



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46077 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСІБ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ НООТРОПНУ АКТИВНІСТЬ, МАЄ АНТИХОЛЕСТЕРАЗНУ ДІЮ, ВІДНОВЛЮЄ ТА СТИМУЛЮЄ НЕРВОВО-М'ЯЗОВУ ПЕРЕДАЧУ

1

(21) u200905679
(22) 03.06.2009
(24) 10.12.2009
(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.
(72) ДУДКО ОЛЕНА ТАРАСІВНА
(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-
ЛЬНІСТЮ "ОЛФА", ДУДКО ОЛЕНА ТАРАСІВНА

2

(57) Засіб, що проявляє ноотропну активність, має антихолестеразну дію, відновлює та стимулює нервово-м'язову передачу, який включає діючу речовину та фармакологічно прийнятну основу, який **відрізняється** тим, що як діючу речовину містить 9-бутиламіно-3,3-диметил-3,4-дигідро(2H)акридин-1-ОН, хлорідрат (букридон гідрохлорид) в кількості 0,005-0,06 мг.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема фармакології, і може використовуватись для створення нових лікарських засобів з ноотропною, антихолестеразною активністю та дією, яка стимулює нервово-м'язову передачу.

Зміни економічної, соціальної і екологічної ситуації в розвинутих країнах світу спричиняють ріст захворювань нервової системи. Проблеми своєчасної патогенетичної терапії цієї патології є найважливішим аспектом клінічної неврології в зв'язку з високим рівнем летальності, значною інвалідизацією та соціальною дезадаптацією пацієнтів. Як в Україні, так і інших країнах світу спостерігається тенденція до збільшення неврологічної патології. Так, в Європі різні форми психоневрологічної патології посідають третє місце після серцево-судинних та онкологічних захворювань (Мамчур В.И. Церебропротекция: возможности медикаментозной защиты ишемизированного мозга / Мамчур В.И., Дронов С.Н., Жилук В.И. // Рациональная фармакотерапия. - 2008. - №3(8). - С.59-65).

Існує широкий спектр нейропсихофармакологічних засобів для адекватної фармакотерапії багатьох форм неврологічної і психіатричної патології. Однак, відсутність засобів специфічної дії при багатьох нозологічних формах, не дозволяють проводити ефективну, патогенетичне обґрунтовану терапію. Перш за все це стосується таких розповсюджених і актуальних в наш час захворювань, як різноманітні форми ураження периферичної нервової системи, паралічі і парези, а також розлади когнітивних функцій і пам'яті, як залежних від віку - типових для старіння, так і на межі деменцій різного ґенезу. Тому пошук і впровадження в практику охорони здоров'я ефективних і безпечних засобів терапії даних нозологічних

форм є одним з принципів завдань як для нейрофармакологів, так і для практичної медицини.

Найпоширенішими серед ноотропних лікарських засобів, які застосовують для відновлення порушення мнестичної функції та функції мислення, підвищення стійкості мозкових судин до уражень є пірацетам і ряд його аналогів (анірацетам, етірацетам та ін.). До даної групи відносяться піридітол, ацефен і деякі препарати структурно пов'язані з ГАМК (гамма-аміномасляною кислотою) - аміналон, фенібут та ін. (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С.111).

Пірацетам має позитивний вплив на обмінні процеси та кровопостачання мозку, покращує інтегративну діяльність мозку, покращує пам'ять, полегшує процес навчання (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С.113-115).

Проте, пірацетам не достатньо швидко покращує кровопостачання мозку, крім того він може спричиняти загострення коронарної недостатності та викликати диспепсичні явища.

Аміналон нормалізує судинні реакції головного мозку, регулює метаболічні процеси. Застосовується при динамічних порушеннях та хронічній недостатності мозкового кровообігу з порушенням пам'яті, уваги, мови; після інсульту та травм мозку (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С.112-113).

Недоліками аміналону є його побічна дія - він може викликати диспепсичні явища, порушення сну, відчуття жару, коливання артеріального тиску.

(13) U

(11) 46077

(19) UA

Оскільки психоемоційна напруга є реакцією організму на надмірні подразники, для зняття цієї напруги застосовують психотропний препарат фенібут. Він має елементи ноотропної активності, транквілізуючу дію (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С.116-117).

Однак, і він має недоліки, його застосування супроводжується сонливістю, загальмованістю, пригніченням, запамороченням.

Покращує мозковий кровообіг, мікроциркуляцію і метаболізм та активізує біоенергетичні процеси і адемон (Пат.23451А UA, МПК7 А61К31/074, 31/535, Опубл 31.08.98, Бюл.№4), проте, механізм його дії обмежений і він має побічну дію.

В останні роки зацікавленість дослідників привертають препарати комплексної дії, які впливають на різні ланки нейромедіаторних процесів в організмі. Перспективними засобами такого типу є антихолинестеразні препарати.

