



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 10.02.2022)
Пошлина: учтена за 7 год с 10.08.2017 по 09.08.2018. Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2011133480/15](#), 09.08.2011(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.08.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.08.2011

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2013 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: [27.09.2013](#) Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ЗАМОЩИНА Т.А.
Хронобиологические основы нейротропных эффектов солей лития: Дисс. докт. биол. наук. - Томск, 1997, автореферат. RU 2317822 C2, 27.02.2008. ZHU L. et al. Antioxidant activities of aqueous extract from *Agrimonia pilosa* Ledeb and its fractions // *Chem Biodivers*, 2009 Oct, 6 (10): 1716-26.

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, СибГМУ,
отдел ИС и В, Н.Г. Зубаревой

(72) Автор(ы):

Краснов Ефим Авраамович (RU),
Яценков Антон Игоревич (RU),
Замощина Татьяна Алексеевна (RU),
Иванова Елена Васильевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России) (RU)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДЕСИНХРОНОЗА РИТМА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к средству для коррекции десинхроноза ритма сон-бодрствование. Средство для коррекции десинхроноза ритма сон-бодрствование, представляющее собой сухой водный экстракт надземной части репейничка волосистого (*Agrimonia pilosa* Ledeb.), полученный путем экстракции надземной части репейничка волосистого, собранной в фазу цветения, водой, охлаждения экстракта, фильтрации, последующего экстрагирования шрота водой, охлаждения, фильтрации, далее шрот снова заливают водой, охлаждают, фильтруют, полученные экстракты объединяют, удаляют растворитель и остаток высушивают, при определенных условиях. Вышеописанное средство эффективно для коррекции десинхроноза ритма сон-бодрствование. 4 табл.

Изобретение относится к клинической фармакологии и касается средств для коррекции десинхроноза ритма сон-бодрствование.

Нарушение биоритма сон-бодрствование возникает вследствие различного рода воздействия, ими могут выступать как естественные факторы жизнедеятельности организма (ночная работа, межконтинентальные и межмеридианные перелеты), так и прием психотропных лекарственных средств, которые могут воздействовать на биоритмы, то есть оказывать хронобиологическое действие, которое, в свою очередь, может иметь как положительный, так и негативный характер [1].

Среди многочисленных лекарственных препаратов, применяемых в настоящее время в медицинской практике для коррекции нарушений ритма сон-бодрствование, проявлениями которого являются нарушение засыпания, дневная сонливость, снижение работоспособности в дневное время, практически отсутствуют лекарственные средства, способные своим специфическим действием нормализовывать ритм сон-бодрствование.

Известно средство [2], состоящее из двух комплексов - утреннего, включающего тонизирующие средства (комплекс растительных адаптогенов), и вечернего, состоящего из компонентов мягкого успокаивающего действия. Однако, недостатком данного средства является не специфическое воздействие на десинхроноз, наличие противопоказаний к применению тонизирующих средств (гипертония, острые инфекционные заболевания и др.), а также то, что применение вечернего комплекса средства сопряжено с седативным действием.

Известно лекарственное средство «Мелаксен», активным веществом которого является синтетический аналог гормона эпифиза мелатонин, способный своим специфическим действием нормализовать циркадные ритмы, т.е. восстанавливать ритм сон-бодрствование [3]. Однако, у данного лекарственного средства имеется ряд недостатков: головная боль, утренняя сонливость, отеки, ограничение деятельности, требующей повышенной концентрации внимания, во время приема препарата, симптомы диспепсии и ряд противопоказаний (выраженные нарушения функции почек, аутоиммунные заболевания, лейкопения, беременность).

Хронотропные особенности нейротропных эффектов солей лития были изучены в Сибирском государственном медицинском университете профессором Замощиной Т.А. [4]. Однако, применение препаратов солей лития (лития оксидбутират, лития карбонат) сопряжено со сложностью дозирования ввиду небольшого количества лития, необходимого для проявления своего эффекта [4].

Новая техническая задача - расширение арсенала средств, обладающих биологически доступной лекарственной формой лития, обеспечивающих легкость дозирования и обладающих широким терапевтическим диапазоном фармакологических доз.

Поставленную задачу решают применением водного экстракта из надземной части репейника волосистого (*Agripmonia pilosa* L.) семейства Розоцветных (*Rosaceae*) в качестве средства, обладающего ритмомодулирующей действием.

Экстракт получают следующим образом.

