

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2012/141615 A2

(43) Дата международной публикации
18 октября 2012 (18.10.2012)

WIPO | РСТ

- (51) Международная патентная классификация:
A61K 31/35 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: PCT/RU2012/000270
- (22) Дата международной подачи:
10 апреля 2012 (10.04.2012)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (30) Данные о приоритете:
2011110121 17 марта 2011 (17.03.2011) RU
- (71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме US):
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ПАРАФАРМ" (OB-
SHESTVO S OGRANICHENNOJ OTVETSTVEN-
NOSTJU "PARAFARM")** [RU/RU]; ул. Свердлова, 4,
Пенза, 440026, Пенза (RU).
- (72) Изобретатели; и
- (75) Изобретатели/Заявители (только для US):
**ТРИФОНОВ, Вячеслав Николаевич (TRIFONOV,
Vyacheslav Nikolaevich)** [RU/RU]; ул. 30-летия
Победы, 45-89, Заречный, Пензенская обл., 442960, Za-
rechnij (RU). **ЕЛИСТРАТОВА, Юлия Анатольевна
(ELISTRATOVA, Julia Anatoljevna)** [RU/RU]; ул.
Володарского, 9-68, Пенза, 440026, Пенза (RU).
**ЕЛИСТРАТОВ, Константин Геннадьевич (ELIS-
TRATOV, Konstantin Gennadievich)** [RU/RU]; ул.
Толстого, 5-45, Пенза, 440061, Пенза (RU). **КУРУСЬ,
Наталья Вячеславовна (KURUS, Natalia Vyachesla-
vovna)** [RU/RU]; ул. Володарского, 9-66, Пенза, 44061,
Пенза (RU).

(74) Агент: **АНДРУЩАК, Галина Николаевна (AN-
DRUSHAK, Galina Nikolaevna)**; ЗАО "ПАТЕНТНЫЙ
ПОВЕРЕННЫЙ", ул. Авиамоторная, 53, Москва,
111250, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— без отчёта о международном поиске и с повторной
публикацией по получении отчёта (правило 48.2(g))

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: MEDICAMENT

(54) Название изобретения : ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(57) Abstract: The invention relates to medicine, more particularly to the pharmaceutical industry for the production of medicaments, and can be used to restore cerebral functions after a transient ischemic stroke, and also to prevent strokes, and for a curative-preventive action on the cerebral vessels, to improve the quality of thought, memory, resistance of the body to physical and mental stresses, and to improve the cerebral metabolism. The essence of the invention consists in broadening the range and improving the pharmacological activity of post-stroke medicaments. This object is achieved by using as agent a mixture of dihydroquercetin and drone bee extract in the following ratio of the components. Dihydroquercetin from 10 mg to 400 mg, and drone bee extract from 40 mg to 1000 mg. The claimed agent is produced in powder, tablet or capsule form, and can also be produced in the form of an aqueous-alcoholic extract, and forms based on this extract, specifically: a powder, tablets and capsules.

(57) Реферат: Изобретение относится к медицине, а конкретнее, к фармацевтической промышленности, производящей лекарственные средства, и может быть использовано для восстановления функций головного мозга после перенесенного ишемического инсульта, а также для профилактики инсультов, лечебно-профилактического воздействия на сосуды головного мозга, повышению качества мышления, памяти, устойчивости организма к физическим и умственным нагрузкам, улучшению метаболизма головного мозга. Сущность изобретения заключается в расширении арсенала и повышении фармакологической активности постинсультных средств. Поставленная задача достигается использованием в качестве средства смеси дигидрокверцетина и трутневого расплода при следующем соотношении компонентов: Дигидрокверцетин - от 10 мг до 400 мг, Трутневый расплод от - 40 мг до 1000 мг. Заявленное средство выполнено в порошкообразном, таблетированном или капсулированном виде, а также может быть выполнено в виде водно- спиртового экстракта и форм, созданных на основе этого экстракта, а именно: порошок, таблетки и капсулы.

WO 2012/141615 A2



— с информацией о просьбе восстановления прав на
приоритет в отношении одного или более чем одного

притязания на приоритет (правила 26bis.3 и 48.2(b)
(vii))

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

ОПИСАНИЕ

Изобретение относится к медицине, а конкретнее, к фармацевтической промышленности, производящей лекарственные средства, и может быть использовано для восстановления функций головного мозга после перенесенного **ишемического** инсульта, а также для профилактики инсультов, лечебно-профилактического воздействия на сосуды головного мозга, повышению качества мышления, памяти, устойчивости организма к физическим и умственным нагрузкам, улучшению метаболизма головного мозга.

