



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57243

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КОМБІНОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ "НЕЙРОГЕРІН" ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МОЗКУ ПРИ СТАРІННІ

1

2

(21) 2002054129

(22) 21 05 2002

(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Фролькіс Володимир Веніамінович, Безруков Владислав Вікторович, Безверха Інна Степанівна, Заїка Марія Ульянівна, Пантелеймонова Тетяна Миколаївна, Шарабура Людмила Борисівна, Шаламай Віктор Севастьянович, Безпалько Людмила Василівна, Шаламай Анатолій Севастьянович, Сова Євген Олександрович

(73) ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ, ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО НАУКОВО-ВИРОБНИЧИЙ ЦЕНТР "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

(57) 1 Комбінований лікарський засіб для профілактики та лікування порушень функціонального стану мозку при старінні, що містить дві активні речовини, однією з яких є пірацетам, який відрізняється тим, що в якості другої активної речовини вибрано ніцерголін
2 Комбінований лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що додатково містить антиоксиданти, кислоту ацетилсаліцилову та глюкозу, при наступному співвідношенні компонентів в г

пірацетам	0,20-0,25
ніцерголін	0,02-0,03
антиоксиданти кверцетин і бета-каротин	0,01-0,04
кислота ацетилсаліцилова	0,03-0,08
глюкоза	0,05-0,1

Винахід відноситься до медицини, а саме до фармакології, і може бути використаний в клінічній практиці, зокрема неврології та геріатрії для профілактики і лікування порушень функціонального стану мозку при старінні.

Вікові зміни функціонального стану мозку є основними чинниками цереброваскулярних захворювань. Прогресування церебрального атеросклерозу зумовлене гіпоксією, порушенням перекисного окислення ліпідів на мембранному рівні, зміною реологічних властивостей крові та порушенням мікроциркуляції. Корекція церебральних порушень можлива за умов фармакологічної регуляції цих факторів патології лікарськими препаратами з широким спектром фармакотерапевтичної активності.

Відомий препарат пірацетам (ноотропіл), який активує інтегративну діяльність мозку, стимулює навчання, покращує пам'ять і розумову діяльність, виявляє антигіпоксичну дію (Воронина Т.А. Современные проблемы фармакологии ноотропов: состояние и перспективы // Фармакол. и токсикол. — 1991 — № 2 — с. 6 - 11). Проте клінічними спостереженнями встановлено, що для одержання клінічного ефекту пірацетам призначають у великих дозах (разова доза 800 - 400 мг, добова — 2400 - 1200 мг).

Іншим аналогом є лікарський засіб ніцерголін

(серміон), - альфа-адреноблокатор специфічної дії на судини мозку. Препарат виявляє спазмолітичну активність, особливо виражену стосовно судин мозку і периферичних судин, знижує опір судин мозку, покращує мозковий кровотік, знижує артеріальний тиск (Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Гудкевич О.В. Высокие дозы сермиона - новый подход к лечению больных с церебральной патологией // Укр. мед. часопис — 1999 — № 4/12 — с. 54 - 57; Кузнецова С.М., Спивак Е.А., Приходько В.Ю. Влияние сермиона на церебральную гемодинамику у больных пожилого возраста с остаточными явлениями ишемического острого нарушения мозгового кровообращения в каротидном бассейне // Укр. мед. часопис — 1999 — № 4/12 — с. 18 - 21).

Недоліком вказаного препарату є, перш за все те, що він діє лише на окремі ланки патологічних змін, які спостерігаються в ЦНС при старінні.

