



(51) МПК
A61K 33/34 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010126799/15, 30.06.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 30.06.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.06.2010

(45) Опубликовано: 10.01.2012 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: RU 2331413 C1, 20.08.2008. RU 2321405
 C2, 10.04.2008. RU 2008008 C1, 28.02.1994. RU
 2261709 C2, 10.10.2005.

Адрес для переписки:

634028, г.Томск, пр. Ленина, 3, НИИ
 фармакологии СО РАМН, патентовед Н.Л.
 Малюгина

(72) Автор(ы):

**Сулов Николай Иннокентьевич (RU),
 Шилова Инесса Владимировна (RU),
 Афанасьева Ольга Геннадьевна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Учреждение Российской академии
 медицинских наук Научно-
 исследовательский институт фармакологии
 Сибирского отделения РАМН (RU)**

(54) СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, конкретно к клинической фармакологии, может быть использовано для фармакологической коррекции заболеваний ЦНС и касается лекарственных средств, обладающих психостимулирующим действием, получаемых из неорганического

(минерального) сырья. Средство, обладающее психостимулирующим действием, содержит магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид. Психостимулирующее средство расширяет арсенал средств, обладающих психостимулирующим действием, с повышенным специфическим действием. 3 табл.

RU 2 438 677 C1

RU 2 438 677 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 33/34 (2006.01)*A61K 33/26* (2006.01)*A61K 33/24* (2006.01)*A61K 33/06* (2006.01)*A61P 25/26* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010126799/15, 30.06.2010**(24) Effective date for property rights:
30.06.2010

Priority:

(22) Date of filing: **30.06.2010**(45) Date of publication: **10.01.2012 Bull. 1**

Mail address:

**634028, g.Tomsk, pr. Lenina, 3, NII farmakologii
SO RAMN, patentoved N.L. Maljugina**

(72) Inventor(s):

**Suslov Nikolaj Innokent'evich (RU),
Shilova Inessa Vladimirovna (RU),
Afanas'eva Ol'ga Gennad'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii meditsinskikh
nauk Nauchno-issledovatel'skij institut
farmakologii Sibirskogo otdelenija RAMN (RU)****(54) PSYCHOSTIMULANT AGENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, more specifically clinical pharmacology, and can be used for pharmacological correction of the CNS diseases, and concerns drugs exhibiting psychostimulant action and prepared of inorganic (mineral) raw materials.

The agent exhibits psychostimulant action, contains magnesium sulphate, ferric (II) sulphate, copper (II) sulphate and chrome (III) chloride.

EFFECT: psychostimulant agent extends the range of products exhibiting psychostimulant action, with high specific action.

5 ex, 3 tbl

Изобретение относится к медицине, конкретно к клинической фармакологии, может быть использовано для фармакологической коррекции заболеваний ЦНС и касается лекарственных средств, обладающих психостимулирующим действием, получаемых из неорганического (минерального) сырья.

5 Лекарственные средства синтетического происхождения, применяемые в настоящее время для лечения данных заболеваний, имеют недостаточную терапевтическую эффективность, обладают рядом побочных эффектов (нарушения деятельности ЦНС, в т.ч. бессонница, раздражительность, беспокойство, тахикардия, головная боль, 10 тремор, возбуждение, спутанность сознания, параноидный психоз, приступы стенокардии, а также развитие лекарственной зависимости), ограничивающих возможность их применения, особенно в условиях непрекращающейся трудовой деятельности [1, 2]. Средства на основе неорганического (минерального) сырья могут сыграть существенную роль в решении этой проблемы.

15 Адекватного прототипа в литературе не обнаружено.

Задачей данного изобретения является расширение арсенала средств защиты ЦНС, обладающих психостимулирующим действием, получаемых из неорганического (минерального) сырья.

20 Поставленную задачу решают применением в качестве средства, обладающего психостимулирующим действием, состава при следующем соотношении, мас. %: магния сульфат 77,76835-50,22505, железа (II) сульфат 13,73-30,27, меди (II) сульфат 8,50-19,50 и хрома (III) хлорид 0,00165-0,00495.

25 Новым является то, что впервые в качестве средства, обладающего психостимулирующим действием, используют состав, содержащий магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид.