Известны лекарственные терапевтические препараты для восстановления после ишемического инсульта и профилактики повторных инсультов: актовегин или мексидол – улучшающие микроциркуляцию крови в головном мозге. **Недостатком** известных средств является узконаправленность только на улучшение микроциркуляции крови в головном мозге. Также важно укрепить стенки сосудов, капилляров, чтобы не было повторных инсультов, и обеспечить восстановление клеток головного мозга за счет полноценного снабжения питанием и вывести токсины и отходы жизнедеятельности клеток из межклеточного вещества (Алексеев А.А. «Интегративная (системная, семейная) соединительнотканная медицина». Т1-4, М. УРСС, 2005).

Задачей изобретения является расширение арсенала и повышение фармакологической активности постинсультных средств.

Поставленная задача достигается использованием в качестве средства смеси дигидрокверцетина и трутневого расплода при следующем соотношении компонентов:

Дигидрокверцетин – от 10 мг до 400 мг,
Трутневый расплод от – 40 мг до 1000 мг.

Границы диапазонов объясняются следующим:

По трутневому расплоду:

Максимальное потребление трутневого расплода определяется целесообразностью применения и составляет 1000 мг.

Минимальное потребление трутневого расплода – 40 мг (патент РФ 2233666) и определяется фармакологической активностью.

По дигидрокверцетину:

Максимальное потребление дигидрокверцетина определяется целесообразностью применения и составляет 400 мг.

Минимальное потребление дигидрокверцетина – 10 мг и определяется фармакологической активностью.

Использование вышеуказанной смеси дигидрокверцетина и трутневого расплода в литературе не описано. Новым в предлагаемом изобретении является то, что смесь данных веществ:

1) впервые предложена к применению в качестве средства для восстановления функций головного мозга после перенесенного **ишемического** инсульта, а также для профилактики инсультов, лечебно-профилактического воздействия на сосуды головного мозга, повышению качества мышления, памяти, устойчивости организма к физическим и умственным нагрузкам, улучшению метаболизма головного мозга.

2) Проявляет большую фармакологическую активность, чем отдельные компоненты смеси.

Данные свойства явным образом не вытекают для специалиста из уровня техники.

Дигидрокверцетин – является эталонным антиоксидантом. Он обладает мощным противовоспалительным и противоаллергенным свойствами, укрепляет и **восстанавливает соединительную ткань**, способствует снижению уровня холестерина, усиливает действие многих полезных веществ (витамина С и витамина Е); укрепляет сосуды и капилляры, улучшает микроциркуляцию крови, препятствует образованию тромбов, снижает воспалительные явления в клетках, укрепляет иммунитет, активизирует процессы регенерации клеток. Повышает устойчивость тканей организма к повреждающему воздействию избыточного содержания сахара в крови, снижает вероятность заболевания диабетом, и облегчает течение уже развившихся форм. Оказывает положительное воздействие на нервную систему, активизирует нервные процессы.

Трутневый расплод отличается большим количеством функциональных групп ферментов сульфидных групп, а также гормонов-тестостероидов, прогестерона и эстрадиола. Благодаря такому набору веществ трутневый расплод способствует ускоренному восстановлению клеток головного мозга, повышает уровень метаболизма. Химический состав трутневого расплода: белки 10-20%; углеводы 1-5,5%; жиры 5-6,3%; аминокислоты 11,4%; глюкоза 3,18-5%; фруктоза, сахароза до 0,5%. Микроэлементы (мг%): К 0,50, Na 38, Ca 14, P 189, Mg 2, Fe 3,23, Mn 4,40, Zn 5,54, Си 2, Cr, Co, Ni, Ад, Аи и др. Витамины (водо- и жирорастворимые): А 0,54 МЕ/г; ксантофил 0,297 мг%; В-каротин 0,426 МЕ/г; В2 0,739 мг%; D 950 МЕ/г; холин 442,8 мг%; никотиновая кислота 15,8 мг%, аскорбиновая кислота, витамин Е.

Объяснение синергизма действия следующее: витамин Е и А содержащиеся в трутневом расплоде потенцируют действие дигидрокверцетина, применение дигидрокверцетина без них бессмысленно, т.к. проницаемость капилляров значительно ухудшается. Улучшение проницаемости капилляров позволяет донести до клеток необходимое

питание, которое содержится в трутневом расплоде повысить межклеточный метаболизм. Ни один капилляр не снабжает непосредственно клетку головного мозга необходимыми веществами. Питательные вещества поступают из крови, текущей по капиллярам в рыхлую соединительную ткань – межклеточное вещество. В это открытое околокапиллярное пространство выходят и нервные окончания, и лимфатические капилляры, и из этого пространства через вены выводятся продукты жизнедеятельности клеток. Погибшие клетки головного мозга в результате ишемического инсульта отравляют межклеточное пространство, образующиеся яды и токсины отравляют ослабленные клетки и способствуют их гибели. Поэтому важную роль в восстановлении клеток головного мозга играет восстановление межклеточного пространства. Данному восстановлению способствует большое содержание в трутневом расплоде никотиновой кислоты и 15 жирных кислот (миристиновая, пентадекановая, пальмитиновая, пальмитолеиновая, маргаринаовая, стеариновая, олеиновая, линолевая, гамма-линоленовая, арахидовая, эйкозеновые, докозановая, докозеновые, тетракозановая, нервоновая). Данные кислоты способствуют осуществлению метаболических процессов, ускоряют распад и выведение липидов из организма. Данные кислоты являются исходными веществами для биосинтеза простагландинов, оказывающих регуляторные функции в межклеточном метаболизме.

