



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59054 (13) A

(51) 7 A61K35/78, A61P27/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ НАВЧАННЯ, РОЗЛАДІВ ПАМ'ЯТІ ТА РОЗУМОВОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ

1

2

(21) 2002129949

(22) 10 12 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Ярош Олександр Кузьмич, Мамчур Віталій
Йосипович, Ярош Олег Олександрович(73) ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ, Ярош
Олександр Кузьмич(57) Композиція для профілактики і лікування по-
рушень навчання, розладів пам'яті та розумової
працездатності, яка відрізняється тим, що як
компоненти до її складу входять гамма-
амінобутирова кислота (аміналон) та мелатонін в
такому співвідношенні складових, в г

Гамма-аміномасляна кислота

(Аміналон)

Мелатонін

0,1-10,0 г

0,0005-0,05 г

Винахід відноситься до медицини, як-то до лі-
карських засобів, що застосовуються в психіатрії,
неврології та педіатрії для лікування та профілак-
тики розладів когнітивних функцій, порушень па-
м'яті і розумової працездатності.

Порушення процесів навчання або когнітивних
функцій та розпад пам'яті спостерігаються при
багатьох захворюваннях як у дітей, так і дорослих.
У дітей найчастіше причиною порушень мозкової
діяльності є перенесення родових черепно-
мозкових травм, плексії при вагітності та пологах,
слабкого розумового розвитку в дитинстві при ен-
зимопатіях дитячого віку, порушеннях вигодову-
вання дітей, при частих захворюваннях інфекцій-
ними хворобами мозку, особливо вірусної природи
та ін. В дорослому віці найпоширенішими причи-
нами є побутові та промислові травми, серцево-
судинні захворювання, пов'язані з плексичними
станами, цереброваскулярною патологією спричи-
неною ішемічним та геморагічним інсультами. В
похилому віці вони є порушеннями кровопоста-
чання мозку киснем, продуктами харчування, інсу-
ліном (діабет), слабкістю серця та судин, атеро-
склероз і т.п. захворювання, а також досить велика
кількість психоневрологічних порушень типу хво-
роби Альцгеймера, інтелектуальна втомлюваність,
функціональні мозкові перенавантаження, вплив
стресових факторів і т.п.

Ноотропні засоби сформувались як окрема
група на початку 80-років минулого століття, тобто
біля 20 років тому, коли після успішного застосу-
вання в лікувальній практиці першого препарату

цього класу пірацетаму (ноотропілу) стали з'явля-
тися інші похідні піролідону [1]. Зараз не викликає
сумніву, що майбутня клінічна фармакологія ноот-
ропів буде віддавати перевагу комбінованим засо-
бам, оскільки у кожного із складових є змога впли-
вати на різні сторони процесів в ЦНС, а спільно
корегувати значно більше різних ланок мнестичних
функцій. Чисельні приклади застосування комбі-
націй з інших фармакологічних груп, зокрема «Бі-
септолу», «Ампіоксу», «Гастростату», «Адельфа-
ну», «Кристепіну», «Пенталгіну», «Декамевітту» та
багатьох інших, переконливо свідчать про перспек-
тивність пошуку нових композицій [2-4].

Серед комбінованих ноотропних засобів до-
сить відомими стали такі комбінації як «Фезам»,
«Ороцетам», «Діапірам» та ін., які широко засто-
совуються за кордоном, куди до складу входять
аміналон та препарати з інших груп. Ні один з цих
препаратів не зареєстрований в Україні, тому
лікування патології центральної нервової системи
(ЦНС), зокрема вказаної вище, недостатньо за-
безпечене в нашій країні надійними і дешевими
пікарськими засобами вітчизняного виробництва.
Крім того, кожен з існуючих самостійних та
комбінованих препаратів має цілий ряд недоліків.

Так, препарат "Фезам" застосовується у ви-
гляді капсул, в кожній з яких вміщується 0,4г
пірацетаму і 0,025г цинаризину. Основним фарма-
кологічним ефектом цього засобу являється ан-
тигіпоксична дія. Однак "Фезам" має достатньо
суттєві побічні ефекти у вигляді підвищеної
дратівливості, порушень сну, нудоти, диспепсії.

(19) UA (11) 59054 (13) A

Препарат "Ороцетам" вміщує в складі пірацетам та орогову кислоту. Для обох компонентів спрямована на покращення мнестичних функцій, але кожен з них слабо впливає на судинні реакції головного мозку.

В препарат "Діапірам" до складу входять також два компоненти пірацетам та діазепам (седуксен, реланіум та ін.). За напрямком дії на ЦНС пірацетам стимулює мнестичні процеси, а діазепам, навпаки, пригнічує їх. Тому така комбінація не володіє ноотропним ефектом і препарат, в основному, використовується для зниження психовегетативної дистонії без достатнього мнестичного ефекту та відновлення судинних порушень в головному мозку. Крім того, складова комбінація - діазепам може викликати лікарську пристрасть, що значно обмежує його застосування, особливо в амбулаторній практиці та при самолікуванні з-за небезпечності розвитку лікарської залежності.