Так відомий антихолинестеразний препарат - нейромідин (активно-діюча речовина - 9-аміно-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-циклопентану[b]хіноліну гідрохлориду моногідрат та основа-наповнювач). Синоніми нейромідину: іпідакрин, аміридин. В основі його активності - фармакологічна комбінація - блокада мембранних калієвих каналів та інгібування холінерастерази, дія якої призводить до безпосереднього стимулюючого впливу на проведення імпульсу в нервово-м'язовому синапсі і в центральній нервовій системі (ЦНС). Нейромідин діє на всі ланки в ланцюгу процесів, які забезпечують проведення збудження: він стимулює пресинаптичне нервове волокно, збільшує викид нейромедіатора, зменшує руйнування медіатора ацетилхоліну ферментом, підвищує активність постсинаптичної клітини. Нейромідин посилює дію на гладенькі м'язи не тільки ацетилхоліну, але і адреналіну, серотоніну, гістаміну і окситоцину. Препарат також блокує натрієве проникнення мембрани. З цим ефектом частково пов'язані його слабкі седативні і анальгетичні властивості.

Основними фармакологічними властивостями нейромідину є відновлення і стимуляція нервово-м'язової передачі; відновлення проведення імпульсу в периферичній нервовій системі, порушеного внаслідок дії різних факторів (травма, запалення, дія місцевих анестетиків, антибіотиків, токсинів і ін.); посилення скорочення гладком'язових органів під впливом агоністів, за винятком калію хлориду; специфічно помірна стимулююча дія на ЦНС окремими проявами седативного ефекту; покращення пам'яті і здібностей до навчання; анальгетичний ефект; антиаритмічний ефект.

Нейромідин застосовують при ураженнях периферичної нервової системи - нейропатіях, невритах, поліневритах і полінейропатіях, мієлополірадикулоневритах; бульбарних паралічах і парезах; порушеннях пам'яті різного генезу (хвороба Альцгеймера, інші форми деменції пізнього віку), церебральній дисфункції дітей з відставанням у навчанні; ураженнях ЦНС травматичного, судинного і іншого генезу, яке супроводжується порушенням пам'яті, праксису, уваги, рухових фу-

нкцій; міастенії і різних міастенічних синдромах; комплексній терапії розсіяного склерозу та інших формах демієлінізуючих захворювань нервової системи; при збудженні у пологах після амніотомії чи допологовому відходженні навколоплідних вод; атонії кишок (Бурчинський С.Г. Препарат нейромідин (аміридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування // Ліки.- 2002.- №5-6.-С.37-42).

Проте, даний препарат має недоліки. Він токсичний і має побічну дію холінергічної природи - викликає тремор, діарею чи саливацію. Окрім цього, в деяких випадках перерахованої діє він є недостатньо ефективним.

В основу корисної моделі поставлене завдання створити сучасний високоефективний засіб, що проявляє ноотропну активність, має антихолестеразну дію, відновлює та стимулює нервово-м'язову передачу, який би був нетоксичним і не викликав побічної дії.

Поставлене завдання вирішується тим, що в засобі, який включає діючу речовину та фармакологічно прийнятну основу, згідно з даною корисною моделлю, в якості діючої речовини містить 9-бутиламіно-3,3-диметил-3,4-дігідро(2Н)акридин-1-ОН, хлорідрат (букридон гідрохлорид) в кількості 0,005-0,06мг 9-бутиламіно-3,3-диметил-3,4-дігідро(2Н)акридин-1-ОН, хлорідрат (букридон гідрохлорид) відноситься до похідних 9-аміноакридину, серед яких відомо багато протипухлинних і противірусних препаратів (Demeunynck M. Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy // Current Pharmaceutical design. - 2001. - Vol.7. - P.703-724). Фармакологічні властивості 9-бутиламіно-3,3-диметил-3,4-дігідро (2Н) акридин-1-ОН, хлорідрату, надалі букридону гідрохлориду не вивчалися і в літературі не описані.

На основі даної речовини можуть бути приготовані різні лікарські форми, наприклад, таблетки, таблетки покриті оболонкою, желатинові капсули, драже, гранули, порошки, пероральні розчини, розчини для ін'єкцій та ін фузіл.

Для одержання твердих лікарських форм активну речовину змішують з фармацевтичне - прийнятними носіями, наприклад - лактозою, крохмалем, мікрокристалічною целюлозою, полівінілпіролідом, желатиною, тальком, колоїдним діоксидом кремнію або їх солями та ін.

При приготуванні пероральних розчинів придатним наповнювачем є вода або розчин сахарози, глюкози, сорбіту, фруктози чи спирту.

Для парентерального введення можуть бути приготовані у вигляді розчину речовини на фармакологічно прийнятному носії. В склад таких розчинів можуть входити стабілізатори та/або буферні агенти.

