



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39780 (13) U

(51) МПК (2009)

C07D 235/00

A61K 31/4164

A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ (±)-ЦИС-3-(2'-БЕНЗІМІДАЗОЛІЛ)-1,2,2-ТРИМЕТИЛЦИКЛОПЕНТАНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБУ, ЩО ПІДВИЩУЄ ЧУТЛИВІСТЬ ТКАНИН ДО ІНСУЛІНУ ТА ПРОЯВЛЯЄ АНТИАТЕРОГЕННУ, НЕФРОПРОТЕКТОРНУ, ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНУ, НООТРОПНУ, АНТИДЕПРЕСИВНУ ТА РЕПАРАТИВНУ ДІЮ

1

2

(21) u200812308

(22) 20.10.2008

(24) 10.03.2009

(46) 10.03.2009, Бюл.№ 5, 2009 р.

(72) МЕРЗЛІКІН СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ, UA, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, UA, ПОДГАЙНИЙ ДМИТРО ГРИГОРОВИЧ, UA, СОКОЛЮК ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, ГОРБЕНКО НАТАЛІЯ ІВАНІВНА, UA, КУЦЕНКО ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, UA, ШТРИГОЛЬ В'ЯЧЕСЛАВ СЕРГІЙОВИЧ, ЄСЄ-

ВА ОЛЬГА АНДРІЇВНА, UA, ШАТИЛОВ ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA, МЕРЗЛІКІН СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ, UA

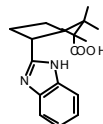
(57) Застосування (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонОВОЇ кислоти як засобу, що підвищує чутливість тканин до інсуліну та проявляє антиатерогенну, нефропротекторну, церебропротекторну, ноотропну, антидепресивну та репаративну дію.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, а саме до засобів синтетичного походження, що підвищують чутливість тканин до інсуліну та проявляють антиатерогенну, нефропротекторну, церебропротекторну, ноотропну та антидепресивну дію.

Поширеність захворювань, пов'язаних з порушенням чутливості тканин до інсуліну, серед дорослого населення багатьох країн світу складає близько 20-25 % [1]. У свою чергу знижена чутливість тканин до інсуліну обумовлює порушення ліпідного обміну, що є важливим чинником розвитку кардіо- та церебро-васкулярних захворювань, розвитку ниркової недостатності.

Таким чином, тактика лікування асоційованих з порушенням чутливості тканин до інсуліну захворювань повинна бути спрямована на застосування лікарських засобів, що знижують інсулінорезистентність, виявляють антиатерогенну дію та захищають органи-мішені, в тому числі головний мозок і нирки.

З джерел інформації відома (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонОВА кислота загальної формули:



що проявляє цукрознижуючу та антидіабетогенну дію [2]. Проте, аналіз зазначених джерел не виявив відомостей про здатність вказаної сполуки впливати на чутливість тканин до інсуліну, проявляти антиатерогенну, нефропротекторну, церебропротекторну, ноотропну, антидепресивну та репаративну дію.

Аналогом заявленого засобу за фармакологічною дією у частині підвищення чутливості тканин до інсуліну та антиатерогенної дії є антидіабетичний засіб метформін [3].

Проте, метформінова терапія супроводжується низкою негативних ускладнень: гострі побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту та підвищений ризик лактоцидозу, які обмежують його клінічне застосування у пацієнтів похилого віку з нирковою недостатністю і порушеною функцією печінки [4].

Аналогом заявленого засобу за нефропротекторною дією є інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту - еналаприл [5].

Проте, його використання здатне призводити до таких побічних явищ, як сухий кашель, артеріальна гіпотензія, запаморочення, нудота, блюван-

(13) U

(11) 39780

(19) UA

ня, гіперкаліємія, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз та ін.

Аналогом заявленого засобу за церебропротекторною дією є ноотропний лікарський засіб - пірацетам [5].

Проте, застосування вказаного препарату призводить до збудження центральної нервової системи, порушення сну, диспепсичних явищ, посилення проявів коронарної недостатності у хворих похилого віку, алергічних реакцій тощо.

Аналогом заявленого засобу за антидепресивною дією є трициклічний антидепресант - іміпрамін [6].