Відомий також комбінований лікарський засіб для профілактики та лікування порушень функціонального стану мозку при старінні, що містить дві активні речовини, однією з яких є пірацетам (Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России — М. АстраФармСервис, 1996 — с. 1296). Цей засіб має назву фезам і містить, крім пірацетаму, в якості другої активної речовини цинаризин. Фезам виявляє антигіпоксичну дію, активує мета-

(13) A

(11) 57243

(19) UA

болісні процеси в головному мозку, розширяє мозкові судини. Одна капсула фезаму містить працетаму 0,4г і цинаризину 0,025г. Проте цей комбінований засіб при вживанні протягом тривалого часу може викликати роздратування та інші порушення життєдіяльності, оскільки цинаризин, блокатор кальцієвих каналів, має значну кількість побічних ефектів, особливо у людей похилого віку (при тривалому призначенні спостерігаються екстрапірамідні розлади, підвищена втомлюваність, збільшення маси тіла, окремі випадки вовчакоподібного синдрому та інші), а також викликає алергічні реакції.

В основу винаходу поставлено задачу створити такий комбінований лікарський засіб для профілактики та лікування порушень функціонального стану мозку при старінні, в якому шляхом введення нових компонентів забезпечувалась би комплексна дія на різні патогенетичні ланки порушень функціонального стану мозку, завдяки чому розширився б асортимент комбінованих засобів при зменшенні вартості лікування та збільшенні зручності їх застосування для пацієнтів похилого і старечого віку.

Поставлена задача досягається тим, що в комбінованому лікарському засобі для профілактики і лікування порушень функціонального стану мозку при старінні, який містить дві активні речовини, однією з яких є працетам, згідно з винаходом, в якості другої активної речовини вибрано ніцерголін.

Крім того, доцільно, щоб комбінований лікарський засіб додатково містив антиоксиданти, кислоту ацетилсаліцилову та глюкозу, при наступному співвідношенні компонентів, в г

Працетам	0 20 - 0 25
Ніцерголін	0 02 - 0 03
Антиоксиданти кверцетин і бета-каротин	0 01 - 0 04
Кислота ацетилсаліцилова	0 03 - 0 08
Глюкоза	0 05 - 0 1

Запропонований комбінований лікарський засіб має назву Нейрогерін.

До складу нейрогеріну для покращення кровопостачання головного мозку та мікроциркуляції в ньому при зменшенні дози працетаму до 0,25г введено ніцерголін, який, на відміну від цинаризину, не має таких небажаних ефектів, до того ж, крім вазоактивних ефектів (вазодилатация, попередження ішемії, покращення мозкового кровотоку), виявляє церебропротекторний і нейромедіаторний ефекти, активує церебральний метаболізм. На відміну від фезаму, з метою запобігання вільно-радикального пошкодження нервових клітин до складу нейрогеріну введено антиоксиданти - бета-каротин і кверцетин, для покращення реологічних властивостей крові - кислоту ацетилсаліцилову. Введення глюкози зменшує вплив працетаму на її утилізацію.

Лікарська форма нейрогеріну - желатинова капсула.

Створений препарат має широкий спектр фармакотерапевтичної дії: проявляє антиамнестичну дію на моделях експериментальних амнезій, покращує процеси навчання та запам'ятовування, позитивно впливає на умовно-рефлекторну діяль-

ність та емоційний статус, має антипоксичні властивості.

Запропонований засіб нейрогерін має переваги над існуючими аналогами, які стосуються спрямованості його комплексної дії на різні патогенетичні ланки порушень функціонального стану мозку. Фармакологічна дія складових частин препарату посилюється за рахунок синергизму, що доведено в експерименті. Зменшується також токсичність комбінованого препарату у порівнянні з окремими інгредієнтами, що входять до його складу.

Комбінований препарат більш ефективний і позбавляє хворого необхідності одночасно застосовувати кілька препаратів, наслідком чого є зменшення частоти побічних ефектів. Зменшується також вартість лікування та збільшується зручність застосування засобу для пацієнтів похилого і старечого віку.

Фармакологічна активність запропонованого лікарського засобу встановлена в дослідах, проведених на лабораторних тваринах.

Приклад 1. Антиамнестичну дію нейрогеріну вивчали при непорушеній і порушеній скополаміном пам'яті за допомогою методу вироблення умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ).