Як показують дослідження, ефективна кількість діючої речовини букридону гідрохлориду (9-бутиламіно-3,3-диметил-3,4-дігідро(2Н)акридин 1-ОН, хлорідрату), знаходиться в діапазоні доз 0,005-0,06мг.

В об'ємі вимог Державного Фармацевтичного Центру МОЗ України проведено вивчення гострої і хронічної токсичності, а також спектру фармакологічної активності букридону гідрохлориду на піддо-

слідних тваринах. В якості препарату порівняння використовувались таблетки нейромідину, при вивченні ноотропної активності - пірацетаму.

Дослідження гострих токсикологічних характеристик букридону гідрохлориду і референтного препарату проводили на 2-х видах експериментальних тварин (нелінійних білих мишах-самцях масою 20-25г та білих статевозрілих безпородних щурах-самцях масою 100-220г) згідно з загальноприйнятими методиками. Препарат вводили як внутрішньошлунково, так і внутрішньочеревно. Результати дослідження представлені в таблицях 1-2.

Показано, що 100% загибель тварин протягом доби після однократного внутрішньошлункового введення досліджуваного препарату спостерігалось при використанні дози 130мг/кг. Максимальна кількість препарату, яка не викликала летального наслідку, становила 90мг/кг.

Спостереження за експериментальними тваринами, які отримували проміжну кількість препарату, визначали LD_{50} методом найменших квадратів (Прозоровский В.Б.Использование методов наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. - 1962. - Т.25, №1. - С.115-119) і для білих мишей він становить $107,7 \pm 4,2$ мг/кг.

Показано, що 100% загибель тварин протягом доби після однократного внутрішньошлункового введення досліджуваного препарату спостерігалось при використанні дози 140мг/кг. Максимальна кількість препарату, яка не викликала летального наслідку, становила 90мг/кг, а LD_{50} - $118,5 \pm 5,5$ мг/кг.

Спостереження за тваринами після однократного внутрішньошлункового введення досліджуваного препарату в максимально прийнятній дозі проводилось протягом 14 діб. В цей період оцінювався зовнішній вигляд, поведінка тварин, а також здійснювалась реєстрація змін показників фізичного стану у порівнянні з контрольною групою. При цьому встановлено, що зміни поведінки, зовнішнього вигляду, шкіряного і волосного покриву та зміни видимих слизових, серед досліджуваних тварин, не спостерігалось. Протягом всього періоду спостереження не відмічалось суттєвих розходжень в масі тіла гризунів досліджуваної і контрольної групи. Частота серцевих скорочень і дихання тварин знаходилась в межах фізіологічної норми.

Таким чином, однократне внутрішньо шлункове введення букридону гідрохлориду в максимально прийнятній дозі через 1 і 2 тижні спостережень суттєво не впливає на основні інтегральні показники функціонального стану тварин. Проведений через 14 діб після внутрішньо шлункового введення препарату розтин та макроскопічне дослідження тварин не виявили патологічних змін внутрішніх органів.

Результати експериментальних досліджень гострої токсичності букридону гідрохлориду при внутрішньочеревному введенні мишам та щурам представлені в таблиці 3 та 4.

Різниці видової чутливості гризунів до букридону гідрохлориду як при внутрішньошлунковому,

так і при внутрішньочеревному введенні не виявлено.

Таким чином, препарат відноситься до III класу токсичності (помірно токсична речовина).

Оскільки, за препарат порівняння взятий препарат нейромідин то для доведення позитивного ефекту досліджуваного препарату, а саме, зменшення його токсичності, наводимо оцінку гострої токсичності нейромідину при внутрішньошлунковому введенні піддослідним мишам та щурам (таблиця 5-6).

Показано, що 100% загибель тварин протягом доби після однократного внутрішньо шлункового введення нейромідину спостерігалось при використанні дози 80мг/кг. Максимальна кількість речовини, яка не викликала летальний наслідок у тварин, становила 30мг/кг.

Спостереження за експериментальними тваринами, які отримували проміжну кількість препарату, дозволила визначити LD_{50} методом найменших квадратів і показало, що LD_{50} нейромідину становило $54,5 \pm 4,6$ мг/кг, що відповідає даним літератури (Лаврецкая Э.Ф. Нейромидин (амиридин). Новый тип лекарственных препаратов стимуляторов нервной и мышечной систем: Серия «В помощь практическому врачу». - Вып.8. - Киев, 2005. - С.24-38).

Порівняльна оцінка токсикологічних параметрів досліджуваного препарату та референтного свідчить про безпечність перорального застосування букридону гідрохлориду: LD_{50} в аналогічних умовах введення букридону гідрохлориду мишам становило $107,7 \pm 4,2$ мг/кг, щурам - $118,5 \pm 5,5$ мг/кг, що в 2 рази перевищує відповідні показники нейромідину - $54,5 \pm 4,6$ мг/кг (миші) та $68,7 \pm 5,1$ мг/кг (щури).

