РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 503 457** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 35/30 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2012110914/15, 22.03.2012**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.03.2012

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **22.03.2012**

(43) Дата публикации заявки: **27.09.2013** Бюл. № 27

(45) Опубликовано: **10.01.2014** Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2290936 C1, 10.01.2007. RU 2216346 C1, 20.11.2003. RU 2090194 C1, 20.09.1997.**

Адрес для переписки:
105062, Москва, Малый Казенный пер., 5, стр.1, ООО "ИНТ", В.П. Ткаченко

(72) Автор(ы):
Каркищенко Николай Николаевич (RU),
Каркищенко Владислав Николаевич (RU),
Люблинский Станислав Людвигович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр биомедицинских технологий" Российской академии медицинских наук (RU)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РАБОТЫ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к средству для стимуляции работы в экстремальных условиях. Средство представляет собой смесь пептидов с молекулярной массой 2000-5000 Да, полученных из головного мозга крупного рогатого скота и/или свиней возрастом до одного года, а именно из вентрального и дорзального гиппокампа (hippocampus) поясной борозды (sulcus cinguli) миндалевидного комплекса (nucleus amygdalae) лимбической системы мозга, а также из хвостатого ядра (nucleus caudatus) и гипоталамуса (hypothalamus) с концентрацией смеси пептидов в средстве 5,0-10,0 мг/мл водного раствора или 5,0-10,0 мг/г в суппозитории на основе витепсола. Средство повышает работоспособность и выносливость у тренированных людей по меньшей мере на 10-12% по сравнению с исходными. 9 табл., 2 ил.

RU 2503457 C2

RU 2503457 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 503 457** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 35/30 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012110914/15, 22.03.2012**

(24) Effective date for property rights:
22.03.2012

Priority:
(22) Date of filing: **22.03.2012**

(43) Application published: **27.09.2013** Bull. 27

(45) Date of publication: **10.01.2014 Bull. 1**

Mail address:
105062, Moskva, Malyj Kazennyj per., 5, str.1, OOO "INT", V.P. Tkachenko

(72) Inventor(s):
Karkishchenko Nikolaj Nikolaevich (RU),
Karkishchenko Vladislav Nikolaevich (RU),
Ljublinskij Stanislav Ljudvigovich (RU)

(73) Proprietor(s):
Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe uchrezhdenie "Nauchnyj tsentr biomeditsinskikh tekhnologij" Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk (RU)

(54) AGENT FOR EXTREME PERFORMANCE STIMULATION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to an agent for extreme performance stimulation. The agent represents a mixture of peptides of molecular weight 2000-5000 Da prepared of the infant cattle and/or swine brain, namely of the ventral and dorsal hippocampus of cingulate sulcus (sulcus cinguli) of amygdaloid body (nucleus amygdalae) of the limbic system, as well as of caudate nucleus (nucleus caudatus) and hypothalamus in the concentration of the mixture of peptides in the agent of 5.0-10.0 mg/ml of the aqueous solution or 5.0-10.0 mg/g in the witepsol suppository.

EFFECT: group of inventions provides higher performance efficiency and tolerance in trained individuals at least by 10-12% as compared with the reference group.

1 cl, 9 tbl, 2 dwg

RU 2503457 C2

RU 2503457 C2

Изобретение относится к области медицины и касается медицинских средств для специфического воздействия на функции организма.

Известны технические решения, выполненные на уровне изобретений, которые повышают работоспособность и выносливость лиц, подверженных интенсивным физическим нагрузкам. [1-3]

Указанные технические решения представляют собой обогащенный фосфолипидами продукт питания [1] или белково-аминокислотные продукты питания [2] или белково-пептидные модули для производства продуктов питания [3] для питания спортсменов или других лиц, ведущих активный образ жизни.

Характерно, что вышеуказанные продукты питания или добавки к продуктам питания, во-первых, несущественно повышают работоспособность и выносливость и только после продолжительного (2-3 месяца и более) употребления указанных продуктов, и, во-вторых, повышение работоспособности и выносливости происходит в основном за счет увеличения мышечной массы и, в-третьих, указанные продукты питания не являются стимуляторами работоспособности и выносливости как таковыми, т.е. не отвечают необходимым требованиям для работы в экстремальных условиях.

