



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36281 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ВІНБОРОНУ ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ПАМ'ЯТІ

1

2

(21) u200804195

(22) 03.04.2008

(24) 27.10.2008

(46) 27.10.2008, Бюл.№ 20, 2008 р.

(72) СТЕПАНЮК ГЕОРГІЙ ІВАНОВИЧ, УА, ПОБЕ-
РЕЖЕЦЬ ОКСАНА ЛЕОНІДІВНА, УА, ЧОРНОІВАН
НАТАЛЯ ГЕОРГІВНА, УА, БЕЗПАЛЬКО ЛЮДМИ-

ЛА ВАСИЛІВНА, УА, ШАЛАМАЙ АНАТОЛІЙ СЕ-
ВАСТЯНОВИЧ, УА

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, УА

(57) Застосування вінборону (2-феніл-3-
карбетокси-4-диметиламінометил-5-
оксибензофурану гідрохлориду) як засобу для лі-
кування порушень пам'яті.

Корисна модель належить до медицини, а са-
ме до фармакології, і стосується застосування
вінборону (2-феніл-3-карбетокси-4-
диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохло-
риду) як засобу для лікування порушень пам'яті.

В сучасному світі потреба в препаратах для
лікування порушень пам'яті є досить високою.
Однією з причин цього є широка розповсюдженість
цереброваскулярної патології, яка су-
проводжується порушенням мнестичних функцій.
Серед засобів для лікування порушень пам'яті
чільне місце займають ноотропи, які мають досить
великий спектр використання. Їх застосовують для
лікування різних порушень когнітивних функцій,
мислення, в тому числі мнестичних, що виникають
в результаті гіпоксії, інтоксикації, гострого та
хронічного алкоголізму, травми мозку, а також при
різних дегенеративних пошкодженнях мозку, в
тому числі сенільній деменції та інших порушеннях
мозкового кровообігу [Воронина Т. А.
Современные проблемы фармакологии
ноотропов: состояние и перспективы // Фармакол. и
токсикол.- 1991. - Т.54. №2. - С.6-11; Машковский
М. Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна,
2006. - 1200с]. Важливим є і те, що ноотропи - ці
не єдина група нейротропних засобів, які
застосовують не лише з метою фармакотерапії, а
й з метою фармакопрофілактики. Головною
принциповою особливістю дії ноотропів є їх вплив
на біохімічні процеси, що лежать у основі
реалізації інтелектуально-мнестичних функцій,
тобто регуляції пізнавальних процесів, навчання,
пам'яті - основи вищої нервової діяльності людини.

Використання сучасних ноотропних засобів
(пірацетам, фенібут, аміналон та ін.) для лікування
когнітивних порушень та нейродеструктивних за-

хворювань центральної нервової системи не зав-
жди достатньо ефективно, до того ж препарати
цієї групи мають побічні ефекти, які обмежують їх
використання.

Тому сьогодні ведеться активний пошук нових
речовин з ноотропними властивостями, придатних
для створення лікарських засобів з вказаною дією.
[Бульон В. В., Федотова Ю. О., Коваленко А. Л.,
Алексеева Л. Е., Сапронов Н. С. Антиамнестичес-
кий ефект цитофлавіна и нейронола при ише-
мическом нарушении мозкового кровообращения у
крыс // Эксперим. и клин. фармакология. - 2004. -
Т.67, №5. - С.5-8; Буров Ю. В., Узденский А. Б.,
Робакидзе Т. Н. Сравнительный анализ нейропро-
текторной активности нового химического соеди-
нения VP и пирацетама // Бюллетень эксперимен-
тальной биологии и медицины. - 2000. - Т. 129,
№4. - С.430-432; Сидорова І. В., Нестерова Н. О.,
Беленічев І. Ф., Коваленко С. І. Ноотропна актив-
ність похідних 4-гідразинохіназоліну при судомних
та гіпоксичних ушкодженнях головного мозку //
Клінічна фармація. - 2005.- Т.9, №1. - С.35-40].

Враховуючи багатогранність етіопатогенезу
нейродеструктивних захворювань ЦНС, доцільне
застосування препаратів з політропними фарма-
кологічними ефектами, які можуть впливати одно-
часно на різні ланки патогенезу зазначених проце-
сів. Таким лікарським засобом є вінборон, широкий
спектр фармакологічних властивостей якого - про-
тиішемічна, антигіпоксична, антиоксидантна, анти-
агрегантна, протизапальна, спазмолітична, імунो-
модулююча, стимулюючий вплив на
мікроциркуляторні та репаративні процеси [Степа-
нюк Г. І., Черешнюк І. Л., Степанюк Н. Г. та ін. Він-
борон - лікарський засіб з політропними фармако-
логічними властивостями // Вісник Вінницького

UA (19) 36281 (13) U

державного медичного університету. - 2002. - №1. - С.111-114.], добре співставляються з патогенезом нейродеструктивних захворювань центральної нервової системи. Як лікарський засіб з поліфункціональними властивостями, вінборон сьогодні використовується в лікуванні ішемічної хвороби серця, аритмій, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, гепатитів, тощо [Степанюк Н. Г. Ефективність вінборону при ерозивно-виразкових ушкодженнях гастро-дуоденальної зони, (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... к. мед. н. - К., 2002. - 19с; Сергеев С. В. Вплив вінборону на перебіг експериментальних гепатитів. Автореф. дис. ... к. мед. н. - К., 2002. - 20с; Степанюк Г. Л., Черешнюк І. Л., Степанюк Н. Г. та ін. Вінборон - лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями // Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2002. - №1. - С.111-114].

