РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 398 592 (13) C1

(51) МПК
A61K 36/48 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2009115277/15, 21.04.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.04.2009

(45) Опубликовано: **10.09.2010** Бюл. № **25**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2188031 C1, 27.08.2002.**
ПОЛИФЕНОЛЫ ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫХ РАСТЕНИЙ. МАКСИМОВ О.Б., КУЛЕШ Н.И. и др. - ВЛАДИВОСТОК: ДАЛЬНАУКА, 2002, 191 с. RU 2244553 C1, 20.01.2005. RU 2104027 C1, 10.02.1998.

Адрес для переписки:
634028, г.Томск, пр. Ленина, 3, ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, патентоведу Н.Л. Малюгиной

(72) Автор(ы):
Плотникова Татьяна Макаровна (RU),
Плотникова Анна Марковна (RU),
Федореев Сергей Александрович (RU),
Кулеш Надежда Ивановна (RU),
Мищенко Наталья Петровна (RU),
Красовская Наталья Петровна (RU),
Веселова Марина Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Учреждение Российской Академии медицинских наук научно-исследовательский институт фармакологии Сибирского отделения РАМН (НИИ фармакологии СО РАМН) (RU),
Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения Российской академии наук (ТИБОХ ДВО РАН) (RU),
Плотников Марк Борисович (RU)

(54) АНТИКЛИМАКТЕРИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к созданию антиклимактерического средства. В качестве антиклимактерического средства применяют сухой экстракт ядровой древесины маакии амурской. Средство ослабляет психические и вегетососудистые нарушения в климактерический период. 3 табл.

RU 2398592 C1

RU 2398592 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 398 592** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 36/48 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2009115277/15, 21.04.2009**

(24) Effective date for property rights:
21.04.2009

(45) Date of publication: **10.09.2010 Bull. 25**

Mail address:
634028, g.Tomsk, pr. Lenina, 3, GU NII farmakologii TNTs SO RAMN, patentovedu N.L. Maljuginoj

(72) Inventor(s):
Plotnikova Tat'jana Makarovna (RU),
Plotnikova Anna Markovna (RU),
Fedoreev Sergej Aleksandrovich (RU),
Kulesh Nadezhda Ivanovna (RU),
Mishchenko Natal'ja Petrovna (RU),
Krasovskaja Natal'ja Petrovna (RU),
Veselova Marina Vladimirovna (RU)

(73) Proprietor(s):
Uchrezhdenie Rossijskoj Akademii meditsinskikh nauk nauchno-issledovatel'skij institut farmakologii Sibirskogo otdelenija RAMN (NII farmakologii SO RAMN) (RU),
Tikhookeanskij institut bioorganicheskoj khimii Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii nauk (TIBOKh DVO RAN) (RU),
Plotnikov Mark Borisovich (RU)

(54) ANTIMENOPAUSAL DRUG

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention refers to a chemical-pharmaceutical industry, namely to creation of an antimenopausal drug. As an antimenopausal drug, dry extract of Amur maackia heartwood is applied.

EFFECT: drug relieves climacteric mental and vegetative-vascular disorders.

3 tbl, 11 ex

RU 2398592 C1

RU 2398592 C1

Изобретение относится к медицине, конкретно к фармакологии, и касается средства, обладающего антиклимактерическими свойствами.

Известны средства, проявляющие антиклимактерическую активность, - гормональные препараты и фитоэстрогены [1, 2, 3, 4, 5].

Наиболее близким (прототипом) является лекарственное средство - климадинон, обладающее эстрогеноподобным эффектом [4]. Климадинон проявляет седативные свойства, оказывает терапевтическое воздействие на вегетативную нервную систему. Применение препарата способствует ослаблению или полному исчезновению симптомов недомогания в климактерический период.

Задачей изобретения является расширение арсенала антиклимактерических средств, ослабляющих психические и вегетососудистые нарушения в климактерический период.