В доступной научно-технической и патентной литературе не обнаружено аналогов и прототипа, отвечающих предложенному стимулятору для работы в экстремальных условиях.

Техническим результатом, на достижение которого направлено создание данного изобретения, является повышение работоспособности и выносливости при работе в экстремальных условиях (предельные и запредельные и продолжительные физические нагрузки, стрессовые ситуации, и т.п.), например, при проведении спецопераций и тому подобных ответственных мероприятий, требующих сохранения высокой работоспособности в условиях экстремальных психо-эмоциональных нагрузок.

Поставленный технический результат достигается тем, что заявляемое средство для стимуляции работы в экстремальных условиях представляет собой фракцию пептидов с молекулярной массой 2000 - 5000 Да, полученных из вентрального и дорзального гиппокампа (hippocampus) поясной борозды (sulcus cinguli) миндалевидного комплекса (nucleus amygdalae) лимбической системы, хвостатого ядра (nucleus caudatus) и гипоталамуса (hypothalamus) головного мозга крупного рогатого скота или свиней возрастом до одного года, при концентрации смеси пептидов в средстве 5,0-10,0 мг/мл в водном растворе или 5,0-10,0 мг/г в суппозитории на основе витепсола.

В качестве сырья для получения пептидов используют части отделов головного мозга забитого крупного рогатого скота и/или свиней (КРС) не старше 1 года: вентральный и дорзальный гиппокамп (hippocampus) поясной борозды (sulcus cinguli) миндалевидного комплекса (nucleus amygdalae) лимбической системы мозга, хвостатое ядро (nucleus caudatus) и гипоталамус (hypothalamus).

Гидролиз измельченных частей отделов головного мозга осуществляют в кислой среде (уксусная кислота+хлористый цинк).

Отделение активных компонентов средства в процессе гидролиза и разделения гидролизата осуществляют методами ультрафильтрации и препаративной хроматографии.

Предлагаемое средство для стимулирования работы в экстремальных условиях представляет собой водный раствор фракции пептидов с молекулярной массой 2000-5000 Да, полученных методом препаративной хроматографии очищенного и отфильтрованного

гидролизата частей отделов головного мозга забитого крупного рогатого скота и/или свиней (КРС) не старше 1 года, а именно: вентрального и дорзального гиппокампа (hippocampus) поясной борозды (sulcus cinguli) миндалевидного комплекса (nucleus amygdalae) лимбической системы мозга, хвостатого ядра (nucleus caudatus) и гипоталамуса (hypothalamus) и концентрация пептидов в водном растворе составляет 5,0-10,0 мг/мл или 5,0-10,0 мг/г в суппозитории на основе витепсола.

Следует отметить, что заявляемое средство не вызывает ни зависимости ни пристрастия (привыкания).

Еще одной существенной особенностью заявляемого средства является то, что аналитическими средствами оно может быть обнаружено в крови реципиента только в течение первых 15-25 мин. после парентерального введения (а при ректальном введении оно вообще не может быть обнаружено современными аналитическими средствами). Указанное обстоятельство имеет решающее значение в практике стимулирования спортсменов.

Получают средство для стимулирования работы в экстремальных условиях следующим образом.

У забитых животных (например, 11-месячные телята и 8-месячные поросята) извлекают головной мозг, иссекают вентральный и дорзальный гиппокамп поясной борозды миндалевидного комплекса лимбической системы мозга, хвостатое ядро и гипоталамус Указанные части головного мозга замораживают по меньшей мере до и -40°С и затем измельчают и гомогенизируют в воде, гомогенат подвергают гидролизу при 20°С в присутствии уксусной кислоты и хлористого цинка, экстрагируют,

отделяют экстракт от балластных веществ сепарированием через материалы с задерживающей способностью свыше 10000 Да, осаждают гидролизат 30% раствором уксусной кислоты, промывают осадок ацетоном, растворяют осадок в воде и отделяют фракцию 2000-5000 Да препаративной хроматографией (хроматограф LC-30 Nexera, насос LC-8A, внутренний диаметр колонки 20 мм), выделенную фракцию 2000-5000 Да, растворяют в воде и сушат лиофилизацией, далее готовят средство путем растворения фракции 2000-5000 Да (А) до концентрации 5,0-10,0 мг/мл в воде или путем введения фракции в витепсол до содержания 5,0-10,0 мг/г с последующим формованием суппозиториев.