Проте його застосування досить часто супроводжується такими побічними явищами, як сонливість, постуральна гіпотензія, тахікардія та інші прояви атропіноподібної дії: сухість у роті, закріп, затримка сечі, порушення зору, підвищення внутрішньочеревного тиску, гіпертермія.

Аналогом заявленого засобу за репаративною дією є метилурацил [6].

Проте метилурацил протипоказаний при лейкозії, лімфогранулематозі, злоякісних захворюваннях кісткового мозку. Вищенаведені недоліки обмежують його клінічне застосування.

Задачею корисної моделі є виявлення нового засобу з широким спектром фармакологічних властивостей, що у підсумку дозволить підвищити лікувальний ефект у пацієнтів з інсулінорезистентністю та цереброваскулярними захворюваннями зі зменшенням витрат на медикаментозну терапію і мінімізацією побічної дії.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування  $(\pm)$ -цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти в якості засобу, що підвищує чутливість тканин до інсуліну та проявляє антиатерогенну, нефро-протекторну, церебропротекторну, ноотропну, антидепресивну та репаративну дію.

Авторами вперше було виявлено невідомий раніше спектр фармакологічної дії  $(\pm)$ -цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти, що до-

зволяє застосовувати її як лікувально-профілактичний засіб за новим призначенням.

Корисна модель ілюструється такими прикладами.

Приклад 1.

Дослідження впливу заявленого засобу на підвищення чутливості тканин до інсуліну було проведено на 20 статевозрілих щурах самцях лінії Вістар. Порушення чутливості тканин до інсуліну індукували хронічним введенням тваринам фруктози (200 мг/л з питною водою протягом 6-ти тижнів) [7].

Заявлений засіб вводили тваринам перорально за допомогою зонду в дозі 25 мг/кг маси тіла тварини у вигляді водної суспензії з Твіном-80, а препарат порівняння метформін - у дозі 50 мг/кг маси тіла тварини аналогічним чином протягом 4-ох тижнів, починаючи з 3-го тижня експерименту. Контрольній групі тварин відповідно до аналогічної схеми вводили плацебо - 3-5% тонкодисперсну водну емульсію Твіну-80.

Стан глікозного гомеостазу піддослідних тварин оцінювали за показниками інсулінемії та внутрішньочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ). Площу під глікемічними кривими (AUC - area under curve) при проведенні ВЧТТГ розраховували за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab». Базальну інсулінемію визначали радіоімунологічним методом «подвійних антитіл» за допомогою наборів «риу-ИНС-ПГ-1251». Коефіцієнт чутливості до інсуліну розраховували за допомогою короткого інсулінового тесту [8].

Статистичний аналіз одержаних результатів проводили за допомогою стандартних пакетів програм Exel (версія 7), Biostat і Statistica (Stat. Soft. Inc., USA). Порівняння двох груп з нормальним розподілом здійснювали із застосуванням параметричного t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок і модифікованого t-критерію Ст'юдента з розділовими оцінками дисперсій. Відмінності результатів вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

Результати досліджень наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив заявленого засобу на чутливість тканин до інсуліну у щурів ( $X \pm S_x$ ), (n=5)

Група тварин, доза	Базальна глікемія, ммоль/л	Базальна інсулінемія, ммоль/л	Коефіцієнт чутливості до інсуліну	AUC, ммоль/л/хв
1	2	3	4	5
Інтактний контроль	5,51 $\pm$ 0,13	75,40 $\pm$ 8,34	40,61 $\pm$ 4,49	847,92 $\pm$ 25,13
Фруктоза + плацебо	6,08 $\pm$ 0,38 $P_1 > 0,05$	152,31 $\pm$ 7,13 $P_1 < 0,001$	14,58 $\pm$ 2,22 $P_1 < 0,001$	1403,04 $\pm$ 109,03 $P_1 < 0,001$
Фруктоза + метформін (50 мг/кг)	6,02 $\pm$ 0,31 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	120,29 $\pm$ 14,05 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	32,92 $\pm$ 3,94 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$	1065,07 $\pm$ 49,78 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$
Фруктоза + заявлений засіб (25 мг/кг)	5,16 $\pm$ 0,21 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	125,35 $\pm$ 6,4 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	31,50 $\pm$ 3,94 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,05$	1031,37 $\pm$ 51,88 $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$

Примітки:  $P_1$  - відмінності вірогідні щодо групи «Інтактний контроль»;  $P_2$  - відмінності вірогідні щодо групи «Фруктоза + плацебо»;  $P_3$  - відмінності вірогідні щодо групи «Фруктоза + метформін».

