



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79908** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 31/13**  
**A61K 31/785** (2007.01)  
**A61P 37/04** (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

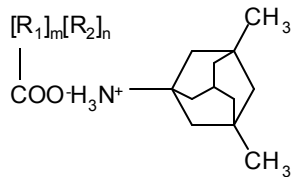
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІМЕРНИХ СОЛЕЙ 3,5-ДИМЕТИЛ-1-АДАМАНТИЛАМОНІЮ ЯК ІМУНОСТИМУ-  
ЛЮЮЧОГО ТА ІНТЕРФЕРОНОГЕННОГО ЗАСОБУ**

1

(21) а200604494  
(22) 24.06.2004  
(24) 25.07.2007  
(86) PCT/RU2004/000242, 24.06.2004  
(46) 25.07.2007, Бюл. №11, 2007р.  
(72) Марчуков Валерій Александровіч, RU, Сель-  
ков Сергей Алексеевич, RU, Чернобровий Алек-  
сандр Николаєвич, LV, Селютін Александр Васильє-  
вич, RU, Соколов Дмитрій Ігоревич, RU  
(73) АКЦІЮ САБІЄДРІБА "ОЛАЙНФАРМ", LV  
(56) RU 2071323 C1, 10.01.1997  
RU 2185822 C2, 27.07.2002  
WO 2005/028528 A1, 31.03.2005  
DE 4014672 A1, 14.11.1991  
US 6613507 B1, 02.09.2003  
RU 2219916 C2, 27.12.2003  
(57) 1. Застосування полімерної солі 3,5-диметил-  
1-адамантиламонію і водорозчинних карбоксило-  
вмісних (спів)полімерів, що має загальну формулу



де  $m$  і  $n$  - мольні %,  $m=100-n$ ,

2

а карбоксиловмісні (спів)полімери вибрані з групи:  
полівініламіносукцинова кислота,  
співполімер вінілового спирту і N-  
вініламіносукцинової кислоти,  
співполімер N-вінілпіролідону і N-  
вініламіносукцинової кислоти,  
як імуностимулюючого та інтерферогенного за-  
собу.

2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що  
як карбоксиловмісний полімер вибрано полівініла-  
міносукцинову кислоту (ПВАСК), де  $n=1-100$  моль  
%, краще  $n=5-100$  моль %.

3. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що  
як карбоксиловмісний полімер вибрано співполі-  
мер вінілового спирту і N-вініламіносукцинової  
кислоти (ВСП)-(ВАСК) $n$ , де  $n=1-99$  моль %, краще  
 $n=5-50$  моль %.

4. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що  
як карбоксиловмісний полімер вибрано співполі-  
мер N-вінілпіролідону і N-вініламіносукцинової  
кислоти (ВПП)-(ВАСК) $n$ , де  $n=1-99$  моль %, краще  
 $n=5-50$  моль %.

5. Лікарський засіб, який **відрізняється** тим, що як  
імуностимулююча та інтерферогенна речовина  
використана сполука за будь-яким з пп. 1-4.

Винахід відноситься до області біології та ме-  
дицини, до створення нових біологічно активних  
речовин та призначений для використання як іму-  
ностимулюючий та інтерферогенний засіб з  
лікувальною, профілактичною і дослідницькою  
метою.

Відомо багато імуностимулюючих та интерфе-  
рогенних засобів, що описані як у довідникових  
виданнях [див., наприклад, М.Д.Машковский «Ле-  
карственные средства, М. «Новая волна», 2002 р.;  
Ю.Ф.Крылов «Энциклопедия лекарств/регистра  
лекарственных средств России», М., 2000р.], так і в  
спеціальній літературі. Найбільш відомі серед цих

засобів - Ларифан, Ридостин, Кагоцел, Рогаксин,  
Гозалідон, Саврац, Мегасин, Аміксин, Циклофе-  
рон, Неовір, Ампліген, Полудан, Полігуацил. Се-  
ред препаратів, запропонованих останнім часом,  
слід відзначити Полірем - противірусний засіб, що  
має інтерферогенні властивості й здатність під-  
силювати цитотоксичну функцію лімфоцитів (при-  
родних кілерів).

