



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107653** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/00
A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: а 2015 02705	(72) Винахідник(и): Морозова Маргаріта Алексєєвна (RU), Беніашвілі Аллан Ґєровіч (RU), Запольскій Максим Едуардовіч (RU)
(22) Дата подання заявки: 07.11.2012	(73) Власник(и): ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА- ИНТЕЛЛЕКТ", ул. Генерала Дорохова, 18/2, г. Москва, 119530, Российская Федерация (RU)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 24.06.2016	(74) Представник: Боровик Петро Антонович, реєстр. №166
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2012141642	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 1370259 B1, 17.01.2007 US 2010/0081723 A1, 01.04.2010 EP 1545511 A1, 27.03.2012 Kurtz L. et al., Dementia In Parkinson's Disease // Movement disorders. – 2011. – Vol. 13, – p. 242-254.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 01.10.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: RU	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.07.2015, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 24.06.2016, Бюл.№ 12	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/RU2012/000906, 07.11.2012	

(54) КОМПОЗИЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПОВЕДІНКОВИХ, ПСИХІЧНИХ ТА КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ

(57) Реферат:

Корисна модель належить до комбінованого застосування лікарських препаратів - мемантину і мелатоніну в терапевтично ефективних кількостях, для полегшення проявів психічних, поведінкових, когнітивних розладів при органічному ураженні ЦНС різного генезу.

UA 107653 U

Винахід відноситься до галузі фармакології та практичної медицини, а саме до комбінованого застосування лікарських препаратів, які характеризуються нейротропною дією, що полегшують прояви психічних, поведінкових, когнітивних розладів при органічному ураженні ЦНС різного генезу.

5 Попередній рівень техніки

Відомо («Эндогенно-органические психические заболевания» Тиганов А.С. (под. ред.)), що психоорганічні розлади виникають, наприклад, на фоні повільно прогресуючого клінічно «безінсультного» проходження хвороби, нейродегенеративних захворювань, токсичного пошкодження мозку, метаболічного пошкодження мозку, пошкодженні мозку внаслідок вживання психоактивних речовин або будь-яких інших екзогенних симптоматичних захворювань ЦНС або в результаті гострих порушень мозкового кровообігу.

10 Наприклад, на частку психоорганічного синдрому, що не досягає ступеня деменції, судинного генезу припадає 25% діагностованих випадків психічної патології у осіб старше 60 років, які звернулися в загальну поліклініку (Михайлова Н.М., 1996). У таких хворих можуть визначитися психоорганічні розлади з явищами торпідності, сповільненістю психомоторних реакцій, легкими дисмнестичними розладами, порушеннями уваги, та значною мірою відповідають критеріям «м'якого когнітивного розладу» (МКХ-10, рубрика F.06.7 «Легкий когнітивний розлад»).

20 Про наявність органічного психосиндрому при судинних захворюваннях головного мозку йдеться мова зазвичай, коли зміни особистості, які спостерігаються, свідчать про більш-менш виражене зниження її рівня (втрата більш тонких і диференційованих особистісних установок і форм поведінки, риси розгальмованості нижчих потягів і т.п.). Крім того, виявляються дисмнестичні розлади, неточності орієнтування («порушення внутрішнього годинника»), зниження продуктивності розумової діяльності, критики та рівня суджень, ослаблення та збіднення уявлень, зниження об'єму та чіткості сприйняття. Під час гіпертонічних кризів можливі окремі психотичні прояви, рудиментарні галюцинози, що розцінюються як наступаючі психічні розлади, які зникають зі зниженням рівня артеріального тиску.

30 З переліку розладів, що входять до органічного психосиндрому, впливає близькість, якщо не ідентичність, цих станів з неявно вираженими, що знаходяться на початковій стадії свого розвитку, симптомами деменції.

Вираженість проблеми психічних порушень, зокрема, судинного генезу в основному зумовлюється широкою поширеністю у осіб старше 45 років, які мають у своєму анамнезі гіпертонічну хворобу та атеросклероз мозкових судин (Кушаковский М.С., 1995; Гогин Е.Е., 1997; Виленский Б.С., 1999; Волков В.С., Поздняков Ю.М., 1999; Мякотных В.С. з співавт., 1999; Кузьменко В.М., 2001; Скворцова В.И. с соавт., 2006; Kaplan N.M., Lieberman E., 1994; Glassman A.H., 1997; Hypertension control, 1997; Gross-Magnat G., 2000; Martin G.M., 2000, та ін.). Ці дані підтверджують значну роль зазначених форм патології як причину психічних порушень у даному віці. Встановлено, що в цьому випадку, присутні ознаки органічних змін, що тим не менш, не досягають ступеня розгорнутої деменції (Гаврилова С.И. с соавт., 1995; Медведев А.В., 1999; WHO Task Force, 1989; Hachinski V., 1994; Murphy E., Alexopoulos G., 1995, та ін.). Така сукупність і є поняттям "психоорганічний синдром" (Штернберг Э.Я., 1983; Тиганов А.С., 1983, 1999; Пивень Б.Н., 1996; Вандыш-Бубко В.В., 2003; Gerts H.J., Kanowski S., 1983; Reisberg B., 1986; Schmage N. et al., 1989; Yanagihara T., 1991; Holmes C., et al., 1999; Holland A.J., 2000; Wesnes K.A., Harrison J.E., 2003, та ін.). В той же час при даному стані відзначена типовість поєднання когнітивних порушень з іншими психопатологічними проявами, головним чином, не психотичними (Лебедев Б.А., 1988; Михайлова Н.М., 1996; Попов Ю.В., Вид В.Д., 1997; Чельшева И.А., 1997; Михайлова Н.М., Кладова А.Ю., 1999; Пивень Б.Н. з співавт., 2006; Finkel S.I., 1996; Kurz A., 1998; Lyketsos CG. et al., 1999, та ін.).