Исследование влияния заявляемого средства на повышение адаптогенной активности, работоспособности и выносливости человека (и животных), находящихся в состоянии высокой физической и психоэмоциональной нагрузки проводят в соответствии с ГОСТ Р 15.105-2001, по стандартным операционным процедурам лабораторий и согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава Российской Федерации №267 от 19.06.2003 г.), а также национальному стандарту Российской федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434 - 2009.

Пример 1

Определяют изменение физической работоспособности беспородных белых крыс при нагрузках аэробной мощности.

Влияние заявляемого средства на физическую работоспособность определяют измерением продолжительности бега на тредбане от начала бега до момента развития у животного состояния окончательного отказа от выполнения физической нагрузки. Продолжительность одного цикла испытаний - 27 дней.

Испытание проводят по следующей схеме. Предварительная тренировка животных

на стенде (тредбан, 1 день, 10 мин при угле наклона ленты беговой дорожки 20° и ее скорости 23 м/мин), введение средства животным (в течение 21 дня), наблюдение животных после прекращения введения средства (7 дней). Повторный цикл испытаний с введением средства проводят

Формируют 2 группы лабораторных крыс по 12 голов. Первая группа получает заявляемое средство, вторая (контроль) - физиологический раствор. Препараты вводят ректально. Доза введения: средства 0,5 мг/гол..

Через 40 минут после введения средства - бег 15 минут при скорости 27 м/мин и при наклоне ленты 20°. Напряжение - 40 В. Показатели снимают на 1, 8, 15, 21 и 27 день эксперимента. Основной показатель - суммарное время контакта крысы с электроплощадкой и время бега.

Выносливость крыс при беге на тредбане представлена в Таблице 1.

Таблица 1

	1-й день	8-й день	15-й день	21-й день	27-й день
Заявляемое средство					
бег (сек)	263±22	254±20	238±23	205±19	207±15
Контрольная группа					
бег (сек)	241±26	203±23	168±21	133±13	143±13

Как видно из Таблицы 1 выносливость крыс под действием заявляемого средства по сравнению с контрольной группой возрастает значительно.

На Фиг.1 (см. стр.8 описания) представлено влияние заявляемого средства на выносливость подопытных животных от исходной (100%). Области 20 дней и 30 дней на графике представляют применение заявляемого средства и перерыв в применении соответственно. На оси абсцисс отложено время испытаний (дни) и на оси ординат - изменение выносливости в процентах от исходного.значения.

На Фиг.2 (см. стр.8 описания) представлено влияние заявляемого средства на выносливость подопытных животных при контакте с электростимулирующей площадкой тредбана. На оси абсцисс отложено время испытаний (дни) и на оси ординат - продолжительность контакта. Линии 1, 2, 3 и 4 показывают действие заявляемого средства (А+Б), пептидов А и пептидов Б по отдельности и данные по контрольной группе соответственно.

Пример 2

Для выявления фармакологической активности заявляемого средства проводят тест «отчаяния» или вынужденного плавания, который отражает состояние депрессии животных. Тест принудительного плавания представляет собой комбинированный жесткий вид стресса, сочетающий физический и эмоциональный компоненты.

В эксперименте животных обеих групп подвергают стрессу - плаванию в бассейне с грузом. Температура воды -24°С.

Результаты испытаний представлены в Таблице 2

Таблица 2

Заявляемое средство	1-й день	8-й день	15-й день	22-й день	27-й день
Первый заплыв	84,3±3,9	193,4±4,8	214,3±4,4	227,25±4,5	209,7±6,7
Повторный	64,9±3,9	143,3±3,5	145,2±3,4	159,0±4,28	146,5±4,42
Третий	72,7±3,4	160,4±3,0	165,0±3,3	204,6±10,9	175,3±3,0
Контрольная группа					
Первый заплыв	63,8±3,3	66,8±2,6	71,0±3,2	71,9±3,9	91,4±3,3
Повторный	49,3±3,5	46,4±2,4	52,7±2,7	54,5±3,0	68,7±3,2
Третий	53,9±2,7	54,7±2,2	62,3±3,0	62,3±3,4	79,8±2,9

Пример 3

Тест на гипоксию.