Багато з них широко та ефективно використо-  
вуються в медичній практиці, наприклад, Лікопід і  
Циклоферон успішно застосовуються для лікуван-  
ня широкого спектру вірусних інфекцій. При цьому,  
як і всі лікарські засоби, імуностимулюючі та ін-

**C2**  
(13)

**79908**  
(11)

**UA**  
(19)

терфероногенні засоби, крім лікувального ефекту, мають різні за силою, спрямованістю і тривалістю побічні дії. Крім того, тривалий прийом одного засобу призводить до звикання організму, ефективність його дії з часом помітно знижується. Тому відбувається постійний пошук нових засобів, більш ефективних, менш токсичних, що мають більш тривалу і спрямовану дію і менші побічні наслідки. Пошук проводиться серед різних класів природних і синтетичних сполук і, в тому числі, у ряду похідних адамантану.

Відомий препарат «мемантин», що являє собою гідрохлорид 3,5-диметил-1-адамантиламіну і рекомендується при хворобі Паркінсона [М.Д. Машковский «Лекарственные средства», у 2-х т.. «Новая волна», 2002, Т.1, С.143].

Препарат «мідантан» (гідрохлорид 1-адамантиламіну) застосовують для лікування паркінсонізму. Крім того, він має протівірусну дію щодо вірусу грипу типу А (там же, Т.1, С.142).

Гідрохлорид  $\alpha$ -метил- $\alpha$ -(1-адамантил)метиламину, що є субстанцією препарату «ремантадин», ефективний по відношенню до вірусу грипу типу А (там же, Т.2, С.325), але дані щодо його активності при лікуванні паркінсонізму відсутні.

Наведений короткий огляд біологічних властивостей амінопохідних адамантану показує, що навіть неглибока структурна зміна цих гомологів та ізомерів призводить до дуже істотних і неоднозначних, заздалегідь неочевидних для фахівця, змін їхніх властивостей.

Перелічені засоби досить ефективні щодо вказаних напрямків застосування, але швидко виводяться з організму. Це вимагає частого їх застосування або збільшення дози, що викликає небажані побічні ефекти, інтоксикацію організму [там же, С.142, 143, 325].

Відомо також, що ефективність терапевтичної дії фізіологічно активної речовини внаслідок її приєднання до полімеру може істотно змінюватися. Одержання полімерної структури фізіологічно активної речовини може призводити як до появи нових властивостей, посилення наявних властивостей, так і до втрати фізіологічної активності. Так, антибактеріальна активність продукту взаємодії канаміцину з диальдегіддекстраном, у якому антибіотик приєднаний ковалентним зв'язком, близька до активності вихідного канаміцину. В той же час, приєднання до диальдегіддекстрану ампіциліну супроводжується значним (в 10-15 разів) зниженням активності антибіотика. Різний ступінь зниження активності антибіотиків канаміцину й ампіциліну при приєднанні до диальдегіддекстрану залежить від впливу структури полімерної молекули на гідролітичну стійкість зв'язку навіть одного типу [Снежко В.А. и др. - Антибиотики, 1972, Т. 17, №1, С.48-52].

В ряду випадків полімерні аналоги можуть втрачати біологічні властивості, характерні для низькомолекулярних структур. Так, наприклад, добре відомий своєю протисилікозною активністю полі-2-вінілпіридин-N-оксид й деякі інші N-окиси, в той же час полімери, що містять N-оксидну групу, екрановану алкільним радикалом, не мають такої

активності [Разводовский Е.Ф. в сб. Успехи химии и физики полимеров, М.: Химия.1973, С.305].

