



(51) МПК

A61K 9/08 (2006.01)*A61K 31/4015* (2006.01)*A61K 31/4196* (2006.01)*A61P 9/08* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003133067/15, 11.11.2003

(24) Дата начала действия патента: 11.11.2003

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2005

(45) Опубликовано: 27.01.2006 Бюл. № 03

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: UA 55983 A, 15.04.2003. UA 60978 A, 15.10.2003. реф. Doroshenko B.H. *Antithrombin III level in patients with acute viral myocarditis. Lik. Sprava. 2003, v.3-4, p.63-65. реф. Kolomoiets' Mlu, Khukhlina O.S. The pathogenetic basis for detoxifying and antioxidant therapy in the combined treatment of chronic diffuse liver diseases. Lik. Sprava. 1998,(см. прод.)*

Адрес для переписки:

69015, Украина, г. Запорожье, ул. Бульвар
Винтера, 38, кв.13, НПО "Фарматрон",
патентоведу Н.Ф. Андросову

(72) Автор(ы):

Мазур Иван Антонович (UA),
Волошин Николай Анатольевич (UA),
Беленичев Игорь Федорович (UA),
Стец Виталий Романович (UA),
Коваленко Сергей Иванович (UA),
Авраменко Николай Александрович (UA),
Сидорова Ирина Владимировна (UA),
Стец Роман Витальевич (UA)

(73) Патентообладатель(ли):

Общество с ограниченной ответственностью
"Научно-производственное объединение
"Фарматрон" (НПО "Фарматрон") (UA)

(54) ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЕ И СТРЕССПРОТЕКТОРНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО "НООТРИЛ" В РАСТВОРЕ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается церебропротекторного и стресспротекторного лекарственного средства, содержащего активную основу в виде смеси тиотриазолина с пирацетамом

и формообразующий компонент - воду для инъекций. Данное лекарственное средство обладает повышенной биодоступностью лекарственных компонентов, а также обладает церебропротекторным, стресспротекторным и антиамнестическим действием. 12 табл.

(56) (продолжение):

v.6, p.51-56. Реф. Slavkin IuL, Kotova T.P., Polovinets V.P. *Ultrasonic dopplerography in the diagnosis of vascular headache in children against a background of thiotriazoline treatment. Lik. Sprava. 1999 v.7-8, p.62-64. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. Т.2, с.444, с.1-12. - Харьков: Основа, издательство УкрФа, 1999.*



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)*A61K 31/4015* (2006.01)*A61K 31/4196* (2006.01)*A61P 9/08* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003133067/15, 11.11.2003**(24) Effective date for property rights: **11.11.2003**(43) Application published: **20.04.2005**(45) Date of publication: **27.01.2006 Bull. 03**

Mail address:

**69015, Ukraina, g. Zaporozh'e, ul. Bul'var
Vintera, 38, kv.13, NPO "Farmatron",
patentovedu N.F. Androsovu**

(72) Inventor(s):

**Mazur Ivan Antonovich (UA),
Voloshin Nikolaj Anatol'evich (UA),
Belenichev Igor' Fedorovich (UA),
Stets Vitalij Romanovich (UA),
Kovalenko Sergej Ivanovich (UA),
Avramenko Nikolaj Aleksandrovich (UA),
Sidorova Irina Vladimirovna (UA),
Stets Roman Vital'evich (UA)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj
otvetstvennost'ju "Nauchno-proizvodstvennoe
ob"edinenie "Farmatron" (NPO "Farmatron") (UA)**

(54) CEREBRAL PROTECTIVE AND STRESS-PROTECTIVE MEDICINAL AGENT "NOOTRIL" AS INJECTION SOLUTION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, chemical-pharmaceutical industry, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to a cerebral protective and stress-protective medicinal agent. Agent comprises an active base as a mixture thiotriazoline with piracetam and water for

injection as a forming component. The proposed medicinal agent shows the enhanced bioavailability of active medicinal components, and it shows the cerebral protecting, stress-protective and anti-amnestic effect also.

EFFECT: valuable properties of agent.

12 tbl

Изобретение относится к медицине, в частности к фармакотерапии, и может быть использовано в растворах для инъекций с комбинированной активной основой.

Известно лекарственное средство в виде 1 и 2,5% растворов "Тиотриазолина" для инъекций (Лекарственные препараты Украины. - Харьков. - 1999. - Т.2. - С.577).

5 Растворы содержат в качестве активного ингредиента тиотриазолин, обладающий антиоксидантным, гепатопротекторным, кардиотоническим, анаболическим, противоишемическим, мембраностабилизирующим, иммуномодулирующим и другими действиями.