Проведені дослідження з впливу букридону гідрохлориду на подразнення шкіри мишей та місцево-подразнюючу дію на слизову ока кролика. Установлено, що даний препарат не впливає на шкіру експериментальних тварин в місці аплікації та не чинить місцево-подразнюючої дії на неушкоджену слизову ока.

Експериментальне дослідження алергічних властивостей препарату. Результати потенційних сенсibiliзуючих властивостей букридону гідрохлориду наведені в таблиці 7.

Установлено, що після введення дозволеної дози препарату протягом всього терміну спостереження у тварин як дослідної, так і контрольної групи ознак ерітеми, потовщення шкіри, ділянок геморагій чи виразок не спостерігалось. Препарат не має алергенних властивостей.

Проведене обов'язкове тестування препарату на наявність психотропних ефектів. Дослідження впливу багатократного введення букридону гідрохлориду на стан ЦНС самців щурів проводили з використанням тесту «відкрите поле». Результати вивчення показників безумовно-рефлекторної поведінки самців щурів після 56 добового внутрішньошлункового введення препарату наведені в таблиці 8.

Установлено, що у щурів усіх дослідних груп через добу після останнього введення букридону гідрохлориду ряд показників безумовно - рефлек-

торної активності відрізняються від відповідних параметрів, які реєструються у гризунів контрольної групи.

Показано, що застосування даного препарату в усіх режимах дозування стимулювало орієнтовно-дослідницьку активність гризунів дослідних груп при одночасній тенденції до зниження рівня емоційного реагування.

Таким чином, букридон гідрохлорид при повторних внутрішньошлункових введеннях володіє елементами психостимулюючої активності з окремими проявами седативного ефекту.

Доведено, що введення букридону гідрохлориду протягом 56 добового дослідження не призводить до патологічних змін серцево-судинної системи у експериментальних тварин.

Застосування препарату протягом 8-ми діб в дозах 5, 10, 25 мг/кг не впливало на показники периферичної крові піддослідних тварин, результати аналізу сечі не виявили порушень функціонального стану нирок.

Серед багатьох біохімічних методів, які застосовують при вивченні нешкідливості хімічних речовин, велике значення має дослідження активності ряду ферментних систем оскільки їм належить вирішальна роль в забезпеченні нормального обміну речовин та підтримці гомеостазу. Результати дослідження біохімічних показників сироватки крові піддослідних тварин наведені в таблиці 9.

Установлено, що після 56 добового внутрішньо шлункового введення препарату в даних дозах активність ALAT і ASAT в сироватці крові щурів дослідних груп була відповідною показникам тварин контрольної групи. Відповідні показникам контрольної групи тварин були і активність ЩФ, рівень загального білірубіну, концентрація холестерину, загальна кількість білків, вміст сечовини та концентрація креатиніну, що підтверджує безпеку застосування даного препарату відносно основних органів і систем організму.

Загальний стан тварин, незалежно від дози введеного препарату, задовільний. Тварини активні, охайні з блискучим волоссяним покривом, шкіра і видимі слизові - без патологічних змін.

Після закінчення строку спостереження проведений розтин тварин та макроскопічні і мікроскопічні патоморфологічні дослідження. Аналіз цих досліджень свідчить, що повторні (протягом 8 тижнів) введення букридону гідрохлориду в зазначених дозах не викликають макроскопічних і мікроскопічних структурних змін, не призводять до розвитку запальних реакцій, виникнення дистрофічних і гемодинамічних порушень, застійних явищ; патологічні зміни в тканинах мозку, нирок, печінки, міокарду, шлунку, легень та селезінки - відсутні.

Досліджена фармакологічна активність букридону гідрохлориду. Експериментальні дослідження проведені на 48 білих статевозрілих безпородних щурах-самцях масою 180-200г, які утримувались при температурі 21-22°C і стандартному 12-годинному освітленні. Оцінка ноотропної активності даного препарату проведена із застосуванням загальноприйнятого тесту умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ). Досліджений вплив препарату на процеси введення та первинної обробки

інформації (навчання) у інтактних тварин (таблиця 10). Букридон гідрохлорид і як препарат порівняння - нейромідин в умовах внутрішньо шлункового введення до початку вироблення пасивно-оборонного навику проявляє елементи психостимулюючої активності при цьому скорочується латентний час першого заходу в темний відсік камери, а також збільшується кількість гризунів зі сформованою УРПУ в порівнянні з групою контролю.

Оцінено вплив препарату на консолідацію пам'ятного сліду і тривалість збереження енграм пам'яті. Результати даної серії експериментальних досліджень наведені в таблиці 11.

