



(51) МПК

A61K 38/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 38/18 (2013.01); A61P 25/28 (2013.01)

(21)(22) Заявка: 2015104076, 19.07.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.07.2013Дата регистрации:
02.08.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.08.2012 ES P 201200810

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2016 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 02.08.2019 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.03.2015(86) Заявка РСТ:
ES 2013/000176 (19.07.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/023860 (13.02.2014)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение
3, ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

АНИТУА АЛЬДЕКОА Эдуардо (ES)

(73) Патентообладатель(и):

БАЙОТЕКНОЛОДЖИ ИНСТИТЮТ, И
МАС Д, С.Л. (ES)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: HARGUINDEY S., et al., Growth and
trophic factors, pH and the Na+/H+ exchanger in
Alzheimer's disease, other neurodegenerative
diseases and cancer: new therapeutic possibilities
and potential dangers. Curr Alzheimer Res. 2007
Feb;4(1):53-65. DE ROSA R., et al., Intranasal
administration of nerve growth factor (NGF)
rescues recognition memory (см. прод.)

Р 2 6 9 6 4 9 7 С 2

Р 2 6 9 6 4 9 7 С 2

(54) КОМПОЗИЦИЯ С ФАКТОРАМИ РОСТА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ИНTRANАЗАЛЬНОМ
ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается композиции для интраназального введения в форме надсадочной жидкости или геля, полученной по меньшей мере из одного содержащего фактор роста компонента крови, для лечения нейродегенеративного заболевания,

где содержащий фактор роста компонент крови является обогащенной факторами роста плазмой. Изобретение обеспечивает лечение нейродегенеративного заболевания. 1 з.п. ф-лы, 5 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

deficits in AD11 anti-NGF transgenic mice. Proc Natl Acad Sci US A. 2005 Mar 8;102(10):3811-6. Epub 2005 Feb 23. EP 1066838 A1, 10.01.2001. ES 2369945 A1, 09.12.2011.

RUSSIAN FEDERATION



(19)

RU

(11)

2 696 497⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.

A61K 38/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 38/18 (2013.01); A61P 25/28 (2013.01)

(21)(22) Application: 2015104076, 19.07.2013

(24) Effective date for property rights:
19.07.2013

Registration date:
02.08.2019

Priority:

(30) Convention priority:
09.08.2012 ES P 201200810

(43) Application published: 27.09.2016 Bull. № 27

(45) Date of publication: 02.08.2019 Bull. № 22

(85) Commencement of national phase: 10.03.2015

(86) PCT application:
ES 2013/000176 (19.07.2013)

(87) PCT publication:
WO 2014/023860 (13.02.2014)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

ANITUA ALDEKOA Eduardo (ES)

(73) Proprietor(s):

BAJOTEKNOLODZHI INSTITYUT, I MAS
D, S.L. (ES)

R U 2 6 9 6 4 9 7 C 2

(54) COMPOSITION WITH GROWTH FACTORS FOR USE IN INTRANASAL TREATMENT OF A NEURODEGENERATIVE DISEASE OR OTHER DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND A METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, and concerns a composition for intranasal administration in the form of a supernatant fluid or gel prepared of at least one growth factor-containing blood component for treating a neurodegenerative disease wherein the

blood-containing growth factor-containing component is enriched with plasma growth factors.

EFFECT: invention provides treating a neurodegenerative disease.

1 cl, 5 dwg, 1 ex

Область техники

Изобретение относится к композиции, полученной из по меньшей мере одного из компонентов крови с факторами роста, для применения в лечении нейродегенеративных заболеваний или других соответствующих заболеваний интраназальным путем.

5 Изобретение также относится к способу получения указанной композиции или терапевтического средства, полученного из указанной композиции, и способу лечения указанного нейродегенеративного заболевания или другого соответствующего заболевания с помощью композиции или терапевтического средства, применяемых интраназальным путем.

10 Известный уровень техники

Получение композиций из содержащих фактор роста компонентов крови, полученных из крови пациента, очень широко известно в предшествующем уровне техники. Было показано, что указанные композиции обладают очень важными биологическими свойствами, особенно для инициирования и стимулирования регенерации ткани,

15 уменьшения боли при определенных типах недугов и заболеваний, и для многих других применений. Например, среди многих разнообразных применений композиций, полученных из компонентов крови, обогащенных фактором роста, можно упомянуть регенерацию альвеолярной кости в полостях рта в имплантологии и других процедурах и регенерацию тканей в двигательной системе (мускулы, суставы, сухожилия и т.д.).

