

WO 2013/043085 A1

**(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)**

**(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности**
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
28 марта 2013 (28.03.2013)

WIPO | РСТ



(10) Номер международной публикации
WO 2013/043085 A1

(51) Международная патентная классификация:
A61K 31/4015 (2006.01) *A61P 39/06* (2006.01)
C07D 201/00 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
C07D 201/16 (2006.01) *A61P 7/10* (2006.01)
C07D 201/18 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2012/000773

(22) Дата международной подачи:
20 сентября 2012 (20.09.2012)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2011138840 22 сентября 2011 (22.09.2011) RU

(72) Изобретатели; и

(71) Заявители : АХАПКИНА, Валентина Ивановна (АКНАПКИНА, Valentina Ivanovna) [RU/RU]; ул 5-ая Парковая, 33, кв. 24, Москва, 105264, Moscow (RU). АХАПКИН, Роман Витальевич (АКНАПКИН, Roman Vitalyevich) [RU/RU]; Большой Афанасьевский переулок, 6, кв. 56, Москва, 119019, Moscow (RU).

(74) Агент: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ
ФИРМА "ЮС" (PATENT & LAW FIRM "YUS",
LIMITED LIABILITY COMPANY); Проспект Мира,
д. 6, Москва, 129090, Moscow (RU).

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- с изменённой формулой изобретения (статья 19(1))

(54) Title: PHARMACEUTICAL SUBSTANCE (VARIANTS) AND COMPOSITIONS BASED THEREON WHICH EXHIBIT MODULATORY ACTIVITY WITH A COMMENSURATE EFFECT

(54) Название изобретения : ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СУБСТАНЦИЯ (ВАРИАНТЫ) И ПОЛУЧЕННЫЕ НА ЕЕ ОСНОВЕ КОМПОЗИЦИИ, ОБЛАДАЮЩИЕ МОДУЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ С СОРАЗМЕРНЫМ ВЛИЯНИЕМ

(57) Abstract: The invention relates to various fields of medicine, pharmaceuticals and pharmacology and the chemical pharmaceutical, pharmaceutical and parapharmaceutical industry, and specifically concerns a novel class of agents which exhibit modulatory activity with a commensurate effect. The essence of the invention is that the proposed (RS)-2-(2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl)acetamide product does not contain biologically inert substances which exert a negative effect on its newly discovered or significantly improved known properties and characteristics, giving rise to hitherto unknown fundamental and highly important ideas about the compound, expanding the scope of use thereof with an increase in the effectiveness and safety of use and an increase in the therapeutic index, and making it possible to produce the product and related products with the newly found properties and characteristics.

(57) Реферат: Изобретение относится к различным областям медицины, фармации и фармакологии, химико-фармацевтической, фармацевтической и парафармацевтической промышленности, конкретно касается нового класса средств, обладающих модуляторной активностью с соразмерным влиянием. Изобретение заключается в том, что предлагаемый продукт (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид не содержит в своем составе биологически инертных веществ, оказывающих негативное влияние на его впервые выявленные и существенно улучшенные известные свойства и характеристики, открывая при этом ранее не известные основополагающие и наиважнейшие представления о составе, расширяя области его применения с повышением эффективности и безопасности применения, увеличением терапевтической широты, обеспечивает получение продукта и его продукции с выявленными свойствами и характеристиками.

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СУБСТАНЦИЯ (ВАРИАНТЫ) И ПОЛУЧЕННЫЕ НА ЕЕ ОСНОВЕ
КОМПОЗИЦИИ, ОБЛАДАЮЩИЕ МОДУЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
С СОРАЗМЕРНЫМ ВЛИЯНИЕМ**

5

Уровень техники

10 Впервые определение **модуляции** (от лат. *modulatio* – мерность, размерность) как **сопразмерного** (лат. - *commensuratur*, англ. - *commensurate*) влияния введено В.И. Ахапкиной в 2006 году. Концептуализация модуляции устранила искажение её понимания, существующего долгие годы именно в биологии и медицине. В докладе 15 на XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (В.И. Ахапкина, Р.В. Ахапкин, Москва, Россия, 06 апреля 2006 года) было предложено и фундаментально обосновано введение двух новых классов лекарственных средств: модуляторы (сопразмерное влияние) и дивергенты (от лат. *divergerens* – расхождение) с собственной систематизацией и 20 собственными облигатными критериями (признаками) выявления и оценки базовой фармакологической активности и сопутствующих компонентов действия, включая эксфолиативные (от лат. *exfoliatio* - расслоение).

25 **Модуляторная активность** – сопразмерное влияние на процессы и стимуляции, и подавления, их сопразмерно консолидированное сопряжение и сопразмерную реверсивность. Стимулирующее и подавляющее действие сопразмерного влияния способно проявляться дифференцированно по преимуществу в зависимости от типа состояния организма в норме и от типа расстройства нормы. Сопразмерное влияние, 30 включая триггерную трансмиссию и реверсивность, является основным

отличительным признаком модуляторов от остальных базовых классов препаратов (стимуляторы, подавляющие средства, дивергенты).

Дивергентная активность – перемена базовой активности с выраженным расхождением стимуляции и подавления в зависимости от 5 дозы. Признаки дивергентности, в отличие от дивергенции в математике и определения Ч. Дарвина, расходятся не только из одной точки или из одного вида.

Фундаментально модуляция (сопазмерное влияние) и дивергентность являются ведущими в структурной и функциональной 10 организации любого живого организма. Они взаимосвязаны и взаимозависимы, имеют собственные облигатные критерии (признаки) выявления и оценки их биологической активности, поэтому имеют все основания быть представленными в классификации лекарственных средств самостоятельно. В отличие от лекарственных средств, деление 15 веществ, синтезируемых в организме, на модуляторы и дивергенты достаточно условно. Одни и те же вещества, синтезируемые в организме, могут в одних случаях играть роль модуляторов (например, за счёт конформации, сопряжённо ассиметричной стереоспецифиности потенциала действия, обеспечивающих реверсивность процессов и т.д.), а 20 в других – дивергентов с явным эффектом смены парадигмы за счёт концентрации, что особенно выражено при смене ритма бодрствование - сон и наоборот.

Сегодня уже нет никаких оснований отрицать биоритмичность нейрогуморальных систем, что нейротрансмиттеры (включая ГАМК) 25 проявляют как возбуждающее, так и тормозное влияние в зависимости от места, времени, условий, возраста. Известен полиморфизм синапсов (предопределяющий сигнальную дифференциацию) и нейронов.

Выявлены и описаны шапероны, ко-факторы и транскрипционные факторы. Доказано, что они в одних случаях обеспечивают снижение, а в других повышение влияния и константы связывания.

Вопреки научным открытиям и достижениям, существующая 5 классификация лекарственных средств не претерпела изменений по существу и по-прежнему базируется на диархии (либо только стимуляция, либо только подавление), уходящего корнями в «принцип Дейла» [36]. Она фундаментально, морально и физически устарела. В её рамки не могут вписаться не только модуляторы с соразмерным 10 влиянием, но и дивергенты. Они не могут быть включены и в её группы «нетипичные» или «другие», так как их влияние типично и органично, предопределено природой эволюции.

Классы модуляторов (соразмерное влияние) и дивергентов позволяют более объективно оценивать эффективность препаратов, их 15 механизмы действия и место в систематизации, определять новые подходы к лечению, коррекции и профилактике различных расстройств и заболеваний с наиболее рациональным дозированием и прогнозированием влияния того или иного средства. При этом эксфолиативные, другие сопутствующие и опосредованные компоненты 20 действия модуляторов и дивергентов, как впрочем стимуляторов и подавляющих веществ, не являются определяющими в их классификации.

Вторичными признаками названы не по значимости, а потому что они в той или иной степени являются или зависимыми, или общими, обычно 25 рассматриваются в группах и подгруппах при систематизации классов, но зачастую имеют в медицинской практике значимое и самостоятельное применение. К таким признакам относятся в первую очередь

ноотропный и адаптогенный эффекты, влияние на метаболизм, присутствующие в той или иной степени практически у любого средства. Нарушение адаптивной регуляции, когнитивных процессов, метаболизма и их пластичности происходят как на фоне любого типа расстройства и 5 патологического состояния (особенно в стадиях обострения, осложнения, хронического течения), так и в постфертильном периоде. Расстройство когнитивных процессов, адаптивной регуляции, пластичной организации происходит не только на фоне их угнетения, а фаза истощения организма не может входить в триаду стресса (позитивный стресс, дистресс, 10 дестресс), так как это уже не стресс, а последствие дезорганизационной фазы негативного стресса (дестресс).

Дивергенты представлены в номенклатуре препаратов достаточно широко, но принудительно приписаны либо к стимуляторам, либо к подавляющим средствам, хотя по сути таковыми не являются. 15 Подавляющее число препаратов из группы «ноотропов» (Т.А. Воронина, 1989; Т.А. Воронина, С.Б. Середенин, 1998, 2007), за исключением стимуляторов (пирацетам и др.), некоторые нейролептики, анксиолитики, антидепрессанты, противоэлептические средства и другие психотропные и нейротропные продукты являются дивергентами с присущими для них 20 вторичными признаками.

Попытки связать активность дивергентов и многих стимуляторов с ноотропной концепцией не увенчались успехом за сорок лет исследований по объективным причинам. Нет оснований утверждать и то, что стимуляция нейрометаболизма является исключительно 25 прерогативой ноотроной активности. По существу ноотропная активность у известных препаратов – не базовая, а компонент действия и весьма дозозависимый, расслаивающийся у большинства препаратов с

базовой активностью или на фоне базовой активности, исчезающий при увеличении дозы [23; 24]. Например, фенибут, пантогам и другие - классические дивергенты (стимуляторы в низких дозах и транквилизаторы или даже снотворное – в более высоких). Их вторичные 5 признаки (ноотропная, адаптогенная и др. эффекты) расслаиваются. На основании известных эффектов и механизмов действия препарата фенотропил - N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон [31; 2-7; 9 - 21; 25; 26; 32 – 34], выявленных эффектов у оптически чистых изомеров N-карбамоилметил-4(R)-фенил-2-пирролидинон и N-карбамоилметил-4(S)- 10 фенил-2-пирролидинон (WO 2007/104780 A2, дата публикации 20.07.2007), со всей очевидностью можно говорить о том, что в химически чистом виде продукт (рацемат) и продукты (оптически чистые изомерные вещества) являются дивергентами с присущими для 15 них сопутствующими компонентами действия, включая эксфолиативные признаки. Выявленные признаки по влиянию фенотропила на симптомокомплекс инсульта различной этиологии указывают на синергизм механизмов действия, присущий именно модулирующему 20 влиянию.

У пирацетама на фоне стимулирующей активности выраженно 25 расслаиваются антигипоксический с ноотропным и адаптогенным компонентами действия. Стимулирующая активность пирацетама усиливается с увеличением дозы и при этом исчезает ноотропный эффект, но проявляется антигипоксический. Увеличение дозы пирацетама вступает в явное противоречие с ноотропной концепцией, вызывая нарушение концентрации внимания, спутанность сознания и галлюцинации, что характерно для психостимуляторов. Известные нейрометаболические стимуляторы – нейропептиды не обладают

антигипоксической активностью, но обладают выраженным антиамнестическим эффектом. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда, обладая выраженным антигипоксическим эффектом, сами вызывают амнезию, а в низких пороговых дозах способны проявлять 5 стимулирующую активность.

Вторичные признаки смягчают до определённой степени экстенсивную и репрессивную активность у препаратов нового поколения, особенно если они полиативны и паллиативны, что зависит от механизмов действия того или иного средства в тех или иных дозах. 10 Учитывая, что вторичные признаки зависят от базовой активности и механизмов действия препарата, они также могут характеризоваться различно и это, в свою очередь, определяет их место в систематизации анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации лекарственных средств.

15 Модуляторы с соразмерным влиянием в номенклатуре лекарственных средств не представлены. Искажённое понимание «модуляции» именно в биологии и медицине [38] с модулирующим влиянием заключено в кавычки М.Д. Машковским [27] – «иммуномодуляторы» - лекарственные препараты, модулирующие 20 процессы иммунитета (подгруппа А - иммуностимуляторы – левамизол, тималин и др., подгруппа В – иммунодепрессанты – азатиоприн, батриден и др.). Впоследствии иммудепрессанты были исключены из «иммуномодуляторов». До настоящего времени определение – модулирующее влияние применяется только для комплексных 25 стимуляторов или стимуляторов с комплексным стимулирующим механизмом действия [31]. Модулирующим (стимулирующим) синергизмом и опосредованным потенцированием обладают

церебролизин, семакс, нооглютил, пирацетам, фенотропил и др. По аналогии определены «нейромодуляторы» с модулирующим влиянием, синтезируемые в организме [29]. Модулирующим влиянием характеризуется всё что угодно, включая дискретную трансмиссию 5 (когда одно включили, а другое при этом выключили) [37] и повреждающее действие факторов риска (Н.В. Иванова, 2009). Определение модулирующего влияния (сионим «модуляции») не соответствует сути модуляции как таковой в принципе и его облигатные критерии (признаки) не отвечают требованиям истинной модуляции и 10 модуляторной активности.

Недостатки прямого и/или опосредованного либо только стимулирующего по преимуществу действия по принципу синергизма или потенцирования комплексного состава или комплексного механизма действия, либо только подавляющего действия, либо с переменной 15 (дивергентной) активностью в зависимости от дозы достаточно хорошо изучены и известны. Дискретная трансмиссия практически не отличается от повреждающего действия факторов риска, проявляясь сенсибилизацией, снижением порогов реакций, развитием атипичного поведения, образованием атипичных белков и атипичных клеток, 20 развитием различных форм зависимости. Многие заболевания устраниТЬ применением стимуляторов, репрессоров, дивергентов либо не удаётся, обеспечивая или ускоряя в лучшем случае временную ремиссию (фальшив-норма), либо приходится устранять побочные действия и аверсивность, возникающие на их фоне. Коррекцию побочных действий 25 нередко приходится проводить на протяжении всего курса терапии и даже более длительно.

Учитывая новизну модуляторной концепции, отсутствие, как установлено из уровня техники, препаратов, способных подтвердить все её облигатные критерии, необходимо подчеркнуть следующее:

- выраженнность модуляторной активности в зависимости от дозы не может нарушать облигатные критерии выявления и оценки того или иного соразмерного влияния;
- дивергентность эффектов в зависимости от дозы (когда в одной дозе проявляется только стимулирующее, а в другой - только подавляющее действие) не является признаком наличия соразмерного влияния;
- дивергентность эффектов за пределами разовых терапевтических доз не может умалять достоинств модуляторов;
- не может являться признаком наличия соразмерного влияния количество выявленных эффектов, если они не соответствуют его облигатным критериям;
- эксфолиативность различных сопутствующих компонентов действия в зависимости от дозы не может умалять достоинств того или иного модуляторного средства, потому что в каждом случае они могут быть не только индивидуальны, но и способны проявляться в той или иной степени в зависимости от дозы.

Для модуляции и модуляторов со специфическим соразмерным влиянием не являются синонимами такие общие понятия, как: моделирование (модель), модулирующее (модуль) и регуляторное влияния. Моделирование и модулирующее влияние присутствуют при выявлении и оценке любой ведущей активности лекарственного средства (будь то стимуляторы, подавляющие средства, модуляторы, дивергенты), любых сопутствующих эффектов и любых побочных реакций.

Регулирующее (регуляторное) влияние заложено в саму философию понятия лекарственного средства. Организм, функциональная система и любая единичная клетка являются совокупностью множеств в целом и ни одно из их множеств не изолировано от других ни в конкретном модуле 5 (например - в определённой области головного мозга) ни из/от конкретного модуля на другие модули, ни в целом организме.

Выявление и оценка модуляторной активности с соразмерным влиянием не требует применения новых моделей исследования, но требует новых подходов и методов, которые в первую очередь 10 заключаются в исследовании того (тех)/иного (иных) показателя (показателей) на фоне их исходно высокого и исходно низкого уровня при разных типах нормы и разных типах расстройства нормы.

Модуляция с соразмерным влиянием, по сравнению с подавлением, стимуляцией и дивергентностью универсальна, но её универсальность 15 может быть ограничена эволюционной спецификой клеток и тканей организма и тогда она не может иметь юнимодуляторного (от лат. *universalis* – универсальный) статуса даже при наличии промоутмодуляторного (от лат. *promovere* – продвигаю и *ut* – как) типа действия. В таких случаях модуляторная активность не может 20 характеризоваться без приставки или префикса, указывающего на уровень и от уровня функционального, патогенетического, органотропного и т. д. типа соразмерного влияния. Она имеет свои диапазоны и границы влияния в рамках онтогенеза и гомеостаза, в рамках фенотипа и возрастных особенностей в норме и при расстройствах 25 нормы. Поэтому формантивный (от лат. *formans*, *formantis* – образующий) и фермативный (от ит. *fermata* – неопределенная длительность паузы или действия) типы пластиичности, сценарий

развития организации, дезорганизации, деградации функционального состояния не эквивалентны и не постоянны.

С постнатального до фертильного возраста фермативный тип организации в норме направлен на достижение формантивного в 5 фертильном периоде. В постфертильном периоде фермативный тип организации имеет аут направление. Ритмичность стимуляции и подавления, их реципрокно ассиметричные отношения и противоборство никогда не находятся в равновесном и абсолютного покоя состояниях ни на одном из уровней, ни между уровнями. Следовательно, принцип 10 истинной (соподчиненной) модуляции связан не только с тем, сколько механизмов действия включено в то или иное состояние, но и каков балансовый итог этих взаимоотношений в определённом диапазоне ритма при определённом состоянии или при переходе в иное состояние. Гомеостаз, как постоянство среды, постоянен только в том, что он 15 постоянно противоречив и постоянно подвижен.

Открытие и разработка инновационных модуляторов с соподчиненным влиянием и дивергентов, выявление этих видов активности у некоторых известных препаратов, не вписывающихся в существующие на данный момент рамки не обоснованно консервативной классификации 20 лекарственных средств, со временем будут только расширяться, пополняя и расширяя их систематизацию. Модуляторная концепция не предполагает, что каждое модуляторное вещество или комплекс веществ должны обладать широким спектром промоутмодуляторного и тем более юнимодуляторного типов действия. Для решения узко специфических 25 задач необходимы модуляторы с соподчиненным влиянием по преимуществу на конкретные мишени.

Открытие новых классов лекарственных средств явление наиболее редкое, чем открытие новых веществ в известных классах и совершенствование известных продуктов и продукции, но каждое из этих направлений самоценно и самодостаточно по новизне, промышленной применимости, применимости в различных областях медицины и смежных дисциплинах.

Термины и их значение, используемые в настоящем изобретении¹:

- дестресс* – дезорганизационная стадия негативного стресса (Ds);
10 состояние организма с устойчиво гиперфункциональным, гипофункциональным или смешанным типом, как последствие дистресса;
- дивергенты* – (от лат. divergerens – расхождение) новый класс лекарственных средств природного или синтетического происхождения, стимулирующая и подавляющая активность которых расходятся в
15 зависимости от дозы;
- дистресс* – термин Г. Селье, но в настоящем (ds) понимается, в отличие от трактовки Г. Селье, как острый и субхронический негативный стресс;
- иммуномодуляторы* – вещества или комплексы веществ природного и синтетического происхождения, оказывающие соразмерное влияние на
20 уровне и от уровня иммунной системы;
- инкретомодуляторы* – вещества или комплексы веществ природного и синтетического происхождения, оказывающие соразмерное влияние на уровне и от уровня гормональной системы;
- негативный стресс* – состояние, при котором нарушена тренинг-стресс
25 факторная совокупность систем и факторов организма с возникновением острых, субхронических или хронических расстройств;

модуляторы* – (от лат. *modulatio* – мерность, размерность) новый класс лекарственных средств природного или синтетического происхождения, оказывающих соразмерное влияние на процессы и стимуляции, и

-
- 5 ¹ Новые термины или известные с введённым новым или существенным изменением значения отмечены звёздочкой.
- подавления, и их консолидированное сопряжение, и их реверсивность, а также вещества, обладающие способностью к конформациям и реверсивности;
- 10 **нейромодуляторы*** – вещества или комплексы веществ природного и синтетического происхождения, оказывающие соразмерное влияние на уровне и от уровня нервной системы; Cs-модуляторы - уровня и от уровня центральной нервной системы и As-модуляторы уровня и от уровня автономной или периферической нервной системы;
- 15 **операндмодуляторы*** – (от англ. *operand* - аргумент к действию), вещества
- или комплексы веществ природного и синтетического происхождения, оказывающие соразмерное влияние на уровне и от уровня относительно статичных и динамичных генов и белков, а также вещества, способные
- 20 преодолевать образование доминантных форм атипичного характера;
- парафармацевтические средства** – (от гр. *para* - возле, при, вне, нахождение рядом), относятся СБАД*(специальные биологически активные добавки), БАД (биологически активные добавки к пище), общеукрепляющие, адаптогенные, некоторые гомеопатические средства,
- 25 гигиенические, стоматологические, косметические и мн. другие средства лечебного, профилактического и корректирующего назначения для человека, а так же средства для животных;

- промоутмодуляторы*** – (от лат. promovere – продвигаю и ut – как) вещества или комплексы веществ природного и синтетического происхождения, оказывающие соразмерное комплексное влияние на разных уровнях прямо и/или опосредовано;
- 5 **psioperандмодуляторы (Ψ -операндмодуляторы)*** – тоже, что и операндмодуляторы, но на уровне и от уровня высшей нервной деятельности;
- психомодуляторы (Ψ -модуляторы)** * – вещества или комплексы веществ
- 10 природного и синтетического происхождения, оказывающие соразмерное влияние на уровне и от уровня высшей нервной деятельности;
- реjuvenационная* активность** – (от англ. rejuvenation – омоложение) - фармакологическая профилактика и коррекция возрастных изменений, как внешнего проявления, так и функционального и/или
- 15 патогенетического; влияние на среднюю и максимальную продолжительность жизни и её качество;
- СБАД*** – специальные биологически активные добавки, содержащие в своём составе лекарственное средство не более разовой дозы или в разведении его терапевтических доз на определённую разовую, курсовую
- 20 или субкурсовую массу или объём парафармацевтического средства; не являются добавкой к пище, но могут входить в пищевую добавку для улучшения её биологических свойств и характеристик и тогда БАД переходит в категорию СБАД даже при том, что она связана с пищевой добавкой;
- 25 **слендерная* активность** – (от англ. slender – стройный), фармакологическая коррекция массы тела без выраженного анорексигенного влияния;

сопроводительные примеси для синтетических продуктов - совокупность индивидуальных сопроводительных примесей (родственные вещества действующего соединения - продукты синтеза и предшественники) и остаточных количеств органических растворителей;

5 **сопазмерное*** влияние – специфическая активность, указывающая на характер действия; синоним истинной модуляции (модулятора, модуляторной активности), отличающийся по существу от модулирующего влияния; зависимость влияния от состояния;

10 **стресс*** – общеупотребимо как негативное влияние на организм, что не отражает объективного понимания стресса и в данном случае - общая характеристика, включающая как позитивное, так и негативное состояние организма, за исключением фазы истощения. Фаза истощения не может рассматриваться в триаде стресса, так как она уже не стресс, а последствие дезорганизационной фазы негативного стресса;

15 **тренинг-стресс* (Ts)** – нормальное биоритмичное функциональное состояние организма в напряжении и покое в зависимости от типа нормы, обеспечивающее его жизнедеятельность; способность к адаптации и адаптивной регуляции с переходом на иной, более объективный уровень функциональной и патогенетической временной или постоянной 20 организации;

тренинг-стресс факторная* активность (**Tsf-активность**) – активность веществ при различии выраженности и направления их эффектов на исходно высоком и исходно низком уровнях состояния организма в условиях объективной нормы или с переводом на более объективно 25 эффективный пластичный уровень организации;

цитомодуляторы* – вещества или комплексы веществ природного и синтетического происхождения, оказывающие сопазмерное влияние на

мембранном и/или внутриклеточном уровнях, обладающие в том числе и антиапоптозной активностью через прямое и/или опосредованное влияние;

эксколиативная* активность – (от лат. exfoliatio – расслоение)

5 фармакологические эффекты, расслаивающих на фоне ведущей активности в зависимости от дозы;

юнимодуляторы* – (от лат. universalis – универсальный), вещества или комплексы веществ природного и синтетического происхождения, оказывающие соразмерное влияние не ограничиваясь ткане и 10 органоспецифичностью.

Далее под модуляцией в описании и в формуле настоящего изобретения понимается соразмерное влияние и тогда, когда характер влияния той или иной специфической модуляторной активности не указывается.

15 Цель настоящего изобретения – разработка продукта, обладающего модуляторной активностью с соразмерным влиянием. Цель достигается получением химически чистого стабильного состава рацемического соединения (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид со стабильными признаками, выявленными впервые и 20 существенно улучшенными известными. Выявленные свойства и характеристики самого (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид в рамках настоящего изобретения полностью изменяют основополагающие и наиважнейшие о нём представления, открывая фактически заново данное соединение для биологии и медицины, что 25 подтверждено примерами изобретения, представленными ниже.

В результате достигнутого, промышленно применимого изобретательского уровня получены продукт и его продукция, которые не

несут в себе существенных недостатков (пороков), присущих известным составам из уровня техники и непосредственно касающихся N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, а именно:

1). Существенным недостатком фонтурацетама (fonturacetatum, 5 fonturacetam, fonturacetam) или rac-2-[(4R)-2-oxo-4-phenylpirrolidin-1-у]ацетамид из источников информации [40] и [41] является то, что он - ноотропный агент, то есть психостимулятор с ноотропным компонентом действия (N06B и N06BX) и содержит в своём составе не два, а одно биологически активное вещество. В таких случаях необходимо указывать 10 состав лекарственного средства в 1/2 части от состава рацемата.

Введение precedента исключения в исторически сложившуюся химическую группу «рацетамов» (пирацетам, прамирацетам, оксирацетам, анирацетам, леветирацетам и др.) не только способно, но и вводит в заблуждение.

15 Необходимо отметить, что данное соединение (производное диапирролидина – диапирролидона, конкретно - фепирона) не является химическим аналогом, гомологом или производным пирацетама (производное пирролидина – пирролидона) и «рацетамов» ни по химической структуре, ни по химическому происхождению.

20 Исключение из правил подчёркивает в данном случае недостатки продукта. Пороки, указанные ниже, не устраниены, а усугублены.

25 2). Существенные недостатки Фенилпирацетама (Карфедон) из US 2009/0306225 A1 (дата публикации 10 декабря 2009, приоритет 21 апреля 2009) аналогичны таковым фонтурацетама и подчёркнуты не только признаком INN - «рацетам» (Фенилпирацетам). В название одного препарата (Фенилпирацетам) целиком введено название другого

(пирацетам – INN) - мономера и именно психостимулятора, не обладающего какой-либо иной базовой активностью.

Формула изобретения (п.п. 1, 3) недостоверна в отношении Фенилпирацетама. В ней, в отличие от других (мономерных рацетамов), 5 указано содержание по действующему веществу, но не предусмотрено по массе рацемата, что полностью меняет соотношение компонентов. Примеры, подтверждающие способность «рацетамов» (всего 16) оказывать опосредованную иммуностимулирующую (модулирующую) активность через стимуляцию глутаматных рецепторов головного мозга 10 при их введении в лабиринт среднего уха, отсутствуют. Не известно, например и то, что - способен ли Леветирацетам метаболизироваться в лабиринте среднего уха, так как его действующим веществом, как известно, является не он сам, а его вторичный метаболит, обладающий противосудорожной активностью, что диаметрально противоположно по 15 отношению к стимуляции.

3). Существенным недостатком продукта Карфедон в описании ЕР 2 013 166 B1 (приоритет от 16. 03. 2006) и WO 2007/104780 A2 (дата публикации 20.07.2007 – заявитель Олайнфарм, Латвия) является то, что состав Карфедона дестабилизирован и представляет собой рацемическую смесь, а не рацемическое соединение. У Карфедона выявлена только 20 стимулирующая активность (табл. 1 и 2). Какую активность будет проявлять смесь оптически чистых энантиомеров в остальных случаях не известно.

Способ получения смеси изомеров (Карфедон) не указан, 25 стабильность не определена. Оптически чистые продукты (R)/(+)-Карфедон и (S)/(-)-Карфедон обладают ярко выраженной однотипной дивергентной активностью (табл. 1, 2 и 3). При увеличении дозы

стимулирующий эффект исчезает и проявляется подавляющий. Анальгезирующий эффект (по методу горячей пластины) расслаивается с подавляющим и проявляется на фоне их стимулирующих доз, что характерно, например, для инкрементостимуляторов и в состоянии психоэмоционального возбуждения при нанесении в таком состоянии боли внешним физическим воздействием.

Под «модуляцией» традиционно понимается в данном случае стимуляция (модулирующее влияние) локомоторной активности (табл. 2 и п. 4 формулы). Иного не указано и иного не вытекает из представленных примеров исследования. Соизмерного влияния - истинной модуляции не выявлено. Присутствующие дивергентность и эксфолиативный эффект (по отношению к подавляющему) указывают на отсутствие модуляторной активности с соизмерным влиянием.

Специально указано в выводах источников, что: «Полученные результаты подтверждают высокую терапевтическую эффективность R-Карфедона, превышающую такую же эффективность рацемического Карфедона, поскольку фармацевтические свойства последнего подвергаются негативному воздействию из-за присутствия S-Карфедона, который характеризуется более низкой активностью, а в некоторых экспериментах - значительно слабой активностью».

Способ синтеза изомеров не имеет по существу отличий от ранее известного для рацемата. Заявленным в формуле изобретения (п.7) способом синтеза невозможно получить вещество и вещество с указанными свойствами (п.п. 1 – 6 формулы), а способ получения оптически чистых продуктов (колончатая хроматография) промышленно не применим, что очевидно из описания изобретения.

Температура плавления указана для одного изомера (107,5 - 108 °C), не указана для другого и смеси рацематов, что следует понимать в таких случаях идентично. Температура плавления полностью расходится с ранее известным для продуктов «N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон (132 °C) из SU № 797219, A61 K21/40 и химически чистым Карфедоном «Фармакопейным» (139 - 140 °C) из МУК 4.1.234-96 (Москва, 2000, действие продлено в 2004), но и порочна в свою очередь, что будет подтверждено ниже.

4). При том, что препарат энтроп - N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон (Олайнфарм, Латвия, N06B), согласно его зарегистрированной Инструкции на применение, копирует все эффекты и существенные недостатки фенотропила [31], он приобретает дополнительный пороки. Препарат полностью утрачивает влияние на физическую трудоспособность, что является крайне исключительным и негативным явлением для любого лекарственного средства и тем более для данного рацемата. Его стабильность в 1,7 раза ниже, чем у фенотропила и он весьма требователен к температуре окружающей среды при хранении (не выше 15 – 25 °C). Учитывая, что температурный режим хранения как максимум не конкретизирован в соответствии с требованиями Фармакопеи, то это указывает на то, что полиморфизм продукта развивается и в указанном диапазоне.

5). Пороком продукта из SU № 797219, A61 K21/40 - «N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, обладающий гипотензивной активностью» (приоритет от 08.05.1979, дата публикации 25.07.1995) является то, что именно заявленное в нём соединение не может обладать совокупно температурой плавления 132 °C в сочетании с ЛД₅₀ = 831 мг/кг у мышей, так как они полностью исключают друг друга именно для

данного соединения, что будет показано ниже. Изобретение не получило медицинского и промышленного применения до настоящего времени. Красноречивая в описании профессиональная химическая характеристика - «Учитывая, что данное соединение является продуктом конденсации пирацетама и 4-фенилпирролиона-2 ...» полностью исключает всё ранее в нём указанное [1] с учётом определения и понимания реакций конденсации в органической и фармацевтической химии.

6). Существенным недостатком продукции Карфедона «Фармакопейного» («АСЛГ Исследовательские лаборатории», 10 гипотензивное средство) из МУК 4.1.234-96 (Москва, 2000, действие продлено в 2004) является то, что заявленный в ней продукт (1-карбамоилметил-4-фенилпирролидон-2) не может сам обладать жёлтым цветом и иметь температуру плавления 130 – 140 °С. Рассчитать весь аналитический ряд (от - как минимум и до - как максимум) по 15 количественному содержанию (1-карбамоилметил-4-фенилпирролидон-2) в продукции для специалиста не составляет труда в соответствии с нормативами Фармакопеи, если не указано иного.

7). Существенным недостатком композиции RU 2183117 C1 - («АСЛГ Исследовательские лаборатории» приоритет от 03.11.2000), 20 является то, что для достижения желаемого эффекта у средства с целью нормализации артериального давления и лечения гипертонической болезни (в 58 % случаях как максимум) требуется курсовое применение N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон в чрезмерно высоких дозах (750 мг в три суточных приёма, «но предпочтительнее принимать 25 однократно»). Рекомендуемые эффективные курсовые дозы составляют 1000 мг 1 – 4 раза в сутки, что превышает известное ЛД₅₀ в несколько раз у животных. Индекс безопасности не обеспечен, а иного не указано.

