



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18003 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00
A61K 31/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ФІЗИЧНИХ І ІНТЕЛЕКТУАЛЬНИХ ФУНКЦІЙ

1

(21) u200605027
(22) 06.05.2006
(24) 16.10.2006
(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.
(72) Дудко Олена Тарасівна
(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-
ЛЬНІСТЮ "ОЛФА", Дудко Олена Тарасівна
(57) Церебропротекторний засіб для відновлення
фізичних і інтелектуальних функцій, що містить як
активний інгредієнт гідрохлорид β -феніл- γ -

2

аміномасляну кислоту, який відрізняється тим,
що додатково містить 3-(2,2,2-
триметилгідразиній)пропіонату дигідрат при насту-
пному співвідношенні активних інгредієнтів, г:

гідрохлорид β -феніл- γ -	
аміномасляна кислота	0,1-1,0
3-(2,2,2- триметилгідразиній)пропіонату дигід- рат	0,1-2,0.

Корисна модель відноситься до медицини, а
зокрема фармакотерапії і може застосовуватись
як церебропротекторний препарат для відновлен-
ня фізичних і інтелектуальних функцій після гост-
рого порушення мозкового кровообігу, у осіб похи-
лого віку при прогресуючій дисциркуляторній
енцефалопатії, нейродегенеративних процесах,
що супроводжуються когнітивним розладом функ-
цій, розумовій відсталості у дітей.

Реабілітаційна терапія при порушеннях крово-
обігу мозку залишається однією зі складних клініч-
них проблем. Розвиток дисциркуляторної енцефа-
лопатії у людей похилого віку за даними
епідеміологічних досліджень сягає 67%. Не вирі-
шеною залишається і проблема лікування розумо-
вої відсталості у дітей. Відновлення фізичних і
когнітивних функцій, покращення якості життя па-
цієнтів і визначає актуальність пошуку та розробки
ефективних засобів.

Відомі препарати, які покращують мозковий
кровообіг, мікроциркуляцію і метаболізм та активі-
зують власні біоенергетичні процеси. До таких
препаратів належать адемон [Пат. 23451A UA,
МПК 7 A61K31/074, 31/535, Опубл. 31.08.98, Бюл.
№4], аміридин [Пат. 13003C1 UA, МПК 7
A61K32/74, Опубл. 28.02.97, Бюл. №1], аміналон
(синоніми - гаммалон, GABA, Encefalon та
ін.) [Машковский М.Д. Лекарственные средства. -
15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Изда-
тельство Новая Волна", 2005. - С. 112-113], піра-
цетам (синоніми - ноотропіл, пірамем, Euvifor,

Normadrain та ін.) [Машковский М.Д. Лекарствен-
ные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. -
М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С.
113-115], які позитивно впливають на обмінні про-
цеси, покращують інтегративну діяльність мозку,
сприяють консолідації пам'яті, полегшують процес
навчання.

Проте, всі ці препарати є недостатньо ефекти-
вними оскільки механізм їх дії є обмеженим, або ж
вони мають побічну дію.

Відомий і комплексний препарат, який поєднує
два активні інгредієнти пірацетам і цинаризин -
"Фезам" ["Phezam" - "Pharmacia AD", Болгарія].
Основною його фармакологічною дією є антигіпок-
сична. Показанням для застосування є гострі та
хронічні судинно-мозкові захворювання, астенич-
ний синдром психогенного походження, порушен-
ня пам'яті, уваги, концентрації.

Однак, цей препарат має побічні ефекти - мо-
же викликати підвищену дратівливість, порушення
сну та диспепсичні явища [Машковский М.Д. Ле-
карственные средства. - 15-е изд., перераб., испр.
и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна",
2005. - С. 115].

Відомий і анаболічний препарат мілдронат - 3-
(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат
(аналог - γ -бутиробетайна, попередника карнітина),
який підвищує працездатність, зменшує симптоми
фізичного перевантаження, має кардіотропну дію
та здатність перерозподіляти кровоток в ішемізо-
вані зони [Реєстраційне посвідчення

(13) U
(11) 18003
(19) UA

№П.07.00/02.120 від 29.05.02]. Однак, препарат має побічну дію - можливі виникнення диспепсичних явищ, збудження, свербіжу.

Також відомий і психотропний препарат ноофен - гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота (синоніми-фенібут, нообут IC), який має елементи ноотропної активності - пришвидшує процеси навчання, покращує пам'ять, мнестичні здібності, підвищує стійкість мозку до гіпоксії, інтоксикації тощо [Реєстраційне посвідчення №П. 10.00/02315, №UA/3773/01/01 від 09.11.05]

Проте, для досягнення позитивного ефекту, потрібно використовувати великі дози препарату та приймати його тривалий час.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити церебропротекторний засіб для відновлення фізичних і інтелектуальних функцій шляхом поєднання двох активних інгредієнтів і підбору певного співвідношення між інгредієнтами, що дозволить покращити ефективність церебропротекторної дії - кровопостачання мозку, поліпшити антигіпоксичну дію і метаболізм та активізувати біоенергетичні процеси. За рахунок цього покращиться відновлення фізичних і когнітивних функцій та якість життя пацієнтів. Розробка препарату дозволить розширити арсенал даних лікарських засобів.

