



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **58300** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
**A61K 31/35** (2006.01)  
**A61P 25/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ N- (2-АДАМАНТИЛ) - N -(N-БРОМФЕНІЛ) АМІНУ ЯК ЗАСОБУ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ НООТРОПНУ ДІЮ**

1

**(21)** u201010905  
**(22)** 10.09.2010  
**(24)** 11.04.2011  
**(46)** 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.  
**(72)** ДУДКО ОЛЕНА ТАРАСІВНА

2

**(73)** ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ОЛФА", ДУДКО ОЛЕНА ТАРАСІВНА  
**(57)** Застосування N-(2-адамантил)-N-(n-бромфеніл) аміну як засобу, що проявляє ноотропну дію.

Корисна модель відноситься до медицини, а зокрема фармакологічних засобів, з ноотропною дією та може застосовуватись для покращення процесів навчання і пам'яті, підвищення ефективності лікування розумової відсталості у дітей, нейродегенеративних процесів, які супроводжуються когнітивним розладом функцій.

Однією з найважливіших дій ноотропних засобів є активація інтелектуальних та відновлення порушених мнестичних функцій. Пошук нових ефективних засобів, створення лікарських форм вже відомих препаратів і впровадження в практику охорони здоров'я безпечних ноотропних засобів є одним найактуальніших завдань сучасної світової фармакології [Holmer A.F. Survey Finds 103 medicines in clinical testing for mental disorders // New Med. Develop. Mental. - 2000. - № 6. - P. 1-16].

Найвідомішими препаратами, які володіють ноотропною дією та набули широкого застосування є пірацетам та ряд його аналогів (анірацетам, етірацетам, оксірацетам), препарати структурно пов'язані з гамма-аміномасляною кислотою (ГАМК) - аміналон, фенібут, баклофен, ліоресал [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - с. 111-117].

Ці препарати позитивно впливають на обмінні процеси та кровопостачання мозку, покращують інтегративну діяльність мозку, пам'ять, полегшують процес навчання, регулюють метаболічні процеси.

Проте, вони мають недоліки - для досягнення ефекту застосовуються у високому дозуванні і потребують довготермінового курсу лікування (1,5-6 місяців).

Відомо застосування речовини 1-адамантилетілокси-3-морфоліно-пропанола-2-гідрохлориду (адемон), як засобу для лікування порушень пам'яті [Пат 23451A UA, МПК A61 K 31/074, 31/535]. Проте, механізм дії цього засобу обмежений і він має побічну дію.

В останні роки з'явилися як окремі препарати комплексної дії, які крім ноотропної дії впливають на різні ланки нейромедіаторних процесів в організмі, наприклад нейромідин (синоніми: аміридин, іпідакрин), так і запатентовані комбіновані препарати зі взаємопотенціюючою дією складових [Бурчинський С.Г. Препарат нейромідин (аміридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування // Ліки. - 2002. - №5-6. - с. 37-42; Пат. 31845 A UA, МПК A61K 31/00, 38/00, 38/57; Пат. 55983A UA, МПК A61K 31/40, 31/41; Пат 84191 C2 UA, МПК A61K 31/195, 31/47].

Відомо, застосування в медицині N-(адамантил)-N-(пара-бромфеніл) аміну названого бромантан в якості імуностимулюючого засобу [Пат. 1826906 A3, SU МПК 31/135]. Також відомо і застосування N-(адамантил)-N-(пара-бромфеніл) аміну названого авторами ладастен в якості анксиолітичного засобу [Пат.2175229C2 RU, МПК A61K 31/35, A61P 25/22].

Фармакологічні властивості N-(2-адамантил)-N-(n-бромфеніл) аміну (бромантану, ладастену) в якості ноотропного засобу не досліджувались.

В основу корисної моделі поставлене завдання розширити арсенал ефективних лікарських засобів ноотропної дії.

Поставлене завдання досягається застосуванням N-(2-адамантил)-N-(n-бромфеніл) аміну в якості засобу, що проявляє ноотропну дію.