50 Маніфестація проявів психоорганічного синдрому, наприклад, судинного походження, в більшій мірі, має місце в зрілому, похилому і літньому віці (за класифікацією ВООЗ) (Мельник Е.М., 1990; Тибилова А.У., 1991, та ін.), що зумовлює необхідність розгляду відповідних терапевтичних підходів у контексті загальних принципів терапії відповідних порушень. У зв'язку з цим важливо зауважити, що зниження компенсаторних можливостей у літніх пацієнтів сприяє їх підвищеній чутливості до психотравмуючих і сомато-біологічних дій, які можуть ускладнювати здійснення лікувального процесу і знижувати його результативність (Тибилова А.У., 1990; Тибилова А.У., Мельник Е.М., 1993; Finch E., Kirkwood T, 2000, та ін.). У віці старше 45 років подібні дії відзначаються досить часто. До них відносяться втрата близьких з формуванням ситуації самотності, вихід на пенсію, зниження фізичних можливостей, "накопичення" хронічних соматичних захворювань (Шахматов Н.Ф., 1996; Анисимов В.Н., Соловьев М.В., 1999; Шабалин В.Н., 1999; Victor K., 1987; Eisendrath S.J., 1992; Murphy E.A., 1994; Arking R., 1998, та ін.). При

цьому деякі варіанти соматичної патології не тільки здійснюють прямий біологічний вплив на психічний стан, але й включають потужний психотравмуючий фактор, оскільки розцінюються пацієнтами як загроза їх фізичному здоров'ю та самого життя (Крылов В.И. с соавт., 1985; Незнанов Н.Г., 1985; Гнездилов А.В., 2002, та ін.).

5 Оскільки існує тенденція до збільшення тривалості життя (т.зв. тривалості дожиття), поліпшення медичного обслуговування, збільшення інформаційного навантаження та іншого, в тому числі стресових ситуацій, актуальність проблеми психоорганічного синдрому зростає.

Окрему проблему представляє раціональне проведення фармакотерапії з урахуванням віку пацієнтів. В цьому плані, поряд із значущістю дотримання загальних принципів застосування
10 медикаментозних засобів в терапії, суттєві особливості має і лікування хворих літнього віку спеціалізованими засобами для корекції як вікових змін, так і когнітивних функцій. Причому розширення кола препаратів нового покоління багато в чому має вирішити проблему безпечного проведення психофармакотерапії цих вікових груп.

Основним клінічним проявом психоорганічного синдрому поряд з розладом пам'яті, уваги, астенії, є специфічний розлад циклу «сон-неспання», зі зниженням рівня неспання вдень і розладом нічного сну. Такий розлад ритму є фактором, який як самостійно погіршує
15 функціонування хворого, так і посилює інші симптоми захворювання.

Відома клінічна ефективність мелатоніну щодо нормалізації циркадних ритмів, а саме відновлення якості нічного сну без небажаного впливу на рівень неспання вдень (Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов
20 мелатонина, Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н., Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, 2 (23) 2010 / Теоретична медицина).

В експериментах на тваринах і при спостереженнях за терапією літніх людей, як в нормі, так і при різних формах церебральної патології, включаючи судинного характеру, мелатонін покращує процеси пам'яті, зорового і слухового сприйняття, концентрацію уваги. Даними фактами визначаються лікувальні можливості мелатоніну в якості потенційного ноотропного агента (Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин - новое ноотропное средство? //Экспер. и
25 клин.фармакол. - 2005. - Т.68. - с.74-79., Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология //Рус. мед. журн. - 2006. - Т. 14. - с. 1057-1063.).

Також відома здатність 1-аміноалкілциклогексанів полегшувати психічні та поведінкові розлади при психоорганічних захворюваннях, що призводить до покращення рівня повсякденного функціонування хворих. Зокрема мемантин та інші 1-аміноалкілциклогексани довели свою корисність у зниженні різних прогресивних нейродегенеративних розладів, таких як деменція у пацієнтів з помірною та важкою хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона, і м'язовою еластичністю, що розкрито в патентах США №№ 5,061,703; 5,614, 560 та 6,034, 134.

«Мелатонін» (МНН) - нейропептид, синтезується епіфізом, і характеризується унікальним впливом на організм людини та тварин. За допомогою «Мелатонін» (МНН) відбувається участь в організації добового періодизму та в регуляції циклічних процесів, виступаючи посередником між пейсмейкерним механізмом супрахіазматичних ядер (СХЯ) і периферійними органами. Епіфіз спільно з СХЯ гіпоталамуса включений в так звану систему біологічного годинника організму, що грають ключову роль у механізмах «підрахунку внутрішнього часу» і старіння (Арушанян Э.Б., 2005; Анисимов В.Н., 2007). За первинними даними, основними функціями епіфіза в організмі є: регуляція циркадних і сезонних ритмів; регуляція репродуктивної функції; антиоксидантний захист і протипухлинний захист (Анисимов В.Н., 1998, 2003).
40

За хімічною структурою «Мелатонін» (МНН) або N-ацетил-5-метоксітріптамін є похідним біогенного аміну серотоніну, в свою чергу він, синтезується з екзогенної амінокислоти триптофану. Відомо, що Мелатонін утворюється в клітинах епіфіза, і далі секретується в кров, переважно в темний час доби, вночі. Світло, особливо в ранкові та денні години, вироблення гормону різко пригнічує. Відомості про світлові навантаження епіфізу отримує по складному нервового шляху. Диспетчерську роль у цьому шляху грають СХЯ гіпоталамуса. Інформація від сітківки через відгалуження зорового нерва потрапляє в СХЯ, потім ці сигнали надходять через гіпоталамус по провідним шляхах вздовж стовбура головного мозку в шийний відділ спинного мозку, звідки по симпатичних нервах через отвори в черепі проникають назад в головний мозок і, нарешті, досягають епіфіза. Вночі та/або в темряві, коли значна частина нейронів СХЯ знаходяться в стані спокою, ці нервові закінчення виділяють норадреналін, який активує в клітинах епіфіза, пінеалоцитах, синтез ферментів, які беруть участь в синтезі Мелатоніна. Епіфіз здорової дорослої людини за ніч виділяє в кров близько 30 мкг Мелатоніна. Яскраве світло миттєво блокує його синтез. У разі постійної темряви добовий ритм викиду, підтримуваний періодичною активністю СХЯ, зберігається. Таким чином, максимальний рівень
50
55
60

вмісту Мелатоніна в епіфізі і в крові людини - в нічні години, а мінімальний - у ранкові і денні. Хоча основним джерелом Мелатоніна, циркулюючого в крові, є епіфіз, як і у випадку інших ендокринних органів, виявлений і паракринний синтез Мелатоніна практично у всіх органах і тканинах, таких як: тимусі, шлунково-кишковому тракті, гонадах, сполучній тканині (Reiter R.J.; Райхлин И.М., Кветной И.М.; Huether G.). Настільки високий рівень дублювання синтезу Мелатоніна в організмі тільки підкреслює його життєву необхідність для життєдіяльності людини.