Доведено, що внутрішньошлункове введення препарату в дозі 5 мг/кг протягом 5 діб безпосередньо після навчання покращує (в порівнянні з групою контролю) показники, які характеризують процес консолідації сліду пам'яті. Призначення букридону гідрохлориду в даних умовах експерименту сприяло збереженню пасивно-оборонного навику у 70% тварин указаної групи і суттєво скорочувало латентний період заходу тварин в темний ("небезпечний") відсік. Відмічено, що застосування досліджуваного препарату в дозі 10 мг/кг повністю попереджує угасання умовного рефлексу при тестуванні навику на 5 добу після застосування препарату. Таким чином, ноотропна активність даного препарату переважає вираженість такої у препаратів порівняння.

Для дослідження антиамнестичної дії даного препарату застосована методика УРПУ з використанням в якості амнезуючих факторів електросудомного шоку і внутрішньочеревного введення скополаміну.

Результати спостережень представлені в таблиці 12.

Показано, що в контрольній групі тварин електросудомний шок викликав повну втрату виробленого пасивно-оборонного навику: латентний період рефлексу при тестуванні УРПУ в даній групі гризунів вірогідно скорочувався більше ніж в 5 разів ($p < 0,05$) в порівнянні з аналогічним показником до дії електрошоку. У амнезованих тварин дослідної групи п'ятикратне внутрішньо шлункове введення препарату в дозі 5 мг/кг сприяло відновленню втраченого пасивно-оборонного навику в 50% випадків. При цьому застосування букридону гідрохлориду статистичне вірогідно, в 5 разів ($p < 0,05$), пролонгувало латентний час рефлексу, скорочуючи термін перебування тварини в затемненій ("небезпечній") камері. Відмічено, що застосування препарату в дозі 10 мг/кг мало однонаправлений, але інтенсивніший вплив на усунення амнестичного синдрому (таблиця 12). Як видно, використання препарату порівняння - нейромідину викликало однонаправлені з букридоном гідрохлоридом зміни в групі порівняння. Через час після останнього застосування препарату у тварин указаної групи спостерігався розвиток антиамнестичного ефекту: навик УРПУ відновлений у половини гризунів; при цьому латентний час пасивно-оборонної реакції пролонгувався в 4,5 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками контролю.

Таким чином, внутрішньо шлункове введення як букридону гідрохлориду так і референтного препарату сприяє відновленню пасивно-оборонного навику білих щурів, який втрачений при дії електрошоку. При цьому антиамнестична активність букридону гідрохлориду переважає антиамнестичну активність препарату порівняння по рівню ефективних доз.

Вплив внутрішньо шлункового введення букридону гідрохлориду на амнезію пасивно-оборонного навику білих щурів, яка викликана внутрішньочеревним введенням скополаміну представлена в таблиці 13.

Показано, що в контрольній групі тварин внутрішньочеревне введення скополаміну із розрахунку 2,5мг/кг викликало забування пасивно-оборонного навику; при цьому латентний період рефлексу статистичне вірогідно скорочувався в 3 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з аналогічним показником до застосування скополаміну.

Установлено, що у амнезованих тварин дослідної групи п'ятикратне внутрішньо шлункове введення препарату в дозі 5мг/кг сприяло відновленню втраченого пасивно-оборонного навику половини гризунів: протягом першої години після останнього введення букридону гідрохлориду статистичне вірогідно (у 2,4 раз, $p < 0,05$) збільшувався латентний час першого знаходження тварини в затемненому відсіку камери. Призначення букридону гідрохлориду в дозі 10мг/кг викликало однонаправлені зміни показників УРПУ, які тестувались у другій дослідній групі. Через годину після останнього застосування препарату у тварин реєструвалось статистичне вірогідне збільшення (у 2,6 раз, $p < 0,05$) окритого періоду УРПУ. Внутрішньошлункове введення нейромідину в дозі 10мг/кг сприяло менш вираженому розвитку антиамнестичного ефекту, пролонгуючи латентний час пасивно-оборонної реакції в 2,4 раз ($p < 0,05$).

Отже, внутрішньо шлункове введення букридону гідрохлориду у даних дозах сприяє відновленню пасивно-оборонного навику білих щурів, який викликаний дією скополаміну. Призначення нейромідину в даних умовах експерименту викликає помірний антиамнестичний ефект, який вираженістю уступає дії досліджуваного препарату.

Досліджено вплив букридону гідрохлориду на орієнтовно-дослідницьку, емоційну та рухову активність експериментальних тварин (таблиця 14).

Застосування букридону гідрохлориду в дозі 10мг/кг внутрішньошлунково протягом 5 діб до тестування стимулювало орієнтировочно-дослідницьку активність гризунів дослідної групи при одночасній тенденції до зниження емоційного реагування. В даній групі спостерігалось статистичне вірогідне збільшення як кількості підйомів на задні кінцівки, так і прояви "норкового рефлексу" в 2 рази ($p < 0,05$) відповідно в порівнянні з показниками поведінкових реакцій тварин групи контролю, які супроводжувались тенденцією до зменшення кількості актів грумінга на 14,5% ($p > 0,05$). Зміна показників безумовно-рефлекторної діяльності гризунів після застосування букридону гідрохлориду в дозі 5мг/кг статистичної вірогідності не мали.