Молодим (10 міс) і старим (26 міс) щурам протягом 2 міс дають нейрогерін (250мг на кг) разом з кормом. Скополамін вводять внутрішньочеревинно (2мг на кг) за 30 хв до експерименту.

Для вироблення УРПУ використовують реакцію переходу тварини з освітленого відсіку експериментальної камери до затемненого. Після переходу до затемненого відсіку для вироблення умовного рефлексу завдають удар постійним струмом (напруга 45В, тривалість 3с), який пропускають по дротяній сітці на підлозі камери. Здатність до запам'ятовування вивчають в умовах, за яких тварину повторно поміщають до освітленого відсіку через 3 і 23 години після навчання. Сеанси навчання починають через 1 годину після прийому останньої дози нейрогеріну. Ефективність вироблення УРПУ визначають двома методами:

1) за бальною системою оцінки (враховують латентний період, тобто час від першої висадки тварини в освітлений відсік установки до переходу в затемнений і збереження виробленого рефлексу). Вироблення стійкого УРПУ (відсутність переходу протягом 3 хв після повторної висадки щура до освітленого відсіку) оцінюють у 2 бали. В 1 бал оцінюють наявність реакції переходу з більшим, ніж вихідний, латентним періодом.

2) у відсотках виражають кількість навчених тварин зі збереженням УРПУ та тварин з амнезією навички.

Як свідчать дані, представлені в таблиці 1, латентний період у молодих і старих щурів, що одержували нейрогерін і скополамін, був вірогідно вищий, ніж у відповідних контрольних групах. У контрольних молодих і старих тварин при відтворенні УРПУ через 24 години після навчання і дії амнезуючого фактору - скополаміну спостерігалась втрата набутих навичок і щури заходили в затемнений відсік камери. Так, відсоток навчених молодих тварин знизився через 24 години до 60% (інтактні) і 20% (одержували скополамін), у групі старих тварин відповідно до 50% (інтактні) і до

10% (скополамін)

Антиамнестична дія нейрогеріну проявилась в усуненні негативної дії електричного струму і скополаміну на процес запам'ятовування, що знайшло своє відображення у збільшенні відсотка тварин, які зберегли УРПУ. Так, у групах молодих і старих щурів, що одержували нейрогерін, відсоток вироблення УРПУ через 24 години складав 90 і 80% відповідно, а у молодих і старих тварин, що одержували нейрогерін і скополамін - 80% і 60% відповідно.

При співставленні результатів видно, що від-

соток навчених тварин, які не втратили УРПУ, був набагато вищий у групі, що одержувала нейрогерін, ніж у контрольній групі.

Таким чином, нейрогерін при курсовому (2-х місячному) введенні виявляє виражену антиамнестичну дію: покращує навчання і пам'ять експериментальних тварин в нормі і на моделі амнезії, що виникає під впливом блокує центральних холінорецепторів - скополаміну, також позитивно впливає на збереження пам'ятного сліду (здатність тварин відтворювати раніше вироблений рефлекс).

Таблиця 1

Група тварин	Вік, міс	Ефективність вироблення УРПУ			
		%		бали	
		3 години	24 години	3 години	24 години
Інтактні	6	80	60	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,2
Інтактні	24	70	50	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,1
Нейрогерін	6	90	90	1,6 ± 0,2 P > 0,5	1,7 ± 0,2 P < 0,05
Нейрогерін	24	80	80	1,6 ± 0,2 P < 0,05	1,6 ± 0,2 P < 0,05
Контроль (скополамін)	6	30	20	0,70 ± 0,01	0,4 ± 0,1
Контроль (скополамін)	24	20	10	0,3 ± 0,1	1,5 ± 0,2
Нейрогерін + скополамін	6	80	80	1,6 ± 0,1 P ₂ < 0,01	0,2 ± 0,1 P ₂ < 0,01
Нейрогерін + скополамін	24	70	60	1,3 ± 0,3 P ₃ < 0,001	1,5 ± 0,2 P ₃ < 0,01

Примітки: P - відносно інтактних молодих,

P₁ - відносно інтактних старих,

P₂ - відносно контрольних молодих,

P₃ - відносно контрольних старих.