Крім циркадного/ритморганізуючого ефекту, Мелатонін має і ряд інших встановлених властивостей, а саме, виражену антиоксидантну та імуномодулюючу дію. Ряд авторів вважають, що епіфіз за допомогою Мелатоніна, здійснюючи контроль над ендокринною, нервовою та імунною системами, інтегрує системну відповідь на несприятливі фактори, діючи на резистентність організму, хоча це твердження спірне, оскільки Мелатонін в свою чергу схильний до більш високої регуляції. Мелатонін безпосередньо самостійно зв'язує вільні радикали кисню, при цьому одночасно запускає природну систему антиоксидантного захисту через активацію СОД і каталази. Як антиоксидант Мелатонін діє генералізовано, тому здатний проникати через всі біологічні бар'єри.

У дослідженнях *in vitro* було виявлено, що Мелатонін має значно більшу антиоксидантну активність в плані переривання процесів перекисного окислення ліпідів та інактивації активних вільних радикалів -ОН і ROO-, ніж відомі антиоксиданти (Reiter et al., 1995).

Встановлено, що Мелатонін грає істотну роль в імунорегуляції (Кветной И.М.). За дослідженнями він здатний надавати двоякий вплив на функцію імунної системи. Так, на фоні її попереднього пригнічення спостерігається виразна стимуляція, а повторне введення низьких доз Мелатоніна тваринам послаблює порушену продукцію антитіл і в той же час підвищує протівірусну стійкість. При ситуації вихідної гіперактивності імунної системи Мелатонін, дозозалежним чином, гальмує утворення ряду цитокінів у відповідь на введення фітогеммаглютиніну, пригнічує функцію активованих макрофагів і Т-хелперів.

Як передбачається, в основі мелатонінової імункорекції лежить безпосередній вплив через специфічні рецептори на функцію клітин лімфоїдних органів і клітинних елементів крові. Існують дані, які свідчать про опосередкований ефект через регуляцію опіоїдних механізмів і модифікацію вироблення кортикостероїдів корою наднирників.

Мелатонін регуляторно впливає на жировий і вуглеводний обмін. Він здатний нормалізувати процес окислення ліпідів, зменшуючи, таким чином, в тому числі, ймовірність розвитку атеросклерозу, впливає на гормональну регуляцію артеріального тиску (АТ), знижує викид АКТГ, продукцію норадреналіну, вазопресину і реніну (Слепушкин В.Д., 1990; Долгов Г.В., 2004).

Кількість Мелатоніна змінюється протягом усього життя людини. Секреція гормону починається на 3-му місяці розвитку дитини, і його концентрація досягає максимуму в перші роки життя (не пізніше 5 років). До періоду статевої зрілості синтез Мелатоніна залишається на постійному і високому рівні, після цього його продукція різко падає і продовжує зменшуватися ще 5 років. Після цього змін в утворенні Мелатоніна не спостерігається до 40-45 років, після чого його кількість починає неухильно знижуватися, що збігається за часом настання менопаузи, і цей процес триває до кінця життя людини.

За останні десятиліття накопичено фактичний матеріал, який свідчить про те, що Мелатонін володіє сукупністю численних ефектів, які ймовірно, можна оцінити як позитивний вплив на біологічне функціонування організму ссавця. І не тільки в стані функціональної рівноваги і здоров'я, але і при розвитку та фактичній наявності патологічних станів.

Ряд публікацій характеризують Мелатонін як терапевтичний агент для корекції та/або стабілізації різних патологічних станів. «Внутрішньовенне введення мелатоніну зменшує внутрішньомозковий клітинний запальний, що виник внаслідок наступаючої (транзиторної) фокальної ішемії головного мозку у пацюків» (J Pineal Res. 2007 Apr; 42 (3):297-309) демонструє здатність Мелатоніна гальмувати клітинне запалення після церебральної ішемії і здійснювати плюрипотентний вплив. «Доклінічні оцінки фармакокінетики та безпеки мелатоніну в пропіленгліколі для внутрішньовенного введення» (J Pineal Res. 2006 Nov; 41(4):337-43), Мелатонін в пропіленгліколі помітно підвищує плазмові рівні мелатоніну без серйозних токсичних ефектів. «Мелатонін зменшує вивільнення серотоніну в мозку, артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень у пацюків» (Pharmacology. 1993 Aug; 47(2):91-7.). «Мелатонін покращує мозковий кровообіг при гранично допустимих порушеннях у пацюків» (Am J Physiol. 1998 Jul; 275 (1 Pt2): H139-44.). «Мелатонін збільшує тонус артерій м'якої мозкової оболонки і зменшує нижній кордон авторегуляції церебрального кровотоку» (Fundam Clin Pharmacol. 2001 Aug; 15 (4): 233-8.). «Ефекти мелатоніну на артеріоли м'яких мозкових оболонок у пацюка в природних умовах» (Br. J Pharmacol. 1999 Aug; 127 (7): 1666-70.). «PET (Positron emission

tomography) та плазмові фармакокінетичні дослідження після болісного внутрішньовенного введення мелатоніну в організмі людини» (Int J Rad Appl Instrum B. 1991; 18 (3): 357-62.). Результати підтвердили, що мелатонін легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. «Відстрочена терапія мелатоніном підвищує електрофізіологічне відновлення після транзиторної фокальної ішемії головного мозку у пацієнтів» (J Pineal Res. 2004 Jan; 36 (1): 33-42.). «Мелатонін пом'якшує ушкодження сірої і білої речовини в мишачій моделі при транзиторній фокальній ішемії головного мозку» (J Pineal Res. 2005 Jan; 38 (1): 42-52.). «Мелатонін зменшує нейро-судинне окисне/нітратзалежне (нітрозативне) ушкодження і захищає від передчасної проникності гематоенцефалічного бар'єру після транзиторної фокальної ішемії головного мозку у мишей» (J Pineal Res. 2006 Sep; 41 (2): 175-82.). «Мелатонін зменшує поширення загибелі нейронів після середнього ступеня фокальної ішемії у мишей шляхом інгібування каспази-3 і підходить в якості додаткової терапії лікування тканинних активаторів плазміногену» (J Pineal Res. 2004 Apr; 36 (3): 171-6.). «Мелатонін покращує стан при неврологічних ушкодженнях і нейрофізіологічному дефіциті в експериментальних моделях інсульту» (Ann NY Acad Sci. 2003 May; 993: 35-47; discussion 48-53.).