В медицине магния сульфат используют в качестве седативного, противосудорожного, спазмолитического и слабительного (в больших дозах) 30 средства, железа (II) сульфат - в комплексной терапии гипохромных (железодефицитных) анемий, меди (II) сульфат - антисептического, вяжущего и прижигающего средства (наружно) и хрома (III) хлорид не применяют, хотя другие соли (хрома пиколинат и аспарагинат) входят в состав биологически активных добавок к пище и витаминно-минеральных комплексов для усиления липолитической 35 активности сыворотки крови [3]. В литературе отсутствуют данные о применении магния сульфата, железа (II) сульфата, меди (II) сульфата и хрома (III) хлорида в качестве средства, обладающего психостимулирующим действием.

40 Ингредиенты и их соотношение подобраны экспериментально. Использование магния сульфата, железа (II) сульфата, меди (II) сульфата и хрома (III) хлорида по предлагаемому назначению стало возможным благодаря выявлению экспериментально его новых свойств, а именно способности нормализовать функции ЦНС за счет психостимулирующего действия.

45 Новое свойство обнаружено в результате проведенного экспериментального изучения психостимулирующего действия состава, содержащего магния сульфат 77,76835-50,22505, железа (II) сульфат 13,73-30,27, меди (II) сульфат 8,50-19,50 и хрома (III) хлорид 0,00165-0,00495.

50 Отличительные признаки проявили в заявляемой совокупности новые свойства, явным образом не вытекающие из уровня техники в данной области и неочевидные для специалиста. Впервые установлено, что в качестве средства, обладающего психостимулирующим действием, можно использовать следующий состав, содержащий магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид.

Идентичной совокупности признаков не обнаружено в патентной и научно-медицинской литературе.

Предлагаемое средство с успехом может быть использовано в практическом здравоохранении для коррекции заболеваний ЦНС.

Исходя из вышеизложенного следует считать предлагаемое изобретение соответствующим условиям патентоспособности «Новизна», «Изобретательский уровень», «Промышленная применимость».

Изобретение будет понятно из следующего описания.

Пример 1. Берут точные навески ингредиентов при следующем соотношении, мас. %: магния сульфат 77,76835, железа (II) сульфат 13,73, меди (II) сульфат 8,50 и хрома (III) хлорид 0,00165, измельчают в фарфоровой ступке и тщательно смешивают до получения однородной сыпучей массы (С1).

Пример 2. Берут точные навески ингредиентов при следующем соотношении, мас. %: магния сульфат 63,9967, железа (II) сульфат 22,00, меди (II) сульфат 14,00 и хрома (III) хлорид 0,0033, измельчают в фарфоровой ступке и тщательно смешивают до получения однородной сыпучей массы (С2).

Пример 3. Берут точные навески ингредиентов при следующем соотношении, мас. %: магния сульфат 50,22505, железа (II) сульфат 30,27, меди (II) сульфат 19,50 и хрома (III) хлорид 0,00495, измельчают в фарфоровой ступке и тщательно смешивают до получения однородной сыпучей массы (С3).

Фармакологические исследования выполняли на беспородных мышах-самцах массой 20-22 г. Все животные 1 категории (конвенциональные линейные мыши) получены из коллекционного фонда лаборатории экспериментального биологического моделирования Учреждения РАМН НИИ фармакологии СО РАМН. Эксперименты проводили в осенне-зимний период. Работы в рамках экспериментальных методик выполняли с 10 ч утра и заканчивали к 15 ч. Животных содержали в виварии на обычном рационе кормления при свободном доступе к воде и пище. Умерщвление животных осуществляли передозировкой эфирного наркоза.

Фармакологические эффекты средства, содержащего магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид, оценивали по влиянию на функциональное состояние ЦНС (ориентировочно-исследовательское поведение) на модели «открытое поле» [4, 5], на обучение и память при выработке и воспроизведении условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [6].

Предлагаемое средство и препарат сравнения вводили животным курсом ежедневно в течение пяти дней однократно через зонд в желудок в виде раствора или суспензии в воде очищенной за 1 ч до тестирования. Предлагаемое средство вводили в дозах 0,96, 3,84, 19,2 и 76,8 мг/кг. Интактные животные получали эквивалентное количество воды очищенной.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически. О достоверности различий судили методом проверки вероятности нулевой гипотезы с использованием t критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. При анализе данных о воспроизведении рефлекса (доля животных с сохранившимся рефлексом, %) использовали метод Фишера для сравнения долей. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$ [7].