Приклад 2. Для оцінки впливу нейрогеріну на умовно-рефлекторну діяльність використовували метод вироблення умовного рухового рефлексу у мишей, що реєструється за часом пропливу водного лабіринту.

Для проведення дослідів мишам двох вікових груп (4 і 11 міс) протягом 5 тижнів згодують нейрогерін (у дозі 250 мг на кг) разом з кормом. Спеціальну ванну з постійним лабіринтом заповнюють водою (температура 21 - 22°C). Кожну мишу окре-

мо опускають в воду в певному місці ("старт") і фіксують час, за який тварина пропливає по лабіринту до місця виходу з нього ("фініш"). Дослід повторюють 3 дні, кожного дня миші пропливають по 3 рази.

Результат зараховують як середній показник за кожну добу. Постійність показників свідчить про вироблення умовного рефлексу. Результати дослідів представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Група тварин n = 10	Вік, міс	Дні та час (с) пропливу			Середній час пропливу за 3 доби
		1	2	3	
Контроль	4	5,7 ± 0,4	5,7 ± 0,3	5,4 ± 0,3	5,6 ± 0,3
Нейрогерін	4	4,7 ± 0,1 P = 0,02	4,9 ± 0,1 P < 0,05	4,5 ± 0,2 P < 0,05	4,7 ± 0,1 P < 0,02
Контроль	11	8,0 ± 0,4 P ₁ < 0,05	5,7 ± 0,2 P ₁ < 0,05	5,9 ± 0,1 P ₁ < 0,05	6,5 ± 0,2 P ₁ < 0,05
Нейрогерін	11	6,0 ± 0,3 P < 0,001 P ₁ < 0,05	5,2 ± 0,1 P > 0,05 P ₁ < 0,05	5,2 ± 0,1 P < 0,05 P ₁ < 0,05	5,5 ± 0,2 P < 0,002 P ₁ < 0,05

Примітки: P - у порівнянні з контролем, P₁ - у порівнянні з молодими тваринами.

Як видно з одержаних даних, миші контрольні і дослідні обох вікових груп виробляють умовний рефлекс на вихід із водного лабіринту, однак у тварин (молодих і старих), що одержували нейрогерін, час пропливу лабіринту на 1, 2 і 3 добу спостереження був вірогідно меншим, ніж у контрольних групах відповідного віку. Результати проведених досліджень свідчать, що введення нейрогерину сприяє виробленню у молодих і старих мишей умовного рефлексу на вихід із водного лабіринту, що свідчить про позитивний вплив препарату на функціональний стан ЦНС експериментальних тварин.

Приклад 3. Дорослим (12 міс) щурам-самкам протягом 18 діб дають нейрогерін (150 мг на кг маси).

Циркуляторну гіпоксію мозку викликають перев'язкою обох сонних артерій (операцію проводять під ефірним наркозом). Ефективність препарату оцінюють за кількістю тварин, що вижили через 24 години після операції, і порівнюють з контрольними.

Встановлено, що у контрольній групі тварин вижило 40%, тоді як у групі щурів, що одержували

нейрогерін - 77%.

Результати дослідів свідчать, що нейрогерін виявляє захисну церебропротективну дію в умовах ішемічної гіпоксії головного мозку.

Приклад 4. Молоді (5 міс) і старі (18 міс) миші протягом 5 тижнів одержують нейрогерін (150 мг на кг).

Для вивчення виразності орієнтовно-дослідницького рефлексу мишей поміщають у дерев'яний ящик з 18 отворами у дні, розташованими на однаковій відстані один від одного. Враховується кількість отворів, які обстежують тварини за 3 хв. Досліди проводять через кожні 24 години протягом 3 діб. Результати експериментів після 2 і 5 тижнів введення нейрогерину представлені у таблиці 3.