З усього наведеного вище, як відображення більш ніж численних статей стосовно терапевтичної активності Мелатоніна, ймовірно, можна зробити прогноз, що Мелатонін володіє вираженою терапевтичною активністю. При цьому будучи ендогенно присутньою речовиною у організмі ссавця, Мелатонін є регулюючим агентом з еволюційно діючими механізмами його ендогенної утилізації, що означає, що його терапевтична широта знаходиться в досить задовільному діапазоні для клінічного застосування.

З відомих і таких, які клінічно застосовуються, ефектів Мелатоніна є порушення сну «Розлади сну і принципи його корекції» (Вакуленко Л.А. // НМТ. - 2001 - № 6 - С. 36-37.), «The use of melatonin for the treatment of insomnia» (Zisapel N. // Biol. Signals Recept. - 1999. - V. 8, № 1-2. - P. 84-89.). Також, за даними численних досліджень Мелатонін здійснює позитивний, регуляторний ефект при різних стрес-станах, «Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men» (Arangino S. et al. // Am. J. Cardiol., - 1999. - V. 83, № 9. - p. 1417-1419).

8. Avery D. Guidelines for prescribing melatonin // Ann. Med. - 1998. - V. 30, № 1. - P. 122-130), «Pineal gland buffers initial stress-induced ACTH burst» (Milin J., Demajo M., Milin R. // Acta boil. iugosl. - 1998. - V. 24, № 2. - P. 171-176.), «The human pineal gland respond to stress-induced sympathetic activation in the second half of the dark phase: preliminary evidence» (Monteleone P., Maj M., Franza F. et al. // J. Neural Transmission - General Section. - 1993. - V. 92, № L-P. 25-32.), "A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant" (Reiter RJ et al. // J. Pineal Res. - 1995. - V. 18, № 1. - P. 1-11.). Ця сон-регулююча властивість також відображена в патентах США № 4600723 та №5242941.

Також Мелатонін характеризується активністю, яка, в свою чергу, характеризується інгібуючою овуляцією (Chu та ін. Endocrinology, 75, 238 x (1964)), та активністю відносно МСГ-7 клітин раку грудей людини (Blask та ін. J. Neural, Transm. / Supp /, 21, 433 (1986)), і застосовується для лікування раку грудей у ссавців (Black та ін. Neuroendocrinol Lett, 9 (2) 63 (1987)).

Описана нейропротективна активність мелатоніну проявляє себе значимо лише при нічному прийомі препарату. Важливими ланками механізму нейропротективної активності є здатність гормону епіфіза знижувати наслідки оксидантного стресу і коригувати серцево-судинні порушення, які коморбідні органічному ураженню ЦНС (Pei Z., Pang SF, Cheung TF Administration of melatonin after onset of ischemia reduces the volume of cerebral infarction in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model // Stroke - 2003. - V.32 - p. 770-775).

Ефекти мемантина не пов'язані з часом прийому ліків, в силу вторинних для лікувального ефекту препарату обставин, препарат рекомендують призначати в першій половині доби - вдень. Власне механізм лікувальної дії АМ пов'язують з полегшенням наслідків ексайт токсичності, що формується при органічному ураженні ЦНС.

Мелатонін продається під різними торговими марками як в моно складі, так і в комбінації з вітамінами. Відомі такі торгові марки як «Melaxen», «Melatonex», «NightRest», «Sleeping Beauty», «Melatrol», що більш пропонується під назвою «Melatonin».

Відомі патент РФ №2268737 «Спосіб лікування atopічного дерматиту», шляхом призначення Мелатоніна в дозуванні 3 мг., о 21.00, курсом 21 день; патент РФ №2428183 «Застосування мелатоніну в якості адаптогена»; патент РФ № 2418586 "Спосіб корекції порушень в репродуктивних органах шляхом введення мелатоніну»; патент РФ №2394571 «Спосіб лікування запальних захворювань кишечника» шляхом введення мелатоніну за 40 хвилин до сну; патент РФ № 2336890 «Склади, що містять мелатонін, glingo biloba і біотин», розкривається

склад для стимулювання росту волосся; патент РФ № 2294741 «Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця», застосування мелатоніну на тлі стандартної терапії; заявка РФ №2008150624 (заявка PCT US 373.06.2007 20070521) «Лікування депресивних розладів»; заявка РФ №2009141713 (заявка PCT US 100.06.2008 20080411) «Захисні композиції від ішемії/реперфузії», де згадується в комбінації мелатонін; заявка РФ № 2009137472 «Пігулка мелатоніну і способи виготовлення і застосування», що містить мелатонін в розчиненому стані, асоційований з фармацевтично прийнятним носієм; заявка РФ №97113435 «Спосіб лікування наркоманії».

Мемантин - NMDA-антагоніст, здійснює нейропротективну, антисептичну, протипаркінсонічну дію. Гальмує глутаматергічну нейротрансмісію і прогресування нейродегенеративних процесів, здійснює нейромодуючу дію. Сприяє нормалізації психічної активності, покращує пам'ять, підвищує здатність до концентрації уваги, корекції рухових порушень.

Відомі численні патенти, наприклад, патент РФ № 2336062 «Спосіб лікування міопічного астигматизму», де призначають нейропротектор Мемантин по 1 таблетці 1 раз на день 2 тижні; патент РФ № 2326660 «Пероральний лікарський препарат мемантин (варіанти) і спосіб його одержання (варіанти)»; заявка РФ № 2009124922 «Фармацевтична композиція мемантина»; заявка РФ №2009103658 «Фармацевтична композиція мемантина», що містить гранульований мемантин; заявка РФ №2007140348 «Способи та композиції для лікування захворювань ЦНС»; заявка РФ № 2007139712 «Композиція, яка містить засіб проти деменції»; ЕА012036 «Мемантин для лікування розладів поведінки дитячого віку»; ЕА011446 «Препаративні форми оральних лікарських форм мемантина з модифікованим вивільненням»; ЕА013474 «Композиція у вигляді гранул з модифікованим і негайним вивільненням мемантина» та ін.