Одержані результати свідчать про достовірне підвищення чутливості тканин до інсуліну у піддослідних тварин внаслідок застосування заявленого засобу за показниками зниження гіперінсулінемії, а також відновлення коефіцієнту чутливості до інсуліну та толерантності до глюкози (зниження AUC при проведенні ВЧТТГ) до рівня інтактного контролю.

Перевагою застосування заявленого засобу перед метформіном щодо підвищення чутливості тканин до інсуліну є вдвічі нижча доза, яка забезпечує досягнення однакового з метформіном терапевтичного ефекту (25 мг/кг - для заявленого засобу та 50 мг/кг - для метформіну).

Приклад 2.

Дослідження антиатерогенної дії заявленого засобу було проведено на 20 статевозрілих кролях самцях породи «Шиншила» з інсуліновою недо-

статністю, яку індукували внутрішньочеревинним введенням дитизону експериментальним тваринам в дозі 35 мг/кг маси тіла [9].

Заявлений засіб вводили експериментальним кролям перорально щодня в дозі 25 мг/кг маси тіла протягом 2-х місяців, а препарат порівняння метформін - у дозі 50 мг/кг маси тіла за аналогічною схемою.

Стан ліпідного обміну у експериментальних тварин оцінювали за концентрацією холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), яку визначали ферментативним методом за допомогою стандартних наборів фірми «Boehringer-Mannheim Gmb diagnostica» (Німеччина). Холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) і атерогенний індекс розраховували за відповідними формулами [10, 11].

Результати досліджень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив заявленого засобу на показники атерогенних фракцій холестерину в сироватці крові кролів ( $X \pm S_x$ ), (n=5)

Група тварин, доза	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	Атерогенний індекс
Інтактний контроль	0,61±0,02	1,97±0,12	3,12±0,11
Дитизон + плацебо	0,30±0,02 P <sub>1</sub> <0,001	3,04±0,15 P <sub>1</sub> <0,001	10,13±0,91 P <sub>1</sub> <0,001
Дитизон + метформін (50 мг/кг)	0,41±0,04 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05	2,89±0,18 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> >0,05	6,88±0,44 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01
Дитизон + заявлений засіб (25 мг/кг)	0,50±0,04 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> >0,05	2,17±0,13 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,02	4,30±0,52 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,02

Примітки: P<sub>1</sub> - вірогідність змін у порівнянні із групою «Інтактний контроль»; P<sub>2</sub> - вірогідність змін у порівнянні із групою «Дитизон + плацебо»; P<sub>3</sub> - вірогідність змін у порівнянні із групою «Дитизон + метформін».

Одержані результати свідчать, що заявлений засіб у дозі в 2 рази нижчій у порівнянні з метформіном має певні переваги перед останнім за антиатерогенною дією, що важливо при лікуванні серцево-судинних ускладнень, обумовлених порушеннями ліпідного обміну.

Встановлено, що заявлений засіб в дозі в 2 рази нижчій у порівнянні з метформіном в умовах порушеного ліпідного обміну в 1,25 рази ефективніше підвищує знижений рівень ХС-ЛПВЩ, у 1,3 рази ефективніше знижує підвищений рівень ХС-ЛПНЩ та у 1,6 рази має більш низький показник атерогенного індексу.

Приклад 3.

Дослідження нефропротекторної дії заявленого засобу було проведено на 32 статевозрілих рандомбредних мишах самцях масою 15-20 г. Порушення функції нирок, що супроводжує цукровий діабет, моделювали внутрішньочеревинним введенням 200 мг/кг алоксану [12]. Заявлений засіб вводили тваринам у вигляді водної суспензії з Твіном-80 у шлунок через 30 хв. після алоксану і далі щоденно протягом 3-х тижнів у дозі 25 мг/кг. Пре-

парат-порівняння еналаприл вводили у дозі 2,5 мг/кг у вищенаведених умовах. Тваринам групи контрольної патології та інтактного контролю щоденно вводили у шлунок тонкодисперсну водну емульсію Твіну-80. Функціональний стан нирок визначали в умовах водного діурезу через 3 тижні експерименту. Після збору двогодинної порції сечі мишей декапітували під наркозом (етамінальний натрій, 40 мг/кг) та одержували проби крові. Глюкозу крові та сечі визначали глюкозооксидазним методом за допомогою стандартних наборів «Реагент», креатинін - фотокolorиметрично за реакцією Яффе, білок у сечі - сульфосаліциловим методом. Розраховували екскрецію глюкози, білку, парціальні функції нирок - швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за ендogenous креатиніном і канальцеву реабсорбцію [13]. Визначали масовий коефіцієнт нирок.