Измельченные воздушно-сухие листья, цветки и стебли репейника волосистого (*Agripmonia pilosa* L.) семейства Розоцветных (*Rosaceae*), собранного в фазу цветения, заливают водой очищенной и экстрагируют при температуре 80-90°C в течение 30 мин при соотношении сырье:экстрагент 1:10, затем охлаждают и отделяют полученный экстракт от сырья путем фильтрования. Шрот репейника волосистого после первой экстракции заливают водой очищенной в соотношении сырье-экстрагент 1:7 и экстрагируют при температуре 80-90°C в течение 30 мин затем охлаждают и полученный экстракт фильтруют. Далее шрот заливают водой очищенной в соотношении сырье-экстрагент 5:5 и экстрагируют в вышеуказанных условиях, что способствует повышению содержания лития в получаемом экстракте. Экстракт охлаждают до комнатной температуры и освобождают от механических включений путем фильтрования. Полученные экстракты объединяют, растворитель удаляют под вакуумом и остаток высушивают.

Сухой экстракт представляет собой порошок коричневого цвета со своеобразным запахом. Основным биологически активным веществом, проявляющим эффекты, связанные с регуляцией биоритмов, являются ионы лития (Li^+). Их содержание устанавливали после «мокрого» озоления объекта, поскольку при сухом озолении происходят потери элемента [5]. Определение микроэлемента проводили методом пламенно-ионизационной фотометрии. Метод основан на измерении фотоэлектрическим способом интенсивности излучения атомов элементов, возбуждаемых в пламени.

Количественное содержание лития в сухом экстракте составляет $3,4 \pm 0,3$ мг/кг сырья.

Фармакологические испытания

Ритмомодулирующая активность сухого экстракта репейника волосистого (*Agripmonia pilosa* L.) семейства Розоцветных (*Rosaceae*), полученного экстракцией водой очищенной, исследована *in vivo* на модели естественного нарушения биоритмов (десинхроноза) в период зимнего солнцестояния (СТ 6:18) при естественном освещении. Опыт проводили на крысах линии Вистар массой 150-250 г. Сухой экстракт репейника волосистого в виде водного раствора вводили животным внутривенно в дозе 7,5 г/кг массы животного в течение шести дней. В качестве препарата сравнения использовали освобожденный от лития экстракт репейника волосистого в эквивалентной дозировке.

Ритмомодулирующее действие исследуемого экстракта оценивали по его влиянию на ритмическую организацию активно-исследовательского поведения животных в условиях десинхроноза [6].

В период зимнего и летнего солнцестояния в спектрах поведенческой активности мелких грызунов отсутствует ритмика, что свидетельствует о развитии десинхроноза, связанного с тем, что в условиях короткого или длинного дня поведенческая ритмика высвобождается из-под контроля свето-темнового цикла и становится свободнотекущей [4].

Для оценки активно-исследовательского поведения применяли «метод открытого поля». Регистрировали горизонтальный и вертикальные компоненты за 5 мин наблюдения каждые 4 ч в течение двух суток.

Обработку данных поведенческой активности проводили, используя спектральный и косинор-анализ; статистическая обработка полученных результатов проведена на основе пакета программ StatSoft Statistica v6.0.

Как показали хронобиологические эксперименты, во всех контрольных группах животных (интактной, получавших воду очищенную и экстракт репейника волосистого, освобожденный от лития) наблюдался мощный десинхронизм, который выражался в отсутствии ритмов в спектрах поведенческой активности, а именно в спектрах горизонтального и вертикального компонентов (табл.1, 2, 3).

В отличие от контрольных групп, у животных, получавших экстракт репейника волосистого в спектре ритмов горизонтального компонента, регистрировался достоверный 12-часовой ритм, акрофаза (время, на которое приходится максимальное значение измеряемого показателя) которого приходится на ночные часы, что соответствует нормальной физиологической ритмодинамике мелких грызунов (табл.4).

Таблица 1 - Ритмическая организация активно-исследовательского поведения интактной группы животных в период зимнего солнцестояния (СТ 6:18).

Таблица 2 - Ритмическая организация активно-исследовательского поведения группы животных, получавших воду очищенную, в период зимнего солнцестояния (СТ 6:18).

Таблица 3 - Ритмическая организация активно-исследовательского поведения группы животных, получавших освобожденный от лития экстракт репейника волосистого, в период зимнего солнцестояния (СТ 6:18).

Таблица 4 - Ритмическая организация активно-исследовательского поведения группы животных, получавших экстракт репейника волосистого, в период зимнего солнцестояния (СТ 6:18).