Незважаючи на численні роботи, що підтверджують корисність використання зазначених препаратів в клінічній практиці ведення хворих з органічними ураженнями ЦНС різного ґенезу, були здійснені спроби розробити більш ефективні засоби і способи лікування хворих з подібними порушеннями у зв'язку із зростанням захворювань, що супроводжуються цілим комплексом порушень. Зокрема були здійснені спроби створення комбінацій препаратів.

Відомі патенти: ЕА007632 «Комбінація NMDA-антагоніста та інгібіторів ацетилхолінестерази для лікування хвороби Альцгеймера»; ЕА008863 «Комбінована терапія з використанням похідних 1-аміноциклогексана та інгібіторів ацетилхолінестерази»; ЕА009668 «ІFN-бета окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування хвороби Альцгеймера і порушень, пов'язаних з деменцією»; ЕА010430 «Поеднання антагоніста NMDA-рецептора і селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну для лікування депресії та інших психічних розладів».

Однак зазначені комбінації ефективні при конкретних патологіях ЦНС.

Розкриття винаходу

Завдання винаходу - створення ефективного комбінованого засобу, що полегшує прояви психічних, поведінкових, когнітивних розладів при органічному ураженні ЦНС різного ґенезу.

Завдання вирішується комбінацією, яка забезпечує досягнення синергетичного терапевтичного ефекту при одночасному прийомі двох терапевтичних агентів, а саме препарату мемантина - модулятора глутаматергічної системи, і препарату мелатоніну - основного гормону епіфіза, регулятора добових ритмів.

Запропонована комбінація містить в терапевтично ефективних дозах Мелатонін (МНН) і Мемантин (МНН), що дозволяє забезпечити такий технічний результат як значне підвищення терапевтичного ефекту від сумісного застосування і поліпшення якості життя. При цьому досягається синергетичний ефект, який дозволяє не тільки одночасно досягати декількох ефектів, але значно посилити їх прояв як то: підвищити розумову і фізичну працездатність, психоемоційну стійкість, скорегувати порушення ритму сну і неспання у хворих з органічними захворюваннями ЦНС різного ґенезу.

Використання Мелатоніна з Мемантином в сумісному застосуванні забезпечує високий рівень комплаєнтності, необхідної для досягнення такої синергії. При цьому вилучається ряд побічних ефектів, можливих при монотерапії даними препаратами, таких як головний біль, гіпертензія.

Терапевтично ефективним є вміст компонентів в мг:

Мелатонін в кількості від 0,01 мг до 50 мг і Мемантин в кількості від 0,01 до 100 мг. Переважне співвідношення від 1:4 до 1:20.

Комбінація може застосовуватися від 1 до 5 разів на добу.

Комбінація може бути представлена у вигляді таблетки, включаючи сублінгвальні форми, капсули, лікарської форми з модифікованим вивільненням, ін'єкційної форми, свічки, порошок

для приготування напою, крапель, включаючи краплі в ніс, трансдермальної, трансбуккальної, аерозольної форми.

При цьому обидва компоненти можуть бути включені в єдину лікарську форму, або використані у вигляді набору окремих препаративних форм.

5 Кращий приклад здійснення винаходу

Приклади складів:

1. Склад таблеток в мг:

Мемантин	100
Мелатонін	5
Лактоза	70
Мікрокристалічна целюлоза	24,75
Крохмаль	26
Повідон	12,5
Кроскармелоза	9,75
Стеарат кальцію	2

2. Склад крапель, мг/мл

Мемантин	10
Мелатонін	0,5
Сообат калію	20
Маніт	5
Вода	решта.

Дослідження фармакологічної активності

Для підтвердження синергії ефектів були проведені кілька дослідів на тваринних моделях.

10 Для цього брали активні речовини Мелатонін 3 мг /Мемантин 10 мг; Мелатонін 5 мг / Мемантин 20 мг; Мелатонін 10 мг / Мемантин 20 мг, і перетворювали дозування, рекомендовані для людини, адаптовані для миші, за формулою «(активна речовина / 70 (сер.вага людини)) x 7». Для цього зазначені композиції розчиняли в 5 мл розчині і, відповідно до наведеної формули, вводили тваринам внутрішньоочередово, один раз в день, протягом 5-ти днів.

15 Дія композицій на фактори навчання і пам'яті досліджували на білих нелінійних мишах-самцях, масою 20+/- 4 гр, використовуючи умовну реакцію пасивного уникнення (УРПУ) електросудомного шоку (ЕСШ) (Я.Буреш та співавт., 1991; К.М. Дюмаев та співавт., 1995).

В якості амнезуючого впливу застосовували електросудомний шок (ЕСШ), параметри електричного струму: 50 Гц, 50 мА, 0,3 с, який наносили мишам за допомогою електродів у вигляді кліпс, що фіксуються на вушних раковинах, транспіннеально, відразу після навчання УРПУ («Керівництво з експериментального (доклінічного) вивчення нових фармакологічних речовин», 2000). У тварин контрольної групи викликали псевдоелектросудомний шок: наклали пінеальні електроди для нанесення ЕСШ без подачі електричного струму. Тестування мишей на збереження УРПУ здійснювали через певні проміжки часу після ЕСШ.

25 Тест УРПУ є основною моделлю для оцінки впливу речовин на формування і відтворення короткочасної пам'яті в нормі і в умовах його порушення, штучна амнезія. Також УРПУ найбільш інформативний із застосовуваних сьогодні методів оцінки ефективності речовин з впливом на ЦНС ссавців («Керівництво з експериментального (доклінічного) вивчення нових фармакологічних речовин», 2000). Навчання УРПУ (умовний рефлекс пасивного уникнення в темній, світлій камері) у мишей отримували на основі електрошкірного підкріплення за методом Cumin et al. (1982) з урахуванням рекомендацій Mondadori та ін. (1990). Установка для мишей Lafayette Instrument Co., США представляла собою камеру чорного кольору з електродною підлогою і білою пластиковою платформою, яку розташовували на підлозі в центрі камери. Мишей по одному поміщали на пластикову платформу. Тварини спускаються/зістрибують з платформи на електродну підлогу, де вони отримують удар електричним струмом, т.зв. покарання. Електричний струм подавали після того як тварина опиралася всіма чотирма лапами. Природною реакцією тварини є повернення на безструмову або ж безпечну платформу. Після декількох хвилин навчання, в середньому близько 5 хв., у мишей вироблялася УРПУ і вони залишалися на безпечній платформі. Тести на запам'ятовування УРПУ проводили через послідовні проміжки часу після амнезуючого впливу. У випадку, коли тварина спускалася/зістрибувала на платформу протягом 1 хв., у неї відзначали ретроградну амнезію навіку пасивного уникнення. Вивчення композицій проводилися в порівнянні з Мелатоніном 5 мг (монозастосування) і Мемантином 10 мг (монозастосування), відповідно до вищенаведеної формули адаптування до тваринних моделей.