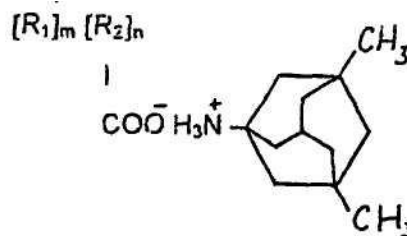
Як показує аналіз відомих розробок, частково перерахованих нижче, пошук і дослідження нових полімерних сполук у ряді амінопохідних адамантану перспективні для істотного підсилення біологічних властивостей у порівнянні з вихідною низькомолекулярною аміносполукою, для продовження часу її ефективної дії і для розширення спектру біологічної активності. Проте, на жаль, й дотепер цей пошук ґрунтується не на точному теоретичному аналізі, а на інтуїції дослідника й численних дослідах.

Несподіваною і вдалою знахідкою виявилися полімерні сполуки адамантиламіну [а.с.СРСР №523618, Мкл. С08F8/32, 1975] і полімерні солі  $\alpha$ -метил- $\alpha$ -(1-адамантил)метиламину [а.с. СРСР №640544, Мкл. С08F220/04, С08F8/32, 1978], що мають пролонговану протівірусну дію щодо вірусу грипу типу А. Зокрема, на основі співполімера вінілового спирту з N-вініламідобуруштиною кислотою й  $\alpha$ -метил- $\alpha$ -(1-адамантил)метиламину отримана їхня полімерна сіль, що є субстанцією препарату «полірем». У препараті «полірем» виявлена не тільки пролонгована дія щодо вірусу грипу А, але й (на відміну від полімерних сполук адамантиламіну) протівірусна активність щодо вірусів герпесу I й II типів, кліщового енцефаліту. Він індукує інтерферон і має імуностимулюючу дію. Препарат «полірем» застосовують, переважно, для профілактики й лікування зазначених вірусних інфекцій [патент РФ №2071323, Мкл.6 А61К31/785; А61К9/06, 9/20 «Протівірусний препарат «ПОЛІРЕМ», опублікований 10.01.1997; Ершов Ф.И. Антивирусные препараты, М.: Медицина, 1998, С.141-142].

Цей препарат найбільш близький до сполук, що заявляються, за призначенням й за хімічним складом, і обраний як прототип.

Завданням винаходу є створення нових полімерних сполук, що мають імуностимулюючу та інтерфероногенну дію.

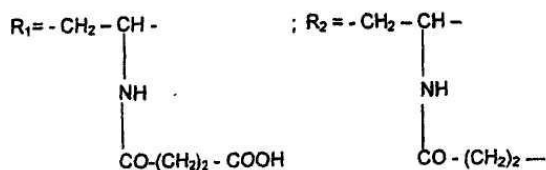
Поставлене завдання вирішене шляхом застосування як імуностимулюючого та інтерфероногенного засобу солей 3,5-диметил-1-адамантиламонію і водорозчинних карбоксилвмісних (спів)полімерів, що мають загальну формулу



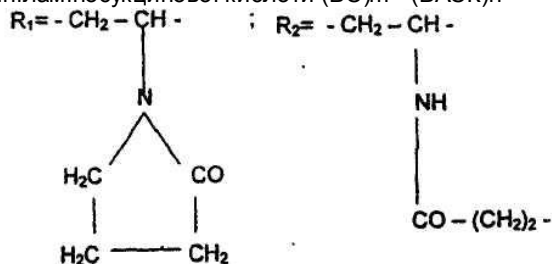
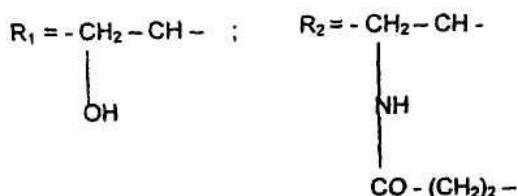
де  $m$  й  $n$  - мольні%,  $m = 100-n$ , а карбоксилвмісні співполімери вибрані з групи:

- полівініламіносукцинова кислота,
- співполімер вінілового спирту і N-вініламіносукцинової кислоти,
- співполімер N-вінілпіролідону і N-вініламіносукцинової кислоти.