(13) **U**  
(11) **58300**  
(19) **UA**

Даний засіб можливо виготовляти в різних лікарських формах - пероральні розчини, розчини для ін'єкцій та інфузій, сиropи, краплі, порошки, гранули, таблетки, капсули, драже, супозиторії, спансули, каплетти. Для цього змішують N-(2-адамантил)-N-(n-бромфеніл) амін в спеціалізованих мішалках з відповідним фармацевтичним прийнятним наповнювачем чи носієм в кількості, яка забезпечує досягнення технологічних якостей лікарської форми згідно з вимогами сертифікату "Належної виробничої практики лікарських засобів" (2004).

На піддослідних тваринах, в об'ємі вимог ДФЦ МОЗ України, проведено вивчення впливу N-(2-адамантил)-N-(n-бромфеніл) аміну, надалі бромантан, на когнітивні функції мозку інтактних тварин - процеси запам'ятовування, консолідацію пам'ятного сліду. Досліджено антиамнестичну та антигіпоксичну дію.

В якості препаратів порівняння використовували таблетки бемітилу і сиднокарбу.

Оцінка впливу препарату на процеси запам'ятовування і первинної обробки інформації (навчання) проведена на 40 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 180-220 г, які утримувались в стандартних умовах віварію згідно з методикою.

Показано, що в контрольній групі тварин пасивно-оборонний навик вироблений у 60 % гризунів. Середня тривалість латентного періоду умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ) при тестуванні навиків після електробольового впливу становила  $75,2 \pm 6,18$  сек, що в 32,7 рази ( $p < 0,05$ ) перевищує аналогічний показник до нанесення подразнення.

Після попереднього семидобового внутрішньошлункового введення референтних препаратів - бемітилу (60 мг/кг) і сиднокарбу (60 мг/кг) проведено порівняння показників, які характеризують процеси запам'ятовування, з контролем. Застосування референтних препаратів в даних умовах експерименту практично не впливало на вироблення у тварин пасивно-оборонного навиків: кількість гризунів зі сформованою УРПУ в обох групах порівняння становило 60-70 %.

Результати досліджу наведені в табл. 1

Доведено, що чотирихгодобове призначення бромантану в дозі 30 мг/кг, яке передую навчанню, суттєво полегшує формування умовного рефлексу в даній групі тварин. Кількість гризунів зі сформованою УРПУ досягало 90 % при цьому, на відміну від референтних препаратів, тривалість скритого часу пасивно-оборонної реакції при тестуванні навиків після електробольової дії статистично достовірно, на 23 % ( $p < 0,05$ ), перевищував аналогічний показник контролю.

Оцінка впливу препарату на консолідацію пам'ятного сліду проведена на 32 білих статевозрілих щурах-самцях масою 180-220 г з виробленим пасивно-оборонним навиком. В даних умовах експерименту при тестуванні збереження УРПУ в контрольній групі умовний навик був утрачений у 37,5 % тварин. При цьому тривалість латентного періоду пасивно-оборонної реакції становив  $73,6 \pm 6,87$  сек.

Показано, що внутрішньошлункове введення препарату, який досліджується, в дозі 30 мг/кг протягом 7 днів безпосередньо після навчання, сприяло збереженню пасивно-оборонного навиків у 100% тварин даної групи. При цьому реєструється статистично вірогідне збільшення латентного часу УРПУ на 28,4 % ( $p < 0,05$ ) відносно відповідних показників контролю, табл. 2.

Установлено, що призначення бемітилу в дозі 60 мг/кг в даних умовах експерименту не впливало на збереження умовного рефлексу: показник зменшення пасивно-оборонного навиків на тлі застосування бемітилу знаходився на рівні контрольних параметрів. Чотирихгодобове введення сиднокарбу (60 мг/кг) сприяло деякому покращенню процесу консолідації енграм пам'яті: в даній групі порівняння навиків був збережений у 75 % тварин.

Отже, застосування бромантану безпосередньо після навчання, на відміну від призначення препаратів порівняння, активує процес консолідації пам'ятного сліду.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про здатність препарату, який досліджують, покращувати як процеси запам'ятовування і першопочаткової обробки інформації, так і фіксації та консолідації.