Таким чином, букридон гідрохлорид в дозі 10мг/кг, як і нейромідин (10мг/кг) при внутрішньошлунковому введенні володіє елементами психо-стимулюючої активності з окремими проявами седативного ефекту.

Вплив препарату на активність холінестерази кори головного мозку щурів представлено в таблиці 15.

Показано, що як досліджуваний препарат, так і референтний препарат дозозалежно знижували активність холінестерази кори головного мозку щурів. Букридон гідрохлорид в даних дозах мав виражений інгібуючий вплив на активність холінестерази, викликав статистичне вірогідне зниження активності ферменту через 60хв після внутрішньошлункового введення на 32% ($p < 0,05$) і 53% ($p < 0,05$) відповідно. Нейромідин мав порівняльну з букридоном гідрохлоридом дію: знижував активність ферменту в корі головного мозку в групі порівняння через 60хв після застосування препарату в дозах 5мг/кг і 10мг/кг, що становило 25% ($p < 0,05$) і 49% ($p < 0,05$) відповідно до показників контролю. При цьому інгібування активності холінестерази під впливом нейромідину реєструвалось лише протягом однієї години після введення препарату, тоді як призначення букридону гідрохлориду знижувало активність ферменту як через годину, так і через 3 години після застосування препарату.

Висновок, букридон гідрохлорид, як і нейромідин, має виражену антихолінестеразну дію. При цьому антихолінестеразна дія досліджуваного препарату в 3 рази перевищує аналогічну ефективність нейромідину.

Досліджений вплив букридону гідрохлориду на відновлення біоелектричної активності скелетних м'язів щурів в умовах блокади нервово-м'язової передачі ардуаном з використанням стандартних електрофізіологічних методів. Вивчали амплітуду і летальний період (ЛП) потенціалу дії (ПД) литкового м'язу. В якості міорелаксанту вводили ардуан. Аналіз і узагальнення отриманих результатів свідчить, що при внутрішньошлунковому застосуванні букридону гідрохлориду в дозі 5мг/кг виражена дія проявилась на відновлення параметрів біоелектричної відповіді литкового м'язу в умовах супрамаксимальної стимуляції сидничного нерва. Позитивна динаміка відновлення амплітуди ПД литкового м'язу відмічена уже через 20хв після введення препарату; за той же час реєструвався початок відновлення показника ЛП ПД литкового м'язу. Ефект дії букридону гідрохлориду в дозі 5мг/кг співвідносний з аналогічним ефектом дії нейромідину в дозі 10мг/кг як по виразності, так і за хронологічними характеристиками впливу на показники викликаних відповідей при непрямій стимуляції скелетних м'язів. У випадках застосування букридону гідрохлориду в дозі 10мг/кг фармакологічна реакція проявлялась більш вираженою. Відновлення амплітуди ПД литкового м'язу наступало через 20хв після введення даного препарату, в той час як у випадку застосування в дозі 5мг/кг (або нейромідину 10мг/кг) тільки через 30хв.

Застосування як препарату який досліджується, так і референтного має позитивний вплив в умовах блокади нервово-м'язової передачі ардуаном.

ном і проявляється швидким відновленням викликаної відповіді литкового м'язу при його непрямій стимуляції. При цьому декураризуюча дія букридону гідрохлориду переважає відновлюючий нервово-м'язову передачу ефект нейромідина як за його хронологічними характеристиками, так і по рівню ефективних доз.

Таким чином, проведеними доклінічними дослідженнями препарату букридон гідрохлорид встановлено наявність ноотропної дії: препарат має здатність як полегшувати процеси фіксації і консолідації інформації, так і позитивно впливати на тривалість збереження енграм пам'яті. Доведено, що дія букридону гідрохлориду переважає вплив препаратів порівняння на когнітивні процеси як по рівню ефективних доз (нейромідин і пірацетам), так і по спектру ноотропної активності (пірацетам). Встановлено, що препарат має сильну антиамнестичну дію і переважає препарати порівняння по рівню ефективних доз. Курсове застосування сприяє розвитку вираженої антихолінестеразної активності, яка в 3 рази переважає таку у нейромідина за тривалістю інгібування ферменту. Має позитивний вплив в умовах блокади нервово-м'язової передачі ардуаном швидким відновленням викликаної відповіді литкового м'язу при його непрямій стимуляції. Декураризуюча дія букридону гідрохлориду переважає відновлюючий нервово-м'язову передачу ефект нейромідина як за його хронологічними характеристиками, так і за рівнем ефективних доз.

