров.

Под мутагенной активностью понимается способность вызывать повреждение клетки или ее генетического материала. Кристаллическая форма, композиция и лекарственное средство согласно настоящему изобретению не обладают мутагенной активностью.

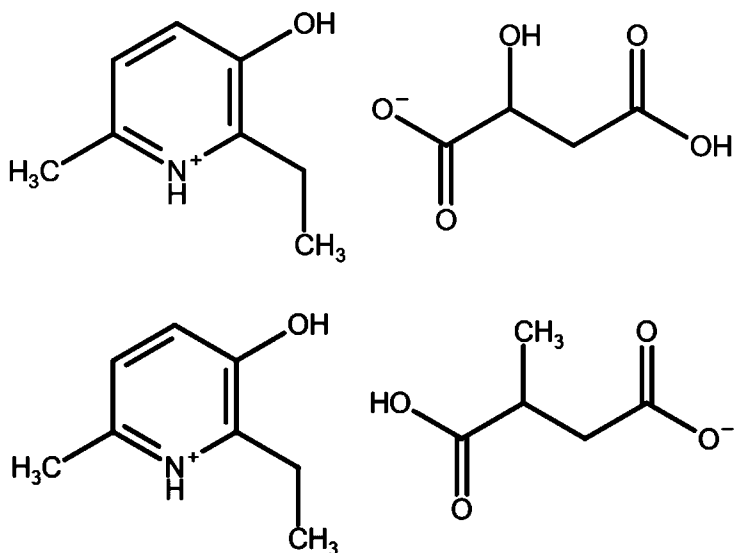
Под сенсibiliзирующими свойствами понимается приобретение форм чувствительности. Кристаллическая форма, композиция и лекарственное средство согласно настоящему изобретению не обладают сенсibiliзирующими свойствами.

#### ***Кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола***

Настоящая техническая проблема решается, а указанные технические результаты достигаются благодаря кристаллической форме малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола. Малат 6-метил-2-этилпиридин-3-ола представляет собой химическое соединение следующей структурной формулы:



Альтернативные структуры:



Указанное соединение представляет собой соль или аддукт яблочной кислоты (гидроксibuтандиовой) и 6-метил-2-этилпиридин-3-ола.

Рациональное название – малат метилэтилпиридинола.

Другие названия: малат 6-метил-2-этил-3-пиридинола, малат 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина, малат 2-этил-3-пиридинола-3, малат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина.

Указанное соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль. Понятие «фармацевтически приемлемые соли» в контексте настоящего изобретения означает относительно нетоксичные соли кислот и оснований. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания и подходящей органической или неорганической кислоты.

В зависимости от пространственного строения аниона яблочной кислоты может быть получен малат 6-метил-2-этилпиридин-3-ола в виде L- изомера, D-изомера или в виде рацемической смеси.

Необходимо отметить, что кристаллические формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола в уровне техники не выявлены.

Понятие «кристаллическая форма» в контексте настоящего изобретения относится к веществу в твердой форме, в которой молекулы занимают упорядоченное положение в

пространстве и образуют кристаллическую решетку. Упорядоченное положение молекул в кристаллической решетке называется дальним порядком. Для исследования кристаллических форм обычно применяют метод порошковой рентгеновской дифракции.

Кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола согласно настоящему изобретению может быть охарактеризована положениями пиков в порошковой рентгенограмме, полученной с использованием  $\text{Cu}(K\alpha)$ -излучения,  $2\theta$ , град:  $11.0\pm 0.2$ ,  $17.2\pm 0.2$ ,  $24.7\pm 0.2$  и  $26.0\pm 0.2$ . В предпочтительном варианте кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола согласно настоящему изобретению может быть охарактеризована положениями пиков в порошковой рентгенограмме, полученной с использованием  $\text{Cu}(K\alpha)$ -излучения,  $2\theta$ , град:  $11.0\pm 0.2$ ,  $17.2\pm 0.2$ ,  $18.3\pm 0.2$ ,  $20.4\pm 0.2$ ,  $21.5\pm 0.2$ ,  $22.2\pm 0.2$ ,  $22.6\pm 0.2$ ,  $24.7\pm 0.2$  и  $26.0\pm 0.2$ . В еще более предпочтительном варианте кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола согласно настоящему изобретению может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой, представленной на Фиг.1.

Метод порошковой рентгеновской дифракции основан на получении и последующем анализе дифракционной картины, возникающей в результате дифракции рентгеновских лучей на порошке или поликристаллическом образце исследуемого материала. В общем случае кристалл можно представить как серию плоскостей, на которую под углом  $\theta$  направляется луч рентгеновского излучения. Дифрагированные лучи фиксируются при помощи детектора или фотопленки. Для получения дифрактограммы от кристаллического порошка проводят измерение интенсивностей рассеянного излучения в зависимости от угла  $2\theta$  между образцом и первичным пучком. По формуле Вульфа-Брегга  $n\lambda = 2d\sin\theta$  можно рассчитать межплоскостные расстояния в кристалле. Полученные данные для каждого вещества строго индивидуальны, поэтому рентгенограмма однозначно характеризует исследуемое вещество (см. ОФС.1.2.1.1.0011.15 Рентгеновская порошковая дифрактометрия).

В другом варианте кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола может быть охарактеризована точкой (температурой) плавления  $102.6\pm 1.0^\circ\text{C}$ , полученной с использованием метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Метод дифференциальной сканирующей калориметрии основан на измерении количества тепла, необходимого для повышения температуры образца. В точке плавления для повышения температуры образцу необходимо передать больше тепла из-за эндотермического фазового перехода из твёрдого состояния в жидкое.