Для виявлення антиамнестичної дії препарату, який досліджували застосована методика УРПУ з використанням в якості амнезуючого фактора електросудомний шок. Досліди проведені на 40 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 180-220г, які утримувались в стандартних умовах віварію згідно з методикою.

Показано, що в контрольній групі тварин, електросудомний шок викликав втрату виробленого пасивно-оборонного навиків: латентний період рефлексу при тестуванні УРПУ в даній групі гризунів вірогідно скорочувався в 4,6 рази ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з аналогічним показником до дії електрошоку, табл. 3.

Установлено, що у амнезованих тварин дослідної групи чотирихразове внутрішньошлункове введення препарату бромантан в дозі 30 мг/кг сприяло відновленню утраченого пасивно-оборонного навиків. Зокрема, застосування бромантану повністю відновлювало латентний час рефлексу до вихідного положення і в 3,6 рази ( $p < 0,05$ ) зменшувало час першого перебування тварин в затемненій камері установки. Використання ж референтних препаратів не викликало розвитку антиамнестичного ефекту в даних умовах експерименту: латентний час пасивно-оборонної реакції і продовження перебування тварин в темному відсіку установки в групах порівняння реєструвались на рівні контрольних параметрів.

Отже, внутрішньошлункове введення бромантану, на відміну від застосування референтних препаратів, сприяло відновленню пасивно-оборонного навиків білих щурів, утраченого при дії електрошоку.

Дослідження антигіпоксичної дії препарату проведені на білих статевозрілих щурах масою 180-220 г, які утримувались в стандартних умовах віварію згідно з методикою.

Результати даної серії експериментальних досліджень наведені в табл. 4.

Установлено, що бромантан в умовах гіпоксії замкнутого простору, як препарат порівняння бемітил, пролонгував тривалість життя експериментальних тварин в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) і в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно. Застосування сіднокарбу (60 мг/кг) в даних умовах експерименту не впливало на тривалість життя гризунів, які були поміщені в герметично закриті індивідуальні камери.

Таким чином, бромантан в умовах гіпоксії замкнутого простору має антигіпоксичну дію, яка за силою фармакологічного ефекту прирівнюється до бемітилу.

Проведена оцінка впливу бромантану на неврологічний статус тварин.

Досліди проведені на 24 білих статевозрілих щурах масою 180-220 г, які утримувались в стандартних умовах віварію згідно з методикою.

Результати спостережень наведені в табл. 5.

Показано, що при внутрішньошлунковому введенні препарату порівняння - бемітилу показники рухово-дослідницької і емоційної реакції експериментальних тварин суттєво не відрізнялись від аналогічних параметрів безумовно-рефлекторної активності гризунів контрольної групи.

Установлено, що одноразове застосування бромантану у дозі 30 мг/кг активувало рухову активність тварин: в даній групі реєструвалось статистично вірогідне збільшення кількості вертикальних стопок-підйомів на задні лапи, на 94 % ( $p < 0,05$ ) і відмічена тенденція до підвищення кількості горизонтальних переходів (34 %,  $p < 0,05$ ).

Крім того, в дослідній групі, спостерігалось статистично вірогідне збільшення актів грумінгу на 101 % ( $p < 0,05$ ). Решта параметрів поведінкової активності в даних умовах експерименту практично не змінювались і знаходились на рівні контрольних величин.

Відмічено, що призначення сіднокарбу 60 мг/кг викликало одно направлені, але менше виражені зміни показників безумовно-рефлекторної поведінки гризунів. Застосування даного препарату порівняння статистично вірогідно збільшує кількість підйомів на задні лапи (56 %,  $p < 0,05$ ) і кількість актів грумінгу (81 %,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, одноразове внутрішньошлункове введення бромантану в дозі, яка ефективна по актопротекторній дії (30 мг/кг), має стимулюючий вплив на поведінкову активність тварин.

Отримані експериментальні результати не заперечують концепції холінолітичного і дофамінопозитивного механізмів змін рухової поведінки під впливом бромантану. Згідно з нею, особливості фармакологічного ефекту препарату, які відрізняють його від класичних психостимуляторів, пояснюються багатокomпонентною дією на процеси вивільнення дофаміну в стріатумі, а в формуванні психотропних ефектів бромантану важлива роль належить серотонінергічній системі мозку.