20 Что касается типа известных обогащенных фактором роста композиций, в качестве примера, известны заявка на патент WO0044314A1 и заявка на патент WO2010130851A2, обе из которых принадлежат заявителю данного изобретения. Эти патенты относятся к процедурам получения аутологичного геля плазмы крови, обогащенной факторами роста, из собственной крови пациента. Обе процедуры имеют некоторые общие стадии,

25 такие как центрифugирование крови пациента, отделение плазмы, обогащенной тромбоцитами, и добавление хлорида кальция к обогащенной тромбоцитами плазме, чтобы вызвать активацию плазмы (высвобождение факторов роста тромбоцитами, содержащимися в плазме), и вызывать коагуляцию плазмы, пока она не приобретет гелеобразную консистенцию. В другом примере патент ES2221770B2 описывает

30 процедуру получения другой композиции, получаемой из обогащенного фактором роста компонента крови, причем указанная композиция имеет весьма полезные биологические свойства, и в этом случае имеет жидкую форму. В частности, композиция является надосадочной жидкостью плазмы крови, обогащенной фактором роста, полученной из надосадочной жидкой фазы, которая появляется после проведения

35 коагуляции и последующего выделения указанной обогащенной фактором роста плазмы. Этот патент также описывает различные применения надосадочной жидкости, такие как его применение (благодаря его жидкой консистенции) в качестве глазных капель для лечения недугов и заболеваний глаз.

Цель данного изобретения состоит в расширении терапевтических границ возможных 40 применений обогащенного факторами роста плазменного геля, обогащенной факторами роста надосадочной жидкости плазмы или, в общем, любой композиции, полученной из содержащего фактор роста компонента крови.

Краткое описание изобретения

Задачей настоящего изобретения является обеспечение лечения нейродегенеративных 45 заболеваний или других соответствующих заболеваний с помощью композиции, полученной из по меньшей мере одного компонента крови, содержащего фактор роста, или с помощью терапевтического средства, полученного из указанной композиции. В соответствии с данным изобретением средством введения композиции или

терапевтического средства для того, чтобы они эффективным образом достигли центральной нервной системы с точки зрения лечения, а также безопасным для пациента образом, является интраназальный путь. Интраназальный путь является неинвазивным путем доступа к центральной нервной системе, что, в отличие от инвазивных путей, не

5 требует постоянных инъекций или других средств введения, которые могут привести к травме пациента или вызвать побочные эффекты у пациента; вследствие этого интраназальный путь обеспечивает введение композиции или терапевтического средства с большой легкостью, и как следствие, лечение должно быть выполнено без труда.

Следует также отметить, что интраназальный путь является очень важным

10 неинвазивным способом с точки зрения получения доступа к центральной нервной системе, и указанный доступ к этой системе невозможен посредством других неинвазивных способов из-за существования ряда физиологических барьеров, в том числе через гематоэнцефалический барьер.

Краткое описание чертежей

15 Подробности изобретения можно увидеть на прилагаемых чертежах, которые не предназначены для ограничения объема изобретения:

- Фигура 1 показывает результаты исследований, измеряющих образование бета-амилоидных бляшек после трех и шести месяцев в APP/PS1 трансгенных мышей, леченных обогащенной фактором роста плазмой, введенной интраназальным путем.

20 - Фигура 2 показывает результаты исследований, измеряющих количество бета-амилоида в форме AB40 и AB42 после трех и шести месяцев в APP/PS1 трансгенных мышей, леченных обогащенной фактором роста плазмой, введенной интраназальным путем.

- Фигура 3 показывает результаты исследований, измеряющих астроглиоз после 25 шести месяцев в APP/PS1 трансгенных мышей, леченных обогащенной фактором роста плазмой, введенной интраназальным путем.

- Фигура 4 показывает результаты исследований, измеряющих после шести месяцев нейрогенез в APP/PS1 трансгенных мышей, леченных обогащенной фактором роста плазмой, введенной интраназальным путем.

30 - Фигура 5 показывает результаты двух поведенческих тестов APP/PS1 трансгенных мышей, леченных обогащенной фактором роста плазмой, введенной интраназальным путем.

Подробное описание изобретения

Существует одна часть анатомической структуры, в которой более чем вероятно 35 могут быть обнаружены благоприятные терапевтические эффекты, возникающие при использовании композиций, полученных из компонентов крови с факторами роста, причем указанная часть является одной из самых важных из всех систем, найденных в организме: центральная нервная система, отвечающая за получение и обработку ощущений, зафиксированных чувствами, и точную передачу ответных реакций к 40 различным нервным окончаниям. В частности, клетки, которые формируют центральную нервную систему, устроены таким образом, что они дают начало двум очень характерным формированием: серому веществу, состоящему из нейронных тел, и белому веществу, сформированному, главным образом, нервыми удлинениями (дendриты и аксоны), чьей функцией является перенос информации.

45 Некоторые из наиболее распространенных заболеваний, известных на сегодняшний день, происходят в центральной нервной системе, и особенно у пожилых людей. Среди этих распространенных заболеваний находятся нейродегенеративные заболевания. Нейродегенеративное заболевание представляет собой тип заболевания, включающего

когнитивные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Крейтцфельда-Якоба и рассеянный склероз, и это только некоторые из них. Эти когнитивные расстройства вызваны увеличением процессов некроза клеток, которые приводят к значительному сокращению числа нейронов,

5 поведенческим изменениям и общей постепенной дегенерации, которая приводит к смерти пациента. Кроме того, во многих из этих заболеваний имеют место изменения кровотока в головном мозге, которые вызывают поражения различной степени тяжести в зависимости от места и размера пораженного участка и периода времени, в течение которого пациент не подвергался правильному лечению.