Результати обробляли статистичне за t-критеріями Ст'юдента за наявності нормального розподілу та W. Уайта - за його відсутності. Результати досліджень наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив заявленого засобу на функціональний стан нирок у мишей з моделлю алоксанового цукрового діабету ( $X \pm S_x$ ), (n = 6-13)

Показники	Інтактний контроль	Алоксан + плацебо (контрольна патологія)	Алоксан + заявлений засіб (25 мг/кг)	Алоксан + еналаприл (2,5 мг/кг)
Глюкоза крові, ммоль/л	3,67±0,64	14,11±1,92*	5,20±1,83 <sup>#</sup>	7,44±1,54 <sup>**</sup>
Діурез, мл/10 г за 2 год.	0,59±0,036	0,69±0,038	0,49±0,082 <sup>#</sup>	0,45±0,077 <sup>#</sup>
Глюкоза сечі, ммоль/л	0,47±0,107	1,31±0,66	0,77±0,24	2,09±1,04
Екскреція глюкози, ммоль/10 г	0,28±0,069	0,73±0,282	0,28±0,064	0,49±0,18
Білок сечі, г/л	0,128±0,029	0,193±0,042	0,149±0,04	0,196±0,072
Екскреція білку, мг/10 г	0,069±0,014	0,115±0,014*	0,079±0,017	0,094±0,024
Креатинін крові, ммоль/л	31,6±3,89	110,9±16,1*	46,2±16,8 <sup>#</sup>	57,3±8,16 <sup>**</sup>
ШКФ, мл/мин на 10 г	0,11±0,008	0,05±0,003*	0,09±0,008 <sup>#</sup>	0,06±0,01 <sup>**</sup>
Реабсорбція води, %	95,3±0,28	87,5±1,67*	95,4±0,24 <sup>#</sup>	91,9±1,36 <sup>**^</sup>
Масовий коефіцієнт нирок, %	1,34±0,04	1,53±0,07*	1,44±0,08	1,47±0,09

Примітки: вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ): \* - з показником інтактного контролю, <sup>#</sup> - з показником групи контрольної патології, ^ - з показником тварин, які одержували заявлений засіб.

Встановлено, що уведення експериментальним тваринам з порушеною функцією нирок на тлі гіперглікемії заявлений засіб на відміну від еналаприлу зменшує у них протеїнурію, відвертає зниження ШКФ і канальцевої реабсорбції, а також відновлює рівень креатиніну крові тварин до рівня інтактного контролю.

Одержані результати свідчать, що заявлений засіб проявляє у 1,5-2 рази більш виражену нефропротекторну дію у порівнянні з еналаприлом та у даному контексті має певні переваги перед останнім за збільшенням швидкості клубочкової фільтрації, екскреції білку та глюкози.

Приклад 4.

Дослідження церебропротекторної дії заявленого засобу та препарату-порівняння пірацетаму в

умовах ішемічного ураження головного мозку проведено на білих рандомбредних щурах-самцях на моделі церебральної ішемії, що викликана незворотним перев'язуванням обох загальних сонних артерій [14].

Заявлений засіб вводили експериментальним тваринам у профілактичному режимі протягом 6-ти днів перорально у суспензії з Твіном-80 у дозі 25 мг/кг, а пірацетам - у дозі 200 мг/кг за аналогічною схемою. Тварини контрольної групи одержували еквівалентний об'єм емульсії Твіну-80.

