РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 674 342**(13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/015 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/015 (2018.08); A61K 31/045 (2018.08); A61P 25/26 (2018.08); A61P 25/00 (2018.08)

(21)(22) Заявка: **2016146645, 28.11.2016**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.11.2016

Дата регистрации:
07.12.2018

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **28.11.2016**

(43) Дата публикации заявки: **30.05.2018** Бюл. № **16**

(45) Опубликовано: **07.12.2018** Бюл. № **34**

Адрес для переписки:
125315, Москва, ул. Балтийская, 8, ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова"

(72) Автор(ы):
Середенин Сергей Борисович (RU),
Пятин Борис Михайлович (RU),
Авдюнина Нина Ивановна (RU),
Грушевская Любовь Николаевна (RU),
Зайцева Надежда Михайловна (RU),
Алексеев Константин Викторович (RU),
Блынская Евгения Викторовна (RU),
Михеева Анна Сергеевна (RU),
Гаевая Людмила Михайловна (RU),
Сергеева Мария Сергеевна (RU),
Воронина Татьяна Александровна (RU),
Литвинова Светлана Александровна (RU),
Капица Инга Геннадиевна (RU),
Иванова Елена Анатольевна (RU),
Калинина Татьяна Сергеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Российская Федерация, от имени которой выступает Министерство обороны Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2196575 C2, 20.01.2003. RU 2218933 C2, 20.12.2003. RU 2192847 C2, 20.11.2002.**

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ГИДРОХЛОРИДА 1-ГИДРОКСИ-4-ЦИКЛОГЕКСИЛАМИНОАДАМАНТАНА И НАТРИЕВОЙ СОЛИ 4-ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, УЛУЧШАЮЩАЯ УМСТВЕННУЮ И ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ПРИ ДЕСИНХРОНОЗЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к фармакологии и фармации, конкретно к фармацевтической композиции на основе гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты, обладающей способностью увеличивать умственную и физическую работоспособность в условиях десинхроноза, характеризующейся тем, что она содержит действующее вещество гидрохлорид 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантан и натриевую соль 4-гидроксимасляной кислоты и фармацевтически приемлемые целевые добавки, пригодные для использования в твердой лекарственной форме, выбранные из групп вспомогательных веществ: наполнителей, дезинтегрантов, связующих веществ, скользящих веществ и пленочных покрытий, при определенном соотношении указанных компонентов. Композиция выполнена в виде

RU 2674342 C2

RU 2674342 C2

таблеток и содержит оптимальное количество вспомогательных веществ. 2 з.п. ф-лы, 6 ил., 5 табл., 11 пр.

RU 2674342 C2

RU 2674342 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 674 342**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/015 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 31/015 (2018.08); A61K 31/045 (2018.08); A61P 25/26 (2018.08); A61P 25/00 (2018.08)

(21)(22) Application: **2016146645, 28.11.2016**

(24) Effective date for property rights:
28.11.2016

Registration date:
07.12.2018

Priority:
(22) Date of filing: **28.11.2016**

(43) Application published: **30.05.2018** Bull. № **16**

(45) Date of publication: **07.12.2018** Bull. № **34**

Mail address:
125315, Moskva, ul. Baltijskaya, 8, FGBNU "NII farmakologii imeni V.V. Zakusova"

(72) Inventor(s):
Seredenin Sergej Borisovich (RU),
Pyatin Boris Mikhajlovich (RU),
Avdyunina Nina Ivanovna (RU),
Grushevskaya Lyubov Nikolaevna (RU),
Zajtseva Nadezhda Mikhajlovna (RU),
Alekseev Konstantin Viktorovich (RU),
Blynskaya Evgeniya Viktorovna (RU),
Mikheeva Anna Sergeevna (RU),
Gaevaya Lyudmila Mikhajlovna (RU),
Sergeeva Mariya Sergeevna (RU),
Voronina Tatyana Aleksandrovna (RU),
Litvinova Svetlana Aleksandrovna (RU),
Kapitsa Inga Gennadievna (RU),
Ivanova Elena Anatolevna (RU),
Kalinina Tatyana Sergeevna (RU)

(73) Proprietor(s):
Rossijskaya Federatsiya, ot imeni kotoroj vystupaet Ministerstvo oborony Rossijskoj Federatsii (RU)

RU 2674342 C2

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF 1-HYDROXY-4-CYCLOHEXYLAMINOADAMANTANE HYDROCHLORIDE AND SODIUM SALT OF 4-HYDROXYMIC ACID, IMPROVING MENTAL AND PHYSICAL EFFICIENCY WHEN HAVING DESYNCHRONOSIS

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to pharmacology and pharmacy, specifically to a pharmaceutical composition based on 1-hydroxy-4-cyclohexylaminoadamantane hydrochloride and sodium salt of 4-hydroxybutyric acid, that has the ability to increase mental and physical performance under conditions of desynchronosis, characterized by, containing the active ingredient 1-hydroxy-4-cyclohexylaminoadamantane hydrochloride and 4-hydroxybutyric acid sodium salt and pharmaceutically acceptable target additives, suitable for use in solid dosage form, selected from the groups of excipients: fillers, disintegrants, binders, sliding substances and film coatings, with a certain ratio of these components.

EFFECT: composition is made in the form of tablets and contains the optimal amount of auxiliary substances.

3 cl, 6 dwg, 11 ex, 5 tbl

RU 2674342 C2

Область техники

Изобретение относится к медицине, в частности к фармакологии и фармации, конкретно к комплексному лекарственному средству гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламино-адамантан и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты (ГОМК), и может быть использовано в специальных областях медицины (спортивная, военная, морская, авиационно-космическая, профилактическая и т.д.) для повышения работоспособности организма в экстремальных условиях среды, в том числе в условиях десинхронозов, обусловленных нарушениями суточных биоритмов человека и формирующихся, в том числе, в результате быстрого трансмеридианного перемещения.

Уровень техники

Десинхронозы - различные расстройства биоритмов организма, заключающиеся в нарушении направленности и степени сдвига того или иного основного показателя колебательного процесса. Десинхроноз может быть вызван целым рядом внешних причин, как социальных, так и природных. К числу таких причин относят токсические вещества (например, алкоголь); социальные стрессы больших промышленных городов, связанные с напряженной работой, управлением транспортом, обилием информации и т.д.; длительное рассогласование ритма сон-бодрствование, например, при сменной и ночной работе; рассогласование между суточным стереотипом организма и дискретным временем, возникающим при трансмеридианальных перелетах; орбитальные и межпланетные космические полеты; эктремальные природные условия; изменения гелиогеофизических факторов, возникающие при солнечных вспышках и геомагнитных бурях. Временное состояние, характеризующееся различными психологическими и физиологическими изменениями организма человека, которые происходят вследствие быстрого пересечения 2-х и более часовых поясов (перемещение с востока на запад или с запада на восток), и сопровождаемое бессонницей или избыточной дневной сонливостью носит название «Джет лаг» (от англ.: jet - реактивный, lag - задержка) или синдром смены часовых поясов или десинхроноз при трансмеридианном перелете [The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005]. С патофизиологической точки зрения после быстрой смены часовых поясов наступает рассогласованность внутреннего циркадианного ритма всех биохимических показателей организма и солнечных суток в месте пребывания, поскольку биологические часы остаются ориентированными на домашнее время [Чибисов СМ, Катинас ГС, Рагульская МВ. Биоритмы и Космос: мониторинг космобиосферных связей. 2013, М.: Монография, с. 442;]. Физиологически трансмеридианный десинхроноз проявляется в виде дневной усталости, нарушений сна, трудностей с концентрацией (ухудшение внимания и памяти, увеличение времени реакции на неожиданные ситуации, снижение способности принимать решения), раздражительности, легкой депрессии, тревоги, отсутствия аппетита, желудочно-кишечных расстройств, мышечных и головных болей, шума в ушах, уменьшения умственной и физической работоспособностей [Davidson AJ, Castanon-Cervantes O, Leise TL. et al. Visualizing jet lag in the mouse suprachiasmatic nucleus and peripheral circadian timing system // Europ. J. Neurosci. 2009. №29, 1. 171-180 p; Pongratz G, Straub RH. Rheumatism, jet lag and the body clock // Z. Rheumatol. 2011. №70, 4. 305-312 p.; Chepesiuk R. Missing the dark: health effects of light pollution // Environmental Health Perspectives 2009. №117, 1. A20-A27 p.; Kantermann T., Roenneberg T. Is light-at-night a health risk factor or a health risk predictor? // Chronobiology Internat. 2009. №26 (6). 1069-1074 p.; Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders // Internat Clin. Psychopharmacol 2006. №21, Suppl. 1. 11-15 p.]. У животных подвергающихся острому десинхронозу по типу «Джет лаг»

возникают нарушения когнитивной деятельности особенно в гиппокамп-опосредованных задачах (лабиринты, оперантная деятельность), нарушение пространственного мышления, памяти, сна, физической работоспособности, двигательной активности, снижение мотивации, развитие тревоги. Хронический десинхроноз вызывает ускоренный рост злокачественных образований, анатомические аномалии развития головного мозга (атрофия гиппокампа), кардиомиопатии, ускоренное старение и раннюю смертность [Yan L. Structural and functional changes in the Suprachiasmatic nucleus after chronic daily rhithm disturbance // Neuroscience, 2011. 183. P. 99-107; Kiessling S, Eichele G, Oster H. Adrenal glucocorticoids have a key role in circadian resynchronization in a mouse model of jet lag // J Clin Invest. 2010. V. 120 (7). P. 2600-09; Zelinski EL, Hong NS, McDonal RJ. Persistent impairments in hippocampal function following a brief series of photoperiod shifts in rats // Anim Cogn. 2013: DOI 10.1007/s10071-013-0645-8]. Симптомы «jet lag» могут появляться через 2-3 дня после полета. В результате синдрома смены часовых поясов отмечается потеря производительности, что особенно актуально для бизнес-путешественников, спортсменов, военнослужащих (см., WO 2007/095605) [Akerstedt T. Fredlund P., Gillberg M., Jansson B. Work load and work hours in relation to disturbed sleep and fatigue in a large representative sample. // J. Psychosom Res. 2002. №53. 585-588 p.; Barger LK, Cade BE, Ayas NT, Cronin JW, Rosner B, Speizer FE, Czeisler CA. Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. // Harvard Work Hours, Health, and Safety Group. N. Engl. J. Med. 2005. №352. 125-134 p.].