Пример 4. Ориентировочно-исследовательское поведение изучали в условиях модели «открытое поле», представляющей один из наиболее часто используемых методических приемов, применяемых для суждения о функциональном состоянии ЦНС [4, 5]. Экспериментальная установка «открытое поле» представляет собой

камеру размером 40×40×20 см с квадратным полом и стенками белого цвета. Ее пол, разделенный на 16 квадратов, имеет в каждом из них круглое отверстие диаметром 3 см. Сверху камера освещается электрической лампой накаливания мощностью 100 Вт, расположенной на высоте 1 м от пола. Мышь помещают в один из углов камеры и в течение 2 мин регистрируют количество перемещений с квадрата на квадрат (горизонтальная активность), количество вставаний на задние лапки (вертикальная активность), количество обследований отверстий (норковый рефлекс), количество умываний (груминг) и количество актов дефекации по количеству фекальных шариков (болюсов), вычисляют коэффициент асимметрии поведения в виде отношения количества горизонтальных перемещений к общей двигательной активности, выраженного в процентах.

Курсовое введение предлагаемого средства, содержащего магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид, увеличивает двигательную активность в «открытом поле» у нормальных животных (табл.1, 2). При регистрации ориентировочно-исследовательского поведения в первую минуту эксперимента проявляется тенденция к повышению активности преимущественно в дозах 3,84, 19,2 и 76,8 мг/кг. В следующие две минуты отмечается стимулирование двигательной активности во всех исследуемых дозах, причем в случае применения дозы 19,2 мг/кг преимущественно за счет увеличения горизонтальных перемещений и вертикальных стоек, а при использовании дозы 3,84 мг/кг за счет активации норкового рефлекса, что свидетельствует об усилении исследовательской активности.

Пример 5. Влияние на обучение и память исследовали при выработке и воспроизведении условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Методика УРПИ [6] основана на подавлении врожденного рефлекса предпочтения темного пространства у грызунов. Экспериментальная установка представляет камеру, состоящую из двух отсеков - большого (светлого) и малого (темного). Животное помещают в светлый отсек и через некоторое время оно переходит в темный, после чего отверстие, соединяющее оба отсека, перекрывают дверкой и на пол темного отсека, представляющего собой решетку из параллельных чередующихся электродов, подают электрический ток импульсами продолжительностью 50 мс, частотой 5 Гц и амплитудой 50 мА. Через 10 с дверку открывают и животное может выскочить в светлый отсек с обычным полом. В результате описанной процедуры у животных вырабатывали условный рефлекс избегания темного пространства. При проверке рефлекса животное помещали в угол камеры светлого отсека, противоположный от входа, и наблюдали в течение 3 мин. Регистрировали время первого захода в темный отсек (латентное время захода), суммарное время пребывания в темном отсеке, количество животных с выработанным рефлексом. Критерием наличия рефлекса считали отсутствие захождения животного в темный отсек в течение 3 мин с момента помещения мыши в светлую камеру. Проверку сохранности рефлекса осуществляли через 24 и 48 ч, 1, 2 и 3 недели после выработки рефлекса.

Предлагаемое средство во всех дозах увеличивает сохранность условного рефлекса пассивного избегания и способствует воспроизводимости рефлекса от 67 до 100% при проверке через 24 ч, 7, 14 и 21 сутки после выработки (табл.3). Наиболее выраженное влияние на обучение и память оказывают дозы 3,84 и 19,2 мг/кг исследуемого средства.

Таким образом, при изучении влияния средства, содержащего магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид, на некоторые показатели состояния ЦНС экспериментальных животных установлено, что все исследуемые дозы проявляют выраженные психостимулирующие свойства. Наибольшей активностью

(увеличение двигательной активности, сохранности условного рефлекса пассивного избегания) обладает предлагаемое средство в дозах 3,84 и 19,2 мг/кг.

На основании проведенных экспериментальных исследований можно сделать вывод о том, что применение средства, содержащего магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид, является перспективным для получения более высокого лечебного эффекта.

Как показывают экспериментальные исследования, средство, содержащее магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид, обладает выраженным психостимулирующим действием, что приведет к более высокому эффекту в клинической практике.

