



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120512** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**A61K 31/197** (2006.01)  
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2017 03627</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Міщенко Оксана Яківна (UA),</b> <b>Голік Микола Юрійович (UA),</b> <b>Гриценко Іван Семенович (UA),</b> <b>Комісаренко Андрій Миколайович (UA),</b> <b>Палагіна Наталія Юріївна (UA),</b> <b>Міщенко Марія Віталіївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>13.04.2017</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.11.2017</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.11.2017, Бюл.№ 21</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ,</b> вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-АМІНОБУТАНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ**

**(57)** Реферат:

Застосування 4-(бензил(метил)аміно)бутанової кислоти як ноотропного засобу.

**UA 120512 U**



Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до засобів синтетичного походження ноотропної дії і може бути використана як лікарська субстанція при створенні фармацевтичних препаратів, призначених для фармакокорекції когнітивних порушень.

Збільшення частоти асоційованих з віком когнітивних порушень (КП), зокрема зниження пам'яті, у результаті старіння населення є сьогодні провідною медичною і соціальною проблемою. Причинами КП можуть бути нейродегенеративні і судинні захворювання головного мозку, токсичні і дисметаболическі енцефалопатії, нейроінфекції і інші патології, такі як серцево-судинні, цукровий діабет і метаболічний синдром, дисфункції щитовидної залози, виражене ураження функції печінки і нирок [1, 2, 3].

Фармакокорекція КП набуває сьогодні все більшої актуальності у зв'язку із підвищенням вимог до ефективної інтелектуальної діяльності людини у всіх сферах функціонування суспільства.

Для фармакокорекції КП широко застосовуються такі ноотропні засоби, як пірацетам та аміналон, що нормалізують метаболізм клітин центральної нервової системи, активізують енергетичний і білковий обмін, полегшують передачу нервових імпульсів, підвищують стійкість мозку до гіпоксії і токсичних впливів [2].

Проте пірацетам може викликати несприятливе збудження центральної нервової системи, підвищену дратівливість, тривожність, порушення сну, екстрапірамідні порушення, диспепсичні явища, здатний також загострювати перебіг коронарної недостатності, викликати алергічні реакції та збільшувати масу тіла [4].

Аміналон виявляє слабку ноотропну активність, також може викликати диспепсичні явища, відчуття жару, порушення сну, коливання артеріального тиску [4].

В основу корисної моделі поставлена задача розширення арсеналу ноотропних засобів за рахунок застосування похідних 4-амінобутанової кислоти як ноотропних засобів для покращення якості лікування когнітивних порушень та одержання можливості індивідуалізації фармакотерапії.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування 4-(бензил(метил)аміно)бутанової кислоти як ноотропного засобу.

4-(Бензил(метил)аміно)бутанову кислоту одержують [6, 7] наступним чином: до розчину 1,03 г (0,01 моль) 4-амінобутанової кислоти додають 1,06 г (0,01 моль) бензальдегіду. Реакційну суміш перемішують протягом 60 хвилин. Після цього до реакційної суміші додають 0,85 г (0,01 моль) дихлорметану. Реакційну суміш перемішують протягом 60-90 хвилин. Вихід 73-75 %.

Авторами вперше було виявлено ноотропну дію 4-(бензил(метил)аміно)бутанової кислоти.

Корисна модель пояснюється прикладами.

Приклад 1. Вплив 4-(бензил(метил)аміно)бутанової кислоти (Сполука I) на мнестичні функції оцінювали у мишей за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) на моделі антероградної скополамінової амнезії [7]. Через 30 хв. після введення скополаміну (1,5 мг/кг, внутрішньочеревинно (в/о)) мишей навчали УРПУ, а через 24 год. перевіряли його закріплення. Сполуку I вводили в/о у дозах 10, 30 та 50 мг/кг. Як препарат порівняння було вибрано класичний ноотроп пірацетам, який вводили в/о в дозі 200 мг/кг.