10 В данный момент времени перспективное лечение некоторых из этих заболеваний понимается как введение трофических агентов (веществ, которые воздействуют на рост аксонов и на формирование синапсов, и которые увеличивают выживаемость клеток центральной нервной системы), антиапоптических агентов (веществ, которые уменьшают некроз клеток) и/или неоваскуляризация индукторов (веществ, которые способствуют 15 формированию кровеносных сосудов). Данные вещества не могут излечить эти заболевания, но они действительно служат терапевтическими инструментами, которые задерживают развитие заболеваний и, таким образом, многих когнитивных изменений, которые они вызывают.

Однако введение веществ в центральную нервную систему несет вместе с этим 20 существенные галеновые и технологические проблемы из-за анатомических особенностей этой области и трудности в доставке веществ к этой области. Следует иметь в виду, что центральная нервная система, которая состоит из головного и спинного мозга, является чрезвычайно хорошо защищенной от остальной части тела и внешней среды тремя мембранами: твердой мозговой оболочкой (внешняя мембрана), паутинной оболочкой 25 (промежуточная мембрана) и мягкой мозговой оболочкой (внутренняя мембрана), известных под общим названием мягкие мозговые оболочки. Головной мозг и спинной мозг также заключены в кости, а именно, череп и позвоночник, соответственно. Полости этих органов (желудочки в случае мозга и тонкая эпителиальная мембрана, 30 выстилающая центральный канал в случае спинного мозга) заполнены бесцветной и прозрачной жидкостью, называемой спинномозговой жидкостью. Спинномозговая жидкость выполняет широкий спектр функций: она действует в качестве средства для обмена определенных веществ, как система для выведения остаточных продуктов и для поддержания правильного ионного равновесия, и как система механического демпфирования.

Стремясь удовлетворить существующую потребность в практически осуществимом 35 лечении заболеваний центральной нервной системы, изобретение предлагает лечение указанных заболеваний (или даже других соответствующих заболеваний) с помощью композиции, полученной по меньшей мере из одного компонента крови, содержащего фактор роста (который содержит описанные ниже терапевтические агенты), или 40 посредством терапевтического средства, полученного из композиции, полученной, в свою очередь, по меньшей мере из одного содержащего фактор роста компонента крови. Согласно изобретению, средством введения композиции или терапевтического средства, для того, чтобы эффективным образом с точки зрения лечения достигнуть центральной нервной системы и также безопасным для пациента образом, является 45 введение интраназальным путем. Интраназальный путь является неинвазивным путем, предоставляющим доступ к центральной нервной системе, и позволяет без труда применять композицию или терапевтическое средство и проводить лечение, которое не вызывает трудностей, потому что, в отличие от инвазивных путей, он не требует

постоянных инъекций или других способов введения, которые вызывают травмы пациента, и интраназальный способ не вызывает побочных эффектов у пациента. Нужно также отметить, что интраназальный путь является очень важным неинвазивным способом с точки зрения доступа к центральной нервной системе, и указанный доступ

невозможен посредством других неинвазивных способов из-за существования целого ряда физиологических барьеров. Интраназальное введение также является простым, безопасным и удобным, и позволяет пациенту самостоятельно вводить лекарство без необходимости в помощи других людей.

Введение композиции крови, содержащей фактор роста, интраназальным путем

позволяет компоненту крови и его терапевтическим агентам достигнуть центральной нервной системы и оказать свое биологическое воздействие способом, объясненным далее. Обонятельный и тройничный нервы, которые иннервируют носовую полость, обеспечивают прямую связь носовой полости с центральной нервной системой.

Тройничный нерв не дает ответвления к обонятельной области, а скорее иннервирует дыхательный эпителий и преддверие носовой полости. Это также устанавливает связь с центральной нервной системой, в особенности с хвостовым отделом головного мозга, стволом мозга и спинным мозгом, и передает сенсорную информацию от носовой полости до этих областей. Таким образом, эти обуславливающие факторы придают назальной слизи исключительные уникальные анатомические и физиологические

признаки, которые облегчают введение в организм терапевтических средств, способных к достижению центральной нервной системы последующим носовым закапыванием, избегая, таким образом, гематоэнцефалический барьер.

Внутриклеточный, внеклеточный и периваскулярный транспортные механизмы могут осуществляться в обонятельной области. Внутриклеточный путь вещества к центральной нервной системе является результатом накапливания упомянутых веществ дендритами обонятельных нейронов, пиноцитоза или простой диффузии, и последующей их передачи обонятельным нервом. Внеклеточный или параклеточный транспортный механизм позволяет веществу проходить между клетками в носовом эпителии и быстро проникать в периневральные каналы (образованные окружением обонятельных клеток, которые окутывают отделения обонятельного нерва), позволяя веществу достигать спинномозговой жидкости и обонятельной луковицы. Из спинномозговой жидкости вещество может смешаться с межклеточной жидкостью в мозге, позволяя этому веществу распределяться по всему органу; кроме того, вещество может проникать в периваскулярные пространства в назальной слизи и мозговой ткани для его быстрого распределения по всей центральной нервной системе.