Встановлено, що кількість отворів ("нірок"), обстежених дослідними мишами за 3 хв, як після 2-х так і 5 тижнів введення нейрогерину, була вірогідно більша, ніж у відповідних контрольних групах. Ці дані свідчать, що препарат поліпшує орієнтовно-дослідницький рефлекс у молодих і старих тварин, посилюючи пошукову активність.

Таблиця 3

Група тварин, n = 10	Вік, міс	Кількість обстежених отворів	
		через 2 тижні	через 5 тижнів
Контроль	4	28,9 ± 1,6	26,5 ± 3,3
Нейрогерін	"-	56,4 ± 4,8 P < 0,001	51,5 ± 3,7 P < 0,001
Контроль	11	33,5 ± 3,2	35,8 ± 3,6
Нейрогерін	"-	43,0 ± 2,5 P < 0,05	44,2 ± 1,7 P < 0,05

Примітка. P - у порівнянні з контролем.

Приклад 3. Анксиолітична дія нейрогерину та його компонентів - пірацетаму та ніцерголіну вивчена за тестом у піднятому хрестоподібному лабіринті (ПХЛ). Для цього мишам віком 11 міс протягом 3-х тижнів у вигляді водних суспензій давали нейрогерін у дозі 250 мг на кг, пірацетам (250 мг на кг) чи ніцерголін (30 мг на кг), контрольні тварини одержували воду у відповідній кількості. Потім тварин поміщали у ПХЛ і реєстрували поведінку тварин протягом 4 хв. Визначали час, проведений мишами у відкритих променях лабіринту, а також кількість заходів мишей у відкриті відсіки установки, хронометраж часу перебування мишей у відкритих променях ПХЛ, що є показником рівня три-

вожності, свідчить про збільшення на 65,5% часу перебування у відкритих променях після введення нейрогерину та про зниження тривожності, пірацетам збільшував час перебування мишей у відкритих променях на 44,8%, тоді як ніцерголін не впливав на цей показник.

Кількість виходів у відкриті промені характеризує дослідницьку активність тварин. Встановлено, що тільки після прийому нейрогерину спостерігалось підвищення пошуково-дослідницької активності мишей на 14,6%, пірацетам і ніцерголін не впливали на кількість виходів у відкриті промені лабіринту. Дані представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Група тварин, n = 10	Час перебування у відкритих променях ПХЛ		Кількість заходів у відкриті промені ПХЛ	
	с	%	%	відкриті/закриті
Контроль	80,3 ± 15,1	100	100	100
Нейрогерін	132,9 ± 16,9 P < 0,05	165,6	14,6	168
Пірацетам	116,3 ± 13,6 P < 0,1	144,8	95,5	131

Продовження таблиці 4

Група тварин, n = 10	Час перебування у відкритих променях ПХЛ		Кількість заходів у відкриті промені ПХЛ	
	с	%	%	відкриті/закриті
Ніцерголін	78,9 ± 10,9 P > 0,5	98,3	100	156

Примітка P - у порівнянні з контролем

За показником відношення кількості виходів у відкриті та закриті промені лабіринту встановлено зниження на 68% рівня тривожності у мишей, що одержували нейрогерін. В той же час під впливом парацетаму цей показник знижувався на 31%, а під впливом ніцерголіну - на 56%.

Таким чином, одержані результати свідчать, що нейрогерін більш виражено, ніж його компоненти парацетам і ніцерголін, знижує тривожність та

стимулює дослідницьку активність тварин.

Виявлена висока церебропротективна, анти-амнестична, антигипоксична дії та позитивний вплив на умовно-рефлекторну діяльність дозволяють включити нейрогерін до арсеналу ліків, призначених для профілактики і лікування функціональних змін мозку, особливо у людей похилого і старечого віку.