Поставленная задача достигается использованием в качестве антиклимактерического средства лекарственного средства «Маакии амурской экстракт сухой», приготовленного из растения маакия амурская (Maackia amurensis Rupr et. Maxim., сем. бобовые Fabaceae). Данное лекарственное средство представляет собой высушенный под вакуумом спиртовый экстракт, приготовленный из измельченной ядровой древесины этого растения [6].

Основными компонентами лекарственного средства «Маакии амурской экстракт сухой» являются растительные полифенолы. К ним относятся флавоноиды и изофлавоноиды: ликвиритигенин, 3-гидроксивеститон, даидзеин, оробол, каликозин, ретузин, 3,7-дигидрокси-4′-метоксифлавон, генистеин, текторигенин, формононетин, веститол, афромозин; птерокарпаны: маакиаин и медикарпин; мономерные стильбены: резвератрол и пицеатаннол; димерные стильбены: сцирпусин B, маакин A, сцирпусин A, маакин; стилъбенолигнан: мааколин; изофлавоностильбен: маакиазин; халкон: изоликвиритегенин [7-9].

Содержание полифенолов в лекарственном средстве по данным методов спектрофотометрии, ВЭЖХ, а также весового анализа составляет: изофлавоноидов - 9,6-12,6%; мономерных стильбенов - 7,2-14,5%; димерных стильбенов - 22-27%.

Лекарственное средство "Маакии амурской экстракт сухой" обладает гепатозащитным действием [10]. Данное лекарственное средство зарегистрировано в качестве фармацевтической субстанции (Р № 003309/01 от 12. 04. 2004 г.) для приготовления препарата "Максар® таблетки, покрытые оболочкой, 60 мг" (Р № 003294/01 от 12.04.2004 г.), использующегося для лечения хронических гепатитов [6, 11].

Известно, что кроме гепатопротекторной активности экстракт маакии амурской обладает гемореологической, антитромбоцитарной активностью [12].

Использование лекарственного средства "Маакии амурской экстракт сухой" как антиклимактерического средства в литературе не описано.

Принципиально новым в предлагаемом изобретении является то, что лекарственное средство "Маакии амурской экстракт сухой" применяется в качестве средства, обладающего антиклимактерической активностью. Это новое свойство известного лекарственного средства явным образом не вытекает из уровня техники. Лекарственное средство "Маакии амурской экстракт сухой" можно использовать для ослабления психических и вегетососудистых расстройств у женщин в период менопаузы. Лекарственное средство может выпускаться в лекарственной форме и в виде биологически активных добавок.

Таким образом, данное техническое решение соответствует критериям изобретения: "новизна", "изобретательский уровень", "промышленно применимо".

Новые свойства лекарственного средства "Маакии амурской экстракт сухой" были найдены экспериментальным путем. Изобретение будет понятно из следующего описания.

Эксперименты по изучению антиклимактерических свойств лекарственного средства "Маакии амурской экстракт сухой" были проведены на животных с овариоэктомией. Удаление яичников осуществляли в асептических условиях под эфирным наркозом. Крысам проводили лапаротомию - кожу рассекали по средней линии живота, тупым способом раздвигали мышцы, выделяя внутренние половые органы самок. Яичники отвязывали лигатурами от рогов матки и кровеносных сосудов и отсекали. Рану послойно ушивали и проводили обработку операционного поля антисептиками.

Опыты были проведены в несколько серий. В каждой серии животные были разделены на 4 группы: 6 животных были ложнооперированные, 6 животных получали ежедневно 1 мл крахмальной слизи (контроль), 6 животных получали климадинон в дозе 100 мг/кг (группа I); 6 животных получали ежедневно лекарственное средство "Маакии амурской экстракт сухой" в дозе 200 мг/кг (группа II). Крысы получали крахмальную слизь и лекарственные средства ежедневно внутрижелудочно в течение 14 суток, начиная с 8-х суток после овариоэктомии.

Первую серию экспериментов проводили на 24 крысах-самках Вистар 250-280 г. У животных определяли температуру кожи на середине хвоста с помощью лазерного измерителя температуры ИТ301А.