Критерієм ноотропної дії фармакологічних препаратів вибрано їх антиамнестичну активність (АА), яку розраховували за формулою Баттлера [7]:

$$AA = (\Delta LPP - \Delta LPS) / (\Delta LPI - \Delta LPS) \cdot 100, (\%)$$

де, АА - антиамнестична активність, %;

$\Delta LPP$  - різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи субстанції;

$\Delta LPS$  - різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи контролю амнезії (КА);

$\Delta LPI$  - різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи інтактного контролю (КИ).

Результати дослідження наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Антиамнестична активність 4-(бензил(метил)аміно)бутанової кислоти

Група, препарат	Доза, мг/кг	n	Показники УРПУ				
			ЛП до навчання, с	ЛП після навчання, с	АА	% тварин із закріпленим УРПУ	φ
Інтактний контроль (ІК)	-	4	16,0±3,9	178,3±1,8		75	
Контроль амнезії (КА)	-	6	33,5±7,3	20,3±6,4*		0	p <sub>1</sub> <0,01
Пірацетам	200	6	16,5±3,0	144,7±23,6**	77,1	66,6	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01
Сполука І	30	4	9,3±1,4	180±0,00**	105,6	100	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01
	50	5	20,2±2,3	105,0±30,6	48,0	40	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01

Примітки:

\* - вірогідно щодо групи ІК (критерій Манна-Уїтні), p<0,05;

\*\* - вірогідно щодо групи КА (критерій Манна-Уїтні), p<0,05;

p<sub>1</sub> - рівень статистичної значущості щодо групи ІК за критерієм Фішера (φ);

p<sub>2</sub> - рівень статистичної значущості щодо групи КА за критерієм Фішера (φ);

n - кількість тварин у групі.

Результати дослідження свідчать, що 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота виявляє дозозалежну антиамнестичну активність, яка знижується зі збільшенням дози. За вираженістю антиамнестичної активності вона в найбільш активній дозі 30 мг/кг вірогідно перевершує аналогічну активність препарату порівняння пірацетаму.

Приклад 2. Вивчення характеру впливу 4-(бензил(метил)аміно)бутанової кислоти на стан центральної нервової системи в тесті "відкрите поле". 4-(Бензил(метил)аміно)бутанову кислоту (Сполука І) вводили в/о у дозах 30 та 50 мг/кг. Пірацетам вводили в/о у дозі 200 мг/кг.

Через 15 хвилин після внутрішньочеревинного введення сполук тварин поміщали на середину площадки "відкрите поле", протягом трьох хвилин реєструють загальноприйняті показники рухово-дослідницької активності та емоційної реактивності за методом [8]. Ефективність субстанції оцінювали за показниками вертикальної, горизонтальної активності, емоційної реактивності та суми активностей у порівнянні з показниками інтактного контролю та препарату порівняння пірацетаму.

Результати дослідження наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив Сполуки І на функціональний стан ЦНС мишей, Ме (LQ;UQ)

Показники	Інтактний контроль	Пірацетам	Сполука І, 30 мг/кг	Сполука І, 50 мг/кг
	n=4	n=6	n=4	n=5
Кількість перетинань	38 (36; 47,5)	54 (49; 65)	21 (5; 31)*/**	42 (36; 59)
Кількість вертикальних стійок	4,5 (3,5; 9)	11 (4; 16)	2 (2;3)	9 (4; 12)
Кількість зазирань у нірки	29 (23; 41)	30 (23; 33)	9 (9; 10)*	32 (29; 33) <sup>#</sup>
Кількість дефекацій	1 (1; 1,5)	1,5 (0;4)	0 (0;0)	1 (0;1)

Продовження таблиці 2

## Вплив Сполуки I на функціональний стан ЦНС мишей, Me (LQ;UQ)

Показники	Інтактний контроль	Пірацетам	Сполука I, 30 мг/кг	Сполука I, 50 мг/кг
	n=4	n=6	n=4	n=5
Кількість уринацій	1 (0,5; 2)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
Кількість умивань	0,5 (0; 1,5)	1,5 0;2)	1 (1;2)	1 (1;7)
Сума активності	77,5 (69,5; 97)	101 (97; 109)	36 (16; 48)**	91 (70; 117) <sup>#</sup>

Примітки:

\* - вірогідно щодо групи ІК (критерій Манна-Уїтні),  $p < 0,05$ ;\*\*- вірогідно щодо групи з пірацетамом (критерій Манна-Уїтні),  $p < 0,05$ ;# - вірогідно щодо групи зі сполукою (I) у дозі 30 мг/кг (критерій Манна-Уїтні),  $p < 0,05$ ;

n - кількість щурів у групі.