Компонент крови, содержащий фактор роста, понимается как гель содержащей фактор роста плазмы, надосадочная жидкость из содержащей фактор роста плазмы или, как правило, любой аутологический компонент крови (донор и реципиент - тот же самый человек) или гетерологический компонент крови (донор и реципиент - различные люди), полученный согласно любому применимому способу получения.

Факторы роста могут быть в свободном состоянии или нет. Надосадочная жидкость, гель или другой компонент крови могут быть свежеприготовленными или могут быть приготовлены заранее и сохранены (например, посредством технологий, включающих термообработку, лиофилизацию и последующее ресуспендиование, предлагаемые заявкой на патент номер ES2369945A1, также принадлежащий заявителю).

За прошедшие 20 лет было проведено всестороннее исследование с целью определения веществ (белки, пептиды, факторы роста, и т.д.), найденных в композициях крови. Теперь известно, что плазма, и в частности, тромбоциты, содержит значительное

количество веществ, включая нейротрофные агенты, такие как фактор роста нерва (NGF), ангиогенные вещества, или вещества, способствующие формированию кровеносных сосудов, такие как фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), ангиопротеины, фактор роста тромбоцитов (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-I), и т.д., и антиапоптические агенты, такие как VEGF.

Под термином «композиция» понимается любая композиция, полученная из по меньшей мере одного компонента крови, такого, как описано выше, причем композиция может содержать или не содержать компоненты клеток крови (тромбоциты, эритроциты и лейкоциты).

Под термином «терапевтическое средство» следует понимать композицию как таковую или вещество, полученное из указанной выше композиции в терапевтических целях.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение композиции, полученной из по меньшей мере одного компонента крови, содержащего фактор роста, для ее применения в качестве лекарственного средства для интраназального введения при лечении нейродегенеративных заболеваний.

Например, предпочтительно предложено, что композиция является надосадочной жидкостью и что содержащий фактор роста компонент крови является плазмой крови.

В этом случае целью данного изобретения является указанная надосадочная жидкость для ее применения в качестве терапевтического средства, которое будет вводиться интраназально в лечении нейродегенеративного заболевания. Жидкая природа надосадочной жидкости, ее текучесть и осмотические свойства делают ее идеальным препаратом для введения интраназальным путем.

В другом воплощении композиция является гелем, и содержащий фактор роста компонент крови является плазмой крови. В этом случае целью данного изобретения является указанный гель для его применения в качестве терапевтического средства, которое будет вводиться интраназально в лечении нейродегенеративного заболевания. Применение композиции типа геля обеспечивает передачу фактора роста, которая

длится несколько недель, что уменьшает количество введений композиции, которые пациент должен осуществлять самостоятельно.

Также задачей данного изобретения является обеспечение способа получения терапевтического средства, которое будет использоваться в лечении нейродегенеративного заболевания интраназальным путем, где указанный способ включает применение по меньшей мере одной композиции, полученной, в свою очередь, по меньшей мере из одного содержащего фактор роста компонента крови.

Предпочтительно, предложено, что композиция является надосадочной жидкостью и что содержащий фактор роста компонент крови является плазмой крови. В этом случае целью изобретения является способ получения терапевтического средства, которое будет использоваться в лечении нейродегенеративного заболевания интраназальным путем, на основе терапевтического средства, являющегося непосредственно указанной надосадочной жидкостью, или лечение осуществляется на основе указанной надосадочной жидкости, обеспечивая ее соответствующую консистенцию или состояние, особенно подходящее для интраназального введения.

В другом воплощении композиция является гелем, и содержащий фактор роста компонент крови является плазмой крови. В этом случае целью данного изобретения является способ получения терапевтического средства, которое будет использоваться в лечении нейродегенеративного заболевания интраназальным путем, на основе

терапевтического средства, непосредственно являющегося гелем, или в лечении на основе указанного геля, обеспечивая его соответствующую консистенцию или состояние, особенно подходящее для интраназального введения.

Другой целью данного изобретения является обеспечение способа лечения

- 5 нейродегенеративного заболевания, где указанный способ лечения включает интраназальное введение терапевтического средства, полученного из композиции, полученной, в свою очередь, из по меньшей мере одного содержащего фактор роста компонента крови.

Опять же, предпочтительно предлагается, чтобы композиция была надосадочной

- 10 жидкостью и чтобы содержащий фактор роста компонент крови являлся плазмой крови. В этом случае целью данного изобретения является способ лечения нейродегенеративного заболевания, основанный на применении интраназальным путем терапевтического средства, которое может быть надосадочной жидкостью как таковой или продуктом, полученным из надосадочной жидкости.

- 15 Кроме того, в другом воплощении композиция является гелем, и содержащий фактор роста компонент крови является плазмой крови. В этом случае целью данного изобретения является обеспечение способа лечения нейродегенеративных заболеваний, основанного на применении интраназальным путем терапевтического средства, которое может быть гелем как таковым или продуктом, полученным из геля.

