



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **18002** (13) **U**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 31/00**  
**A61K 31/40**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) НООТРОПНИЙ ТА ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНИЙ ЗАСІБ

1

(21) u200605025  
(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) Ноотропний та церебропротекторний засіб,  
який містить як активний інгредієнт гідрохлорид  
β -феніл- γ -аміномасляну кислоту, який **відрізня-**

2

**ється** тим, що додатково містить 2,4,6,8-  
тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло[3.3.0]октан-  
3,7-діон при наступному співвідношенні активних  
інгредієнтів, г:

гідрохлорид β -феніл- γ -	
аміномасляна кислота	0,1-1,0
2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-	
тетраазабіцикло[3.3.0]октан-3,7-діон	0,1-3,0.

Корисна модель відноситься до медицини, а  
зокрема фармакотерапії і може застосовуватись  
як засіб для лікування хворих з порушеннями моз-  
кового кровообігу при інсультах і хронічній цереб-  
роваскулярній недостатності, травмах мозку, пост-  
гіпоксичній та алкогольній енцефалопатіях,  
нейроінфекціях, розумовій відсталості у дітей,  
нейродегенеративних процесах, що супроводжу-  
ються когнітивним розладом функцій.

Для лікування порушень мозкового кровотоку  
існує ряд фармакологічних препаратів церебро-  
протекторної та ноотропної дії. Відомі препарати як  
на основі окремих речовин, так і різна їх комбіна-  
ція.

Так препарат аміналон (синоніми-гаммалон,  
Encefalon) - нормалізує судинні реакції при дина-  
мічних порушеннях та хронічній недостатності моз-  
кового кровотоку, пірацетам - має ноотропні вла-  
стивості, позитивно впливає на обмінні процеси,  
покращує енергетичний обмін клітин головного  
мозку [Машковский М.Д. Лекарственные средства.  
- 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Изда-  
тельство Новая Волна", 2005. - С.112-115].

Однак ці препарати є недостатньо ефектив-  
ними оскільки механізм їх дії є обмеженим, або ж  
вони мають побічну дію.

Також відома комбінація препаратів. Загаль-  
новідомим є препарат „Фезам” [„Phezam” -  
„Pharmacia AD”, Болгарія], який містить пірацетам  
та цинаризин у певному співвідношенні і проявляє  
антигіпоксичну дію та посилює мозковий кровоток  
[Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е

изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО „Издатель-  
ство Новая Волна”, 2005. - С.115].

Проте цей препарат має побічні ефекти - може  
викликати роздратування, порушення сну, нудоту,  
диспепсію.

Препарат „Ороцетам” включає пірацетам та  
оротову кислоту і поліпшує мнестичну функцію,  
але слабо впливає на судинні реакції (там же).

Ноотропний лікарський засіб „Тіоцетам” до  
складу якого входить пірацетам та тіотриазолін  
має метаболічний механізм регулювання кровопо-  
стачання мозку - збільшує об'ємний кровоток та  
пульсове кровонаповнення судин, стабілізує та  
зменшує зони некрозу та ішемії. Але він має побіч-  
ні ефекти - може викликати збудження, порушення  
сну або сонливість, запаморочення, диспептичні  
явища. [Пат. 23472С1 UA, МПК7 А61К 31/40, 31/41.  
Опубл. 19.07.99, Бюл. №4].

Препарат „Бінотропіл” до складу якого входить  
пірацетам та аміналон має ноотропну і виражену  
антиамнестичну, антидепресивну дію та підвищує  
працездатність [Пат. 31845А UA, МПК7 А61К  
31/00, 38/00, 38/57. Опубл. 15.12.00, Бюл. №7].

Проте всі ці препарати мають або недостатній  
ноотропний та церебропротекторний ефект, або ж  
небажані побічні ефекти.

Відомий і препарат адаптол-2,4,6,8-  
тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-  
3,7 діон (синоніми - мебікар, транквілар ІС), який  
проявляє анксиолітичну дію та має протисудомну  
активність. Показанням для застосування є невро-  
зи і подібні стани, дратівливість, емоційна лабіль-

(13) **U**  
(11) **18002**  
(19) **UA**

ність, тривожність, страх. Препарат посилює ефект снодійних засобів.

Побічними ефектами його є можливий розвиток гіпотензії, слабкості, запаморочення, гіпотермія, диспепсія, алергічних реакцій. Випускається фармацевтичною промисловістю по 0,3-0,5г [Реєстраційне посвідчення №П.10.00/02313 від 09.11.05; №UA/2785/01/01 від 14.03.05].

Препарат має побічну дію - може викликати гіпотензію, слабкість, запаморочення, гіпотермію на 1-1,5°C, диспепсичні явища, алергічні реакції.

Також відомий і препарат з елементами ноотропної активності ноофен - гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота (синоніми - фенібут, нообут ІС). Препарат має транквілізуючу дію, зменшує емоційну напругу, покращує сон, подовжує та підсилює дію снодійних, наркотичних та нейролептичних засобів. Випускається фармацевтичною промисловістю по 0,25г [Реєстраційне посвідчення №П.10.00/02315, №UA/3773/01/01 від 09.11.05].