Результати дослідження свідчать, що 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота виявляє дозозалежний вплив на стан центральної нервової системи: седативну дію в дозі 30 мг/кг та незначну (невірогідну) стимулювальну в дозі 50 мг/кг.

Приклад 3. Антигіпоксичну дію 4-(Бензил(метил)аміно)бутанової кислоти (Сполука I) вивчали на моделі нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією у мишей. Сполуку I вводили в/о у дозах 30 та 50 мг/кг. Пірацетам вводили в/о у дозі 200 мг/кг.

Через 15 хвилин після введення засобів, тварин поміщали в посудину з кришкою, яка герметично закривається, реєстрували час виживаності тварин [9]. Антигіпоксичну активність розраховували за збільшенням часу до загибелі тварин у порівнянні з контролем.

Результати дослідження наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

## Антигіпоксичні властивості Сполуки I в умовах нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією

Група, препарат	Доза, мг/кг	n	Час життя, хв.	Антигіпоксична активність, %
Контроль	-	11	15,1±0,72	
Пірацетам	200	7	14,5±0,97	-
Сполука I	30	7	23,5±1,69*/**	55
	50	8	23,1±2,02*/**	53

Примітки: \* - вірогідно щодо контролю,  $p < 0,05$ ;\*\*- вірогідно щодо препарату порівняння пірацетаму,  $p < 0,05$ ;

n - кількість щурів у групі.

Результати дослідження свідчать, що 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота виявляє виражену антигіпоксичну дію і має переваги над препаратом порівняння пірацетамом, що в дозі 200 мг/кг не виявив антигіпоксичний ефект.

Таким чином, 4-(бензил(метил)аміно)бутанова кислота виявляє антиамнестичну і в найбільш активній дозі 30 мг/кг седативну та антигіпоксичну дії і представляє інтерес для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення на її основних ефективних засобів для корекції

Джерела інформації:

1. Захаров В. В. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2009. - Вып. №2.-С. 14-19.

2. Деменции: руководство для врачей / Н. Н. Яхно и др. МЕДпресс-информ, 2010.-264 с.

3. Hugo J., Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment // Clin. Geriatr. Med. - 2014. - Vol. 30. № 3. - P. 421-442.

4. Компендиум 2015 - лекарственные препараты / Под. ред. В. Н. Коваленко. - Киев: "Морион", 2015. - 2320 с.
- 5 5. Abrams W. R., Kallen R. G. Equilibria and kinetics of N-hydroxymethylamin formation from aromatics exocyclic amines and formaldehyde. Effects of nucleophilicity and catalyst strength upon mechanisms of catalysis of carbinolamine formation // J. Amer. Chem. Soc. - 1976. - Т. 98, № 24. - P. 7777-7789.
6. Kathryn Helen Brown. Kinetic Studies on the Reaction of Formaldehyde with Amines in the Presence of Sulfite// University of Durham, Chemistry Department. - 1999. - P. 1-345.
- 10 7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. докт. мед. наук А. Н. Миронова. - Часть первая. - М: Гриф и К, 2012. - 944 с.
8. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсических исследованиях для гигиенического нормирования / Е.Н. Буркацкая, В.Ф. Бейер и др... - Киев, 1980. - 47 с.
- 15 9. Яковлева Л. В. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів. Методичні рекомендації / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко, Ю. Б. Лар'яновська, О. Ю. Кошова, С. А. Гращенко // Методичні рекомендації. - Київ, 2009. - 36 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 20 Застосування 4-(бензил(метил)аміно)бутанової кислоти як ноотропного засобу.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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