



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61166 (13) U
(51) МПК
A61K 31/726 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ЯК АНТИАМНЕСТИЧНОГО ТА АНТИГІПОКСИЧНОГО ЗАСОБУ

1

2

(21) u201015463

(22) 21.12.2010

(24) 11.07.2011

(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.

(72) БОНДАРЄВ ЄВГЕН ВІКТОРОВИЧ, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, ЗУПАНЕЦЬ ІГОР АЛЬБЕРТОВИЧ, ГРІНЦОВА ОЛЬГА ЄВГЕНІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Застосування глюкозаміну гідрохлориду як антиамнестичного та антигіпоксичного засобу.

Корисна модель належить до фармації і медицини, а саме до засобів з антиамнестичною та антигіпоксичною дією.

Профілактика та лікування порушень вищих психічних функцій, у тому числі пам'яті, є однією з найбільш актуальних та пріоритетних медичних та соціальних проблем. Вони зустрічаються при численних захворюваннях, зокрема при інсультах, нейротравмах, токсичних ураженнях головного мозку, хворобі Альцгеймера та ін. [2, 6].

Про надзвичайну важливість препаратів з антиамнестичною та антигіпоксичною дією свідчать дані про їхнє широке застосування в медицині. Так, статистичні дослідження показали, що препарати зазначеної дії приймають біля третини дорослого населення Європи та Японії, у зв'язку з чим деякі автори висловлюють точку зору, що їх з повною підставою можна віднести до групи життєво важливих препаратів [1].

До препаратів з антиамнестичною та антигіпоксичною дією відносять лікарські засоби, які здатні виявляти прямий стимулювальний вплив на процеси навчання, поліпшувати пам'ять, розумову діяльність, а також підвищувати стійкість мозку до несприятливих впливів [11].

На даний час існує значна потреба в лікарських препаратах, які здатні покращувати пам'ять та витривалість головного мозку до таких пошкоджувальних впливів як гіпоксія.

Одним з найживіших засобів даної групи є пірацетам [5, 7]. Цей препарат покращує пластичний та енергетичний обмін, оптимізує гемодинаміку в головному мозку. Проте пірацетам може викликати несприятливе збудження центральної нервової системи, підвищену дратівливість, порушення сну, диспепсичні явища; він здатний також

загострювати перебіг коронарної недостатності, ініціювати алергічні реакції та збільшувати масу тіла. Його заборонено застосовувати у хворих на гостру ниркову недостатність, у дітей до 1 року.

Відомим препаратом, який також широко застосовується при порушеннях пам'яті та гіпоксичних ураженнях мозку, є мексидол [8]. Він виявляє антигіпоксичну, ноотропну та анксиолітичну дію, є інгібітором вільнорадикальних процесів та мембранопротектором. Мексидол підвищує резистентність до порушення мозкового кровообігу. Недоліком препарату є такі побічні ефекти, як алергічні реакції, блювання, сухість слизової оболонки ротової порожнини. Мексидол протипоказаний при нирковій і печінковій недостатності.

Задачею корисної моделі є розширення арсеналу засобів з антиамнестичною та антигіпоксичною дією за рахунок застосування відомого препарату за новим призначенням - для покращення якості лікування порушень пам'яті, підвищення витривалості мозку до гіпоксії та одержання можливості індивідуалізації фармакотерапії.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування глюкозаміну гідрохлориду як антиамнестичного та антигіпоксичного засобу.

Глюкозаміну гідрохлорид за даними літератури відомий переважно як протизапальний, знеболювальний та хондропротекторний засіб. Він стимулює біосинтез аміногліканів, сприяє відновленню хрящових поверхонь суглобів, нормалізує продукцію внутрішньосуглобної рідини, зменшує дегенеративні зміни в суглобах та поліпшує їхню рухливість [10, 12].

Авторами вперше було виявлено антиамнестичну та антигіпоксичну дію глюкозаміну гідрохлориду не відому з джерел літератури.