Ближайшими аналогами продукции N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон являются, судя по нозологической принадлежности и исследованиях с участием человека, состав Карфедона «Фармакопейного» из МУК 4.1.234-96 (Москва, 2000) и состав из SU 5 № 797219, A61 K21/40, пороки которых описаны выше.

8). Существенным недостатком композиции из Патента RU № 2240783 C1 (приоритет от 17.07.2003 года), обладающей ноотропной активностью и способ её получения, является то, что в составе содержится 0,5 % не характерной (не родственной) сопроводительной 10 индивидуальной примеси, которая в полном смысле посторонняя (2-пирролидон) и, соответственно, совокупное содержание сопроводительных примесей как максимум увеличивается в разы, которые не идентифицированы.

9). Существенным недостатком композиции из Патента RU № 15 2327458 C1 (приоритет от 19.02.2007 года), является то, что состав нестабилен в заявленной композиции при хранении (таблица определения стабильности), содержание примесей увеличивается, что непредсказуемо по эффективности, каких-либо новых свойств не выявлено. Применение чрезвычайно ограничено по способу введения, неприемлемо для 20 педиатрии из-за присутствия этилового спирта. Токсичность продукции повышается.

10). Существенным недостатком фармацевтической композиции из RU 2414898 C1 (приоритет от 18.09.2009), обладающей ноотропной активностью, является то, что при снижении количества действующего 25 рацемата при хранении композиции, психостимулирующая активность увеличивается по сравнению с раствором субстанции, а, следовательно, увеличивается количество не идентифицированных примесей со

стимулирующей активностью, конкурирующих за места связывания. Исключить стимулирующий синергизм основного действующего состава и примесей нет оснований.

12). Существенным недостатком фармацевтического состава из WO 5 2009/048352 A1 (приоритет от 12.10.2007) при высокодисперсной микронизации является адгезия молекул H_2O молекулами рацемата, извращающая свойства субстанции, образуя устойчивую взвесь. К каждой молекуле энантиомера достаточноочно прочно присоединяются 10 молекулы воды, замыкая их по ацетамидной группе в замок, фармакологическая активность резко снижается, промышленное применение не целесообразно.

13). Существенным недостатком фармацевтического состава в виде микроинкапсулированных поликомпонентных частиц из N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон (Патенте RU 2391976 с приоритетом от 18. 15 10. 2007 (Фармацевтический состав в виде микроинкапсулированных поликомпонентных частиц из N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон и вспомогательного нейтрального органического низкомолекулярного компонента и способ его микрокапсулирования) является то, что масса 20 субстанции увеличивается за счёт присутствия дополнительного компонента. Состав нестабилен, биологические свойства ухудшаются, промышленное применение не целесообразно.

14). Из уровня техники наиболее широко известным является оригинальный препарат фенотропил®™ [31; 2-7; 9 - 21; 25; 26; 32 – 34]. Прямое отношение к нему, промышленное и клиническое применение 25 имеют изобретения: по Патенту RU № 2050851 C1 – «Вещество, обладающее нооотропной активностью» с приоритетом от 28 августа 1990 года; по Патенту RU № 2232578 C1 с приоритетом от 10 апреля 2003

и его зарубежные аналоги (антидепрессивная активность); по Патенту RU № 2329804 C2 («Вещество, обладающее нейротропной – нейромодуляторной активностью» с приоритетом от 28 марта 2006 года) и его зарубежных аналогов (лечение геморрагического и ишемического инсульта – WO 2007/111528). Указанные изобретения не преодолевают недостатков продукции фенотропила [31], к которым относятся:

- ограничение применения при позитивной и негативной симптоматике психических расстройств, связанных с психомоторным возбуждением, бредом и галлюцинациями не только в период манифестации, но и при наличии таких эпизодов в анамнезе в связи с возможностью их провокации;
- ограничение применения при тяжелых формах артериальной гипертонии;
- иммуностимулирующее и инкретостимулирующее действие априори являются противопоказанием при гиперсостояниях иммунной и эндокринной систем;
- анорексигенная активность априори является противопоказанием для применения у больных анорексией;
- дивергентность базовой активности;
- эксфолиативные признаки и другие сопутствующие компоненты действия не в состоянии обеспечить модуляторную активность с соразмерным влиянием;
- ноотропная активность носит характер прямой стимуляции, так как иного не выявлено;
- истинной модуляторной активности (соразмерного влияния) не выявлено.

Недостатком фенотропила является также ограничение применения максимальной суточной дозы (750 мг) по терапевтическому индексу (отношение максимальной суточной дозы к ЛД₅₀ = 800 мг/кг у животных) в экстренных клинических случаях с учётом фармакокинетики (В.И. 5 Ахапкина, А.С. Берлянд, 2002; В.И. Ахапкина, С.Н. Потругалов, 2002). В экстренных случаях зачастую требуется постоянное поддержание высоких доз в течение нескольких суток или даже недель. Соединение выводится из организма в норме и при высоких физических нагрузках в течение 72 часов. Данный факт ограничивает применение высоких доз в 10 клинике, так как известно, что при снижении метаболизма фармакокинетика препаратов может существенно изменяется. С одной стороны экстренные случаи требуют увеличения доз, а с другой и в связи с замедлением или снижением деятельности барьерных и выделительных функций этому препятствуют, поэтому терапевтический индекс должен 15 обеспечивать безопасность любому лекарственному средству.

По материалам работы Ю.Ю. Фирстовой [33], посвящённой фактически геронтологии, судя по массе тела животных (мыши 30 - 35 г), можно говорить об отсутствии у фенотропила влияния на продолжительность жизни у старых животных и об отсутствии у него 20 мнемотропной активности, а ноотропная активность характеризуется стимуляцией. Показано, что фенотропил не влияет на экспрессию фактора роста и дифференцировки – BDNF в коре головного мозга, а у низко эффективной группы животных просматривается по этому 25 показателю отрицательное направление влияния. Под «модуляцией» (название работы) автор понимает модулирующее влияние (описание работы и выводы), то есть стимуляция исследованных показателей механизмов действия. Фенотропил у низко и высоко эффективных

животных оказывает однотипное (стимулирующее влияние на NMDA рецепторы с различной степенью выраженности). Процессы старения касаются глобальных изменений в организме, которые провоцируют нарастание нейрогуморальных расстройств в аут направлении с 5 накоплением атипичных доминантных форм и решить их с помощью функциональных средств невозможно.

Было открыто (приоритет - январь 2006, подано для публикации в 2005 году), что рацемический состав N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон или с любым другим достоверным химическим названием, 10 полученный в продукции описанным способом синтеза, в кристаллическом (твёрдом) состоянии представляет собой рацемическое соединение [34]. Понятия рацемическая смесь и рацемическое соединение в органической химии не эквивалентны. Результаты исследования рентгеноструктурного анализа соединения депонированы в 15 Кембриджском банке структурных данных (Cambridge Structural Database System, «QUELNEB», 2007) со ссылкой на источник информации [34]. Недостатком способа получения являются: нестабильный выход 20 соединения в техническом сырье при синтезе, составляющий 50 – 70%, состав и количественное содержание примесей не установлены и не идентифицированы; каких-либо иных, не известных свойств и характеристик не выявлено. Получить химически чистый и стабильный состав синтезом и азеотропной отгонкой воды невозможно. Указанные выше пороки не идентифицированы и не устранены.

Очевидные недостатки продуктов и их продукции из уровня 25 техники, противоречивость их свойств и характеристик указывают на сложность получения и воспроизведения стабильных составов соединения. Этих недостатков лишены разработанный продукт и его

продукция в рамках настоящего изобретения. Способы их промышленного получения просты, существенно снижают расходы на дорогостоящие реагенты.

Раскрытие изобретения

5 **Примеры 1. Способ получения соединения и его высоко химически чистых стабильных фармацевтических составов, выявление их характеристик.**

Синтез целевого технического сырья проводили разработанным однореакторным способом термодинамического эквимолярного 10 диспропорционирования из 4(RS)-фенилпирролидин-2-он (фепирон, полученного циклизацией линейного предшественника) в щелочной среде с последующим добавлением ацетамида производного без применения катализаторов, ДМСО или металлического натрия. Выход соединения в составе сырья составляет не менее 75 %.

15 Очистку, кристаллизацию и стабилизацию технического сырья проводили следующим способом: после охлаждения технический состав обрабатывается деминерализованной (дистиллированной) водой, отстаивается, отделяется жидкая фракция и проводится изотермическая кристаллизация из пропанола. Сушат при температуре 40 – 70 °C до 20 получения постоянной массы с содержанием целевого соединения не менее 99,0 % в пересчёте на сухое вещество и температурой плавления в диапазоне от 130 до 133 °C (сравнения капиллярного и дериватографического методов определения) или - как минимум от 128 °C (обычно в таком случае начало плавления порошка - от 129 °C) при 25 содержании действующего соединения менее 99,0 % (но не менее 98,0 %), но тогда содержание примесей и потеря в массе при высушивании при изготовлении препаративных композиционных форм будут выше, так

как сопроводительные примеси более гигроскопичны, чем Фенотропил, а некоторые из них весьма реакционны. Температура плавления, выходящая за определённые выше границы, напрямую указывает на то, что в составе содержится большое количественное содержание примесей 5 или состав извращён и тогда он уже не является данным соединением. Графики температуры плавления рацемических соединений и рацемических смесей имеют характерологические отличия.

Для сравнительных исследований получали соединение, содержание не менее 99,8 % ($100 \pm 0,2$) методом хроматографического разделения с 10 примесями, последующей кристаллизацией и стабилизацией кристаллического состояния.

Полученные составы стабильны. Исследования проводились в соответствии с нормативными требованиями определения при хранении в естественных условиях (в сухом, защищённом от света месте, при 15 температуре не выше 30 °C) и стандартным методом ускоренного старения. Составы с содержанием не менее 99,0 % действующего соединения в пересчёте на сухое вещество стабильны не менее пяти лет (потеря в массе при высушивании не достигала уровня 0,5 % при длительном хранении в естественных условиях), а с содержанием менее 20 99,0 % - не менее трёх лет. Сам стабильный продукт при хранении не разлагается и не вступает в реакции.

Методы аналитического анализа представлены в таблице 1. Точное количественное определение проводили разработанным титrimетрическим методом (ТМТ): 0,2 г (точная навеска) субстанции 2-25 (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид помещают в колбу Кельдаля, прибавляют 20 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Колбу присоединяют к прибору для определения азота (ГФ XII,

ч. 1, с. 101) и начинают отгонку. После установления стационарного режима отгонки в колбу медленно добавляют 40 мл 30 % раствора натрия гидроксида, следя за тем, чтобы раствор в колбе энергично перемешивался током пара. Собирают 200 мл отгона в приёмник с 20 мл 5 4 % раствора борной кислоты и 0,1 мл раствора смешанного индикатора. Отгон титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до красно-фиолетового окрашивания. Проводят контрольный опыт. Ошибка воспроизведения для результата отдельного количественного определения ТМТ методом составляет ~ 0,2 % относительных к раствору 10 стандартного образца (РСО). Величина систематической ошибки статистически достоверно не отличается от 0 по отношению к контролльному опыту. Установлено, что 1 мл 0,1 М раствора HCl соответствует 0,021826 г или 21,826 мг (21,83 мг) C₁₂H₁₄N₂O₂ (Фенотропила).

15 ТМТ метод является наиболее точным (стандартная ошибка не более 5 %) по сравнению с любыми хроматографическими, включая тонкослойную хроматографию, ВЭЖХ и СВЭЖХ (стандартная ошибка достигает 20 %). Индивидуальные примеси и их количественное содержание определяли методом ВЭЖХ (высоко эффективная 20 жидкостная хроматография) или СВЭЖХ (сверх высоко эффективная жидкостная хроматография). Сопоставление результатов ТМТ и ВЭЖХ обеспечивает объективную информацию в отношении количественного содержания действующего соединения, сопроводительных индивидуальных примесей и их соотношения.

25 По данным ЯМР и массспектральном анализе установлено, что следы индивидуальных примесей присутствуют в целевой продукции, но их количественное содержание удалось привести к положению, когда они

уже неспособны повлиять на свойства и характеристики целевого соединения. Масс-спектр положительных ионов представлен (рис. 1) на примере одного из образцов. Индивидуальные примеси идентифицированы, их количественное содержание в одном из образцов 5 представлено в табл. 1.1. Перечень индивидуальных примесей зависит от способа синтеза. ИК-спектры рацемической смеси и рацемического соединения имеют характерные отличия.

Аналитический анализ составов с менее 99,0 % содержанием действующего соединения в пересчёте на сухое вещество и содержанием 10 сопроводительных индивидуальных примесей более 0,2 % требует детализации состава примесей и их поимённого количественного определения в технической документации средства. Номенклатура примесей в данном случае неизменна, но их количественный состав может варьировать по каждой позиции в полученных партиях серий.

15 При изменении способа синтеза номенклатура индивидуальных сопроводительных примесей изменяется, но их количественное содержание в совокупности должно соответствовать установленному. Присутствие единичной индивидуальной примеси является скорее исключением, чем правилом, поэтому определение единичной 20 предполагаемой примеси методом тонкослойной хроматографии способно вводить в заблуждение.

При использовании в способе синтеза целевого сырья димера 4-фенилпирролидин-2-он, полученного с применением нитрометана, потребует проведения исследований на отсутствие цианидов в 25 химическом составе исходного и целевого продукта. Присутствие даже следов цианидов в череде не идентифицированных примесей непредсказуемо по последствиям на организм при курсовом применении

лекарственных и парафармацевтических средств. Способы очистки, кристаллизации и стабилизации составов в таких случаях могут оказаться гораздо затратнее, чем сам синтез. При синтезе фенотропила никогда не использовался и не используется в настоящем исходный продукт, 5 полученный с применением нитрометана за исключением образцов для сравнительного изучения. При достижении необходимой чистоты субстанции перечень сопроводительных примесей в отсутствии высоко токсичных и ядовитых веществ уже не имеет, как установлено, никакого значения для физико-химических, органолептических свойств, а также и 10 для биологических, как будет показано ниже.

Диапазон температуры плавления каждого отдельного высущенного образца (от и до) всегда составлял менее 1°C (0,2 – 0,9 °C) при капиллярном и дериватографическом методах определения. Статистическая достоверность показателей высокая (более 120 15 измерений различных образцов).

В зависимости от характеристик Составы можно распределить следующим образом:

Состав 1:

20	(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид	Не менее 99,0 % и не более 100,5 % в пересчёте на сухое вещество
25	Индивидуальные единично или в сумме Остаточные количества органических растворителей (не	примеси Не более 0,2 %
30	Тяжёлые металлы Сульфатная зола	Не более 0,3 % более 3000 ppm) Не более 0,001 % Не более 0,1

Потеря в массе при высушивании

Не более 0,1 %

Состав 2:

5	(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид	Не менее 99,0 % и не более 100,5 % в пересчёте на сухое вещество примеси
10	Индивидуальные единично или в сумме Остаточные количества органических растворителей (не	Не более 0,25 %
15	Тяжёлые металлы Сульфатная зола Потеря в массе при высушивании	Не более 0,3 % более 3000 ppm) Не более 0,001 % Не более 0,1 Не более 0,1 %
20	Состав 3:	

Не менее 99,8 %

25	Потеря в массе при высушивании	не более 100,2 % Не более 0,02 %
----	--------------------------------	-------------------------------------

Состав 4:

30	(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид и	Не менее 98,0 %
35	Индивидуальные единично или в сумме Остаточные количества органических растворителей (не	не более 100,5 % в пересчёте на сухое вещество примеси Не более 0,5 %
40	Тяжёлые металлы %	Не более 0,5 % более 5000 ppm) Не более 0,001

5 Микробиологическая чистота и/или апирогенность соответствовали требованиям Фармакопеи. Получение биологически чистых субстанций соответственно требованиям Фармакопеи не требует применения особых способов. Стабильные составы легко выдерживают более высокие уровни температурной обработки, так как возгонка и разложение продукта

10 происходят при гораздо более высоких температурах, чем требуемые при стерилизации. Полиморфизм при хранении не выявлен. Полиморфизм присутствовал в образцах Состава 4 с содержанием менее 99,0 % действующего соединения на границе 3-х лет и выше, который легко устранился просевом и сушкой образцов с определённой долей потери

15 массы.

Рентгеноструктурный анализ кристаллического порошка всех Составов, включая исследования при хранении, подтвердил характер действующего соединения как рацемического соединения, которое схематично в развернутом состоянии представлено на рисунке 2.

20 Рацемическое соединение каждой пары комплексона хоральных молекул имеет форму скрученных лент, ориентированных вдоль большой диагонали центральной оси элементарной ячейки. Ведущие межмолекулярные связи между атомами Н – О (10) и Н – О (10') характеризуются как средние по силе.

Таким образом, представленные результаты исследований показывают, что получены инновационные химические Составы со стабильными параметрами температуры плавления и сохранностью всех установленных физико-химических и структурных показателей при

длительном хранении, исключая негативное и маскирующее влияние сопроводительных примесей, а так же извращение кристаллической структуры состава. Химические составы соединения, содержащего в соотношении 50:50 в рацемическом соединении 2-оксо-4(R)-фенил-1-пирролидинилацетамид и 2-оксо-4(S)-фенил-1-пирролидинилацетамид стабильны, не содержат примесей, способных сколько-нибудь существенно маскировать или оказывать негативное влияние на характеристики (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид.

Кристаллический порошок субстанций Фенотропила не летуч, 10 имеет белый, реже белый со слегка желтоватым или слегка кремоватым оттенком цвет, горьковатого вкуса (горький вкус после рассасывания во рту достаточно быстро исчезает, не оставляя неприятных ощущений). В продукции горьковатый вкус сохраняется. Составы мало растворимы в воде и физиологическом растворе, умеренно растворимы в 96,0 % спирте 15 и хлороформе. Хорошо растворяются в воде и физиологическом растворе при нагревании, но растворы нестабильны при охлаждении и хранении в обычных условиях (не более 2-х часов, что приемлемо для экстремальных препаратов и проведения исследований), умеренно растворяются в 5,0 % растворе глюкозы, хорошо растворяются в 20 присутствии солюбилизаторов и эмульгаторов. Твин₈₀ и циклодекстрины увеличивают растворимость в воде, особенно Твин₈₀, а циклодекстрины имеют ограничения по концентрации. Стерильные 0,001 – 3 % растворы Фенотропила в присутствии циклодекстрина или Твина (вода для инъекций, Фенотропил, циклодекстрин (или раствор Твина) тщательно 25 перемешивают в течение 30 минут, фильтруют, разливают в ампулы из нейтрального стекла, запаивают ампулы и подвергают стерилизации в течение 15 минут при температуре 120 ° С). Стерильные растворы

стабильны при хранении не менее 12 месяцев. Окончательный срок годности не определён, образцы находятся на хранении.

Липофильные свойства соединения выражены в гораздо большей степени, чем гидрофильные, что необходимо учитывать при разработке 5 регламента различных композиций препартивных форм. Установлено, что в присутствии вспомогательных веществ композиция в терапевтически необходимой концентрации не подвержена количественному изменению действующего соединения при хранении, в отличие от использования для этих целей кислот и спиртов.

10 Стабильность растворов достаточная. Приготовление иных лекарственных форм технологически просты и не требуют применения сложных составов вспомогательных веществ и носителей.

Полученные результаты исследования убедительно показывают, что в настоящем изобретении получены впервые в чистом виде само 15 стабильное соединение (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, а так же его химические составы фармацевтических субстанций, которые полностью соответствуют по физико-химическим и органолептическим характеристикам самому чистому соединению или 20 приближены к нему настолько, что не только не извращают, но и не маскируют сколько-нибудь существенно его физико-химические и органолептические свойства и характеристики. Способы их получения, количественного определения и определения подлинности соединения и сопроводительных примесей просты и достоверны.

Способ получения приемлемых фармацевтических и 25 парофармацевтических композиций на основе или с включением (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид различных препартивных форм для внутреннего и наружного применения отличается тем, что

после просева порошка субстанции через сито его дополнительно сушат (если он характеризуется как Составы 2 и 4) до получения постоянной массы, соответствующей как минимум Составу 1. Рассчитывают необходимое количество массы порошка фармацевтической субстанции в 5 пересчёте на абсолютное действующее соединение, исходя из фактического в ней процентного содержания 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида и приступают к постадийной процедуре получения приемлемых композиций согласно промышленного регламента или аптечной технологии с использованием известных и 10 приемлемых вспомогательных веществ и носителей, разрешённых к применению.

Особенностью субстанции являются растворимость, преимущество липофильных свойств, стремление к комплиментарности, способность молекул к конформациям. Достижение хорошей растворимости в воде и 15 физиологическом растворе при нагревании не требует высоких температур. Исходя из нашего опыта, обычно в пересчёте на массу порошка достаточно взять дополнительно не более 1,01 %. Для данного продукта производственные потери минимальны. При изготовлении любых твёрдых, мягких форм и пластирей, а так же пластин, они не 20 превышают 0,2 % (основные потери составляют при выгрузке субстанции из упаковочной тары), а при изготовлении жидких форм и аэрозолей – не более 1,0 %.

На основе или с включением (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида можно получить следующие композиции:

25 Фармацевтические и парафармацевтические композиции для внутреннего применения, характеризуются на 100 % массы, массо-объёма, объёма в следующем соотношении компонентов:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид	0,01 – 75
Остальное единично или в сумме	99,99 – 25.

Фармацевтические и парафармацевтические композиции для наружного применения, характеризуются на 100 % массы, массо-объёма, объема в следующем соотношении компонентов:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид	0,001 – 90
Остальное единично или в сумме	99,999 – 10.

В «остальное» могут входить как вспомогательные вещества и носители или целевые добавки, разрешённые к применению, так и дополнительные, разрешённые к применению биологически активные компоненты. По своим стабильным свойствам фармацевтический Состав 1 пригоден для изготовления композиций не только промышленно, но и в аптечных условиях.

Проведённые впервые рентгеноструктурные, электроноструктурные, электронографические исследования (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид в различных средах обитания показали, что в зависимости от среды обитания и изменения состояния среды обитания (температура, РН, плотность, электролитный состав, электропроводность, электромагнитное поле и др.) энантиомерные молекулы соединения обладают способностью к образованию различных конформаций и конформеров, как разделённых в конверте (объёме) конформационных молекул (дополнительно найдено четыре, шесть, и восемь, но не исключено, что может быть и больше), так и различных пакетных (кассет) комплексонов в конверте. Комплексоны более двух молекул имеют различные формы. Пример некоторых вариантов вращения в газовой среде (газовая электронография) по двум вариантам ядра (ассиметричный атом углерода в положении 4 ядра структурной

формулы) энантиомерных молекул соединения и по двум вариантам шестичленного цикла (Ph) функциональной группы представлен на рисунке 3.

Прогностическое количество вариантов потенциальных функций вращения и стереоспецифического поведения хиральных молекул предсказать со всей очевидностью или определённостью в зависимости от изменения состояния среды обитания невозможно. Для этого необходимы более углублённые исследования, которые по существу уже ничего изменить не могут, но могут детализировать поведение молекул в различных органах и тканях в зависимости от их состояния. Это наиважнейшее открытие для данного соединения указывает на то, что судить о его свойствах и характеристиках даже с позиций исходной оптической активности чистых энантиомерных веществ невозможно, так как исключать вероятность их перехода друг в друга нет оснований в связи с выявленными обстоятельствами.

Молекулы рацемического соединения обладают достаточно высокой степенью комплементарности при переходе из газовой или жидкой среды в кристаллическое состояние. Насыщенность составов молекулами других веществ и диспропорционирование способны приводить к извращению комплексонов. Другие вещества, присутствующие в составах способны конкурировать и извращать молекулы в составах, а также конкурировать за места связывания в организме. Стремление молекул к комплементарности является причиной стремления оптически чистых изомерных составов к рацемизации, которая начинается достаточно стремительно. Эти свойства необходимо учитывать при получении оптически чистых изомеров.

Фармакологические исследования Составов и композиций, статистическая обработка полученных результатов исследования проведены на стандартных, известных моделях и методах в соответствии с лабораторной и клинико-физиологической плацебо контролируемой 5 практикой, «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, «Ремедиум», 2000), облигатными критериями выявления и оценки модуляторной активности как соразмерного влияния.

В изложенных моделях и методах фармакологических исследований 10 представленных ниже примеров, если не указано иное, необходимо понимать, что они общеизвестны для специалистов. Отсутствие указания порядкового номера Состава в примерах исследования соответствует Составу 1 для препарата Фенотропил®™. Количество биологических объектов в группах, если не указано иного, составляло не менее 10, в 15 контрольных группах применялись плацебо, стандартные растворители (дистиллированная вода или физиологический раствор) и композиции с иными носителями и вспомогательными веществами. Масса тела, пол, возраст животных, если не указано иное, соответствует беспородным белым крысам или мышам самцам стандартного половозрелого возраста 20 по массе тела. Соотношение при выборке субпопуляций (высоко эффективных - ВЭФ и низко эффективных - НЭФ) в популяциях животных составляло 2:1 соответственно при допустимой ошибке тестирования не более $\pm 10,0\%$. Приготовление дозированных 25 композиционных форм проводилось с учётом выявленных физико-химических свойств исследуемого соединения и его фармацевтических составов.

Примеры 2:

В таблицах 2, 2.1 и 2.2 представлены результаты исследования острой токсичности Составов с содержанием действующего соединения как минимум у беспородных белых мышей самцов (18 – 24 г) и 5 беспородных белых крысят 30 – 35 дневного возраста обоего пола при однократном введении. Расчёт токсических доз проводился по методу Литчфильда и Уилкоксона. Наблюдения проводились в течение 24 часов и 14 суток после однократного введения.

При внутрибрюшинном введении (табл. 2) взрослым мышам LD_{50} 10 соответствовало: у Составов 2 и 1 - 1001 (959,1 – 1042,9) мг/кг и 1042 (982,9 – 1102,0) соответственно, у Состава 3 - 1050 (984,6 – 1115,3), у Состава 4 - 904 (857,3 – 950,4 мг/кг). При внутрибрюшинном введении Состава 1 у крысят (табл. 2.1) $LD_{50} = 1029,5$ мг/кг (940 – 1119,0). LD_{50} у крысят при интрагастральном введении не выявлено. Введение крысятам 15 интрагастрально доз более 1000 мг/кг невозможно технически из-за малого объёма желудка (табл. 2.2).

Полученные результаты показывают, что без негативного и маскирующего влияния сопроводительных примесей токсические дозы соединения существенно выше, чем это было ранее известно по всем 20 позициям. Сами энантиомерные молекулы соединения без влияния сопроводительных примесей обладают низкой токсичностью. Полученные химические составы позволяют решить вопрос с терапевтическим индексом, увеличив безопасность применения высоких суточных доз препарата как минимум на 25% с учётом исследований у 25 взрослых животных и у 30 – 35 дневных крысят. Наиболее приближенным к Составу 3 и по данному показателю является Состав 1. Устанавливать стандартный показатель LD_{50} выше 1000 мг/кг не

целесообразно, так как он устанавливается для фармацевтических субстанций с содержанием действующего вещества или комплекса действующих веществ по категории как минимум и при количественном содержании сопроводительных примесей как максимум.

5 С учётом того, что Составы 2 и 4 технологически несложно (просев и сушка) приводятся к состоянию Состава 1, они приемлемы для производства дозированных форм с включением стадии соответствующей подготовки и доведения до требуемых характеристик по количественному содержанию действующего соединения и 10 сопроводительных примесей. Стабильность Составов 2 и 4 достаточная для их транспортировки и хранения, а так же для получения из них при применении несложной подготовки Состава 1. Стабильные химические составы от - как минимум до - как максимум не подвержены деструктивным изменениям и диспропорционированию при 15 установленных сроках и условиях хранения. Индивидуальные примеси способны конкурировать за места связывания в организме. Они легко проходят через гематоэнцефалический барьер. Существенную роль играют пропорционирование индивидуальных примесей и остаточных количеств органических растворителей, режим кристаллизации и 20 стабилизации. Состав 1 в наибольшей степени приближен по свойствам и характеристикам к Составу 3, промышленное достижение полученного технического результата не представляет сложности, поэтому дальнейшие биологические исследования в основном проведены с Составами 1 и 3.

25 **Примеры 3:**

(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид обладает психомодуляторной активностью с соразмерным влиянием на

двигательную активность крысят. Эффект проявляется соразмерно в зависимости от исходного состояния у генетически ВЭФ и НЭФ белых беспородных крысят 30 – 35 дневного возраста (90 – 110 г) обоего пола по тесту двигательной активности (табл. 3). Показано, что в 5 исследованных дозах (5 и 10 мг/кг интрагастрально) он проявляет диаметрально противоположную направленность психотропного эффекта и его различную выраженность при однократном введении. В группе ВЭФ двигательная активность на фоне Фенотропила снижалась по суммарному показателю в зависимости от дозы на -12 % и -4,23 % по 10 сравнению контролем (дистиллированная вода), а в группе НЭФ этот показатель увеличивался на +72 % и +67 % в дозах 5 и 10 мг/кг соответственно по сравнению с группой контроля.

На модели крестообразного лабиринта (Salimov et al., 1995) у мышей самцов линии 1CR (18 – 22 г) исследовали ориентировочно 15 исследовательское поведение Фенотропила (100 мг/кг) – Состав 1 в незнакомых обстановочных условиях в сравнении с Составом 4 (100 мг/кг), Пирацетамом (200 мг/кг) и группой контроля (дистиллированная вода) при внутрибрюшинном субхроническом введении (5 суток) один раз в сутки. Животных тестировались до введения препаратов и через 20 сутки после последнего введения. Дополнительно рассчитывали показатель Kit (коэффициент триггерной трансмиссии – отношение взаимозависимости чисителя одного показателя единично или в сумме к знаменателю другого единично или в сумме в сравнении с контролем в арифметическом или интегральном выражении). Kt (табл. 3.1) в группе 25 НЭФ практически в два раза выше, чем в группе ВЭФ, а так же на 50 % выше чем в нормоконтроле популяции. Норма Kt для разных

исследуемых эффектов имеет индивидуальные числовые выражения при арифметическом или интегральном расчёте.

Можно сделать вывод, что именно триггерная трансмиссия, реверсивность и контраверсивность конформаций самих молекул

5 Фенотропила не допускает развития неврозоподобного эффекта, который проявлялся на фоне психостимулятора Пирацетама с фермативным типом действия, по соотношению количества обследований отсеков и количеству патрулирований в обеих группах. Психомодуляторная активность Состава 1 соразмерна и более выражена, чем у Состава 4.

10 При системном применении эффекты Состава 1 практически сравняли показатели триггерной трансмиссии групп НЭФ с ВЭФ, переведя их на объективно более пластичное функциональное состояние, как у НЭФ, так и у ВЭФ животных. Вероятно более «жёсткая» консолидация функциональных и структурных взаимоотношений у ВЭФ не является

15 исключительно положительным свойством для пластичной организации, как и высоко лабильная у НЭФ.

Инкремодуляторная активность соединения выявлена при калибровке биологически чувствительных доз средства в Составе 1 Фенотропила при внутрибрюшинном введении крысам самцам (массой

20 210 – 230 г) линий Август (генетически низко устойчивые к негативному стрессу - Ns) и Вистар (генетически высоко устойчивые к Ns) в диапазоне доз 0,5 – 750,0 мг/кг. Определяли дозы, оказывающие достоверное влияние на уровень кортизола в плазме крови крыс и вычисляли средний для них показатель. Контрольным животным вводилась

25 дистиллированная вода. Забор крови после декапитации для биохимических исследований кортизола в плазме крови производили через 60 мин (у каждого 5 крыс в группах) и через 3 часа (у каждого 5-ти

крыс в группах) после введения препаратов. Исследования плазмы крови проведены хроматографическим методом (Schwarz, A., Roberts, W.L., Pasquali, M. Analysis of plasma amino acids by HPLC withphotodiode array and fluorescence detection // Clinica Chimica Acta.-2004.-V. 312.-P. 253-5 262). Усреднённые по группам результаты исследования представлены в таблице 3.2.

Биологически активная доза соединения проявлялась достоверно, начиная с 1,0 мг/кг. Tsf-активность, с учётом известной роли кортизола для организма, (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид 10 проявлялась соразмерно выраженным эффектом по кортизолу и составила в группе линии Август +14,1 %, а у Вистар - +2,0 % через час после введения препарата. Через три часа инкретомодуляторная активность препарата проявилась с диаметрально противоположными знаками влияния. В группе Вистар (-7,6 %), при том, что в группе Август 15 этот показатель составил + 6,8 %. При однократном введении коэффициент модуляции был более выражен у Август. Если в контроле он составлял 1,13, то на фоне соединения - ровно 1,0 (- 11, 5 % по сравнению с контролем), то есть реорганизовалось функциональное состояние до нормы, превышающей даже показатель Вистар. У Вистар в 20 контроле он составил 0,9 и 0,88 - на фоне соединения. Коэффициент модуляции (km) - числитель разницы показателей в исследуемой группе после применения препарата и до применения поделён на знаменатель - корень квадратный из суммы квадратов разницы числителя и разницы 25 значений в контрольной группе после применения и до применения плацебо, с определением влияния веществ на балансовую стоимость взаимоотношений и взаимозависимостей этих показателей. Чем выше уровень модуляторной активности, тем в большей степени km

приближается к норме и тем в большей степени стремится к единице или равняется единице (1,0).