10 Известно лекарственное средство в виде 20% раствора пирацетама (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: 2002. - Т.1. - С.111). Пирацетам обладает церебропротекторным и стресспротекторным действиями, но не обладает антиоксидантным действием и может вызвать обострение коронарной недостаточности и возникновение диспепсических явлений.

15 Известно церебропротекторное и ноотропное лекарственное средство "Ноотрил" в таблетках, покрытых оболочкой (Декларационный патент Украины №55983А). Активными ингредиентами таблеток "Ноотрил" являются смесь тиотриазолина и пирацетама. Это лекарственное средство принимаем за прототип. Фармакологические преимущества этого лекарственного средства обусловлены взаимопотенцирующим действием активных веществ. Так, тиотриазолин оказывает антиоксидантное и противоишемическое действия, а также усиливает церебропротекторное действие пирацетама, что наряду с метаболическим механизмом регулирования кровоснабжения способствует нормализации нервного механизма его регуляции, повышает скорость и силу влияния лекарственного средства на улучшение кровоснабжения головного мозга.

20 Известно лекарственное средство "Ноотрил" не только сохраняет, но и расширяет спектр фармакологического действия, присущего тиотриазолину, и исключает побочные действия, возможные при использовании пирацетама, а также повышает эффективность лечения.

25 К недостаткам известного средства следует отнести задержку фармакологического действия таблеток на период их всасывания, распада и неполную биологическую доступность, т.к. при использовании таблеток не все 100% их активных ингредиентов попадает в кровь.

30 В последнее время проблема регуляции когнитивных функций головного мозга (внимание, память, ориентировочно-исследовательское поведение, способность к обучению, принятию решений), нарушенных как в экстремальных состояниях, так и при различных заболеваниях (черепно-мозговые травмы, инсульты, хроническая цереброваскулярная недостаточность, постгипоксические энцефалопатии, нейроинфекции, задержки умственного развития у детей) имеет большое социальное и медицинское значение в связи с широким распространением данных заболеваний.

35 Известно, что стресс является одной из основных причин внезапной смерти. В условиях стресса значительно усиливаются потребление энергии, катаболические процессы, активируется перекисное окисление липидов, увеличивается содержание измененных белков с антигенными свойствами, что приводит к немедленной реакции со стороны иммунной системы.

40 Соответственно, цель изобретения - разработка лекарственного средства, без промедления поступающего в кровообращение пациента и обеспечивающего максимальную биологическую доступность его активных ингредиентов.

Решение поставленной задачи обеспечивает церебропротекторное и стресспротекторное лекарственное средство "Ноотрил" в растворе для инъекций, содержащее активную основу в виде смеси тиотриазолина с пирацетамом: тиотриазолина 25 г, пирацетама 100 г и воды для инъекций до 1 литра.

50 Фармакологические преимущества лекарственного средства по изобретению "Ноотрил" (раствор для инъекций) в дозе 250 мг/кг массы животного обладает выраженным антиамнестическим, антистрессорным действием, повышает выживаемость недоношенного потомства, оказывая положительное влияние на их психическое и физическое развитие,

обладает более выраженным ноотропным эффектом. Применения инъекционного раствора "Ноотрил" в остром периоде внутримозгового кровоизлияния, а также в остром периоде ишемии при реперфузии головного мозга повышает выживаемость, уменьшает степень ишемического повреждения нейроцитов за счет снижения уровня биоэнергетических процессов, реактивации антиоксидантной системы и активации собственных антирадикальных механизмов.

Раствор "Ноотрил" для инъекций обладает выраженным церебропротекторным действием, что обеспечивает нормализацию показателей углеводно-энергетического обмена и антиоксидантной системы в нейроцитах.

Предварительное введение растворов пирацетама, тиотриазолина и ноотрила показало, что стресспротективный эффект наиболее выражен у "Ноотрила".

Терапевтический антистрессовый эффект от применения препаратов после кратковременной иммобилизации максимально выражен у "Ноотрила", т.к. показатели клеточного состава периферической крови, костного мозга стабилизируются на 12 часов раньше, чем после использования пирацетама и на 24 часа раньше, чем при использовании тиотриазолина.

Сущность изобретения поясняется нижеприведенным описанием и примерами исследования лекарственного средства по изобретению.

Исследования церебропротекторного действия инъекционного раствора "Ноотрил"

Ноотропную активность раствора по изобретению изучали в опытах на 114 белых крысах линии Вистар обоего пола, массой 160-180 г, полученных из питомника Института фармакологии и токсикологии АМН Украины.

Для оценки антиамнестического действия использовали условную реакцию пассивного избегания (УРПИ). Животное помещали в светлый отсек двухкамерной установки и регистрировали латентное время захода в темный отсек камеры, где крыса получала однократный удар током через электродный пол (обучение).