(19) UA (11) 61166 (13) U

Антиамнестична та антигіпоксична дія глюкозаміну гідрохлориду може бути пов'язана як із впливом на нейромедіаторні та метаболічні процеси в головному мозку, так і з покращенням його кровопостачання.

Корисна модель ілюструється наступним прикладом.

Приклад 1.

Вивчення антиамнестичної дії глюкозаміну гідрохлориду проводили у співставленні з препаратом порівняння пірацетамом за загальноновживаним тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на білих мишах самцях масою 15-20 г на моделі порушення пам'яті, що викликана внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1,5 мг/кг [9].

Для визначення антиамнестичної активності використано режим профілактичного введення глюкозаміну гідрохлориду. Розчин глюкозаміну гідрохлориду вводили внутрішньошлунково протягом 3 діб у дозах 25; 50 та 100 мг/кг.

Препарат порівняння пірацетам вводили внутрішньошлунково у дозі 200 мг/кг [6] протягом 3 діб. Контрольні миші отримували відповідну кількість фізіологічного розчину. Дослідження проведені згідно з правилами гуманного відношення до лабораторних тварин [3].

Лабораторних тварин розподілили на 6 груп відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Інтактний контроль, $n = 7$.

2. Контрольна патологія (модель амнезії) - скополамін, 1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно, $n = 7$.

3. Глюкозаміну гідрохлорид, 25 мг/кг + скополамін, $n = 6$.

4. Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг + скополамін, $n = 6$.

5. Глюкозаміну гідрохлорид, 100 мг/кг + скополамін, $n = 6$.

6. Пірацетам (200 мг/кг внутрішньошлунково) + скополамін, $n = 6$.

Мишей групи інтактного контролю навчали УРПУ без амнезуючого впливу скополаміну. Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хв. після останнього введення досліджуваних субстанцій або пірацетаму. Далі тварин розміщували на освітленій платформі приладу для вивчення УРПУ та реєстрували латентний період безумовного рефлексу - входу до темної камери, де у мишей виробляли УРПУ шляхом впливу електричного струму 0,5-0,6 мА через електродну підлогу. Через 24 години повторно визначали латентний період входу тварин до небезпечної темної камери. Мишей, які не відвідували її протягом 3 хв., вважали такими, що досягли критерію навченості, приймаючи латентний період за 180 сек.

Як показники антиамнестичної дії вибрано збільшення латентного періоду входу до темної камери та кількість мишей, що досягали критерію навченості через 24 години після амнезуючого впливу скополаміну. У разі обліку результатів у вигляді середня \pm стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм Стюдента, у разі обліку в альтернативній формі - за кутовим перетворенням Фішера. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив глюкозаміну гідрохлориду та пірацетаму на пам'ять за тестом УРПУ

№ п/п	Група, кількість тварин	Латентний перехід входу до темної камери, сек		Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
		вихідний	через 24 год	абсолютна	%
1	Інтактний контроль, $n = 7$	17,2 \pm 5,0	148 \pm 21,1 [^]	5	71,4
2	Скополамін, 1,5 мг/кг (контрольна патологія), $n = 7$	7,3 \pm 2,7	7,0 \pm 0,7*	0	0*
3	Глюкозаміну гідрохлорид, 25 мг/кг + скополамін, $n = 6$	11,7 \pm 2,03	98 \pm 36,9# [^]		5 0#
4	Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг + скополамін, $n = 6$	7,3 \pm 1,6	125 \pm 28# [^]	3	50#
5	Глюкозаміну гідрохлорид, 100 мг/кг + скополамін, $n = 6$	6,3 \pm 2,9	109 \pm 29,8# [^]	2	33,3#
6	Пірацетам, 200 МГ/КГ, $n = 6$	15,6 \pm 5,3	88,7 \pm 29,6*	1	16,7

Примітка. Достовірні відмінності між вихідним станом та через 24 години після формування УРПУ:

* - відмінність є достовірною відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;

- відмінність є достовірною відносно контрольної патології, $p < 0,05$;

[^] - відмінність є достовірною відносно до вихідних даних, $p < 0,05$.