Мерой оценки чувствительности животных к острой гипобарической гипоксии служит продолжительность жизни на «высоте». Каждое животное «поднимают» на критическую высоту (11,5 тыс.м) со скоростью 165 м/сек, где оно находилось до агонального состояния. Обозначения:

ВПП - время первого падения (переход в лежачее положение), характеризующее порог реакции организма на данное воздействие.

ВЖ - время жизни на «высоте» (до появления агонального дыхания).

ВВП - время восстановления позы после «спуска» животного с «высоты»

КЭЗ - коэффициент эффективности защиты (время жизни в опыте/время жизни в контроле)

Результаты испытаний острой гипобарической гипоксии представлены в Таблице 3

Таблица 3

Показатель	1 день	8 день	15 день	22 день	27 день
Заявляемое средство					
ВПП, сек	7,9±0,7	7,9±0,7	10,4±0,9	15,8±1,0	13,8±1,1
ВЖ, сек	95,8±7,3	123,3±7,9	239,6±12,0	285,8±9,0	262,1±10,7
ВВП, сек	25,4±2,3	22,9±1,7	20,8±1,7	15±1,7	16,3±1,8
Контрольная группа					
ВПП, сек	7,92±0,74	8,75±0,65	7,5±0,75	8,75±0,65	10±0,62
ВЖ, сек	105,8±6,2	92,9±5,5	95,8±3,7	107,1±6,3	97,1±5,1
ВВП, сек	24,2±2,6	21,3±1,5	23,3±2,3	25,8±2,0	25,4±1,9

Показатели эффективности защиты (КЭЗ)* при острой гипобарической гипоксии (к собственным фоновым показателям) представлены в Таблице 4

Таблица 4

Группы	КЭЗ			
	8 день	15 день	22 день	27 день
Заявляемое средство	1,28	2,50	2,98	2,73
Контрольная группа	1,0	1,0	1,0	1,0

Пример 4

Воздействие заявляемого средства на крупных лабораторных животных (мини-свиньи) при максимальных физических нагрузках.

Формируют 2 группы по 6 голов мини-свиней массой 18±1,9 кг, самцы, возраст 8 месяцев. Первая группа получает заявляемое средство, вторая (контроль) - плацебо. Заявляемое средство вводят ректально. Доза введения: - 0,56 мг/кг, контрольной группе вводят ректальную форму плацебо.

Животных принудительно заставляют бежать по беговой дорожке (Тогпео Т-203). Измеряют продолжительность бега и пройденную дистанцию.

Показатели выносливости мини-свиней при беге на тредбане представлены в Таблице 5

Таблица 5

Заявляемое средство	1-й день	8-й день	15-й день	21-й день	27-й день
Продолжительность бега (мин)	27,0±1,1	28,1±1,0	29,8±0,6	31,6±1,4	31,3±1,2
Пройденное расстояние (м)	2500±100	3100±150	3300±100	4100±150	4000±120
Контрольная группа					
Продолжительность бега (мин)	26,6±1,2	27,0±1,4	27,9±1,3	28,2±0,9	28,2±1,9

Пройденное расстояние (м)	2500±120	2600±150	2700±150	2900±150	2900±150

Следует отметить, что одновременно с повышением выносливости у мини-свиней повышалась и скорость передвижения.

Пример 5

Испытания действия заявляемого средства проводят на спортсменах - добровольцах.

Отбирают велосипедистов (12 человек с близкими антропометрическими данными, возраст 20-22 года), разделяют на 2 группы по 6 человек в каждой. Первая группа получает заявляемое средство, вторая (контроль) - физиологический раствор. Препараты вводят ректально. Доза введения - 20,0 мг.