На сегодняшний день фармакологическая коррекция «Джет лаг» синдрома направлена, в основном, на коррекцию нарушений сна (мелатонин и его производные [Zhdanova IK, Friedman L. Melatonin for treatment of sleep and mood disorders // In: Natural Medications for Psychiatric Disorders: Considering the Alternatives. Eds. Mishoulon D, Rosenbaum JF. N-Y.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002. 147-174 p.; US 6638963 B1; US 20050272690 A1, US 7799817 B2; FR 2846963 A1; FR 2857010 A1], небензодиазепиновые и бензодиазепиновые гипнотики [US 19960032689, NZ 19990507692; US 6897310 B2; JP 2012102137 A1). При однократном или кратковременном приеме в качестве медикаментозного лечения для уменьшения симптомов синдрома смены часовых поясов небензодиазеииновых гипнотиков, таких как золпидем, эсзопиклон и залеплон; и бензодиазепиновых - триазолам, побочные эффекты редки, но могут включать тошноту, рвоту, амнезию, лунатизм, спутанность и утреннюю сонливость. Кроме того, хотя названные группы препаратов уменьшают нарушения сна, вызванные синдромом смены часовых поясов, они не уменьшают дневные симптомы синдрома «Джет лаг» (MayoClinic.com. 2008, "Jet Lag Disorder", © 1998-2009 Mayo Foundation for Medical Education and Research, Jul. 11, 2008]. Для коррекции десинхронозов известно применение седативных препаратов, однако их эффективность ставится под сомнение [Igaz P, Tulassay Z. Clinical picture and treatment of jet lag // Orv Hetil. №152, 50. 2011. 2021-24 p.; Samuels CH. Jet lag and travel fatigue: a comprehensive management plan for sport medicine physicians and high-performance support teams // Clin. J. Sport Med. 2012. №22, 3. 268-273 p.]. Известно применение в качестве средств терапии синдрома смены часовых поясов ингибиторов холиэстеразы, например, галантамина (US 005585375 A4; WO 2004034963 A24; NZ 545560), антидепрессантов (NZ 600479 A), ингибиторов NOS (WO 0071107 A2), пептидов (KR 20120085669; WO 2006068326 A1; WO/2013/181472 A1; US 10005691; RU 2005128993 A) феромонов (см. WO 2007/095605 A2), композиций витаминов и минералов (Airborne®; US 2007149509 A1) и гомеопатических средств (No-Jet-Lag®), растительных лекарственных средств (WO 2002 EP 05730; JP 2009084192 A; RU 2493866). Достаточных клинических данных об эффективности подобных добавок нет, кроме того витамины

и гомеопатические средства, требуют определенных условий хранения, применения, легко разрушаются и т.д. Справиться с дневной сонливостью, вызванной «Джет лагом», позволяет увеличение потребления кофеина [Beaumont M, Batejat D, Pierard C. et al. Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel // J. Appl. Physiol. 2004. Vol. 96. P. 50-58]. Однако потребление кофеина зачастую приводит к усилению бессонницы по типу нарушения засыпания, ассоциированной с синдромом смены часовых поясов. Предлагаемый перечень препаратов с психостимулирующей активностью (модафинил и его аналоги (US 4177290; CA 2804385 A1, WO 2004087653 A2), а также амфетамин) имеет серьезные побочные эффекты, а именно риск развития психоневрологических, кожных и аллергических и других побочных эффектов [Modafinil: restricted use. WHO Drug Information 2010, 24 (3): 215; European Medicines Agency Press Release, EMA/459173/, 22 July 2010].

Современное состояние вопроса обуславливает поиск препаратов восстанавливающих циркадные ритмы физической работоспособности, когнитивной деятельности, циклов сон-бодрствование, составляющих основной симптомокомплекс «Джет лаг» синдрома.

Известно применение 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана гидрохлорида для лечения астенических состояний, нарколепсии, предупреждения и купирования психического и физического переутомления (патент РФ 2196575). Наиболее близким к 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана гидрохлориду по химической структуре является препарат бромантан-(адамант-2-ил)(пара-бромфенил)амин, который обладает психостимулирующей и иммуностимулирующей активностью [Патент СССР 1826906 "Иммуностимулирующее средство бромантан" Морозов И.С., Арцимович Н.Г., Фадеева Т.А. и др. Бюллетень изобретений 1993, 25].

1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана гидрохлорид по совокупности свойств обладает существенными преимуществами по многим элементам спектра психостимулирующего действия, превосходящую таковую у сиднокарба (влияние на спонтанную двигательную активность мышей, качество оперантной деятельности крыс, физическую работоспособность, коррекция психодепримирующих эффектов феназепама), а по выраженности максимального психостимулирующего эффекта на спонтанную двигательную активность мышей превосходит бромантан (10 мг/кг) в 10 раз, а сиднокарб (5 мг/кг) - в 20 раз, и также лишен недостатков, часто встречаемых для препаратов, обладающих психостимулирующими и антиастеническими свойствами, таких как: эйфория, развитие патологического пристрастия, необходимость длительного и частого применения и наличие нежелательных побочных эффектов (патент РФ №2196575).

Известно применение натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты (натрий оксибутират, натриевая соль g-оксимасляной кислоты, ГОМК, Natrii oxybutiras), представляющего собой натриевую соль γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и являющегося продуктом метаболизма данного тормозного медиатора, вследствие чего обладающего похожими фармакологическими свойствами. ГОМК обладает ноотропной активностью, в медицинской практике применяется в качестве средства для неингаляционного наркоза (высокие дозы), снотворного средства (средние дозы), и средства, улучшающего метаболизм головного мозга, повышающего устойчивость тканей, в том числе тканей мозга, сердца, также сетчатки глаза, к гипоксии и активирующего обмен веществ. Антигиноксический эффект ГОМК обусловлен активизацией системы митохондриального окисления за счет повышения транспорта электронов в дыхательной цепи и ускорения высвобождения энергии. Препарат оказывает седативное и центральное миорелаксантное действие. ГОМК обладает

многоплановой фармакологической активностью, а именно: подавляет болевой синдром, снижает секреторную активность поджелудочной железы, уменьшает выработку ферментов, снижает внутрипроточное давление, снимает эмоциональный компонент, способствует снятию спазма и улучшению дренажной функции протоков, обладает антигипоксантным и антиоксидантным действием, ограничивает разрушение клеточных мембран, защищает поджелудочную железу от некробиотических процессов. Показана способность ГОМК повышает физическую выносливость, проявляя признаки анаболитического действия, уменьшает выраженность ряда нарушений метаболизма и ультраструктурных изменений в мышцах, характерных для физического утомления [Бобков Ю.Г. Фармакологическая коррекция умственной и физической работоспособности / В кн.: Фармакологическая регуляция процессов утомления / Ред. Бобков Ю.Г. М.: Научный совет по фармакологии и фармации Президиума АМН СССР, НИИ фармации Минздрава СССР, 1982. С. 7-33].

Известно применение ГОМК в комбинации с традиционной терапией для повышения резистентности организма к гипертермии (патент РФ 2096035); для лечения острого панкреатита (патент РФ 2192847), для лечения травматического артрита (патент РФ 2040256) и др. Известно использование ГОМК при невротических и неврозоподобных расстройствах, а также для подавления симптомов абстиненции у больных хроническим алкоголизмом. Однако практическое применение ГОМК ограниченно из-за отсутствия таблетированных форм, что связано с высокой гигроскопичностью субстанции 4-гидроксибутирата натрия (Оксибутират натрия. Нейрофармакологические и клинические исследования. В.В. Закусов (ред.). М.: Медицина, 1968, 132 с.). Кроме того, парентеральное введение 4-гидроксибутирата натрия вызывает нежелательные побочные эффекты: эйфорию, тошноту, рвоту, нарушение дыхания, судорожное подергивание конечностей, языка и мимической мускулатуры, сонливость в дневное время, парадоксальная реакция и транзиторное психомоторное возбуждение у больных алкоголизмом с явлениями энцефалопатии (реже - у больных наркоманией), иногда - развитие пристрастия. Препарат противопоказан при гипокалиемии, миастении, с осторожностью применяется при токсикозах беременных с гипертензивным синдромом. Имеются данные что из-за наличия седативного эффекта ГОМК не надлежит назначать в дневные часы лицам, работа которых требует быстрой физической и психической реакции [http://ru.wikipedia.org/wiki; Крыжановский Г.Н. Возможности применения оксибутирата лития в патологии // Новые данные по фармакологии и клиническому применению солей лития: сборник трудов НИИ фармакологии АМН ССР. Под ред. д-ра мед. наук, проф. Любимова. М. 1984. С. 49-57].

В основу изобретения положена задача создания новой высокоэффективной нетоксичной, не обладающей побочными эффектами фармацевтической композиции, увеличивающей умственную и физическую работоспособность в экстремальных условиях среды и уменьшающей нежелательные эффекты, связанные с нарушением циркадианного ритма при десинхронозах (в частности, при «Джет лаг»).

Предложенная комбинированная фармацевтическая композиция гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламино-адамантана с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты обладает способностью восстанавливать нарушенные десинхронозом ритмы циркадианной двигательной активности, улучшает физическую и умственную работоспособности, корректирует циклы сон-бодрствование, уменьшает агрессивность и судорожные проявления. Фармацевтическая композиция на основе гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламино-адамантана с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты относится к нетоксичным соединениям, не обладает иммунотоксичным,

аллсргизирующим, мутагенным, канцерогенным и тератогенным действиями.