Непосредственно после обучения применяли электрошок (110 В, 50 Гц, 500 мс). Воспроизведение рефлекса осуществляли через 24 часа после обучения.

В другой серии эксперимента амнезию УРПИ вызывали внутрибрюшным введением скополамина в дозе 2,5 мг/кг.

Изучение влияния раствора по изобретению на деятельность высшей нервной системы проводили также на модели однократного обучения УРПИ без применения амнезирующего фактора. Способность животного к запоминанию нанесенного электроболевого раздражения рассчитывали по разнице латентного времени до и после обучения через 24 часа.

По окончании эксперимента в тканях мозга определяли основные показатели углеводно-энергетического обмена - содержание АТФ, гликогена, малата и лактата.

Раствор по изобретению и аналоги вводили внутрибрюшинно: "Ноотрил" - 250 мг/кг, пирацетам 10% - 200 мг/кг, тиотриазолин 2,5% - 50 мг/кг в пересчете на сухое вещество активных ингредиентов.

Также изучение ноотропной активности исследовали при моделировании экстремальных состояний. Обучение проводили, используя методику УРПИ, описанную выше, но при заходе в темный отсек крыса сразу получала удар током, минуя однократный удар через электродный пол, и выбегала в светлый отсек.

Воспроизведение УРПИ проверяли через 24 часа. О сохранности навыка судили по изменению латентного времени захода в темный отсек. Препараты вводили в дозах: "Ноотрил", как и в первом опыте - 250 мг/кг, пирацетам - 10 % - 400 мг/кг, феназепам - 1,0 мг/кг.

В первой серии опытов экстремальные условия создавались по методу Жувэ ограничением двигательной активности и сна. Для этого крыс размещали на площадке диаметром 6,0 см (1 крыса на площадке) в плексигласовом бассейне, заполненном водой ($t \approx 5^{\circ}\text{C}$). Площадка возвышалась над бассейном на 1,5-2 см. В бассейне было 5 площадок. В данном случае происходила избирательная депривация парадоксальной фазы сна

(ПФС), т.к. во время ПФС мышцы животных расслаблялись и они падали в воду. Депривацию ПФС проводили непосредственно после обучения. Препараты вводили за 30 минут до обучения.

Во второй серии опытов экстремальную ситуацию создавали в условиях столкновения
5 питейного и оборонительного рефлексов по общепринятой методике "Конфликтной ситуации".

Эксперимент начинали с тренировки крыс с целью выработки у них навыка взятия воды из поилки. Для повышения питьевой мотивации и чувства жажды в течение 2 суток животных держали на сухом рационе. Затем в одно и тоже время, в течение 3-х суток,
10 животных помещали на 10 минут в клетку для получения воды, на 4-й день тренировки крысе через 5 сек после начала питья наносили удар током через электрод, находящийся возле носика поилки. Таким образом, столкновение двух рефлексов (питьевого и оборонительного) приводило к созданию экстремальной ситуации, при которой страх получения болевого раздражения удерживал животное от утоления жажды.

15 В дальнейшем (через 30 мин) в течение 20 мин регистрировалось количество взятий воды, число подходов к поилке и величина общей двигательной активности по числу пересеченных квадратов. Препараты вводили в течение всего периода тренировки один раз в сутки.

Влияние раствора "Ноотрил" по изобретению на недоношенных крысят изучали с
20 помощью определения в динамике основных показателей их функционального развития и роста: покрытие шерстью, прорезание зубов, открытие глаз, количество горизонтальных перемещений, вставаний на задние лапы, заглядывание в отверстие в полу, выживаемости.

Для работы были отобраны крысы самки и крысы самцы, помещенные в клетки в
25 соотношении 1 самец на 5 самок. Всего было смоделировано 5 семей, которых содержали на стандартном рационе вивария.

По первым признакам беременности велась регистрация сроков. На 19-20 день беременности у крыс вызывали досрочные роды. Контрольные крысы рожали в срок. Рожениц с потомством отсаживали в отдельные клетки и проводили наблюдение.

30 Раствор "Ноотрил" и препараты сравнения вводили новорожденным с первого дня жизни в дозах: ноотрил - 62,5 мг/кг, пирацетам - 50,0 мг/кг, тиотриазолин - 12,5 мг/кг, в расчете на сухое вещество. В каждой группе находилось под наблюдением 12 новорожденных крысят.