Влияние заявляемого средства на физическую работоспособность определяют измерением продолжительности «гонок» на велоэргометре с регулируемой нагрузкой (угол подъема 20°) от начала «гонки» до момента развития у спортсмена состояния окончательного отказа от выполнения физической нагрузки. В Таблице 6 представлено влияние заявляемого средства на физическую работоспособность велосипедистов при максимальной скорости (спурт)

Таблица 6

Заявляемое средство	1-й день	8-й день	15-й день	21-й день	27-й день
Продолжительность «гонки» (мин)	4,6±0,3	5,7±0,2	6,2±0,1	68±0,2	67±0,3
Контрольная группа					
Продолжительность «гонки» (мин)	43±0,3	4,5±0,1	4,6±0,2	4,6±0,5	4,5±0,1

В Таблице 7 представлено влияние заявляемого средства на физическую работоспособность велосипедистов при стайерской скорости

Таблица 7

Заявляемое средство	1-й день	8-й день	15-й день	21-й день	27-й день
Пройденное расстояние (м)	7600±100	9800±150	11000±100	12800±150	12300±120
Контрольная группа					
Пройденное расстояние (м)	6300±120	6500±150	6900±100	7100±100	6900±150

Пример 7

Испытание влияния заявляемого средства на общую физическую выносливость пловцов.

Воздействие заявляемого средства определяют измерением продолжительности плавания со скоростью 60-62% от соревновательной от начала заплыва до момента развития у спортсмена состояния отказа от выполнения физической нагрузки.

В Таблице 8 представлено влияние заявляемого средства на общую физическую выносливость пловцов.

Таблица 8

Заявляемое средство	1-й день	8-й день	15-й день	21-й день	27-й день
Продолжительность плавания(мин)	24,0±2	27,0±3	310±3	34,0±2	33,0±2
Контрольная группа					
Продолжительность плавания(мин)	24,0±2	25,0±3	240±2	23,0±5	220±4

Влияние заявляемого средства на скоростные возможности пловцов определяют измерением пройденного расстояния за 5 минут плавания со скоростью предположительно ~95% от соревновательной. В Таблице 9 представлено влияние заявляемого средства на скоростные возможности пловцов.

Таблица 9

Заявляемое средство	1-й день	8-й день	15-й день	21-й день	27-й день
Скорость (км/час при 95% нагрузки)	5,0±0,1	6,2±0,15	6,9±0,1	7,6±0,1	7,5±0,1
Контрольная группа	4,9±0,1	5,0±0,1	5,1±0,1	5,0±0,1	4,7±0,1
Скорость (км/час при 95% нагрузки)	4,9±0,1	5,7±0,1	6,3±0,1	6,9±0,1	6,8±0,1

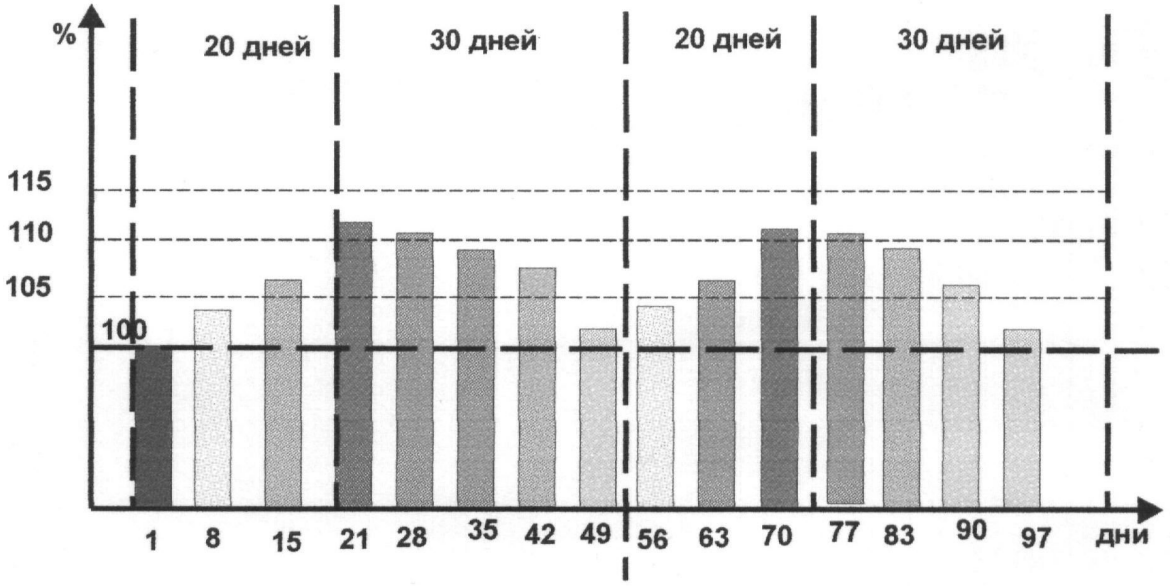
Как видно из описания, приведенных примеров воздействия заявляемого средства на работоспособность в экстремальных условиях (особенно при воздействии экстремальных физических и психоэмоциональных нагрузок), а также из сопоставления с контрольными примерами заявляемое средство стимулирует повышение работоспособности и выносливости у тренированных людей по меньшей мере на 10-12% по сравнению с исходными,