Отже, дослідженнями доведено, що засіб, який заявляється має виражену ноотропну дію. Він ефективно впливає на процеси запам'ятовування та консолідацію пам'ятного сліду, має антиамнестичні та антигіпоксичні властивості.

Таблиця 1

Вплив внутрішньо шлункового введення бромантану на формування пасивно-оборонного навику в умовах введення препарату протягом 4-х днів до початку навчання.

Умови досліджу	Доза препарату, мг/кг	Кількість тварин в досліді/кількість тварин з виробленим УРПУ	Латентний період УРПУ, сек	
			Навчання	Відтворення
Контроль		10/6	2,30±0,42	75,2*±6,18
Бромантан	30	10/9	2,10±0,31	92,5*♦±5,02
Бемітил	60	10/6	2,00±0,39	78,2*±6,27
Сіднокарб	60	10/7	2,20±0,36	81,0*±6,63

Примітки: \* -  $p < 0,05$  (різниця вірогідна в порівнянні з показниками навчання)

♦ -  $p < 0,05$  (різниця вірогідна в порівнянні з контролем)

Таблиця 2

Вплив внутрішньошлункового введення бромантану на показники збереження пам'ятного сліду в умовах введення препарату протягом 4-х днів безпосередньо після навчання.

Умови досліджу	Доза препарату, мг/кг	Кількість тварин в досліді/кількість тварин з виробленим УРПУ	Латентний період УРПУ, сек
Контроль		8/5	73,6±6,87
Бромантан	30	8/8	94,5*±3,66
Бемітил	60	8/5	74,5±7,08
Сіднокарб	60	8/6	81,5±6,99

Примітки: \* -  $p < 0,05$  (різниця вірогідна в порівнянні з показниками навчання).

Таблиця 3

Вплив внутрішньошлункового введення бромантану на амнезію пасивно-оборонного навику білих щурів, яка викликана дією електрошоку.

Умови дослідів	Доза препарату, мг/кг	Латентний період переходу в темний відсік установки, сек	Час першого перебування в темному відсіку установки, сек
Вихідне положення		90,6±4,20	10,8±1,03
Контроль		19,6♦±1,79	43,3*±3,40
Бромантан	30	85,3*±5,41	12,0*±1,21
Бемітил	60	22,4±2,25	40,8±3,22
Сіднокарб	60	23,3±2,33	38,9±3,25

Примітки: ♦ -  $p < 0,05$  (різниця вірогідна в порівнянні з вихідним положенням)

\* -  $p < 0,05$  (різниця вірогідна в порівнянні з контролем)

Таблиця 4

Вплив внутрішньошлункового введення бромантану на тривалість життя щурів в умовах гіпоксії замкнутого простору.

Препарат	Тривалість життя, хв
Контроль	23,3±2,33
Бромантан, 30 мг/кг	18,2*±1,5
Бемітил, 60 мг/кг	17,3*±1,5
Сіднокарб, 60 мг/кг	11,5±1,3

Примітки: \* -  $p < 0,05$  (різниця вірогідна в порівнянні з контролем)

Таблиця 5

Вплив внутрішньошлункового введення бромантану на показники рухово-дослідницької активності в тесті «відкрите поле»,  $M \pm m$ .

Серія дослідів	Кількість перетнутих квадратів	Кількість стоянь	Кількість заглядвань в «нірки»	Кількість активів грумінгу	Кількість болюсів дефекації
Контроль	17,2±2,1	1,8±0,4	4,2±0,5	7,3±0,9	0,8±1,3
Бромантан, 30 мг/кг	23,0±2,5	3,5*±0,7	5,2±0,7	14,7*±1,6	1,2±0,3
Бемітил, 60 мг/кг	16,7±2,2	2,0±0,6	4,3±0,7	7,0±0,8	1,0±0,4
Сіднокарб, 60 мг/кг	19,7±2,1	2,8±0,6	4,5±1,1	13,2*±1,4	1,2±0,4

Примітки: \* -  $p < 0,05$  (різниця вірогідна в порівнянні з контролем)