## 1) Полівініламіносукцинова кислота (ПВАСК)



$n=1-100$ , краще 5-100

2) Співполімер вінілового спирту і N-вініламіносукцинової кислоти (BC) $m$  - (BACK) $n$ 3) Співполімер N-вінілпіролідону і N-вініламіносукцинової кислоти (BП) $m$  - (BACK) $n$ 

$n = 1-99$ , краще 5-50

$n=1-99$ , краще 5-50

Можливість одержання середніх і кислих солей ПВАСК із заявленими властивостями відображають значення  $n = 1-100$ .

У співполімерах (BC) $m$ -(BACK) $n$  і (BП) $m$ -(BACK) $n$  значення  $m$  і  $n$  відповідно до реакційної здатності мономерів і використаного методу одержання полімерів можуть бути в діапазоні  $n=1-99$  і  $m=100-n$ .

Ефективний рівень комплексу імуностимулюючої та інтерферогенної активності досягається при значеннях  $n \geq 5$ , а збільшення значень  $n$  понад 50 мало впливає на зміну рівня активності. Тому для забезпечення заявлених властивостей полімерних солей необхідно й достатньо використання значення  $n=5-50$ .

Запропоновані солі вперше заявлені в [міжнародній заявці РСТ/RU03/00417 від 23 вересня 2003р.]. В ній докладно описані структури цих солей, їхній синтез, ідентифікація, а також - результати дослідження біологічних властивостей. Авторам вдалося виявити у запропонованих сполуках тільки протівірусну активність щодо вірусів грипу типу А й типу В. При цьому істотною перевагою цих речовин є їх пролонгована дія, що дозволяє застосовувати їх для щадного лікування і профілактики грипу. У заявці відсутні будь-які припущення щодо можливої наявності у них імуностимулюючих та інтерферогенних властивостей. Ці властивості ніяк не пов'язані з протівірусною активністю і

не є очевидними з відомого рівня знань у цій області.

Суть винаходу пояснюють наведені далі відомості, а саме:

- загальний спосіб синтезу заявлених солей;
- 3 приклади синтезу (для кожної із заявлених солей);
- ідентифікація отриманих сполук;
- визначення біологічних властивостей синтезованих солей (імуностимулююча активність, інтерферогенна активність і токсичність).

Загальний спосіб синтезу запропонованих солей.

Спосіб отримання полімерних солей 3,5-диметил-1-адамантил-амонію полягає у взаємодії карбоксилвмісного (спів)полімера у водному середовищі з 3,5-диметил-1-адамантиламіном при 15-25°C, при перемішуванні протягом 0,5-1 год. і введенні еквімольних співвідношень реагентів у перерахунок на фактичний або заданий вміст карбоксильних груп у (спів)полімері з наступним виділенням з розчину шляхом осадження або із застосуванням одного з видів розпилювального або сублімаційного висушування.

Загальний вихідний реагент у синтезі полімерних солей 3,5-диметил-1-адамантиламіну може бути отриманий і використаний як проміжний продукт у синтезі його гідрохлориду або може бути виділений з товарного гідрохлориду (меамантину) шляхом обробки 5%-им водним розчином гідроксиду натрію з наступною екстракцією диетиловим ефіром або хлороформом. Потім ефір (хлороформ) відганяють, а 3,5-диметил-1-адамантиламін переганяють у вакуумі. Отриманий 3,5-диметил-1-адамантиламін не змінює своєї біологічної активності і являє собою безбарвну маслянисту рідину, нерозчинну у воді, але розчинну в диметилсульфоксиді, а також у концентрованій та розведеній оцтовій та соляній кислотах.