45

Таблиця 1

Терапевтичний агент (доза) і ЕСШ	Загальне число мишей	Число мишей, які навчились УРПУ, (%)
Р-н NaCl ізотонічний (хибна ЕСШ)	10	8 (80)
Р-н NaCl ізотонічний (контроль) + ЕСШ	10	7 (70)
Мелатонін 5 мг + ЕСШ	12	9 (75)
Мемантин 10 мг + ЕСШ	11	8 (82)
Мелатонін 3 мг / Мемантин 10 мг + ЕСШ	12	11 (92)
Мелатонін 5 мг / Мемантин 20 мг + ЕСШ	10	9 (90)
Мелатонін 10 мг / Мемантин 20 мг + ЕСШ	11	10 (91)

Вплив досліджуваних композицій на амнезію у мишей, викликаний електросудомним шоком (ЕСШ), представлений в Таблиці 2.

- 5 Таким чином, оскільки ЕСШ викликав у більшості мишей ретроградну амнезію навичку пасивного уникнення, у 80% тварин ($p < 0,001$) через 24 годин спостерігалася амнезія засвоєних навичок. Мелатонін і Мемантин змінювали амнестичну дію. Композиції, що містить Мемантин і Мелатонін, значимо ($p < 0,05$) послаблювали амнестичний ефект. При цьому за вираженістю дії досліджуваних композицій перевершували і Мелатонін, і Мемантин окремо.

Таблиця 2

Група тварин	Відтворення УРПУ							
	1 доба після навчання		3 дні після навчання		7 днів після навчання		10 днів після навчання	
	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %
Р-н NaCl ізотонічний (контроль)+ хибний ЕСШ)	156,0±24,0	90	151,1±13,8	80	145,2±15,5	70	136,7±26,2	60
Р-н NaCl ізотонічний (контроль) + ЕСШ	77,5±21,3*	20	79,5±19,4	30	83,9±26,7	40	87,5±28,1**	40
Мелатонін 5 мг + ЕСШ	108,3±21,7	66,7	105,6±17,4	58,3	103,3±21,2	58,3	103,2±20,6	33,3
Мемантин 10 мг + ЕСШ	104,6±19,2	36,3	109,5±22,1	54,5	110,1±18,9	63,6	109,8±21,1	63,6
Мелатонін 3 мг / Мемантин 10 мг + ЕСШ	111,6±16,3	83,3*	112,4±29,2*	75	115,0±19,8*	66,7	113,2±15,1*	75*
Мелатонін 5 мг / Мемантин 20 мг + ЕСШ	116,1±19,7*	80*	121,7±21,3*	70*	123,0±18,9*	70*	122,5±19,8*	60
Мелатонін 10 мг / Мемантин 20 мг + ЕСШ	117,6±19,7**	81,8**	120,6±20,6**	72,7**	121,3±21,8**	63,6	120,9±16,9**	72,7**

* Достовірність відмінностей порівняно з групою контроль + хибний ЕСШ пацюків при $p < 0,05$ (t-тест Стюдента, %).

** Достовірність відмінностей порівняно з групою контроль + ЕСШ при $p < 0,05$ (t-тест Стюдента, %).

Також антиамнестичну дію досліджуваних композицій на моделі амнезії, спричиненої скополаміном, досліджували на білих нелінійних мишах-самцях масою 20-24 г із застосуванням вироблення у тварин УРПУ за описаною вище методикою. Модель скополамінової амнезії - це м-холіноблокатор (скополамін) - відтворювали шляхом введення мишам в/б в дозі 1 мг/кг одразу після навчання УРПУ («Керівництво з експериментального (доклінічного) вивчення нових фармакологічних речовин», 2000). Досліджувані зазначені композиції розчиняли в 5 мл розчині і, відповідно до наведеної формули, вводили тваринам внутрішньоочеревинно, один раз в день, протягом 5-ти днів.

Таблиця 3

Терапевтичний агент (доза) і ЕСШ	Загальне число мишей	Число мишей, які навчилися УРПУ, (%)
Р-н NaCl ізотонічний (контроль)	11	90,9
Скополамін (1 мг/кг)	12	58,3
Мелатонін 5 мг + скополамін	11	66,7
Мемантин 10 мг + скополамін	10	70
Мелатонін 3 мг / Мемантин 10 мг + скополамін	12	75
Мелатонін 5 мг / Мемантин 20 мг + скополамін	11	72,7
Мелатонін 10 мг / Мемантин 20 мг + скополамін	11	81,8

Вплив досліджуваних композицій на амнезію у мишей, викликану скополаміном, представлено в Таблиці 4.

Таблиця 4

Група тварин	Відтворення УРПУ							
	1 доба після навчання		3 діб після навчання		7 діб після навчання		10 діб після навчання	
	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %
Р-н NaCl ізотонічний (контроль)	161,2±19,1	90,9	155,1±17,6	72,7	151,2±21,2	63,6	147,7±18,5	54,5
Скополамін	72,3±25,6*	25	76,1±12,9	33,3	81,2±21,4	41,6	84,7±22,1	50
Мелатонін 5 мг + скополамін	111,3±15,7	58,3	107,4±21,2	54,5	105,8±17,4	45,4	101,2±20,6	36,3
Мемантин 10 мг + скополамін	110,8±25,8	50	114,4±18,2	60	111,1±21,2	40	108,6±18,7	40
Мелатонін 3 мг / Мемантин 10 мг + скополамін	108,5±12,5	66,6	110,4±29,2	66,6	111,0±14,5	75	114,7±13,7*	83,3
Мелатонін 5 мг / Мемантин 20 мг + скополамін	110,1±16,5	72,7*	113,7±17,4*	81,8	115,0±14,7	81,8	118,5±24,5	63,6
Мелатонін 10 мг / Мемантин 20 мг + скополамін	107,6±24,4	63,6	109,5±11,9	72,7	114,7±27,6**	81,8	112,9±17,2	81,8,7

Скополамін провокував у значної частини тварин ретроградну амнезію навику, у 90% тварин $p < 0,001$ - через 24 годин спостерігалася амнезія УРПУ. Монозастосування Мелатоніна і Мемантину не суттєво, але впливало на амнезію набутих навичок.