Поставлена задача досягається тим, що в засобі, який включає в якості активного інгредієнта гідрохлорид β феніл- γ аміномасляну кислоту, згідно з даною корисною моделлю, новим є те, що додатково містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат при наступному співвідношенні активних інгредієнтів, г:

гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота	- 0.1-1.0
3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат	- 0.1-2.0

Між сукупністю суттєвих ознак корисної моделі, що заявляється і позитивним ефектом, який досягається, є наступний причинно-наслідковий зв'язок.

Експериментально доведено, що такий підбір інгредієнтів та їх співвідношення у даному засобі має виражену церебропротекторну дію, яка пов'язана з антиішемічним ефектом і переважає гідрохлорид β феніл- γ аміномасляну кислоту за рівнем ефективних доз; дана комбінація препаратів ефективно впливає на процесинги пам'яті полегшуючи процеси обробки інформації, її фіксації, консолідації та відтворення; має анксиолітичну дію, седативну, антигіпоксичну, відновлює показники енергетичного обміну порушеного у тварин при гострому порушенні мозкового кровообігу, що перевищує ефект кожного окремо взятого препарату; викликає потенціювання дії. Відхилення від вищевказаних співвідношень інгредієнтів, а саме зменшення дози у співвідношеннях, призводить до зменшення ефективності через недостатнє потенціювання властивостей, збільшення дози може викликати ускладнення або ж небажані ефекти чи надмірну дію.

Поєднання в якості активних інгредієнтів гідрохлорид β феніл- γ аміномасляної кислоти та 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрата в

складі лікарського засобу при даному співвідношенні виключає виникнення ускладнень або ж небажаних алергічних реакцій.

Лікарський засіб одержують таким чином.

Активні інгредієнти змішують між собою в співвідношенні, яке є оптимальним, до одержання однорідної суміші.

Готують різні лікарські форми - розчини для перорального застосування, розчини для інфузій та ін'єкцій; сиропи, краплі, емульсії, суспензії, порошки, гранули, таблетки, капсули, драже, спансули, каплетти, супозиторії. Для цього приготовлену в оптимальному співвідношенні активних інгредієнтів суміш змішують в спеціалізованих мішалках з відповідним фармацевтично прийнятним наповнювачем чи носієм в кількості, яка забезпечує досягнення технологічних якостей лікарської форми згідно з вимогами сертифікату "Належної виробничої практики лікарських засобів" (2004).

Оскільки реабілітаційна терапія в основному направлена на попередження та лікування гіпоксії та поліпшення кровообігу головного мозку, то і дослідження фармакологічної активності комплексного препарату з активними інгредієнтами гідрохлорид β феніл- γ аміномасляної кислоти та 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат направлені на вивчення протиішемічної, антигіпоксичної дії, показників енергетичного обміну.

Протиішемічну дію комбінованого препарату вивчали на білих безпородних щурах, масою 140-170г. Гостре порушення мозкового кровотоку (ГПМК) моделювали одностороннім перев'язуванням загальної сонної артерії. Після введення препаратів на 2, 3, 4 день реєстрували неврологічний дефіцит за шкалою stroke-index. Щоденно тварини тестувались у "відкритому полі" для виявлення основних ознак: рухової активності, стереотипних рухів, птозу, парезів і паралічу кінцівок, клонічних судом, стану свідомості, можливості утримуватись на стержні, який обертається. Враховували виживання тварин. На 4 добу тварин виводили із дослідження, обезкровлювали, окривали черепну коробку, виділяли ліву ішемізовану півкулю мозку, заморожували та підготовлювали для оцінки показників енергетичного обміну мозку - АТФ, лактату, пірувату і малату. В сироватці крові визначили активність церебрального ізоензиму креатинфосфокінази (ВВ-КФК).

Досліди показали, що одностороннє перев'язування загальної сонної артерії призводило до загибелі 50% тварин в перші 3 доби. В групі тварин, яким вводився комплексний препарат гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота та 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат, загинув на другу добу тільки 1 щур (табл. 1).

Спостерігалась позитивна динаміка неврологічного дефіциту (табл. 2), ГПМК супроводжувалось гальмуванням циклу Кребса з переключенням енергетичного обміну на гліколітичний шлях, зниженням вмісту АТФ, пірувату, малату та підвищенням лактату в ішемізованій тканині головного мозку. Відбувалась гіперферментатія ВВ-КФК, що свідчить про порушення функціонально структурної цілісності мембран нейронів.