Чистоту отриманого 3,5-диметил-1-адамантиламіну оцінювали за даними елементного аналізу та інфрачервоної спектроскопії. Результати елементного аналізу  $C_{12}H_{21}N$ :

Обчислено, %: C=80,37; H=11,80; N=7,81.

Знайдено, %: C=80,41; H=11,95; N=7,70.

Як друга складова - полімерна основа - вибрані композиційно однорідні (за хімічним складом і молекулярною масою) карбоксилвмісні водорозчинні нетоксичні (спів)полімери:

- 1) полівініламіносукцинова кислота (ПВАСК),
- 2) співполімер вінілового спирту і N-вініламіносукцинової кислоти (BC) $m$  - (BACK) $n$ ,
- 3) співполімер N-вінілпіролідону і N-вініламіносукцинової кислоти (BП) $m$  - (BACK) $n$ ,

Перелічені полімери можна отримати за допомогою відомої, описаної раніше методики [Николаев А.Ф. и др. Журнал прикладной химии, 1970, Т. 43, №6, С 1339-1343; Николаев А.Ф. и др. Выскомолекулярные соединения, 1972, Т. 14А, №11, С. 2368-2370].

Молекулярна маса використаних полімерів - у межах 20-80 кДа, число карбоксилвмісних ланок у (спів)полімерах - від 1 до 100 моль %.

Реакцію утворення солей 3,5-диметил-1-адамантиламіну з карбоксилвмісними полімерами проводять у водному середовищі при температурі 15-25°C при перемішуванні протягом 0,5 -1 год. і введенні еквімолярних співвідношень реагентів у перерахунку на фактичний (або розрахунковий) вміст карбоксильних груп у (спів)полімері з наступним виділенням солей з розчину шляхом осадження в ацетоні або в метилетилкетоні, або в суміші етилового спирту і диетилового ефіру, або в суміші диетилового ефіру і бензолу, або із застоуванням одного з видів розпилювального або сублімаційного висушування. Отримані сполуки являють собою полімерні солі полікарбонових кислот і 3,5-диметил-1-адамантиламіну (3,5-диметил-1-адамантиламонію - (ДМААМ). Склад і будову отриманих солей визначали за даними елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, потенціометричного титрування у неводному середовищі.

Спосіб синтезу і наступні приклади докладно описані також у [міжнародній заявці РСТ/RU03\00417 від 23.09.03.].

Приклади синтезу заявлених солей.

Приклад 1. В реактор (колбу) з мішалкою завантажують 0,858 г полі-N-вініламіносукцинової кислоти (ПВАСК) і 30 см<sup>3</sup> дистильованої води. Після розчинення полімера вводять 1,074 г 3,5-диметил-1-адамантиламіну (ДМААМ). Вихідне мольне співвідношення ВАСК: ДМААМ становить 1:1. Реакцію проводять при температурі 15°C протягом 1 год., після чого до реакційної суміші додають 30 см<sup>3</sup> етилового спирту, а продукт виділяють осадженням у суміші бензолу-диетилового ефіру (співвідношення 1:3). Осад відфільтровують, промивають диетиловим ефіром і висушують при 30-35 °С/6,65Па. За результатами елементного аналізу і потенціометричного титрування вміст ДМААМ в отриманій солі 54,32мас%, що відповідає вмісту ланок 3,5-диметил-1-адамантил-амонієвої солі вініламіносукцинової кислоти (ВАСК-ДМААМ) 95%моль%. Вихід продукту (ПВАСК-ДМААМ) становив 89%. Характеристична в'язкість розчину полімерної солі в НСІ концентрації с(НСІ) 0,1моль/дм<sup>3</sup> при 25°C має значення