Таким чином, приведений аналіз існуючих препаратів для лікування вказаної патології ЦНС свідчить, що кожен з існуючих лікарських засобів має або недостатню ефективність, або суттєві побічні ефекти, які обмежують їх застосування в геронтологічній, неврологічній, психіатричній та педіатричній практиці. Практично усі комбіновані препарати не рекомендовані для застосування в дитячій практиці з-за можливих ускладнень [3, 4].

Підбираючи композицію ноотропних засобів ми виходили з погляду на сучасні докази регулю-

вання процесів пам'яті. В ній приймають участь перш за все гальмівні амінокислоти, зокрема медіатори гальмівних процесів - гама-аміномасляна кислота (ГАМК). Тому першим до композиції у якості біологічно активної речовини в оптимально підбраному діапазоні доз використовували гамма-аміномасляну кислоту (аміналон). Це біогенний амін, що регулює метаболічні процеси в головному мозку. Другою складовою був мелатонін - новий антигипоксичний та ноотропний засіб, аналог гормону шишкоподібної залози мозку [5-10].

Отриманий таким чином лікарський засіб є новою композицією і може бути застосований в різних лікарських формах, зокрема капсулах, таблетках, розчинах, ампулах та ін. для орального та парентерального введення, а також входить до складу інших комбінованих засобів.

До складу такого комбінованого засобу включаються

Гама-аміномасляна кислота

(Аміналон) 0,1-10,0г

Мелатонін 0,0005-0,05г

Оптимальність співвідношення для вказаних компонентів з метою прояву їх ноотропної дії підтверджується низкою фактів, наведених за результатами вивчення таких комбінацій.

Приклад 1. Вплив комбінації та препаратів порівняння (монопрепаратів) на збереження умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ).

Таблиця 1

Серія дослідів	Через 7 днів				Через 14 днів			
	Навчені		Не пам'ятаючи		Навчені		Не пам'ятаючи	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Контроль	5	62,5	3	37,5	2	28,5	5	71,4
«Композиція»	7	87,5	1	12,5	5	62,5	3	37,5
Аміналон	7	87,5	1	12,5	6	75,0	2	25,0
Мелатонін	5	62,5	3	37,5	5	62,5	3	37,5

* - достовірна різниця відносно показників у контрольних тварин

Дані, наведені в табл. 1, свідчать, що курсове введення ноотропних засобів по-різному впливає на показники мнестичної функції у тварин. Зокрема, аміналон після 7-денного застосування показав найвищі позитивні результати, хоча математично ці зміни можна характеризувати тільки як тенденцію до зростання ($P > 0,05$). Але 14-денне призначення аміналоу в кінці курсового введення, навпаки, навіть знизило ефективність навчання, в порівнянні з виявленим після введення препарату протягом 7 днів. Мелатонін, на відміну від аміналоу, нарощував свій ноотропний ефект протягом курсового призначення, що проявилось в збільшенні позитивних зрушень не після 7 діб введення (показники на цей період залишалися на рівні змін у контрольних тварин), а тільки після 14 діб щоденного введення препарату. Приріст на 14-й день становив у цій групі тварин відповідно до зростання кількості навчених щурів +34%, а амнезованих, тобто з прикметами «забування» - менше на 33,9% в порівнянні з тваринами контрольної

групи. Застосування вітамінів практично не змінило когнітивних функцій тварин.

Комбіноване застосування аміналоу та мелатоніну у вигляді «Композиції» мало тенденцію збереження позитивних властивостей обох препаратів, про що свідчить підвищення показників мнестичних процесів як через 7, так і через 14 діб курсового введення. За перший тиждень прийому «Композиції» показники навчання підвищились і кількість тварин зі збереженими навичками зростала на рівні аміналоу. Після 2-х тижнів спільного введення препаратів, навченість підвищувалася на рівні показників у групі тварин, які одержували мелатонін, в той час коли в групі тварин з введенням тільки аміналоу вже спостерігався спад позитивних впливів. Таким чином, «Композиція», тобто аміналон і мелатонін, введені одночасно нівелювали недоліки кожного з окремих препаратів на різних етапах процесу навчання.