- 20 Ниже описаны результаты эксперимента, которые показывают эффективность лечения нейродегенеративного заболевания введением интраназальный путем терапевтического средства, полученного из композиции, полученной, в свою очередь, по меньшей мере из одного содержащего фактор роста компонента крови.

Фигура 1 показывает результаты исследований, в которых было измерено

- 25 формирование бета-амилоидных бляшек в APP/PS1 трансгенных мышей через три и шесть месяцев; в частности, были измерены плотность бляшек как у животных, леченных плазмой, обогащенной факторами роста (PRGF) так и у контрольной группы, состоявшей из больных, нелеченых животных. PRGF, используемые в этих экспериментах, были получены способом получения, описанным в US6569204. Бета-амилоид ($A\beta$) является пептидом, содержащим от 36 до 43 аминокислот, который был синтезирован из белка-предшественника амилоида. Хотя общизвестна взаимосвязь этого пептида с болезнью Альцгеймера, все еще неизвестно, является ли он причиной или следствием этой болезни. Бета-амилоид является главным компонентом сенильных бляшек (отложения, найденные в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера). Увеличение 30 общих уровней $A\beta$ или повышение концентрации как $A\beta40$ так и $A\beta42$ связано исключительно с патогеном болезни Альцгеймера. Данные на Фигуре 1 соответствуют как области коры головного мозга (Cx), так и гиппокампа (Hip), и также показаны область CA1 гиппокампа и зубчатой извилины медиальной и нижней поверхности полушария большого мозга (GD). Результаты ясно показывают, что животные, 35 получающие PRGF интраназальным путем, демонстрируют значительно более низкие уровни бляшек, независимо от их местоположения и времени мониторинга.

- 40 Фигура 2 показывает результаты исследований, в которых было измерено количество бета-амилоида в форме $A\beta40$ и $A\beta42$ через три и шесть месяцев в APP/PS1 трансгенных мышей, леченных PRGF, по сравнению с контрольной группой, состоявшей из больных, нелеченых животных. Данные соответствуют как области коры (Cx), так и гиппокампа (Hip). Результаты ясно показывают, что животные, получавшие PRGF интраназальным путем, демонстрируют значительно более низкие уровни обоих типов бета-амилоида, частично ответственных за нейрональное повреждение, независимо от местоположения

и времени мониторинга.

Фигура 3 показывает результаты исследований, в которых была измерена степень астроглиоза или аномального роста астроцитов из-за разрушения соседних нейронов в APP/PS1 трансгенных мышей, получавших PRGF, по сравнению с контрольной группой, состоящей из больных, нелеченых животных. Астроциты представляют собой основные и наиболее многочисленные глиальные клетки (клетки в нервной системе, которые действуют как поддержка нейронов и играют важную роль в мозговой обработке информации в организме). Наличие астроглиоза является показателем токсичности в головном мозге. В общих чертах, наличие бета-амилоидных бляшек увеличивает относительный уровень астроцитов или астроглиоза. Данные соответствуют области коры (Cx), гиппокампа (Hip) и зубчатой извилины медиальной и нижней поверхности полушария большого мозга (DG). Результаты четко показывают, что животные, получавшие PRGF интраназальным путем, демонстрируют значительно более низкие уровни активных астроцитов независимо от местоположения и времени мониторинга.

Фигура 4 показывает результаты исследований, в которых был измерен нейрогенез (дифференцирование новых нейронов от клеток-предшественников) через три и шесть месяцев в APP/PS1 трансгенных мышей, леченных PRGF, по сравнению с контрольной группой, состоявшей из больных, нелеченых животных. Данные соответствуют области гиппокампа (Hip). Результаты четко показывают, что животные, получавшие PRGF интраназальным путем, демонстрируют значительно больший нейрогенез. При использовании различных типов окрашивания (соответствующих первой, второй и третьей паре сравнительных фотографий) можно наблюдать присутствие большего числа новых клеток в результатах гистологических исследований, проведенных в отношении группы, леченной PRGF. В частности, с целью точного определения клеточного фенотипа этих новых клеток было выполнено двойное имmunогистохимическое окрашивание (BrdU/NeuN), которое позволило не только окрасить разделенные клетки (то есть недавно образованные клетки), но также, благодаря окрашиванию NeuN, окрасить эти клетки, независимо от того, являются они определенно нейронами или нет.

Фигура 5 показывает результаты двух поведенческих тестов, оценивающих коротко- и среднесрочную память и другие симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера, такие как апатия. Тесты проводили в трех группах APP/PS1 трансгенных мышей: одна группа здоровых животных, контрольная группа включала больных, нелеченых животных (с болезнью Альцгеймера), и группа животных с той же самой болезнью, но леченных интраназальным путем PRGF. Данные показывают, что в APP/PS1 трансгенных мышах, получавших PRGF интраназальным путем, проявляется восстановление значений в поведенческих тестах, отражая существенное улучшение по сравнению с больными, нелечеными мышами.