Церебропротекторну дію оцінювали за виживаністю тварин з ішемією головного мозку. Статистичну достовірність відмінностей розраховували за кутовим перетворенням Фішера. Результати дослідження наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Вплив заявленого засобу на виживаність щурів з моделлю церебральної ішемії ( $X \pm S_x$ ), (n=8-20)

Група, кількість тварин		Кількість тварин, що вижили (абсолютна / %)				
		1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба та далі
1. Контроль - церебральна ішемія (n=20)		8/40	8/40	7/35	6/30	6/30
2. Заявлений засіб (25 мг/кг) + церебральна ішемія (n=12)		10/83,3	10/83,3	10/83,3	10/83,3	10/83,3
3. Пірацетам (200 мг/кг) + церебральна ішемія (n=8)		4/50	4/50	3 / 37,5	3 / 37,5	3/37,5
Статистична достовірність відмінностей	1-2	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,001	p<0,001
	2-3	-	-	p<0,05	p0,05	p<0,05
	1-3	-	-	-	-	-

Одержані результати свідчать, що заявлений засіб у дозі в 8 разів нижчій (25 мг/кг маси тіла) чинить порівняно з пірацетамом (200 мг/кг маси тіла) у 2,2 рази більш виражену церебропротекто-

рну дію. Встановлено, що виживаність тварин на тлі введення заявленого засобу становить 83,3%, а на тлі введення пірацетаму - 37,5 %, що зумов-

лено підвищенням у них стійкості центральної нервової системи до ішемії.

Приклад 5.

Дослідження ноотропної дії заявленого засобу проводили у порівнянні з пірацетамом за тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) [15] на моделі амнезії, викликаній введенням скополаміну на білих мишах самцях масою 15-20 г. Заявлений засіб вводили у шлунок протягом 3-х днів у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твіном-80, у дозі 25 мг/кг. Препарат-порівняння пірацетам вводили у шлунок у дозі 200 мг/кг протягом 3-х діб. Контрольні миші отримували відповідну кількість емульсії Твіну-80.

Лабораторних тварин розподілили на 4 групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Інтактний контроль,  $n = 7$ .
2. Контрольна патологія (модель амнезії) - скополамін, 1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно,  $n = 7$ .
3. Заявлений засіб, 25 мг/кг внутрішньошлунково + скополамін,  $n = 6$ .
4. Пірацетам (200 мг/кг внутрішньошлунково) + скополамін,  $n = 6$ .

Порушення пам'яті викликали шляхом введення скополаміну через 30 хв. після останнього введення заявленого засобу або пірацетаму. Далі тварин розміщували на освітленій платформі приладу та реєстрували латентний період безумовного рефлексу - входу до темної камери, де у мишей формували УРПУ шляхом впливу електричного струму 0,5-0,6 мА через електродну підлогу. Через 24 години вдруге визначали латентний період входу тварин до небезпечної темної камери. Мишей, які не відвідували її протягом 3 хв., вважали такими, що досягли критерію навченості, приймаючи латентний період за 180 сек.

В якості показників ноотропної дії обрано збільшення латентного періоду входу до темної камери та кількість мишей, що досягли критерію навченості через 24 години після амнезуючого впливу скополаміну. У разі обліку результатів у вигляді середньої та її стандартної помилки статистичну достовірність між-групових відмінностей розраховували за  $t$ -критерієм Ст'юдента, внутрішньо-групових - за парним критерієм Вілкоксона; у разі реєстрації результатів в альтернативній формі - за кутовим перетворенням Фішера. Результати дослідження наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Вплив заявленого засобу порівняно з пірацетамом на пам'ять на моделі скополамінової амнезії у мишей за тестом УРПУ ( $X \pm S_x$ ), ( $n = 6-7$ )

№ п/п	Група, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, сек.		Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
		вихідний	через 24 год.	абс.	%
1	Інтактний контроль, $n=7$	17,2 $\pm$ 5,0	148 $\pm$ 21,1**	5	71,4
2	Скополамін, 1,5 мг/кг (контрольна патологія), $n=7$	7,3 $\pm$ 2,7	7,0 $\pm$ 0,7	0	0
3	Заявлений засіб, 25 мг/кг + скополамін, $n=6$	18,3 $\pm$ 5,0	152 $\pm$ 18,0**	4	66,7
4	Пірацетам, 200 мг/кг + скополамін, $n=6$	15,8 $\pm$ 5,5	89,0 $\pm$ 30,0*	1	16,7
Достовірні відмінності між групами		немає	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{3-2} < 0,05$ $P_{4-2} < 0,02$		$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{4-1} < 0,05$

Примітка. Достовірні відмінності між вихідним станом та через 24 години після формування УРПУ: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

Одержані результати свідчать, що заявлений засіб достовірно проявляє ноотропну дію та за ступенем її вираженості значно переважає препарат-порівняння пірацетам, тобто у дозі в 8 разів нижчій у порівнянні з останнім заявлений засіб має у 13,7 разів вищий терапевтичний ефект щодо покращення пам'яті у експериментальних тварин з амнезією, викликану введенням скополаміну.