### ***Фармацевтическая композиция***

Настоящая техническая проблема решается, а указанные технические результаты достигаются также благодаря фармацевтической композиций, обладающей анксиолитической активностью, включающей кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола настоящего изобретения и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Под фармацевтической композицией понимается пригодная для использования для людей или животных композиция (смесь, состав и т.д.), включающая активную фармацевтическую субстанцию. Активная фармацевтическая субстанция в фармацевтической композиции включает действующее вещество – кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола настоящего изобретения. Специалисту в данной области будет понятно, что к фармацевтической композиции настоящего изобретения будут относиться также композиции, содержащие одно или несколько других активных фармацевтических субстанций, например, другие анксиолитические, седативные, снотворные и противосудорожные фармацевтические субстанции.

Понятие «включает» в контексте настоящего изобретения означает, что указанные фармацевтические композиции (лекарственные средства, группы компонентов и т.д.) включают перечисленные далее компоненты/ингредиенты, но не исключают включение других компонентов/ингредиентов.

В предпочтительном варианте фармацевтическая композиция представляет собой состав в виде твердой формы. Примерами твердых лекарственных форм являются порошки, гранулы, брикеты, капсулы, таблетки, драже и т.д. Специалисту в данной области будет понятно, что фармацевтическая композиция настоящего изобретения может иметь любую другую форму, обеспечивающую сохранность положительных свойств активной фармацевтической субстанции. В наиболее предпочтительном варианте твердая форма представляет собой порошок, гранулу, капсулу или таблетку. Порошком является твердая недозированная лекарственная форма, состоящая из твердых отдельных сухих частиц различной дисперсности, обладающая свойством сыпучести. Капсулой является твердая дозированная или недозированная лекарственная форма, включающая твердую (как правило, желатиновую) оболочку, внутри которой заключен инкапсулят, содержащий одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ. Гранулой является твердая дозированная лекарственная форма в виде крупинки (агрегатов частиц порошка) круглой, цилиндрической или неправильной формы, содержащая одно или несколько действующих веществ с добавлением вспомогательных веществ. Таблеткой



является твердая дозированная лекарственная форма, чаще всего получаемая прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ.

Количественное содержание кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола в фармацевтической композиции выбирается из диапазона от 0.01 до 99.99 мас.%, в предпочтительном варианте от 1.00 до 80.00 мас.%, в более предпочтительном от 10.00 до 60.00 мас.%, например, 5.00 мас.%, 10.00 мас.%, 15.00 мас.%, 20.00 мас.%, 25.00 мас.%, 30.00 мас.%, 35.00 мас.%, 40.00 мас.%, 45.00 мас.%, 50.00 мас.%, 55.00 мас.%, 60.00 мас.%, от 10.00 мас.% до 20.00 мас.%; от 20.00 мас.% до 30.00 мас.%; от 30.00 мас.% до 40.00 мас.%; от 40.00 мас.% до 50.00 мас.%; от 50.00 мас.% до 60.00 мас.%, включая все промежуточные значения с шагом в 1.00 мас.%. Например, значение 23.00 мас.% входит в качестве одного из значений в диапазон от 20.00 мас.% до 30.00 мас.%.

В другом предпочтительном варианте фармацевтическая композиция включает кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола настоящего изобретения в эффективном количестве.

Понятие «эффективное количество» в контексте настоящего изобретения относится к количеству фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое при введении субъекту является достаточным для воздействия такого лечения на заболевание, нарушение или симптом. «Эффективное количество» может изменяться, например, в зависимости от того, в какой форме находится вещество, от природы заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, от тяжести заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, от возраста субъекта, подлежащего лечению, и/или от веса субъекта, подлежащего лечению. Надлежащее количество в каждом конкретном случае будет очевидно специалисту в данной области или может быть определено путем стандартных экспериментов.

В предпочтительном варианте кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола содержится в фармацевтической композиции или лекарственном средстве и используется в определенной дозировке. Дозировка кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола согласно настоящему изобретению, может находиться в диапазоне от 1 мг до 1000 мг в сутки, предпочтительно от 60 мг до 500 мг, наиболее предпочтительно от 200 мг до 500 мг в сутки. Указанная дозировка может быть введена как одной дозой, так и разделена на несколько приемов в течение суток, например, 2, 3 или 4 раза в сутки, предпочтительно 3 раза в сутки. Предпочтительный режим дозирования составляет от 50 до 150 мг три раза в сутки, еще более предпочтительно 100 мг

3 раза в сутки. В предпочтительном варианте в твердой форме фармацевтической композиции или лекарственного средства 6-метил-2-этилпиридин-3-ол находится в количестве, соответствующем рекомендуемой дозировке.

Понятие «дозировка», используемое здесь, характеризует содержание одного или нескольких действующих веществ в количественном выражении на единицу дозы, или единицу объема, или единицу массы в соответствии с лекарственной формой, либо для некоторых видов лекарственных форм количество высвобождаемого из лекарственной формы действующего вещества за единицу времени.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения включает по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, являющийся носителем действующих веществ, обеспечивающий требуемый объем/массу и необходимые характеристики лекарственного средства в определенной лекарственной форме. В предпочтительном варианте фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый эксципиент, который выбирают из группы, включающей наполнитель, связывающее вещество, смазывающее вещество, разрыхляющее вещество, скользящее вещество, консервант, корригент, краситель.

Наполнители (носители, разбавители) добавляются для получения определенной массы лекарственной формы. Примерами наполнителей являются крахмал, сахара, оксид магния, целлюлоза, микроцеллюлоза (МКЦ), карбонат кальция, декстрин, амилопектин, сорбит, маннит, пектин.

Связывающие вещества добавляются для заполнения межчастичного пространства и для увеличения контактной поверхности частиц, что необходимо для таблетирования твердых лекарственных форм. Примерами связывающих веществ являются альгинат натрия, сахар, желатин, крахмал, поливиниловый спирт, производные целлюлозы, поливинилпирролидон (повидон).

Скользкие вещества добавляются для уменьшения шероховатости твердой лекарственной формы, что облегчает ее высыпание. Примерами скользящих веществ являются крахмал, тальк, полиэтиленоксид-4000, аэросил.