В частности, в первом тесте животных помещали в Т-образном лабиринте, в котором одно из боковых плеч лабиринта было первоначально закрыто, и животные были оставлены в лабиринте, чтобы завершить прохождение другого плеча. Затем животные были помещены в лабиринт снова, и было проанализировано время, которое им потребовалось для прохождения плеча, которое им было знакомо из предыдущего эксперимента. Животные в контрольной группе не очень хорошо помнили, что они делали до этого, и продемонстрировали как апатию, так и страх, которые означали, что им требуется больше времени для завершения эксперимента. Напротив, больные животные, получавшие интраназальное лечение, завершили эксперимент в значительно более короткое время, чем животные контрольной группы (больные, нелеченные

животные).

Кроме того, второй тест, или Тест распознавания объекта (ORT), был основан на исследовании животным явно идентифицированной центральной области внутри пространства квадратной формы. Как правило, больное животное испытывает

- 5 трудности в исследовании новых областей, особенно если указанные участки удалены от стен, из-за того, что животное боится неизвестного. Во время испытания регистрировалось время, затраченное животными в ограниченной центральной области, и это время сравнивалось с общим временем распознавания (с графиком, показывающим соотношение времени, затраченного впервые и во второй раз, более высокое отношение
- 10 указывает на более высокую когнитивную функцию). Оценивалось поведение тех же самых трех групп животных, как и в предыдущем тесте. Как можно видеть, животные, леченные PRGF, претерпевают существенное улучшение в поведении как после трех, так и шести месяцев, относительно больных, нелеченых животных (контрольная группа).

15 (57) Формула изобретения

1. Композиция для интраназального введения в форме надосадочной жидкости или геля, полученная по меньшей мере из одного содержащего фактор роста компонента крови, для лечения нейродегенеративного заболевания, где содержащий фактор роста компонент крови является обогащенной факторами роста плазмой.

- 20 2. Композиция для интраназального введения по п.1, где композиция является аутогенной по отношению к пациенту, которому композиция вводится интраназально.

25

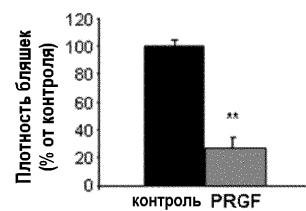
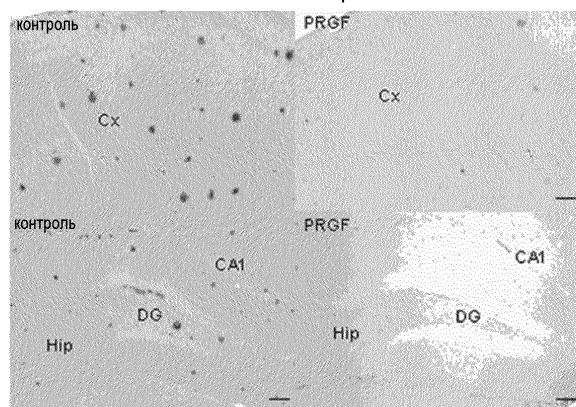
30

35

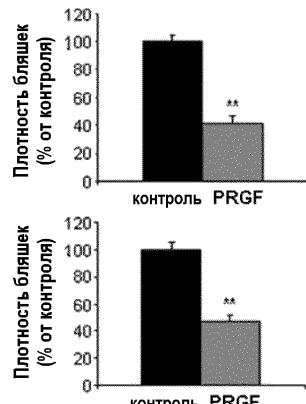
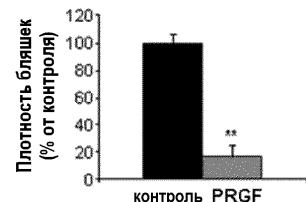
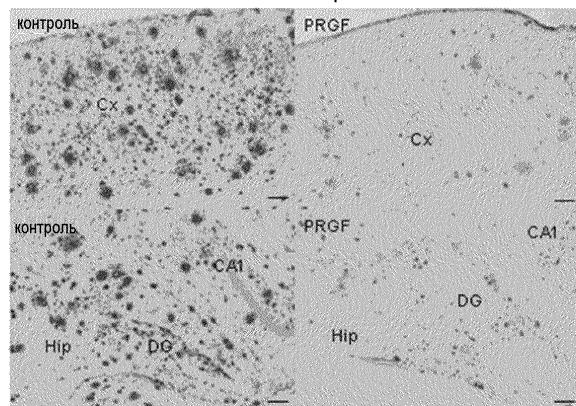
40