Соединение обладает модуляторной активностью с соразмерным влиянием во всех исследованных дозах на всех исследованных моделях.

5 Это указывает на то, что специфическая модуляторная активность является ведущей у данного соединения и зависит не столько от дозы, сколько от исходного состояния. Это открывает совершенно новые перспективы для Фенотропила и показывает, что он является истинным модулятором. Психомодуляторная и инкремтомодуляторная активность 10 сочетается с тренинг-стресс-факторной, которая также проявляется соразмерно в зависимости от исходного состояния организма. Следовательно, можно предположить, что адаптогенная активность Фенотропила имеет отличительные признаки и от только стимулирующих, и от только подавляющих препаратов в стресс- 15 негативных условиях, что открывает новые возможности и по адаптивной регуляции с помощью инновационных фармакологических средств.

Примеры 4:

Выявлена уникальная нейролептическая (антипсихотическая) активность (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, которая у 20 него не зависит от природы психического расстройства. Исследования проведены на белых беспородных мышах самцах (18 - 24 г) в сравнении с Оланзапином (зипрекса) при внутрибрюшинном введении.

На модели позитивной симптоматики шизофрении, связанной с гиперактивацией дофаминовых систем, позволяющей выявлять 25 способность веществ блокировать дофаминergicескую передачу в мезолимбической системе мозга, Фенотропил (100, 200 и 300 мг/кг) уменьшал интенсивность вертикализации в баллах (табл. 4), вызванную

апоморфином (2 мг/кг подкожно) на 45%, в 2,0 и 2,6 раза соответственно. Оланзапин существенно уступал по активности Фенотропилу в тесте апоморфиновой вертикализации. На его фоне наблюдалось уменьшение интенсивности вертикализации только на 26% в дозе 1 мг/кг и на 66,5 % 5 в дозе 10 мг/кг.

На модели негативной симптоматики шизофрении (табл. 4.1), связанной с гиперактивацией серотонинергической системы (вызванной 10 5-окситриптофаном в дозе 300 мг/кг внутрибрюшно), Оланзапин в дозе 1 мг/кг полностью устранил встряхивания, вызванные 5-окситриптофаном. Фенотропил во всех исследуемых дозах уменьшал 15 проявление гиперкинеза (встряхивание головой): в дозе 100 мг/кг - на 88 %, в дозе 200 мг/кг – на 87 % и в дозе 300 мг/кг - на 89 %. Достоверной разницы в зависимости от исследованных доз Фенотропила не выявлено 20 по этому тесту. Влияние Фенотропила на серотонинергическую систему требует проведения более детального тестирования и исследования более низких доз, так как исключать их нейролептическую активность по этому 15 тесту нет оснований. Профилактическое или упреждающее применение более низких доз может оказаться целесообразным и при дофаминергической патологии.

По влиянию на восстановление М-холинергической трансмиссии (рассматривается как звено патогенеза психозов и позволяет выявить возможность развития побочных реакций на фоне применения нейролептиков) при её депрессии арекалином (25 мг/кг подкожно), Оланзапин в дозе 1 мг/кг достоверно уменьшал продолжительность 25 трепора на 57% (табл. 4.2.). Фенотропил в дозах 200 и 300 мг/кг достоверно уменьшал продолжительность трепора на 63 и 50% соответственно.

Антипаркинсоническая активность Фенотропила на модели галаперидоловой каталепсии у мышей представлена в таблице 4.3. Продолжительность каталепсии определяли в секундах, спустя 60, 120 и 180 минут после введения препаратов. Фенотропил вводили 5 внутрибрюшинно в дозах 50, 100, и 300 мг/кг через 15 минут после галоперидола 0,5 мг/кг. Введение галоперидола вызывало нарастающую по времени каталепсию. Фенотропил в дозах 50 и 100 мг/кг полностью предотвращал развитие каталепсии по сравнению с контролем через 60 минут после введения и в дозе 100 мг/кг каталепсия не наблюдалась. В 10 дозе 50 мг/кг время каталепсии через 180 мин наблюдалось всего 4,8 сек по сравнению с контролем (63,4 сек). В дозе 300 мг/кг через 60 мин после введения он повышал выраженность галаперидоловой каталепсии по сравнению с контрольной группой, но затем она выраженно снижалась 15 в 2,6 раза, а через 180 мин её выраженность по сравнению с контролем снизилась втрое. Фенотропил выраженно противодействует галаперидоловой каталепсии, что указывает на его антипаркинсоническую активность.

Примеры 5:

Изучение влияния Фенотропила (100, 200, 300 мг/кг) на 20 двигательную активность и исследовательское поведение по методике «открытое поле» на мышах (16 -24 г) в сравнении с Оланзапином (1 мг/кг) представлено в таблицах 5 – 5.4. Оланзапин в более высоких дозах обладает выраженной седативной активностью, поэтому для исследования препарат использовался только в дозе 1 мг/кг в сравнении с 25 Фенотропилом. Препараты и дистиллированная вода контрольным группам вводились внутрибрюшинно за 40 минут до исследования. Оланзапин достоверно уменьшал горизонтальную двигательную

активность (табл.5), снижая общую величину пробега на 36%. Фенотропил увеличивал горизонтальную двигательную активность за исследованный период времени в дозе 100 мг/кг - на 112,2 % , в дозе 200 мг/кг - на 151,8 % и в дозе 300 мг/кг - на 99,5 %. Это указывает на способность препарата к реверсивности, в отличие от Оланзапина.

По показателю вертикальной двигательной активности (таблица 5.1.) Оланзапин достоверно уменьшал число стоек на 47% . Фенотропил в дозе 100 мг/кг увеличивал суммарную вертикальную двигательную активность на 237,5 % . В дозе 200 мг/кг на первой минуте он несколько угнетал вертикальную двигательную активность, на второй минуте она восстанавливалась до уровня контрольной группы, а на третьей минуте превышала контрольные показатели вдвое. В суммарном выражении за три минуты исследуемый показатель был несколько ниже (-6,3 %) по сравнению с контролем за счёт эффекта на первой минуте. Под влиянием Фенотропила в дозе 300 мг/кг наблюдалось достоверное снижение числа стоек на 1 минуте (-75 %). Однако затем число стоек увеличивалось и суммарное увеличение количества стоек за 3 минуты составило + 56 % по сравнению с группой контроля, что также наглядно демонстрирует способность Фенотропила к реверсивности и во времени.

По показателю влияния препаратов на обследование отверстий по сравнению с контролем (таблица 5.2.) Фенотропил увеличивал суммарный показатель исследовательского поведения на 50 % в дозе 100 мг/кг, в дозе 200 мг/кг этот показатель снижался на 32 %, а в дозе 300 мг/кг суммарный показатель обследованных отверстий увеличился на 27 %. Оланзапин не влиял на количество обследований по сравнению с контролем. По количеству умываний (табл. 5.3) Оланзапин оказывал негативное влияние, увеличивая их число на 150 % за 1 и 2 минуты, и в

суммарном показателе на 200 %. Фенотропил в дозе 100 мг/кг снизил суммарный показатель на 25 % по сравнению с контрольной группой. При введении Фенотропила в дозе 200 мг/кг умывания не наблюдались. В дозе 300 мг/кг на фоне фенотропила умывания фиксировались только на 5 1 минуте.

Оланzapин уже в дозе 1 мг/кг (табл. 5.4) достоверно снижал число выходов животных в центр открытого поля на 39 % по суммарному показателю. Фенотропил в дозах 100, 200 и 300 мг/кг достоверно (на 111, 155 и 133 % соответственно) по сравнению с контролем увеличивал 10 число выходов в центр, что свидетельствует о наличии у препарата во всех исследуемых дозах присутствие выраженного анксиолитического эффекта без седативного компонента действия.

Выраженная нейролептическая активность Фенотропила при различной симптоматике сочетается с компонентами 15 психостимулирующего и анксиолитического действия с повышением ориентированно исследовательского поведения во всех исследуемых дозах по всем компонентам без седативного эффекта с проявлением антипаркинсонической активности и это существенно отличает соединение как от типичных, так от нетипичных нейролептиков, а также 20 от стимулирующих и подавляющих препаратов. Психомодуляторная и нейромодуляторная активность состава предотвращает развитие побочных действий и аверсивности.

Примеры 6:

Изучение влияния Фенотропила в разовых терапевтических дозах 25 (25 – 300 мг/кг, Составы 1, 2, 3 и 4) на компоненты (первичный позитивный – Р1, первичный негативны - Н1 и вторичный позитивный – Р2, и суммы Р1 + Н1) вызванного транскаллозального потенциала

(ВТКП) у кроликов ($n = 6$) в сравнении с фенотропилом (25 – 300 мг/кг), Пирацетамом (300 – 500 мг/кг) и Пиритинолом (50 - 150 мг/кг) по стандартной методике [22, 28], впервые выявило (табл. 6) существенные отличия по форме и содержанию от двух последних. Эффекты 5 Фенотропила в период наблюдений (3 часа) ритмичны. В первые 30 - 40 минут на фоне применения Фенотропила (Составы 1 и 3) показатели компонентов увеличивались попеременно в среднем 35 - 15 % в зависимости от дозы, а затем их уровень не превышал 15 % - 10 % по сравнению с исходными данными фона. Полученные результаты можно 10 охарактеризовать в отношении Фенотропила как биполярно ассиметричное, консолидированное сопряжение. Влияние Состава 2 менее выражено, чем у Составов 1 и 3, но характер влияния соразмерен. Составы 1 и 3 различий не имели. Эффекты Состава 4 не имели достоверных отличий от контроля с физиологическим раствором, 15 находясь изначально в пределах 15 – 10 % выше фона.

Влияние Фенотропила по сравнению с Пирацетамом в исследованных дозах более органично, соответствует именно психомодуляторной активности, что наиболее перспективно с терапевтической и профилактической точек зрения, а также при 20 коррекции когнитивных и иных расстройства. ВТКП характеризует не только когнитивные процессы, но и любые межполушарные взаимоотношения. Фенотропил, в отличие от Пирацетама и других психостимуляторов не нивелирует и не стирает природу асимметрии головного мозга, но повышает и сопряжённо консолидирует эти 25 взаимоотношения, предопределённые природой, включая значение межполушарной асимметрии. В результате исследований на выше приведённых примерах и полученных в настоящем есть все основания

говорить о преимуществе модуляторных эффектов Фенотропила по сравнению с однозначно направленными средствами при лечении и профилактике различных психических и неврологических расстройствах, а не только тех, которые выявлены. Впервые выявлено, что ноотропная
5 активность Фенотропила имеет совершенно иной характер действия, чем у Пирацетама. Фенотропил, в отличие от пирацетама не является психостимулятором в традиционном понимании психостимуляции и не может входить в группу N06B, препараты которой оказывают только стимулирующую активность.

10 Влияния Фенотропила на мозговое кровообращение, системное артериальное давление (АД) и нервную регуляцию кровообращения выполнено на 6 наркотизированных кошках под общей анестезией (уретан+хлоралоза). Фенотропил вводился внутривенно в дозе 50 мг/кг с дистиллированной водой, контролем служило исходное состояние каждого
15 животного до введения препарата. Мозговой кровоток регистрировали в общей сонной артерии (ОМК) с помощью электромагнитного измерителя. О нервной регуляции мозгового кровообращения судили по вазомоторному прессорному рефлексу (ВПР). Результаты эксперимента показали (таблица 6.1), что препарат вызывает умеренное увеличение мозгового кровотока у
20 наркотизированных животных. Цереброваскулярный эффект сопровождается сосудистой гипотензией с проявлением угнетения вазомоторного рефлекса. Двухфазность САД согласуется и с картиной влияния на ВТКП в условиях без патологии со стабилизацией нормотонического состояния. При внутрибрюшинном и интрагастральном
25 введении Фенотропила (25 – 300 мг/кг), беспородным белым половозрелым крысам обоего пола, гипотензивная активность (крововым методом через канюлю, соединённую с сонной артерией) проявлялась через час после

введения в дозах 50-100 мг/кг и составляла в среднем $13\% \pm 2,85$, а с повышением дозы этот эффект исчезает. Фенотропил не является в прямом смысле гипотензивным или гипертензивным средством, но его модуляторная активность проявляется в стремлении к нормотонии через 5 регуляторное влияние на вазомоторный рефлекс. Данный эффект требует специального изучения в клинике. Результаты исследования дают основание полагать, что влияние Фенотропила носит не только центральный характер, но и встречный от местного влияния, то есть от места его присутствия. Подобные эффекты препарата могут быть особенно 10 полезными при нестабильных состояниях, а так же при вегетососудистой дистонии.

Инсультное состояние моделировали у крыс самцов (270 – 320 г) при локальном кровоизлиянии в головном мозге – создание геморрагического инсульта (интрацеребральная посттравматическая 15 гематома) по методике А.Н.Макаренко и соавторов (1990) и при ишемии головного мозга с дистальной окклюзией средней мозговой артерии (Chen S. T., Hsu C.Y., Hogan E.L., Maricq H., Balentine J.D. A model of focal ischemic stroke in the rat reproducible extensive cortical infarction // Stroke. – 1989, V. 17, № 4, p.738-743) – ишемический инсульт. 20 Фенотропил вводился внутрибрюшинно при геморрагическом инсульте в дозе 100 мг/кг сразу же после операции, а при ишемическом инсульте за час до операции и через два часа после операции (в дозах 100, 200 и 300 мг/кг). Контролем служили животные, получавшие адекватно дистиллированную воду.

25 Фенотропил оказывал выраженную активность при геморрагическом и ишемическом инсульте у крыс (таблицы 6.2 и 6.3). Влияя на исход инсульта, он предупреждал развитие летального исхода

(наблюдали 14 суток) в 100 % случаях, оказывая лечебное, профилактическое действие, ускоряя процесс восстановления неврологического дефицита у животных по сравнению с контрольными группами инсультных животных и должно оперированных. Он 5 препятствует развитию деградации в очагах поражения головного мозга, а соответственно и целого, восстанавливая и сохраняя пластичность и функциональность. Это лишний раз подчёркивает избирательность влияния соединения в зависимости от исходного состояния. Следовательно Фенотропил может быть полезен не только при 10 цереброваскулярных, но и других церебральных патологиях и расстройствах.

Примеры 7:

Фенотропил обладает выраженной ноотропной и мнемотропной активностью. Результаты исследования антиамнестической активности 15 (классическая методика в установке «Lafayette Instrument Co», США) при ретроградной амнезии условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), вызванной максимальным электрошоком (ЭСШ) и скополамином у крыс самцов (180 – 250 г) продемонстрированы в таблице 7. Ноотропная активность соединения проявляется и в низких, и 20 в более высоких исследованных дозах (25 – 100 мг/кг), достоверно устранивая амнезию при однократном введении. С учётом исследований по методикам открытого поля и крестообразного лабиринта, ноотропный компонент действия у модуляторного препарата не только может быть более выражен, но и шире по проявлению в зависимости от типа 25 расстройства или в незнакомых обстановочных условиях. Выраженная ноотропная активность Фенотропила (100, 200, 300 мг/кг) проявляется и у

крысят обоего пола 30 – 35 дневного возраста (табл. 7.1) при амнезии УРПИ скополамином.

При проведении исследований у неполовозрелых животных необходимо учитывать, что для выработки УРПИ требуется применять 5 более высокие обучающие стимулы (0,6 мА, 8 ударов против 5 импульсов по 0,45 мА у половозрелых крыс) с повторным обучением (через 48 часов). Развитие амнезии требует и более высокой дозы скополамина (1,3 мг/кг) у крысят. При отборе крысят «недоучек» для оценки мнемотропной активности в группы включались неполовозрелые 10 животные, у которых не удавалось получить положительное значение показателя дельты латентного периода ($\Delta\text{ЛП} = \text{ЛП}_2 - \text{ЛП}_1$). Как следует из таблицы 7.2, на фоне интрагастрального введения Фенотропила проявляется его выраженная мнемотропная активность у крысят с исходно отрицательной ($\Delta\text{ЛП} = -6,8$) тенденцией обучаемости. 15 Мнемотропный эффект Фенотропила по показателю $\Delta\text{ЛП}$ повышается с увеличением дозы и составляет + 133 % в дозе 50 мг/кг, + 504 % – в дозе 100 мг/кг и + 696 % – в дозе 300 мг/кг по отношению к контролю с физиологическим раствором. Фенотропил обладает не только психомодуляторной (Ψ -модуляторной) активностью, но и Ψ - 20 операндомодуляторной, учитывая, что мнемотропный эффект связан с экспрессией специфических белков и генов, ответственных за память, внимание и обучение.

При однократном профилактическом введении Фенотропила (100 мг/кг) и однократном введении на фоне депривации способности к 25 обучению скополамином у половозрелых крыс самцов (табл. 7.3), соединение проявляет высокую терапевтическую эффективность на показатели долговременной памяти, внимания и обучения, указывая на

то, что оно сопряжённо их консолидирует в качестве агента упреждающего расстройства и при лечебном применении на фоне их расстройств. Полученные результаты имеют важное значение. В клинике чаще приходится назначать лекарства на фоне расстройств.

5 Изучение механизмов действия профилактического и лечебного ноотропного влияния Фенотропила (100 мг/кг) при однократном и субхроническом введении (7 суток) по показателям рецепторного связывания с дофаминовыми рецепторами (D1, D2, D3 в стриатуме), серотониновыми (5-HT2 – фронтальная кора), глутаматными (NMDA в 10 гиппокампе), ГАМК_A бензодиазепиновыми (БДЗ – кора) и ацетилхолиновыми (nACh - кора) проводили на мембранных препаратах, выделенных из различных компетентных структур мозга крыс (стриатум, фронтальная кора, гиппокамп). Методы известны и описаны [20, 26, 33]. Группами сравнения служили фоновые исследования в норме и на фоне 15 амнезии УРГИ, вызванной холиноблокатором скополамином (таблица 7.4 и 7.5).

Считается, что ноотропный эффект напрямую связан с активацией NMDA рецепторов. Однако, показано что и скополаминовая амнезия вызывает тот же самый и более чем существенно выраженный эффект по 20 сравнению с контролем (табл. 7.4). Фенотропил оказывает сопряжённое влияние на все исследованные показатели. Выраженность его триггерного влияния и направление влияния различно в разных экспериментальных моделях. Полученные результаты наглядно демонстрируют соразмерность действия Фенотропила в зависимости от 25 исходного состояния организма и в процессе терапии на молекулярные механизмы. Вероятно его молекулярные механизмы действия гораздо шире и многообразнее и даже диаметрально противоположны в

зависимости от вида и степени того или иного расстройства неврологического или психического профиля.

Результаты исследования наглядно демонстрируют, что аппроксимировать механизмы действия модуляторных средств в норме, а 5 также только как упреждающего агента на то или иное расстройство не только может быть не оправдано, но и способно вводить в заблуждение. Свидетельством чего служат, полученные результаты исследования. Необходимо учитывать и то, что многообразие молекулярных механизмов действия не является залогом доказательства модуляторной 10 активности, если это многообразие не соразмерно в зависимости от типа нормы и типа того или иного расстройства. До открытия препарата с модуляторной активностью считалось, что механизмы действия, выявленные в норме соответствуют таковым при патологии и это действительно соответствовало препаратам либо стимулирующего, либо 15 подавляющего действия, но не соответствует для оценки соразмерного влияния, так как характер этого влияния может изменяться и в зависимости от типа нормы, и в зависимости от типа расстройства нормы.

Примеры 8:

Фенотропил в дозах 50 и 100 мг/кг увеличивал показатели 20 ориентировочно-исследовательского поведения на 89,0% по вертикальному компоненту и на 240,0 % - по горизонтальному в сравнении с контрольной группой животных (табл. 8) в исследованиях в тредбане у мышей при автоматическом замере вертикальных и 25 горизонтальных компонентов двигательной активности за единицу времени и усиливает в этих дозах психостимулирующую активность Фенамина (3 мг/кг), а в дозе 300 мг/кг достоверно противодействует при

однократном введении эффектам Фенамина, снижая выраженность психостимулирующего действия последнего на 14,8 % по вертикальному компоненту ориентировано исследовательского поведения и на 42,9 % по горизонтальному, нормализуя ориентировано исследовательское 5 поведение мышей. По влиянию на эффекты Фенамина, Фенотропил проявляет в зависимости от дозы и диаметрально противоположную активность при совместном применении с психостимуляторами. Данный факт необходимо учитывать при комплексном применении различных фармакологических средств.

10 Стимулирующее действие на продолжительность плавания в холодной воде (2 °C) и в нормальной - 25 °C (табл. 8.1 – 8.1.1) у Фенотропила (25 и 50 мг/кг) по сравнению с контролем (дистиллированная вода) и Фенамином (2,5 мг/кг) исследовали на белых беспородных мышах самцах (18 – 26 г) по сравнению с контролем 15 (дистиллированная вода) при внутрибрюшинном однократном введении через 60 мин после введения и при курсовом введении в течение 4-недель на 28 день введения (таблица 8.1.2). Фенотропил выраженно повышает продолжительность плавания и адаптивную регуляцию мышей при однократном введении, не утрачивает этой способности при 20 курсовом введении. По влиянию на физическую выносливость к низким температурам окружающей среды Фенотропил практически втрое превышает Фенамин (2,5 мг/кг). При однократном применении в условиях низких температур (таблица 8.1) Фенотропил повышает продолжительность плавания мышей на 70,7 % и на 85 % в дозах 25 и 50 25 мг/кг соответственно по сравнению с группой контроля, а выраженность эффекта Фенамина составляла только 30 % по сравнением с контролем. При нормальной температуре воды эффект Фенамина не изменяется и

оставляет 34 %. При плавании в воде с нормальной температурой (таблица 8.1.1) Фенотропил в дозе 25 мг/кг фактически не отличается от эффекта Фенамина, а в дозе 50 мг/кг он повышает продолжительность плавания на 75 % и превосходит вдвое эффект Фенамина.

5 При курсовом применении (таблица 8.1.2) эффект Фенотропила не только не утрачивается, но и более выражен, чем при однократном применении, как в холодной, так и в нормальной по температуре среде обитания, составляя 109 – 108 % по сравнению с контрольной группой животных. Данные исследования показывают, что в отличие от 10 психостимуляторов, психомодуляторы не только не истощают резервные возможности организма при курсовом применении, но и увеличивают их. Преимущество психомодулятора Фенотропила очевидно и при однократном, и при курсовом применении по влиянию на физическую работоспособность и устойчивость организма, как в обычных, так и в 15 неблагоприятных температурных условиях.

Транквилизирующий эффект Фенотропила (300 мг/кг) изучали по методу конфликтной ситуации и столкновению двух рефлексов (Vogel, 1971; Sanger et al., 1991; File, 1995; Молодавкин, Воронина, 1995), связанных в данном случае со стремлением удовлетворить мотивацию 20 (питьевую) и применения наказания (удар электрического тока, получаемого каждый раз при попытке удовлетворить мотивацию). В создаваемой конфликтной ситуации животное испытывает сильный негативный стресс. Транквилизаторы снижают уровень тревоги и психоэмоционального напряжения. Фенотропил, в исследуемой дозе по 25 отношению к контролю, снижает уровень тревоги и психоэмоциональное напряжение в конфликтной ситуации на 291,0 %, увеличивая время

между первым и вторым взятием воды и уменьшая количество взятий за три минуты наблюдений на 74,4 % (табл. 8.2).

- Специфические эффекты противосудорожной активности у половозрелых животных представлены в таблице 8.3. Химические судорожные агенты (бикукулин, коразол, тиосемикарбазид, пикротоксин) и максимальный электросудорожный шок (МЭШ) моделируют в эксперименте различные типы судорог с их различными механизмами реализации патологических состояний.

Противосудорожная активность Фенотропила при однократном применении на всех исследуемых моделях проявляется выраженным положительным влиянием на предупреждение летального исхода в исследованных дозах 100, 300, 400, 600 мг/кг. При бикукулиновом типе судорог летальность в контроле составляла 70,0 %. Фенотропил (100, 300, 600 мг/кг) в 100 % случаях эффективен. На фоне коразола летальность в контроле равнялась 60,0 %, а положительный эффект Фенотропила против контроля составил по летальности в зависимости от дозы 45 – 35 – 0 % соответственно. Летальный исход на фоне тиосемикарбазида составил 90,0 % в контроле, на фоне Фенотропила (100, 300, 600 мг/кг) соответственно 60 – 0 – 0 %. В контроле с пикротоксином летальность мышей составляла 50 %, а применение Фенотропила в дозе 300 мг/кг полностью предотвращало летальный исход. При МЭШ летальность в контрольной группе была 100,0 %, а в группах с Фенотропилом (100, 300, 400 мг/кг) соответственно: 20 – 0 – 0 %. Таким образом, противосудорожная активность так же значительно повысилась, в том числе и в дозе 100,0 мг/кг, что указывает на возможность применения более низких доз с целью профилактики судорожных эпизодов и коррекции судорожной готовности к

манифестации эпилепсии. Противосудорожный эффект Фенотропила предупреждает развитие судорог и влияет на исход судорожных состояний, предупреждая смертность на всех применённых моделях судорог у животных. Механизмы действия противосудорожной активности Фенотропила соразмерны, многообразны и зависят от исходного состояния.

Фенотропил в исследуемых дозах (50, 100 и 300 мг/кг) обладает выраженной антигипоксической активностью, существенно увеличивая продолжительность жизни мышей в барокамере (таблица 8.4). Эффект усиливался при увеличении дозы препарата, повышая продолжительность жизни по сравнению с контрольной группой на 65,0 , 147,8 и 591,0 % соответственно. Фепирон (25-50 мг/кг) – предшественник Фенотропила не влиял на выживаемость животных, а в дозе 100 мг/кг увеличивал продолжительность жизни на 47,8 % . Пирацетам в дозе 600 мг/кг сокращал продолжительность жизни по сравнению с контрольной группой животных на 35,0 % и только на фоне доз 900 – 2000 мг/кг продолжительность жизни увеличивалась на 78,0 %, что существенно уступает эффектам Фенотропила и по эффективным дозам, и по терапевтической выраженности.

Влияние Фенотропила на болевую чувствительность мышей (таблица 8.5) по методу «горячей пластины» характеризует анальгезирующий эффект соединения и проявляется в исследуемых дозах (50, 100 и 300 мг/кг) через 30, 60 и 120 минут после внутрибрюшинного введения снижением болевой чувствительности на: 14,3 – 8,3 – 10,8 % в дозе 50 мг/кг; 12,4 – 12,5 – 31,5 % - в дозе 100,0 мг/кг и 71,4 – 61,5 – 100,0 % - в дозе 300,0 мг/кг. Анальгезирующий

эффект присутствует у всех исследуемых доз и нарастает с увеличением дозы.

Примеры 9:

При том, что гипоксия является причиной развития различных патологических состояний в постнатальном и раннем детском возрасте, способствует отставанию в развитии, в процессе проведения исследований было установлено, что крысы постнатального (7-ми дневного) возраста обоего пола более устойчивы к воздействию судорожных агентов и гипоксии, чем половозрелые животные. Результаты исследования представлены в таблицах 9 (гипобарическая гипоксия) и 9.1 (гипобария с гиперкапнией). Препараты вводились за 30 мин до экспозиции.

У крысят постнатального возраста на высоте 11 000 м гибели не наблюдалось в течение 2 часов экспозиции. В условиях гипобарической гипоксии у 100% контрольных животных на высоте 7 000 м наблюдаются подергивания телом, сильный трепет (таблица 9). На фоне Фенотропила (50 и 100 мг/кг) трепет наблюдался только на высоте 10 тыс. м. В течение нахождения на высоте 11 тыс. м (2 часа) у контрольных крысят отмечался периодический трепет (11 эпизодов), тогда как у животных, получавших Фенотропил, трепет наблюдался однократно (только при подъеме). При наблюдении за поведением крысят в течение 2-часов, отмечалось, что 50% животных контрольной группы «замирают» (неподвижны в барокамере). Крысята, получавшие Фенотропил в дозах 50 и 100 мг/кг, остаются подвижными в течение всей экспозиции. У крысят, получавших фенотропил в дозе 300 мг/кг (таблица 9.1) трепет наблюдался только на высоте 11 тыс. м., а на высоте 12 тыс. м. трепет исчезал. В течение всего эксперимента у контрольных крысят отмечался периодический трепет (8

- 9 эпизодов), тогда как у животных, получавших Фенотропил, трепор наблюдался однократно (только при подъеме). После того, как животных извлекали из барокамеры, крысята, получившие Фенотропил, были значительно более активные, чем контрольные животные, во всех 5 случаях. Проведённые исследования и особенности животных постнатального возраста указывают на то, что в случае слабо выраженного антигипоксического эффекта у того или иного препарата у взрослых особей, их эффекты в детской практике могут вообще не проявляться. Фенотропил обладает противогипоксической активностью и 10 у животных постнатального возраста.

Примеры 10:

Антидепрессивный эффект Фенотропила изучался у половозрелых крыс (185 – 218 г) и у крысят 28 – 35 дневного возраста (85 – 110 г). Препараты вводились внутрибрюшинно в первом случае и 15 интрагастрально во втором за 40 мин до экспериментов. Применили методики поведенческого отчаяния вынужденного плавания (Porsolt et al., 1978) и вынужденного плавания со свободно вращающимися колесами (Nomura et al., 1982).

Фенотропил оказывает статистически достоверный и выраженный 20 антидепрессивный эффект в обеих исследованных дозах (100 и 200 мг/кг), на что указывает значительное снижение длительности иммобилизации под его влиянием на -79,8 % и - 72,2 % по сравнению с контролем (таблицы 10 и 10.1). При исследовании депрессии по Porsolt существенных различий между эффективными дозами не выявлено 25 (таблица 10.), а по методике Nomura эта разница является статистически значимой. В дозе 100 мг/кг эффективность Фенотропила составляла по сравнению с контролем +59,0 %. А в дозе 200 мг/кг - +30,0 % по

сравнению с контрольной группой (таблица 10.1). Под влиянием Фенотропила животные не отказываются от борьбы и продолжают попытки выбраться из аверсивной ситуации. Они в существенно меньшей степени проявляют поведенческое отчаяние. По методике Nomura исследовали влияние Фенотропила и у половозрелых беспородных крыс (185 – 218 г). Фенотропил в дозах 10, 25, 50 и 100 мг/кг (таблица 10.2) проявлял антидепрессивный эффект, увеличивая настойчивое стремление выбраться из воды на 15,4 %, 67 %, 104,2 % и 142,4 % соответственно. Антидепрессивная активность у взрослых животных проявляется более выраженно, чем у неполовозрелых и в дозе 100 мг/кг превосходит вдвое.

Примеры 11:

Антитоксическую, отрезвляющую и антикревинговую активность, а также влияние Фенотропила при абстиненции изучали на беспородных белых крысах самцах (массой 180 – 220 г) и мышах самцах (массой 18 -24 г) при хронической алкоголизации. Установлено, что на фоне Фенотропила в дозах 25,0 – 200 мг/кг токсическое влияние этанола у мышей снижается в десятки раз по показателю «бокового положения» (наркотическое состояние) и по летальной дозе, а при введении Фенотропила на фоне этанола, Фенотропил обладает пробуждающим (отрезвляющим) действием. Алкоголизированные крысы при четырёх месяцах алкоголизации и применения терапии Фенотропилом добровольно отказываются от употребления алкоголя при свободном выборе вода и алкоголь (таблица 11). На фоне абстиненции у крыс алкоголиков (7-ми месячная алкоголизация) суточное потребление алкоголя при последующем свободном выборе не только восстанавливается, но существенно увеличивается в контроле, а

применение Фенотропила приводит к добровольному отказу от употребления алкоголя (таблица 11.1) при свободном выборе.

Фенотропил обладает не только антитоксическим влиянием при алкогольном отравлении или предупреждает алкогольное отравление, но и выраженным терапевтическим действием лечения алкогольной зависимости крыс, проявляя выраженную антикревинговую активность, характеризующуюся добровольным отказом животных при добровольном выборе. Эффекты Фенотропила и как антитоксического средства, и как средства терапии абстиненции и алкогольной зависимости проявляются, начиная с однократного применения и усиливаются при курсовом применении. Вероятно, Фенотропил в силу модуляторных свойств может быть полезен не только при зависимости к алкоголю, но и при терапии других наркозависимостей, а также различных форм токсикомании с учётом модуляторного влияния на нейротрансмиттерные системы, описанные в примерах выше.

Примеры 12:

Для выявления и оценки противовоспалительного действия Фенотропила использовали стандартную методику - каррагениновый отёк лапы у крыс (Winter C. et al, 1962). Фенотропила в дозе 100 мг/кг вводили интрагастрально за 60 минут до каррагенина. Контрольным животным вводили дистиллированную воду. Дополнительно исследовали наружное применение по методике формалинового отёка (субплантарное введение 0,1 мл 2 % раствора формалина). Фенотропил для наружного применения приготавливали (1:1) на стандартной мазевой основе - носителе из расчёта 100 мг/кг массы тела каждого животного (150 – 220 г). Приготовленный препарат втирали в лапу и накладывали пластырь с марлей за 2 часа и за 1 час до индукции воспаления.