В основу корисної моделі "Застосування вінборону як засобу для лікування порушень пам'яті" поставлено завдання розширити арсенал сучасних антиамнестичних засобів.

Вказане завдання досягається шляхом застосування вінборону, препарату з політропними фармакологічними властивостями, за новим призначенням - як засобу для лікування порушень пам'яті.

Запропонований засіб - вінборон (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид) має вигляд білого кристалічного порошку. Добре розчинний у воді, спирті. Форма випуску: таблетки по 0,04г., та ліофілізований порошок у ампулі по 0,01г. Обидві лікарські форми випускаються на НВЦ "Борщаківський ХФЗ"(м. Київ).

Ноотропну дію вінборону в порівнянні з пірацетамом оцінювали за методом умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ) у щурів з експериментальною моделлю скополамінової, атропінової та електрошокової амнезій. Останні моделювали у щурів одразу ж після вироблення УРПУ шляхом внутрішньоочеревинного введення скополаміну гідроброміду в дозі 1мг/кг [Головенко М. Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук // Методичні рекомендації. - К., 2002. - 27с], або атропіну у дозі 40мг/кг [Громов Л. А., Портнягина В. А., Середа П. И., Бобкова Л. С. Фармакологический анализ свободнорадикального механизма интоксикационных нарушений памяти //Патолог, физиология и эксперим. терапия. - 1993. - №1. - С. 8-10.] а також методом максимального електрошоку (20мА, 500мс) [Головенко М. Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук //Методичні рекомендації. - К., 2002. - 27с].

УРПУ виробляли у тварин згідно методом, описаним Головенко М. Я. [Головенко М. Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук //Методичні рекомендації. - К., 2002. - 27с]. Збереження УРПУ оцінювали через 24 год. за показниками сумарної тривалості перебування щурів у темному відсіку камери.

Експерименти проведено на 82 статевозрілих щурах-самцях масою тіла 200,0±40,0г. Тварини були поділені на 10 груп (по 7-10 особин у кожній): 1 група - інтактні тварини; 2 група - тварини із скополаміновою амнезією без лікування (контроль); 3 група - тварини з скополаміновою амнезією, ліковані вінбороном; 4 група - тварини з скополаміновою амнезією, ліковані пірацетамом (препарат порівняння); 5 група - тварини з атропіновою амнезією без лікування (контроль); 6 група - тварини з атропіновою амнезією, ліковані вінбороном; 7 група - тварини з атропіновою амнезією, ліковані пірацетамом ; 8 група - тварини з електрошоковою амнезією (контроль); 9 група - тварини з електрошоковою амнезією, ліковані вінбороном; 10 група - тварини з електрошоковою амнезією, ліковані пірацетамом.

Препарати вводили на другий день досліду за одну годину до оцінки збереження УРПУ у щурів у дозах вінборон - 3мг/кг внутрішньоочеревинно, яка за даними літератури проявляє виразну протішемічну дію в умовах експериментальної тромбоемболії судин мозку [Дякова О. В. Профілактична ефективність вінборону при гіпоксичних станах (експериментальне дослідження). Автореф. дис. ... к. мед. н. - К., 2005. - 22с], пірацетам - 200мг/кг, у терапевтично ефективній дозі, запозиченій із літератури [Ярош О. К., Дудко О. Т., Громов Л. О. Клініко-експериментальна оцінка церебропротективної дії олатропілу //Клінічна фармація. - 2005. - Т.9, №1. - С.12-17]. Ноотропну дію вінборону та пірацетаму на кожній моделі амнезії оцінювали за динамікою показників сумарної тривалості перебування щурів у темному відсіку камери.

Статистичну обробку даних здійснювали методом варіаційної статистики з використанням t - критерію Стюдента, вірогідними вважали зміни показників при $p \leq 0,05$.

В результаті проведених дослідів було встановлено, що вінборон (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид) володіє вираженою антиамнестичною дією.