Смазывающие вещества облегчают выталкивание твердой формы (например, таблетки из матрицы). Примерами смазывающих веществ являются стеариновая кислота и ее соли (стеарат магния), жиры.

Разрыхляющие вещества (дизинтегрант, диспергирующий агент) облегчают растворение фармацевтической композиции и лекарственной формы. Примерами разрыхляющих веществ являются гидрокарбонат натрия, твин-80, альгинат натрия.

Корригенты используются для улучшения вкуса (подсластитель) и запаха (ароматизатор). К ним относятся сахар, какао, ванилин.

Красители (пигменты) используются для улучшения внешнего вида фармацевтической композиции и лекарственной формы. Примерами красителей являются диоксид титана, индигокармин.

Количество, состав и форма фармацевтически приемлемого эксципиента могут быть выбраны специалистом в данной области произвольно при условии полного или частичного сохранения кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола.

Пути введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются пероральным, местным, трансдермальным, сублингвальным и ректальным путями. В предпочтительном варианте фармацевтическую композицию вводят перорально или сублингвально.

### *Лекарственное средство*

Настоящая техническая проблема решается, а указанные технические результаты достигаются также благодаря лекарственному средству в твердой форме для лечения неврологических и психических заболеваний или расстройств, включающему кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола или фармацевтическую композицию настоящего изобретения.

Под лекарственным средством (лекарственным препаратом) понимаются пригодные для использования у людей или животных активную фармацевтическую субстанцию или фармацевтическую композицию в виде лекарственной формы.

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству в твердой лекарственной форме. Примерами твердых форм являются порошки, гранулы, брикеты, капсулы, пеллеты, таблетки, драже и т.д. Специалисту в данной области будет понятно, что лекарственное средство настоящего изобретения может иметь любую форму, обеспечивающую сохранность положительных свойств активной фармацевтической субстанции. В наиболее предпочтительном варианте твердая форма представляет собой порошок, гранулу, капсулу или таблетку.

В качестве лекарственного средства настоящего изобретения может выступать активная фармацевтическая субстанция и фармацевтическая композиция, включающие кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола. В предпочтительном варианте лекарственное средство также включает по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, однако его наличие не является обязательным.

Количественное содержание кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола в лекарственном средстве выбирается из диапазона от 0.01 до 100 мас.%, в предпочтительном варианте от 1.00 до 80.00 мас.%, в более предпочтительном от 10.00 до 60.00 мас.%, например, 5.00 мас.%, 10.00 мас.%, 15.00 мас.%, 20.00 мас.%, 25.00 мас.%, 30.00 мас.%, 35.00 мас.%, 40.00 мас.%, 45.00 мас.%, 50.00 мас.%, 55.00 мас.%, 60.00 мас.%, от 10.00 мас.% до 20.00 мас.%; от 20.00 мас.% до 30.00 мас.%; от 30.00 мас.% до 40.00 мас.%; от 40.00 мас.% до 50.00 мас.%; от 50.00 мас.% до 60.00 мас.%, включая все промежуточные значения с шагом в 1.00 мас.%. Например, значение 23.00 мас.% входит в качестве одного из значений в диапазон от 20.00 мас.% до 30.00 мас.%.

Определения фармацевтически приемлемого эксципиента, дозировки и путей введения лекарственного средства аналогичны таковым для фармацевтической композиции настоящего изобретения.

***Применение кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола и содержащих ее фармацевтической композиции и лекарственного средства***

Кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, фармацевтическая композиция и лекарственное средство настоящего изобретения могут применяться в качестве анксиолитического, седативного, снотворного, противоишемического и противосудорожного средств.

Под анксиолитическими средствами понимаются лекарственные средства, снимающие тревогу и/или страх, которые включают, но не ограничиваются нейролептиками, антидепрессантами, транквилизаторами и т.д. Кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола обладает антидепрессивным действием при невротических и невротоподобных состояниях.

Под седативными средствами понимаются лекарственные средства, вызывающие уменьшение эмоционального напряжения и способствующие наступлению естественного сна без выраженного снотворного эффекта. К седативным средствам относятся, в частности, успокаивающие средства.

Под снотворными средствами понимаются лекарственные средства, способствующие наступлению сна. В отличие от седативных средств снотворные средства используют для обеспечения достаточной продолжительности сна.

Под противоишемическими средствами понимают лекарственные средства, уменьшающие потребность сердца в кислороде и/или увеличивающие приток крови к сердцу, например, уменьшающие частоту сердечных сокращений и снижающие

артериальное давление, или уменьшающие интенсивность сердечных сокращений, или расширяющие кровеносные сосуды. Противоишемическое средство может быть использовано для устранения болей в груди при стенокардии и для облегчения симптомов при остром коронарном синдроме.

Под противосудорожными средствами (антиконвульсантами) понимаются лекарственные средства, подавляющие приступообразные непроизвольные сокращения скелетной мускулатуры, в том числе предупреждающие наступление эпилептических припадков.

Кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, фармацевтическая композиция и лекарственное средство настоящего изобретения могут применяться для симптоматического лечения неврологических и психических заболеваний или расстройств, нарушений кровоснабжения и улучшения когнитивных способностей. Настоящее изобретение может применяться, например, в курсовом лечении, в комбинированной терапии или профилактике заболеваний и указанных нарушений.

Под симптоматическим лечением подразумевается мероприятие, направленное на устранение симптомов заболевания, нарушения или состояния.

Под симптоматическим лечением неврологических и психических заболеваний или расстройств понимается лечение таких состояний, как нарушение сна (бессонница, сонливость), повышенная тревожность и раздражительность, пониженная работоспособность, вялость, проблемы с запоминанием, снижение внимательности, возникновение навязчивых мыслей и фобий, нервные тики, непроизвольное сокращение мышц, судороги, спазмы, головные боли, мигрени, боли в конечностях, частые перепады артериального давления, нарушения обоняния, вкусовые отклонения, проблемы со зрением и другие состояния.