В первом опыте Фенотропил сокращал воспаление на 52,3 % по сравнению с контролем, а во втором на 64,5 % (таблица 12). Достоверной разницы не выявлено во втором случае между применением препарата за 2 часа и за 1 час до индукции воспалительного агента. Выявленная 5 противовоспалительная активность Фенотропила была даже более выражена при наружном применении. Установлено, что Фенотропил обладает противовоспалительной активностью как при введении в организм, так и при наружном применении.

Присутствие собственно противовоспалительного эффекта у 10 Фенотропила послужило основанием для исследования влияния препарата не более сложные патологические агенты. Изучали действие различных концентраций Фенотропила на рост культуры микобактерий (МБТ) *in vitro* в соответствии со стандартом исследований (тест-культура высоковирулентный лабораторный штамм H37Rv). Приготавливали 15 широкий ряд концентраций препарата: 1 ряд - 100; 50; 10 мкг/мл; 2 ряд – от 10 до 0,31 мкг/мл и 3 ряд – от 2 до 0,031 мкг/мл. Для приготовления матричного раствора использовали стерильную дистиллированную воду, а для получения указанных концентраций - питательную среду Школьниковой. Для оценки ростовых и морфологических свойств 20 культуры МБТ взвесь микобактерий в соответствующих концентрациях раствора Фенотропила засевали на среду Левенштейна-Йенсена и на среду Школьниковой (по 4 пробирки на каждую точку). Через 2 недели визуально определяли наличие роста в среде Школьниковой и готовили мазки из осадка. Мазки фиксировали и окрашивали по Цилю-Нильсену. В 25 мазках подсчитывали количество микобактерий и на основании полученных результатов определяли концентрацию препарата, при которой наблюдалось подавление их роста. Количество колоний МБТ и

их морфологические особенности оценивали на среде Левенштейна-Йенсена через четыре недели от момента посева. Учёт результатов так же проводился через четыре недели после засева.

Результаты исследования представлены в таблице 12.1. Во всех пробирках с различными концентрациями Фенотропила в среде Школьниковой визуально отмечался рост культуры МБТ, как и в контрольных пробирках, где Фенотропил отсутствовал. При микроскопии мазков установлено наличие микобактерий в виде характерных кос во всех полях зрения в каждом из подготовленных препаратов. На среде Левенштейна-Йенсена во всех пробирках определялся рост характерных колоний МБТ, однако их количество было неодинаковым. В контроле и в некоторых опытных пробирках рост колоний был обильным, местами сливным и плохо поддавался счету. Такой рост колоний обозначали как «сплошной рост». Менее 100 колоний наблюдалось в интервале концентраций Фенотропила от 0,25 до 5,0 мкг/мл. Наименьшее число колоний МБТ отмечено в диапазоне концентраций от 0,5 до 1,0 мкг/мл. При более низких и более высоких разведениях различий не выявлено. Таким образом, Фенотропил в интервале концентраций от 0,5 до 1,0 мкг/мл в исследованиях *in vitro* 20 проявлял статистически достоверную бактериостатическую активность на рост колоний микобактерий.

Примеры 13:

Влияние внутрибрюшинного введения Фенотропила в дозе 100 мг/кг на про- и антиоксидантные системы изучали на крысах самцах линий Вистар и Август, и белых беспородных крыс (массой 180 - 220 г, по 10 крыс в группе), обладающих различной генетической устойчивостью к негативному стрессу (Ns) то есть в ds и Ds состояниях.

Контрольным животным вводилась дистиллированная вода. Острое и системное Ns - воздействие осуществляли по методике Н.А. Бондаренко (Н.А. Бондаренко и др., 1999) при однократной и троекратной (один раз в сутки) и семикратной (семь суток) диспозиции Ns психоэмоционального 5 характера. Определяли спектрофотометрическим методом содержание ТБК (тиобарбитуровая кислота) – МДА (малоновый диальдегид) в плазме крови. Содержание HSP32 определяли с помощью Вестерн-блот- анализа (нг/мкг общего белка). Оценивали на беспородных белых мышах самцах (массой 20 – 26 г) влияние Фенотропила на электролитный баланс 10 плазмы крови при хроническом (в течение 4-х месяцев внутрибрюшинном) введении Фенотропила. Результаты исследования представлены в таблицах 13 – 13.8.

Фоновые исследования показали (табл. 13) что содержание МДА у генетически высоко и генетически низко ds - устойчивых крыс различно, 15 что согласуется с известными данными. Имеет оно отличия и с беспородными животными (контроль). Стресс - лимитирующая система крыс линии Август практически на 43,0 % ниже чем у линии Вистар, на что указывает уровень содержания ТВК- продуктов по МДА, но как показывают исследования, резерв этих линий так же различен и 20 соединение проявляет избирательную активность в рамках резервных возможностей каждой линии одного вида. Ns так же оказывает различное влияние на уровень МДА в плазме крови различных линий одного вида животных. У высоко устойчивых животных под влиянием Ns концентрация МДА в плазме крови достоверно снижалась на 12,0 %, по 25 сравнению с беспородными животными, а у низко устойчивых – повышается на 186,0 % по сравнению с их исходным уровнем в условиях нормы (таблицы 13.1 – 13.2.). Влияние острого Ns-воздействия оказывает

разнонаправленное влияние у разных линий животных одного вида и выражается в положительных или отрицательных значениях, как по знаку, так и по выраженности ответа организма по исследуемым показателям. Состояние соотношения прооксидантной и антиоксидантной систем у разных линий животных не равнозначно. Следовательно, низко устойчивая линия (Август) более реактивна и более чувствительна к Ns и цена ответа у низкоустойчивых животных гораздо выше, имеет противоположный знак выраженности по показателю МДА. Фенотропил при однократном введении в организм, без моделирования стресс-негативной реактивности, сам является Ts-фактором, переводя функционирование организма на более высокий уровень, как у высоко, так и у низко устойчивых линий животных и оказывает соразмерное влияние, выражающееся в повышении активации стресс - лимитирующих систем у линии Вистар на 66,0 %, а у линии Август на 190,0 %, что в 2,9 раза выше по сравнению с линией Вистар, оказывая прооксидантное действие, что указывает на соразмерность влияния Фенотропила у генетически разных линий.

На фоне Ns-воздействия, Фенотропил снижает уровень МДА на 6,0 % по сравнению с исходным контролем без стресса у линии Вистар, а у линии Август напротив его действие проявляется выраженным повышением концентрации МДА в плазме крови в 2,2 раза по сравнению с исходным контролем и даже на 17,0 % выше, чем на фоне Фенотропила без Ns воздействия. Модуляторная активность препарата проявляется не только по TsF-воздействию, но и соразмерно, с диаметрально противоположным знаком на фоне негативного стресс-воздействия (Ns) у разных типов генетической устойчивости. Чрезмерно низкий исходный уровень МДА указывает вероятно на недостаточность

лимитированных систем, поэтому применение средств усугубляющих состояние может иметь не положительный, а негативный эффект.

Особый интерес представляют результаты исследования по «внутривидовой» активности ПОЛ у беспородных (Б/п) животных 5 (таблица 13.3) и иных линий в условиях 3-х кратного стресс-негативного напряжения. Показатель ПОЛ, определяемый от исходного уровня ТВК – МДА составляет 1,0 (0,99) у Б/п. По отношению к Kt беспородных, ds повысил показатель Kt у Вистар на 10,0 %, который составил в числовом выражении 1,1. У линии Август при Ns-состоянии, Kt составил 2,1 по 10 отношению к Б/п. В условиях Ns-состояния видовой Kt = 1,6. На фоне Фенотропила Kt у обеих линий животных по отношению к Б/п равнялся 2,1 и следовательно столько же составил внутривидовой Kt, что указывает на весьма любопытный факт влияния Фенотропила в рамках видового резерва устойчивости, который в остром экспериментальном 15 Ns-состоянии на фоне применения препарата увеличился на 12,5 %, что практически соответствует линии Вистар на фоне Ns, но с противоположно направленным знаком (-12,0 %). Признать это случайностью невозможно в силу статистически выверенной закономерности. Фенотропил соразмерно влияет на разные линии 20 животных не только в рамках генетически предопределённого условно фенотипического гомеостаза, но и раздвигает рамки видового и фенотипического онтогенеза на специфическом генном уровне.

При этом исследования курсового (4 недели) введения Фенотропила (оценку проводили через час после введения препарата в 1-е, 3-и, 7-е, 14 25 -е, 21-е и 28-е сутки) показали, что средство не оказывает сколько-нибудь заметного влияния в обычных условиях на содержание электролитного баланса плазмы крови животных по показателям Са, К и

Na. (таблицы 13.5), что является подтверждает отсутствия у Фенотропила негативного влияния на сбалансированность про- и антиоксидантной систем организма животных, не вызывая Na^+/K^+ - Ca^{2+} -АТФазы и не приводя к энергодефициту, а так же к нарушению электролитного баланса по гипер- или гипо-типу. Следовательно, модуляторно консолидирующее действие препарата при наличии выраженного тренинг-стресс факторного влияния распространяется многоуровневым промоутмодуляторным типом действия с прямыми, обратными и перекрёстными зависимостями, включая клеточную регуляцию с консолидацией сопряжения ответственных систем и усилением регуляторного контроля за их состоянием.

Влияние Фенотропила у низко и высоко устойчивых животных по показателю белка теплового шока наглядно демонстрируют (таблицы 13.6 – 13.8) тренинг-стресс факторное (Tsf) влияние в структурах головного мозга с выраженной операндмодуляторной активностью у разных линий животных по сравнению с беспородными (Б/п). Фенотропил в исследуемой дозе снижает экспрессию генов у крыс линии Вистар на 17,7 % и повышает экспрессию на 16,9 % у линии Август, то есть имеет диаметрально противоположные эффекты в зависимости от исходного генетического состояния. На фоне Ns-напряжения применение Фенотропила увеличивает экспрессию генов по показателю HSP32 соответственно на 82 % и 99 % при однократном введении. Стресс-напряжение, как негативный фактор воздействия без Фенотропила снижает уровень HSP32 у линии Вистар на 9,1 % и повышает у крыс линии Август на 95 %. В группе Б/п тренинг-стресс-факторное влияние однократного введения Фенотропила было эквивалентно однократному стресс-эмоциональному влиянию методического воздействия и

составляло + 38,5 % по сравнению с контролем. Влияние Фенотропила и стресс-негативного фактора увеличивало на 86,0 % показатель Kt по отношению к контролю без опыта.

Переход дистресса в дестресс, а так же выраженная модуляторно адаптогенная активность Фенотропила наглядно продемонстрирована результатами исследования в таблице 13.8 в сравнении с результатами таблицы 13.4, что говорит о высокой биологической активности состава, как теперь можно судить на основании полученных результатов. Ds, как и ds, развивается у разных линий животных одного вида по собственному сценарию и не однотипно, поэтому и концепция об «общем адаптационном синдроме» не может иметь единого сценария в зависимости от генетической предрасположенности, она гораздо многообразнее в её реализации даже у разных подтипов одного вида животных, не говоря уже о разных подтипах одного и того же расстройства и болезни. У беспородной группы и группы линии Вистар уровень ТБК- продуктов по сравнению с контрольными высок и составил соответственно +270 % и + 193,7 %, а коэффициент трансмиссии более чем в три раза превышает контрольный внутрилинейный. Дистресс у этих линий животных развивается по гиперфункциональному направлению, а у линии Август Ds-состояние переходит в гипофункциональное и составляет по сравнению с группой собственного контроля (- 30,5 %). На фоне Фенотропила модуляторное состояние организма восстанавливается, а модуляторная активность соединения проявляется диаметрально противоположным влиянием с выраженным адаптивно модуляторным эффектом по диаметрально противоположным сценариям соответственно (- 73,0, - 65,6 и + 60,0 %) и более лучшим показателем Kt

чем в контроле и у Вистар, и у Август, восстанавливая Kt до полной нормы беспородных крыс.

Полученные результаты позволяют характеризовать влияние Фенотропила не только как тренинг-стресс факторного модулятора, но и как модулятора соразмерно побуждающего и соразмерно консолидирующего стресслимитированные системы на уровне клеточного метаболизма про- и антиоксидантных систем, а также как клеточного операндмодулятора на уровне экспрессии генов по показателю белка теплового шока. Следовательно, промоутмодуляторный тип активности распространяется у данного соединения и на внутриклеточный уровень как операндмодуляторный, а так же как мембраностабилизирующий и цитомодуляторный с выраженной трансмиссией. Эффекты Фенотропила на метаболизм носят не стимулирующий или подавляющий характер, свойственный двум традиционным типам препаратов (стимуляторы и прессоры или депрессоры), чьё действие основано только на том или только ином ведущем эффекте, а модуляторный, что выражается как про-, так антиоксидантной активностью, а антиоксидантная активность и влияние на белки теплового шока так же модуляторны в зависимости от исходного состояния и генетической предрасположенности. При выраженным влиянии в зависимости от исходного состояния на про- и антиоксидантные системы, а так же на белки теплового шока HSP32 при сохранении показателей электролитного баланса и при хроническом введении, уникальность соразмерно консолидирующего влияния Фенотропила очевидна из представленных результатов исследования.

Примеры 14:

Изучение фармакокинетических параметров распределения Фенотропила (100 мг/кг – 1% водный раствор перорально) у белых беспородных крыс обоего пола с массой тела 220 – 260 г (табл. 14) не выявили существенных изменений в гомогенатах органов (метод определения – ГЖГХ) с ранее известным у фенотропила, что указывает на способность родственных примесей конкурировать за места связывания в органах и тканях, но не влияет на процессы всасывания, распределения и выведения действующего соединения. Уровень содержания соединения и распределения в почках и печени в различные 5 интервалы времени близок к уровню содержания в плазме крови, в то время, как в сердце и особенно в мозге его уровень значительно ниже. Степень тропности соединения в различных органах по количественному содержанию неодинакова и распределяется в убывающей 10 последовательности: печень, почки, сердце, мозг. Быстрое проникновение в мозг подтверждает хорошую кинетическую 15 способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Через 0,25 часа его присутствие обнаруживается в мозге, сердце, печени и почках. В мозге, печени и почках максимальное содержание достигается через час и 20 через 6 часов после перорального введения соединение не обнаруживается. В сердце максимальное содержание обнаруживается через 1 час 50 мин и выводится полностью через 8 часов. Максимальное содержание Фенотропила в миокарде обнаруживается позже, чем в мозге, но и выводится из миокарда на два часа позже. В печени 25 максимальное содержание обнаружено через час и затем концентрация постепенно снижается. Через час после введения содержание в почках достигает максимума с постепенным снижением в дальнейшем.

На крысах-самцах линии Вистар массой 195 – 250 г. выявлена выраженная активность Фенотропила (25, 50, 100, 300 мг/кг) при внутрибрюшинном введении на экспрессию HSP70 в миокарде через 60 мин после введения в норме и в условиях после стресс-негативного 5 воздействия по методике Н.А. Бондаренко (Н.А. Бондаренко и др., 1999) в сравнении с контрольными группами животных (дистиллированная вода). Определение HSP70 (нг/мкг общего белка) изучали на препаратах миокарда с помощью Вестерн-блот-анализа Результаты представлены в таблице 14.1.

10 Уровень содержания HSP70 в миокарде при контрольных исследованиях без влияния негативного стресса составил $0,11 \pm 0,007$ нг/мкг (таблица 14.1). Внутрибрюшинное введение Фенотропила в дозах 25, 50, 100 и 300 мг/кг повышало содержание HSP70 в сердце на 65, 82, 73 и 273 % соответственно. Стресс негативное состояние в группе 15 контрольных животных вызывало повышение HSP70 на 164 % ($0,29 \pm 0,007$ нг/мкг общего белка) по сравнению с исходным контролем. На фоне Фенотропила в дозах 25, 50, 100 и 300 мг/кг при стресс-негативном состоянии уровень HSP70 увеличился в миокарде по сравнению с группой опытного контроля на: 38; 41,4; 62 и 89,7 % соответственно.

20 Патологоанатомические и микроструктурные исследования миокарда не выявили деструктивного влияния Фенотропила на состояние миокарда, что было явно выражено у крыс в контрольной группе на фоне негативного стресса без Фенотропила.

Фенотропил в низких и высоких разовых дозах в условиях нормы 25 обладает выраженной TsF-активностью, а в ds-условиях обеспечивает организму более высокую защиту на клеточном и органном уровне. С учётом роли цитопротекторных белков HSP70 и их распространённостью

в тканях различных органов, можно говорить о роли Фенотропила в организации антиапоптозных механизмов и экспрессии мобилизационных генов не только клеток головного мозга, но и миокарда, что указывает на возможность отсутствия тканеспецифичности 5 у соединения. Противовоспалительная активность Фенотропила при наружном применении и некоторое влияние на рост колоний микобактерий указывают на чрезвычайно широкий спектр его возможных эффектов. Фенотропил может найти применение, с учётом полученных результатов, не только в психиатрии и неврологии, но и в 10 кардиологии, а так же в других областях, так как он кинетически распределяется по разным органам и тканям и способен оказывать местное влияние.

Пример 15:

Адаптогенное действие Фенотропила, его энантиомеров и 15 препаратов различных классов и групп изучалось на модели 14 суточной иммобилизации (с 17 часов до 10 часов) в антиортостатическом положении (АНОГ -45 °) крыс самцов линии Вистар (187 - 260 г) в специальных клетках – пеналах для каждого животного. С 10 до 17 часов животные находились в обычных условиях и имели свободный доступ к 20 пище и воде при обычном содержании. В предварительных исследованиях было установлено, что Ns-ожидания не менее агрессивен по воздействию, чем монотонное влияние безысходности. Необходимо учитывать и то, что крысы относятся к видам с активным поведением в ночное время суток. Фенотропил в дозах 100, 50, 25 мг/кг и его изомеры 25 в дозах 25 мг/кг с препаратами сравнения (Седуксен – 2 мг/кг, Пирацетам -200, 400, 600 мг/кг, Фенибут – 100 и 50 мг/кг, изомеры Фенибута – 50 мг/кг, Фепирон – 200, 100 и 50 мг/кг, изомеры Фепирона – 200 мг/кг)

вводились один раз в сутки внутрибрюшно с физиологическим раствором в утренние часы. Группе контрольных животных вводился физиологический раствор. Вторая контрольная группа всё это время находилась в обычных условиях в отдельном помещении и не была 5 свидетелем эксперимента. По окончании опыта на исследование забирались тимус (Т), селезёнка (С) и надпочечники, взвешивались с определением их массы на 100 грамм исходной массы тела каждого животного и вычислялись массоотношения селезёнки к тимусу и надпочечникам, а также отношение тимуса к надпочечникам по 10 показателю Kt. В первом случае получали показатель трансмиссии взаимоотношения иммунной и кроветворной систем, во втором – иммунной и гормональной, а в третьем – иммунно-гормональное соотношение. Результат исследования представлены в таблице 15.

С учётом того, что в выше описанных результатах исследования 15 впервые установлена способность энантиомеров к конформациям, присутствие (+) и (-) в таблице 15 у названий Фенотропила характеризует только их исходное состояние до введения.

В контрольной группе без опыта соотношения показателей (Kt) по С/Т, С/Н и Т/Н, составляли соответственно 1,1, 9,9 и 7,7. Дестресс 20 изменил эти соотношения соответственно: 6,2 – 7,3 – 2,5. Ds приводит не только к истощению стресс-лимитирующих систем, но и к рассогласованию, дезорганизации их взаимоотношений. Все исследуемые препараты, кроме групп животных с Фенотропилом и его энантиомерами, не оказывали консолидирующего действия и усугубляли в различной 25 степени нестабильность показателей гуморальных систем с истощением эндокринного и иммунного звеньев с нерациональным использованием иммунной системы по типу истощения противовоспалительной

направленности при недостаточности гормонального звена на определённом этапе за счёт увеличения нагрузки на отдел селезёнки, что приводило к значительному повышению баланса С/Т, снижению баланса С/Н и устремлению к нокаут-функционированию соотношения Т/Н.

5 Фенотропил и оба его оптически активных изомера в исследованных дозах не просто препятствовали устремлению к нокаут-истощению гормонального и иммунного звеньев, но и не допускали перенапряжения работы кроветворной, иммунной и гормональной систем, сохраняя их пластичную консолидированность и устремляя на восстановление 10 тренинг-стресс состояния. Эффекты энантиомеров Фенотропила практически не различались в исследуемых дозах, но были ниже по эффективности дозы 50 мг/кг рацемического состава Фенотропила, а также выражено ниже других доз рацемического соединения по соотношению к иммунно – эндокринной системам. Фенотропил и его 15 энантиомеры в данном их соотношении, как в исследуемом средстве, так и при монотерапии энантиомерами, сохраняли и выявленную математическую сбалансированность показателей кроветворного, иммунного и гормонального статуса, устремляясь к показателям нормы соотношений. Фенотропил высоко эффективен при хронической 20 депрессии состояния стресс-лимитированных систем или изменения их баланса в силу возрастных особенностей при правильном подборе соответствующих доз препарата. Энантиомеры Фенотропила обладают выраженной биологической адаптогенной активностью и вероятно по модуляторному типу, проявляя триггерную трансмиссию с соразмерным 25 сопряжением функциональных систем.

Отдельно исследовалось противоульцерогенное действие Фенотропила по этой методике (таблица 15.1). Препараты применялись в

качестве терапевтических средств после 14-ти суточного воздействия. Противоязвенная активность Фенотропила в D_s-условиях в исследуемых дозах составляет по сравнению с контролем (5 % раствор глюкозы) и в зависимости от дозы (25, 50 и 100 мг/кг): - 45, - 63 и - 80 % соответственно. Противоульцерогенная активность Фенотропила проявляется репаративными и регенеративными эффектами при поражениях желудка в условиях негативного стресса, проявляя достаточно высокую терапевтическую эффективность.

Результаты проведённых исследований так же впервые показывают, что при выраженному дестрессе (D_s) ни Фенибут и его энантиомеры, ни Фепирон и его энантиомеры, ни Пирацетам, ни Седуксен не способны обеспечить консолидировано оптимальную пластичность стресс-лимитированных систем и это не только меняет представление об адаптогенном действии ноотропов, но и ставит наличие его у этих препаратов под сомнение в D_s условиях. Фактически все исследуемые средства, кроме Фенотропила и его энантиомеров, продемонстрировали результаты выраженно хуже чем на фоне применения физиологического раствора в группе опытного контроля, усугубляя ситуацию стресс-дезорганизации в 2 – 7 раз по разным соотносимым показателям. Ранее считалось самим же авторами настоящих исследований, что Фенибут наиболее активен по показателю адаптогенного действия, но эти выводы основывались на совокупности показателей функциональных систем в условиях дистресса, так как во-первых не было самого понятия дестресс, а так же препаратов, обеспечивающих адаптацию по модуляторному типу действия, то есть обладающих адаптивно-модуляторной активностью и выраженной трениг-стресс факторной активностью с соразмерным влиянием, обладающих к тому же и промоутмодуляторной и

юнимодуляторной активностью. Ранее полагали, что дистресс сразу же переходит в направление аут состояния (по классической методике Г. Селье), но это далеко не так, что достаточно ярко продемонстрировано результатами настоящего исследования.

5 Показано, что модуляторы существенно отличаются по адаптогенной активности как от анксиолитиков, так и от собственно ноотропов, а так же от анксиолитиков с ноотропным компонентом действия. Полученные результаты исследования указывают на то, что для 10 обеспечение острой адаптации и противо дестрессорного (Ds) действия по адаптогенно – модуляторному типу недостаточно присутствия ранее известных эффектов. Пирацетам, Фенибут и его энантиомеры, Фепирон и его энантиомеры, обладающие, как известно, различными спектрами нейротропной и психотропной активности с присутствием ноотропного 15 эффекта в определённых для них дозах, ухудшают общее функциональное состояние в условиях Ds по соотношению кроветворного звена к иммунному и гормональному звеньям и по соотношению иммунного к гормональному, невзирая на то, что одни из них относятся к ряду стимуляторов, а другие к ряду транквилизаторов с 20 ноотропным компонентом действия. Седуксен, в отличие от собственно ноотропов, оказался даже более эффективным, но односторонняя анксиолитическая активность усугубляет Ds. Соотношение иммунного и гормонального звеньев так же имеет положительное состояние только на фоне Фенотропила и его энантиомеров. Вероятно для обеспечения 25 консолидированного баланса сопряжения прямых и обратных, перекрёстных взаимосвязей не достаточно присутствия только нейротропной активности любой направленности, кроме модуляторной,

включая и психомодуляцию. Фенотропил обладает и выраженной противоульцерогенной активностью в условиях дестресса.

Следовательно, психостимуляторы и депрессоры или прессоры, даже имеющие ноотропный компонент действия, не способны 5 обеспечивать долговременную адаптацию, а так же переводить срочную в долговременную. Их эффекты можно характеризовать фермативным типом действия. При этом необходимо исследовать адаптогенное действие и в период острой адаптации у разных линий животных одного вида. Разбалансировка соотношения всех функциональных систем на 10 клеточном, тканевом и органном уровнях требует присутствия не только нейромодуляторной, но и психомодуляторной, инкретомодуляторной и иммуномодуляторной, а также и по всей вероятности – операндомодуляторной активности, так как Ds и Ds состояния не могут благополучно или негативно разрешаться без участия экспрессии генов.

15 Впервые также показано и то, что оптически активные энантиомеры Фенотропила обладают выраженной биологической активностью модуляторного типа действия при состоянии Ds, а их совокупное присутствие не ухудшает, а улучшает исследуемые показатели. При этом сбалансированность (R:S) энантиомеров Фенотропила более эффективна 20 по модуляторной активности, чем на фоне отдельных его энантиомеров. Оптически чистые составы подвержены рацемизации, поэтому для проведения их исследований и установления их достоверных свойств и характеристик необходимо проведение специальной процедуры стабилизации составов, которая гораздо сложнее, чем для рацемата.

25 Судя по показателям соотношения исследуемых параметров, Фенотропил обладает модуляторной активностью как на нейрогуморальном уровнях, так и на уровне высших психических

функций, так как данная модель включает элементы не только острого психического ситуационного напряжения, но и психического воздействия - стресснегативное состояние ожидания, где ноотропы и транквилизатор оказались не эффективны. Промоутмодуляторный тип активности 5 Фенотропила на психическом, нейрональном, иммунном, гормональном, кроветворном и, вероятно, генном уровнях обеспечивает положительный исход при хроническом патологическом состоянии, не только препятствуя развитию негативного состояния, но и предотвращая истощение, консолидируя нейрогуморальные стресс-лимитированные 10 системы и высшие психические функции в отличие от собственно ноотропов и препаратов, содержащих ноотропный компонент действия.

Принимая во внимание, что и собственно ноотропы проявляют адаптогенный и ноотропный эффекты только в более низких дозах, чем присущая им ведущая активность, то есть основания говорить о том, что 15 и они не являются ноотропными препаратами как таковыми, а их ноотропный эффект является только одним из компонентов. Эффективность промоутмодуляторной активности Фенотропила зависит от дозы.

В свете полученных результатов, можно сделать вывод, что судить о 20 наличии адаптогенной активности невозможно в отсутствии соотношения компонент стресс-лимитированных систем даже при наличии совокупности показателей, а отсутствие у препаратов модуляторной активности промоутмодуляторного типа не способно в полной мере обеспечивать адаптогенный эффект в D_s условиях. 25 Фенотропил и его энантиомеры обладают адаптогенной активностью промоутмодуляторного типа действия, включая разные уровни и от разных уровней соразмерного влияния с их консолидированным

сопряжением. Выявлено, что ведущей активностью Фенотропила и в данном случае является модуляторная с соразмерным влиянием, что отличает его от препаратов только стимулирующего или только подавляющего типа действия, включая и те, которые способны проявлять 5 стимулирующее действие только в низких дозах (фенибут, фепирон, седуксен). Все препараты, включая и дивергенты, кроме Фенотропила и его энантиомеров, обладают не формантевным, а фермативным характером действия, а соответственно и организации пластичности функциональных систем и их взаимоотношений, что, в конечном счёте, 10 приводит к дезорганизации и нарушению балансовых отношений.

Пример 16:

Принимая во внимание, что Фенотропил, является химически производным диапирролидина – диапиррилидона и родственным соединением фепирона, а также имеет в своей структуре формальные 15 элементы сходства с «рацетамом» - ахирального производного пиролидина – пирролидона (Пирацетам), были проведены их сравнительные исследования на половозрелых беспородных, белых мышах самцах массой 18 – 24 г (по 20 мышей в каждой группе) по методике электроболевого раздражения конечностей у одиночных и 20 попарно сгруппированных животных на электрической площадке. В тестовых исследованиях определяли пороги реакций (в вольтах) каждого животного, а через сутки у попарно сгруппированных, помещённых на электрической площадке. Фиксировали порог чувствительности без звукового проявления (замирание - порог внимания) - Пв, порог первого 25 писка (порог эмоционального реагирования) - Пп и порог агрессии (драка), направленный по отношению друг к другу - Па.

Препараты (Фенотропил и Фепирон в дозах 25, 50 и 100 мг/кг; Пирацетам в дозах 100, 200 и 300 мг/кг) вводились внутрибрюшинно с физиологическим раствором за час до исследования. Контрольным группам вводился физиологический раствор. Для чистоты эксперимента 5 все исследуемые препараты применялись химически чистыми с содержанием действующих веществ не менее 99,8 %. Результаты представлены в таблице 16.

На фоне Пирацетама происходило выраженное снижение порога болевой чувствительности на 43,6 % в дозе 100 мг/кг, на 48,1 % - в дозе 10 200 мг/кг и на 19,9 % - в дозе 300 мг/кг по тесту тревожного состояния (Пв) и росту эмоционального реагирования со снижением порога эмоциональной реактивности (Пп) на 23,5 и 47,0 % соответственно дозам 100 и 200 мг/кг, что указывает на прямую психостимулирующую активность, приводящую к нестабильному психоэмоциональному 15 состоянию со снижением порогов реагирования и пониженней чувствительностью к болевому воздействию. Снижение порога агрессии (Па) составило 11,3 % в дозе 100мг/кг, повышение на 25,7 % - в дозе 200 мг/кг и 7,4 % - в дозе 300 мг/кг. Пирацетам снижает стабильность реакций тревоги и эмоционального реагирования, повышая в низких для 20 него дозах и порог агрессии, а так же вызывает нестабильность психоэмоционального состояния с понижением их порогов, что является негативным проявлением его психотропного действия.

Рациемический состав Фепирона имеет существенное преимущество по порогу агрессии, который повышается в два раза, по сравнению с 25 контролем, в дозе 100 мг/кг и на 48 - 84 % соответственно в дозах 25 и 50 мг/кг. Пороги тревоги и эмоционального реагирования фактически не претерпевают изменений по сравнению с контролем.

Фенотропил повышается порог болевой чувствительности (Пв) на 74 %, 65 % и 57 % соответственно дозам 25, 50 и 100 мг/кг. Порог эмоционального реагирования повышается на 40 %, 76 % и 82 % соответственно, а порог агрессии повышается на 8,7 %, 4,0 % и 7,6 % соответственно дозам 25, 50 и 100 мг/кг. В сравнении с Пирацетамом порог агрессии на фоне Фенотропила стабилен и Фенотропил не снижает его, а даже несколько повышает с сохранением объективного реагирования в конфликтной ситуации. В отличие от Пирацетамиа (психостимулятор), Фенотропил стабильно во всех исследуемых дозах улучшал психоэмоциональное состояние и оказывал соразмерно консолидирующее действие на все компоненты психоэмоциональных реакций, проявляя и обезболивающий эффект.

Учитывая высокую нейролептическую, ноотропную и мнемотропную, адаптогенную активность, специфическое влияния на ВТКП и результаты данного опыта, можно говорить о том, что эффекты, 15 проистекающие из модуляторной активности, более органичны, чем эффекты стимуляторов и подавляющих средств. Выраженные отличительные эффекты от Фепирона (транквилизатор) и Пирацетамиа (психостимулятор) указывают на то, что препарат способен быть 20 эффективным при биполярных психических расстройствах, а так же проявлять обезболивающий эффект при болях различной этиологии и генеза, а так же проявлять истинные адаптогенные свойства.

Пример 17:

Результаты исследований на среднюю продолжительность жизни 25 (СПЖ) беспородных белых мышей обоего пола при раздельном режиме содержания (самок и самцов) представлены в таблице 17. В группы (по 30 мышей, по 15 самок и 15 самцов) были включены мыши в возрасте 610

дней без внешних признаков острых и хронических заболеваний. Согласно многолетним статистическим наблюдениям средняя продолжительность жизни мышей составляет 1,5 – 2,0 года, что соответствует 547 – 730 календарным дням. Фенотропил в дозах 50, 100, 5 200 и 300 мг/кг с дистиллированной водой вводили перорально один раз в сутки в утренние часы на протяжении всего периода жизни мышей. Контрольная группа получала дистиллированную воду и вторая контрольная группа не подвергалась экспериментальному воздействию, чтобы исключить или оценить влияние экспериментального стресса при 10 воздействии процедуры введения в организм веществ.