Аналіз даних табл.1 свідчить, що у групі інтактного контролю за 24 години латентний період входу до темної камери збільшився у 8,6 раза

($p < 0,05$), тобто сформувалась УПРУ. Кількість мишей, які не входили до темної камери протягом 3 хвилин, становила 71,4 %. У 100 % мишей, яких

піддавали впливу скополаміну (група контрольної патології), спостерігали амнезію: вони не пам'ятали про небезпеку темної камери та в середньому за 7 сек. входили до неї. Пірацетам чинив антиамнестичну дію, яка виражалася у достовірному збільшенні латентного періоду входу до темної камери у середньому в 5,7 раза відносно вихідного стану ($p < 0,05$) та у 12,6 рази відносно відповідного показника групи контрольної патології, причому 1 тварина досягла критерію навченості (16,7 %).

Глюкозаміну гідрохлорид у дозі 25 мг/кг також чинив антиамнестичну дію, яка виражалася у достовірному збільшенні латентного періоду входу до темної камери у середньому в 8,4 раза відносно вихідного стану ($p < 0,05$) та у 13,9 рази відносно відповідного показника групи контрольної патології, причому 50 % тварин досягли критерію навченості. За кількістю мишей, що досягли критерію навченості, ці результати кращі за ефект пірацетаму в 3 рази.

Глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг виявив антиамнестичну дію, яка виражалася у достовірному збільшенні латентного періоду входу до темної камери у середньому в 17,1 раза відносно вихідного стану ($p < 0,05$) та у 17,9 рази відносно відповідного показника групи контрольної патології, причому 50 % тварин досягли критерію навченості. За кількістю мишей, що досягли критерію навченості, ці результати перевищують ефект пірацетаму в 3 рази.

Глюкозаміну гідрохлорид у дозі 100 мг/кг виявив антиамнестичний ефект, який виражався у достовірному збільшенні латентного періоду входу до темної камери у середньому в 17,3 раза відносно вихідного стану ($p < 0,05$) та у 15,5 рази відно-

сно відповідного показника групи контрольної патології, причому 33,3 % тварин досягли критерію навченості. За кількістю мишей, що досягли критерію навченості, ці результати вищі за ефект пірацетаму в 2 рази.

Таким чином, результати дослідів свідчать, що на моделі скополамінової амнезії глюкозаміну гідрохлорид у дозах 25-100 мг/кг (особливо 50 мг/кг) чинить виражену антиамнестичну дію, а саме значно покращує пам'ять. Це дозволяє вважати, що застосування глюкозаміну гідрохлориду в клінічних умовах у хворих з погіршенням пам'яті здатне покращити ефективність лікування. До переваг застосування глюкозаміну гідрохлориду можна віднести його безпечність та нетоксичність.

Приклад 2.

Антигіпоксичну активність глюкозаміну гідрохлориду вивчали на моделі гемічної гіпоксії у щурів. Для дослідження впливу глюкозаміну гідрохлориду на перебіг гемічної гіпоксії було використано 50 щурів. Дослідження проведені згідно з правилами гуманного відношення до лабораторних тварин [3]. Глюкозаміну гідрохлорид (у дозі 50 мг/кг) та препарат порівняння пірацетам (у дозі 200 мг/кг) вводили тваринам внутрішньовенно у вигляді розчинів у 0,5 мл води очищеної. Кожну дозу вводили щодня 1 раз на день протягом 10-ти діб та за 60 хвилин до початку експерименту. Гемічну гіпоксію моделювали внутрішньоочеревинним введенням 1,5 % водного розчину натрію нітриту в летальній дозі 300 мг/кг [4]. Антигіпоксичний ефект оцінювали за збільшенням тривалості життя тварин у порівнянні з контрольною групою. Як допоміжний показник оцінювали масовий коефіцієнт мозку (МКМ). Отримані результати наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив речовин, що досліджувались, на перебіг гемічної гіпоксії у щурів ($n = 50$)

Групи дослідних тварин	Тривалість життя (хв.)	Масовий коефіцієнт мозку
Група інтакту	-	0,58±0,05
Група контрольної патології	21,57±0,16	0,81±0,04*
Група глюкозаміну гідрохлориду	26,25±0,07 #^	0,60±0,03 #^
Група пірацетаму	30,37±0,09 #	0,68±0,03 ^

Примітка.