Інший приклад показує результати впливу препаратів на процеси навчання з тестуванням

просторової пам'яті, дані про які наведені в табл 2

Таблиця 2

Вплив аміналону, мелатоніну та їх комбінації на просторову пам'ять в 8-променевому лабіринті

Показники	Контроль	Аміналон	Мелатонін	«Композиція»
К-сть вірних відповідей	0,63±0,47	1,0±0,6	0,13±0,12	2,5±0,89
Кількість помилок-вих відповідей	7,37±0,5	7,0±0,6	7,87±0,12	5,5±0,91
К-сть навчених тварин (n/%)	0/0	0/0	0/0	1,0/12,5%

* - достовірна різниця в порівнянні з контролем

Таким чином, одноразове введення препаратів, як свідчать результати, наведені в табл 2, викликає тенденцію до зростання ефективності навчання, тобто кількість вірних відповідей після застосування аміналону та «Композиції» зростала, а мелатонін спочатку навіть зменшував відповідні показники, хоча різниця була тільки на рівні тенде-

нції. Кількість навчених тварин майже не змінювалась, окрім тенденції до підвищення цього показника після введення «Композиції» (+12,5% в порівнянні з показниками в контрольній групі).

Більш суттєвими виявляються ефекти «Композиції» при курсовому призначенні, що підтверджує приклад 3, наведений в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив курсового введення аміналону, мелатоніну та "Композиції" на просторову пам'ять у 8-променевому лабіринті

Серія дослідів	К-сть тв-н	Через 7 днів				Через 14 днів			
		Вірні від-повіді	Помил-ки	К-сть навче-них тв-и	Відсоток навче-них	Вірні відповідей	Помил-ки	К-сть навче-них тв-и	Відсо-ток навче-них
		n	n	n	%%	n	n	n	%%
Контроль	8	3,13 ±0,8	4,87 ±0,8	1	12,5%	2,86 ±1,0	5,14 ±1,0	2	25%
Аміналон	8	2,13 ±0,6 9	5,87 ±0,7 1	1	12,5%	3,88 ±0,9	4,12 ±0,9	3	37,5%
Мелатонін	8	1,75 ±0,6 9	6,25 ±0,6 8	1	12,5%	4,14 ±1,0	3,86 ±1,0	4	50,0%
«Композиція»	8	3,88 ±1,0	4,12 ±1,0	4	50,0%	5,25 ±0,8 2	2,75 ±0,8 3	6	75,0%

- достовірні розбіжності в порівнянні з контролем

Наведені в табл 3 дані свідчать, що курсове, протягом 7 діб, введення препаратів значно підвищило ефективність терапії комбінацією ноотропів. Про це свідчить, зокрема, значне зростання кількості навчених тварин в групі, де вводилася «Композиція» (+37,5%) в порівнянні з результатами в групі тварин, яким вводилися окремо аміналон або мелатонін (0%). Ще в більшій мірі ця позитивна різниця зростала після курсового, 14-денного введення, коли загальна кількість навче-

них тварин зросла після введення «Композиції» до 75% (+50% в порівнянні з контролем), в той час як аміналон збільшив їх кількість тільки на 12,5%, а мелатонін, відповідно, - на 37,5%.

Крім суто ноотропних ефектів запропонована «Композиція» значно ефективніше, ніж препарати порівняння, впливала на загальну поведінку тварин, про що свідчить приклад 4 з даними, наведеними у таблиці 4.

Таблиця 4

Вплив "Композиції" і монокомпонентів на орієнтовно-дослідницьку активність щурів

Серія дослідів	К-кість тварин у групі	Горизонт активність	Вертик активність	Кількість зазірань в нірки	Кількість актів грумінгу	Кількість болюсів
Контроль	8	14,6±2,9	1,8±0,28	3,0±0,81	17,8±6,5	3,2±1,22
Через 14 діб після введення препаратів						
Аміналон	8	12,6±4,0	2,4±0,65	3,4±1,32	0*	2,0±1,12
Мелатонін	8	14,8±4,0	2,4±0,65	3,4±1,38	4,8±3,8	2,0±1,01
«Композиція»	8	11,4±2,1	2,0±0,76	3,2±0,39	30,0±7,3*	1,8±0,89

* - достовірні розбіжності відносно показників у контрольних тварин,

** - достовірні розбіжності відносно показників під впливом монопрепаратів

Аналіз результатів, наведених у табл 4, свідчить, що аміналон та мелатонін загалом майже не змінювали такі показники як горизонтальну, вертикальну рухову та дослідницьку активність. Відносно актів грумінгу та кількості болюсів то, особливо аміналон, і, в меншій мірі, мелатонін (у останнього розбіжність недостовірною, тільки тенденція), їх досить відчутно знижував, що може свідчити про зменшення «емоційного» навантаження та їх заспокоїливої дії. Натомість, комплекс препаратів «Композиція» підвищував і, досить суттєво, кількість актів грумінгу, але знижував число болюсів, хоча останній показник мав тільки тенденцію, а не повну достовірність. Це можна трактувати як підвищення позитивних емоційних відчуттів, але одночасного зменшення негативних емоційних забарвлень поведінки тварин під впливом одночасної комбінованої дії аміналону та мелатоніну.