Первая серия исследований не увенчалась успехом в связи с поражением мышей в контрольных группах респираторной вирусной инфекцией (грипп, источник был установлен) через десять дней после начала эксперимента, но выявила противовирусную и 15 противовоспалительную активность Фенотропила. В контрольных группах погибли все животные. В группах на фоне Фенотропила совокупно погибло 15 % мышей. Из выживших мышей, 46 % не заболели, а 54 % переболели, но выжили. Различий влияния по половому признаку не выявлено.

20 По результатам исследований влияния Фенотропила на среднюю продолжительность жизни мышей (таблица 17) в контрольных группах без воздействия и получавших ежедневно перорально дистиллированную воду достоверных различий по СПЖ не выявлено (разница составила в пределах 3,0 %), что указывает на отсутствие экспериментально 25 стрессирующих факторов при проведении исследований. Введение Фенотропила в дозах ниже 50,0 мг/кг оказывало повышение СПЖ в пределах 8,0 - 10,0 % и эти данные не были включены в таблицу в связи

незначительности результата для поставленных целей. Известно, что в пределах 10,0 % оказывают влияние на СПЖ животных адаптогены растительного происхождения (В.Е. Чернилевский, В.Н. Крутько. История изучения средств продления жизни. Ж. Профилактика старения, 5 вып.3, 2000 г.), которые фактически являются психостимуляторами с накопительным эффектом (эффект проявляется при длительных курсах применения).

Фенотропил оказывал достоверное влияние на продолжительность жизни мышей обоего пола при введении в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг. 10 СПЖ была достоверно выше чем в группе опытного контроля и контроля без опыта. По отношению к опытному контролю СПЖ мышей увеличилась на 15,3 %, 29,3 %, 12,5 % и 19,6 % соответственно, что соответствовало 12, 20,6, 9,3 и 6,24 % в сравнении с контролем без опыта. Наибольший эффект по показателю СПЖ был получен в данной серии 15 исследований на фоне применения Фенотропила в дозе 100 мг/кг. Необходимо отметить, что на фоне длительного курсового применения Фенотропила в дозе 300 мг/кг, визуально мыши выглядели несколько «неопрятными» и несколько менее активными. Статистически достоверной разницы между СПЖ самок и самцов не выявлено, что 20 указывает на отсутствие избирательности реовенационной активности соединения и в отношении пола животных по показателям СПЖ.

Примеры 18:

Максимальная продолжительность жизни (МПЖ) мышей согласно нашим многолетним статистическим наблюдениям составляет 2,7 – 3, 2 25 года, то есть в среднем 2,95 года или 1077 календарных дней. Для данного исследования в группы (по 10 особей) отбирались мыши – самцы доминантного поведения в смешанных группах, благополучно дожившие

до 985 дней без признаков выраженного одряхления и с удовлетворительным ориентировочно - исследовательским поведением, определяемым по методике «открытое поле». Фенотропил в дозах 25, 50 и 100 мг/кг вводили перорально с 5,0 % раствором глюкозы. Раствор глюкозы использовали исключительно в целях повышения растворимости препарата. Одна контрольная группа получала раствор глюкозы и вторая дистиллированную воду. Третья контрольная группа не подвергалась воздействию.

Результаты исследования представлены в таблице 18. Контрольные животные всех трёх групп, невзирая на сбалансированный корм и хорошие условия содержания и ухода, не пережили выявленный ранее предел МПЖ. Макроскопическое исследование при вскрытии выявило у 95,0 % самцов контрольных групп спонтанные опухоли различных органов, т.е. даже специально отобранные «долгожители» фактически были обречены умирать не без участия повреждающего действия канцерогенеза (таблица 18.1). На фоне применения Фенотропила значительно увеличилась продолжительность жизни во всех экспериментальных группах, которая в среднем составила 22,0 %. Наибольший эффект (таблица 18) выявлен на фоне применения Фенотропила в дозах 25 мг/кг (на 23,3 %) и 100 мг/кг (на 24,0 %). Распространённость и выраженность спонтанных опухолей у мышей с Фенотропилом была значительно ниже (в 2,37 раза) в дозе 100 мг/кг (таблица 18.1). При выборке в 30 особей в совокупности по трём группам, можно говорить о высокой достоверности результатов.

Фенотропил влияет на максимальную продолжительность и качество жизни животных с включением не только функциональных звеньев разного уровня, но и генетического звена, препятствует

развитию онкогенеза. Предупреждение развития феноптоза указывает на то, что он предупреждает развитие апоптоза и органоптоза, так как без совокупности всех трёх компонент невозможно получить положительный результат по МПЖ. Клеточный и тканевой апоптоз 5 вызвали бы гибель функциональных органов или органа, что в свою очередь привело бы и к гибели организма в целом.

Исследование влияния Фенотропила на массу тела при курсовом интрагастральном введении в течение месяца проводили в дозах 25, 50, 100, 200 и 300 мг/кг/сутки у белых беспородных крыс обоего пола с 10 выраженным признаками ожирения (380 – 430 г) без изменения режима питания и поведения. Каждое животное помещалось в обычную отдельную клетку. Регистрировали массу тела, объём потребляемой воды и корма за сутки.

На фоне Фенотропила объём потребляемого корма и воды не 15 изменился, но масса тела животных (таблица 18.2) в зависимости от дозы препарата достоверно изменялась. Поведение животных так же становилось более активным. Фенотропил не проявляет анорексигенного действия, как полагали ранее. Его влияние при ожирении проявляется слендерной, а не анорексигенной активностью. Слендерный эффект 20 составил по снижению массы тела соответственно 14, 25, 33,3, 35 и 32 % по отношению к контрольной группе животных, получавших дистиллированную воду.

Пример 19:

Изучение влияния Фенотропила на фертильность мышей проведено 25 в весенний период на самках в возрасте 510 дней (по 30 особей в крупке). Окончание репродуктивного возраста которых устанавливалось путем подсадки каждой трёх самок к фертильному самцу. Покрытие

устанавливали по наличию вагинальных пробок. Не покрытых в течение месяца самок включали в исследование. На протяжении всего периода исследования (32 дня) один раз в сутки опытной группе интрагастрально вводился Фенотропил в дозе 100 мг/кг с дистиллированной водой, 5 контрольной – дистиллированная вода. На восьмой день эксперимента самок подсаживали к самцам в сочетании: две опытных и одна контрольная, либо две контрольных и одна опытная. Процедура повторялась для непокрытых на каждом этапе самок. Одних и тех же фертильных самцов для покрытия не использовали. Результаты 10 исследования представлены в таблице 19.

В контрольной группе по истечении первого этапа не было покрыто не одной самки, к концу второго этапа исследований картина повторилась и погибли 2 самки, третьего – 5 самок погибли и три были покрыты (10,0 % от исходного количества). По истечении 32 суток каких- 15 либо изменений в контрольной группе не наблюдалось. Принимая во внимание что 10,0 % самок контрольной группы были покрыты, то можно предполагать либо ошибочность в выборке в пределах десяти процентов, либо условия эксперимента спровоцировали результат. Из 30 самок опытной группы, 9 самок были покрыты на утро девятых суток 20 эксперимента, что составляет 30,0 % от общего числа в группе, 11 самок – на утро 17 суток и 4 самки – на утро 25 суток. Остальные самки опытной группы (6 особей) остались непокрытыми и по истечении 32 суток, но две самки из этой группы погибли к утру 33 суток.

Патологоанатомическое вскрытие погибших самок установило 25 причину смерти как естественную в силу возрастных непреодолимых изменений. Введение Фенотропила не только восстановило фертильную привлекательность самок для самцов, но и репродуктивные функции

самок. Фенотропил оказывает инкретомодуляторное влияние на репродукцию биологических веществ, являющихся привлекательными для самцов в фертильном периоде самок, связанных с гормональным репродуктивным статусом, проявляя выраженный реовенационный 5 эффект при введении в организм животных.

Примеры 20:

Изучение влияния Фенотропила при аменорее и функциональной дисменорее проведено на группах пациенток в возрасте 14 – 27 лет. Первая группа (20 -27 лет) с диагнозом шизофрения, находилась на 10 поддерживающей нейролептической терапии и имела нарушения менструального цикла в виде аменореи (более 6-ти месяцев). Из которых - у 4-х присутствовала аменорея не установленного характера, наблюдавшейся и до начала выраженной первичной манифестации психического расстройства, 6 пациенток – с аменореей, развившейся на 15 фоне применения нейролептиков. Фенотропил в таблетках назначался в дозе 100 и 200 мг в сутки в составе комплексной антипсихотической терапии в качестве корректора побочных действий психогенного характера нейролептиков. Доза препарата подбиралась исходя из индивидуальных и клинических особенностей пациенток. Длительность 20 терапии Фенотропилом составляла 3 месяца. Две группы (14 – 18 лет) с функциональной дисменореей и проявлениями ярко выраженной спастической симптоматики. Длительность монотерапии Фенотропилом (50 и 100 мг в сутки) один месяц с последующим назначением препарата недельными курсами в качестве упреждающего воздействия. У пациентов 25 с функциональной дисменореей исследовали уровень цАМФ в сравнении с группой нормоконтроля. Содержание цАМФ определяли при помощи стандартных наборов, методом основанным на конкуренции с меченым

циклическим 3',5'-аденозинмонофосфатом по уровню связывания с тиобарбитуровой кислотой.

В первой группе после окончании исследования у всех пациентов было отмечено улучшение состояния: повышение мотивации, 5 расширение круга интересов, увеличение числа повседневных действий, увеличение выраженности и спектра эмоциональных реакций. У семи пациенток из десяти (70%, из которых 40,0% – с аменореей на фоне антипсихотической терапии и 30,0 % - не установленного характера) в результате терапии Фенотропилом произошло восстановление 10 менструации и менструального цикла. Отмечена отставленная (относительно отдалённая) и весьма своеобразная дивергентная активность препарата. Он сокращает ночной сон и одновременно его углубляет.

Фенотропил влияет на репродуктивные функции человека и 15 способен восстанавливать их цикличность при нарушениях, проявляя модуляторную активность как при аменорее связанной с собственно функциональными нарушениями репродуктивных функций, так и вызванных нейролептиками. Полученные результаты указывают, что Фенотропил обладает не только нейромодуляторной и 20 психомодуляторной, но и инкретомодуляторной активностью, обеспечивая цикличность половых гормонов при нарушениях различной этиологии. Есть основание предполагать, что Фенотропил может быть так же эффективен в условиях тяжёлых форм токсической фазы и как нейролептик, и как корректор гуморального статуса у психически 25 больных.

Содержание цАМФ в сыворотке крови двух вторых групп на пике клинического проявления первичной функциональной дисменореи на 50

– 70 % выше по сравнению с их сверстниками без функциональных расстройств (группа контроля, табл. 20.). Применение Фенотропила в виде монотерапии (30 дней) устранило психоэмоциональную нестабильность. Улучшалось настроение, повышалась 5 работоспособность, снижались или полностью устранились болевые ощущения и спастичность. Курсовое применение восстанавливало функциональную норму показателей цАМФ (сAMP) по сравнению с фоновыми исследованиями, регулируя гормональный, неврологический и психический статус, оказывая положительное влияние на процессы 10 внутриклеточного метаболизма с участием эндокринной системы.

Параллельно проводившийся опыт на беспородных белых мышах обоего пола (20 -24 г) показал, что Фенотропил в дозах 10, 50 и 100 мг/кг без моделирования негативного стресса или патологии существенно стимулирует внутриклеточный метаболизм (таблица 20.1), увеличивая 15 уровень цАМФ при однократном внутрибрюшинном введении за 60 мин до исследования, на 21, 65,5 и 96,3 % соответственно.

Примеры 21:

Известно, что такие медиаторы, как интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 2 (IL-2), интерферон (ИФ), тимозин, фактор некроза 20 опухоли (ФНО) обладают способностью регулировать функции центральной нервной системы (ЦНС). Пептидные лиганда, осуществляющие нейроиммунное взаимодействие, имеют общие для обеих систем рецепторы. Иммунокомпетентные клетки могут синтезировать нейропептиды и отвечать на большинство, если не на все, 25 соединения этой группы. Клетки нейроэндокринной системы продуцируют некоторые лимфокины и монокины и отвечают на них при

введении. Структурная родственность рецепторов показана, например, для АКТГ, эндорфинов, IL-1 и IL-2.

В исследование иммунокомпетентной активности Фенотропила были включены пациенты с неврастенией и органическим астеническим 5 расстройством (20 – 47 лет) обоего пола (мужчины 37 %, женщины 63 %). Контрольной группой служили практически здоровые лица (20 человек). Исследуемые группы были идентичны по соотношению возраста и пола. Фенотропил назначался в дозе 100 мг/сутки однократно в утренние часы 10 в течение 30 дней. Исследование психического и иммунного статуса (уровень IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , α -INF в супернатантах культур периферических мононуклеаров из цельной крови) проводилось до лечения и на 7, 14, 21 сутки, после курсовой терапии (30 дней), и через 3 месяца после терапии. Забор крови на исследование производился в одно 15 и то же время суток в группе контроля и в группе больных. Из цельной крови выделяли периферические мононуклеары, содержание интегральных определяли при помощи иммунотестов ELISA (“Immunotech”, Франция).

Анализ результатов количественного иммуноферментного исследования спектра цитокинов в препаратах супернатантов культур 20 периферических мононуклеаров при астеноnevротических расстройствах (неврастения, органическое астеническое расстройство) показывает устойчивое изменение цитокинового профиля со снижением от контрольных значений в популяции здоровых лиц показателей IL-2, IL-3 и IL-6, и повышением α -TNF и α -INF, что указывает на однотипность 25 уязвимости иммунных реакций при нарушениях психического состояния астенического характера различной этиологии. Это послужило основанием объединения в единую группу пациентов с различной

первопричиной невротических состояний, относящихся к категории пограничных психических расстройств. Показатель IL-1 имеет тенденцию повышения в пределах 4,0 % (таблица 21).

Курсовое применение Фенотропила восстанавливало психический статус пациентов и характер цитокинового профиля до нормы, проявляя иммуномодуляторную активность, выражющуюся в коррекции всех исследуемых показателей. Выраженность иммуномодуляторного эффекта средства соответствовала выраженности изменения показателей, но с противоположным знаком, приводя в соответствие активность интерлейкинов и восстанавливая баланс их соотношения. Если показатель IL-1 имел только тенденцию к повышению (+4,3 % по отношению к контрольным значениям), то на фоне применения Фенотропила полностью восстанавливался характер показателя по отношению к контролю, снижаясь по отношению к фоновым значениям (- 3,5 %). Изменения IL-2, IL-3, IL-6, α -TNF и α -INF в группе пациентов по отношению к контролю соответственно составляли: -12,7 %, -14,9, -15,8 %, +22,0 %, +16,5 %, а на фоне курсового применения Фенотропила (таблица 27) по отношению к фоновым соответственно: +8,9 %, +12,7 %, +11,3 %, -11,6 %, -10,3 %. Через три месяца после терапии интерлейкиновый профиль сохранялся на уровне нормы и составил по отношению к фоновым исследованиям: +15,1 %; +18,0 %; + 19,0 %; -18,2 %; -11,8 % со стабильным показателем IL-1 (- 4,6 % по сравнению с фоном) и психостатуса. После 3-х месячного перерыва была назначена закрепляющая терапия Фенотропилом в той же дозировке.

Фенотропил оказывает выраженную модуляторную активность специфического, комплексного и универсального типов действия, включая психомодуляторную, нейромодуляторную и

иммуномодуляторную активность, восстанавливая психический и иммунный статус при расстройствах различной этиологии, проявляет противовоспалительное и противонекротизирующее действие, положительно влияет на компетентно ответственные системы за рост и 5 дифференцировку активированных лимфоцитов. Он восстанавливает, сопряжённо консолидирует и стабилизирует баланс нейрогуморальных функциональных систем.

Пример 22:

Исследования противоукачивающей (антикинетозной) активности 10 средств, позволяющие создавать зрительно-вестибулярные воздействия, моделирующие болезнь движения проведены на мужчинах (23 – 35 лет). Проба с непрерывным воздействием ускорения Кориолиса осуществлялась при вращении вестибулометрического кресла с угловой скоростью 180°/с. При этом глаза обследуемого были открыты, а 15 оптокинетический барабан стенда вращался в одном направлении с креслом со скоростью 90°/с. Определяли время переносимости зрительно-вестибулярного воздействия, вестибуловегетативных реакций, оптокинетический нистагм до и после укачивания при вращении барабана поочерёдно в течение двух минут в R и S направлениях со 20 скоростью 90°/с при интервале между вращениями 1 мин, а так же выраженностъ вестибулярных последствий и рассчитывали km. Исследования проводились через 60 мин после приёма Фенотропила в дозах 25, 50, 100 и 300 мг. Контролем служили фоновые исследования исходного состояния и приём плацебо. Очерёдность подходов для 25 каждого участника проводилась через неделю после каждого испытания. Коэффициент модуляции в норме без воздействия составлял 0,97.

Установлено (табл. 22), что на фоне плацебо переносимость зрительно-вестибулярного воздействия (ЗВВ) составила $4,27 \pm 0,7$ мин, а выраженность вестибуловегетативных реакций (ВВР) $7,2 \pm 1,1$ балла, состояние негативных последствий воздействия (НВП) длилось 4 – 6 часов. Фенотропил обладает выраженной противоукачивающей (антикинетозной) активностью соответственно эффективности доз от более высокого к более низкому результату 300 □ 100 □ 25 □ 50. Усреднённые показатели по сравнению с плацебо составили: повышение уровня переносимости зрительно-вестибулярного воздействия – + 80 %; снижение выраженности вестибуловегетативных реакций составила 68 %; длительность состояния негативных последствий снизилась до 15 – 30 минут. Приём Фенотропила во всех дозах повышал скорость медленной фазы оптокинетического нистагма, что можно расценивать как улучшение зрительных функций по отношению к отслеживанию движущихся стимулов.

Примеры 23:

В исследованиях влияния Фенотропила на состояние пародонта, эмали и дентина при наружном применении приняли участие мужчины и женщины (45 – 54 лет) с диагнозом пародонтит, пародонтоз и карies. Набрать в данном возрасте группы по раздельным показателям не удалось. В подавляющем большинстве заболевания были сочетанными. Соотношение в группах мужчин и женщин составляло: 30,0 % мужчин и 70,0 % женщин, процентное соотношение курящих к некурящим - 60 : 40, количество курящих женщин было выше чем курящих мужчин на 35,0 %. Все пациенты каждые три дня получали необходимое количество 0,1 %, 0,2 % или 0,3 % растворы Фенотропила, или плацебо. Растворы применялись ежедневно в качестве стоматологической ванночки (30 сек.)

утром и вечером по 30 мл на приём в течение 30 дней. Не рекомендовалось в течение 2-х часов после процедуры принимать пищу и напитки, включая воду. Все пациенты прошли контрольное обследование стоматолога и стандартную гигиеническую обработку с удалением налета и зубного камня с промывкой десневых карманов 1 % раствором Фенотропила. Для каждого участника исследований фиксировались исследуемые показатели, рассчитывался совокупный интегральный показатель общего состояния пародонта, эмали и дентина в минус баллах. Обследования проводились раз в неделю на протяжении всего периода монотерапии. Параллельно проводились исследования состояния перекисного окисления липидов в пробах слюны при первичном обследовании и после окончания курсовой терапии. Результаты представлены в таблице 23.

По сравнению с контрольной группой, применявшей плацебо, во всех опытных группах наблюдался выраженный положительный эффект при наружном применении растворов Фенотропила. Существенно снижалась подвижность зубов, исчезали рыхлость, отёчность, проявления деградации и воспаления пародонта, уменьшались поражения кариесом эмали и дентина. Отсутствовало в период терапии Фенотропилом образование мягкого налёта и твёрдых образований на зубах. Восстановление клеточного и тканевого гомеостаза проявлялось так же в исчезновении пришеечных десневых карманов и в восстановлении целостности десневой пришеечной борозды и что самое удивительное – наблюдалось восстановление дентина, при визуальном осмотре.

Положительный эффект на фоне применения Фенотропила наблюдался примерно через 14 дней и усиливался в процессе курсовой

терапии. Эффективность через месяц применения препарата была наиболее высокой и наглядной при начальных стадиях заболеваний и средней степени тяжести пародонтита и кариеса. Влияние на пародонтоз было явным, но менее выраженным. Лечение пародонтоза, вероятно, 5 требует более длительного курса и применения таблеток Фенотропила по обычной схеме для модуляции общего функционального состояния организма. Ранговая оценка эффективности (0 – нет эффекта, 1-мало выраженный эффект до 30,0 процентов в группе, 2- средняя степень выраженности эффективности от 30,0 до 50,0 процентов, 3- высокий 10 уровень эффективности – более 50,0 процентов) устанавливается по интегральному показателю совокупности всех исследуемых признаков. Результаты представлены в таблице 23.

Наибольший комплексный эффект был отмечен в результате инструментального и визуального обследования при применении 0,2 % и 15 0,3 % раствора препарата. Субъективные оценки пациентов всех групп с Фенотропилом практически не различались и все пациенты отмечали хороший эффект, а выраженность эффекта создавала положительный психологический фон в отношениях врач – пациент. Отсутствие эффекта на фоне применения Фенотропила не наблюдалось. Аллергических 20 реакций не наблюдалось и вероятно применение различных доз препарата целесообразно в зависимости от тяжести заболеваний, что требует специальных клинических исследований.

По сравнению с контрольной группой, применявшей плацебо, можно говорить о высокой степени терапевтического модуляторного 25 действия Фенотропила при различных стоматологических заболеваниях и о его модуляторной и реювенационной активности в отношении пародонта и дентина, а так же о противовоспалительной и

противомикробной активности. Необходимо отметить, что 25,0 % пациентов из общего числа курящих на третьей неделе терапии бросали курить, так как Фенотропил вызвал у одних по их словам «отвращение к запаху сигарет и сигаретному дыму», а у других «просто исчезла потребность в привычке курить», то есть препарат преодолел тягу и зависимость, проявляя антикревинговую активность. Соотношение внутри этой спонтанной группы распределилось практически поровну и составило 43:47. Из которых у 43 % - появилось отвращение к курению, то есть антикревинговый эффект сопровождался негативным отношением к зависимости, а у 47 % антикревинговая активность Фенотропила не сопровождалась дополнительным раздражающим влиянием. Чувство отвращения к сигаретам было наиболее характерно для женщин и они по этому показателю составляли подавляющее большинство в своей подгруппе, более 80,0 %. Все пациенты так же отмечали субъективный факт «очищались легкие, откашливалась мокрота примерно первые две недели через 30 – 60 минут после полоскания ротовой полости раствором Фенотропила. Данное наблюдение присутствовало как у курящих, так и не курящих. Это указывает на то, что препарат влияет на динамическое и функциональное состояние лёгких.

Состояние показателя перекисного окисления отражено в таблице 23.1. На фоне применения Фенотропила во всех случаях нормализовалось состояние ПОЛ по показателю МДА.

Примеры 24:

В примерах 24 представлены результаты исследования Фенотропила в качестве парофармацевтических - космецевтических средств у женщин (возраст 53 – 60 лет) и стандартного раствора. Приготавливали 0,1 % водный (дистиллированная вода) раствор Фенотропила и плацебо, а

также для удобства приготовления лечебного состава кремов использовали стандартную композиционную основу применяемых кремов или в качестве основы использовали сами кремы «Вечер», «Люкс» и «Геронтол» фабрики «Свобода» (Россия) из расчёта 100, 200, 5 300 мг Фенотропила на 100 г готовых композиций, получая косметические средства. Косметические препараты приготавливались с просеянным и хорошо растёртым в ступке порошком Состава 1.

При первичном обследовании учитывались основные показатели состояния кожи рук и лица в группах, высчитывался интегральный показатель по совокупным признакам (сухость, морщинистость, сосудистые поверхностные пучки, выраженность подкожного сосудистого рисунка, пигментация – выраженность цвета, количество пигментных пятен и их общая площадь). Предварительно у каждого обследуемого проводили тестирующие пробы на аллергическую кожную реакцию наиболее концентрированного состава. Аллергических реакций выявлено не было. Применили в одной группе только раствор Фенотропила утром и вечером, нанося небольшое количество (как обычный лосьон) раствора на косметические ватные диски и протирали лицо и руки. В других группах эта процедура проводилась перед нанесением крема с Фенотропилом. Результаты первичного обследования в каждой группе принимались за 100,0 %. Результаты исследования представлены в таблицах 24 – 24.5.

Анализ проведённых исследований показал, что Фенотропил обладает выраженной реjuvenационной и противовоспалительной активностью при наружном применении как в качестве монопрепарата, так и в комбинации с биологически активными веществами композиций

органического и неорганического происхождения. Его эффективность во всех случаях была существенно выше в сравнении и со стандартной композицией кремов «Люкс», «Геронтол», «Вечер», которые сами какого-либо значимого эффекта в исследованиях не проявили, хотя и 5 содержат биологически активные вещества. Положительная выраженность действия Фенотропила составляла от 140 до 280 % в зависимости от концентрации и совокупности и композиционного состава.

Эффекты Фенотропила проявлялись, начиная с первой недели 10 применения и усиливались к концу исследования. Кожа становилась мягкой и эластичной, сглаживались морщины и выраженность клеточного рисунка, пигментные пятна бледнели и в большинстве случаев исчезали, нормализовалось проявление сосудистого 15 поверхностного и подкожного рисунка, исчезали с поверхности кожи сосудистые пучки, значительно улучшалась подвижность суставов пальцев, исчезали проявления скованности, отёчности и болезненности 20 суставов в тех случаях где они присутствовали, руки и лицо худели, кожа подтягивалась. Отмечено, что невзирая на более выраженный реjuvenационный эффект в дозе 300 мг на 100 г кремовой основы или 25 композиции, более мягкий эффект присущ разведению Фенотропила в дозах 100 и 200 мг. Аллергических реакций и каких-либо побочных действий при проведённом курсе не выявлено.

В данной серии исследований было также отмечено, что скорость 25 наступления лечебных эффектов более выражена при исследованном курсе применения у более молодого по возрасту состава пациентов. Отмечено так же, что применение косметических составов с Фенотропилом для лица в вечернее время целесообразнее за 2-4 часа до

сна, так как применение непосредственно перед сном, невзирая на рекомендации, у некоторых (18,0 % от общего числа) обследуемых проявлялось в утренние часы присутствием незначительной (по ощущению самих обследуемых) отёчности кожи лица в связи с 5 применением ими кремов непосредственно перед сном или менее чем за два часа, которая проходила самостоятельно в среднем через 2 - 3 часа после сна. Для кожи рук эта особенность вечернего применения не имела какого-либо существенного значения, а в случае использования Фенотропила для кожи лица эту особенность необходимо учитывать, при 10 том, что не установлено – сам ли Фенотропил или используемые для его приготовления кремовой основы составы вызывали данный эффект. Некоторые обследуемые самостоятельно с их слов применяли растворы и 15 косметические кремы Фенотропила для ног и отмечали венотонизирующее и противовоспалительное действие на суставы, которое было характерно кремам для рук.

Результаты исследований показывают, что применение Фенотропила с лечебными противовоспалительными, реювенационными, слендерными, профилактическими или защитными целями в медицине и косметике может оказаться полезным. Принимая во внимание, что 20 Фенотропил не оказывал раздражающего действия на кожу рук и лица, то его наружное применение и для других участков тела также не будет иметь противопоказаний кроме индивидуальной непереносимости. Противовоспалительный эффект Фенотропила при наружном применении не менее значим, чем его реювенационная и слендерная 25 активность косметической направленности. Выявленный противовоспалительный и реювенационный эффекты при наружном

применении могут оказаться перспективным при лечении глазных и ЛОР заболеваний различной этиологии.

Примеры 25:

Изучение влияния Фенотропила на кожу головы и лица при жирной себорее и на кожу головы при сухой себореи, а так же при смешанной форме проводили на смешанных группах обоего пола (15 – 37 лет). Применялся 0,1 % раствор Фенотропила. В группе со смешанной формой назначали дополнительно таблетки Фенотропила в дозе 100 мг в сутки (приём в утренние часы). Контролем служили фоновые исследования.

Приготовленные образцы втирали в кожу головы один раз в день за час-два перед сном. При угревой сыпи протирали кожу лица утром и вечером смоченными ватными дисками (как обычно лосьон) 0,1 % водным раствором Фенотропила. Не рекомендовалось мыть голову с применением шампуней. Использовали нейтральное мыло детское «Алиса» ОАО «Свобода» и ополаскиватель, приготовленный в разведении на 1000,0 мл воды с содержанием 25 мл лимонного сока и 100 мг порошка Фенотропила. Исследования проводились в течение 28 календарных дней с контрольным обследованием каждые 14 дней. В группе с сухой формой себореи трое пациентов выбыли из исследования через две недели в связи с нежеланием проходить дальнейшее обследование, для них оказалось затруднительным выполнение режима использования моющих средств. Состояние оценивали по 4-х бальной системе, где 0 – отсутствие эффекта, 1- выраженность эффекта менее 50,0 %, 2- выраженность эффекта более 50,0 %, 3 – выраженность эффекта более 80 %, но менее 100,0 % случаях.

Фенотропил (таблицы 25 и 25.1) эффективен при сухой (СФС), жирной (ЖФС) и смешанной (СмФС) формах себореи кожи головы, при

угревой сыпи жирной и смешанной типах кожи лица. Эффекты средства проявлялись нормализацией состояния жирной и сухой кожи, выраженным снижением угревой сыпи у подростков, относительно быстрым очищением сальных каналов и их регенерацией без образования 5 рубцов, устраниением пигментации, покраснения, снижением образования ороговевших чешуек (перхоти) кожи головы. По сравнению с контрольной группой лечебный эффект при себореи составлял 200,0 %. Выраженное действие препарата наблюдалось через две недели и его 10 эффективность не снижалась к концу исследования. Наибольшая выраженность эффекта (300,0 %) по сравнению с контрольной группой была определена с применением таблеток Фенотропила. Влияние на угревую сыпь составило 79 – 84 % через месяц применения раствора Фенотропила.

Согласно полученным результатам можно говорить об 15 эффективности Фенотропила, которая проявляется комплексной модуляторной активностью при различных формах и этиологии негативного состояния кожи, включая гормональную возрастную перестройку, связанную с переходом в фертильный период, а так же при вторичной форме себореи. Комбинированный способ применения 20 средства наиболее эффективен. Наблюдения так же показали, что длительность лечения необходимо устанавливать в каждом случае индивидуально, так как у обследуемых выраженность эффекта не была равномерно идентичной. Фенотропил обладает так же противомикробной активностью, его применение выражено снижает микробную активность 25 на поверхности кожи, способствует повышению защитных свойств кожи от внешних воздействий.

Примеры 26:

Исследования слендерного эффекта Фенотропила (100, 200 и 300 мг один раз в сутки на протяжении 30 дней) у женщин (37 – 65 лет) с алиментарно конституционным ожирением и в группах без ожирения (мужчины и женщины 23 – 47 лет) представлены в таблице 26.

5 Контрольные группы получали таблетки плацебо. Режим питания и диета не регулировались, рекомендации по режиму и калорийности не выдавались. Смысл исследования заключался в том, чтобы выявить действие препарата без влияния диеты. Для оценки состояния до и после 10 лечения, помимо измерения массы тела, проводилось исследование динамики общего клинического состояния: шкала астении MFI-20, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала качества жизни SF-36. Опрос проводился дважды: за день до начала терапии и на следующий 15 день после окончания приёма препаратов.

Масса тела обследуемых при фоновых исследованиях превышала 20 конституционную норму в среднем на 35 % ± 15. При курсовом применении плацебо масса тела увеличилась в среднем на 8 % к исходному. На фоне Фенотропила в зависимости от дозы (таблица 26) масса тела снизилась на 12, 15 и 18 % соответственно 100, 200 и 300 мг. В отсутствии регулируемой диеты и режима питания было отмечено: 25 повышение чувствительности вкусовых и обонятельных рецепторов, что послужило добровольному отказу от ранее привлекательных продуктов питания с ароматизаторами, происходила добровольная замена жирного мяса на постное и свежую рыбу. Пациенты отмечали снижение потребности в сахаре и соли, отвращение к продуктам ни первой свежести, смену предпочтений в парфюмерии («от резких запахов к более 25 тонким»), увеличивалась потребность в активной деятельности, повышалась сексуальная потенция (отмечено как мужчинами, так и

женщинами). При обработке оценочных шкал по всем показателям имела место положительная динамика. Показатели астении снизились на 92%, тревоги и депрессии снизились в среднем более 60 %. Исследование качества жизни до и после приёма Фенотропила выявило улучшение 5 показателей по всем подшкалам, включая социальное, ролевое и физическое функционирование, а так же обусловленное психо-эмоциональным состоянием и психическое здоровье. При этом отмечено устранение сопутствующих заболеваний: у 3-х пациентов простатит (3 из 3 положительный эффект), у 5 – рези при мочеиспускании (5 из 5 положительный эффект), у 8 – хронический гайморит (8 из 8 положительная динамика), у 18 – до терапии препаратом была утрачена способность ощущать и различать запахи (11 из 18 положительный эффект и у 7 – положительная динамика восстановления обоняния).