Введення комплексного препарату гідрохло-

рид β феніл- γ аміномасляної кислоти та 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат протягом 4 діб призводило до відновлення вмісту всіх показників енергетичного обміну. Достовірний лікувальний ефект мали на гіперактивність ВВ-КФК (табл. 3).

Отримані результати свідчать про потенціювання дії комплексного препарату, який заявляється, яка значно перевищує дію кожного із взятих інгредієнтів.

Антигіпоксичний ефект препарату, який пропонується вивчали на двох експериментальних моделях: гіпобаричної гіпоксії і гіпоксії замкнутого простору. Протигіпоксичну дію в обох дослідних моделях гіпоксії оцінювали за продовженням життя тварин (табл. 4, 5).

Отримані результати дослідів показали, що введення даного препарату продовжує термін життя тварин, тоді як кожен із окремо взятих препаратів не значно впливали на виживання. Спостерігається взаємне потенціювання антигіпоксичної дії.

Таким чином комплексний препарат з актив-

ними інгредієнтами - гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота та 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат має протиішемічний ефект, який пов'язаний з впливом на енергетичний обмін в ішемізованій тканині та антигіпоксичну активність. При цьому цей ефект є вираженим - взаємно потенціювальним.

Стандартизованими методиками доведений і транквілізуючий ефект дії цього препарату за показниками анксиолітичної активності, агресивної поведінки тварин, протисудомний та міорелаксацийний вплив.

Досліджуючи гостру токсичність комбінованого препарату доведено, що цей препарат не викликає паталогічних змін внутрішніх органів і відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

Препарат не володіє місцево-подразнюючою дією та не викликає алергічної реакції.

Отримані результати дають можливість стверджувати, що даний церебропротекторний препарат значно покращує метаболічні процеси і відновлює фізичні та інтелектуальні функції організму.

Таблиця 1

Виживання тварин, які не лікувались та лікувались препаратом з активними інгредієнтами гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота + 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат; гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота; 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат

Групи тварин	Відсоток виживання		
	Час спостереження, доба		
	2	3	4
Контрольна група	100		
Контроль, тварини з ГПМК (не ліковані)	75	62	50
гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота + 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат	87	87	87
гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота	75	75	62
3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат	75	75	50

Таблиця 2

Динаміка неврологічного дефіциту (за шкалою С.Мс Grow) у тварин, які вижили після лікування

Доба спостереження	Середня кількість балів			
	Тварини з ГПМК	Тварини з ГПМК (гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота + 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат)	Тварини з ГПМК (гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота)	Тварини з ГПМК (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат)
2	6.85 \pm 1.0	5.98 \pm 0.9	6.38 \pm 0.9	5.79 \pm 1.0
3	7.26 \pm 0.8	5.12 \pm 0.4*	6.88 \pm 0.7	5.21 \pm 0.4*
4	7.84 \pm 0.9	4.06 \pm 0.5*	5.24 \pm 0.4*	4.98 \pm 0.6*

* - достовірність в порівнянні з ГПМК, які не ліковані

Таблиця 3

Активність ізоензима креатинфосфокінази (ВВ-КФК) в сироватці крові тварин з ГПМК дані на 4 добу лікування

Групи тварин			Тварини з ГПМК гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота + 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат	Тварини з ГПМК гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота	Тварини з ГПМК 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат
Показники	Інтактна група (контроль)	Тварини з ГПМК			
ВВ-КФК моль/л/год	0.038 \pm 0.004	0.117 \pm 0.003	0.032 \pm 0.005*	0.050 \pm 0.006*	0.098 \pm 0.011

* - достовірна різниця по відношенню до ГПМК

Таблиця 4

Антигіпоксичний ефект дії комбінованого препарату гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота + 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат в умовах гіпобаричної гіпоксії

Препарати	n	Продовження життя, хв
Контроль	6	14.6 \pm 3.4
гідрохлорид (3 феніл- γ аміномасляна кислота + 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат	6	34.1 \pm 4.6*
гідрохлорид Р феніл- γ аміномасляна кислота	6	24.7 \pm 4.3*
3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат	6	21.1 \pm 6.2

* - достовірність в порівнянні з контролем

Таблиця 5

Антигіпоксичний ефект спільної дії гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота і 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат в умовах гіпоксії замкнутого простору

Препарати	n	Продовження життя, хв
Контроль	6	9.1 \pm 2.0
гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота + 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат	6	24.8 \pm 3.4*
гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота	6	11.3 \pm 3.1
3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіоната дигідрат	6	17.4 \pm 1.8*

* - достовірність в порівнянні з контролем