В связи с тем, что средства, обладающие адаптационной активностью, требуют приема и в экстремальных условиях, предпочтительно перорально, необходима разработка удобной и стабильной лекарственной формы для использования в любых условиях.

Ранее ГОМК не входил в состав таблетируемых форм по причине своей нестабильности. Предлагаемые в заявке подходы к решению данной проблемы включают в себя использование защитных пленочных покрытий в виде наносимых оболочек, что позволяет снизить лабильность ГОМК и делает возможным создание твердых лекарственных форм на его основе. Их использование является предпочтительным для комбинированной фармакотерапии, так как значительно повышает комплайенс лечения, может включать в себя подходы к модификации скорости и продолжительности действия лекарственных средств.

Совокупность обозначенных критериев позволили остановиться на таблетках, как на наиболее рациональных формах и представляющих собой комплексный лекарственный препарат, содержащий в качестве действующих веществ циклонтан (1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантан) и оксибутират натрия (натриевую соль 4-гидроксимасляной кислоты).

В связи с неудовлетворительными технологическими характеристиками субстанций гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламино-адамантана и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты, которые обладают нулевой сыпучестью, малыми значениями насыпной плотности и плохой прессуемостью, все перечисленное указывает на необходимость введения вспомогательных веществ для получения фармацевтической композиции, а также включения стадии гранулирования в технологический процесс. Гранулирование проводят с целью улучшения качества как промежуточных, так и готовых продуктов. Гранулирование позволяет корректировать технологические свойства порошков лекарственных средств, например, сыпучесть и другие. Кроме того, гранулирование обеспечивает высокую точность массы таблетки и дозы вещества, равномерность распределения активного компонента, что особенно важно при получении таблеток сложного состава, снижение влияния температуры и влажности окружающей среды на качество таблеток, уменьшение возможности образования пыли.

Возможные варианты получения таблеток, содержащих гидрохлорид 1-гидрокси-4-циклогексиламино-адамантан и натриевую соль 4-гидроксимасляной кислоты методом влажной грануляции:

1. Гранулирование смеси лекарственных средств с использованием раствора связующего.

2. Гранулирование лекарственных средств с наполнителем с использованием раствора связующего.

3. Гранулирование смеси лекарственных средств, наполнителя и связующего с использованием чистого растворителя.

При производстве таблеток и капсул используется широкий ассортимент вспомогательных веществ. В качестве наполнителя в композиции данного изобретения может применяться одно или более соединений, способных обеспечить получение таблетки нужной массы. Желательно применять наполнитель в количестве, близком к нижнему пределу интервала веса наполнителя. Предпочтительными наполнителями являются лактоза (Лудипресс), лактоза моногидрат и лактоза безводная, диоксид кремния.

В качестве связующего вещества в композиции данного изобретения может

применяться одно или несколько соединений, способных облегчать гранулирование гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламино-адамантана и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты или смеси с одним или несколькими веществами из группы наполнителей в более плотные и большего размера и/или более свободнотекучие частицы. Предпочтительными связующими веществами являются марки поливинилпирролидона с различной молекулярной массой (наиболее предпочтительно применение в количестве 2-20%).

В качестве дезинтегранта, способного облегчать диспергирование таблетки при контакте таблетки с водной средой, в композиции данного изобретения может применяться полиплаздон (наиболее предпочтительно применение в количестве 1-10%).

В качестве скользящего вещества в композиции данного изобретения может применяться одно или более соединений, способных устранить проблемы, связанные с формованием таблеток, такие как высвобождение из формовочного аппарата изготовленных из композиции таблеток, устранение налипания на поверхность верхнего или нижнего пресса для формования таблеток. Предпочтительными скользящими веществами являются жирные кислоты или производные жирных кислот, такие как стеарат кальция (наиболее предпочтительно примененный в количестве 0,5-2%), стеарат магния (наиболее предпочтительно примененный в количестве 1-2%).

Для стабилизации комбинированного препарата, и, в частности, натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты в его составе, в качестве пленочного покрытия применили Opadry AMB II на основе ПВА. Пленочная оболочка с гидроизолирующим барьером Opadry AMB II предусматривает следующие преимущества: исключительная защита от влаги, а также от воздействия кислорода воздуха, понижение взаимодействия, отсутствие ПЭГ, отсутствие кишечнорастворимых полимеров; полученные таблетки обладают гладкой оболочкой, что упрощает процесс проглатывания; снижает уровень аллергических реакций, в связи с отсутствием соевого лецитина.

Сущность настоящего изобретения заключается в создании новой высокоэффективной нетоксичной, не обладающей побочными эффектами фармацевтической композиции в твердой лекарственной форме, обладающей способностью улучшать умственную и физическую работоспособность при десинхронозах и отвечающей всем требованиям Государственной Фармакопеи XIII издания.

Раскрытие изобретения

Задача решается тем, что заявленная композиция, выполненная в твердой лекарственной форме содержат, в качестве действующих веществ - гидрохлорид 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантан и натриевая соль 4-гидроксимасляной кислоты в терапевтически эффективном количестве, а в качестве вспомогательных веществ - фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, пригодные для использования в твердых фармацевтических композициях.

В соответствии с настоящим изобретением фармацевтические композиции представлены в твердой форме, содержат следующие компоненты (мас. %):

Гидрохлорид 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантан	1,0-15,0
Натриевая соль 4-гидроксимасляной кислоты	16,0-50,0
ПВП 25000	0,3-2,0
Лактоза	20,0-60,0
Диоксид кремния	1,0-10,0
Полиплаздон	1,0-10,0
Магния/кальция стеарат	0,1-1,0
Пленочное покрытие	3,0-10,0

Фармацевтические композиции на основе гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты в качестве вспомогательных веществ, обеспечивающих достаточную массу таблетки, могут содержать, по меньшей мере, одно вещество, выбранное из группы наполнителей, связующего вещества и скользящих веществ.

Фармацевтическая композиция может быть выполнена в виде твердой дозированной лекарственной формы, преимущественно в виде таблетки, содержащей 10 мг гидрохлорида 1 -гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана и 100 мг натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты (ГОМК), соответственно. Масса полученной таблетки предпочтительно составляет от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг.

Далее изобретение проиллюстрировано примерами, представляющими варианты его осуществления с достижением указанного технического результата:

Пример 1.

В смесителе смешиваем навеску гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана 50,0 г и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты 500,0 г, смесь перемешивают в течение 10 минут при скорости вращения лопастей 110 оборотов в минуту. По истечении этого времени массу увлажняют спиртовым 10% раствором ПВП 25000 ~60,0 г раствора связывающего вещества и перемешивают для равномерного распределения увлажнителя с той же скоростью вращения лопастей (раствор связывающего вещества приливают по частям: ~ по 10,00 г через каждые 2,5 минуты перемешивания); пробивают массу через гранулятор с диаметром отверстий цилиндрической сетки 1 мм.

Гранулят сушат в сушильном шкафу при температуре 45°±5°С до остаточной влажности 2,0-3,0%. Высушенную массу гранул размалывают в грануляторе фирмы Erweka (Германия) с размером пор 1,0-1,5 мм.

Подготовленные компоненты массы для таблетирования: лудипресс (359,0 г), диоксид кремния (30,00 г), отвешивают и загружают в смеситель для смешения.

Массу опудривают полиплаздоном 45,0 г и стеаратом магния, в количестве 10,0 г (1,0 мас. %). Полученный гранулят таблетируют. Полученные таблетки покрывают оболочкой Opadry AMB II (80,0 г сухого), прирост по массе составляет 8%. Таблетки, с содержанием гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана 0,01 г и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты 0,10 г, средней массой 0,216 г, отвечают требованиям Государственной фармакопеи.

Пример 2.

В смесителе смешивают навеску гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана 100,0 г, натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты 1000,0 г и лактозы моногидрата 1648,0 г, смесь перемешивают в течение 10 минут при скорости вращения лопастей 110 оборотов в минуту. По истечении этого времени массу увлажняют спиртовым 10% раствором ПВП 25000 ~60,0 г раствора связывающего вещества и перемешивают для равномерного распределения увлажнителя с той же скоростью вращения лопастей (раствор связывающего вещества приливают по частям: ~ по 20,0 г через каждые 2,5 минуты перемешивания); пробивают через гранулятор лопастной с диаметром отверстий цилиндрической сетки 1 мм.

Гранулят сушат в сушильном шкафу при температуре 45°±5°С до остаточной влажности 2,0-3,0%. Высушенную массу гранул размалывают в грануляторе фирмы Erweka (Германия) с размером пор 1,0-1,5 мм.

Подготовленные компоненты массы для таблетирования: диоксид кремния (90,0 г), отвешивают и загружают в смеситель для смешения.

Массу опудривают полиплаздоном 120,0 г и стеаратом магния, в количестве 30,0 г (1,0 мас. %). Полученный гранулят таблетируют. Таблетки покрывают оболочкой Opadry AMB II (270,0 г сухого), прирост по массе составляет 9%. Полученные таблетки, с содержанием гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана 0,01 г и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты 0,10 г, средняя масса таблетки 0,327 г, отвечают требованиям Государственной фармакопеи.

Пример 3.

В смесителе смешивают навеску гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана 10,0 г и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты 100,0 г, смесь перемешивают в течение 10 минут при скорости вращения лопастей 110 оборотов в минуту. По истечении этого времени массу увлажняют спиртовым 10% раствором ПВП 25000 ~120,0 г раствора связывающего вещества и перемешивают для равномерного распределения увлажнителя с той же скоростью вращения лопастей (раствор связывающего вещества приливают по частям: ~ по 20,0 г через каждые 2,5 минуты перемешивания); пробивают через гранулятор лопастной с диаметром отверстий цилиндрической сетки 1 мм.

Гранулят сушат в сушильном шкафу при температуре 45°±5°С до остаточной влажности 2,0-3,0%. Высушенную массу гранул размалывают в грануляторе фирмы Erweka (Германия) с размером пор 1,0-1,5 мм.