45

3 месяца

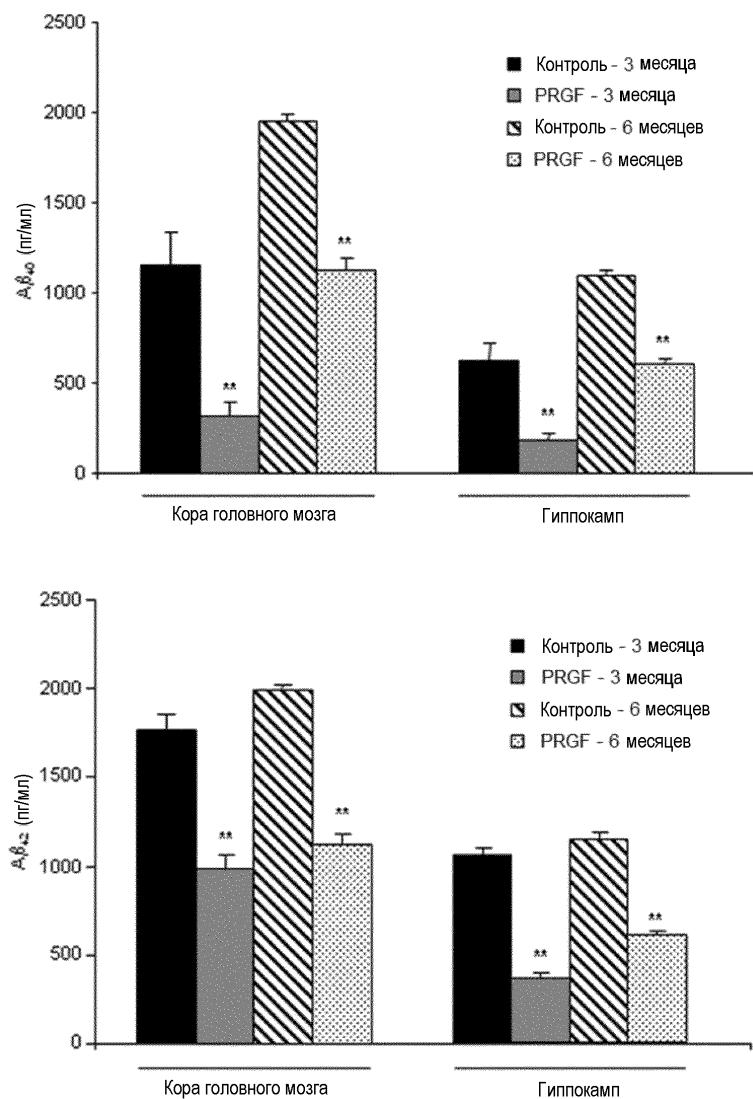


6 месяцев



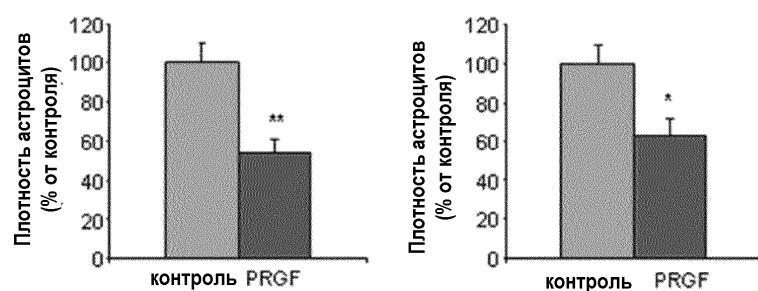
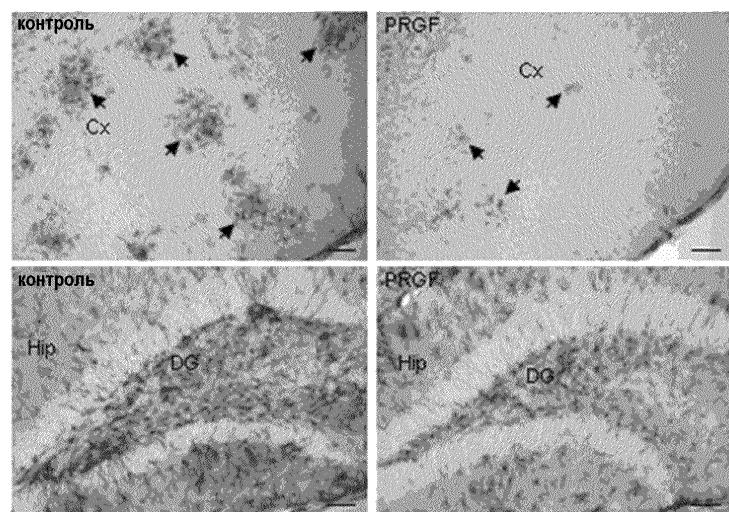
ФИГ.1