Исследование церебропротекторной активности раствора по изобретению выполнено на
35 245 белых крысах линии Вистар, массой 180-200 г в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения и кровоизлияния во внутреннюю капсулу головного мозга. Нарушение мозгового кровообращения моделировали оперативным путем: 1) билатеральной перевязки внутренних сонных артерий под нембуталовым наркозом; 2) введением аутокрови в область внутренней капсулы головного мозга с помощью сверления
40 отверстия в черепе крысы, через которое в область внутренней капсулы вводили 0,2 мл крови, полученной из вены хвоста животного.

Препараты вводили ежедневно внутрибрюшинно в течение 4-х дней после моделирования в дозах: тиотриазолин 2,5% - 50 мг/кг, пирацетам 10 % - 200 мг/кг, раствор "Ноотрил" 12,5% - 250 мг/кг.

45 Забой животных производили путем декапитации под нембуталовым наркозом (40 мг/кг) на 4-е сутки наблюдения. Кровь и полушария головного мозга после гомогенизации исследовали биохимически по общепринятой методике.

Острую ишемию и реперфузию головного мозга моделировали временным исключением кровотока по сонным артериям.

50 Операции проводились под нембуталовым наркозом. Производили продольный разрез в области шеи, выделяли сонную артерию, на которую накладывали лигатуру на 30 минут. Затем лигатуру снимали и ушивали кожу. После выхода из наркоза крыс помещали в клетки по 6 животных. На 3-и сутки после операции животных декапитировали под нембуталовым

наркозом и извлекали ишемизированные полушария. У животных проводили забор крови из сонной артерии по 0,2-0,3 мл во время операции, через 30 мин после наложения лигатуры и через 30 мин после снятия лигатуры.

Кроме того, проводился забор крови из брюшной артерии на 3 сутки после операции во время забоя. Кровь и полушария головного мозга после гомогенизации исследовали биохимически по общепринятым методикам.

Препараты вводили внутривенно, дважды за 30 минут до наложения лигатуры и перед реперфузией: тиотриазолин 2,5% - 50 мг/кг, пирацетам 10% - 200 мг/кг, ноотрил - 250 мг/кг.

Для оценки церебропротекторного действия препаратов определялось состояние биоэнергетики по содержанию адениловых нуклеотидов, активности гликолиза (уровень лактата, пирувата), окисление в цикле Кребса (содержание малата), а также интенсивность свободно-радикального окисления (СРО) по содержанию малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) и триенкетонов (ТК) и состоянию антиоксидантной системы по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПР) и содержанию α -токоферола. Об ишемическом повреждении головного мозга судили по показателям гиперферментемии (активность мозговой изоформы креатинфосфокиназы - КФК).

Исследование противосудорожной активности проводили на белых крысах - самцах линии Вистар весом 180-220 г. Модель ГАМК-дефицитных судорог воспроизводили путем введения животным тиосемикарбазида подкожно в дозе 30 мг/кг.

Раствор "Ноотрила" по изобретению вводили внутрибрюшинно в дозе 250 мг/кг за 30 минут до введения тиосемикарбазида. Препараты сравнения - пирацетам 200 мг/кг и фенобарбитал 20 мг/кг внутрибрюшинно и мидикалм 25 мг/кг подкожно вводили, как и "Ноотрил", за 30 минут до введения тиосемикарбазида.

Картину судорог оценивали по времени появления и продолжительности отдельных компонентов судорожного припадка - клинической и тонической фаз.

На пике судорожного припадка животных выводили из эксперимента. Им удаляли кору головного мозга и помещали ее в жидкий азот. Кору головного мозга гомогенизировали в жидком азоте и обрабатывали по общепринятым биохимическим методикам.

Об интенсивности процессов СРО в коре головного мозга крыс на пике судорожного припадка судили по накоплению продуктов этого процесса - ДК, ТК, МДК, об интенсивности образования оксида азота - (NO) в ткани коры головного мозга крыс - по накоплению стабильного его метаболита нитратона- NO_3^- .

Результаты приведенных примеров исследований раствора ноотрил по изобретению и препаратов сравнения отражены в таблицах.

Изучение ноотропных свойств препарата "Ноотрил"

Изучение антиамнестических свойств препарата "Ноотрил" проводили на модели электрошоковой и атропиновой амнезии.

Изучали влияние инъекционных растворов тиотриазолина, пирацетама и "Ноотрила" по устранению амнезии УРПИ, вызванной атропином и электрошоком.

Исследования показали, что проведение электрошока сразу после обучения УРПИ так же, как и введение атропина, вызывает забывание навыка у контрольных животных при воспроизведении через 24 часа после обучения (табл.1, 2).

Введение тиотриазолина, пирацетама и ноотрила экспериментальным животным до обучения и при последующем проведении электрошока (или введении атропина) вызывало значительное увеличение латентного времени рефлекса по сравнению с контрольными животными (табл.1, 2). При этом наиболее эффективным являлось введение препарата "Ноотрил" как при проведении электрошока, так и при введении атропина.