Т.е эффект синергизма заключается:

1) в усилении действия дигидрокверцетина, а именно свойства повышения проницаемости капилляров и укрепления стенки сосудов за счет компонентов трутневого расплода, без которого действие дигидрокверцетина значительно слабее. Следует отметить, что сами капилляры также получают питание из межклеточного пространства и поэтому **применение трутневого расплода способствует жизнедеятельности самих капилляров, что не может обеспечить применение одного дигидрокверцетина.**

2) в повышении процессов метаболизма в межклеточном пространстве головного мозга, осуществляемом за счет компонентов трутневого расплода. Без применения дигидрокверцетина межклеточный метаболизм значительно ухудшается, т.к ухудшается микроциркуляция сосудов (подача, отток).

Примеры получения продукта.

Пример 1

Берут порошок дигидрокверцетина в количестве 10 кг и смешивают с 80 кг лиофилизатом трутневого расплода. Смесь перемешивают до однородности, затем готовый продукт капсулируют.

Пример 2

Берут порошок дигидрокверцетина в 100 кг и смешивают с лиофилизатом трутневого расплода в количестве 400 кг. Смесь перемешивают до однородности, после чего таблетуют.

Для проведения экспериментов был выбран состав: дигидрокверцетин – 100 мг, лиофилизат трутневого расплода – 100 мг.

Эксперименты выполнены на белых беспородных самцах крыс весом 350-450 г. Животные обучались в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), вырабатываемого в аппарате, состоящем из ярко освещенной висячей платформы, присоединенной к темной камере с электрифицированным полом. В силу врожденного норкового рефлекса крыса при обучении заходила в темную камеру, где получала электроболевое раздражение. Оценку памяти проводили через 24 часа после обучения, регистрируя число животных, не зашедших в темную камеру в течение 180 с, а для зашедших – латентное время захода. В ходе исследования установлено, что крысы обычно не заходят в опасную камеру или заходят в самом конце тестирования (средний латентный период 158 ± 12.1 с).

Далее животным осуществили ишемизацию мозга. Наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг, в/б) крысам проводили перевязку левой сонной артерии, а затем под микроскопом производили окклюзию средней мозговой артерии (ОСМА) проксимальнее места ее бифуркации на фронтальную и париетальную ветви.

Далее животных случайным образом разделили на 4 группы:

- 1) Контрольная,
- 2) Животным второй группы вводили Дигидрокверцетин. Препарат вводился внутрибрюшинно через 30 минут, затем через 2, 24 и 48 часов после операции.
- 3) Животным третьей группы вводили лиофилизированный порошок трутневого расплода. Препарат вводился внутрибрюшинно через 30 минут, затем через 2, 24 и 48 часов после операции.
- 4) Животным четвертой группы вводилась заявляемая смесь. Препарат вводился внутрибрюшинно через 30 минут, затем через 2, 24 и 48 часов после операции.

Животным контрольной группы в те же сроки вводили физиологический раствор (0.9% хлористый натрий).

Указанная операция создает обширное ишемическое поражение коры головного мозга, локализующееся в пределах фронто-париетальной и дорсолатеральной зон. У контрольных животных, леченых физиологическим раствором, общий объем поражения составляет $18.65 \pm 2.65\%$

У **контрольной группы** крыс, леченых физиологическим раствором, латентность захода составляет 20 ± 6.1 с (большинство животных не помнили о нанесенном накануне раздражении и быстро заходили в опасную камеру).

2 Группа ишемизированных крыс, леченых дигидрокверцетином, демонстрировала увеличение латентного периода до 25 ± 3.3 с, что свидетельствует об улучшении памяти.

3 Группа ишемизированных крыс, леченых лиофилизированным порошком трутневого расплода, демонстрировала увеличение латентного периода до 35 ± 6.3 с, что свидетельствует об улучшении памяти.

4 Группа ишемизированных крыс, леченых предложенной смесью, демонстрировала увеличение латентного периода до 62 ± 5.1 с, что свидетельствует об улучшении памяти.

Что доказывает, что при применении составных частей заявляемого средства по отдельности данная фармакодинамика не наблюдается, в отличие от заявляемого средства.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лекарственное средство для функций головного мозга после перенесенного **ишемического** инсульта и для профилактики инсультов, лечебно-профилактического воздействия на сосуды головного мозга, повышению качества мышления, памяти, устойчивости организма к физическим и умственным нагрузкам, улучшению метаболизма головного мозга характеризующаяся тем, что она содержит:

Дигидрокверцетин – от 10 мг до 400 мг,

Трутневый расплод от – 40 мг до 1000 мг.