Композиції, що містили Мелатонін + Мемантин, значимо послаблювали амнестичний ефект в 1,5 рази при різному ступені варіації. Композиції, що містили Мелатонін + Мемантин, перевершували ефекти монозастосування Мелатонін + Мемантин і запобігали розвитку амнезії УРПУ.

Антиамнестичну дію досліджуваних композицій на моделі амнезії індукували плаванням мишей в холодній воді з обертанням колеса до знесилення. Дослідження проводилися на білих нелінійних мишах-самцях масою 20-24 г із застосуванням вироблення у тварин УРПУ, як і в попередніх дослідженнях. Тварин по одній поміщали в заповнену водою ємність разом з колесом, що обертається. Плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до обезсилення здійснювали після навчання УРПУ. Збереженість УРПУ перевіряли через періодичні проміжки часу. В якості імітації плавання мишей в холодній воді тварин поміщали в клітку з підстилкою з мокрої холодної вати. Досліджувані речовини і ізотонічний розчин натрію хлориду (контроль) проводилися в порівнянні з Мелатоніном 5 мг (монозастосування) і Мемантином 10 мг (монозастосування), відповідно до вищенаведеної формули адаптування до тваринних моделей в/б введенням до навчання мишей, один раз в день, протягом 5-ти днів.

Вплив досліджуваних композицій на амнестичний ефект, викликаний плаванням мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення.

Таблиця 5

Терапевтичний агент (доза) і ЕСШ	Загальне число мишей	Число мишей, які навчилися УРПУ, (%)
Р-н NaCl ізотонічний + імітація плавання в холодній воді (контроль)	10	9
Р-н NaCl ізотонічний + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	11	90,9
Мелатонін 5 мг + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	13	84,6
Мемантин 10 мг + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	12	91,6
Мелатонін 3 мг / Мемантин 10 мг + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	13	84,6
Мелатонін 5 мг / Мемантик 20 мг + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	13	76,9
Мелатонін 10 мг / Мемантин 20 мг + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	11	90,9

Таблиця 6

Група тварин	Відтворення УРПУ							
	1 доба після навчання		3 дні після навчання		7 днів після навчання		10 днів після навчання	
	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %	латентний час входу в темну камеру, с	кількість пацюків, що не увійшли в темну камеру, %
Р-н NaCl ізотонічний + імітація плавання в холодній воді (контроль)	152,2±13,2	90	150,3±14,4	70	147,2±23,5	60	145,2±18,5	60

Р-н NaCl ізотонічний + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	69,4±27,2	36,3	72,5±12,9	45,4	74,1±18,3	54,5	75,1±12,7	54,5
Мелатонін 5 мг + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	109,3±9,8	61,5	105,4±13,5	46,1	104,6±15,1	38,5	100,9±17,4	30,7
Мемантин 10 мг + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	111,3±22,3	41,6	115,9±16,5	50	117,4±28,1	66,6	118,0±23,3	66,6
Мелатонін 3 мг / Мемантин 10 мг + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	114,6±23,7	69,2	117,5±26,1	76,9	119,2±24,2	84,6	120,3±23,5	84,6
Мелатонін 5 мг / Мемантин 20 мг + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	115,3±18,2	76,9	118,4±13,4	69,2	119,5±17,8	76,9	117,4±19,2	61,5
Мелатонін 10 мг/ Мемантин 20 мг + плавання мишей в холодній воді з одночасним обертанням колеса до знесилення	116±18,8	81,8	115,3±16,2	72,7	117±17,5	72,7	113,6±14,1	61,5

Плавання в холодній воді також викликало у більшості мишей ретроградну амнезію навіку пасивного уникнення. Композиції також показали свою ефективність.

5 Антиамнестичну дію композицій було також проведено на моделі амнезії, викликаній гострою нормобаричною гіпоксичною гіпоксією з гіперкапнією, в т.зв. гермокамері, на білих
нелінійних мишах-самцях масою 20-24 г із застосуванням виробленого у тварин УРПУ за
методикою відкритого поля. Після навчання УРПУ тварин поміщали в термокамеру на 16-18хв.
залежно від вираженості симптомів кисневої недостатності і маси. Дану модель відтворювали
10 шляхом розміщення мишей по одному в скляні банки однакового об'єму, які герметично
закривали. У міру споживання кисню концентрація його в повітрі судини і в організмі
знижувалася, а кількість вуглекислого газу, навпаки, зростала. В результаті у тварин
розвивалася гостра гіпоксична гіпоксія з гіперкапнією. У контрольній групі тварини піддавались
хибній гіпоксії - саджали мишей в скляні банки однакового об'єму, які не закривали.
Досліджувані речовини і ізотонічний розчин натрію хлориду (контроль) проводилися в порівнянні
з Мелатоніном 5 мг (монозастосування) і Мемантином 10 мг (монозастосування), відповідно до
15 вищенаведеної формули адаптування, до тваринних моделей в/б введенням до навчання
мишей, один раз в день, протягом 5-ти днів.

Вплив досліджуваних композицій на УРПУ тварин в умовах методики відкритого поля після гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією.