Подготовленные компоненты массы для таблетирования: лудипресс (2652,0 г), диоксид кремния (60,0 г), отвешивают и загружают в смеситель для смешения.

Массу опудривают полиплаздоном 180,0 г и стеаратом магния, в количестве 36,0 г (1,0 мас. %). Полученный гранулят таблетируют. Ядра таблеток покрывают оболочкой Opadry AMB II (30,0 г сухого), прирост по массе составляет 5%. Полученные таблетки, с содержанием гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана 0,01 г и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты 0,10 г, средняя масса таблетки 0,630 г, отвечают требованиям Государственной фармакопеи.

Пример 4.

В смесителе смешивают навеску гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана 50,0 г и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты 500,0 г, лактозы безводной 360,0 г и ПВП 30,0 г; смесь перемешивают в течение 10 минут при скорости вращения лопастей 110 оборотов в минуту. По истечении этого времени массу увлажняю т спиртом и перемешивают для равномерного распределения увлажнителя с той же скоростью вращения лопастей (раствор связывающего вещества приливают по частям: ~ по 10,0 г через каждые 2,5 минуты перемешивания); пробивают массу через гранулятор лопастной с диаметром отверстий цилиндрической сетки 1 мм.

Гранулят сушат в сушильном шкафу при температуре 45°±5°С до остаточной влажности 2,0-3,0%. Высушенную массу гранул размалывают в грануляторе фирмы Erweka (Германия) с размером пор 1,0-1,5 мм.

Подготовленный компонент для таблетирования диоксид кремния 30,0 г, отвешивают и загружают в смеситель для смешения.

Массу опудривают полиплаздоном 50,0 г и стеаратом магния, в количестве 10,0 г (0,97 мас. %). Полученный гранулят таблетируют. Таблетки покрывают оболочкой Opadry AMB II, прирост по массе составляет 7%. Полученные таблетки, с содержанием гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана 0,01 г и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты 0,10 г, отвечают требованиям Государственной фармакопеи.

Фармакологическое действие заявляемой композиции изучено в экспериментах на животных и демонстрируется нижеследующими примерами.

В исследованиях использованы линейные самцы крыс Wistar массой 240-270 г на начало эксперимента и белые аутбредные самцы мышей массой 27-30 г, полученных из питомника «Столбовая» ГУ НЦБМТ (Московская область). Содержание животных соответствует правилам лабораторной практики (GLP) и нормативным документам - «Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 N 51 "Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 "Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)" (Зарегистрировано в Минюсте России 31.10.2014 N 34547) и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Животные содержались в специально оборудованных комнатах в плексиглазовых клетках с верхней крышкой из нержавеющей стали с подстилкой, обеспыленной из деревянной стружки, по 8 крыс или 15 мышей в каждой клетке при постоянном доступе к корму и воде при использовании полного рациона экструдированного брикетированного корма (ГОСТ на корм Р 50258-92) и питьевой воды. Животные находились в контролируемых условиях окружающей среды (20-22°С и 30-70% относительная влажность). В комнатах содержания животных поддерживался суточный режим (Т) 24 часа в условиях нормы (L12:D12) и десинхроноза (Т) 18 (L12:D6).

Фармацевтическую композицию 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты в таблетируемой лекарственной форме вводили внутрь (внутрижелудочно) при помощи специального зонда в объеме 0,2 мл на 100 г массы крысы или 0,1 мл на 10 г массы мыши. Растворы соединений готовили с учетом их растворимости в воде: таблеточную массу растворяли в физиологическом растворе. Все животные получали вещества за 1 час до проведения эксперимента. Животным контрольных групп и групп «Десинхроноз» вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы «Биостат», «STATISTICA», пакета Excel. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от нормальности распределения и связанности выборок использовали однофакторный дисперсионный анализ, критерий Стьюдента, непараметрический анализ для независимых переменных (U-тест Манна-Уитни) и парный критерий Стьюдента для внутригрупповых сравнений.

По полученным данным циклов сон-бодрствование животных опытных групп вычисляли среднее арифметическое значение (М) и стандартную ошибку среднего (SEM). Для сравнения показателей циклов сон-бодрствование полученных при фоновой записи ЭЭГ и записи после проведения процедуры десинхроноза с терапией или без, использовали парный t-критерий Стьюдента.

Пример 5.

Изучение влияния фармацевтической композиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты на локомоторную активность десинхронизированных крыс в тесте «Вращающийся стержень».

Для оценки влияния изучаемой фармкомпозиции на моторный дефицит и нарушение координации движений, вызванных изменением циркадианных ритмов в условиях десинхроноза по типу «Джет лаг», использовалась методика «Вращающийся стержень», (установка «Rota Rod», Ugo Basile, Италия). Барабан установки, представляющий собой стержень диаметром 6 см, вращался с ускорением от 10 до 30 оборотов в минуту. За 15 минут до тестирования животных адаптировали к условиям методики, осуществляя по

3 последовательных посадки на стержень, вращающемся со скоростью 5 оборотов в минуту. При тестировании моторного навыка регистрировали латентное время первого падения и скорость вращения стержня до первого падения (Руководство по проведению доклинических исследованию лекарственных средств. М.: ФГБУ «НЦЭМСП» Минздравсоцразвития России, 2012. Часть 1. Глава 13. С. 224.).

Как следует из результатов, представленных в таблице 1, у десинхронизированных животных наблюдалось нарушение локомоторной активности, что выражалось в уменьшении времени удержания животных на стержне на 27,7% и в уменьшении на 17,4% скорости вращения барабана, при котором наблюдалось падение животных со стержня по сравнению с группой «Контроль». Однократное введение изучаемой фармацевтической композиции в таблетированной лекарственной форме в дозе 10/100 мг/кг повышало выносливость десинхронизированных животных. Так у данной группы крыс средняя скорости вращения барабана была достоверно на 32,6% выше соответствующего показателя группы «Десинхроноз»; а увеличение латентного периода первого падения относительно группы «Десинхроноз» было на уровне тенденции выше на 78,8%.

Изучаемые показатели для группы крыс, однократно получавших фармкомпозицию в таблетируемой лекарственной форме в дозе 10/100 мг/кг не отличались от соответствующих показателей группы животных, однократно получавших ту же фармкомпозицию в дозе 10/100 мг/кг в субстанции (Таблица 1). Увеличение кратности введения фармкомпозиции приводило к небольшому снижению ее эффективности: так, на фоне ее двукратного введения десинхронизированным крысам латентный период первого падения и максимальная скорость вращения барабана были на уровне тенденции на 60,8% и 22,3%, соответственно выше, по сравнению с группой «Десинхроноз» и соответственно на 10% и 18% ниже, чем в группе однократно получавшей фармкомпозицию (Таблица 1).

Таблица 1. Влияние фармацевтической композиции, содержащей комбинацию 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты на поведение десинхронизированных крыс в тесте Rota Rod

Группы животных	Доза (мг/кг), кратность введения	Латентный период первого падения, секунды	Средняя скорость вращения ротарода, число оборотов
Контроль	-	77,70±10,45	18,56±1,61
Десинхроноз	-	56,11±12,53	15,33±1,15
Фармкомпозиция в табл. форме	10/100/однократно	100,33±19,26	20,33±1,91*
	10/100/2 раза	90,25±13,98	18,75±1,62
Фармкомпозиция в субстанции	10/100/однократно	91,89±14,02	19,00±1,30*

* - p≤0,05 достоверность отличий по критерию Манну-Уитни по сравнению с группой «Десинхроноз».

Пример 6.

Изучение влияния профилактического введения фармацевтической композиции, содержащей 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты, на циркадианные ритмы, нарушенные при десинхронозе по типу «Джет лаг», оцениваемые по изменению спонтанной двигательной активности крыс.

Фоновые циркадианные ритмы двигательной активности и их изменения в процессе

десинхронизации регистрировали в установке «Беговые колеса» («Running Wheel», Compden Instrument, США) со свободным вращением колес и оценивали при помощи программного обеспечения «Activity Wheel Monitor Sofware». Установка «Running Wheel» имеет 8 индивидуальных клеток размером 48,3×26,7×20,3 с беговым колесом в каждой клетке диаметром 35,6 см. Параметрами двигательной активности считались пройденная дистанция (1 оборот равен 1,1 м) и скорость вращения колес. Изменения параметров двигательной активности в темное и светлое время суток фиксировалось каждый час в течение суток на протяжении всего протокола десинхронизации животных. Данные представлены в виде актограмм [C. Jud, I. Schmutz, G. Hampp et al. A guideline for analyzing circadian wheel-running behavior in rodents under different lighting conditions // Biol. Proced. 2005; 7(1): 101-116].

Крыс адаптировали к установке «Running Wheel» (беговые колеса) в течение 10 дней до моделирования нарушения циркадианных ритмов в условиях световой нормы LD (12:12). Критерием адаптации животных являлся выход интенсивности их двигательной активности (регистрируемой по актограммам) на плато. Затем, вызывали десинхроноз по типу «Джет лаг» с помощью сдвига световой фазы на 6 часов в сторону ускоренного наступления нового суточного цикла. Сдвиг производили путем включения света на 6 часов раньше, чем в предыдущий день, при этом суточный цикл (Т) укорачивался на 6 часов за счет сокращения темной фазы (D=12-6) и становился равен 18 часам с LD 12: 6.

Перед началом сдвига светлой фазы 4-м крысам однократно интрагастрально вводили фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты, а другим 4-м крысам вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Актограммы крыс в условиях суточной нормы Т24 (LD 12:12) характеризовались естественным появлением двигательной активности в темную фазу цикла с 18:00 до 6: 00 часов. Максимальные пики активности были зарегистрированы на уровне 1500-1600 оборотов колес. Средняя двигательная активность на группу составляла 900-1000 оборотов колес установки (Фиг. 1).