Проте дослідження анксиолітичного ефекту препарату (здатність подавляти неспокій, страх, напругу) показали, що цей ефект виражений недостатньо і є вторинним, опосередкованим, і проявляється разом з ноотропною дією лише у частини хворих, а транквілізуюча дія - тільки при психічній і фізичній астенії. Для досягнення позитивного ефекту, потрібно використовувати великі дози препарату та приймати його тривалий час.

В основу корисної моделі поставлено завдання розробити такий ноотропний та церебропротекторний лікарський засіб для лікування порушень мозкового кровообігу, який дозволить підвищити ефективність лікування хворих при інсультах і хронічній цереброваскулярній недостатності, травмах мозку, постгіпоксичній та алкогольній енцефалопатіях, нейроінфекціях, розумовій відсталості у дітей, нейродегенеративних процесах, що супроводжуються когнітивним розладом функцій, шляхом поєднання двох активних інгредієнтів та підбору певного співвідношення між інгредієнтами. Засіб дозволить розширити арсенал даних лікарських препаратів.

Поставлена задача досягається тим, що в засобі, який включає в якості активного інгредієнта гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота, згідно з даною корисною моделлю, новим є те, що додатково містить 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон при співвідношенні активних інгредієнтів, г:

гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота	0,1-1,0
2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло[3.3.0]октан-3,7діон	0,1-3,0

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 в засобі має виражений ноотропний (антиамнестичний) ефект, який 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, що перевищує ефект кожного окремо взятого препарату; викликає потенціювання медикаментозного сну, забезпечує найкращий ефект в кровопостачанні мозку.

Відхилення від вищевказаних співвідношень інгредієнтів, наприклад зменшення, призводить до зменшення ефективності через недостатню дію, збільшення - може викликати ускладнення або ж небажані ефекти чи негативну надмірну дію.

Поєднання в якості активних компонентів гідрохлорид β феніл- γ аміномасляної кислоти та 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діона в складі лікарського засобу при даному співвідношенні виключає виникнення ускладнень, небажаних ефектів, алергічної реакції.

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 суміш в оптимальному співвідношенні активних інгредієнтів 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).

Дослідження ноотропної та церебропротекторної дії лікарського засобу у таблетках проводились на безпородних щурах обох статей, вагою 150-180г. Протиішемичну дію препарату вивчали на дослідах з моделюванням гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) викликаному одностороннім перев'язуванням загальної сонної артерії. На 2, 3 і 4 день після операції у тварин визначали неврологічний дефіцит за шкалою stroke index. Проводили тестування тварин у «відкритому полі» для виявлення основних ознак неврологічного дефіциту: рухової активності, стереотипних рухів, птозу, парезів та паралічу кінцівок, клонічні судоми та стан свідомості. Враховували виживання тварин. На 4 добу тварини виводились з досліду. Під наркозом окривали черепну коробку, виділяли ішемізовану півкулю, яку заморожували для визначення енергетичного обміну. В сироватці крові визначали активність церебрального ізоензіма креатинфосфокінази (ВВ-КФК).

Дослід показав, що при односторонній перев'язці загальної сонної артерії в перші 3 доби загинуло 50% тварин. В групі тварин, які отримували препарати, відсоток тих, хто вижив збільшувався, особливо у щурів, яким вводили гідрохлорид β феніл- γ аміномасляну кислоту і 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон (табл.1).

У цих тварин спостерігалась і позитивна динаміка неврологічного дефіциту (табл.2).

ГПМК супроводжувалось гальмуванням циклу Кребса з переключанням енергетичного обміну на

гліколітичний шлях, зниженням вмісту АТФ, пірувата і малата та збільшенням лактата в ішемізованих тканинах головного мозку (табл.3).

Трьохдобове введення препарату з активними інгредієнтами гідрохлорид β феніл- γ аміномасляної кислоти та 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон призводило до відновлення вмісту АТФ, лактата, пірувата в мозку тварин, які перенесли ГПМК. Цей препарат мав і відчутну дію на гіперактивність ВВ-КФК.

Таким чином введення препарату з гідрохлорид β феніл- γ аміномасляною кислотою та 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон відновлює ряд показників порушеного енергетичного обміну, сприяє виживанню тварин, збільшує ефективність дії ніж 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон чи гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота взяті окремо.

Антигіпоксичний ефект препарату спільної дії гідрохлорид β феніл- γ аміномасляної кислоти та 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон вивчали на експериментальних моделях гіпобаричної гіпоксії та гіпоксії замкнутого простору. Антигіпоксичну дію в обох експериментах оцінювали за подовженням життя тварин. Результати дослідів показали, що введення даного препарату достовірно подовжує час життя тварин в умовах гіпобаричної гіпоксії (табл.4).

Подовжується життя тварин при введенні цього препарату і в моделі замкнутого простору (табл.5).