$$[\eta]_{0,1\text{M HCl}}^{25^\circ} = 30 \text{ см}^3/\text{г.}$$

Приклад 2. Процес проводять, як описано в Прикладі 1, але в колбу вносять 1,0г співполімера вінілового спирту з N-вініламіносукциновою кислотою (ВС - ВАСК) (вміст ВАСК - 25моль%, тобто 52мас%, 0,520г.) і 20 см<sup>3</sup> дистильованої води, потім вмикають мішалку. Після повного розчинення співполімера додають 0,650г 3,5-диметил-1-адамантиламіну (ДМААМ), вихідне еквімолярне співвідношення ВАСК : ДМААМ становить 1:1. Процес проводять при кімнатній (20-25°C) температурі протягом 0,5 год. до повної гомогенізації водного реакційного середовища. Продукт реакції виділяють осадженням з розчину в ацетоні, відфільтровують, промивають ацетоном і диетиловим ефіром і висушують при 30-35°C/6,65Па. За результатами елементного аналізу і потенціометричного титрування вміст ДМААМ в отриманій солі -

39,42мас%, що відповідає 25моль% ланок ВАСК - ДМААМ (ланок 3,5-диметил-1-адамантиламонієвої солі N-вініламіносукцинової кислоти). Вихід продукту (ВС -ВАСК - ДМААМ) - 95%.

Характеристична в'язкість розчину полімерної солі в НСІ концентрації с(НСІ) 0,1моль/дм<sup>3</sup> становить при 25°C

$$[\eta]_{0,1\text{M HCl}}^{25^\circ} = 14 \text{ см}^3/\text{г.}$$

Приклад 3 - Процес проводять аналогічно Прикладу 1, але в реакційну колбу вносять 0,991г співполімера N-вінілпіролідону з N-вініламіносукциновою кислотою (ВП-ВАСК) із вмістом ланок ВАСК 27моль% й 50 см<sup>3</sup> дистильованої води. Після розчинення полімера вводять 0,4г ДМААМ. Реакцію проводять при температурі 20°C протягом 40хв. Продукт реакції виділяють шляхом ліофільного (сублімаційного) висушування розчину, промивають диетиловим ефіром і висушують при 3030-35°C/6,65Па. Отримана полімерна сіль містить 28,75мас.% ДМААМ, що відповідає 27моль% ланок сольових ВАСК-ДМААМ у співполімері ВП-ВАСК-ДМААМ. Вихід продукту - 93%. Величина характеристичної в'язкості розчину в НСІ концентрації с(НСІ) 0,1моль/дм<sup>3</sup> становить при 25°C

$$[\eta]_{0,1\text{M HCl}}^{25^\circ} = 16 \text{ см}^3/\text{г.}$$

Всі отримані полімерні солі 3,5-диметил-1-адамантиламонію являють собою білі аморфні порошки, розчинні у воді, у розведених оцтовій й соляній кислотах, у диметилсульфоксиді. Вони практично нерозчинні в 95%-етиловому спирті, у диетиловому ефірі. Значення характеристичної в'язкості розчинів полімерних солей у водному розчині НСІ з концентрацією с(НСІ)=0,1моль/дм<sup>3</sup> при 25°C знаходяться в діапазоні 10-30 см<sup>3</sup>/г.

Ідентифікація отриманих сполук.

У ІЧ-спектрах сухих полімерних сполук, що складають предмет винаходу, спостерігаються смуги поглинання при 1560-1610 см<sup>-1</sup>, що відповідають валентним коливанням зв'язку С-О іонізованої групи -COO<sup>-</sup> при утворенні сольового зв'язку, виявляються смуги поглинання при 800 см<sup>-1</sup>, що характеризують наявність N<sup>+</sup>H<sub>3</sub> груп амонійної солі, й відсутня (або знижена інтенсивність щодо вихідного полімера) смуга поглинання при 1720 см<sup>-1</sup>, що відповідає неіонізованим -COOH групам у полімері.

В ІЧ-спектрі отриманих солей спостерігаються також смуги поглинання при 1350 см<sup>-1</sup> й 1000 см<sup>-1</sup>, що характерні для адамантанової структури.

Визначення біологічних властивостей запропонованих сполук.