Положительный эффект достигнут благодаря использованию состава, содержащего магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид, в качестве психостимулирующего средства, что позволило расширить арсенал средств, обладающих психостимулирующим действием, с повышенным специфическим действием.

Таблица 1
Влияние средства, содержащего магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид, на показатели ориентировочно-исследовательского поведения в «открытом поле» у нормальных мышей в первую минуту эксперимента ($\bar{X} \pm m, n=6$)

Группа наблюдения, доза	Суммарная двигательная активность	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Норковый рефлекс	Обнюхивания	Груминг	Дефекация
Интактный контроль	23,5±4,18	9,83±2,87	0,33±0,33	4,5±1,65	8,00±1,77	0,0±0,0	0,83±0,31
C1, 0,96 мг/кг	20,33±3,92	10,67±2,39	0,0±0,0	4,00±1,34	5,33±1,48	0,0±0,0	0,33±0,21
C1, 3,84 мг/кг	30,33±4,65	14,00±3,58	0,83±0,83	6,17±1,22	9,17±2,14	0,0±0,0	0,17±0,17
C1, 19,2 мг/кг	37,67±2,60*	18,05±2,59*	0,67±0,33	9,00±2,16	9,33±1,12	0,0±0,0	0,17±0,17
C1, 76,8 мг/кг	35,8±4,33	21,40±4,68	0,80±0,37	4,60±0,93	8,80±2,03	0,0±0,0	0,20±0,20
C2, 0,96 мг/кг	21,23±3,22	12,77±2,40	0,0±0,0	3,98±1,40	5,23±1,50	0,0±0,0	0,33±0,22
C2, 3,84 мг/кг	32,29±4,59	14,02±3,60	0,85±0,85	6,21±1,23	9,20±2,15	0,0±0,0	0,18±0,18
C2, 19,2 мг/кг	37,76±2,61*	18,08±2,60*	0,70±0,34	9,02±2,18	9,35±1,15	0,0±0,0	0,17±0,17
C2, 76,8 мг/кг	36,1±4,30	21,50±4,70	0,81±0,36	4,62±0,95	8,82±2,07	0,0±0,0	0,21±0,21
C3, 0,96 мг/кг	20,35±3,93	10,69±2,41	0,0±0,0	4,10±1,35	5,35±1,50	0,0±0,0	0,34±0,22
C3, 3,84 мг/кг	30,29±4,68	14,13±3,59	0,80±0,81	6,20±1,22	9,20±2,15	0,0±0,0	0,18±0,18
C3, 19,2 мг/кг	37,62±2,62*	18,00±2,50*	0,64±0,34	8,98±2,21	9,25±1,14	0,0±0,0	0,20±0,19
C3, 76,8 мг/кг	36,0±4,28	21,37±4,67	0,76±0,34	4,57±0,97	8,74±2,00	0,0±0,0	0,20±0,20

Примечание: * - различия достоверны в отношении интактного контроля; достоверность различий оценивали при $p \leq 0,05$

Таблица 2
Влияние средства, содержащего магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид, на показатели ориентировочно-исследовательского поведения в «открытом поле» у нормальных мышей в следующие две минуты эксперимента ($\bar{X} \pm m, n = 6$)