Под симптоматическим лечением нарушений кровоснабжения понимается лечение таких состояний, как ишемия, шок, внутреннее кровотечение, внешнее кровотечение, кровоизлияние, тромбоз, кислородное голодание и другие состояния.

Под улучшением когнитивных способностей понимаются мероприятия, способствующие правильному восприятию реальности и правильному принятию решений. В предпочтительном варианте улучшаются восприятие, внимание, память, мышление, речь и воображение.

Кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, фармацевтическая композиция и лекарственное средство настоящего изобретения могут применяться для профилактики онкологических заболеваний и хронической обструктивной болезни легких

(ХОБЛ). Применение кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола настоящего изобретения способствует существенному снижению частоты развития новообразований, неопухолевых и инфекционных заболеваний и увеличению продолжительности жизни. Одним из факторов, ответственных за преждевременное старение и развитие новообразований или ХОБЛ, является метаболический синдром. Применение кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола эффективно борется с возрастными метаболическими нарушениями, за счет чего достигается эффективная профилактика хронического воспаления.

Кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, фармацевтическая композиция и лекарственное средство настоящего изобретения могут применяться для симптоматического лечения микро- и макроангиопатии, в т.ч. при сахарном диабете 1 типа и химиотерапии онкологических заболеваний. Ангиопатия – собирательное понятие, включающее поражение сосудистой стенки различной этиологии (происхождения)

#### ***Краткое описание чертежей***

Фиг.1 - рентгенограмма кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола настоящего изобретения;

Фиг.2 - результаты исследования кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола настоящего изобретения методом ДСК.

#### ***Осуществление изобретения***

Для иллюстративных целей далее представлены примеры, которые не ограничивают объем настоящего изобретения.

#### ***Пример 1. Получение кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола***

К 25 мл изопропанола добавляли 2.5 г 6-метил-2-этилпиридин-3-ола и 2.9 г (DL)-яблочной кислоты. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 10 мин, после чего давали остыть. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали изопропанолом, затем сушили на воздухе. Получено 3.9 г (78%) малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола в виде белого вещества.

К 3.0 г полученного малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола добавляли 8.0 мл этилацетата при 25°C. Полученную смесь нагревали до 55°C и выдерживали при этой температуре до полного растворения малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола. Далее смесь

помещали в холодильник и выдерживали при температуре +5°C в течение суток. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и высушивали при пониженном давлении (100 мм рт.ст.) до тех пор, пока масса кристаллов не перестала уменьшаться при дальнейшем высушивании. Получено 2.8 г (93%) кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола.

Полученные кристаллы были исследованы методами порошковой рентгеновской дифракции и дифференциальной сканирующей калориметрией.

Порошковую рентгенограмму полученной кристаллической формы регистрировали с помощью дифрактометра, оборудованного германиевым монохроматором и системой щелей для монохроматизации и фокусировки ( $\lambda[\text{CuK}\alpha]=1.5418 \text{ \AA}$ ), а также позиционно-чувствительным детектором, в угловом диапазоне 3-50° по углу 2 $\theta$  с использованием геометрии на пропускание.

На Фиг.1 представлена порошковая рентгенограмма полученной кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола. В таблице 1 перечислены положения углов 2 $\theta$  и их относительные интенсивности.

**Таблица 1.** Углы (2 $\theta$ , град)  $\pm$  0.2 и их относительные интенсивности (I, %) кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола

#	2 $\theta$ , град	I, %	#	2 $\theta$ , град	I, %
1	9.1	10	10	23.7	14
2	11.0	100	11	24.7	32
3	16.0	9	12	25.1	13
4	17.2	35	13	26.0	42
5	18.3	30	14	26.7	16
6	20.4	25	15	27.8	12
7	21.5	14	16	30.4	15
8	22.2	29	17	32.6	14
9	22.6	20			

Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили на синхронном термическом анализаторе NETZSCH STA 449-F3 Jupiter (Германия). Измерения ДСК проводили в алюминиевом тигле в токе гелия (общий поток газа 70 мл/мин). Калибровку температур проводил с использование адамантана, индия, цинка, олова и хлорида цезия (Netzsch Calibration Set DTA/DSC, NETZSCH).

*Температурная программа нагрева:* 5 минут изотермический сегмент при 50 С –

линия 1.2; динамический сегмент нагрева 10 С/мин от 50 С до температуры  $T_x$ , предшествующей разложению - 140 С – линия 1.3; 2 минуты изотермический сегмент при  $T_x$  С – линия 1.4; динамический сегмент охлаждения 10 С/мин от  $T_x$  до 50 С – линия 1.5; 2 минуты изотермический сегмент при 50 С – линия 1.6; динамический сегмент нагрева 10 С/мин от 50 С до температуры  $T_x$  – линия 1.7; 2 минуты изотермический сегмент при  $T_x$  С – линия 1.8; динамический сегмент охлаждения 10 С/мин от  $T_x$  до 50 С – линия 1.9.

Результаты исследования кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола методом ДСК представлены на Фиг.2. Как следует из полученных данных при нагреве образца наблюдается пик плавления с температурой начала  $102.6 \pm 2.0^\circ\text{C}$ .

***Пример 2. Исследование стабильности при хранении кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола***

Стабильность активной фармацевтической субстанции, представляющей собой кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, оценивали методом ускоренного старения согласно ОФС.1.1.0009.15 Сроки годности лекарственных средств, государственной фармакопеи РФ. При повышенных температурах, как правило, ускоряются протекающие в лекарственных средствах физико-химические процессы, приводящие со временем к нежелательным изменениям качества. Таким образом, при повышенной температуре промежуток времени, в течение которого контролируемые показатели качества лекарственного средства сохраняются в допустимых пределах (экспериментальный срок годности), искусственно сокращается.

Предполагаемые условия хранения кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола были выбраны 2 года при температуре не выше  $25^\circ\text{C}$ .