50

Вводимый препарат	Доза, мг/кг	Латентное время рефлекса при воспроизведении УРПИ, сек
Контроль без амнезии (n=6)	-	136,5 \pm 21,6
Контроль с амнезией (n=6)	-	22,5 \pm 2,4

Пирацетам (n=6)	200,0	37,0±6,2*
Тиотриазолин (n=6)	50,0	57,8±7,6*
Ноотрил (n=6)	250,0	74,8±6,2*
Примечание: * - p<0,05 по отношению к контролю с амнезией.		
Таблица 2. Влияние исследуемых препаратов на амнезию УРПИ, вызванную электрошоком		
Вводимый препарат	Доза, мг/кг	Латентное время рефлекса при воспроизведении УРПИ, сек
Контроль без амнезии (n=6)	-	120,6±14,5
Контроль с амнезией (n=6)	-	20,7±2,6
Пирацетам (n=6)	200,0	28,6±3,7*
Тиотриазолин (n=6)	50,0	42,6±4,8*
Ноотрил (n=6)	250,0	61,6±5,2*
Примечание: * - p<0,05 по отношению к контролю с амнезией.		

Влияние препарата "Ноотрил" на обучение и память, нарушенные депривацией парадоксальной фазы сна и в условиях "конфликтной ситуации"

Анализ результатов в группах контрольных животных (с депривацией и без нее) показал, что депривация ПФС, проводимая непосредственно после сеанса обучения, приводит к нарушению навыка УРПИ. При сопоставлении показателей двух контрольных групп можно отметить, что у животных, не подвергающихся депривации ПФС, латентное время захода в темный отсек при воспроизведении УРПИ значительно возрастает по сравнению с этими же показателями при обучении (табл.3). Это свидетельствует о сохранности у крыс навыка пассивного избегания.

Таблица 3. Влияние препарата "Ноотрил" на латентное время захода крыс в темный отсек при выработке УРПИ		
Группа животных	Латентное время, сек	
	Обучение	Воспроизведение
Контрольные без депривации ПФС (n=6)	1,52±0,42	58,3±4,35*
Контрольные с депривацией ПФС (n=6)	1,73±0,34	3,50±0,54*
С депривацией ПФС, получавшие ноотрил (n=6)	3,53±0,79	72,2±5,84*
С депривацией ПФС, получавшие пирацетам (n=6)	4,44±0,83	14,5±1,17*
С депривацией ПФС, получавшие феназепам (n=6)	2,05±0,68	2,20±1,01
Примечание: * - p<0,05 по отношению к значению латентного времени в период обучения.		

У животных, подвергшихся депривации ПФС, латентное время захода в темный отсек при воспроизведении УРПИ незначительно отличалось от показателей, полученных при обучении, что указывает на отчетливый дефицит воспроизведения УРПИ.

Введение ноотрила за 30 минут до обучения устраняло дефицит воспроизведения УРПИ, вызванный депривацией ПФС. У депривированных животных, получавших ноотрил, при воспроизведении навыка латентный период захода в темный отсек камеры достоверно возрастает по сравнению с этими же показателями контрольных депривированных животных и приближается к данным контрольных групп (животные без депривации ПФС) (см. табл.3).

Пирацетам оказывает менее заметное антиамнестическое действие у крыс, подвергшихся депривации ПФС.

Феназепам, напротив, не оказывает влияния на нарушенный навык УРПИ у крыс, подвергшихся депривации ПФС. Латентный период захода в темный отсек при воспроизведении навыка УРПИ у данных крыс не отличается от показателей контрольных депривированных животных.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при экстремальном воздействии, вызванном депривацией ПФС, наряду с нарушением сна наблюдается дефицит воспроизведения УРПИ. Ноотрил и пирацетам устраняют дефицит воспроизведения УРПИ. При этом ноотрил превосходит пирацетам по силе антиамнестического действия, а транквилизатор феназепам вообще не обладает таковым.

Полученные результаты исследований в условиях "конфликтной ситуации", создаваемой столкновением питьевого и оборонительного рефлексов, показали, что получение болевого

удара в момент питья воды вызывает у животных чувство страха, сопровождающееся отчетливо выраженной тахикардией, колебаниями дыхания, неадекватностью реагирования. Контрольные животные в этой ситуации делают еще 1-2 попытки получить воду и затем отказываются от них.

5 Феназепам, обладающий отчетливым антистрессорным действием, в этой ситуации снижает чувство страха у животных, что выражается в значительном увеличении попыток взятий воды. Общая двигательная активность при этом ниже, чем у контрольных животных.