При 1-м сдвиге светлой фазы суток (на 6 часов) у животных, без терапии, отмечалось падение средней двигательной активности до 600 оборотов колес и менее, тогда как на фоне применения фармкомпозиции уровень двигательной активности крыс сохранялся на фоновом уровне (данные до сдвига светлой фазы) (Фиг. 2).

На 2-й день десинхронизации средняя двигательная активность крыс группы, не получавшей терапию, не превышала 200 оборотов (Фиг. 3). На фоне изучаемой фармкомпозиции снижения амплитуды двигательной активности относительно фоновых значений не отмечалось (Фиг. 3).

Двигательная активность животных, получивших комбинированное лекарственное средство - изучаемую фармкомпозицию, регистрировалась в часы характерные для активности животных с ненарушенными циркадианными ритмами и на 3-й день десинхронизации (Фиг. 4). Амплитуда средней двигательной активности крыс оставалась на высоком уровне (700 оборотов) относительно фоновых показателей (900 оборотов) и относительно показателей десинхронизированных крыс, получавших физиологический раствор (200 оборотов).

Таким образом, однократное введение фармацевтической композиции содержащей комбинацию 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты в таблетируемой лекарственной до проведения процедуры десинхроноза предупреждало нарушение циркадианной двигательной активности крыс,

вызванной смещением суточных фаз, возвращая ее в норму и по времени и по интенсивности.

Пример 7.

Изучение влияния фармацевтической композиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты на циркадианные ритмы, нарушенные десинхронозом «Джет лаг», при ее введении после 8-и сдвигов светлой фазы суток.

В условиях суточной нормы LD (12:12) появление двигательной активности связано с наступлением темноты. При этом максимальные пики двигательной активности, регистрируемые по числу оборотов колес в установке, наблюдались в 22:00-23:00 часа и колебались в диапазоне 1600 оборотов в час. С 5:00 до 17:00 у крыс отмечалось полное прекращение двигательной активности крыс в беговых колесах, что соответствует суточным ритмам ночных животных. Амплитуда средней двигательной активности крыс была на уровне 1000 оборотов за 1 час (Фиг. 5).

В процессе десинхронизации по типу «Джет лаг» у крыс происходит рассогласование двигательной активности с фазами суточного цикла. Так, в темное время суточной нормы у животных наблюдается падение интенсивности двигательной активности по числу оборотов колес в среднем до 200. Максимальные пики двигательной активности наблюдались в 5-6 часов утра и составляли 400 оборотов, что было в 4 раза меньше нормы (Фиг. 5).

Введение фармацевтической композиции в таблетируемой лекарственной форме приводило к увеличению интенсивности двигательной активности в светлое время «новых» суток (сбой 9-й) с 18:00 до 3:00, что являлось противофазой суточной нормы. Так, в эти часы максимальное число оборотов колес увеличилось с 400 до 800, при этом среднее число оборотов увеличилось вдвое (400 оборотов) (Фиг. 5).

Таким образом, десинхроноз, вызванный сдвигом светлой фазы цикла за счет сокращения темной фазы на 6 часов, вызывает нарушение ритма циркадианной двигательной активности крыс, регистрируемой в установке беговые колеса по сравнению с нормальным физиологичным ритмом активности, при T24 (LD 12:12). Сбой циркадианных ритмов выражается в значительном сдвиге временных параметров двигательной активности на утренние и дневные часы, а также в уменьшении ее мощности. Однократное введение изучаемой фармацевтической композиции в таблетируемой лекарственной форме корригирует нарушение ритма циркадианной двигательной активности крыс, регистрируемой в установке беговые колеса, что выражается в появлении двигательной активности и увеличении ее интенсивности в часы характерные для животных с нормальным физиологичным ритмом (без десинхронизации, LD 12:12).

Пример 8.

Изучение влияния фармацевтической композиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты на нарушения циклов сон-бодрствование у крыс в условиях десинхроноза.

Изучение нарушений циклов сон-бодрствование, возникающих у животных в условиях десинхроноза по типу «Джет лаг» проводили с помощью анализа электрокортикограмм мозга крыс (запись ЭКоГ) согласно методическим указаниям по изучению снотворной активности фармакологических веществ [Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., издательство Ремедиум, под редакцией Р.У. Хабриева, Москва, 2005, с. 263-276]. Для получения ЭКоГ крыс в конце периода адаптации наркотизировали и

проводили унилатеральное вживление электродов согласно координатам стереотаксического атласа мозга крыс [Bureš J, Petrań M, Zachar J. Electrophysiological methods in biological research, 1960. p. 516] в сенсомоторную область коры (AP: - 1; L: 1,5; H: 1,5); дорзальный отдел гиппокампа - поле CA3 (AP: 3: L: 2; H: 3,0-3,3); зубчатую фасцию гиппокампа (AP: 3; L: 1.5; H: 4). Электрод для заземления вживляли в затылочную часть черепа крысы, а индифферентный электрод - в носовую кость черепа. Регистрацию электрической активности мозга осуществляли через 5-6 дней после операции в условиях свободного поведения крыс в экспериментальной камере с использованием аппаратно-программного комплекса «Нейро-КМ» («Статокин», Москва), включающего 21-канальный усилитель биопотенциалов мозга с коммутационным кабелем и программное обеспечение BRAINSYS для Windows версия 2.0. win (авт. Митрофанов А.А.), предназначенное для регистрации ЭЭГ и комплексного анализа биоэлектрической активности мозга (спектральный анализ ЭЭГ с графическим представлением и топографическим картированием результатов обработки).

Эксперимент включал в себя следующие этапы: регистрация фоновой ЭЭГ активности на протяжении 5 часов; регистрация ЭЭГ после проведения процедуры десинхроноза на протяжении 5 часов или регистрация ЭЭГ после проведения десинхроноза и однократного введения фармацевтической композиции Циклонтан + ГОМК (10/100 мг/кг) на протяжении 5 часов.

Анализ изменений структуры циклов сон-бодрствование крыс на разных стадиях эксперимента проводился визуально с использованием метчиков предустановленных в программе «BRAINSYS». Выделенные метки с указанием начала и окончания эпизодов бодрствования, медленного сна и быстрого сна (парадоксального) подвергались автоматической обработке. Анализ полученных данных проводился по следующим параметрам: латентное время возникновения парадоксальной фазы сна (в минутах) - длина отрезка от начала регистрации до появления первого эпизода парадоксального сна; процентное содержание парадоксальной фазы сна. Подсчитывается абсолютное время парадоксальной фазы сна в минутах и выражается в процентах относительно общего времени сна, принятого за 100%; процентное содержание медленноволновой фазы сна. Подсчитывается абсолютное время медленноволновой фазы сна в минутах и выражается в процентах относительно общего времени сна, принятого за 100%; процентное содержание эпизодов бодрствования. Подсчитывается абсолютное время периодов бодрствования в минутах и выражается в процентах относительно общего времени сна, принятого за 100%.

Результаты проведенных исследований показали, что в фоновой записи общая длительность бодрствования у крыс линии Вистар составляла 31,8±5,75% (Таблица 2). Длительные периоды активного бодрствования возникали чаще всего после стадии глубокого медленного сна, короткие периоды - после парадоксального сна. Фаза медленного сна была в 1,9 раза больше, чем общее время бодрствования за время записи и составляла 60,4±2,97%. Продолжительность стадии парадоксального сна равнялась 7% от общего времени записи ЭЭГ, а латентное время его наступления - 63 мин (Таблица 2).

Таблица 2. Влияние фармкомпозиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана (10 мг/кг) с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг) в таблетируемой лекарственной форме на циклы сон-бодрствование у крыс с десинхронозом (Mean±SEM)

Группа	Длительность эпизодов сна и бодрствования в процентах от длины записи ЭЭГ, %			Латентное время быстрого сна, мин	Число крыс, у которых длительность быстрого сна была больше 50% в фоне
	медленного	быстрого	бодрствования		
Фоновая запись (до десинхроноза), n=13	60,4±2,97	6,9±1,3	31,8±5,75	63,0±11,05	11/13
После десинхроноза, n=10	48,5±4,09*	2,3±0,16*	49,2±4,19*	97,9±+9,79*	3/10
После десинхроноза с терапией, n=9	50,8±5,10	4,0±0,68#	45,1±5,58	129,8±17,34*	5/8

* - p<0,05, достоверность отличий по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми показателями циклов сон-бодрствование; # - p<0,05, достоверность отличий по критерию Манна-Уитни по сравнению с показателями циклов сон-бодрствование после десинхроноза без терапии.

В условиях десинхроноза отмечалось существенное изменение организации цикла сон-бодрствование, проявляющееся в уменьшении представленности медленноволнового сна, в резком снижении длительности парадоксальной фазы сна и в увеличении латентного времени наступления первого эпизода быстрого сна, и также, в увеличении общей продолжительности бодрствования по сравнению с соответствующими показателями до проведения процедуры десинхроноза. Длительность медленноволнового сна в условиях десинхроноза была в 1,25 раз (p<0,05) меньше, чем до проведения процедуры десинхроноза. Длительность парадоксального сна в условиях десинхроноза уменьшилась в 3 раза (p<0,05), а время наступления первого эпизода быстрого сна с момента начала регистрации увеличилось на 35 минут (p<0,05) по сравнению с фоновыми показателями (Таблица 2). При этом длительность бодрствования увеличилась в 1,6 раза (p<0,05) по сравнению с данными, регистрируемыми до проведения процедуры десинхроноза.

На фоне введения изучаемой фармкомпозиции крысам, подвергшимся процедуре десинхроноза, отмечалось некоторое уменьшение, не достигавшее достоверных значений, длительности медленноволнового и парадоксального сна, и соответственно увеличение длительности бодрствования в 1,4 раза по сравнению с фоновыми показателями. Кроме того, на фоне введения композиции отмечалось достоверное увеличение в 2 раза латентного времени наступления быстрого сна относительно фона (Таблица 2).