Срок годности ( $C$ ) при температуре хранения ( $t_{xp}$ ) связан с экспериментальным сроком годности ( $C_э$ ) при повышенной температуре экспериментального хранения ( $t_э$ ) уравнением Вант-Гоффа:

$$C = K \cdot C_э; K = A^{\frac{t_э - t_{xp}}{10}};$$

где  $A$  – температурный коэффициент, который принимается равным 2.5.

Были выбраны условия хранения в эксперименте ускоренного старения: 47 дней при температуре  $55^\circ\text{C}$ . Для проведения исследования образец кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола оставляли в климатической камере на 47 дней при температуре  $55^\circ\text{C}$ . Далее была зарегистрирована рентгенограмма полученного образца. На полученной картине отсутствовали дополнительные рефлексы, что свидетельствует о чистоте соли и о сохранении ее кристаллической структуры. Таким образом,



кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола остается стабильной в выбранных условиях хранения.

***Пример 3. Исследование растворимости кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола***

Определение растворимости кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола проводили, руководствуясь ОФС.1.2.1.0005.15 Растворимость, государственной фармакопеи РФ. В качестве модели слюны человека использовали фосфатный буфер с pH 6.8.

К 1.0 г кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола добавляли 1.0 мл фосфатного буфера и непрерывно встряхивали полученную взвесь в течение 10 минут при 25°C. Вещество растворилось не полностью, раствор был мутным.

Далее к 100 мг кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола добавляли 1.0 мл фосфатного буфера и повторяли описанную выше процедуру. Кристаллическая форма полностью растворилась. Согласно ОФС.1.2.1.0005.15 субстанцию следует классифицировать как легко растворимую.

***Пример 4. Исследование гигроскопичности кристаллической формы малата-6-метил-2-этилпиридин-3-ола***

Гигроскопичность кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола оценивали согласно ОФС.1.2.1.0010.15 Потеря в массе при высушивании, государственной фармакопеи РФ.

Кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола помещали в климатическую камеру при относительной влажности 80% и температуре 25°C на 24 часа. Далее 0.200 г полученной субстанции помещали в доведенный до постоянной массы бюкс высотой 35 мм и диаметром 25 мм с открытой крышкой. Высушивание проводили в эксикаторе над оксидом фосфора (V) в течение 12 часов. После этого бюкс извлекали из эксикатора, закрывали крышкой и взвешивали.

Потерю массы при высушивании рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{m_2 - m_3}{m_2 - m_1}$$

$m_1$  – масса бюкса с крышкой,  $m_2$  – масса субстанции вместе с бюксом до высушивания;  $m_3$  – масса субстанции с бюксом после высушивания.

Было найдено, что потеря массы при высушивании составляет 1.47%, что позволяет классифицировать субстанцию как слабогигроскопичную.

В аналогичных условиях был испытан малат 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, полученный аналогично RU 2377237 C1. Установлено, что потеря массы при высушивании в этом случае составляет 2.17%, что позволяет классифицировать субстанцию как гигроскопичную.

Таким образом, кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола демонстрирует снижение гигроскопичности на фоне ее известного аналога, а также хорошие показатели стабильности и растворимости.

***Пример 5. Получение фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола***

В фарфоровую ступку помещали:

кристаллическую форму 6-метил-2-этилпиридин-3-ола	1.000 г
целлюлозу микрокристаллическую	0.400 г
маннит (E421)	0.150 г
ванилин	0.100 г
крахмал (E1412)	0.060 г
стеарат магния	0.050 г
поливинилпирролидон (повидон) с MW 12 600±2700	0.040 г

Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Получили 1.800 г фармацевтической композиции.

***Пример 6. Получение лекарственного средства, содержащего кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола***

Полученную в примере 5 фармацевтическую композицию таблетировали на таблеточной машине, состоящей из стальной матрицы с отверстиями диаметром 10 мм и двумя расположенными друг над другом хромированными стержнями – верхними и нижними пуансонами. Нижний пуансон фиксирует пространство в матрице, в которое засыпается фармацевтическая композиция. Далее верхний пуансон спрессовывает композицию. Затем верхний и нижний пуансоны последовательно удаляются из матрицы, выталкивая таблетку.

Получено содержащее кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола лекарственное средство в форме таблетки диаметром 10 мм и высотой 3 мм.

**Пример 7. Исследование влияния малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола на когнитивные способности крыс**

Две группы по 10 особей крыс-самцов линии Wistar массой  $250 \pm 30$  г размещали в разных вивариях. Рацион питания крыс обеих групп состоял из стандартного комбикорма для грызунов. Дополнительно каждый день каждой особи второй группы внутривенно с помощью зонда вводили 45 мг композиции (см. пример 5) в пересчете на 25 мг кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола (средняя доза 100 мг/кг). Через 14 дней проводили тест на распознавание нового объекта, который отражает рабочую память крыс. Тест представляет собой две 10-минутные сессии, которые проводят в домашней клетке. Для тестирования в домашнюю клетку помещали 2 одинаковых кубика, затем в нее помещали крысу. Первую сессию проводили для запоминания крысой объектов и адаптации к ним. Далее крысу вынимали и меняли один кубик на незнакомый объект (баночка). В ходе эксперимента регистрировали время (в секундах), потраченное на исследование нового и знакомого объектов в течение второй 10-минутной сессии. Время исследования рассчитывали по разнице между первым и последним прикосновением каждой крысы к объекту. Если крыса несколько раз возвращалась к объекту, то такой результат не учитывался. Погрешность измерения рассчитывали по формуле:

$$r = \frac{\sum |X - X_i|}{n}$$

где  $X$  – среднее время исследования,  $X_i$  – время исследования у каждой конкретной особи,  $n$  – количество крыс.

