



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 23451 (13) C1
(51) A 61 K 31/075, A 61 K 31/535ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ПАМ'ЯТІ

1

2

(21) 94063487

(22) 16.06.94

(24) 29.12.99

(46) 29.12.99. Бюл. № 8

(56) Авторское свидетельство СССР
№ 1829354, 1992.(72) Зайцев Леонтій Миронович, Короткий
Юрій Васильович, Красавцев Іван Івано-
вич, Лозинський Мирон Онуфрійович, Кле-
банов Борис Маркович, Вороніна Тетяна
Александровна (RU), Хромова Ірина Вікто-
ровна (RU), Середенін Сергій Борисович
(RU)(73) Інститут органічної хімії Національної
академії наук України(57) Применение 1-адамантилэтилок-
си-3-морфолино-пропанола-2 гидрохлори-
да (адэмо́л) в качестве лекарственного
средства для лечения нарушений памяти.

Изобретение относится к области ме-
дицины, а именно к средствам, обладаю-
щим антиамнестической активностью и
предназначенным для лечения нарушений
памяти и болезни Альцгеймера.

В настоящее время известны препара-
ты для лечения нарушений памяти пи-
рацетам, а также фенибут и аминалон,
которые наиболее близки к заявляемому
соединению по фармакологическим свой-
ствам.

Недостатком этих препаратов являет-
ся высокая доза, в которых они эффек-
тивны (200–1000 мг/кг) и необходимость
длительного курса лечения (1,5–6 мес).

В качестве сравнения выбран пираце-
там, как наиболее часто применяемый
препарат для лечения нарушений памяти.

Задачей является нахождение препа-
ратов для лечения нарушений памяти и

болезни Альцгеймера с более высокой
активностью.

Указанная задача решается примене-
нием известного соединения 1-адаман-
тилэтилокси-3-морфолино-пропанола-2
гидрохлорида (адэмо́л) [1], описанного как
средство, обладающее утеростимулирую-
щей активностью.

Адэмо́л получают следующим обра-
зом.

Смесь 8,6 г (0,036 моль) адаман-
тилэтилглицидилового эфира, 4,30 г (0,05
моль) морфолина и 0,5 мл воды нагре-
вают на водяной бане 10 ч, после чего
избыток морфолина и воду упаривают в
вакууме, а остаток перегоняют. Получают
10,47 г (89%) 1-адамантилэтилокси-3-мор-
фолино-пропанола-2, после чего его нейт-
рализуют 10%-ным раствором соляной кис-
лоты для получения гидрохлорида.

(19) UA (11) 23451 (13) C1

Опыты проводили на беспородных крысах-самцах массой 180–200 г при внутрибрюшинном введении адэмола в дозах 1 и 5 мг/кг за 40 мин до начала эксперимента.

Пример 1. Антиамнестическое действие адэмола изучали на модели выработки условной реакции пассивного избегания (УРПИ) с использованием скополамина в качестве амнезирующего фактора.

Крысам за 15 мин до выработки УРПИ вводили внутрибрюшинно блокатор М-холинэргических рецепторов скополамин в дозе 1 мг/кг. В дальнейшем у животных вырабатывали УРПИ в установке фирмы Lafalquette Instrument (США). С этой целью животных помещали на освещенную платформу перед входом в темный отсек камеры. Сразу после первого захода в камеру (в темный отсек) животное получило удар током (0,6 мА), что являлось приемом обучения. Тест на сохранение реакции проводили через 24 ч после обучения: животных помещали на освещенную платформу и регистрировали латентный период захода в темный отсек камеры и время, проведенное в освещенной части установки в течение 2-минутного периода.

При воспроизведении УРПИ контрольные животные без скополамина предпочитали находиться на освещенной платформе большую часть времени двухминутного периода. Под влиянием скополамина у контрольных животных наблюдалась амнезия – они заходили в темный отсек экспериментальной камеры с небольшим латентным периодом. Адэмола при введении за 40 мин до обучения оказывал антиамнестическое действие, что характеризовалось его способностью устранять неблагоприятное воздействие на память скополамина, в результате чего значительно увеличивался латентный период захода в темный отсек камеры и общее время пребывания в освещенной части установки (в 1,7–1,8 раза, табл. 1).

Пирацетам в дозе 300 мг/кг при введении за 40 мин до обучения не устранял амнезию, вызванную скополамином.