Одним из наиболее показательных параметров оценки нарушения и восстановления сна является длительность парадоксальной фазы сна. На фоне комбинированного лекарственного средства - фармацевтической композиции, содержащей 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана (10 мг/кг) с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты

(100 мг/кг), длительность парадоксального сна была в 1,7 раза достоверно больше, чем в группе «Десинхроноз», а число животных, у которых длительность быстрого сна была больше 50% от среднегруппового показателя в фоне (т.е. больше 3,5% от общей длительности записи) составило 62,5% в сравнении с 30% в группе животных с десинхронозом без лечения (Таблица 2).

Для нивелирования индивидуальных особенностей биоэлектрической активности мозга крыс и характеФигтики степени изменения показателей циклов сон-бодрствование под действием десинхроноза без коррекции и на фоне применения изучаемой фармкомпозиции произведено попарное сравнение прироста длительностей медленного, пародоксального сна и бодрствования у одних и тех же животных.

Установлено, что десинхроноз оказывал существенное влияние на циклы сон бодрствование, вызывая глубокие отклонения от фоновых показателей: почти на 30% уменьшилась продолжительность медленного сна, на 66% - продолжительность быстрого сна, а прирост продолжительности бодрствования составил 150% (Таблица 3).

На фоне терапевтической коррекции состояния десинхроноза комбинированным лекарственным средством, содержащим 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантан (10 мг/кг) с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг) продолжительность медленного и быстрого сна уменьшилась по сравнению с фоном, но все же была на 23% и 64% больше, соответственно, чем в условиях десинхроноза без лечения (Таблица 3).

Таким образом, в условиях десинхроноза у животных выявляется существенное изменение организации цикла сон-бодрствование: уменьшение продолжительности медленного сна, резкое снижение представленности парадоксального сна и увеличение общей продолжительности бодрствования по сравнению с соответствующими показателями животных без десинхроноза. Кроме того, в условиях десинхроноза отмечается увеличение (на 35 минут) латентного времени наступления первого эпизода быстрого сна.

Таблица 3. Влияние фармкомпозиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана (10 мг/кг) с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг) в таблетируемой лекарственной форме на прирост показателей циклов сон-бодрствование у крыс линии Вистар с десинхронозом (парное сравнение, Mean±SEM)

Прирост показателей, в %	Продолжительность сна, % от длины записи		Продолжительность бодрствования, % от длины записи
	Медленного сна	Быстрого сна	
Параметры на фоне десинхроноза (Д) – соответствующие фоновые показатели(Ф) / Ф*100	-29,1±8,99	-66,4±10,98	150,2±55,32
Параметры на фоне терапии при десинхронозе – (Ф) / Ф*100	-13,1±11,21	-48,2±18,05	97,6±56,2
Параметры на фоне терапии при десинхронозе – соответствующие показатели при Д / Д*100	22,6±3,49	64,4±35,15	-24,0±6,31

Изучаемая фармкомпозиция, уменьшает выраженность нарушений циклов сон-бодрствование, повышая сниженный десинхронозом процент парадоксального сна и увеличивая скорость наступления быстрого сна относительно фоновых показателей (десинхроноз без терапии).

Пример 9.

Изучение влияния фармацевтической композиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана (10 мг/кг) с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг) в таблетируемой лекарственной форме на оперантное поведение крыс в камере Скиннера в условиях десинхроноза

Оперантные рефлексы вырабатывали одновременно у крыс камере Скиннера (Lafayette Insruments Co, США) при индивидуальном размещении в условиях автоматизации эксперимента при использовании персонального компьютера по специально разработанной программе ABET 89501 (США). Обучение оперантному рефлексу (FR10) проводили в условиях суточной нормы T24 (LD12:12). Рефлексы у животных вырабатывали после 24-48-часовой водной депривации, в качестве безусловного раздражителя использовали питьевое подкрепление: 1 капля воды объемом 0,125 мл при осуществлении адекватной реакции. Крыс в течение 10-14 дней обучали рефлексу фиксированного отношения FR10 при подкреплении обоих рычагов. По достижении крысами частоты оперантных реакций не менее 20 нажатий в минуту переходили к процедуре десинхроноза по типу «Джет лаг» с T18 (LD 12:6). Контролем

служили животные, содержащиеся в условиях суточной нормы T24 (LD12:12). На фоне развившегося десинхроноза проводили переобучение крыс - оперантная дифференцировка на место (выбор только правого или левого рычага). При оценке дифференцировочного оперантного рефлекса регистрировали число выполненных адекватных оперантных рефлексов, которое определяли по количеству полученных единиц подкрепления, и частоту оперантных реакций/мин в течение 15 мин теста, которые выполняли в течение 3-х дней подряд (An Operant Analysis of Fronto-Striatal Function in the Rat. Methods of behavior analysis in neuroscience. 2001, Edited by Buccafusco JJ. CRC Press).

Фармацевтическую композицию вводили трехкратно во время переобучения за 1 час до сессии на фоне развившегося десинхроноза.

Контрольные животные без десинхзроноза после 10 сеансов обучения оперантному рефлексу: «FR10», осуществляли в среднем 26,0±6,0 нажатий/мин, получая 55,0±5,0 подкрепления за сеанс. При переобучении новой задаче (необходимость выбирать только один рычаг) в течение 1-го сеанса у животных этой группы наблюдали как снижение частоты оперантных реакций, так и уменьшение количества получаемого подкрепления. Однако при переобучении крыс оперантной дифференцировке на место в условиях суточной нормы в течение последующих сеансов обучения наблюдали последовательное увеличение частоты оперантных реакций (до 11,0±1,5/мин), сопровождающееся увеличением числа подкреплений (до 21,1±3,4), что свидетельствует об угашении первоначального навыка, утратившего адекватное значение, и успешности процесса приобретения нового (Табл. 4, Фиг. 6).

В отличие от этого, в группе крыс, подвергнутых процедуре десинхроноза, в течение 3-го дня тренировки наблюдалось снижение в 4 раза частоты оперантных реакций (по сравнению с 1-м сеансом переобучения), что приводило к уменьшению получаемого подкрепления и замедляло обучение в обозначенный период тренировок (Фиг. 6).

Таким образом, установлено, что десинхроноз по типу «Джет лаг» нарушает обучение крыс новому оперантному навыку в камере Скиннера с двумя рычагами, что характеризуется выраженным снижением (в 4 раза) частоты совершаемых оперантных реакций, уменьшением получаемых подкреплений и замедлением обучения.

Таблица 4. Влияние фармкомпозиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана (10 мг/кг) с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг) на оперантное поведение десинхронизированных крыс

Экспериментальные группы, n	Частота оперантных реакций в мин	Число подкреплений
Контроль (без десинхроноза), n=7	11,0 ± 1,5	21,1 ± 3,4
Десинхроноз без терапии, n=8	2,0 ± 0,8*	13,1 ± 1,5*
Десинхроноз + фармкомпозиция, n=7	6,9 ± 1,3#	16,6 ± 3,5#
Примечание: * отличие от контроля, # - отличие от группы «Десинхроноз».		

Введение фармкомпозиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана (10 мг/кг) с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг) в таблетируемой лекарственной форме корректирует нарушенное десинхронозом обучение крыс новому оперантному навыку в камере Скиннера, ослабляя негативное влияние десинхроноза на частоту оперантных реакций и количество подкреплений.

Пример 10.

Изучение влияния фармацевтической композиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана (10 мг/кг) с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг) на двигательную активность мышей.

Оценку прямого стимулирующего действия изучаемой фармацевтической композиции проводили на самцах аутбредных мышей массой 27-30 г. в актометре Opto-Varimex (США) по показателю «групповая горизонтальная двигательная активность». Регистрация данного показателя проводилась каждый час в течение 5 часов после введения веществ. Группа животных включала 6 особей. Каждое тестирование длилось 10 минут.

Введение изучаемой фармкомпозиции (интрагастрально) в таблетируемой лекарственной форме вызывало увеличение двигательной активности мышей. Так, через 2 часа после введения фармкомпозиции горизонтальная двигательная активность мышей достоверно превышала показатель контрольной группы на 44,2%, а через 3 часа - на 58,0% соответственно (Табл. 5).

Через 4 часа после введения внутрь разницы между соответствующими показателями контрольной группы и группы, получавшей фармкомпозицию, составляла 30,1%, но не достигало уровня значимости. Однако через 5 часов у мышей, получавших фармкомпозицию, была зарегистрирована тенденция к повышению двигательной активности по сравнению с контрольной группой в 2,5 раза (Табл. 5).

Таблица 5. Влияние фармацевтической композиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана (10 мг/кг) с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг) на двигательную активность мышей в актометре Opto-Varimex (среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения).

Группа	Двигательная активность (у.е.) через:					
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	24 ч
Контроль, физ. р-р	1610,2±71,0	871,3±119,6	704,2±71,9	509,6±91,1	290,6±42,7	981,4±64,5
Фармацевтическая композиция	1496,0±65,0	1256,5±89,3*	1112,7±163,9*	730,2±97,6	720,1±96,1*	1072,7±35,3
* - достоверность отличий от контрольных значений, при p≤0,05 (критерий Стьюдента).						

Пример 11.

Оценка острой токсичности фармацевтической композиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана (10 мг/кг) с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг) на мышах.

Исследование влияния фармкомпозиции, содержащей в качестве действующих веществ 1-гадрокси-4-циклогексиламиноадамантан (10 мг/кг) и натриевую соль 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг) (однократно, интрагастрально) в таблетируемой лекарственной форме на общее состояние, поведение, простые рефлексы и гибель белых беспородных мышей самцов массой 24-27 г проводилось через 1 час, 24 часа, 7 суток и 14 суток после ее введения. Проведенные наблюдения не выявили существенных изменений шерстяного покрова и состояния слизистых оболочек. Кроме того не наблюдалось птоза верхнего века, бокового положения, нарушения ритма и глубины дыхательных движений, спонтанной агрессивности, изменения слуховой реакции, тремора, судорог, изменений порогов болевой реакции, каталепсии, седации, активации, стереотипии, груминга, нарушения моторных функций в тестах «Вращающийся стержень» и «Подтягивание на перекладине», повышенной уринации, дефекации,

саливации, пилоэрекции, вокализации, пугливости и гибели животных за все время наблюдения.