Таблиця 7

Група тварин	Горизонтальна рухова активність	Вертикальна рухова активність	Обстеження отворів
	1-ша доба після операції		
Р-н NaCl ізотонічний + хибна гіпоксія (контроль)	14,9±5,2	6,2±2,1	4,3±1,3
Р-н NaCl ізотонічний + гіпоксія	6,1±3,1	3,0±1,2	1,5±0,9
Мелатонін 5 мг + гіпоксія	6,9±2,3	3,2±1,2	1,7±0,6
Мемантин 10 мг + гіпоксія	7,1±2,7	3,7±1,9	2,1±1,1
Мелатонін 3 мг / Мемантин 10 мг + гіпоксія	8,5±1,9	4,6±3,1	1,3±2,4
Мелатонін 5 мг / Мемантин 20 мг + гіпоксія	8,7±2,1	4,3±2,8	2,3±2,4
Мелатонін 10 мг / Мемантин 20 мг + гіпоксія	8,4±1,5	4,2±2,7	2,0±1,6
3-тя доба після операції			
Р-н NaCl ізотонічний + хибна гіпоксія (контроль)	14,1±1,6	5,7±2,1	2,8±1,2
Р-н NaCl ізотонічний + гіпоксія	5,9±1,8	3,1±1,2	1,3±1,0
Мелатонін 5 мг + гіпоксія	8,2±1,4*	3,5±0,9	1,9±0,8
Мемантин 10 мг + гіпоксія	8,9±4,9	3,3±1,2	2,5±1,1
Мелатонін 3 мг / Мемантин 10 мг + гіпоксія	11,7±3,1	4,2±1,7	2,5±0,9
Мелатонін 5 мг / Мемантин 20 мг + гіпоксія	12,1±2,5	4,4±1,5	2,9±1,3
Мелатонін 10 мг / Мемантин 20 мг + гіпоксія	11,9±3,2	4,5±2,1	2,1±1,4
7-ма доба після операції			
Р-н NaCl ізотонічний + хибна гіпоксія (контроль)	13,5±1,9	5,1±2,1	3,4±2,5
Р-н NaCl ізотонічний + гіпоксія	7,0±1,6	2,9±2,4	1,9±1,3
Мелатонін 5 мг + гіпоксія	8,3±2,8	3,2±1,3	2,4±0,5
Мемантин 10 мг + гіпоксія	9,6±3,4	3,7±1,8	3,0±2,7
Мелатонін 3 мг / Мемантин 10 мг + гіпоксія	14,2±2,6**	5,1±3,1	3,2±1,4
Мелатонін 5 мг / Мемантин 20 мг + гіпоксія	16,1±1,6**	5,3±2,2	3,8±1,7**
Мелатонін 10 мг / Мемантин 20 мг + гіпоксія	14,7±2,6	5,3±3,5	2,7±2,4

Таблиця 7

Група тварин	Горизонтальна рухова активність	Вертикальна рухова активність	Обстеження отворів
10-та доба після операції			
P-н NaCl ізотонічний + хибна гіпоксія (контроль)	13,8±1,2	5,6±1,3	3,5±1,2
P-н NaCl ізотонічний + гіпоксія	6,3±1,5	3,4±2,7	2,0±1,8
Мелатойн 5 мг + гіпоксія	8,1±1,7	3,6±2,3	2,6±2,9
Мемантин 10 мг + гіпоксія	11,3±1,7*	4,1±2,5	3,2±1,3*
Мелатонін 3 мг / Мемантин 10 мг + гіпоксія	18,8±1,9**	5,9±2,7	4,0±2,6**
Мелатонін 5 мг / Мемантин 20 мг + гіпоксія	20,1±3,1**	5,9±2,9	4,2±1,1**
Мелатонін 10 мг / Мемантин 20 мг + гіпоксія	17,6±3,2*	3,7±1,4	3,2±1,3

* Достовірність відмінностей порівняно з групою тварин з хибною гіпоксією при $p < 0,05$ (t - тест Стюдента).

** Достовірність відмінностей в порівнянні з гіпоксією при $p < 0,05$ (t - тест Стюдента)

5

Таким чином, нова комбінація проявляє високу ефективність, що виражається в полегшенні проявів психічних, поведінкових, когнітивних розладів при органічних ураженнях ЦНС різного генезу.

Обидва препарати мають здатність через різні патогенетичні механізми знижувати інтенсивність пошкодження нервової тканини різними несприятливими факторами. Одночасно фармакодинамічна активність обох лікарських засобів, яка при цьому формується, значимо доповнює механізм дії один одного, створюючи умови, вигідні для оптимальної реалізації потенціалу лікувальної дії при органічному ураженні ЦНС.

Промислове застосування

15

Комбінація може бути застосована при наступних медичних станах, які супроводжуються клінічними проявами органічного психосиндрому (і його найбільш важливого компонента - деменції): хвороба Альцгеймера, судинна (мультиінфарктна) деменція, алкоголізм, внутрішньочерепні об'ємні процеси - пухлини, субдуральні гематоми і мозкові абсцеси, аноксія, черепно-мозкова травма, нормотензивна гідроцефалія, хвороба Паркінсона, хорея Гентінгтона, прогресуючий супрануклеарний параліч, хвороба Піка, бічний аміотрофічний склероз, спіноцеребелярні дегенерації, офтальмоплегія в поєднанні з метакроматичною лейкоцистозом (доросла форма), хвороба Галлервордена-Шпатца, гашишний психоз, пізні стадії інфекції, хвороба Крейтцфельдта-Якоба, вірусні енцефаліти, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, нейросифіліс, хвороба Бехчета, хронічні бактеріальні та грибові менінгіти; дефіцитні стани, синдром Гайє-Верніке-Корсакова - недостатність тіаміну, недостатність вітаміну В12, недостатність фолієвої кислоти, недостатність вітаміну В3, пелагра; метаболічні порушення, діалізна деменція, гіпо- та гіперфункція щитовидної залози, важка ниркова недостатність, синдром Кушинга, печінкова недостатність, хвороби паразитоподібних залоз, системний червоний вовчак та інші колагенові хвороби, що супроводжуються церебральними васкулітами, розсіяний склерозом, хвороба Уїпла.

30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Композиція для лікування та/або профілактики проявів психічних, когнітивних, поведінкових і неврологічних порушень при органічних захворюваннях ЦНС різного генезу, яка **відрізняється** тим, що вона включає Мелатонін в кількості від 0,01 мг до 50 мг і Мемантин в кількості від 0,01 мг до 100 мг.

35

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона призначена для введення ссавцю, у тому числі людині.

40

3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона представлена у вигляді таблетки, включаючи сублінгвальні форми, капсули, лікарські форми з модифікованим вивільненням, ін'єкційні форми, свічки, порошку для приготування напою, крапель, включаючи краплі в ніс, трансдермальної, трансбукальної, аерозольної форми.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601