Пример 2. Антиамнестическое действие адэмола изучали на модели шоковой амнезии в УРПИ. Максимальный электросудорожный шок (МЭШ) (50 Гц, 0,2 с) проводили непосредственно после обучения УРПИ. Как и в первом примере тест на воспроизведение осуществляли че-

рез 24 ч после обучения. Под влиянием МЭШ у контрольных животных развивалась амнезия, в результате чего они с коротким латентным периодом заходили в темную камеру и оставались там большую часть времени. Адэмола, вводимый в дозе 1 мг/кг за 40 мин до начала обучения оказывал антиамнестическое действие, устраняя неблагоприятное влияние на память электрошока – увеличение латентного периода захода в темный отсек камеры и общего времени пребывания в светлом отсеке отмечалось в 2,8 раза по сравнению с контролем.

В этой ситуации пирацетам в дозе 300 мг/кг, вводимый за 40 мин до обучения и МЭШ не оказывал антиамнестического действия на крысах. Активность его наблюдалась при введении после обучения и МЭШ примерно в тех же значениях, что и у адэмола, но в дозе 300 раз большей (табл. 2).

Пример 3. Влияние адэмола на ориентировочно-исследовательское поведение животных и двигательную активность в "открытом поле".

Для изучения влияния адэмола на ориентировочно-исследовательское поведение животных и двигательную активность их помещали в "открытое поле" и в течение 2-минутного периода регистрировали количество горизонтальных, вертикальных перемещений и число заглядывания в отверстия.

Показано, что адэмола в дозе 1 мг/кг существенно не изменял поведения животных в открытом поле, а в дозе 5 мг/кг уменьшал некоторые показатели ориентировочно-исследовательского поведения и двигательную активность крыс (табл. 3).

Пирацетам существенно не изменял поведение животных в открытом поле (табл. 3).

Пример 4. Токсичность заявляемого соединения определяют в острых опытах на беспородных мышках обоего пола массой 20–25 г при однократном введении и обрабатывают по методу Литчфилда и Уилкоксона.

ЛД₅₀ заявляемого соединения составляет 320 мг/кг. Согласно ГОСТ 12.1.007–76 вещество относится ко 2 классу (умеренно опасные) веществ.

Таким образом, адэмола имеет преимуществ в сравнении с пирацетамом по антиамнестической активности и превосходит последний по эффективной дозе в 60–300 раз.

Т а б л и ц а 1

Антиамнестическая активность адэмола на модели скополаминовой амнезии УРПИ

Соединение	Доза, мг/кг	Латентное время воспроизведения УРПИ после обучения и амнезии	Время нахождения в светлом отсеке
Контроль без скополамина	-	100,5±10,7	100,5±10,7
Скополамин	1	57,1±11,6°	57,1±11,6°
Адэмола+	5		
скополамин	1	103,5±17,4'	103,5±17,4'
Адэмола+	1		
скополамин	1	98,5±15,9'	98,5±15,9'
Пирацетам+	300		
скополамин	1	50,8±10,8	50,8±10,8

Т а б л и ц а 2

Антиамнестическая активность адэмола на модели шоковой амнезии УРПИ

Соединение	Доза, мг/кг	Латентное время воспроизведения УРПИ после обучения и амнезии	Время нахождения в светлом отсеке
Контроль без шока	-	120,0±14,8	120,0±14,8
Контроль с шоком		25,5±8,5°	25,5±8,5°
Адэмола		70,6±15,2'	70,6±15,2'
Пирацетам (до обучения и шока)	300	24,5±9,8	24,5±9,8
Пирацетам (после обучения и шока)	300	60,7±17,3'	60,7±17,3'

Т а б л и ц а 3

Влияние адэмола на ориентировочно-исследовательское поведение и двигательную активность в открытом поле

Соединение	Доза, мг/кг	Среднее число			Суммарные показатели
		горизонтальных перемещений	заглядываний в отверстия	вертикальных стоек	
Контроль	-	19,3±3,7	7,5±1,4	9,5±0,7	36,3±4,0
Адэмола	1	15,1±3,6	4,7±1,4	6,0±0,3'	25,8±4,7
Пирацетам	5	14,6±1,8'	4,6±1,2'	6,6±1,5	25,8±1,5'
	300	18,7±3,2	8,1±2,1	9,1±1,1	35,9±3,5

° P < 0,05. Достоверность различий между контролем с амнезией и без амнезии.

' P < 0,05. Достоверность различий между опытной и контрольной (с амнезией) группами по Стьюденту.

23451

Упорядник	Техред М. Келемеш	Коректор М.Самборська
-----------	-------------------	-----------------------

Замовлення 535	Тираж	Підписне
----------------	-------	----------

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101