При 10-ти кратном увеличение терапевтических доз фармацевтической композиции изменений в параметрах (общее физиологическое и неврологическое состояние, поведение, простые рефлексы (роговичный, ушной, болевой), гибель животных), регистрируемых через 1 час, 24 часа, 7 суток и 14 суток после введения комбинированного лекарственного средства, не наблюдалось.

Таким образом, выполненные исследования показали, что фармацевтическая композиция 1-гадрокси-4-циклогексиламиноадамантана (10 мг/кг) с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг) в твердой лекарственной форме у десинхронизированных (по типу «Джет лаг») крыс предупреждает и устраняет нарушения ритма циркадианной двигательной активности, регистрируемой в установке «Беговые колеса», возвращая ее в норму, как по времени, так и по интенсивности; улучшает, нарушенную десинхронозом, физическую работоспособность крыс; корректирует нарушенное десинхронозом обучение крыс новому оперантному рефлексу в камере Скиннера; уменьшает выраженность нарушений циклов сон-бодрствование, повышая резко сниженный десинхронозом процент парадоксального сна; не вызывает нарушения общего состояния, поведения, изменения простых рефлексов и гибели животных в течение 14-ти суток наблюдения как при введении в терапевтической дозе, так и при ее 10-и кратном превышении.

На основании полученных результатов можно постулировать что новая фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активных компонентов 1-гадрокси-4-циклогексиламиноадамантан (10 мг/кг) и натриевую соль 4-гидроксимасляной кислоты (100 мг/кг), в твердой лекарственной форме увеличивает умственную и физическую работоспособность в экстремальных условиях среды, уменьшает нежелательные эффекты, связанные с нарушением циркадианного ритма при десинхронозах (в частности, при «Джет лаг»), является высокоэффективной нетоксичной и не обладает побочными эффектами.

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего вещества гидрохлорид 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантан и натриевую соль 4-гидроксимасляной кислоты, наполнитель, дезинтегрант, связующее вещество, скользящее вещество и пленочную оболочку, выполненная в виде твердой лекарственной формы, обладающая способностью увеличивать физическую и умственную работоспособность при десинхронозе.

2. Фармацевтическая композиция, охарактеризованная по п. 1, отличающаяся тем, что она содержит гидрохлорид 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантан и натриевую соль 4-гидроксимасляной кислоты и вспомогательные вещества при следующем соотношении ингредиентов, в мас. %:

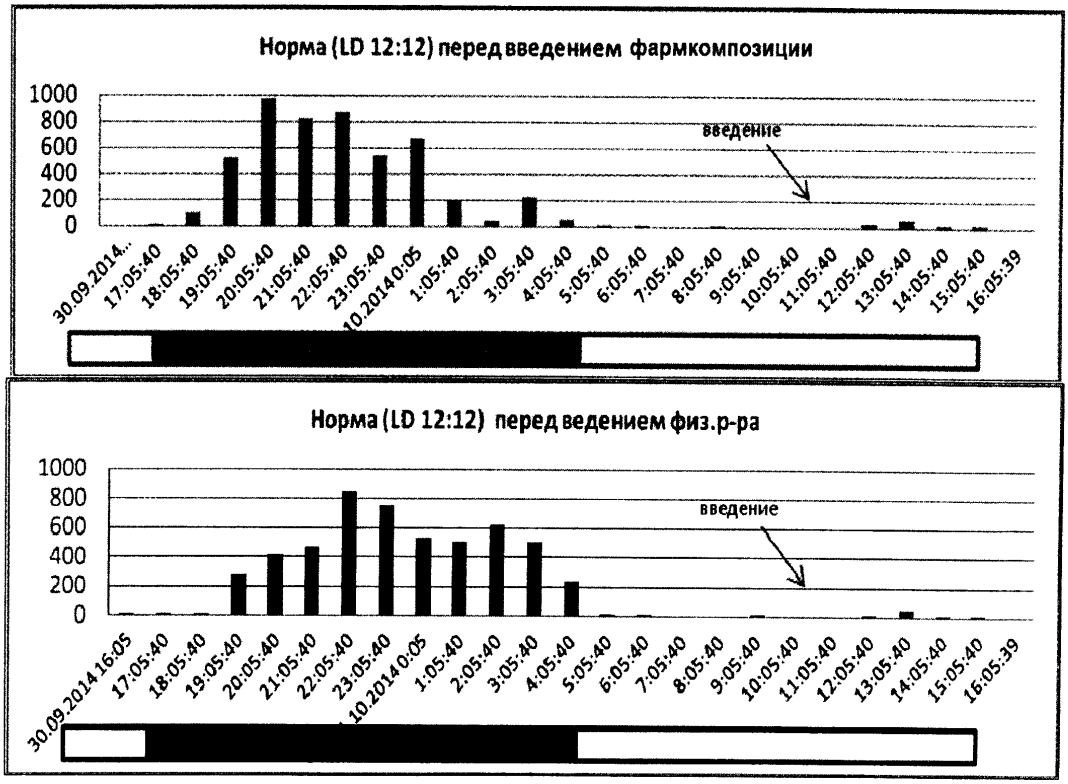
Гидрохлорид 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантан	1,0-15,0
Натриевая соль 4-гидроксимасляной кислоты	16,0-50,0
ПВП 25000	0,3-2,0
Лудипресс	20,0-60,0
Диоксид кремния	1,0-10,0
Полиплаздон	1,0-10,0
Магния стеарат	0,1-1,0
Opadry AMB II	3,0-10,0

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что она выполнена

преимущественно в виде таблетки.

1

«Фармацевтическая композиция гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты, улучшающая умственную и физическую работоспособность при десинхронозе»



Актограмма крыс до десинхронизации в условиях нормы Т 24 (LD 12:12).

Примечание:

на фигуре 1 представлена средняя двигательная активность 4-х крыс за 1 час;

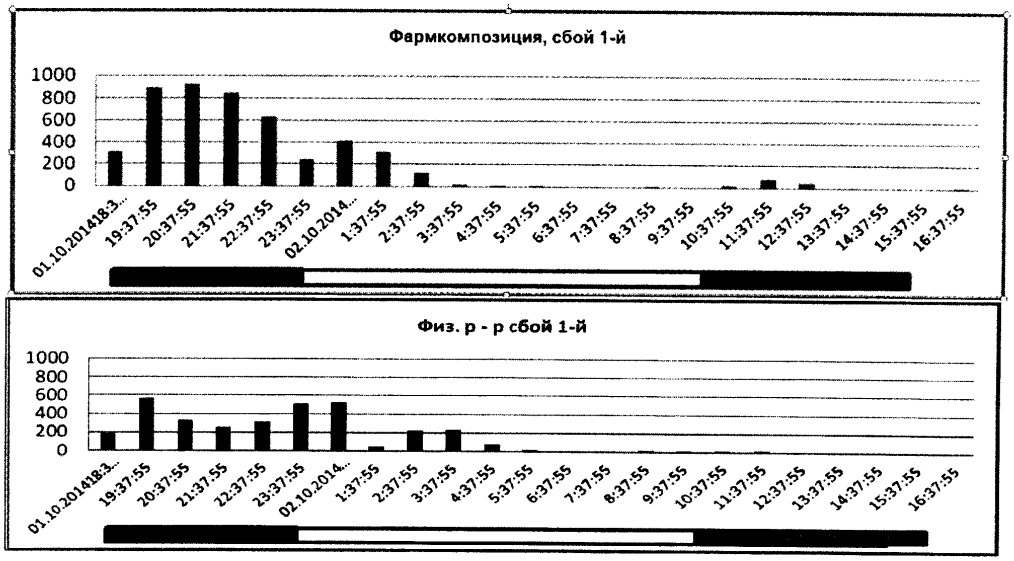
где, Т 24 – продолжительность суток; LD 12:12 – продолжительность светлой и темной фазы суток;

L - ▭ - светлое время суток; D - ▬ -темное время суток.

Фиг. 1.

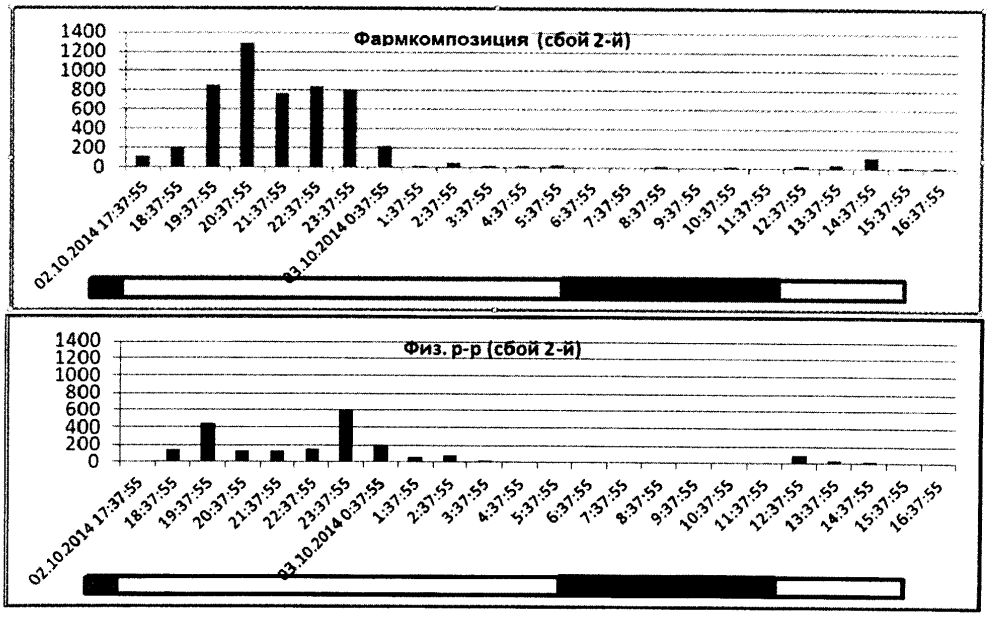
1

2



Влияние фармацевтической композиции 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана с натриевой солью 4-гидроксимасляной кислоты (10/100 мг/кг) на двигательную активность крыс в первый день сдвига суточного режима T18 (LD 12:6). Обозначения как на Фиг. 1.