* - відмінність є достовірною відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;

- відмінність є достовірною відносно контрольної патології, $p < 0,05$;

^ - відмінність є достовірною відносно до пірацетаму, $p < 0,05$.

Після введення летальної дози натрію нітриту тривалість життя тварин групи контрольної патології склала 21,57±0,16 хв. Попереднє введення досліджуваних речовин достовірно подовжувало тривалість життя експериментальних тварин у всіх групах спостереження. Так, тривалість життя тварин, що попередньо отримували глюкозаміну гідрохлорид, склала 26,25±0,07 хв., що було достовірно ($p < 0,05$) більше порівняно до групи контрольної патології. Слід відмітити, що у групі, де профілактично застосовувався пірацетам, три-

валість життя була найдовшою та склала 30,37±0,09 хв. Цей показник був достовірно ($p < 0,05$) більший у порівнянні з контрольною групою та групами, де застосовувався глюкозаміну гідрохлорид.

Гемічна гіпоксія супроводжувалась набряком головного мозку, про що свідчило достовірне ($p < 0,05$) підвищення МКМ тварин. Його значення у групі контрольної патології склало 0,81±0,04 при 0,58±0,05 у інтактних тварин. На тлі застосування глюкозаміну гідрохлориду МКМ був нижчим, ніж у

групі контрольних тварин. У групі пірацетаму МКМ був визначений на рівні $0,68 \pm 0,03$, що достовірно ($p < 0,05$) менше порівняно до групи контрольної патології, але достовірно ($p < 0,05$) більше, ніж у інтактній групі. Глюкозаміну гідрохлорид виявив захисну дію на тканини головного мозку, що відобразилось у найнижчому значенні МКМ, який склав $0,60 \pm 0,03$. Цей показник був достовірно ($p < 0,05$) менший порівняно до груп контрольної патології та референтного препарату, та статистично значно не відрізнявся ($p < 0,05$) від такого у інтактних тварин.

Наведені дані свідчать про наявність направленої захисної дії глюкозаміну гідрохлориду на тканини мозку на тлі гемічної гіпоксії, тобто антигіпоксичної дії.

Таким чином, авторами доведено нову неочевидну комплексну антиамнестичну та антигіпоксичну дію глюкозаміну гідрохлориду, що дозволяє рекомендувати застосування останнього як антиамнестичного та антигіпоксичного засобу. Такий засіб є безпечним, нетоксичним, придатним до тривалого вживання.

Джерела інформації

1. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила // Фарматека. 2005. №13 (108). - С 19-25.

2. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - Т.61. - №4. - С.3-9.

3. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках //

Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2003. - № 2 (22). - С 108-109.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [методичні рекомендації] / за редакцією О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2002. - 527с.

5. Киричек Л.Т., Самардакова Г.А. Клиническая фармакология и применение ноотропов и психостимуляторов // Харьковский медицинский журнал. 1996. №4. - С.33-35.

6. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. - Волгоград: Ниж.-Волж. кн. изд-во, 1990. - 368 с.

7. Компендіум 2009 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОПІОН, 2009. - Т.1. - Л-847.

8. Компендіум 2009 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОПІОН, 2009. - Т.2. - Л-1100.

9. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т.А.Воронина, Р.У.Островская // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: Ремедиум, 2005. - С. 153-158.

10. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Авт. кол.: Н.А.Корж, А.Н.Хвисюк, Н.В.Дедух и др.; Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. - Харьков: Золотые страницы, 2007. - 424 с.

11.Титова Н.В. Современный взгляд на ноотропную терапию// Рус. мед. журн. 2007. Том 15.- №24. - 1846с.

12.Towheed T.H., Maxwell L., Anastassiades T.P. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // Cochrane Database Syst Rev -2005. - CD002946-CD002946.