Ноотрил также оказывает антистрессорное действие, несколько уступая феназепаму.

10 При этом значительно возросло число подходов к поилке и общая двигательная активность животных (табл. 4).

15 Таблица 4.
Антистрессовое действие препарата "Ноотрил" на поведение крыс при столкновении питьевого и оборонительного рефлексов в условиях "конфликтной ситуации"

Вводимый препарат	Число взятий воды	Число подходов к поилке	Двигательная активность
Контроль	1,7±0,86	5,7±0,86	13,0±2,97
Ноотрил	9,7±3,09*	24,8±4,17*	56,2±5,49*
Пирацетам	8,5±1,96*	15,0±2,20	38,8±2,77*
Феназепам	13,8±11,68*	5,7±1,27	5,5±1,72

Примечание: * - p<0,05 по отношению к контролю.

20 Пирацетам оказывал подобное по направленности, но менее выраженное антистрессорное действие (см. табл.4).

Таким образом, ноотрил оказывает выраженное антиамнестическое действие в условиях депривации ПФС, превосходя по эффективности пирацетам и феназепам. Кроме того, оказывая стресспротекторное действие в условиях "конфликтной ситуации", превосходя по некоторым показателям пирацетам (количество взятой воды) и феназепам (общая 25 двигательная активность).

Изучение ноотропной активности препарата "Ноотрил" по влиянию на психофизическое развитие недоношенных крысят

30 Курсовое применение (30 дней) инъекционного раствора "Ноотрил" оказывало благоприятное воздействие на физическое и психическое развитие недоношенных крысят. По основным показателям физического развития животные, получавшие ноотрил, не отставали от крысят, родившихся в срок, и достоверно опережали по покрытию шерстью, прорезыванию зубов и открытию глаз недоношенных крысят, не получавших препарат, а также получавших пирацетам и тиотриазолин (табл.5).

35 Таблица 5.
Динамика физического развития недоношенных крысят

Вводимый препарат	Покрытие шерстью (сут)	Прорезывание зубов (сут)	Открытие глаз (сут)
Контроль (доношенные)	11,0±0,3	11,0±0,2	13,6±0,2
Контроль (недоношенные)	12,1±0,1	12,4±0,1	15,6±0,1
Пирацетам	12,0±0,2	12,0±0,1	15,6±0,1
Тиотриазолин	12,0±0,1	11,7±0,1	14,7±0,2
Ноотрил	11,7±0,1	11,2±0,1	13,6±0,2

40

45 Очень важным в действии ноотрила было то, что он повышал выживаемость недоношенных крысят в первые 7 суток после рождения (табл.6). По эффективности ноотрил превосходил как пирацетам, так и тиотриазолин.

50 Таблица 6.
Выживаемость недоношенных крысят в ранние сроки после рождения

Вводимый препарат	Всего	Количество выживших крысят в различные сроки жизни (сутки)						
		1	2	3	4	5	6	7
Контроль (доношенные)	12	12	12	10	10	10	10	10
Контроль (недоношенные)	12	12	10	8	8	7	6	4
Пирацетам	12	12	12	11	11	11	10	9
Тиотриазолин	12	12	12	12	12	11	11	11*
Ноотрил	12	12	12	11	11	11	11	11*

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к недоношенным животным.

Курсовое применение ноотрила также оказывало положительное влияние на процессы ВНД у недоношенных животных. Применение ноотрила оказывало позитивное влияние на ориентировочно-исследовательское поведение недоношенных крысят. При этом наиболее наглядно это проявлялось на 30-й день введения препарата. В группе крысят, не получавших лечения, динамика развития была наименьшей (табл.7).

10

15

20

Препарат	Сутки наблюдения	Количество за 15 минут		
		Горизонтальных перемещений	Вставаний на задние лапы	Заглядываний в отверстие в полу
Контроль (доношенные)	21-е	36,6±2,93	10,3±1,09	29,4±2,33
	30-е	42,5±3,06	16,1±1,01	36,7±2,58
Контроль (недоношенные)	21-е	23,6±2,31	9,0±1,76	23,4±3,38
	30-е	28,8±2,97	14,0±1,47	26,1±3,40
Пирацетам	21-е	26,4±2,58	11,8±1,71	28,8±2,13
	30-е	29,8±2,18	14,3±1,63	31,7±3,15
Тиотриазолин	21-е	29,8±2,61	11,5±1,05	30,1±3,30
	30-е	36,0±2,34*	16,0±1,33	36,3±3,23*
Ноотрил	21-е	36,6±2,43	13,9±1,63	33,5±2,26*
	30-е	40,0±2,27*	16,3±1,22*	41,5±3,11*

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к недоношенным животным.