Фиг. 2.

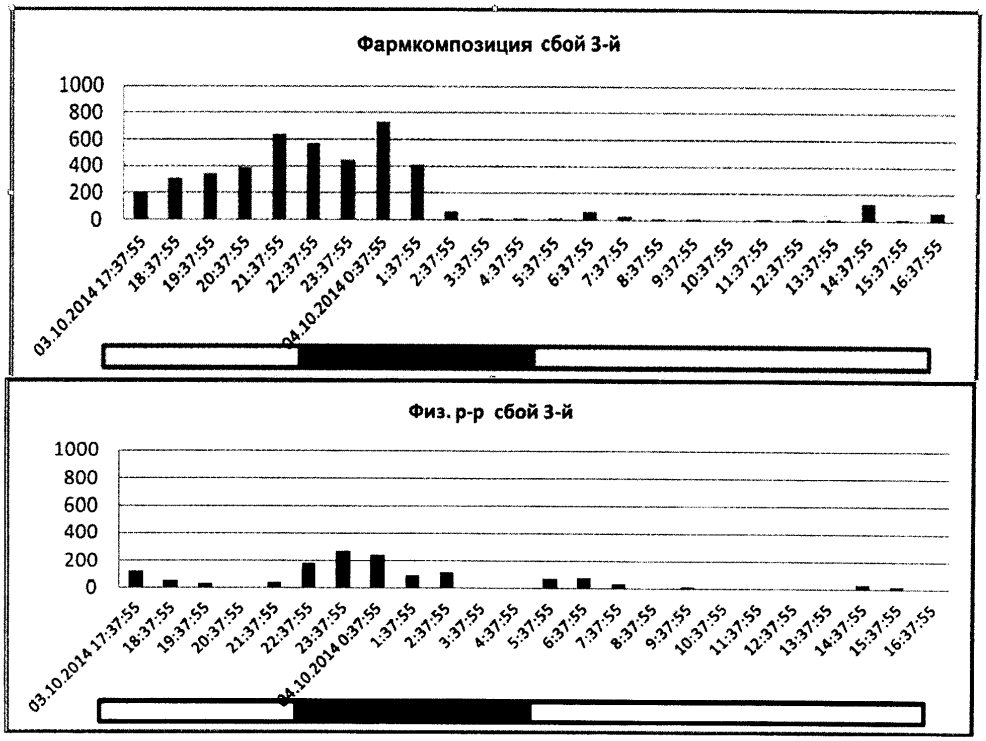


Влияние однократного введения фармацевтической композиции на двигательную активность крыс во 2-й день сдвига суточного режима T18 (LD 12:6). Обозначения как на Фиг. 1.

Фиг. 3.

2

3

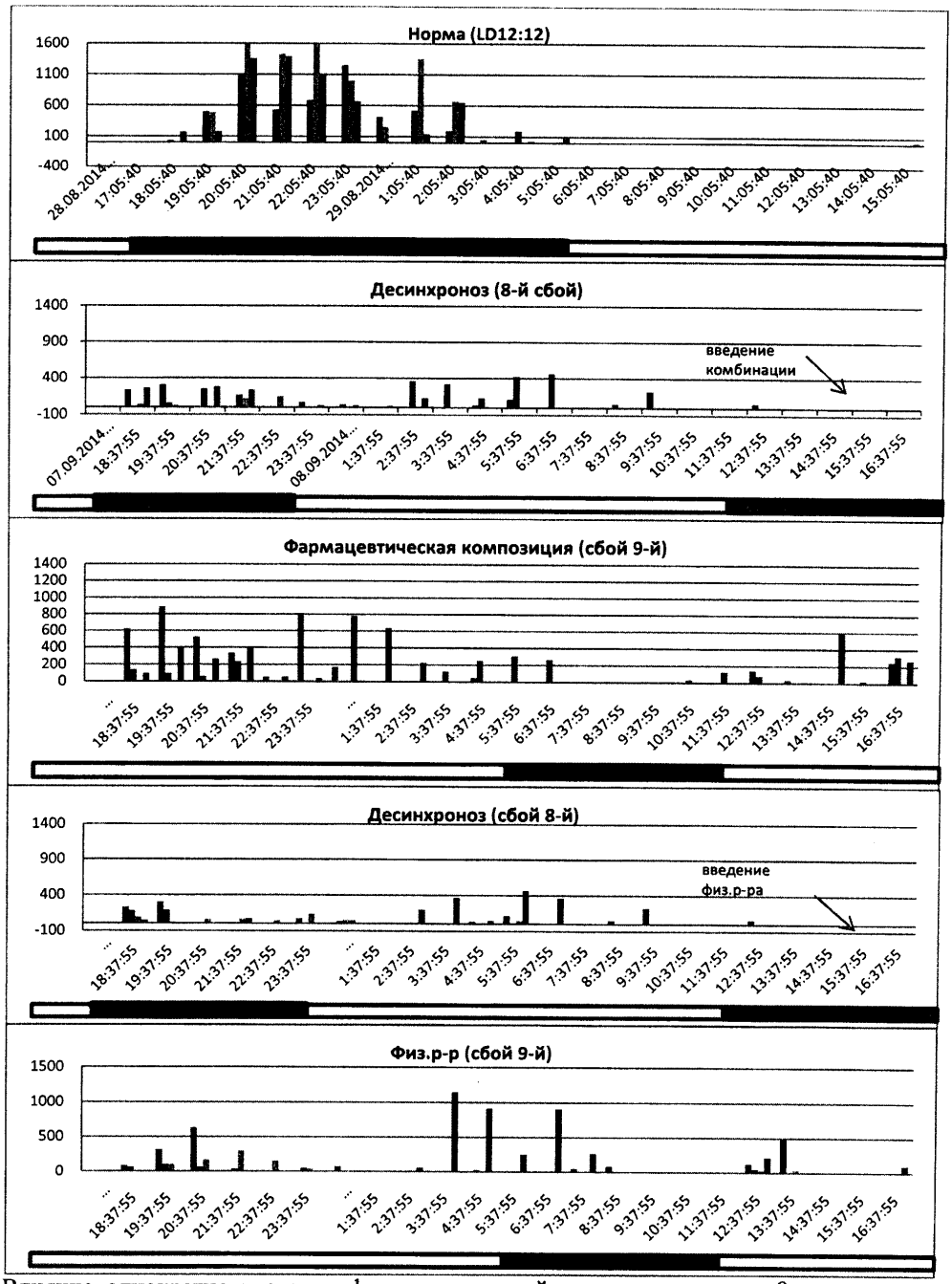


Влияние однократного введения фармацевтической композиции на изменение двигательной активности в 3-й день сдвига суточного режима T18 (LD 12:6). Обозначения как на Фиг. 1.

Фиг. 4.

3

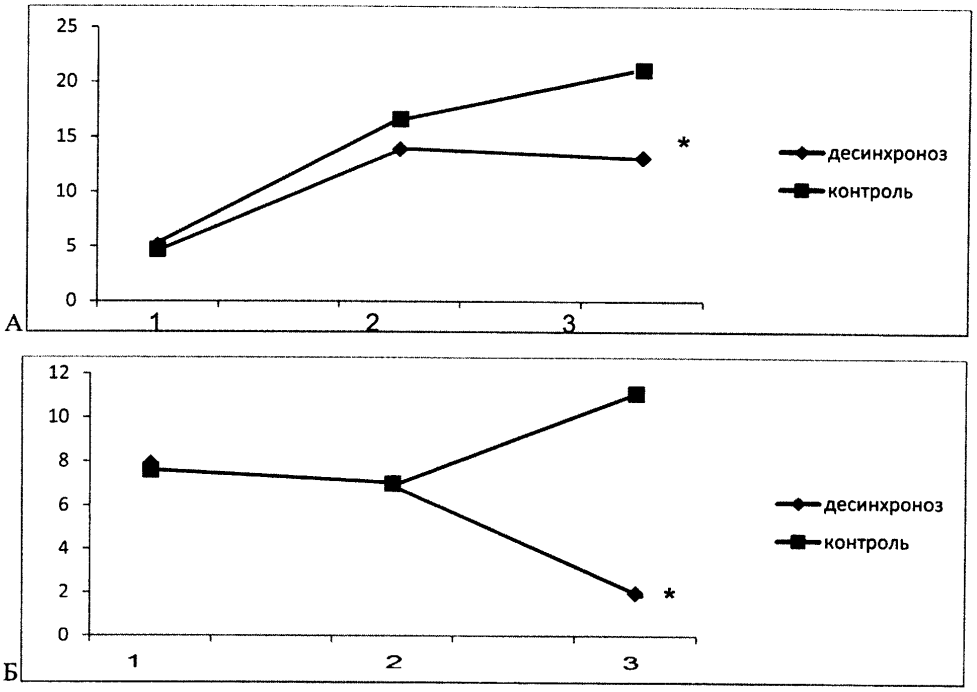
4



Влияние однократно введения фармацевтической композиции после 8-и сдвигов светлой фазы суток T18 (LD 12:6) на суточную двигательную активность десинхронизированных крыс. Обозначения как на Фиг. 1.

Фиг. 5.

5



Влияние десинхроноза по типу «Джет лаг» на параметры оперантного поведения у крыс самцов Вистар в камере Скиннера.

А - число подкреплений (по оси Y); Б – частота оперантных реакций (по оси Y – число нажатий/мин; по оси X – сеансы обучения; * - отличие от группы «Контроль».

Фиг. 6 (А, Б).