Імуностимулююча активність. Визначення дії запропонованих сполук на функціональну активність імунокомпетентних клітин людини.

Імунокомпетентні клітини - природні кілери (ПК-клітини) належать до системи природної резистентності організму людини. Визначення стану даної ланки імунної системи дає важливу інформацію про стан імунного статусу організму. Для

оцінки стану даної ланки імунної системи залежно від присутності досліджуваних сполук використовували функціональний тест-визначення здатності ПК-клітин лізувати клітини-мішені культури пухлинних мієлобластів K-562, ідентифікацію яких проводили за допомогою флуоресцентної мітки. Активність ПК-клітин визначали відповідно до кількості «вбитих» ними клітин-мішеней K-562, що визначалася за інтенсивністю флуоресцентного світіння в характерній для вбитих клітин області й по відношенню до результату в контролі (тобто при відсутності ПК-клітин).

Рівень впливу досліджуваних препаратів на активність ПК-клітин визначали за величиною відношення активності ПК-клітин, оброблених препаратами, до активності необроблених ПК-клітин у процесі лізису клітин-мішеней тест-культури лінії K-562. Для визначення дозування і концентрацій препаратів при вивченні їхньої активності була

попередньо визначена їхня мінімальна токсична доза щодо клітин-мішеней й моноклеарів периферичної крові. Ця доза не перевищувала 50мкг/мл (у перерахунку на ДМААМ).

Внаслідок досліджень було виявлено, що при вихідній низькій функціональній активності імункомпетентних клітин природних кілерів (ПК-клітин) моноклеарів периферичної крові застосування запропонованих солей 3,5-диметил-1-адамантиламонію призводить до її (функціональної активності) збільшення (Таблиця 1). Це свідчить про суттєву імуностимулюючу дію запропонованих речовин.

Слід зазначити, що імуностимулююча дія істотніше проявляється у полімерних сполук (ПВАСК-ДМААМ, ВС-ВАСК-ДМААМ, ВП-ВАСК-ДМААМ), із зростанням концентрації препаратів посилюється їхній стимулюючий вплив на активність ПК-клітин.

Таблиця 1

Зміна активності ПК-клітин у присутності сполук 3,5-диметил-1-адамантиламонію. № п/п

№ п/п	Сполуки	Відносне значення зміни присутності сполук ДМААМ (у перерахунку активності ПК-клітин у при концентраціях мкг/мл на ДМААМ):		
		2	10	50
1	ГХ-ДМААМ	1,0	1,2	1,6
2	ПВАСК-ДМААМ	1,1	1,4	1,8
3	ВС-ВАСК-ДМААМ	1,1	1,4	1,8
4	ВП-ВАСК-ДМААМ	1,1	1,3	1,7

Активність запропонованих сполук щодо індукції інтерферону.

Здатність до індукції інтерферону характеризує один з рівнів захисної дії організму. Індукція інтерферону клітинами при впливі на них будь-якими препаратами характеризує інтерферонідуруючу активність препаратів. Для визначення інтерфероногенної дії препаратів заявлених сполук досліджували їхню дію в умовах *in vitro* на клітини природних кілерів (ПК-клітин) периферичної крові людини (донорів) при їхній спонтанній та індукованій інтерфероногенній активності.

Максимальна концентрація сполук, яка була використана, становила 50мкг/мл (у перерахунку на ДМААМ), що відповідає мінімальній токсичній дозі препаратів для моноклеарів периферичної крові і тест-культури. Інтерферонідууюча активність препаратів (Таблиця 2) виражена в міжнародних одиницях (МО) противірусної активності інтерферону щодо вірусу везикулярного стоматиту. Її визначали за допомогою калібрування стандартної активності тест-інтерферону ІФН-а

Таблиця 2

Інтерферонідууюча активність моноклеарів периферичної крові (ПК-клітин) залежно від присутності сполук ДМААМ