Букридон гідрохлорид є менш токсичною речовиною, реалізує фармакологічні ефекти в рівних чи менших дозах, що забезпечує йому більшу ніж у нейромідину широту терапевтичної дії.

Таблиця 1

Вживання білих мишей після внутрішнього шлункового введення букридону гідрохлориду

Доза введення препарату, мг/кг	Кількість тварин в групі	Кількість тварин, які вижили	Кількість тварин, які загинули	Летальність %
90	6	6	0	0
100	6	5	1	16,7
110	6	2	4	66,7
120	6	1	5	83,3
130	6	0	6	100

Таблиця 2

Вживання білих щурів після внутрішнього шлункового введення букридону гідрохлориду

Доза введення препарату, мг/кг	Кількість тварин в групі	Кількість тварин, які вижили	Кількість тварин, які загинули	Летальність %
90	6	6	0	0
100	6	5	1	16,7
110	6	4	2	33,3
120	6	3	3	50

130	6	2	4	66,7
140	6	0	6	100

Таблиця 3

Вживання білих мишей після внутрішньочеревного введення букридону гідрохлориду

Доза введення препарату, мг/кг	Кількість тварин в групі	Кількість тварин, які вижили	Кількість тварин, які загинули	Летальність %
70	6	6	0	0
80	6	4	2	33,3
90	6	2	4	66,7
100	6	1	5	83,3
110	6	0	6	100

Таблиця 4

Вживання білих щурів після внутрішньочеревного введення букридону гідрохлориду

Доза введення препарату, мг/кг	Кількість тварин в групі	Кількість тварин, які вижили	Кількість тварин, які загинули	Летальність %
80	6	6	0	0
90	6	5	1	16,7
100	6	2	4	66,7
110	6	1	5	83,3
120	6	0	6	100

Таблиця 5

Вживання білих мишей після внутрішнього шлункового введення нейромідина

Доза введення препарату, мг/кг	Кількість тварин в групі	Кількість тварин, які вижили	Кількість тварин, які загинули	Летальність %
30	6	6	0	0
40	6	5	1	16,7
50	6	4	2	33,3
60	6	2	4	66,7
70	6	1	5	83,3
80	6	0	6	100

Таблиця 6

Вживання білих щурів після внутрішнього шлункового введення нейромідина

Доза введення препарату, мг/кг	Кількість тварин в групі	Кількість тварин, які вижили	Кількість тварин, які загинули	Летальність %
40	6	6	0	0
50	6	5	1	16,7
60	6	4	2	33,3
70	6	3	3	50
80	6	2	4	66,7
90	6	0	6	100

Таблиця 7

Оцінка алергенних властивостей букридона гідрохлориду

№ п/п	Час дослідження						Діаметр ерітеми
	30хв		6год		24год		
	контроль	препарат	контроль	препарат	контроль	препарат	
	Оцінка в балах						
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0

Таблиця 8

Показники поведінкової реакції самців щурів у «відкритому полі» після внутрішньо шлункового введення букридону гідрохлориду протягом 8 тижнів ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	Групи тварин			
	Контроль	букридон гідрохлорид		
		5мг/кг	10мг/кг	25мг/кг
Горизонтальна активність(кількість перетнутих квадратів за 3хв)	12,5±1,3	13,4±1,4	14,4±1,3	15,8±1,7
Вертикальна активність (кількість стійок за 3хв)	1,6±0,3	2,9*±0,4	3,1*±0,3	3,3*±0,4
Дослідницька активність(кількість заглядвань у нірки за 3хв)	3,4±0,6	6,1*±0,9	6,5*±0,9	6,6*±0,8
Грумінг (кількість реакцій за 3хв)	6,2±0,6	5,1±0,9	4,4±0,9	4,2±0,6
Дефекація (кількість раз за 3хв)	1,1±0,2	1,0±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2

Примітка: * - $p < 0,05$ (відмінності достовірні в порівнянні з контролем)

Таблиця 9

Біохімічні показники сироватки крові турів-самців після внутрішньо шлункового введення букридону гідрохлориду протягом 8 тижнів ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Групи тварин			
	Контроль	букридон гідрохлорид		
		5мг/кг	10мг/кг	25мг/кг
АлАТ, мкмоль/мл . ч	1,62±0,13	1,72±0,15	1,80±0,15	1,75±0,13
АсАТ, мкмоль/мл . ч	2,12±0,13	2,10±0,15	2,37±0,19	2,17±0,19
ЩФ, мкмоль/с . л	3,60±0,19	3,43±0,22	3,73±0,20	3,47±0,20
Білірубін, ммоль/л	1,33±0,10	1,45±0,14	1,50±0,15	1,48±0,17
Холестерин загальний, ммоль/л	1,76±0,17	1,80±0,20	1,92±0,17	1,95±0,18
Загальний білок, г/л	70,8±2,47	72,7±2,06	73,3±2,35	74,0±2,19
Сечовина, ммоль/л	7,88±0,19	8,20±0,28	7,96±0,25	8,03±0,23
Креатинін, мкмоль/л	179,3±6,63	182,7±8,45	179,3±9,86	195,7±6,38