Примечание: * - достоверный ритм

Таблица 1			
Показатель	Параметры ритма		
	Период ритма, ч	Амплитуда ритма	Акрофаза ритма, ч, мин
Горизонтальный компонент	12	10,8	03.17
	16	35,7	03.25
	22	4,2	08.44
	23	3,1	07.18
	24	4,3	01.05
Вертикальный компонент	12	2,4	02.52
	16	2,4	03.27
	22,15	1,7	10.57
	23	1,3	09.59
	24	0,5	06.36
	25	2,2	16.18

Таблица 2			
Показатель	Параметры ритма		
	Период ритма, ч	Амплитуда ритма	Акрофаза ритма, ч, мин
Горизонтальный компонент	12	13,0	03.07
	23	6,7	21.16
	24	9,2	20.52
	25	8,3	20.54
Вертикальный компонент	12	2,7	03.00
	16	1,1	11.52
	22.15	0,2	21.30
	23	0,4	18.55
	24	0,9	19.06
25	0,6	14.09	

Таблица 3			
Показатель	Параметры ритма		
	Период ритма, ч	Амплитуда ритма	Акрофаза ритма, ч, мин
Горизонтальный компонент	12,8	2,0	06.03
	16	4,3	04.17
	23	2,1	14.01
	24	0,7	14.34
	25	3,0	00.00
Вертикальный компонент	12	1,3	04.48
	13,7	1,0	03.14
	17,5	1,3	17.01
	23	0,5	15.01
	24	0,4	17.44
25	1,3	17.47	

Таблица 4			
Показатель	Параметры ритма		
	Период ритма, ч	Амплитуда ритма	Акрофаза ритма, ч, мин

Горизонтальный компонент	12*	0,2-5,2-10,3	00.17-2.18-05.49
	14,4	5,4	11.11
	18	1,9	08.31
	23	1,8	09.42
	24	0,9	02.24
	25	4,7	17.00
Вертикальный компонент	12	1,4	01.59
	18	0,6	12.37
	23	0,8	12.46
	24	0,4	14.21
	25	2,1	16.04

Источники информации

1. Хильдебрандт Гюнтер, Мозер Максимилиан, Лехофер Михаэль. Хронобиология и хрономедицина / Пер. с нем. М.: Арнебия, 2006. - 144 с.
2. Патент №2317822 РФ // Е.П. Воликов, Т.Г. Гороховская, Ю.Ю. Гичев. Средства хронобиологической коррекции (варианты) и способ хронобиологической коррекции.
3. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. - М.: Изд-во «РЛС-2003», 2003. Вып.10. - С.491-492.
4. Замошина, Т.А. Хронобиологические основы нейротропных эффектов солей лития: дис. ... докт. биол. наук / Т.А. Замошина. - Томск, 1997. - 286 с.
5. Gorsuch, T.T. Radiochemical investigation on the recovery for analysis of trace elements in organic and biological materials // Analyst. - 1959. - Vol.84 - P.135-137.
6. Исмаилова Х.Ю., Гасанов Г.Г. Исследовательское поведение в открытом поле и норковой камере // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1992. - №8. - С.130-132.

Формула изобретения

Средство для коррекции десинхроноза ритма сон-бодрствование, представляющее собой сухой водный экстракт надземной части репейничка волосистого (*Agripónia pilosa* Ledeb.), полученный путем экстракции надземной части репейничка волосистого, собранной в фазу цветения, водой при соотношении 1:10 и температуре 80-90°C в течение 30 мин, охлаждения экстракта, фильтрации, последующего экстрагирования шрота водой при соотношении 1:7 и температуре 80-90°C в течение 30 мин, охлаждения, фильтрации, далее шрот заливают водой при соотношении 1:5, температуре 80-90°C в течение 30 мин, охлаждают, фильтруют, полученные экстракты объединяют, удаляют растворитель и остаток высушивают.

ИЗВЕЩЕНИЯ

ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе

Дата прекращения действия патента: **27.08.2013**

Дата публикации: [20.01.2015](#)

NF4А Восстановление действия патента

Дата, с которой действие патента восстановлено: **10.06.2015**

Дата внесения записи в Государственный реестр: **25.05.2015**

Дата публикации: [10.06.2015](#)

ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе

Дата прекращения действия патента: **10.08.2018**

Дата внесения записи в Государственный реестр: **03.07.2019**

Дата публикации и номер бюллетеня: [03.07.2019](#) Бюл. №19