Исследовали влияние Фенотропила (25, 50 и 100 мг в утренние 15 часов) на диурез в группах без ожирения (мужчины и женщины 23 – 47 лет) в течение 10-ти суток. Фиксировался суточный объём урины на фоне применения плацебо и Фенотропила

В группах исследования диуреза (таблица 26.1) в течение трёх суток на фоне плацебо суточный объём урины в среднем за трое и десять суток 20 достоверно не изменился. Фенотропил увеличивал суточный диурез на 30 – 37 % по усреднённому показателю в первые трое суток. Стабилизировавшись, колебания диуреза в следующие 7 суток составляли 5 - 10 %, что соответствует колебаниям нормы.

Фенотропил обладает не анорексигенной, как это считалось ранее, а 25 слендерной активностью. Регулируя метаболизм, он снижает массу тела, качественно повышает продуктивный контроль, побуждая при этом и к более активной деятельности. Фенотропил нормализует психо-

эмоциональный статус и самооценку, восстанавливает активность вкусовых и обонятельных рецепторов, проявляет противовоспалительную активность в отношении хронических сопутствующих заболеваний, нормализует сексуальную потенцию. Он 5 обладает выраженным диуретических эффектом. Нормализуя объём жидкости в организме, поддерживает её уровень на функциональной норме. Фенотропил не обладает обезвоживающим эффектом и, следовательно, предотвращает вымывание электролитов и других полезных веществ, синтезируемых в организме, поддерживая их 10 балансовые отношения, что выгодно отличает продукт от известных диуретиков.

Пример 27:

В таблице 27 представлены результаты исследования у женщин (22 – 35 лет) с диагнозом мигрень без ауры (простая мигрень) – 5 человек и 15 мигрень с аурой (классическая мигрень) – 5 человек. Фенотропил применяли в каплях интраназально (0,1 % стерильный раствор) по 10 капель три раза в день в течение 7-ми дней с целью купирования и упреждения приступов мигрени при возникновении эпизодов продромальных явлений и ауры. В каждый носовой ход вводилось по 5 20 капель раствора. В одной капле стандартного 0,1 % раствора содержится 0,05 мг Фенотропила.

На фоне применения Фенотропила на стадии манифестации эпизода хронического заболевания полностью купировались продромальные явления и аура, не реализуясь в приступы головной боли у 5 пациентов из 25 10 в группе, у 3 – боли и их продолжительность существенно снижались и у 2 - эффекта не выявлено. Отсутствие эффекта не зависело от типа мигрени. Фенотропил эффективен для профилактики и купирования

мигренозного хронического статуса, а его применение может быть целесообразно в таких случаях как при введении в организм, так и при интраназальном введении. Обезболивающее и спазмолитическое действие Фенотропила в совокупности с психомодуляторным и нейромодуляторным может оказаться полезным не только при мигренях.

Таким образом, в рамках настоящего изобретения впервые показано, что все известные ранее источники информации касаются не самого продукта (соединения, состава), а некой его продукции, отягощённой различными пороками. Достигнутый технический результат, способ его получения и представленные примеры исследований изобретения впервые выявили свойства и характеристики самого продукта. Установлено, что входящие в состав рацемического соединения (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид энантиомеры обладают выраженной биологической активностью, способностью энантиомерных молекул к различным конформациям в различных средах обитания и в зависимости от состояния среды обитания, что не исключает их способность переходить друг в друга и реверсироваться.

Установлено, что если состав не отягощён содержанием сопроводительных примесей и тем более не извращён по каким-то причинам, то энантиомеры не ухудшают, а улучшают свойства и характеристики соединения. Впервые получен безупречный продукт, обеспечены его свойства и характеристики в его продукции, что существенно отличается от всего ранее известного, включая и его характер влияния ноотропной активности, который характеризуется не просто стимулирующим эффектом, а биполярно сопряжённой асимметричностью.

Открыты уникальные и важные новые виды биологической активности (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, более выраженная эффективность известных, устраниены существенные недостатки. Существенно повышена безопасность и эффективность 5 применения, увеличена терапевтическая широта, обеспечена возможность значимо расширить области применения соединения при введении в организм и наружном применении. Способность энантиомерных молекул к конформациям, к преодолению специализации клеток и тканей препятствуют образованию атипичных доминантных 10 форм, обеспечивают необычайно широкий спектр биологической активности соединения. Достижение стабильного технического результата не требует применения сложных способов получения.

Выявленные модуляторные виды активности соответствуют всем облигатным критериям соразмерного влияния и сопровождаются 15 различными дополнительными компонентами действия. (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид обладает модуляторной активностью с соразмерным влиянием на разных уровнях и от разных уровней. Соразмерное влияние стереоспецифических эффектов 2-[(4RS)-2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]ацетамид практически ничем не ограничено, что 20 показано на примерах исследований. Его можно охарактеризовать и стимуляцией, и суппрессией (от лат. suppression – давление), и их суппортивностью (от позднелат. supporto – поддерживаю) с одновременной релевантностью (от лат. relevo, relevans – уместный, как соотношение между запросом и полученным сообщением), рестрикцией 25 (от лат. restrictio - ограничение) и реверсивностью (от лат. reversus – обратный). Релятивность сопряжения $3S \leftrightarrow 3R$ процессов и их балансовое соотношение на фоне соединения не сопровождаются выраженным

побочными реакциями и аверсивностью как при однократном, так и при курсовом применении соединения при разных типах нормы и различных типах расстройств и патологических состояний, и это также является существенным преимуществом. Модуляторные эффекты соединения 5 проявляются соразмерно при разных типах нормы и разных расстройствах и патологических состояниях на функциональных и патогенетических системобразующих и структурных уровнях.

На примере химически чистого стабильного состава (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида и приближенного к нему настолько, 10 что он не имеет по свойствам и характеристикам сколько-нибудь значимых отличительных признаков, показано, что модуляторы с соразмерным влиянием имеют принципиальные отличия от стимулирующих и подавляющих средств, от дивергентов. (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид имеет существенные перед ними 15 преимущества. . Применение действующего состава не ограничено возрастом и полом, состав высоко эффективен при введении в организм и наружном применении.

20 На рис. 1. представлен массспектральный анализ одного из образцов фармацевтической субстанции Фенотропила.

110

Рис. 1. Массспектральный анализ одного из образцов фармацевтической субстанции Фенотропила.

5

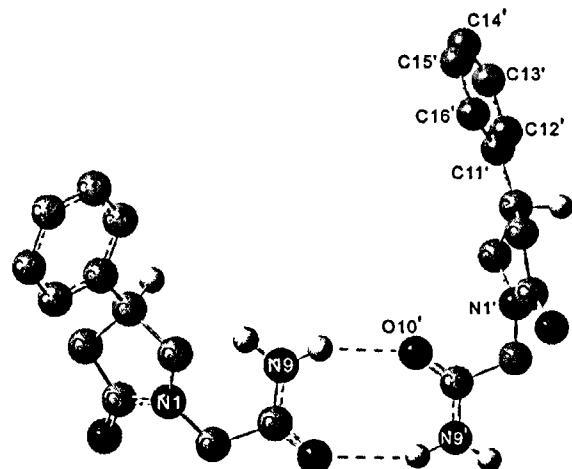
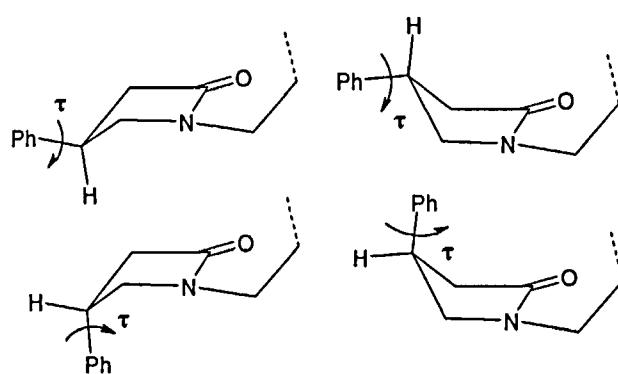
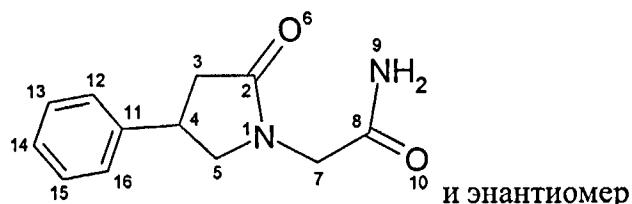


Рис. 2. Схемтичное изображение рацемического соединения Фенотропил в кристаллическом состоянии по результатам рентгеноструктурного анализа. Показаны 10 только связи по H-O(10) и H-O(10'). В натуральном состоянии в элементарной ячейке молекулы имеют форму скрученных лент.

15



20

Рис. 3. Общая структурная формула со сквозной нумерацией атомов и пример электроноструктурного анализа Фенотропила. Показаны два варианта для ядра энантиомерных молекул (пятичленный цикл) и два – для шестичленного цикла (Ph).

5

Таблица 1. Показатели нормы качества фармацевтических субстанций Фенотропила и методы исследования, соответствия показаны на одном из образцов*.

Показатели	Методы	Установленные нормы и соответствие
Описание	Органолептический	Белый, горьковатого вкуса, без запаха при норме - белый или белый со слегка желтоватым или кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса.
Растворимость	ГФ XII	Соответствует - Мало растворимо в воде, умеренно растворимо в спирте 96 % и хлороформе.
Подлинность	ИК-спектроскопия УФ-спектрофотометрия Качественная реакция с раствором натрия гидроксида	Соответствует. Инфракрасный спектр, предварительно высушенного средства при температуре от 100 до 105 °C в течение 30 мин, снятый в вазелиновом масле в области от 4000 до 400 см ⁻¹ , имеет полное совпадение полос поглощения соответствующее характерному рисунку спектра стандартного химически чистого ($C_{12}H_{14}N_2O_2$). Соответствует. Ультрафиолетовый спектр 0,05 % раствора средства в смеси спирта 96 % и 1 M раствора хлористоводородной кислоты (9:1) в области от 200 до 380 нм имеет максимум поглощения при 258 нм ± 2 нм; минимум при 240 нм ± 2 нм и плечо в интервале от 251 до 257 нм. В качестве раствора сравнения используется смесь спирта 96 % и 1M раствора хлористоводородной кислоты (9:1). Подтверждена. 0,1 г средства нагревают на водяной бане с 5 мл воды и 5 мл 1M раствора натрия гидроксида. Образуется аммиак, обнаруживаемый по запаху и изменению окрашивания влажной красной лакмусовой бумаги в синий цвет.
Температура плавления	ГФ XII ч.1., стр. 29.	131,0 – 131,5 °C при установленной норме от 130 °C до 133 °C

Прозрачность	ГФ XII	Соответствует. Раствор 0,05 г средства в 10 мл воды по степени мутности выдерживает сравнение с эталоном I.
Цветность	ГФ XII	Раствор 0,05 г средства в 10 мл выдерживает сравнение с эталоном Y7.
Индивидуальные примеси	ВЭЖХ, любая единичная индивидуальная примесь или их сумма не более 0,2 %	Найдено в сумме 0,1 % и в сравнении с растворами стандартных образцов (РСО).
Сульфатная зола	ГФ XII Не более 0,1 %	Менее 0,1 %
Тяжелые металлы	ГФ XII Не более 0,001 %	Менее 0,001 %
Потеря в массе при высушивании	ГФ XI, не более 0,1 % или не более 0,5 %	0,02 %
Количественное определение в пересчёте на сухое вещество	Титриметрически ВЭЖХ	99,43 % <chem>C12H14N2O2</chem> при норме не менее 99,0 % и не более 100,5 % в пересчёте на сухое вещество. 99,87 %
Остаточные количества органических растворителей	ГЖХ - Не более 3000 ppm (не более 0,3 %) единично или в сумме.	Найдено 750 ppm (0,075 %) изопропилового спирта.

* - Микробиологическая чистота или апирогенность соответствуют стандартным требованиям Фармакопеи для нестерильных и стерильных видов фармацевтических субстанций лекарственных средств.

Таблица 1.1. Анализ ВЭЖХ одного из образцов субстанции Фенотропила по основным параметрам.

Вещество	Раствор субстанции в ПФ 1,36 мг/мл, объём 10 мкл			
	время (мин)	площадь (%)	ТТ	Ассим
1	4.106	0.00	6075	2.81
2	4.512	0.03	6664	1.32
3	5.586	0.01	3650	0.39
Фенотропил	6.271	99.87	13795	1.17
4	10.38	0.01	15043	2.65
5	11.92	0.04	17516	1.32
6	12.75	0.05	16904	1.46

5 Таблица 2. Исследование острой токсичности составов субстанции
Фенотропила у мышей самцов (18 - 24 г) при однократном
внутрибрюшинном введении.

Группы (n в группе = 30)	ЛД ₅₀ , мг/кг
Контроль (дистиллированная вода)	-
Состав 1	1042 (982,9 – 1102,0)
Состав 2	1001 (959,1 – 1042,9)
Состав 3	1050 (984,6 – 1115,3)
Состав 4	904 (857,3 – 950,4)

10 Таблица 2.1. Оценка острой токсичности Состава 1 Фенотропила при однократном
внутрибрюшинном
введении у крыс обоего пола в возрасте 30 – 35 суток (90 – 110 г).

Доза (мг/кг)	Погибшие/общее число	% погибших крысят	ЛД ₁₆ ЛД ₅₀ ЛД ₈₄
800	0/10	0	ЛД ₁₆ = 906,7 15 (902,4 – 911,0)
1000	4/10	40	ЛД ₅₀ = 1029,5 (940,0 – 1119,0)
1100	9/10	90	
1200	9/10	90	
1500	10/10	100	ЛД ₈₄ = 1159,0 (1154,0 – 1164,0)

Таблица 2.2. Оценка острой токсичности Состава 1 и Состава 3 Фенотропила при однократном интрагастральном введении у неполовозрелых беспородных белых крыс обоего пола в возрасте 30-35 суток (90 – 110 г).

Доза (мг/кг)	Погибшие/общее число	% погибших крысят	ЛД ₁₆ ЛД ₅₀ ЛД ₈₄
Состав 1 - 800	0/10	0	
Состав 3 - 800	0/10	0	
Состав 1 - 1000	0/10	0	
Состав 3 - 1000	0/10	0	Не определено в связи с невозможностью введения более высоких доз

5 Таблица 3. Изучение влияния Фенотропила в дозах 5 и 10 мг/кг (интрагастрально) на двигательную активность в установке «Opto-varimex» в популяции, у генетически высоко и низко активных крыс (n в группе = 10, в возрасте 30 – 35 дней, масса тела 90 – 110 г).

Группы крыс/ Интервалы регистраций	0-5 мин	5-10 мин	10-15 мин	15-20 мин	20-25 мин	25-30 мин	Суммарные Показатели
Контроль (норма)	1447,6±39	1216,2±342	785,6±262	465,6±213	92,2±48	92,6±37	4099,8±519
Фенотропил 5 мг/кг	+ 18,06 % *	- 5,95 %	- 13,03 % *	- 22,55 % *	+ 50,76 % *	+ 50,97 % *	+ 4,28 % *
Фенотропил 10 мг/кг	+ 38,8 %*	- 5,78 %	+ 5,56 %	+ 42,91*	+ 95,6 % *	- 91,47 % *	+ 18,0 % *
Контроль (ВЭФ)	1743,5±52	1332,0±423	1001,8±275	72,0±23	57,3±37	42,4±45	4763,9±643
Фенотропил 5 мг/кг	- 0,06 %	+ 7,36 % *	- 7,36 %	- 96,53 % *	- 103,15 % *	+ 207,1 %*	- 12,0 % *
Фенотропил 10 мг/кг	- 4,2 %	- 8,4 %	- 3,73 %	+ 7,44 %	- 4,72 %	0	- 4,23 %
Контроль (НЭФ)	1201,6±34	1094,6±332	709,4±211	323,9±135	20,0±18	1,01± 0,3	3349,5±409
Фенотропил	+ 15,0 % *	+ 6,18 %	+ 9,74 %	+ 29,1 % *	+ 2,1 %	+10,0 % *	+ 72,12 % *

5 мг/кг							
Фенотропил 10 мг/кг	+ 4,31 %	+ 11,31 % *	+ 27,85 %	+ 7,23 *	+ 14,39 % *	+ 3,75 %	+ 68,82 % *

* - достоверные отличия относительно контрольных групп ($p < 0.05$).

Таблица 3.1. Влияние субстанций Фенотропила (100 мг/кг) при субхроническом применении (раз в сутки в течение 5 суток) на исследовательское поведение мышей с высокой (ВЭФ) и низкой эффективностью (НЭФ) в крестообразном лабиринте в сравнении с химически чистой субстанцией Пирацетама (200 мг/кг).

Препарат/ мг/кг (n в гр. = 10)	Число заходов в отсеки // количество патрулирований, Kt			
	ВЭФ (количество заходов в отсеки// количество патрулирований)	Kt	НЭФ	Kt
Дист. вода	6,0 ± 0,5 // 1,8 ± 0,1	3,3 ± 0,3	8,7 ± 0,4 // 1,4 ± 0,2	6,2 ± 0,3
Состав 1 - 100	4,3 ± 0,4 // 1,3 ± 0,2	3,3 ± 0,3	5,0 ± 0,5 // 1,6 ± 0,2 *	3,1 ± 0,35 *
Состав 4 - 100	6,5 ± 0,7 // 1,6 ± 0,2	3,9 ± 0,45 *	7,0 ± 0,6 // 1,8 ± 0,2	3,9 ± 0,4 *
Пирацетам - 200	4,2 ± 0,7 // 1,9 ± 0,2	3,1 ± 0,45	5,3 ± 0,8 // 2,2 ± 0,2 *	2,4 ± 0,5 *
Популяция в целом				
Дист. вода	6,9 ± 0,42 // 1,66 ± 0,1	4,3 ± 0,26		
Состав 1 - 100	4,5 ± 0,7 // 1,4 ± 0,2	3,2 ± 0,45 *		
Состав 4 - 100	6,7 ± 0,7 // 1,7 ± 0,2	3,9 ± 0,45 *		
Пирацетам - 200	4,6 ± 0,7 // 2,0 ± 0,2	1,3 ± 0,45 *		

* - достоверность различий с группой физиологического раствора при $p \leq 0,05$.

Таблица 3.2. Биологически активные дозы Фенотропила по влиянию на уровень кортизола в плазме крови крыс и оценка тренинг-стресс факторной (Tsf) активности в зависимости от исходного состояния у разных линий крыс.

Вещество (мг/кг (n в гр. = 10)	Tsf – активность по кортизолу			
	через 60 мин, pmol / l	через 60 мин, %	через 3 часа, %	km
Контроль (дист. вода) - Авгут	39,6 ± 1,7	100	100	1,13
Фенотропил 1,0 - 750	45,6 ± 4,1	+14,1*	+ 6,8	1,0 *
Контроль (дист. вода) - Вистар	49,6 ± 3,4	100	100	0,9
Фенотропил 1,0 - 750	50,9 ± 4,4	+ 2,0	- 7,6	0,88

* - достоверно по отношению к исходному контролю в группах линии при $p \leq 0,05$.

Таблица 4. Влияние Фенотропила и Оланзапина на апоморфиновую вертикализацию (методика моделирования позитивной симптоматики шизофрении, связанной с гиперактивацией дофаминовой системы).

Вещество (мг/кг)	Интенсивность вертикализации в балах	5
Апоморфин 2	49 ± 6,4	
Фенотропил 100	27 ± 8,7*	
Фенотропил 200	25 ± 5,1*	
Фенотропил 300	19 ± 5,1*	10
Оланзапин 1,0	36 ± 8,7	
Оланзапин 10	16,4 ± 8,4*	

* - достоверность различий с контролем (Апоморфин) при $p \leq 0,05$.

- 15 Таблица 4.1. Влияние Фенотропила и Оланзапина на гиперкинез, вызванный 5-окситриптофаном у мышей (методика моделирования негативной симптоматики шизофрении, связанной с гиперактивацией серотонинергической системы).

Вещество (мг/кг)	Число встряхиваний
5-окситриптофан 300	11,3 ± 2,6
Фенотропил 100	1,4 ± 0,5*
Фенотропил 200	1,5 ± 0,8*
Фенотропил 300	1,2 ± 0,5*
Оланзапин 1,0	0 *

- 20 * - достоверность различий с контролем (5-окситриптофан) при $P \leq 0,05$.

- Таблица 4.2. Влияние Фенотропила и Оланзапина на трепор, вызванный ареколином у мышей (методика моделирования гиперактивации центральной М-холинергической системы как звена патогенеза психозов и выявления побочных реакций на фоне применения нейролептиков).

Вещество (мг/кг)	Продолжительность трепора (сек)
Ареколин 25	418 ± 89

Фенотропил	200	$153 \pm 27^*$
Фенотропил	300	$208 \pm 36^*$
Оланzapин	1,0	$178 \pm 28^*$

* - достоверность различий с контролем (Ареколин) при $p \leq 0,05$.

Таблица 4.3. Влияние Фенотропила на галоперидоловую каталепсию (моделирование симптоматики болезни

5 Паркинсона) у мышей.

Вещества (мг/кг)	Каталепсия (сек)		
	60 мин	120 мин	180 мин
Галоперидол 0,5	$1,3 \pm 0,8$	$27,5 \pm 8,5$	$63,4 \pm 12,8$
Галоперидол 0,5 + Фенотропил 50	$0,0 \pm 0,0^*$	$8,5 \pm 3,5^*$	$4,8 \pm 2,1^*$
Галоперидол 0,5 + Фенотропил 100	$0,0 \pm 0,0^*$	$2,0 \pm 1,0^*$	$0,0 \pm 0,0^*$
Галоперидол 0,5 + Фенотропил 300	$6,6 \pm 1,9^*$	$10,6 \pm 4,5^*$	$21,4 \pm 8,4^*$

* - достоверно при $p \leq 0,05$ по сравнению с группой галоперидола.

10 Таблица 5. Влияние Фенотропила на горизонтальную двигательную активность мышей в тесте открытое поле.

Вещество	Перемещения за 1 мин	Перемещения за 2-ю мин	Перемещения за 3-ю мин	Суммарный показатель за 3 мин
Контроль	$9 \pm 2,1$	$16,2 \pm 2,3$	$17,3 \pm 2,8$	$42,5 \pm 6,1$
Фенотропил 100 мг/кг	$23,7 \pm 5^*$	$22,5 \pm 3,1$	$44 \pm 10,7^*$	$90,2 \pm 8,7^*$
Фенотропил 200 мг/кг	$31,7 \pm 2,8^*$	$41,8 \pm 7,0^*$	$33,5 \pm 4,7^*$	$107 \pm 11,5^*$
Фенотропил 300 мг/кг	$29,7 \pm 12,3^*$	$27,2 \pm 10,2^*$	$28 \pm 6,4$	$84,8 \pm 28,0^*$
Оланzapин 1 мг/кг	$8,3 \pm 1,6$	$8,8 \pm 0,8^*$	$10,2 \pm 0,9^*$	$27,3 \pm 2,6^*$

* - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 5.1. Влияние Фенотропила на вертикальную двигательную активность мышей в тесте открытое поле.

Вещество	Перемещения за 1 мин	Перемещения за 2-ю мин	Перемещения за 3-ю мин	Суммарный показатель за 3 мин
Контроль	1,2±0,6	1,2±0,6	0,8±0,6	3,2±1,7
Фенотропил 100 мг/кг	2,3±1,1	3,8±1,7*	4,7±1,6*	10,8±4,2*
Фенотропил 200 мг/кг	0±0	1,3±0,7	1,7±0,7	3,0±1,3
Фенотропил 300 мг/кг	0,3±0,2*	2±1,2	2,7±1,1	5,0±1,8
Оланзапин 1 мг/кг	0,8±0,3	0,3±0,2*	0,5±0,2*	1,7±0,4*

* - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

5

Таблица 5.2. Влияние Фенотропила на число обследованных отверстий в тесте открытое поле.

Вещество	Обследования за 1 мин	Обследования за 2-ю мин	Обследования за 3-ю мин	Суммарный показатель за 3 мин
Контроль	0,8±0,3	0,3±0,2	1,0±0,6	2,2±0,7
Фенотропил 100 мг/кг	0,5±0,3 *	1,5±0,4*	1,3±0,7	3,3±0,9 *
Фенотропил 200 мг/кг	0,2±0,2 *	0,8±0,5 *	0,5±0,5*	1,5±0,9 *
Фенотропил 300 мг/кг	0,3± 0,2 *	1,5±0,8*	1,0±0,8	2,8±1,4 *
Оланзапин 1 мг/кг	0,7±0,2	0,5±0,2	1,0±0,3	2,2±0,4

* - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

10

Таблица 5.3. Влияние Фенотропила на число умываний в тесте открытое поле у мышей.

Вещество	Обследован ия за 1 мин	Обследован ия за 2-ю мин	Обследован ия за 3-ю мин	Суммарный показатель за 3 мин
Контроль	0,2±0,2	0,2±0,2	0±0	0,4±0,2
Фенотропил 100 мг/кг	0,2±0,2	0,1±0,2	0±0	0,3±0,2
Фенотропил 200 мг/кг	0±0 *	0±0 *	0±0	0±0 *
Фенотропил 300 мг/кг	0,2±0,2	0±0 *	0±0	0,2±0,2 *
Оланзапин 1 мг/кг	0,5±0,2 *	0,5±0,2 *	0,2±0,2 *	1,2±0,4 *

* - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 5.4. Влияние Фенотропила на число выходов в центр в тесте открытое поле у мышей.

Вещество	Выход за 1 мин	Выход за 2-ю мин	Выход за 3-ю мин	Суммарный показатель за 3 мин
Контроль	0,3±0,3	0,5±0,3	1±0,6	1,8±0,4
Фенотропил 100 мг/кг	0,7±0,5	2,2±0,8	1±0,5	3,9±0,6*
Фенотропил 200 мг/кг	0,3±0,2	2,7±0,4*	1,7±0,4	4,7±0,7*
Фенотропил 300 мг/кг	1,2±0,4	1,3±0,5	1,7±0,5	4,2±0,8*
Оланзапин 1 мг/кг	0±0	0,5±0,2	0,2±0,2	0,7±0,3*

5 * - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 6. Влияние психотропных средств на компоненты вызванного транскаллозального потенциала.

Препарат	Доза, мг/кг	P ₁	N ₁	P ₁ +N ₁	P ₂
Физиологический раствор	-	0	0	0	0
Пирацетам	300 - 500	+++	++	++	+
Пиритинол	50 - 150	+	+	+	+
*Фенотропил - Состав 1 и Состав 3	25 - 300	±	±	±	±
Фенотропил Состав 2	25 - 300	±	±	±	±

+++ - увеличение амплитуды более 50 %; ++ - увеличение амплитуды от 30 до 50 %; + - увеличение

10 амплитуды менее 50 %; -- уменьшение амплитуды более 10 %; ± - двухфазность эффекта, менее 50 %,

120

но не ниже 20%; ± - двухфазность эффекта, ниже 20 %, но не ниже 10 %; 0 - отсутствие эффекта.

*- различий в Составах 1 и 3 не выявлено.

- 5 Таблица 6.1. Цереброваскулярное влияние Фенотропила (100 мг/кг) при однократном внутривенном введении наркотизированным кошкам в % по сравнению с фоном (n=6).

Препарат	САД (1-2 мин)	ОМК (1-2 мин)	ВПР (1-4 мин)	САД (на 4 мин)	ОМК (на 4 мин)	ВПР (на 5 мин)
Фенотропил	- 24,0±6,4	+26,0±6, 0	-	+14±4,0	-	- 46,0±6,4

- 10 Таблица 6.2. Влияние Фенотропила (100 мг/кг) на неврологический дефицит у крыс при геморрагическом инсульте (по шкале McGraw).

Неврологические симптомы	Количество животных с различной неврологической симптоматикой в %		
	Через 1 сутки после операции		
	Ложно оперированы	Инсультные	Фенотропил
Вялость, замедленность движений	40	100	30
Слабость конечностей	30	90	30*
Манежные движения	0	40	0*
Парез 1-4 конечностей	0	30	20*
Паралич 1-4 конечностей	0	30	0*
Летальность	20	30	0*

* - достоверность отличий от инсультных крыс при $p \leq 0,05 (\chi^2)$

15

- Таблица 6.3. Влияние Фенотропила (100 мг/кг) на неврологический дефицит у крыс при ишемическом инсульта (по шкале McGraw) #

20

Группы	Первые сутки				Вторые сутки				Третий сутки		
	Вялость, замедленность функций	Тремор	Односторонний полуптоз	Манежные движения	Вялость, замедленность функций	Тремор	Односторонний полуптоз	Манежные движения	Вялость, замедленность функций	Тремор	Односторонний полуптоз
Ложно оперированные	6	4	3	0	2	2	4	0	0	0	0
Плацебо + ОСМА	10	6	8	5	7	3	5	3	5	0	3
Фенотропил 100 + ОСМА	2*	2*	4	0 *	1 *	0 *	5	0 *	1 *	0	3
Фенотропил 200 + ОСМА	3 *	3*	4	0 *	2 *	0 *	4	0 *	0 *	0	3
Фенотропил 300 + ОСМА	2*	2*	4	0 *	1 *	0 *	5	0 *	0 *	0	3
ОСМА + Фенотропил 100	4*	2*	4	0 *	3 *	0 *	5	0 *	2 *	0	3
ОСМА + Фенотропил 200	4*	2*	3	0 *	3 *	0 *	4	0 *	1 *	0	3
ОСМА + Фенотропил 300	4*	3 *	3	0 *	2 *	0 *	5	0 *	1 *	0	3

* - достоверность отличий от инсультных крыс с плацебо, # - цифры отражают количество животных (из 10) по каждой группе, у которых наблюдались перечисленные признаки.

5 Таблица 7. Влияние Фенотропила на ретроградную амнезию у крыс, вызванную электрошоком и скополамином.

Группа	Латентное время первого захода в камеру при тестировании сохранности УРПИ
натрия хлорид	93,8
натрия хлорид + ЭСШ	7,4
Фенотропил 25 мг/кг + ЭСШ	65,6*
натрия хлорид	110,2
натрия хлорид + ЭСШ	5,9
Фенотропил 50 мг/кг + ЭСШ	74,4*
натрия хлорид	110,2
натрия хлорид + ЭСШ	9,6
Фенотропил 100 мг/кг + ЭСШ	112,5*

натрия хлорид		121,9
скополомин 1 мг/кг		49,9
Фенотропил 25 мг/кг + скополамин	78,8*	
Фенотропил 50 мг/кг + скополамин	96,0*	
		125,3*

* - p ≤ 0,05 по сравнению с группами опытного контроля.

Таблица 7.1. Антиамнестический эффект Фенотропила в тесте скополаминовой амнезии

УРПИ у крыс 30-35 дневного возраста.

Группы	Обучение	Через 24 ч	
	ЛП ₁	ЛП ₂	ΔЛП
Дистиллированная вода	8,3 ± 2,1	105,1 ± 25,1	96,8 ± 18,2
Скополамин 1,35 мг/кг	8,4 ± 1,9	14,4 ± 2,7*	6,0 ± 0,9*
Фенотропил 100 мг/кг + скополамин	7,2 ± 2,8	25,2 ± 3,8**	18,0 ± 2,9 **
Фенотропил 200 мг/кг + скополамин	11,0 ± 3,0	45,2 ± 7,3**	34,2 ± 9,0**
Фенотропил 300 мг/кг + скополамин	8,0 ± 3,0	82,4 ± 4,3 **	74,4 ± 3,7 **

* - p < 0,05 в сравнении с группой контроля.

** - p < 0,05 в сравнении с группой скополамина.

10

Таблица 7.2. Влияние Фенотропила на обучаемость неполовозрелых крыс – недоучек (30-35 дневного возраста) в тесте УРПИ.

Группы / мг/кг	Обучение	Через		
		24 ч	ЛП ₁	ЛП ₂
Контроль – дист. вода	10,3±1,1	15,1±2,3	4,8±1,7	
Фенотропил 50 мг/кг	7,2±2,1 *	18,4±4,6 *	11,2±3,4 *	
Фенотропил 100 мг/кг	7,2±2,1 *	36, 2±4,6*	29,0±3,4*	

123

Фенотропил мг/кг	300	6,8±1,2	45,0±7,5 *	38,2±4,4 *
---------------------	-----	---------	------------	------------

* - достоверно в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$

5 Таблица 7.3. Влияние Фенотропила на скополаминовую амнезию УРПИ у половозрелых крыс самцов в качестве профилактического и лечебного средства при депривации обучения скополамином.