Приклад 6.

Дослідження антидепресивної дії заявленого засобу проводили у співставленні з препаратом-порівняння іміпраміном (меліпраміном) за тестом

поведінкового відчаю на білих мишах самцях масою 15-20 г. Визначали тривалість нерухомого стану мишей, фіксованих за хвіст до штативу [16]. Заявлений засіб вводили щоденно експериментальним тваринам у шлунок протягом 15 діб у дозі 25 мг/кг у вигляді суспензії, стабілізованої Твіном-80. Препарат-порівняння іміпрамін вводили тваринам також у дозі 25 мг/кг маси тіла в аналогічних умовах, а контрольні тварини отримували відповідну кількість емульсії Твіну-80. Результати наведено в табл. 6.

Таблиця 6

Вплив заявленого засобу та іміпраміну на тривалість імібілізації мишей (% до синхронного показника контролю), (n=6-7)

Період спостереження	Інтактний контроль (n=6)	Заявлений засіб, 25 мг/кг (n=6)	Іміпрамін, 25 мг/кг (n=7)
Вихідний стан	100	102	79
Через 5 діб	100	71	85
Через 10 діб	100	42	69
Через 15 діб	100	27*	63*

Примітка. \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,01$ ) із синхронним показником контролю.

Одержані результати свідчать, що заявлений засіб у адекватній з препаратом-порівняння іміпраміном терапевтичній дозі (25 мг/кг маси тіла) проявляє достовірну антидепресивну дію та за зазначеною активністю перевищує останній у 2,3 рази.

Приклад 7.

Дослідження репаративної дії заявленого засобу проводили на моделі субхронічного виразкового ураження шлунку - «аспіринової» виразки шлунку у щурів [17].

«Аспіринову» виразку викликали у безпородних білих щурів-самців масою 200-250 г 5-разовим

уведенням аспірину внутрішньошлунково в дозі 150 мг/кг. Досліджувані засоби вводили у лікувально-профілактичному режимі перорально 1 раз на день, щоденно, в дозах: заявлений засіб - 25 мг/кг, метилура-цил - 500 мг/кг. По закінченні експерименту тварин виводили з дослідів у умовах евтаназії, вилучали шлунки та проводили їх макроскопічне дослідження.

Результати макроскопічного дослідження впливу заявленого засобу на слизову оболонку шлунку (СОШ) щурів на моделі «аспіринової» виразки наведені у таблиці 7.

Таблиця 7

Вплив заявленого засобу на СОШ щурів

Групи тварин, доза	Показники			
	Відсоток тварин з виразками в групі, %	Середня площа виразок в групі, мм <sup>2</sup>	Виразковий індекс	Репаративна активність, %
Інтактний контроль	---	---	---	---
Контрольна патологія, аспірин (150 мг/кг)	100	14,67±1,45	14,67	---
Аспірин + заявлений засіб (25 мг/кг)	100	6,33±1,29*	6,33	56,85
Аспірин + метил-урацил (500 мг/кг)	100	8,67±1,13*	8,67	40,90

Примітка: \* - достовірно по відношенню до групи контрольної патології ( $P \leq 0,05$ ).

Одержані результати свідчать, що заявлений засіб достовірно проявляє репаративну дію та за ступенем її вираженості переважає препарат-порівняння метилурацил, тобто у дозі в 20 разів нижчій у порівнянні з останнім заявлений засіб на 15 % має більший терапевтичний ефект.