Источники информации, принятые во внимание при составлении заявки.

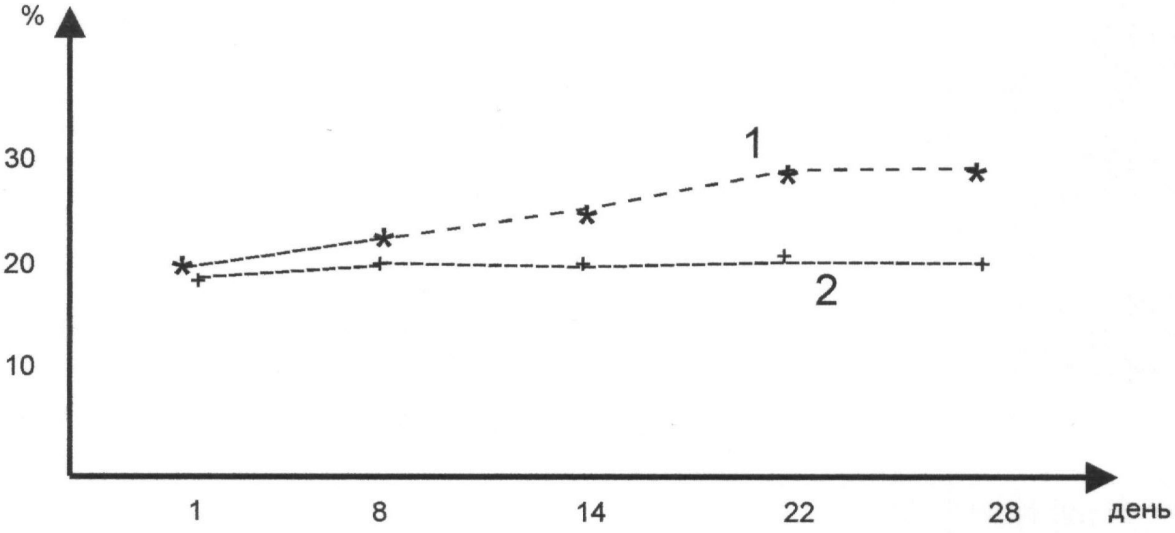
1. RU 2370158 C2, M. кл. A23L 1/30, опубл. 2010 г.
2. RU 2375923 C2, M. кл. A23L 1/30, опубл. 2010 г.
3. RU 2388350 C2, M. кл. A23L 1/30, опубл. 2010 г.

Формула изобретения

Средство для стимуляции работы в экстремальных условиях, характеризующееся тем, что оно представляет собой смесь пептидов с молекулярной массой 2000-5000 Да, полученных из вентрального и дорзального гиппокампа (hippocampus) поясной борозды (sulcus cinguli) миндалевидного комплекса (nucleus amygdalae) лимбической системы, хвостатого ядра (nucleus caudatus) и гипоталамуса (hypothalamus) головного мозга крупного рогатого скота или свиней возрастом до одного года, при концентрации смеси пептидов в средстве 5,0-10,0 мг/мл в водном растворе или 5,0-10,0 мг/г в суппозитории на основе витепсола.


%
20 дней
30 дней
20 дней
30 дней
115
110
105
100
1
8
15
21
28
35
42
49
56
63
70
77
83
90
97
дни

Фиг. 1


%
30
20
10
1
2
1
8
14
22
28
день

Фиг. 2