Препарат	Доза (мг/кг)	Кол-во животны х	Лп до обучения	Лп Воспроизведе- ния обучения	Время, проведённое в тёмной камере	Кол-во животных не зашедших в тёмную камеру
Контроль интактный	Дист. вода	20	15,9 ± 2,5	-	-	-
Контроль - обучение без амнезии	Дист. вода	20	15,6 ± 2,1	127,3 ± 16,9	11,8 ± 4,2	18/20 90 %
Контроль с амнезией - Скополамин	1,0	20	17,2 ± 2,7	48,2 ± 6,2 #	118,5 ± 11,6	6/20 30 % #
Фенотропил до обучения + Скополамин	100,0	20	17,0 ± 2,9	94,1 ± 8,7 *	49,9 ± 6,9	16/20 80 % *
Фенотропил на фоне обучения и Скополамина	100,0	20	18,4 ± 3,3	91,1 ± 10,1 *	63,4 ± 12,5	14/20 70 % *

- достоверно по отношению к контролю без амнезии, $p < 0,05$.

10 * - достоверно по отношению к контролю с амнезией, $p < 0,05$.

15 Таблица 7.4. Влияние Фенотропила (100 мг/кг) на рецепторное связывание у половозрелых крыс при однократном введении.

Рецептор	Контроль УРПИ (физ. раствор)		Скополаминовая амнезия		Фенотропил, 100 мг/кг на фоне скополаминовой амнезии	
	Kd, нМ	Bmax, фмоль/мг	Kd, нМ	Bmax, фмоль/мг	Kd, нМ (%)	Bmax, фмоль/мг (%)
D1 стриатум	2,8±0,3	285,5±10,2	3,1±0,4	228,7±9,7 #	+ 21 # // + 9,7 *	- 7,3 # // + 16 *
D2 стриатум	9,6 ± 2,9	287,8 ± 34,8	9,1 ± 2,2	284,9 ± 27,6	+ 3,1 # // + 8,8 *	+ 28 # // + 29 *
D3 стриатум	21,7±6,2	34,9±4,9	39,1±6,5	56,5±6,6 #	+ 129,5 # // + 27,4 *	+ 101 # // + 24 *
5-HT2 фронтальная кора	3,1±0,8	44,0±3,6	3,6±0,7	52,0±3,1 #	+ 19,4 # // + 3,0 *	+ 31 # // + 11 *

NMDA гиппокамп	15,2±3,1	2362±271	16,5±3,9	4565±617 *	+ 18,4% // + 9,0*	+ 69% // - 12 *
nACh кора	43±14	262±68	52±19	512±134 *	+ 39,5% // + 14,4*	+ 6% // - 46 *
БДЗ кора	5,86±0,6	2,52±0,09	5,16±0,67	2,09±0,09 *	- 3,8% // + 9,3*	+ 4% // + 25 *

- достоверно по отношению к контролю с физиологическим раствором, $p<0.01$

* - достоверно по отношению к группе Скополамина при амнезии УРПИ ($p<0.05$, F-критерий Фишера).

5 Таблица 7.5. Влияние Фенотропила (100 мг/кг) на характеристики рецепторного связывания ex vivo при субхроническом введении половозрелым крысам, (m+S.E.).

Рецептор	Контроль (физ. раствор)		Фенотропил, 100 мг/кг/день	
	Kd, нМ	Vmax, фмоль/мг	Kd, нМ	Vmax, фмоль/мг (процент по отношению к контролю)
D1	1,14±0,26	778,8±45,3	1,42±0,28	- 20 %*
D2	6,87±1,00	761,5±44,0	10,82±2,73	+ 24 % *
D3	14,70±3,44	32,1±4,2	17,84±2,71	+ 30 %*
5-HT2	5,65±0,94	176,6±11,0	5,55±0,75	- 18 %*
NMDA	82,7±15,0	3350±300	112,0±18,4	+ 67 %*
nACh	131,4±31,8	103,3±14,5	138,3±47,9	+ 58 %*
БДЗ	5,86±0,58	2,52±0,09	6,74±0,0	+ 29 %

- статистически значимые отличия от контроля, $p<0.01$

* - статистически значимый антагонистический эффект Фенотропила против скополамина ($p<0.05$, F-критерий Фишера).

10

Таблица 8. Влияние Фенотропила на стимуляцию ориентировочно – двигательной активности мышей, вызванную Фенамином.

Вещество	Доза (мг/кг)	Число вставаний за 3 мин.	Число импульсов за 3 мин.
Контроль		7,5 ± 1,4	24,8 ± 4,3
Фенамин	3,0	14,2 ± 1,8*	84,3 ± 7,9*
Фенамин +	50,0	15,9 ± 2,0*	126,0 ± 12,4**
Фенотропил			
Фенамин +	100,0	24,2 ± 4,8**	129,2 ± 14,2**
Фенамин +	300,0	12,1 ± 4,6**	48,1 ± 9,4 **
Фенотропил			

* - достоверность различий по отношению к группе контроля, $p < 0,05$.

** - достоверность различий по отношению к группе Фенамина, $p < 0,05$

Таблица 8.1. Оценка влияния Фенотропила на продолжительность плавания

мышей в воде 2 °C при однократном введении.

Группы	Препарат (мг/кг)	Продолжительность плавания (мин)
Контроль	Дистил. вода	1,23 ± 0,1
Фенотропил	25	2,10 ± 0,17* (+70,7 %)
Фенотропил	50	2,30 ± 0,22 * (+85 %)
Фенамин	2,5	1,60 ± 0,2 * (+30 %)

* - достоверность различий с опытным контролем при $P \leq 0,05$.

Таблица 8.1.1. Оценка влияния Фенотропила на продолжительность плавания

мышей в воде 25 °C при однократном введении.

Группы	Препарат (мг/кг)	Продолжительность плавания (мин)
Контроль	дистил. вода	119,90 ± 10,90
Фенотропил	25	161,90 ± 15,00* (+35 %)
Фенотропил	50	209,83 ± 14,85* (+75 %)
Фенамин	2,5	160,70 ± 11,75* (+34 %)

* - достоверность различий с опытным контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 8.1.2. Оценка влияния Фенотропила на продолжительность плавания

мышей в воде при 4-х недельном введении.

15

Группы и температура воды	Препарат (мг/кг)	Продолжительность плавания (мин) на 28 день
Контроль 2 °C	- дист. вода	1,12 ± 0,07
Фенотропил 2 °C	- 50	2,34 ± 0,15* (+109 %)
Контроль 25 °C	- дист. вода	106,70 ± 7,13
Фенотропил 25 °C	- 50	222,03 ± 10,95* (+108 %)

* - достоверность различий с опытным контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 8.2. Влияние Фенотропила на поведение мышей в условиях конфликтной ситуации

20 (транквилизирующий эффект).

Вещество (n = 10)	Доза (мг/кг)	Время между первым и вторым взятием воды (сек)	Количество взятий воды за 3 мин
Физ.р-р (контроль)	-	12,4 ± 4,4	28,5 ± 9,3
Фенотропил	300	31,1 ± 3,4 *	7,3 ± 3,9 *

* - достоверность различий по отношению к группе контроля $p < 0,05$

Таблица 8.3. Выраженность противосудорожного эффекта Фенотропила при судорогах, вызванных максимальным электрошоком и фармакологическими судорожными агентами у мышей.

Судорожный агент (n=10)	Доза, мг/кг	Летальность, %
Бикукулин	3,0	70
Бикукулин + Фенотропил	3,0	
	100,0	0*
	300,0	0*
Коразол	110,0	60
Коразол + Фенотропил	110,0	
	100,0	45*
	300,0	35*
	600,0	0*
Тиосемикарбазид	18,0	90
Тиосемикарбазид + Фенотропил	18,0	
	100,0	60*
	300,0	0*
	600,0	0*
МЭШ	-	100
МЭШ + Фенотропил	100,0	20*
	300,0	0*
	400,0	0*
Пикротоксин	3,0	50
Пикротоксин + Фенотропил	300,0	0*

*- Достоверность к опытному контролю в группах, $p < 0,05$.

Таблица 8.4. Антигипоксическое действие Фенотропила на гипоксическую гипоксию, вызванную снижением атмосферного давления в сравнении с Фепироном и Пирацетамом у половозрелых мышей.

Препарат (n=10)	Доза (мг/кг)	Продолжительность жизни (мин)
Контроль(дист. вода)	-	2,3 ± 0,2

Фепирон	25	2,3 ± 0,2
	50	2,7 ± 0,2
	100	3,4 ± 0,2 *
Пирацетам	600	1,5 ± 0,6 #
	900	4,0 ± 0,6 *
	2000	4,2 ± 0,4 *
Фенотропил	50	3,8 ± 0,5 *
	100	5,7 ± 1,2 *
	300	15,9 ± 0,4 *

* - достоверность различий по отношению к группе контроля, $p < 0,05$.

- негативное влияние, достоверность различий к группе контроля, $p < 0,05$.

- 5 Таблица 8.5. Влияние Фенотропила на болевую чувствительность мышей по методу «горячей пластины».

Вещество (n=10)	Доза (мг/кг)	Латентный период в мин.		
		30 мин	60 мин	120 мин
Физ. р-р (контроль)		10,5 ± 0,9	10,8 ± 0,6	11,1 ± 0,8
Фенотропил	50,0	12,0 ± 1,1*	11,7 ± 0,7 *	12,3 ± 0,8 *
	100,0	11,8 ± 0,7	13,5 ± 1,4 *	14,6 ± 1,4 *
	300,0	18,0 ± 1,0*	18,2 ± 0,8*	22,2 ± 1,0*

* - достоверность по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$.

- 10 Таблица 9. Влияние Фенотропила на продолжительность жизни 7-ми дневных крысят на модели гипобарической гипоксии при «подъёме» на 11000 м (дозы 50 и 100 мг/кг) и на 12000 м (доза 300 мг/кг).

Вещество	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни животных в мин
Контроль	дист. вода	6,0 ± 0,7
Фенотропил	50	6,9 ± 0,7*
Контроль	дист. вода	4,9 ± 0,4
Фенотропил	100	6,9 ± 0,7*
Контроль	дист. вода	5,9 ± 0,7
Фенотропил	300	7,3 ± 0,7*

* - достоверность различий между контролем и опытом при $p < 0,05$ (t-test)

15

- Таблица 9.1. Влияние Фенотропила на продолжительность жизни 7-ми дневных крысят на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме.

Вещество	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни животных в мин
Контроль	физ. р-р	75,6 ± 11,9

Фенотропил	50	$83,3 \pm 7,9$
Контроль	физ. р-р	$110,2 \pm 5,3$
Фенотропил	100	$123,2 \pm 2,9^*$

* - достоверность различий между контролем и опытом при $p \leq 0,05$ (t-test)

Таблица 10. Изучение антидепрессивного действия Фенотропила на длительность иммобилизации крысят в условиях вынужденного плавания по Porsolt.

5

Группа (мг/кг)	Длительность иммобилизации (сек)	%
Контроль	$426,85 \pm 32,13$	100,0
Фенотропил 100	$86,35 \pm 51,97^*$	- 79,77 *
Фенотропил 200	$118,72 \pm 80,04^*$	- 72,19 *

* - различие с контрольными группами, достоверно при $P < 0,05$.

10 Таблица 10.1. Антидепрессивная активность Фенотропила по методике вынужденного плавания крысят со свободно вращающимися колесами по Nomura.

Группа (мг/кг)	Число оборотов	%
Контроль	$110,3 \pm 22,67$	100,0
Фенотропил 100	$175,4 \pm 22,98^*$	+ 59,0 *
Фенотропил 200	$143,4 \pm 33,14^*$	+ 30,0 *

* - различие с контролем, достоверно при $p < 0,05$.

15 Таблица 10.2. Оценка антидепрессивной активности Фенотропила в тесте вынужденного плавания половозрелых крыс в сосуде с колёсами по Nomura.

Группы	Препарат (мг/кг)	Число оборотов колёс за 10 мин
Контроль	Дистил. вода	100
Фенотропил	10	+ 15,4 *
Фенотропил	25	+ 67 *
Фенотропил	50	+ 104,2 *
Фенотропил	100	+ 142,4 *

* - достоверность различий с опытным контролем при $p \leq 0,05$.

20

Таблица 11. Влияние 45 дневного курса Фенотропила (100 мг/кг) на алкогольную зависимость

крыс (A), вызванную 4-х месячной алкоголизацией, в дни свободного выбора алкоголя и воды.

Группы	Алкоголь (мл/сутки)	Вода (мл/сутки)
A - контроль на 45-е сутки	26,6 ± 7,6	19,6 ± 3,6
Фенотропил на 45 день введения	10,5 ± 4,2 *	24,0 ± 5,9 *
Контроль последействия Фенотропила		
1-й день	3,3 ± 1,1	26,7 ± 3,9
2-й день	0,0 **	20,2 ± 3,3
3-й день	0,0 **	21,2 ± 3,5

5 *- достоверно по отношению к 3-им суткам контроля, $p < 0,05$.

**- достоверно по отношению по к контролю соответствующих суток, $p < 0,05$.

10 Таблица 11.1. Влияние Фенотропила на потребления алкоголя у абстинентных крыс алкоголиков (A), 7-ми месячная алкоголизация и двое суток абстиненции при свободном выборе алкоголя и воды, начиная с третьих суток.

Группы	Алкоголь (мл/сутки)
A – контроль абстиненция 3 сутки	11,6 ± 2,1
4 сутки	9,2 ± 2,1 (-20,4 %) *
14 сутки	32,8 ± 5,3 (+183,0 %) *
A - Фенотропила 200 мг/кг 3 сутки	4,8 ± 0,8 (-58,6 %) *
4 сутки	2,4 ± 0,7 (-74,0 %) **
14 сутки	0,0 **

*- достоверно по отношению к 3-им суткам контроля, $p < 0,05$.

**- достоверно по отношению по к контролю соответствующих суток, $p < 0,05$.

15

Таблица 12. Противовоспалительная активность Фенотропила (100 мг/кг) при интрагастральном введении и наружном применении.

Группы животных	Эффект (%)
Вода + карагенин	100

Фенотропил + каррагенин	-
Вазелин + формалин	100
Фенотропил (за 2 часа) + формалин	-79,9 %
Фенотропил (за 1 час) + формалин	-

*- достоверность различий между контролем и опытом при $p \leq 0,05$ (t-test)

Таблица 12.1. Влияние Фенотропила на рост колоний микобактерий (МБТ).

5

Концентрация Фенотропила (мкг/мл)	Среднее число колоний МБТ	Концентрация Фенотропила (мкг/мл)	Среднее число колоний МБТ
0,031	сплошной рост	1,0	67
0,063	сплошной рост	1,25	74
0,125	107	2,0	79
0,250	97	5,0	90
0,310	83	10,0	123
0,500	70	50,0	сплошной рост
0,630	65	100	сплошной рост

Контроль без препарата - сплошной рост колоний МБТ

Таблица 13. Оптическая плотность плазмы крови и содержание МДА у крыс линий Вистар, Август и беспородных.

Группы животных	Оптическая плотность образцов (нм/мин)	Содержание МДА (мкмоль/л)
Контроль - Вистар	$0,0066074 \pm 0,0004045 *$	$0,68 \pm 0,0410 *$
Контроль - Август	$0,0038220 \pm 0,0005050 *$	$0,39 \pm 0,0516 *$
Контроль - беспородные	$0,0052150 \pm 0,00045475$	$0,54 \pm 0,0467$

10 *- достоверно по отношению к контролю, $p < 0,01$

Таблица 13.1. Влияние однократного введения Фенотропила на содержание МДА у крыс линии Вистар при однократном Ns-воздействии.

Группы крыс Вистар	Оптическая плотность образцов (%)	Содержание МДА (%)
Контроль - физ. раствор	100,0	100,0
Ns + физ. раствор	- 12,2 *	- 11,8 *
Фенотропил 200 мг/кг	+ 66,5 *	+ 66,2 *
Ns + Фенотропил 200 мг/кг	- 6,0 *	- 6,0 *

* - достоверность различий с исходным контролем при $p \leq 0,01$.

Таблица 13.2. Влияние однократного введения Фенотропила на содержание МДА у крыс линии Август при однократном Ns-воздействии.

5

Группы крыс Август	Оптическая плотность образцов (%)	Содержание МДА (%)
Контроль - физ. раствор	100,0	100,0
Ns + физ. раствор	+ 186,2 *	+ 187,0 *
Фенотропил 200 мг/кг	+ 188,4 *	+ 190,0 *
Ns + Фенотропил 200 мг/кг	+ 220,3 *	+ 223,0 *

* - достоверность различий с исходным контролем при $p \leq 0,01$.

10

Таблица 13.3. Влияние Фенотропила (200 мг/кг) по показателю МДА в плазме крови крыс в условиях нормы и дистресса (3-х кратное воздействие).

Группы	МДА (km)	(km %)
Беспородные - контроль	1,0	100
Вистар - контроль	1,26 *	+ 26 % *
Август - контроль	0,72 *	- 28 % *
Беспородные - Ns	1,6	100
Вистар - Ns	1,1 *	- 31,3 % *
Август - Ns	2,1 *	+ 31,3 % *
Беспородные - Фенотропил	2,1	100
Вистар - Фенотропил	2,1	0
Август - Фенотропил	2,1	0
Беспородные - Ns + Фенотропил	1,8	100
Вистар - Ns + Фенотропил	1,2 *	- 33,3 % *
Август - Ns + Фенотропил	2,3 *	+ 27,8 % *

* - достоверность различий с группами беспородных крыс при $p \leq 0,01$.

15

Таблица 13.4. Влияние Фенотропила (200 мг/кг) по показателю МДА в плазме крови крыс в условиях дестресса (семь суток).

Группы	МДА (km)	(km %)
Беспородные - контроль	1,0	100
Вистар - контроль	1,26 *	+ 26 *
Август - контроль	0,72 *	- 28 *

Беспородные – Ds – физ. раствор	3,7	+ 270 **
Вистар – Ds – физ. раствор	3,2	+ 193,7 **
Август – Ds – физ. раствор	0,5	- 30,5 **
Беспородные – Ds + Фенотропил	1,0	- 73,0 ***
Вистар – Ds + Фенотропил	1,1 *	- 65,6 ***
Август – Ds + Фенотропил	0,8 *	+ 60,0 ***

* - достоверность различий с группой беспородных крыс при $p \leq 0,01$.

** - достоверность различий с линейным контролем при $p \leq 0,01$.

*** - достоверность различий по отношению линейной группы к опытному контролю (физиологический раствор) при $P \leq 0,05$.

5

Таблица 13.5. Влияние Фенотропила на электролиты сыворотки крови крыс при 4-х недельном введении (мэкв/л).

Группа	K	Ca	Na
Контроль - дист. вода	$3,41 \pm 0,17$	$4,28 \pm 0,07$	$123,4 \pm 2,67$
Фенотропил 50 мг/кг	$3,15 \pm 0,15$	$4,21 \pm 0,23$	$127,3 \pm 2,71$
Фенотропил 300 мг/кг	$3,44 \pm 0,20$	$4,69 \pm 0,24$	$125,7 \pm 3,43$

* - достоверность различий с группой беспородных крыс при $p \leq 0,05$

10 **Таблица 13.6.** Влияние Фенотропила (200 мг/кг) на экспрессию HSP32 по km у беспородных крыс при однократном воздействии.

Группы	Кора HSP32 (km)	Гиппокамп HSP32 (km)	Гипоталамус HSP32 (km)	Суммарный показатель (%)
Контроль - физ. раствор	1,0	0,7	0,6	100
Контроль - Фенотропил	1,5 *	0,5 *	1,2 *	+ 38,5 *
Ns – физ. раствор	1,7 *	0,6	0,9 *	+ 38,5 *
Ns – Фенотропил	1,9 *	1,0 *	1,4 *	+ 86,1 *

* - достоверность различий с группой физиологического раствора при $p \leq 0,05$.

15 **Таблица 13.7.** Влияние Фенотропила (200 мг/кг) на экспрессию HSP32 по km у крыс линии Вистар при однократном воздействии.

Группы	Кора HSP32 (km)	Гиппокамп HSP32 (km)	Гипоталамус HSP32 (km)	Суммарный показатель (%)
Контроль -	1,0	0,7	0,6	100

беспородные				
Контроль - Вистар	0,9	0,3 *	0,7 *	- 17,7 *
Контроль - Фенотропил	1,7 *	0,4 *	1,8 *	+ 68,8 *
Ns - физ. раствор	1,1	0,2 *	0,8 *	- 9,1
Ns - Фенотропил	1,9 *	0,6	1,7 *	+81,8 *

* - достоверность различий с группой физиологического раствора при $p \leq 0,05$.

Таблица 13.8. Влияние Фенотропила (200 мг/кг) на экспрессию HSP32 по km в группах крыс линии Август при однократном воздействии.

Группы	Кора HSP32 (Kt)	Гиппокамп HSP32 (km)	Гипоталамус HSP32 (km)	Суммарный показатель (%)
Контроль - беспородные	1,0	0,7	0,6	100
Контроль - Август	1,1	1,1 *	0,5	+ 16,9 *
Контроль - Фенотропил	1,4 *	0,7	0,6 *	+ 16,9 *
Ns - физ. раствор	2,4 *	1,1 *	1,0 *	+ 94,8 *
Ns - Фенотропил	2,0 *	1,5 *	1,1 *	+ 98,7 *

* - достоверность различий с группой физиологического раствора при $p \leq 0,05$.

5 Таблица 14. Распределение Фенотропила по внутренним органам крыс.

Время после введения, ч	Содержание Фенотропила в мкг/г органа			
	мозг	сердце	печень	почки
0,25	1,6 ± 0,2	3,7 ± 0,6	25,6 ± 2,4	33,2 ± 3,4
0,50	2,0 ± 0,3	7,9 ± 0,9	30,1 ± 4,3	37,5 ± 4,0
1,00	6,4 ± 0,8	10,1 ± 1,0	75,8 ± 8,2	55,7 ± 5,8
1,50	4,0 ± 0,6	14,3 ± 1,3	67,7 ± 7,1	50,4 ± 6,0
2,00	1,2 ± 0,3	12,6 ± 1,2	59,6 ± 5,4	37,2 ± 4,1
4,00	0,4 ± 0,2	8,4 ± 1,0	30,2 ± 3,4	28,0 ± 3,2
6,00	-	4,4 ± 0,8	17,7 ± 2,1	16,0 ± 2,1
8,00	-	-	11,4 ± 1,6	10,1 ± 1,3

* - достоверность различий с группой физиологического раствора при $p \leq 0,05$.

10 Таблица 14.1. Влияния Фенотропила на HSP70 в миокарде крыс линии Вистар в условиях Ns-состояния при однократном воздействии.

Группы (мг/кг)	HSP 70 нг/мкг общего белка
Контроль без опыта	0,11 ± 0,007
Ns - контроль (дист. вода)	0,29 ± ,018 *

Фенотропил 25	$0,18 \pm 0,011 *$
50	$0,20 \pm 0,014 *$
100	$0,19 \pm 0,008 *$
300	$0,41 \pm 0,016 *$
Ns + Фенотропил 25	$0,40 \pm 0,02 **$
50	$0,41 \pm 0,03 **$
100	$0,47 \pm 0,02 **$
300	$0,55 \pm 0,03 **$

* - достоверно при $p \leq 0,001$ по отношению к группе контроль без опыта,

** - достоверно при $p \leq 0,001$ по отношению к группе контроля Sn-состояния

5 Таблица 15. Оценка модуляторно - адаптогенного эффекта Фенотропила и его энантиомеров в Ds-условиях.

Группы	C/T	C/H	T/H
Контроль без опыта	$1,1 \pm 0,1$	$9,9 \pm 1,6$	$7,7 \pm 1,1$
Ds - физ. раствор	$6,2 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,1$	$2,5 \pm 1,3$
Ds - Седуксен мг/кг	2	$3,6 \pm 0,1^*$	$7,6 \pm 0,2$
Ds - Пирацетам мг/кг	200	$7,4 \pm 0,7^*$	$12,1 \pm 1,5^*$
Ds - Пирацетам мг/кг	400	$7,2 \pm 0,4^*$	$10,8 \pm 1,3^*$
Ds - Пирацетам мг/кг	600	$4,0 \pm 0,1^*$	$10,2 \pm 0,1^*$
Ds - Фенибут мг/кг	100	$4,7 \pm 0,1^*$	$8,0 \pm 0,1$
Ds - Фенибут мг/кг	50	$7,6 \pm 0,2^*$	$10,2 \pm 0,3^*$
Ds - Фенибут (-) мг/кг	50	$4,8 \pm 0,3^*$	$12,0 \pm 0,3^*$
Ds - Фенибут (+) мг/кг	50	$4,8 \pm 0,1^*$	$13,0 \pm 0,1^*$
Ds - Фепирон мг/кг	200	$9,5 \pm 0,9^*$	$9,4 \pm 0,4^*$
Ds - Фепирон мг/кг	100	$5,4 \pm 0,3^*$	$9,0 \pm 0,3^*$
Ds - Фепирон	50	$5,4 \pm 0,3^*$	$11,3 \pm 0,3^*$
			$2,1 \pm 0,2$

МГ/КГ				
Ds - Фепирон (-)	200 мг/кг	4,9 ± 0,7*	9,0 ± 0,5*	1,9 ± 0,3
Ds - Фепирон (+)	200 мг/кг	5,4 ± 0,1*	11,3 ± 0,4*	2,1 ± 0,6
Ds - Фенотропил	100 мг/кг	1,2 ± 0,2*	8,8 ± 1,2*	5,5 ± 1,1*
Ds - Фенотропил	50 мг/кг	1,6 ± 0,1*	8,2 ± 1,2*	6,6 ± 1,1*
Ds - Фенотропил	25 мг/кг	2,2 ± 0,1*	7,6 ± 1,2	5,5 ± 1,1*
Ds - Фенотропил (-)	25 мг/кг	2,7 ± 0,1*	8,1 ± 1,5*	4,3 ± 0,3*
Ds - Фенотропил (+)	25 мг/кг	3,2 ± 0,3 *	7,3 ± 0,4	4,4 ± 0,4*

* - достоверность различий по отношению к опытному контролю при $p < 0,05$ (С – селезёнка, Т – тимус,
Н – надпочечники мг/100 гр исходной массы тела в межсистемном соотношении.

Таблица 15.1. Оценка противоульцерогенной активности Фенотропила.

Группы животных	Количественный показатель в %
Контроль - 5,0 % раствор глюкозы	100
Фенотропил 25 мг/кг + 5,0 % раствор глюкозы	- 42 *
Фенотропил 50 мг/кг + 5,0 % раствор глюкозы	- 63 *
Фенотропил 100 мг + 5,0 % раствор глюкозы	- 80 *

5 * - достоверность различий с контролем без опыта при $p \leq 0,05$.

Таблица 16. Влияние ахиральных и рацемических пирролидонов на рецепторные и психоэмоциональные реакции мышей, вызванные электроболевым раздражением на электрической площадке.

10

Группы	Пв (%)	Пп (%)	Па (%)
Контроль - физ.раствор	100,0	100,0	100,0
Фенотропил : 25 50 100	+ 73,6 * + 65,3 * + 57,0 *	+ 40,0 * + 76,0 * + 82,0 *	+ 8,7 + 4,0 + 7,6
Контроль - физ.раствор	100,0	100,0	100,0
Фепирон: 25 50 100	0,0 + 5,0 +12,5 *	- 5,7 + 11,4 * + 2,8	+ 48,0 * + 84,0 * + 100,0 *
Контроль - физ.раствор	100,0	100,0	100,0
Пирацетам : 100	- 43,6 *	- 23,5 *	- 11,3 *

200	- 48,1 *	- 47,0 *	- 15,7 *
400	- 20,0 *	+ 5,0	- 7,4

* - достоверность различий по отношению к контролю при $p \leq 0,05$.

Таблица 17. Влияние Фенотропила на среднюю продолжительность жизни мышей.

Группы животных	Средняя продолжительность жизни (количество дней в %)
Контроль без опыта	100
Контроль опытный	- 2,84
Фенотропил 50 мг/кг	+ 12 *
Фенотропил 100 мг/кг	+ 20,6 *
Фенотропил 200 мг/кг	+ 9,3
Фенотропил 300 мг/кг	+ 16,24 *

* - достоверность различий с опытным контролем при $p \leq 0,05$.

5 Таблица 18. Влияние Фенотропила на максимальную продолжительность жизни мышей.

Группы животных	Максимальная продолжительность жизни (количество дней в %)
Контроль без опыта	100
Контроль – дист. вода	- 3,57
Контроль 5,0 % раствор глюкозы	- 2,59
Фенотропил 25 мг/кг + 5,0 % раствор глюкозы	+ 20,1 *
Фенотропил 50 мг/кг + 5,0 % раствор глюкозы	+ 15,0 *
Фенотропил 100 мг + 5,0 % раствор глюкозы	+ 20,8 *

* - достоверность различий с контролем без опыта, $p \leq 0,05$.

Таблица 18.1. Влияние Фенотропила на спонтанные опухоли у мышей.

Группы животных	Количественный показатель в, %
Контроль без опыта	100
Контроль (дист. вода)	101
Контроль (5,0 % раствор глюкозы)	98,3
Фенотропил 25 мг/кг + 5,0 % раствор глюкозы	57,0*
Фенотропил 50 мг/кг + 5,0 % раствор глюкозы	74,5*
Фенотропил 100 мг + 5,0 % раствор глюкозы	42,2*

* - достоверность различий с контролем без опыта при $p \leq 0,05$.

Таблица 18.2. Влияние Фенотропила на массу тела крыс при ожирении.

Группы животных	Масса тела (%)
Контроль - дист. вода	100
Фенотропил 25 мг/кг	- 14,0
Фенотропил 50 мг/кг	- 25,0 *
Фенотропил 100 мг/кг	- 33,3 *
Фенотропил 200 мг/кг	- 35,0 *
Фенотропил 300 мг/кг	- 32,0 *

* - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 19. Влияние Фенотропила на фертильность мышей.

Группы животных	Фертильность (% животных в группе)
Контроль без опыта	0
Опытный контроль	10,0
Фенотропил 100 мг/кг	80,0 *

5 * - достоверность различий с опытным контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 20. Влияние терапии Фенотропила на уровень цАМФ в плазме крови человека при первичной дисменорее в первую фазу цикла.

Группы	Доза (мг)	Уровень цАМФ (нмоль/л)
Контроль	-	12,54 ± 0,72
Фон - дисменорея	-	20,97 ± 0,93 *
Фенотропил- дисменорея	50	14,35 ± 0,87** (-32%)
	100	12,77 ± 1,24** (-39%)

10 * - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

** - достоверность различий с фоном при $p \leq 0,05$.

Таблица 20.1. Влияние Фенотропила на содержание цАМФ в плазме крови мышей спустя один час после однократного введения.

15

Вещество (мг/кг)	Содержание цАМФ (пикомоль/50 мкл плазмы)
Контроль - физ. раствор	3,77 ± 0,40
Фенотропил 10	4,56 ± 0,67* (+ 21 %) *
Фенотропил 50	6,24 ± 0,81* (+ 65,5 %) *
Фенотропил 100	7,40 ± 0,62* (+ 96,3 %) *

* - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 21. Влияние Фенотропила на цитокиновый профиль через месяц курсового применения при астеноневротических расстройствах у человека через три месяца после лечения.

5

	До лечения	После лечения	Группа нормоконтроля	Через 3 месяца после лечения
IL-1	1,71 ± 0,04	1,65 ± 0,03	1,64 ± 0,04	1,63 ± 0,04
IL-2 ($\times 10$)	1,92 ± 0,06*	2,09 ± 0,04**	2,20 ± 0,03	2,21 ± 0,04**
IL-3 ($\times 10$)	1,89 ± 0,07*	2,13 ± 0,05**	2,22 ± 0,03	2,23 ± 0,06**
IL-6	3,19 ± 0,07*	3,55 ± 0,15**	3,79 ± 0,04	3,80 ± 0,03**
α -TNF ($\times 100$)	9,68 ± 0,52*	8,56 ± 0,60**	7,94 ± 0,43	7,92 ± 0,54**
α -INF	4,66 ± 0,23*	4,18 ± 0,06**	4,00 ± 0,02	4,11 ± 0,05**

* - достоверность различий с группой нормоконтроля, $p < 0,05$.

** - достоверность с фоновыми исследованиями до лечения, $p < 0,05$.

Таблица 22. Оценка противокинетозных свойств Фенотропила.

10

Группы	ЗВВ (мин)	ВВР (баллы)	НП (мин)	km
Плацебо	4,27 ± 0,7	7,2 ± 1,1	300 ± 60	0,44
Фенотропил 25 – 300 мг	7,70 ± 0,6*	2,3 ± 0,9 *	22,5±7,5	0,87 *

* - достоверность различий с группой нормоконтроля, $p < 0,01$.

Таблица 23. Влияние Фенотропила при наружном применении на состояние пародонта, эмали и дентина зубов человека.

15

Группы пациентов	Эффективность выраженная в баллах по 4-х бальной шкале
Контроль – дис. вода	0
Фенотропил 1%	2*
Фенотропил 2 %	3*
Фенотропил 3 %	3*

* - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 23.1. Влияние Фенотропила при наружном курсовом применении на содержание МДА в слюне человека.

20

Группы пациентов	Содержание МДА (нмоль/л)
Контроль – дис. вода	0,043 ± 0,0261
Фенотропил 100 мг на 100 мл воды	0,026 ± 0,0415 *

* - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 24. Влияние водного раствора Фенотропила при наружном курсовом применении на возрастные изменения кожи человека.