2/5



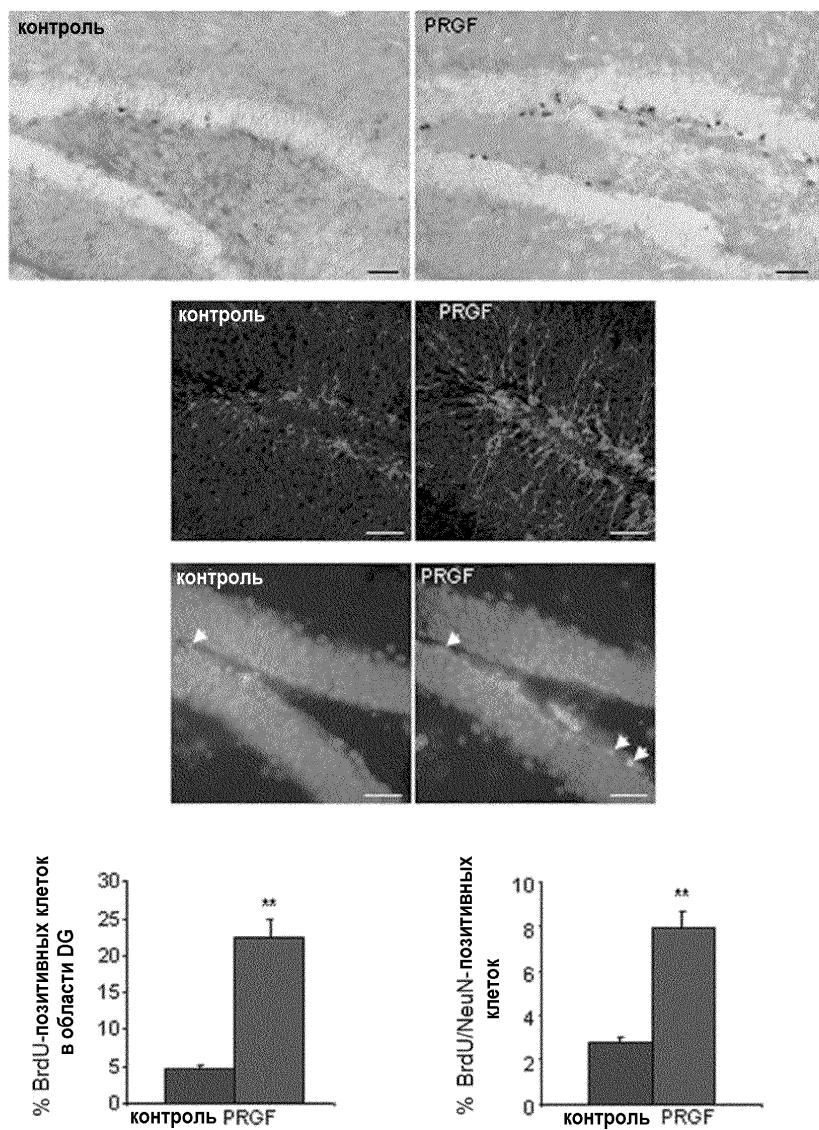
ФИГ.2

3/5



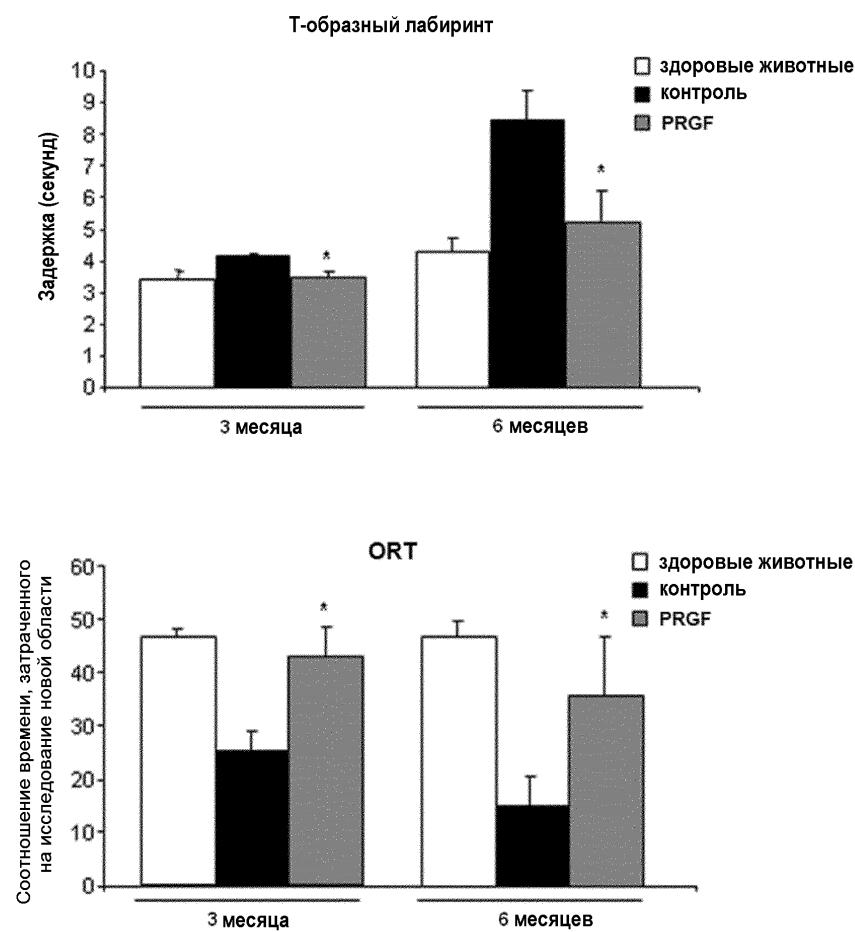
ФИГ.3

4/5



ФИГ.4

5/5

**ФИГ.5**