При исследовании по тесту УРПИ увеличение латентного времени после обучения наблюдалось во всех группах животных. При этом как на 21-й день жизни, так и на 30-й максимальный рост показателя наблюдался в группе с введением ноотрила (табл.8).

По окончании эксперимента было проведено изучение основных биохимических показателей, характеризующих уровень углеводно-энергетического обмена в тканях головного мозга животных (табл.9).

30

35

40

Препарат	Сутки наблюдения	Латентное время, с	
		до обучения	после обучения
Контроль (доношенные)	21-е	20,4±4,03	25,3±3,62
	30-е	12,4±3,02	115,8±17,6*
Контроль (недоношенные)	21-е	13,6±3,16	15,7±2,63
	30-е	11,0±1,90	72,0±11,20*
Пирацетам	21-е	14,2±2,73	18,0±2,30
	30-е	8,6±1,54	87,5±9,73*
Тиотриазолин	21-е	16,2±2,81	26,3±3,22
	30-е	11,4±2,17	104,7±10,2*
Ноотрил	21-е	17,0±3,03	34,5±6,0
	30-е	7,6±1,41	132,4±14,0*

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к результатам до обучения.

При этом у недоношенных животных было выявлено некоторое снижение содержания АТФ, гликогена, пирувата, малата и повышение лактата, что свидетельствовало о метаболических сдвигах в тканях мозга. Подобные сдвиги характеризуют умеренную гипоксию нервной ткани недоношенных животных.

Курсовое 30-дневное введение "Ноотрила" полностью нормализовало содержание в головном мозге основных показателей углеводно-энергетического обмена.

Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии "Ноотрила" на самые разнообразные стороны психического и физического развития недоношенных животных. Препарат при курсовом применении способствует ускоренному развитию недоношенных крысят, устраняет их отставание от животных, родившихся в срок, по таким показателям, как покрытие шерстью, прорезыванию зубов, открытию глаз. "Ноотрил"

повышает выживаемость животных в первые дни жизни.

Таблица 9.
Показатели углеводно-энергетического обмена в тканях мозга крысят на 30 сутки наблюдения

Вводимый препарат	АТФ, мкмоль/г ткани	Гликоген, мг/г ткани	Лактат, мкмоль/г ткани	Малат, мкмоль/г ткани	Пируват, мкмоль/г ткани
Контроль (доношенные)	2,84±0,09	3,61±0,17	2,77±0,21	0,42±0,03	0,28±0,02
Контроль (недоношенные)	2,22±0,07	3,07±0,11	3,00±0,11	0,37±0,02	0,22±0,01
Пирацетам	2,70±0,03	3,26±0,10	3,14±0,13	0,36±0,02	0,29±0,02
Тиотриазолин	2,30±0,07	3,10±0,07	2,78±0,22	0,39±0,01	0,27±0,01
Ноотрил	2,90±10,04*	3,70±0,15*	2,80±0,14	0,44±0,01	0,30±0,02*

Примечание: * - p<0,05 по отношению к недоношенным животным.

На фоне введения инъекционного раствора ноотрила у животных быстрее нормализуется ориентировочно-исследовательское поведение, быстрее формируется способность к запоминанию и обучению, вырабатывается более стойкое УРПИ, чем даже у доношенных новорожденных крысят.

Исследование эффективности препарата "Ноотрил" на модели острого нарушения мозгового кровообращения

Согласно современным представлениям на 4-е сутки после билатеральной перевязки завершают острый период развития ишемических поражений головного мозга.

К этому периоду в контрольной группе погибло 70% крыс, а в группах животных, получивших пирацетам - 50%, тиотриазолин - 43% и "Ноотрил" - 10% (табл.10). На 4-е сутки после операции поведенческие реакции экспериментальных и контрольных крыс практически не отличались от интактных животных за исключением потребления меньшего количества корма контрольными крысами.

Таблица 10.
Динамика выживаемости животных на 4-е сутки после двусторонней перевязки общих сонных артерий и введения изучаемых препаратов

Группа животных	Билатеральная перевязка общих сонных артерий		Введение аутокрови во внутреннюю капсулу головного мозга	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Контроль	10	3	10	4
Пирацетам	10	5	10	5
Тиотриазолин	10	6*	10	7*
"Ноотрил"	10	9*	10	9*

Примечание: * - p<0,05 по отношению к контролю.

Курсовое введение пирацетама, тиотриазолина и ноотрила животным в остром периоде животным экспериментального нарушения мозгового кровообращения приводило к нормализации многих показателей углеводно-энергетического обмена, торможению СРО и реактивации антиоксидантной системы, а также к снижению гиперферментемии (табл.11, 12).