5

Группы	Эффективность в %
Исходный контроль	100,0
Фенотропил 0,1 %	212,0*

* - достоверность различий с исходным контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 24.1. Влияние Фенотропила (крем) при наружном курсовом применении на возрастные изменения кожи человека.

Группы	Эффективность в %
Исходный контроль	100,0
Опытный контроль – плацебо	80,0 *
Фенотропил 50 мг на 100 г основы	140,0 *
Фенотропил 100 мг на 100 г основы	180,0 *
Фенотропил 200 мг на 100 г основы	187,0 *
Фенотропил 300 мг на 100 г основы	200,0 *

10 * - достоверность различий с исходным контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 24.2. Влияние Фенотропила при наружном курсовом применении, приготовленного на основе крема «Люкс», на возрастные изменения кожи человека.

Группы	Эффективность в %
Исходный контроль	100,0
Контроль «Люкс»	110,0
Фенотропил 50 мг + «Люкс» 100 г	167,0 *
Фенотропил 100 мг + «Люкс» 100 г	210,0 *
Фенотропил 200 мг + «Люкс» 100 г	240,0 *
Фенотропил 300 мг + «Люкс» 100 г	280,0 *

* - достоверность различий с исходным контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 24.3. Влияние Фенотропила при наружном курсовом применении, приготовленного
на основе крема «Геронтол», на возрастные изменения кожи человека

Группы	Эффективность в % по отношению к исходному контролю
Исходный контроль	100,0
Контроль «Геронтол»	118,0 *
Фенотропил 50 мг + «Геронтол» 100 г	132,0 *
Фенотропил 100 мг + «Геронтол» 100 г	205,0 *
Фенотропил 200 мг + «Геронтол» 100 г	251,0 *
Фенотропил 300 мг + «Геронтол» 100 г	277,0 *

* - достоверность различий с исходным контролем при $p \leq 0,05$

Таблица 24.4. Влияние Фенотропила в разведении на 100 г основы при наружном курсовом применении на возрастные изменения кожи в сравнении с кремом «Вечер».

Группы пациентов	Эффективность, выраженная в %
Исходный контроль	100
Контроль - «Вечер»	110
Фенотропил 100 мг + «Вечер» 100 г	317*
Фенотропил 200 мг + «Вечер» 100 г	280*
Фенотропил 300 мг + «Вечер» 100 г	249*

* - достоверность различий с исходным контролем при $p \leq 0,05$.

15 Таблица 24.5. Влияние Фенотропила в разведении эффективной дозы на 100 г основы при наружном курсовом применении на возрастные изменения сосудов и суставов.

Группы пациентов	Эффективность, выраженная в %
Исходный контроль	100
Кремовая основа	108
Фенотропил 100 мг + кремовая основа 100 г	211*
Фенотропил 200 мг + кремовая основа 100 г	219*
Фенотропил 300 мг + кремовая основа 100 г	174*

* - достоверность различий с исходным контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 25. Влияние Фенотропила на кожу человека при различных типах себореи.

Группы пациентов	Эффективность, выраженная в баллах по 4-х бальной шкале
Исходный контроль	0
ЖФС - наружно Фенотропил 0,1 % водный раствор	2*
СФС - наружно Фенотропил 0,1 % водный раствор	2*
СмФС - наружно Фенотропил 0,1 % водный раствор + Фенотропил 100 мг внутрь	3*
СмФС - внутрь Фенотропил 100 мг	1*

* - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

5 Таблица 25.1. Влияние Фенотропила на угревую сыпь при гормональной перестройке

Группы пациентов	Эффективность, выраженная в %
Исходный контроль	100
ЖК - наружно Фенотропил 0,1 % водный раствор	- 79 *
СК - наружно Фенотропил 0,1 % водный раствор	- 84 *

* - достоверность различий с контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 26. Влияние Фенотропила на массу тела взрослого человека.

Группы испытуемых	Масса тела (%)
Фон без препарата	100
Контроль - плацебо	+ 8,0
Фенотропил 100 мг/сутки	-12,0 *
Фенотропил 200 мг/сутки	-15,0 *
Фенотропил 300 мг/сутки	- 17,8 *

* - достоверность различий с фоном при $p < 0,05$.

Таблица 26.1. Влияние Фенотропила на суточный диурез взрослого человека.

Группы испытуемых	Суточный объем мочи (мл/сутки, %)
Фон без препарата	100
Контроль - плацебо	98
Фенотропил 25 мг/сутк	130 *
Фенотропил 50 мг/сутки	137 *
Фенотропил 100 мг/сутки	137 *

* - достоверность различий с плацебо контролем при $p < 0,05$.

Таблица 27. Влияние Фенотропила при приступах мигрени у человека при интраназальном введении.

5

Группы испытуемых	Эффективность
Фенотропил 0,5мг x 3 раза в сутки	5/10 – 100 % эффективность
Фенотропил 0,5мг x 3 раза в сутки	3/10 - 30 % частичный эффект
Фенотропил 0,5мг x 3 раза в сутки	2/10 – 20 % отсутствие эффекта

10

15

20

Список литературы:

1. Авторское свидетельство SU № 797219, A61 K21/40 «N- карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, обладающий гипотензивной активностью» с приоритетом от 08.05.1979 (дата публикации 25.07.1995).
- 5 2. Патент RU № 2050851 C1 с приоритетом от 28.08.1990.
3. Патент RU № 2232578 C1 с приоритетом от 10.04.2003.
4. Патент RU № 2240783 C1c приоритетом от 17.07.2003.
5. Патент RU № 2329804 C2 с приоритетом от 28.03.2006.
6. Патент RU № 2391976 C2 с приоритетом от 18.10.2007.
- 10 7. Патент RU № 2327458 C1 с приоритетом от 19.02.2007.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под редакцией Хабриева Р.У., Москва, Медицина, 2005.
9. Ахапкина В.И. Клиническое и экспериментальное обоснование применения нового ноотропного лекарственного средства фенотропил в экстремальной медицине // Сб. X Конференции по космической биологии и авиакосмической медицине. Москва, 1994, с. 362 - 363.
- 15 10. Ахапкина В.И. Фармакологическая коррекция функционального состояния в экстремальных условиях деятельности человека // Тезисы докладов XI Конференции по космической биологии и авиакосмической медицине, том I. Москва, Россия, 1998, с.63-64.
- 20 11. Ахапкина В.И., Гончаров И.Б. Некоторые итоги и перспективы фармакологического обеспечения пилотируемых космических полётов // Тезисы докладов XI Конференции по космической биологии и авиакосмической медицине, том I, Москва, Россия, 1998, с.64- 66.
- 25 12. Ахапкина В.И., Португалов С.Н. Результаты клинических исследований влияния нового ноотропного препарата Фенотропил на физическую работоспособность // Сб. материалов XII конференции по космической биологии и авиакосмической медицине. Москва, Россия, 2002, с. 35.
- 30 13. Ахапкина В.И., Берлянд А.С. Фармакокинетические исследования фенотропила // Материалы XII конференции по космической биологии и авиакосмической медицине. Москва, Россия, 2002, с. 34.

14. Ахапкина В.И. Экспериментальная и клиническая фармакология препарата фенотропил // Тезисы докладов XI российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, Россия, 2004, с.70.
- 5 15. Ахапкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости // Атмосфера. Нервные болезни, №3, Москва, Россия, 2004 г., стр. 28-31.
- 10 16. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов фенотропила // Фарматека, Москва, Россия, № 13, 2005, с. 19-25.
17. Ахапкина В.И. Адаптогенное действие ноотропных препаратов // Российский медицинский журнал, №3, 2005, с. 40-43.
- 15 18. Ахапкина В.И. Выявление и оценка нейромодуляторной активности фенотропила // Материалы IX всероссийского съезда неврологов, Ярославль, Россия, 2006, с.551.
19. Ахапкина В.И. Механизмы реализации нейромодуляторной активности фенотропила // Сб. материалов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, Россия, 2007, с. 795.
- 20 20. Ахапкина В.И. К вопросу о нейромодуляторной активности Фенотропила // Сб. материалов XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, Россия, 2008, с.31-32.
21. Ахапкина В.И., Ахапкин Р.В. Выявление и оценка нейромодуляторной активности. Сб. материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, Россия, 2010, с. 572-573.
- 25 22. Воронина Т.А. и др. Специфичность действия пирацетама, энцефабола и клеорегила на транскаллозальный вызванный потенциал // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. Москва, Россия, 1986, Т 1011, № 3. С. 320-322.
23. Воронина Т.А. Экспериментальная психофармакология ноотропов // В сб. трудов Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение), Москва, 1989, с. 8 – 19.

24. Воронина Т. А, Середенин С. Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1998, т. 61, № 4, с. 3 – 9.
- 5 25. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Мохначёв С.О. и др., Терапевтическая эффективность и безопасность использования Фенотропила у больных с зависимостью от алкоголя // Вопросы наркологии. Москва, Россия, 2008, №4, с. 16-32.
- 10 26. Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаймов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейропередачи // Атмосфера, Нервные болезни, №4. Москва, Россия, 2007, с. 22-26.
- 15 27. Машковский М.Д. Лекарственные средства, Часть 2, 1988, с. 168 - 177.
28. Мелетова О.К. Изучение нейротропной активности производных пиразоло[С]пиридина и родственных соединений. Санкт-Петербург, 2007, 144 с.
- 20 29. Оксфордский толковый словарь по психологии под ред. А. Ребера, 2002 // Нейромодуляторы.
30. Перекалин В.В., Новиков Б.М, Зобачева М.М. и др. Описание изобретения к авторскому свидетельству SU № 797219, A61 K21/40 «N- карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, обладающий гипотензивной активностью» с приоритетом от 08.05.1979, дата публикации 25.07.1995.
- 25 31. Регистр лекарственных средств России (РЛС), Энциклопедия лекарств, 1993 – 2010, включая Анатомо-терапевтически-химическую классификацию (англ. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*).
32. Фирстова Ю.Ю., Салимов Р.М., Ковалев Г.И. Влияние фенотропила на нейрохимические особенности и поведение у мышей с высокой и низкой эффективностью исследовательского поведения в лабиринте // Психофармакол., биол., наркол. Москва, Россия, 2007, Т.7, с.2-1982.
- 30 33. Фирстова Ю.Ю. Изучение путей модуляции синаптической пластичности в нейрохимическом механизме действия ноотропных препаратов // Авторефират и Диссертация, Москва, Россия, 2008.
34. Шипов А.Г., Крамарова Е.П., Негребецкий В.В., Ахапкина В.И., Погожих С.А., Бауков Ю.А.// Методы синтеза, молекулярная и кристаллическая

структура Фенотропила // Вестник Российского Государственного медицинского университета, № 1 (48). Москва, 2006, стр. 58 – 61, подписано в печать 15.01.2006.

- 5 35. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология, Справочник практического врача//
Москва, МЕДпресс-информ, 2005, 943 с. 419 – 423.
36. Eccles J.C., Fatt P., Koketsu K. Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway
from motor-axon collaterals to motoneurones. // J Physiol (Lond), 1954, Vol. 126,
p. 524–562.
- 10 37. Schwartz J.H, Kandel E.R: Modulation of synaptic transmission: second-messenger
systems // Essentials of Neural Science and Behavior. Edited by Kandel E.R,
Schwartz J.H, Jessell T.M. East Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 1995, p. 243–
267.
38. Florey E. Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom. // Federation.
Proc., 1967, Vol. 26, p. 1164-1178.
- 15 39. Neurology 43, 301, 1993; Arch Gerontol Geriatr 16, 149, 1993; Stroke 1997; 28:
2347-52; CNS Drugs 1998; 9 Suppl 1: 41-9.
40. WHO Drug Information, Vol. 23, No. 2, 2009 // rac-2-[(4R)-2-oxo-4-
phenylpirolidin-1-yl]acetamid - fonturacetatum, fonturacetam, fonturacetam.
- 20 41. WHO Drug Information Vol. 24, No. 1, 2010 // rac-2-[(4R)-2-oxo-4-
phenylpirolidin-1-yl]acetamid -fonturacetatum, fonturacetam, fonturacetam.

Формула изобретения

1. (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, обладающий модуляторной активностью с соразмерным влиянием.
2. Состав по п. 1, обладающий психомодуляторной активностью.
- 5 3. Состав по п.1, обладающий психоперандмодуляторной активностью.
4. Состав по п. 1, обладающий нейромодуляторной активностью.
5. Состав по п. 1, обладающий операндмодуляторной активностью.
6. Состав по п. 1, обладающий инкремтомодуляторной активностью.
- 10 7. Состав по п. 1, обладающий иммуномодуляционной активностью.
8. Состав по п. 1, обладающий цитомодуляторной активностью.
9. Состав по п. 1, обладающий промоутмодуляторной активностью.
10. Состав по п. 1, обладающий юнимодуляторной активностью.
11. Состав по п. 1, обладающий тренинг-стресс факторной 15 активностью.
12. Состав по п. 1, обладающий адаптогенной активностью.
13. Состав по п. 1, обладающий нейролептической активностью.
14. Состав по п. 1, обладающий противосудорожной активностью.
15. Состав по п. 1, обладающий антипаркинсонической 20 активностью.
16. Состав по п.1, обладающий психостимулирующей активностью.
17. Состав по п. 1, обладающий анксиолитической активностью.
18. Состав по п. 1, обладающий антидепрессивной активностью.
19. Состав по п. 1, обладающий ноотропной активностью.
- 25 20. Состав по п. 1, обладающий мнемотропной активностью.
21. Состав по п. 1, обладающий антикревинговой активностью.

22. Состав по п. 1, обладающий нейропротекторной, нейротрофической и нейрометаболической активностью.

23. Состав по п. 1, обладающий метаботропной и антиапоптозной активностью.

5 24. Состав по п. 1, обладающий анальгезирующей активностью.

25. Состав по п.1, обладающий противоишемической и противоинфарктной активностью.

26. Состав по п. 1, обладающий цереброваскулярной и церебропротекторной активностью.

10 27. Состав по п. 1, обладающий антиоксидантной и прооксидантной активностью.

28. Состав по п. 1, обладающий антигипоксической активностью.

29. Состав по п. 1, обладающий нормотонической активностью.

30. Состав по п. 1, обладающий противоукачивающей активностью.

15 31. Состав по п. 1, обладающий, противовоспалительной активностью.

32. Состав по п. 1, обладающий, антитоксической активностью.

33. Состав по п. 1, обладающий противоульцерогенной активностью.

20 34. Состав по п. 1, обладающий противоканцерогенной активностью.

35. Состав по пункту 1, обладающий противовирусной активностью.

36. Состав по п. 1, обладающий противоотёчной активностью.

37. Состав по п. 1, обладающий диуретической активностью.

25 38. Состав по п. 1, обладающий регенеративной и репаративной активностью.

39. Состав по п. 1, обладающий реовенационной активностью.

40. Состав по п. 1, обладающий слендерной активностью.

41. Фармацевтическая субстанция рацемического соединения

(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, включающая:

2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид – не менее 99,0 % и не

5 более

100,5 % в пересчёте на сухое вещество; индивидуальные сопроводительные примеси единично или в сумме – не более 0,2 %; остаточные количества органических растворителей единично или в сумме – не более 3000 ppm.

10 42. Фармацевтическая субстанция по п. 41, отличающаяся тем, что потеря в массе при высушивании составляет не более 0,1 %.

43. Фармацевтическая субстанция по п. 41, отличающаяся тем, что потеря в массе при высушивании может составлять не более 0,5 %.

15 44. Фармацевтическая субстанция по п. 41, отличающаяся тем, что температура плавления при капилярном методе определения находится в диапазоне от 130 до 133 ° С.

20 45. Фармацевтическая субстанция рацемического соединения (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, отличающаяся тем, что содержание индивидуальных сопроводительных примесей единично или в сумме может составлять не более 0,25 %.

46. Фармацевтическая субстанция по п. 45, отличающаяся тем, что содержание остаточных количеств органических растворителей единично или в сумме может составлять не более 5000 ppm.

25 47. Фармацевтическая субстанция (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, отличающаяся тем, что количественное содержание входящих в неё компонентов может составлять:

2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид - не менее 98,0 % и не более 100,5 % в пересчёте на сухое вещество; индивидуальные сопроводительные примеси в сумме - не более 0,5 %; остаточные количества органических растворителей единично или в сумме - не 5 более 5000 ppm.

48. Фармацевтическая субстанция по п. 47, отличающаяся тем, что температура плавления при капиллярном методе определения находится в диапазоне от 128 до 133 ° С.

49. Способ получения фармацевтической субстанции (RS)-2-(2-оксо-10 4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, включающий синтез технического целевого сырья из рацемической смеси 4(RS)-фенилпирролидин-2-он, отличающийся тем, что полученное в результате синтеза техническое целевое сырьё подвергают очистке, кристаллизации и стабилизации состава путем его обработки деминерализованной (дистиллированной) 15 водой и изотермической кристаллизации из пропанола с последующей сушкой до получения постоянной массы.

50. Применение фармацевтической субстанции (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид при изготовлении любой целесообразной фармацевтической или парафармацевтической 20 композиции, обладающей приемлемой по назначению активностью по п.п.1 - 40, отличающееся тем, что прежде чем приступить к промышленному регламенту производства композиции, порошок субстанции просевают через сито и сушат до получения постоянной массы, характеризующейся показателями: 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-25 1-ил)ацетамид – не менее 99,0% и не более 100,5 % в пересчёте на сухое вещество; индивидуальные сопроводительные примеси (предшественники и продукты синтеза) единично или в сумме - не более

0,2%; остаточные количества органических растворителей единично или в сумме – не более 0,3 % (не более 3000 ppm); сульфатная зола – не более 0,1 %; тяжёлые металлы – не более 0,001 %; потеря в массе при высушивании - не более 0,1%, температура плавления от 130 до 133 °С.

5 **51.** Титриметрический метод количественного определения 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида заключающийся в следующем:
 0,2 г (точная навеска) субстанции 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид помещают в колбу Къельдаля, прибавляют 20 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, колбу Къельдаля присоединяют к
 10 прибору для определения азота и начинают отгонку; установив стационарный режим отгонки, в колбу медленно добавляют 40 мл 30 % раствора натрия гидроксида (следя за тем, чтобы раствор в колбе энергично перемешивался током пара), собирают 200 мл отгона в приёмник с 20 мл 4 % раствора борной кислоты и 0,1 мл раствора
 15 смешанного индикатора, отгон титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до красно-фиолетового окрашивания и проводят контрольный опыт (1 мл 0,1 М раствора HCl соответствует 0,021826 г или 21,826 /21,83 мг C₁₂H₁₄N₂O₂).

20 **52.** Фармацевтическая композиция для внутреннего применения, обладающая приемлемой по назначению активностью по п.п. 1 - 40, содержащая на 100 % массы, массо-объёма, объема:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид 0,01 – 75

Целевые добавки, включая вспомогательные

вещества и носители 99,99 – 25

25 **53.** Фармацевтическая композиция для наружного применения, обладающая приемлемой по назначению активностью по п.п. 1 - 40, содержащая на 100 % массы, массо-объёма, объема:

152

(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид 0,001 – 90

Целевые добавки, включая вспомогательные

вещества и носители 99,999 – 10

54. Парафармацевтическая композиция для внутреннего

применения, обладающая приемлемой по назначению активностью по п.п. 1 - 40, содержащая на 100 % массы, массо-объёма, объёма:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид 0,01 – 75

Целевые добавки, включая вспомогательные

вещества и носители 99,99 – 25

10 55. Парафармацевтическая композиция для наружного применения,

обладающая приемлемой по назначению активностью по п.п. 1 - 40, содержащая на 100 % массы, массо-объёма, объёма:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид 0,001 – 90

Целевые добавки, включая вспомогательные

15 вещества и носители 99,999 – 10

20

25

ИЗМЕНЁННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ
получена Международным бюро 20 февраля 2013 (20.02.2013)

1. Состав (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, обладающий модуляторной активностью с соразмерным влиянием.
2. Состав по п. 1, обладающий психомодуляторной активностью.
3. Состав по п.1, обладающий психоперандмодуляторной активностью.
4. Состав по п. 1, обладающий нейромодуляторной активностью.
5. Состав по п. 1, обладающий операндмодуляторной активностью.
6. Состав по п. 1, обладающий инкретомодуляторной активностью.
7. Состав по п. 1, обладающий иммуномодуляторной активностью.
8. Состав по п. 1, обладающий цитомодуляторной активностью.
9. Состав по п. 1, обладающий промоутмодуляторной активностью.
10. Состав по п. 1, обладающий юнимодуляторной активностью.
11. Состав по п. 1, обладающий тренинг-стресс факторной активностью.
12. Состав по п. 1, обладающий адаптогенной активностью.
13. Состав по п. 1, обладающий нейролептической активностью.
14. Состав по п. 1, обладающий противосудорожной активностью.
15. Состав по п. 1, обладающий антипаркинсонической активностью.
16. Состав по п.1, обладающий психостимулирующей активностью.
17. Состав по п. 1, обладающий анксиолитической активностью.
18. Состав по п. 1, обладающий антидепрессивной активностью.
19. Состав по п. 1, обладающий ноотропной активностью.
20. Состав по п. 1, обладающий мнемотропной активностью.
21. Состав по п. 1, обладающий антикревинговой активностью.
22. Состав по п. 1, обладающий нейропротекторной, нейротрофической и нейрометаболической активностью.
23. Состав по п. 1, обладающий метаботропной и антиапоптозной активностью.
24. Состав по п. 1, обладающий анальгезирующющей активностью.
25. Состав по п.1, обладающий противоишемической и противоинфарктной активностью.

26. Состав по п. 1, обладающий цереброваскулярной и церебропротекторной активностью.

27. Состав по п. 1, обладающий антиоксидантной и прооксидантной активностью.

28. Состав по п. 1, обладающий антигипоксической активностью.

29. Состав по п. 1, обладающий нормотонической активностью.

30. Состав по п. 1, обладающий противоукачивающей активностью.

31. Состав по п. 1, обладающий противовоспалительной активностью.

32. Состав по п. 1, обладающий, антитоксической активностью.

33. Состав по п. 1, обладающий противоулцерогенной активностью.

34. Состав по п. 1, обладающий противоканцерогенной активностью.

35. Состав по пункту 1, обладающий противовирусной активностью.

36. Состав по п. 1, обладающий противоотёчной активностью.

37. Состав по п. 1, обладающий диуретической активностью.

38. Состав по п. 1, обладающий регенеративной и репаративной активностью.

39. Состав по п. 1, обладающий реювенационной активностью.

40. Состав по п. 1, обладающий слендерной активностью.

41. Фармацевтическая субстанция рацемического соединения (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, включающая:

2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид – не менее 99,0 % и не более 100,5 % в пересчёте на сухое вещество; индивидуальные сопроводительные примеси единично или в сумме – не более 0,2 %; остаточные количества органических растворителей единично или в сумме – не более 3000 ppm.

42. Фармацевтическая субстанция по п. 41, отличающаяся тем, что потеря в массе при высушивании составляет не более 0,1 %.

43. Фармацевтическая субстанция по п. 41, отличающаяся тем, что потеря в массе при высушивании может составлять не более 0,5 %.

44. Фармацевтическая субстанция по п. 41, отличающаяся тем, что температура плавления при капиллярном методе определения находится в диапазоне от 130 до 133 ° С.

45. Фармацевтическая субстанция рацемического соединения (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, отличающаяся тем, что содержание индивидуальных сопроводительных примесей единично или в сумме может составлять не более 0,25 %.

46. Фармацевтическая субстанция по п. 45, отличающаяся тем, что содержание остаточных количеств органических растворителей единично или в сумме может составлять не более 5000 ppm.

47. Фармацевтическая субстанция (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, отличающаяся тем, что количественное содержание входящих в неё компонентов может составлять:

2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид - не менее 98,0 % и не более 100,5 % в пересчёте на сухое вещество; индивидуальные сопроводительные примеси в сумме - не более 0,5 %; остаточные количества органических растворителей единично или в сумме – не более 5000 ppm.

48. Фармацевтическая субстанция по п. 47, отличающаяся тем, что температура плавления при капиллярном методе определения находится в диапазоне от 128 до 133 ° С.

49. Способ получения фармацевтической субстанции (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид, включающий синтез технического целевого сырья из рацемической смеси 4(RS)-фенилпирролидин-2-он, отличающийся тем, что полученное в результате синтеза техническое целевое сырьё подвергают очистке, кристаллизации и стабилизации состава путем его обработки деминерализованной (дистиллированной) водой и изотермической кристаллизации из пропанола с последующей сушкой до получения постоянной массы.

50. Применение фармацевтической субстанции (RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид при изготовлении любой целесообразной

фармацевтической или парафармацевтической композиции, обладающей приемлемой по назначению активностью по п.п.1 - 40, отличающееся тем, что прежде чем приступить к промышленному регламенту производства композиции, порошок субстанции просевают через сито и сушат до получения постоянной массы, характеризующейся показателями: 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид – не менее 99,0% и не более 100,5 % в пересчёте на сухое вещество; индивидуальные сопроводительные примеси (предшественники и продукты синтеза) единично или в сумме - не более 0,2%; остаточные количества органических растворителей единично или в сумме – не более 0,3 % (не более 3000 ppm); сульфатная зора – не более 0,1 %; тяжёлые металлы – не более 0,001 %; потеря в массе при высушивании - не более 0,1%, температура плавления от 130 до 133 °C.

51. Титrimетрический метод количественного определения 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид заключающийся в следующем:

0,2 г (точная навеска) субстанции 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид помещают в колбу Къельдаля, прибавляют 20 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, колбу Къельдаля присоединяют к прибору для определения азота и начинают отгонку; установив стационарный режим отгонки, в колбу медленно добавляют 40 мл 30 % раствора натрия гидроксида (следя за тем, чтобы раствор в колбе энергично перемешивался током пара), собирают 200 мл отгона в приёмник с 20 мл 4 % раствора борной кислоты и 0,1 мл раствора смешанного индикатора, отгон титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до красно-фиолетового окрашивания и проводят контрольный опыт (1 мл 0,1 М раствора HCl соответствует 0,021826 г или 21,826 /21,83 мг C₁₂H₁₄N₂O₂).

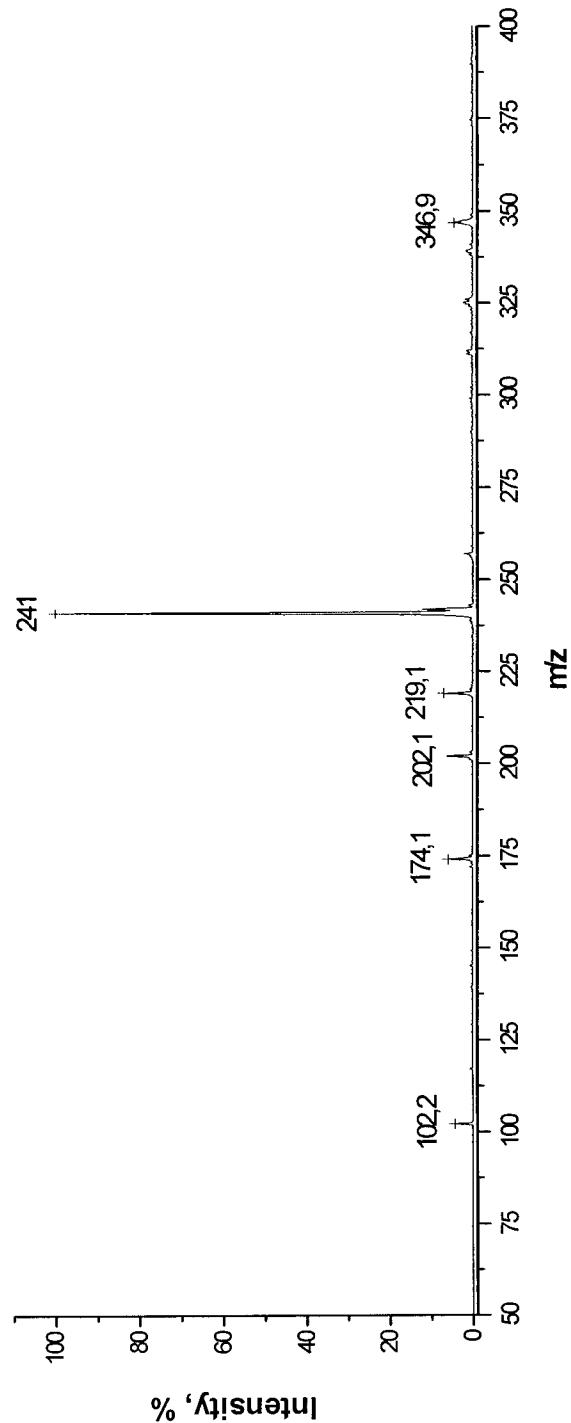
52. Фармацевтическая композиция для внутреннего применения, обладающая приемлемой по назначению активностью по п.п. 1 - 40, содержащая на 100 % массы, массо-объёма, объёма:

(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид 0,01 – 75

Целевые добавки, включая вспомогательные

вещества и носители	99,99 – 25
53. Фармацевтическая композиция для наружного применения, обладающая приемлемой по назначению активностью по п.п. 1 - 40, содержащая на 100 % массы, массо-объёма, объема:	
(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид	0,001 – 90
Целевые добавки, включая вспомогательные	
вещества и носители	99,999 – 10
54. Парафармацевтическая композиция для внутреннего применения, обладающая приемлемой по назначению активностью по п.п. 1 - 40, содержащая на 100 % массы, массо-объёма, объема:	
(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид	0,01 – 75
Целевые добавки, включая вспомогательные	
вещества и носители	99,99 – 25
55. Парафармацевтическая композиция для наружного применения, обладающая приемлемой по назначению активностью по п.п. 1 - 40, содержащая на 100 % массы, массо-объёма, объема:	
(RS)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид	0,001 – 90
Целевые добавки, включая вспомогательные	
вещества и носители	99,999 – 10

1/1



Основной ион: $m/z=241$ ($C_{12}H_{14}N_2O_2Na^+$)

Другие ионы: $m/z=219$ ($C_{12}H_{14}N_2O_2H^+$)

Фиг. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2012/000773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
see supplemental sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/4015, C07D 201/00, 201/16, 201/18, A61P 25/00, 9/00, 39/06, 3/04, 7/10, 37/02, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, EAPATIS, Espacenet, PatSearch, WIPO, RUPTO, USPTO, WIPO, Scopus, Scirus

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	SHIPOV A.G. et al.: «Metody sinteza, molekuliarnaia i kristallicheskaia struktura fenotropila». Vestnik RGMU, Zhurnal Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo Universiteta, M., 2006, №1(48), p. 56-61	1-40 41-49
A	RU 2240783 C1 (OTKRYTOE AKTSIONERNOE OBSHCHESTVO «SHCHELKOVSKII VITAMINNYI ZAVOD») 27.1.2004, abstract, p. 5, lines 11, 31-41- p. 6, line 20, p. 10, lines 5-20	50, 52-55

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 2013 (14.01.2013)

Date of mailing of the international search report

07 February 2013 (07.02.2013)

Name and mailing address of the ISA/
RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2012/000773

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/111582 A1(AKHAPKINA VALENTINA IVANOVNA) 04.10.2007, abstract	52-55
A	XII Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii, office 1., M., 2007, p. 101- 102	51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2012/000773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4015 (2006.01)

C07D 201/00 (2006.01)

C07D 201/16 (2006.01)

C07D 201/18 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2012/000773

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ

*A61K 31/4015 (2006.01)
C07D 201/00 (2006.01)
C07D 201/16 (2006.01)
C07D 201/18 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации МПК

B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА

Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)

A61K 31/4015, C07D 201/00, 201/16, 201/18, A61P 25/00, 9/00, 39/06, 3/04, 7/10, 37/02, 43/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
DWPI, EAPATIS, Esp@cenet, PatSearch, WIPO, RUPTO, USPTO, WIPO, Scopus, Scirus

C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X A	ШИПОВ А.Г. и др.: «Методы синтеза, молекулярная и кристаллическая структура фенотропила». Вестник РГМУ, Журнал Российского государственного медицинского Университета, М., 2006, №1 (48), стр. 56-61	1-40 41-49
A	RU 2240783 C1 (ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ЩЕЛКОВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД») 27.11.2004, реферат, с. 5, строки 11, 31-41- с. 6, строка 20, с. 10, строки 5-20	50, 52-55



последующие документы указаны в продолжении графы С.



данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:	“T”	более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	
“A”	документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“X”	документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности
“E”	более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“Y”	документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста
“L”	документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&”	документ, являющийся патентом-аналогом
“O”	документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		
“P”	документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета		

Дата действительного завершения международного поиска
14 января 2013 (14.01.2013)Дата отправки настоящего отчета о международном поиске
07 февраля 2013 (07.02.2013)Наименование и адрес ISA/RU:
ФИПС,
РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1
Факс: (499) 243-33-37Уполномоченное лицо:
А. Килинская
Телефон № (495)531-65-15

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2012/000773

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2007/111582 A1(АХАПКИНА ВАЛЕNTINA ИВАНОВНА) 04.10.2007, реферат	52, 55
A	XII Государственная фармакопея Российской Федерации, часть 1., М., 2007, стр. 101-102	51