Таблиця 10

Вплив 5 добового внутрішньо шлункового введення букридону гідрохлориду на формування пасивно-оборонного навику у щурів-самців в умовах застосування препарату до початку навчання

Препарат	Доза мг/кг	Латентний час першого захо-ду в темний відсік, сек., ($M \pm m$)	Кількість тварин в досліді/кількість тварин з виробленим УРПИ	Відсоток навчання УРПИ
1	2	3	4	5
Контроль		12,4±1,5	8/4	50

Продовження таблиці 10

1	2	3	4	5
букридон гідрохлорид	5	8,4*±0,8	10/6	60
	10	7,5*±0,7	10/7	70
нейромідин	10	7,8*±0,8	10/7	70
пірацетам	500	11,5±1,1	10/5	50

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

Таблиця 11

Вплив внутрішньо шлункового введення букридону гідрохлориду на показники збереження пам'ятного сліду в умовах введення препарату протягом 5 діб безпосередньо після навчання

Препарат	Доза мг/кг	Латентний час заходу в темний відсік, сек., ($M \pm m$)	Кількість тварин в досліді/кількість тварин зі збереженим УРГУ	Процент втрати навіку
Контроль		138,5±15,8	8/4	50
Букридон гідрохлорид	5	167,8±7,1	10/7	30
	10	180*	10/10	0
Нейромідин	10	172,7*±5,7	10/8	20
Пірацетам	500	173,6*±4,4	8/6	25

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

Таблиця 12

Вплив внутрішньо шлункового введення букридону гідрохлориду на амнезію пасивно-оборонного навіку білих щурів, яка викликана дією електрошоку

Умови досліді	Доза препарату, мг/кг	Латентний період переходу в темний відсік камери, сек.	Час першого знаходження в темному відсіку камери, сек.
Вихідний стан (до дії струму)		150,5±15,1	13,5±1,2
Контроль (до дії струму)	-	27,7*±2,68	72,1*±5,4
Букридон гідрохлорид	5	127,0±17,8	15,6*±2,7
	10	149,1*±15,8	11,3*±1,8
Нейромідин	10	128,7*±17,2	14,2*±2,1

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

Таблиця 13

Вплив внутрішньо шлункового введення букридону гідрохлориду на амнезію пасивно-оборонного навіку білих щурів, яка викликана внутрішньочеревним введенням скополаміну

Умови досліді	Доза препарату, мг/кг	Латентний період переходу в темний відсік камери, сек.
Вихідний стан	-	151,8±14,5
Контроль (скополамін)	-	51,5*±4,22
Букридон гідрохлорид	5	121,4*±22,5
	10	135,4*±21,8
Нейромідин	10	128,5*±19,6

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

Таблиця 14

Вплив букридону гідрохлориду на орієнтовно-дослідницьку, емоційну та рухову активність експериментальних тварин в тесті "відкрите поле" ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Контроль	букридон гідрохлорид		Нейромідин
Кількість перетнутих квадратів	11,5 \pm 1,7	12,7 \pm 1,6	13,8 \pm 1,3	14,2 \pm 1,4
Кількість вертикальних стійок	1,5 \pm 0,2	2,2 \pm 0,5	3,0* \pm 0,3	3,3* \pm 0,5
Кількість заглядувань в нірки	4,3 \pm 0,7	6,0 \pm 1,0	8,7* \pm 1,2	8,8* \pm 1,0
Кількість актів грумінгу	6,2 \pm 0,9	5,7 \pm 0,9	5,3 \pm 0,7	5,0 \pm 0,6
Кількість болюсів дефекації	1,0 \pm 0,3	1,0 \pm 0,3	0,8 \pm 0,2	0,8 \pm 0,2

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

Таблиця 15

Вплив внутрішньо шлункового введення букридону гідрохлориду на активність холінестерази кори головного мозку щурів

Препарати	Доза, мг/кг	Активність холін естерази, мкмоль АХ/г сирової тканини/год., $M \pm m$	
		Час дослідження після введення препаратів:	
		60хв	180хв
Контроль		437,2 \pm 29,5 $n=6$	
Букридон гідрохлорид	5	298,4* \pm 28,1 $n=6$	310,0* \pm 25,4 $n=5$
	10	198,3* \pm 25,3 $n=6$	246,8* \pm 31,6 $n=6$
Нейромідин	5	326,4* \pm 23,6 $n=6$	461,3 \pm 40,2 $n=5$
	10	210,7* \pm 19,4 $n=5$	386,2 \pm 37,4 $n=5$

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