При общей положительной направленности в действии препаратов на биоэнергетические процессы выявляются и определенные количественные различия в их влиянии на изучаемые показатели.

Так, чрезвычайно важным моментом в действии пирацетама, тиотриазолина и ноотрила являлось увеличение у леченых животных уровня АТФ на фоне повышения содержания его предшественника - АДФ и уменьшения количества АМФ по сравнению с нелечеными животными. Эти изменения были наиболее выражены при применении препарата "Ноотрил". Самый низкий уровень молочной кислоты и самый высокий уровень пировиноградной и яблочной кислот у животных с введением лекарственных средств отмечался при использовании "Ноотрила" (табл.11).

Таблица 11.
Влияние препарата "Ноотрил" на показатели углеводно-энергетического обмена в ишемизированных тканях головного мозга животных на 4-е сутки эксперимента (мкмоль/г ткани)

Группа животных	Лактат	Пируват	Малат	АТФ	АДФ	АМФ
Контроль	7,11±0,32	0,11±0,01	0,16±0,03	1,05±0,06	0,31±0,03	0,24±0,01

Пирацетам	6,57±0,19	0,15±0,03*	0,18±0,02*	1,50±0,06*	0,40±0,02	0,21±0,04	
Тиотриазолин	5,17±0,12*	0,17±0,04*	0,28±0,05*	1,82±0,07*	0,42±0,04*	0,20±0,02*	
Ноотрил	4,78±0,24**	0,26±0,03**	0,37±0,02**	2,00±0,08**	0,47±0,02*	0,14±0,01**	
Интактные животные	2,60±0,18	0,27±0,02	0,33±0,01	2,88±0,07	0,43±0,04	0,14±0,02	
Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,001 по отношению к контролю.							
Таблица 12. Влияние препарата "Ноотрил" на показатели антиоксидантной системы и активности СРО в ишемизированных тканях головного мозга животных на 4-е сутки эксперимента							
Группа животных	СОД, у.е./мг белка мин	Каталаза, мкат/мг белка мин	ГПР, мкмоль/мг белка мин	α-токоферол, мкмоль/г ткани	ДК, мкмоль/г ткани	ТК, мкмоль/г ткани	МДА, мкмоль/г ткани
Контроль	56,2±3,8	1,77±0,42	36,2±8,4	3,00±0,33	2,56±0,10	1,24±0,03	1,23±0,07
Пирацетам	102,6±11,8*	5,0±0,33*	42,2±2,7	3,64±0,31	2,0±0,08	0,89±0,04*	0,78±0,02*
Тиотриазолин	148,6±13,0*	6,0±0,42*	58,6±4,3*	4,00±0,22*	1,81±0,07*	0,70±0,02*	0,70±0,03*
Ноотрил	311,6±21,6*	7,64±0,21*	70,8±6,8*	4,77±0,15*	1,58±0,03*	0,62±0,03*	0,53±0,04*
Интактные животные	220,6±18,3	6,82±0,22	77,5±5,6	4,92±0,11	1,28±0,04	0,48±0,01	0,54±0,05
Примечание: * - p<0,05 по отношению к контролю.							

При введении препарата "Ноотрил" наблюдается более выраженное положительное влияние на процессы аэробного и анаэробного окисления углеводов и, как следствие, значительно увеличивается энергетический фонд клеток.

Результатом улучшения энергетического статуса клеток головного мозга и уменьшения выраженности их ишемического повреждения является снижение содержания продуктов СРО и реактивации антиоксидантной системы.

Все назначаемые препараты повышали активность СОД, каталазы, ГПР, снижали расходование α-токоферола и накопление ДК, ТК и МДА в мозговой ткани, а наибольший эффект отмечался после введения ноотрила. Одновременно с уменьшением степени повреждения цитоплазматических мембран в реакциях СРО происходило и существенное снижение показателей гиперферментемии, которое было более выраженным под влиянием препарата "Ноотрил".

Как видно по результатам исследований, приведенным в таблицах, раствор ноотрила по фармакологической эффективности превосходит все приведенные в описании препараты-аналоги, значительно расширяет спектр фармакологического действия, а следовательно, его применение, устраняя недостатки, присущие препаратам сравнения, и может найти широкое применение в медицинской практике.

Формула изобретения

Церебропротекторное и стресспротекторное лекарственное средство, содержащее активную основу в виде смеси тиотриазолина с пирацетамом и формообразующий компонент, отличающееся тем, что активная основа и формообразующая основа - вода для инъекций, составляют, г/л раствора ±10%:

Тиотриазолин	25,0
Пирацетам	100,0
Вода	Остальное до 1 л