**Таблица 2.** Время исследования знакомого и незнакомого объектов

	Знакомый объект (кубик), время исследования, секундах	Незнакомый объект (баночка), время исследования, в секундах
Первая группа (контрольная)	$12 \pm 2$	$28 \pm 3$
Вторая группа (малат 6-метил-2-этилпиридин-3-ол)	$6 \pm 2$	$26 \pm 3$

По результатам эксперимента было установлено, что у крыс второй группы практически отсутствовал интерес к уже знакомому кубику. Напротив, крысам первой (контрольной) группы требовались 10-14 секунд для исследования кубика, который они уже видели. Время изучения незнакомого объекта у крыс обеих групп было примерно одинаковым. Таким образом, введение малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола в

кристаллической форме настоящего изобретения в дозе 100 мг/кг улучшает когнитивные способности животного.

***Пример 8. Исследование влияния малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола на поведение крыс в экстремальной ситуации***

Стресс – совокупность адаптационных реакций организма на воздействие различных неблагоприятных факторов-стрессоров. Обычно стресс как таковой не относят к патологическим состояниям, однако он часто является причиной или симптомом серьезных неврологических заболеваний или расстройств.

В качестве модели экстремальной и стрессовой ситуации выбран эксперимент согласно методике принудительного плавания, предложенной Porsolt (см. R.D.PORSOLT et al., Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments, NATURE, 1977, V.266, 5604, pp.730-732).

Четыре группы крыс по 10 особей крыс-самцов линии Wistar массой  $250 \pm 30$  г подвергали принудительному плаванию в заполненных водой прозрачных стеклянных цилиндрах без предварительной адаптации к условиям эксперимента в течение 5 минут. Оценивали суммарное время неподвижности крыс в воде (состояние отчаяния или депрессии).

В первой (контрольной) группе крысы не подвергались каким-либо воздействиям до проведения эксперимента.

Во второй группе каждой крысе за 2 часа до начала эксперимента внутривенно с помощью зонда вводили 50 мг композиции (см. пример 5) в пересчете на 25 мг кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола (средняя доза 100 мг/кг).

В третьей группе проводили аналогичные манипуляции за 6 часов до начала принудительного плавания.

В четвертой группе за 2 часа до начала эксперимента крысам вводили малат 6-метил-2-этилпиридин-3-ол, полученный согласно прототипу RU 2377237 C1 (далее – прототип). Крысам вводили навески полученной композиции в пересчете на дозу 100 мг/кг.

Для каждой из групп оценивали среднее время иммобильности. Погрешность измерения рассчитывали по формуле:

$$r = \frac{\sum |Y - Y_i|}{n}$$

где  $Y$  – среднее время иммобильности,  $Y_i$  – время исследования у каждой конкретной особи,  $n$  – количество крыс в группе.

**Таблица 3.** Время иммобильности крыс под влиянием стресса

	Время иммобильности, секунды
Первая группа (контрольная)	242 ± 32
Вторая группа (кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола), 2 часа	128 ± 17
Третья группа (кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола), 6 часов	165 ± 23
Прототип, 2 часа	170 ± 26

Эксперимент показывает, что крысы, которым предварительно вводили кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола согласно настоящему изобретению, оказываются более активными в стрессовой ситуации. Следует отметить, что через 6 часов после ввода композиции терапевтический эффект сохраняется. Таким образом, в экстремальных ситуациях, создаваемых ограничением перемещения, кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола настоящего изобретения устраняет у крыс тревогу, страх и восстанавливает адекватность реагирования. Пролонгированность действия кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола иллюстрируется сохранением терапевтического эффекта спустя длительный промежуток времени.

Терапевтический эффект кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола настоящего изобретения оказывается более выраженным по сравнению с малатом 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, полученным согласно прототипу. В опыте с использованием кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола согласно настоящему изобретению крысы оказываются более активными в смоделированной экстремальной ситуации, чем в аналогичном опыте с другими препаратами.

Можно заключить, что кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола и содержащие ее фармацевтические композиции и лекарственные средства пригодны для симптоматического лечения неврологических заболеваний.

### ***Пример 9. Исследование состояния эритроцитов в условиях острой кровопотери***

Кровопотеря – патологический процесс, развивающийся вследствие объёмного кровотечения и характеризующийся комплексом патологических и приспособительных реакций на снижение объёма циркулирующей крови. Значительное место в нарушении

кровотока отводится к изменению состояния эритроцитов, которое приводит к увеличению их агрегации, ухудшению реологических свойств крови, повышению вязкости и, как следствие, тканевой гипоксии.

Состояние эритроцитов оценивали согласно эксперименту, описанному в статье В.В.МОРОЗ и др. Мембранопротекторное действие перфторана на эритроциты при острой кровопотере (экспериментальное исследование), ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ, 2011, Т.7, 1, с.5-9.

Две группы по 5 особей крыс-самцов линии Wistar массой  $250 \pm 30$  г размещали в разных вивариях. Рацион питания крыс обеих групп состоял из стандартного комбикорма для грызунов. Дополнительно каждый день каждой особи второй группы внутривенно с помощью зонда вводили 50 мг композиции (см. пример 5) в пересчете на 25 мг кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола (средняя доза 100 мг/кг). Через 14 дней проводили «операцию»: крыс наркотизировали, гепаринизировали, вызывали кровопотерю из хвостовой артерии крыс с последующей реинфузией. Через 10 минут оценивали состояние эритроцитов в мазках крови с помощью светового микроскопа с увеличением ( $\times 1000$ ).

В результате кровопотери и гипоксии изменяется морфология эритроцитов. Преобладающей формой становятся стоматоциты, то есть клетки, имеющие характерные просветления и напоминающие «кошачий глаз». Изменения носят деструктивный характер, из-за неравномерной клеточной мембраны стоматоциты теряют часть гемоглобина и хуже переносят кислород. Поэтому накопление стоматоцитов может привести к анемии. В послеоперационный период происходит медленный обратный переход стоматоцитов в нормальные формы эритроцитов.