Таким чином встановлено, що заявлений засіб має певні переваги перед препаратами порівняння за наступними виявленими фармакологічними властивостями:

- у порівнянні з метформіном у дозі в 2 рази нижчій співвідносно з останнім підвищує чутливість тканин до інсуліну;

- у порівнянні з метформіном у дозі в 2 рази нижчій чинить у 1,6 рази більш виражену антиатерогенну дію;

- у порівнянні з еналаприлом чинить у 1,5-2 рази більш виражену нефропротекторну дію;

- у порівнянні з пірацетамом у дозі в 8 разів нижчій чинить у 2,2 рази більш виражену церебропротекторну дію;

- у порівнянні з пірацетамом у дозі в 8 разів нижчій чинить у 13,7 рази більш виражену ноотропну дію;

- у порівнянні з іміпраміном в однаковій дозі чинить у 2,3 рази більш виражену антидепресивну дію;

- у порівнянні з метилурацилом у дозі в 20 разів нижчій чинить на 15 % більш виражену репаративну дію.

Проведені дослідження є доказом новизни та здійсненості заявленого рішення, що стосується застосування (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-

триметилциклопентанкарбонової кислоти в якості засобу, що підвищує чутливість тканин до інсуліну та проявляє антиатерогенну, нефропротекторну, церебропротекторну, ноотропну та антидепресивну дію, яка може бути рекомендована для лікування серцево-судинних захворювань, обумовлених інсулінорезистентністю та порушеннями ліпідного обміну, таких, як атеросклероз, інсульт, мікро- та макроангіопатії, нефропатія, хвороба Альцгеймера та інші психічні розлади, що в остаточному підсумку дозволить підвищити лікувальний ефект у пацієнтів зі зменшенням витрат на медикаментозну терапію при мінімізації побічної дії.

Джерела інформації

1. Stamter J. Epidemic obesity in United States // *Arch. Intern. Med.* - 1998. - Vol. 150. - P. 1040-1044.

2. Патент RU №2205826. (±)-цис-3-(2'-бензимидазоліл)-1,2,2-

триметилциклопентанкарбонової кислота, проявляющая сахароснижающее и антидиабетогенное действие / 10.06.2003. - Бюл. №16.

3. Dunn F.L., Peters D.H. Metformin. A review its pharmacological properties and therapeutic use in noninsulindependent diabetes mellitus // *Drugs.* - 1996. - Vol.49(5). - P.721-749.

4. Howett H.C., Bailey C.J. A risk-benefit assessment metformin in Type 2 diabetes mellitus // *Drug Safety.* - 1999. - Vol.20. - №6. - P.489-503.

5. Компендиум 2007 - лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2007. - Т. II. С. 277-278; Т. II. С. 186-187.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. - Т.1. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. - С.98-100; Т.2. - С. 168.

7. Levi B., Werman M. Long term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats // *S. Nutrition.* - 1998. - Vol. 128. - p.1442-1449.

8. Short insulin tolerance test for determination insulin sensitivity: a comparison with euglycaemic clamp / A. Akinmokun, P. Selby, K. Ramaiya et al. // *Diabet. Med.* - 1992. - Vol.9. - №5. - P.432-437.

9. Okamoto H. Regulation proinsulin synthesis in pancreatic islets and a new aspect to insulin-dependent diabetes // *Molec. cell. Biochem.* - 1981. - Vol.3. - P.43-61.

10. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation concentration low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* - 1972. - Vol.18. - №6. - P.499-502.

11. Герасимова Е.Н. Дислипидотеидемия и гормоны в плазме крови мужчин 40-59 лет // *Дислипидотеидемии и ишемическая болезнь сердца.* - М.: Медицина, 1980. - С.83 - 102.

12. Davei G., Qingwang L., Zhiwei L. et al. Hypoglycemic effects and mechanisms of action of Cortex Lycii Radicis on alloxan-induced diabetic mice // *Yaku-gaku Zasshi.* - 2007. - Vol.127. - № 10. - P.1715-1721.

13. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. - Барнаул, 1972. - С. 50-63.

14. Методические указания по экспериментальному изучению препаратов для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени / Р.С. Мирзоян, А.С. Саратиков, М.Б. Плотников и др. // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* - Москва: Ремедиум, 2000. - С. 159-161.

15. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т.А.Воронина, Р.У.Островская // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* - Москва: Ремедиум, 2000. - С. 153-158.

16. Porsolt R.D., Lenegre A. Behavioral models of depression // *Experimental approaches to anxiety and depression* / Elliot J.M., Heal D.J., Morsden C.A. (eds). - Chichester New York, 1992. - P.73-85.

17. Доклінічне дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: "Авіценна", 2001. - 528с.