Результати цієї частини досліджень можна вважати доказом, що при одночасному застосуванні аміналону та мелатоніну з'являються нові

сторони в дії комбінації цих препаратів, які не спостерігаються при їх застосуванні як окремих монозасобів. Це відкриває нові перспективи використання комбінації в клінічній практиці з урахуванням виявлених нових сторін дії.

Механізм такої дії зумовлений і є результатом включення до складу комбінованого препарату речовин, що самостійно діють, можливо, на різні ланки нейромедіаторних когнітивних механізмів і пам'яті, а при спільному застосуванні вони можуть виконувати свою антиамнестичну та ноотропну дію кожен на своїй ділянці синапсу чи іонофору мембрани, що в кінцевому результаті зумовлює потенціюючий вплив на інтегративні властивості ЦНС і дії ноотропних засобів при їх спільному застосуванні у вигляді «Композиції».

Приклад 5 Одним із суттєвих показників, що характеризують комбіноване застосування препаратів є їх безпечність, тобто наявність змін в показниках токсичності при спільному використанні. Такі факти нами були одержані при вивченні токсичності в умовах максимального навантаження вивчаємих сполуками.

Таблиця 5

Показники токсичності аміналону, мелатоніну та їх комбінації

Серія дослідів	Летальна доза (ЛД) (мг/кг маси тіла)				
	ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
Аміналон	25,0	750,0	4900,0±390,0	7980,0	9740,0
Мелатонін	47,8	39,8	74,5±12,3	103,2	175,4
Аміналон 1/20ЛД ₅₀ + Мелатонін 1/75ЛД ₅₀ (за аміналоном)	3300,0	3880,0	4960,0± 540,0, +1,2%	5930,0	6950,0
Аміналон 1/20ЛД ₅₀ + Мелатонін 1/75ЛД ₅₀ (за мелатоніном)	43,6	52,3	68,7±7,8 -8,8%	84,9	93,8

Наведені дані свідчать, що токсичність при комбінованому застосуванні двох компонентів змнилася в дуже малій мірі - в перерахунку на аміналон вона залишилась практично на тому ж рівні, а при розрахунку за мелатоніном різниця складала всього 8,8%, що свідчить про відсутність збіль-

шення показників токсичності ноотропних препаратів при їх комбінованому застосуванні.

Таким чином спільне одночасне застосування аміналону та мелатоніну виявило значне покращення показників мнестичних процесів, що перевищує показники впливу препаратів порівняння.

Це може бути результатом їх різного механізму по відношенню до мнестичних процесів мозку

Таким чином

1 Засіб запропонованого складу у вигляді «Композиції» значно ефективніше стимулював процеси пам'яті, ніж препарати порівняння

2 Засіб запропонованого складу істотно збільшував швидкість навчання, перевершуючи за цими показниками препарати порівняння

3 Засіб запропонованого складу знижував порушення пам'яті при емоційній напрузі значно краще, ніж монопрепарати, взяті для порівняння

4 Засіб запропонованого складу не змінює токсикологічних характеристик складових комбінації при одночасному застосуванні

Література

1 Возіанов О Ф. Смертність населення України: головні причини, шляхи подолання негативних тенденцій // Журнал Академії наук України - 1996 - №2 - С 191-198

2 Музыченко А П. Ноотропные препараты в психиатрической практике // Труды VI Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство" - М.: ГЭОТАР Медицина - 1999 - С 345-358

3 Воронина Т. А., Середенин С. Б. Ноотропные

препараты, достижения и новые проблемы // Эксп. и клин. фарм. - 1998 - Т 61, №4 - С 3-9

4 Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепахин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия (Руководство для врачей) М.: Изд-во "Универсум Паблишинг", 1997 - 530с

5 Арушанян Э. Б., Арушанян Л. Г. Фармакология эпифиза // Фарм. и токсикол. - 1994 - Т 5 - №5 - С 105-111

6 Машковский М. Д. Лекарственные средства - М.: Медицина, 1997, Т 1-2

7 Комpendиум 1999/2000 - лекарственные средства / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова - К.: МОРИОН, 1999 - 1200 с

8 Reiter R. J., Poeggler B., Chen Li-dun. Melatonin as a free radical scavenger. Theoretical implications for neurogenerative disorders in the aged // Acta Herontol. - 1994 - №2 - P 92-114

9 Бондаренко Л. А. Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиология - 1997 - Т 29ю - №2 - С 212-237

10 Poeggler B., Saarela S., Reiter R. J. et al. Melatonin - a highly potent endogenous radical scavenger and electron donors. New aspects of the oxidation chemistry of this indole assessed in vitro // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 1994 - Vol 738 - P 419-420