Оценивали долю (в %) стоматоцитов среди общего числа эритроцитов.

	Первая группа (контроль), %	Вторая группа (опыт), %
Стоматоциты	$47 \pm 6$	$34 \pm 4$

Было выявлено, что опытная группа крыс лучше перенесла кровотечение, в их крови содержалось меньше стоматоцитов. Следует ожидать, что реологические свойства крови крыс, проходивших курс этоксида, быстрее восстановятся после проведенной модельной операции.

***Пример 10. Исследование влияния малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола на состояние крыс в условиях технологического загрязнения***

Технологическая пыль является индуктором мутагенеза и канцерогенеза. У животных, подверженных действию технической пыли, уже через 18 мес с начала эксперимента обнаруживаются злокачественные опухоли легких, папиллярная аденома и множественные предопухолевые деструктивные изменения легочной ткани (В.И. АДРИАНОВСКИЙ и др. Использование антиоксидантов для снижения канцерогенной опасности в металлургии меди и никеля, ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, 2005, 5, с.103).

Две группы по 15 особей крыс-самцов линии Wistar в возрасте 4 месяцев размещали в разных вивариях. Рацион питания крыс обеих групп состоял из стандартного комбикорма для грызунов. Дополнительно каждый день каждой особи второй группы внутрижелудочно с помощью зонда вводили 50 мг композиции (см. пример 5) в пересчете на 25 мг кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола (средняя доза 100 мг/кг). Через 7 дней в каждом виварии распыляли измельченный уголь. Через 12 часов после нахождения в угольной пыли животных извлекали из загрязненного вивария и далее наблюдали за их состоянием. По истечении 18 месяцев 11 животных из контрольного вивария умерли от легочных воспалительных заболеваний. В группе, получавшей кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, умерло 2 животных.

Таким образом, прием кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола снижает вероятность хронического воспаления, возникающего от длительного воздействия технологической пыли.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Кристаллическая форма малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола, характеризующаяся положениями пиков в порошковой рентгенограмме, полученной с использованием  $\text{Cu}(\text{K}\alpha)$ -излучения,  $2\theta$ , град:  $11.0\pm 0.2$ ,  $17.2\pm 0.2$ ,  $24.7\pm 0.2$  и  $26.0\pm 0.2$ .

2. Фармацевтическая композиция, обладающая анксиолитической активностью, включающая кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола по п.1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет собой состав в виде твердой формы.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что твердая форма представляет собой порошок, гранулу, капсулу или таблетку.

5. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что указанная композиция включает кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола по п.1 в эффективном количестве.

6. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что каждый фармацевтически приемлемый эксципиент выбирают из группы, включающей наполнитель, связывающее вещество, смазывающее вещество, разрыхляющее вещество, скользящее вещество, консервант, корригент и краситель.

7. Лекарственное средство в твердой форме для лечения неврологических и психических заболеваний или расстройств, включающее кристаллическую форму малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола по п.1 или фармацевтическую композицию по любому из пп.2-6.

8. Лекарственное средство по п.7, отличающееся тем, что твердая форма представляет собой порошок, гранулу, капсулу или таблетку.

9. Лекарственное средство по п.7 отличающееся тем, что включает по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

10. Лекарственное средство по п.9, отличающееся тем, что каждый фармацевтически приемлемый эксципиент выбирают из группы, включающей наполнитель, связывающее вещество, смазывающее вещество, разрыхляющее вещество, скользящее вещество, консервант, корригент и краситель.

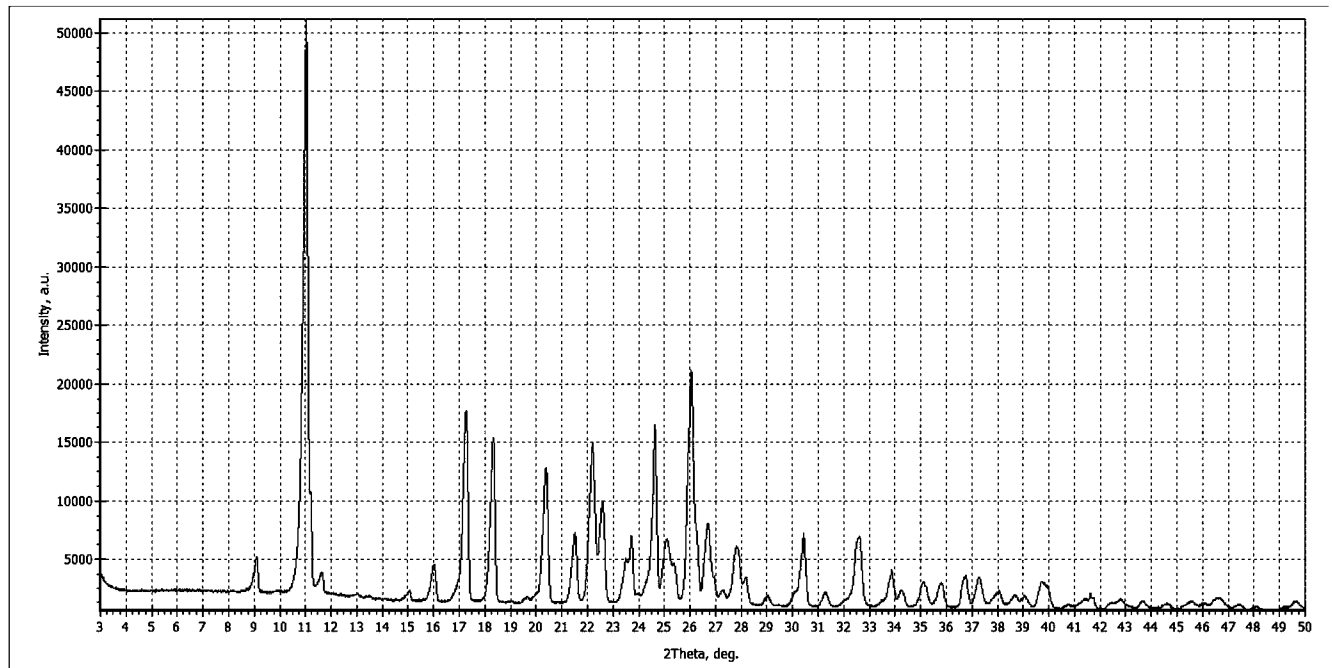
11. Применение кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола по п.1 для симптоматического лечения неврологических и психических заболеваний или расстройств, нарушений кровоснабжения и улучшения когнитивных способностей.