Группа наблюдения, доза	Суммарная двигательная активность	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Норковый рефлекс	Обнюхивания	Груминг	Дефекация
Интактный контроль	33,50±9,75	14,67±4,33	1,67±0,67	3,67±1,76	12,33±3,35	0,67±0,33	0,5±0,34
C1, 0,96 мг/кг	44,33±6,64	22,67±5,01	0,67±0,49	7,17±2,48	12,33±1,99	0,17±0,17	1,33±0,49
C1, 3,84 мг/кг	62,33±8,57*	26,83±5,71	2,17±1,40	14,83±3,23*	18,00±2,29	0,0±0,0	0,50±0,22
C1, 19,2 мг/кг	59,50±4,46*	28,00±3,12*	5,50±1,52*	13,00±2,16*	12,00±2,05	0,50±0,50	0,50±0,34
C1, 76,8 мг/кг	40,40±7,31	18,40±4,55	2,60±0,87	5,60±2,73	13,40±5,18	0,20±0,20	0,20±0,20
C2, 0,96 мг/кг	44,35±6,65	22,70±5,00	0,70±0,50	7,21±2,46	12,34±2,00	0,17±0,18	1,33±0,47
C2, 3,84 мг/кг	62,37±8,55*	26,87±5,74	2,20±1,39	14,84±3,21*	17,94±2,27	0,0±0,0	0,49±0,21
C2, 19,2 мг/кг	59,52±4,46*	28,02±3,10*	5,51±1,51*	13,01±2,15*	12,05±2,03	0,52±0,48	0,52±0,30
C2, 76,8 мг/кг	40,39±7,30	18,38±4,50	2,58±0,77	5,58±2,76	13,41±5,20	0,19±0,19	0,19±0,19
C3, 0,96 мг/кг	44,28±6,61	22,69±5,06	0,66±0,50	7,20±2,50	12,34±1,95	0,16±0,17	1,32±0,48
C3, 3,84 мг/кг	62,40±8,60*	26,85±5,75	2,21±1,42	14,85±3,25*	18,05±2,24	0,0±0,0	0,51±0,21
C3, 19,2 мг/кг	59,53±4,48*	28,03±3,15*	5,57±1,57*	13,04±2,18*	12,06±2,08	0,54±0,54	0,52±0,32
C3, 76,8 мг/кг	40,41±7,31	18,41±4,54	2,58±0,85	5,62±2,71	13,36±5,20	0,21±0,19	0,21±0,19

Примечание: * - различия достоверны в отношении интактного контроля; достоверность различий оценивали при $p \leq 0,05$

Влияние средства, содержащего магния сульфат, железа (II) сульфат, меди (II) сульфат и хрома (III) хлорид, на сохранность условного рефлекса пассивного избегания у нормальных мышей ($\bar{X} \pm m, n = 6$)				
Группы наблюдения, доза	Доля животных с сохранившимся рефлексом при проверке, %			
	24 ч после выработки	7 суток после выработки	14 суток после выработки	21 сутки после выработки
Интактный контроль	67	33	50	33
C1, 0,96 мг/кг	100	83 * $p \leq 0,05$	67	67
C1, 3,84 мг/кг	100	100 * $p \leq 0,05$	83	83 * $p \leq 0,05$
C1, 19,2 мг/кг	83	100 * $p \leq 0,05$	100	100 * $p \leq 0,05$
C1, 76,8 мг/кг	80	80 * $p \leq 0,05$	0	0
C2, 0,96 мг/кг	100	80 * $p \leq 0,05$	60	60
C2, 3,84 мг/кг	100	100 * $p \leq 0,05$	80	80 * $p \leq 0,05$
C2, 19,2 мг/кг	83	100 * $p \leq 0,05$	100	100 * $p \leq 0,05$
C2, 76,8 мг/кг	80	80 * $p \leq 0,05$	0	0
C3, 0,96 мг/кг	100	80 * $p \leq 0,05$	70	60
C3, 3,84 мг/кг	100	100 * $p \leq 0,05$	80	80 * $p \leq 0,05$
C3, 19,2 мг/кг	80	100 * $p \leq 0,05$	100	100 * $p \leq 0,05$
C3, 76,8 мг/кг	80	80 * $p \leq 0,05$	0	0

Примечание: * - различия достоверны в отношении интактного контроля; достоверность различий оценивали при $p \leq 0,05$

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая Волна, 2002. - Т.1. - С.142-150.

2. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. - М.: Вузовская книга, 2000. - С.190-193.

3. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. - М.: ОНИКС 21 век Мир, 2004. - С.99-136.

4. Walsh R.N., Cummins R.A. The open - field test: a critical review // Psychol. Bull. - 1976. - V.83. - P.482-504.

5. Суслов Н.И. Патогенетическое обоснование психофармакологических эффектов препаратов природного происхождения (экспериментальное исследование): Дисс. докт. мед. наук. - Томск, 1995. - С.81-82.

6. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. - М.: Высшая школа, 1991. - 175-177.

7. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Медицина, 1963. - С.81-147.

Формула изобретения

Психостимулирующее средство, характеризующееся тем, что оно содержит состав, состоящий из магния сульфата, железа (II) сульфата, меди (II) сульфата и хрома (III) хлорида при следующем соотношении, мас. %:

магния сульфат 50,22505-77,76835

железа (II) сульфат 13,73-30,27

меди (II) сульфат 8,50-19,50

хрома (III) хлорид 0,00165-0,00495