Приклад 1. Із даних, наведених в табл. 1 видно, що на другий день досліду після вироблення УРПУ, час перебування інтактних щурів у темному відсіку камери зменшувався в середньому на 69%. Це свідчило про збереження в пам'яті тварин слідової реакції на небезпеку. Під дією скополаміну час перебування щурів в темному відсіку установки, на відміну від інтактних тварин, практично не відрізнявся від аналогічного показника в перший день досліду. Це свідчить про виникнення у щурів амнезії на небезпеку - можливість виникнення болювого відчуття в темному відсіку камери. Введення щурам вінборону (3мг/кг), так само як і пірацетаму (200мг/кг), достовірно відновлювало процеси пам'яті у піддослідних тварин, порушені ретроградною амнезією, викликану скополаміном. На це вказувало статистично вірогідне, як і у інтактних щурів, скорочення часу перебування тварин у темному відсіку на другий день досліду.

Таблиця 1

Вплив вінборону (3мг/кг) та пірацетаму (200мг/кг) на тривалість перебування щурів зі скополаміновою амнезією у темному відсіку камери (сек), M±m.

| Умови досліджу | N | Час перебування щурів в темному відсіку камери (сек), | | Динаміка (в %) відносно першого дня дослідження |
|--|----|---|-------------|---|
| | | 1-й день | 2-й день | |
| Інтактні щурі | 10 | 151,2±4,51 | 46,5±9,74* | -69,25 |
| Скополамінової амнезія (контроль) | 10 | 132,5±12,44 | 139,2±5,95 | +5,05 |
| Скополамінової амнезія, лікована вінборонном | 10 | 164,0±2,70 | 11,0±5,41*# | -93,3 |
| Скополамінової амнезія, лікована пірацетамом | 10 | 146,2±5,95 | 10,5±3,24*# | -92,8 |

Примітка тут і в табл. 2 і 3:

1) * $p \leq 0,05$ відносно першого дня дослідження

2) # $p \leq 0,05$ відносно другого дня відповідного контролю

Приклад 2. Вплив вінборону на мнестичні процеси, порушені атропіновою амнезією. Під дією атропіну час перебування щурів у темній камері на другий день досліджу практично не змінювався відносно першого дня. Це вказувало на виникнення

амнезії на небезпеку у тварин. Введення вінборону, подібно до пірацетаму відновлювало процеси пам'яті у тварин, порушені атропіном: вірогідно скорочувався час перебування щурів в темному відсіку на 2-й день досліджу(табл.2).

Таблиця 2

Вплив вінборону (3мг/кг) та пірацетаму (200мг/кг) на тривалість перебування щурів з атропіновою амнезією у темному відсіку камери (сек), M±m.

| Умови досліджу | N | Час перебування щурів в темному відсіку камери (сек) | | Динаміка (в %) відносно першого дня дослідження |
|---|----|--|--------------|---|
| | | 1-й день | 2-й день | |
| Інтактні щурі | 10 | 151,2±4,51 | 46,5±9,74* | -69,25 |
| Атропінової амнезія, (контроль) | 7 | 147±6,5 | 142,28±7,86 | -3,2 |
| Атропінової амнезія, лікована вінборонном | 7 | 154,43±6,04 | 44,57±8,46*# | -71,1 |
| Атропінової амнезія, лікована пірацетамом | 7 | 136,86±7,1 | 48,28±8,3*# | -64,7 |

Приклад 3. Вплив вінборону та пірацетаму на процеси пам'яті, порушені максимальним електрошоком. На моделі максимального електрошоку у піддослідних щурів виникала амнезія на 2-й день експерименту. Про що свідчила відсутність динаміки терміну перебування щурів у темному відсіку

камери. Лікування щурів вінборонном, так як і пірацетамом, відновлювало порушені мнестичні процеси: вірогідно скорочувався термін перебування щурів в темному відсіку установки на другий день досліджу.

Таблиця 3

Вплив вінборону (3мг/кг) та пірацетаму (200мг/кг) на тривалість перебування щурів з електрошоковою амнезією у темному відсіку камери (сек), M±m.

| Умови досліджу | N | Час перебування щурів в темному відсіку камери (сек) | | Динаміка (в %) відносно першого дня дослідження |
|---|----|--|--------------|---|
| | | 1-й день | 2-й день | |
| Інтактні щурі | 10 | 151,2±4,51 | 46,5±9,74* | -69,25 |
| Електрошокова амнезія (контроль) | 7 | 148,7±7,2 | 148±4,99 | -0,5 |
| Електрошокова амнезія, лікована вінборон | 7 | 141,28±8,46 | 35,43±5,44*# | -74,9 |
| Електрошокова амнезія, лікована пірацетамом | 7 | 139,57±7,56 | 36,57±6,5*# | -73,8 |

Таким чином проведене дослідження показало, що вінборону (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду) притаманна властивість відновлювати порушені мнестичні процеси на моделях експериментальних амнезій. При цьому, за величиною антиамнестичного ефекту в зазначених умовах

експерименту, вінборон (3мг/кг) практично співставлявся з пірацетамом (200мг/кг). Співставляючи терапевтичні дози досліджуваних препаратів, можна зазначити, що вінборон в 66 раз активніший за пірацетам. Отриманні дані свідчать про доцільність використання вінборону в якості засобу для лікування порушень пам'яті.