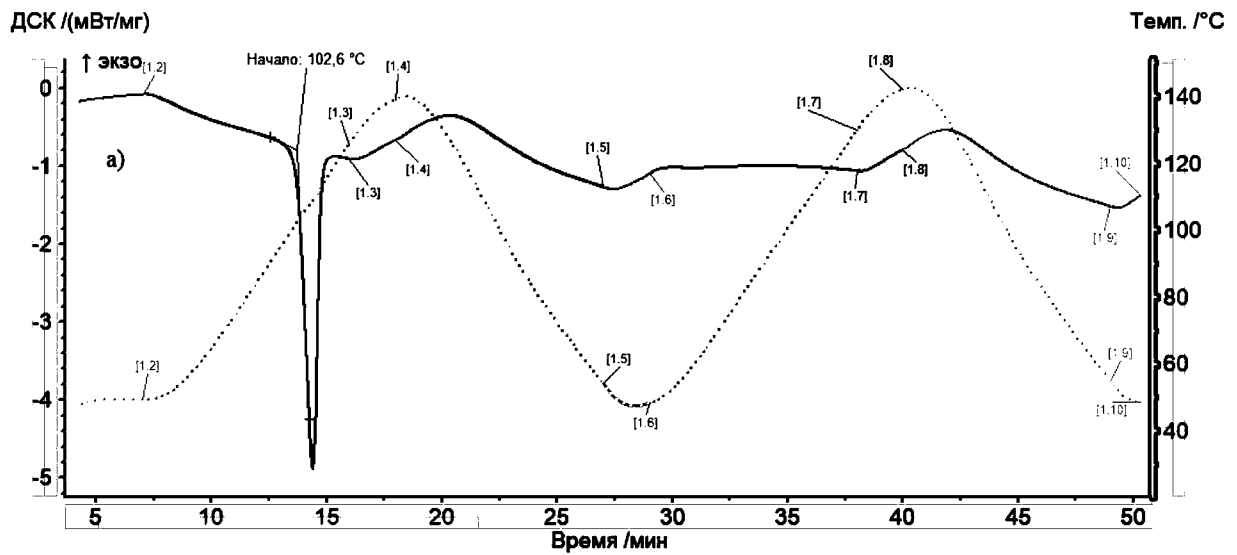
12. Применение по п.11, отличающееся тем, что неврологические и психические заболевания или расстройства включают нарушения сна (бессонница, сонливость), повышенную тревожность и раздражительность, пониженную работоспособность, вялость, проблемы с запоминанием, снижение внимательности, возникновение навязчивых мыслей и фобий, нервные тики, непроизвольное сокращение мышц, судороги, спазмы, головные боли, мигрени, боли в конечностях, частые перепады артериального давления, нарушения обоняния, вкусовые отклонения и проблемы со зрением.

13. Применение по п.11, отличающееся тем, что нарушения кровоснабжения включают ишемию, шок, внутреннее кровотечение, внешнее кровотечение, кровоизлияние, тромбоз и кислородное голодание.

14. Применение кристаллической формы малата 6-метил-2-этилпиридин-3-ола по п.1 для профилактики развития злокачественных опухолей и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).



ФИГ.1



ФИГ.2

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**202391450**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

*C07D 213/65 (2006.01)*  
*A61K 31/44 (2006.01)*  
*A61P 9/10 (2006.01)*  
*A61P 25/24 (2006.01)*  
*A61P 25/28 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*  
*A61P 11/00 (2006.01)*

СПК:

*C07D 213/65*  
*A61K 31/44*  
*A61P 9/10*  
*A61P 25/24*  
*A61P 25/28*  
*A61P 35/00*  
*A61P 11/00*

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной патентной классификации и МПК

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

*C07D 213/65, A61K 31/44, A61P 9/10, 25/24, 25/28, 35/00, 11/00*

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
ЕАРАТIS, Espacenet, Patentscope, eLibrary.ru, Reaxys, Google, Яндекс

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X, D Y	RU 2377237 C1 (СЕРНОВ Л. Н. и др.) 2009.12.27 с. 5 строки 5-38, примеры 1-2, с. 22-23, формула.	1-13 1-14
Y, D	RU 2540070 C1 (ГОМЖИН А. М. и др.) 2015.01.27 с. 23-24 строки 5-45, формула; с. 6 -7, с. 17 строки 13 - 24	1-14
Y, D	RU 2284993 C2 (СМИРНОВ Л. Д. и др.) 2003.12.10 формула	1-13
Y	CAIRA Mino R. Crystalline polymorphism of organic compounds. TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, Design of Organic Solids, 1999, V.198, p.163-208 doi: 10.1007/3-540-69178-2_5	1-13
Y	EA 034816 B1 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ФАРМФИРМА "СОТЕКС") 2020.03.25 с. 1 абзац 1 и 10, с. 10 табл.2, с. 11 табл.6, формула;	1-13

последующие документы указаны в продолжении

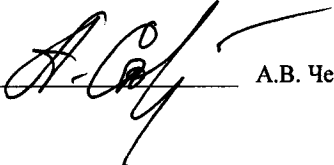
\* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения  
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории  
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом  
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **11/10/2023**

Уполномоченное лицо:  
Заместитель начальника Управления экспертизы  
Начальник отдела химии и медицины

  
А.В. Чебан