№ п/п	Сполука-індуктор інтерферону	Інтерферонідууюча активність (МЕ/мл) ПК-клітин в присутності дослідних сполук при вказаних концентраціях мкг/мл (у перерахунку на ДМААМ)			
		0	2	10	50
1	ГХ-ДМААМ	-	5,77	13,00	14,46
2	ПВАСК-ДМААМ	-	10,25	24,23	25,52
3	ВС-ВАСК-ДМААМ	-	9,46	23,92	25,77
4	ВП-ВАСК-ДМААМ	-	8,45	23,80	25,20
5	ПОЛІРЕМ	-	8,12	20,50	21,68
6	Без індуктора (спонтанна індукція)	Менше 5			

Результати, представлені в Таблиці 2, показують, що запропоновані сполуки мають досить ефективний рівень індукції інтерферону мононуклеарами периферичної крові. При цьому інтерфероніндукуюча активність запропонованих полімерних сполук ПВАСК-ДМААМ, ВС-ВАСК-ДМААМ, ВП-ВАСК-ДМААМ у 1,5-1,6 рази перевищує активність низькомолекулярного гідрохлориду ГХ-ДМААМ.

Важливо відзначити, що полімерні сполуки ДМААМ мають більшу інтерферогенну активність, ніж ПОЛІРЕМ (прототип), випробуваний за тих же умов для порівняння.

Таким чином, запропоновані полімерні сполуки мають помітну імуностимулюючу та інтерферогенну дію. Вони перспективні для корекції активності імунокомпетентних клітин мононуклеарів периферичної крові - природних кілерів та інтерфероніндукуючої активності мононуклеарів крові, тобто для підвищення рівня функціональної активності імунної системи людини.

Визначення токсичних властивостей сполук.

Рівень токсичності заявлених сполук оцінювали за допомогою загальноприйнятого показника гострої токсичності - середньосмертельною (середньолетальною) дозою препарату ЛД<sub>50</sub>. Дослідження проведено при одноразовому пероральному введенні білим різностатевим мишам лінії «Balb» масою 18-20г і білим пацюкам лінії «Вістар» масою 130-250г (самки) й 225-370г (самці). Препарати вводили мишам у діапазоні доз 250-1100мг/кг, а пацюкам - у діапазоні 480-2315мг/кг.

Встановлено, що значення ЛД<sub>50</sub> заявлених полімерних сполук ДМААМ для мишей знаходяться в діапазоні від 445 до 806мг/кг, а для пацюків - у

діапазоні від 647 до 1180мг/кг залежно від якісного і кількісного складу полімерних солей.

Ці результати показали, що заявлені полімерні солі мають меншу токсичність у порівнянні з мексантином (ЛД<sub>50</sub> для мишей 363мг/кг) при введенні тваринам препаратів з еквімольною дозою вмісту в них 3,5-диметил-1-адамантиламіну.

Запропоновані солі відповідно до встановлених для мишей і пацюків показників токсичності належать до малотоксичних сполук.

Промислова придатність.

Наведені в розділах «розкриття сутності винаходу» і «визначення біологічних властивостей запропонованих солей» дані свідчать, що синтез заявлених солей цілком можливий за допомогою описаних у заявці способів. Отримані сполуки одностаночно ідентифікуються методами ІЧ-спектроскопії, елементного аналізу і потенціометричного титрування. Запропоновані сполуки мають високу імуностимулюючу та інтерферогенну активність. Ця активність значно вища, ніж у прототипа - полірему.

У процесі порівняльних досліджень авторами вперше виявлена деяка імуностимулююча та інтерферогенна активність низькомолекулярної сполуки серед запропонованих сполук

- гідрохлориду 3,5-диметил-1-адамантиламіну, що значно нижча, ніж активність запропонованих полімерів.

Таким чином, запропоновані засоби відповідають всім вимогам, що пред'являються до винаходу - вони нові, неочевидні для фахівця (мають винахідницький рівень) і є промисловопридатними.