Отримані результати дозволяють стверджувати, що відбувається взаємно потенціювальний ефект антигіпоксичної та протиішемічної дії.

В експерименті на тваринах за стандартизованими методиками вивчали і транквілізуючу дію препаратів за показниками анксиолітичної актив-

ності, агресивної поведінки тварин, протисудомний, міорелаксантий вплив. Отримані дані підтвердили, що поєднана дія препарату гідрохлорид β феніл- γ аміномасляної кислоти та 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діона мала антитривожний вплив, попереджувала спровоковану бійку тварин, що свідчить за транквілізуючу дію препаратів.

На моделі електрошокової амнезії та амнезії викликаній скополамином вивчали антиамнестичну дію, та дію препарату на навчання тварин, консолидацію та відновлення пам'яті. Дослідження гострої токсичності не виявило паталогічних змін внутрішніх органів, що свідчить про небезпечність перорального вживання комбінованого засобу, який перевищує відповідний показник при застосуванні окремо гідрохлорид β феніл- γ аміномасляної кислоти за параметрами гострої токсичності та препарату 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон (3338,16±106,4мг/кг) і відноситься до IV класу токсичності, тобто малотоксична речовина. В експерименті на тваринах вивчення сенсibiliзуючої дії комбінованого препарату свідчить, що алергійної дії він не має та не викликає шкіряно-подразнюючу дію.

Таким чином, комбінований препарат в співвідношенні що заявляється, має виражену ноотропну та церебропротекторну дію при одночасній відсутності побічних ефектів та алергічної дії. Отримані результати підтвердили, що препарат розширює спектр фармакологічної дії, підвищує ефективність поєднаної дії.

Таблиця 1

Виживання тварин, які не лікувались та лікувались препаратом з активними інгредієнтами гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота + 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діо; гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота: 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон

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 + 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон	87	75	75
гідрохлорид β феніл- γ аміномасляна кислота	75	75	62
2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон	75	62	50

\* - достовірність в порівнянні з ГПМК, які не ліковані

Таблиця 2

Динаміка неврологічного дефіциту (за шкалою stroke-index) у тварин, які вижили після лікування.

Доба спостереження	Середня кількість балів			
	Тварини з ГПМК	Тварини з ГПМК (гідрохлорид β-феніл-γ-аміномасляна кислота + 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон)	Тварини з ГПМК (гідрохлорид β-феніл-γ-аміномасляна кислота)	Тварини з ГПМК (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон)
2	6,85±1,0	5,98±0,9	6,38±0,9	5,79±1,0
3	7,26±0,8	5,12±0,4*	6,88±0,7	5,21±0,4*
4	7,84±0,9	4,06±0,5*	5,24±0,4*	4,98±0,6*

Таблиця 3

Показники енергетичного обміну в тканинах головного мозку тварин з ГПМК, яких лікували (4 доба спостереження)

Групи тварин показники	Інтактна група (контроль 1)	Тварини з ГПМК (контроль 2)	гідрохлорид β-феніл-γ-аміномасляна кислота + 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон	гідрохлорид β-феніл-γ-аміномасляна кислота	2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон
АТФ, мкмоль/г тканини	2,56±0,08	1,21±0,04	2,09±0,07*	9,05±0,10*	1,36±0,05
Лактат, мкмоль/г тканини	2,98±0,11	5,96±0,07	3,56±0,04*	6,2±0,05	5,44±0,17
Піруват, мкмоль/г тканини	0,20±0,04	0,08±0,01	0,23±0,04*	0,15±0,02*	0,12±0,03
Малат, мкмоль/г тканини	0,46±0,05	0,21±0,03	0,41±0,04*	0,39±0,06	0,30±0,02*

\* - достовірність по відношенню до ГПМК (контроль 2)

Таблиця 4

Антигіпоксичний ефект дії комбінованого препарату з інгредієнтами гідрохлорид β-феніл-γ-аміномасляна кислота + 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон в умовах гіпобаричної гіпоксії

Препарати	n	Продовження життя, хв
Контроль	6	14,6±3,4
гідрохлорид β-феніл-γ-аміномасляна кислота + 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон	6	31,2±5,1*
гідрохлорид β-феніл-γ-аміномасляна кислота	6	24,7±4,3*
2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон	6	18,3±5,4

\* - достовірність в порівнянні з контролем

Таблиця 5

Антигіпоксичний ефект спільної дії препарату гідрохлорид  $\beta$  феніл-  $\gamma$  аміномасляна кислота і 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон в умовах гіпоксії замкнутого простору

Препарати	n	Продовження життя, хв
Контроль	6	9,1 $\pm$ 2,0
гідрохлорид $\beta$ феніл- $\gamma$ аміномасляна кислота +2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон	6	18,6 $\pm$ 2,5*
гідрохлорид $\beta$ феніл- $\gamma$ аміномасляна кислота	6	11,3 $\pm$ 3,1
2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабіцикло [3.3.0] октан-3,7 діон	6	14,1 $\pm$ 2,6

\* - достовірність в порівнянні з контролем