Во второй серии опытов определяли анксиолитическую активность исследуемого лекарственного средства. Эксперименты по изучению анксиолитической активности лекарственного средства "Маакии амурской экстракт сухой" проводили на 24 крысах-самцах Вистар массой 250-280 г. Анксиолитические эффекты исследуемого лекарственного средства оценивали по поведению крыс в тесте «открытое поле» и в темной/светлой камере в соответствии с Методическими указаниями [13]. Методика освещенного открытого поля представляет собой квадрат со стенками и прозрачной крышкой. Пол камеры равномерно разделен линиями на 9 квадратов с 16 отверстиями диаметром 2 см. Животных помещают в один из периферийных квадратов открытого поля. Наблюдение за животными производится в течение 5 минут с поминутной регистрацией. Фиксируется число пересеченных квадратов, число вертикальных стоек, число заглядываний в отверстия, груминг и количество болюсов. Методика светлой/темной камеры представляет собой отсек двухкамерной светлой/темной установки. Животное помещают в ярко освещенный отсек и за определенный период (3 мин) регистрируют число переходов между светлым и темным отсеками, длительность пребывания в светлом и темном отсеках.

В третьей серии опытов исследовали действие лекарственного средства "Маакии амурской экстракт сухой" на состояние вегетативной нервной системы. На 21-е сутки от начала эксперимента под наркозом (тиопентал-натрия 50 мг/кг) катетеризовали сонную артерию для регистрации системного артериального давления (САД). САД регистрировали непрерывно с помощью датчика ДДА с записью на самописце КСП-4. В качестве функциональных проб для определения тонуса парасимпатической и симпатической нервной систем использовали соответственно ацетилхолин (5 мкг/кг) и адреналин (50 мкг/кг). Растворы препаратов в объеме 0,1 мл вводили болюсно в бедренную вену. Измеряли амплитуду пиков изменения САД.

Статистическую обработку проводили с помощью программы "Statistica for Windows 6.0". Рассчитывали среднее значение, стандартную ошибку, для выявления

межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследований представлены в примерах 1-11.

Пример 1. У ложнооперированных животных температура кожи на середине хвоста с 9^{00} до 12^{00} была стабильной и изменялась в диапазоне от 26,3±0,2 до 26,6±0,2°С.

Пример 2. У животных группы контроля к 10 и к 11 часам происходило достоверное повышение температуры на середине хвоста (на 8%). К 12 часам температура снижалась до исходного уровня. Данные температурные скачки определяли как «приливы» (табл.1).

Пример 3. У крыс, получавших климадинон, во время исследования не происходило достоверных скачков температуры (табл.1).

Пример 4. У крыс, получавших лекарственное средство "Маакии амурской экстракт сухой", на всем протяжении эксперимента не наблюдалось значимого изменения температуры (табл.1).

Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что климадинон и лекарственное средство "Маакии амурской экстракт сухой" предотвращают возникновение «приливов» у овариоэктомированных крыс.

Пример 5. У ложнооперированных животных наблюдался активный тип поведения животных в тесте «открытое поле». Латентное время (время выхода животного из первого квадрата) составило 5±1 секунд, количество пересеченных квадратов - 44±4, число вертикальных стоек - 6±1, число заглядываний - 8±2, количество умываний и болюсов - 2±1 и 1±1 соответственно. Время захода в темную камеру из светлого отсека было 13±2 секунд (табл.2).

Пример 6. У животных группы контроля формировался пассивный тип поведения животных в тесте «открытое поле»: нарушение ориентировочно-исследовательского поведения и повышение у животных тревоги и страха. Это выражалось в повышении латентного времени в 2 раза, уменьшении количества пересеченных квадратов в 3 раза, снижении числа вертикальных стоек в 2 раза, заглядываний в отверстия в 2 раза, а также увеличении количества болюсов в 5 раз по сравнению с ложнооперированными животными; все описанные изменения были достоверными (табл.2).

Пример 7. У крыс, получавших климадинон, по сравнению с контролем достоверно уменьшалось время выхода животного из первого квадрата на 45% и повышалось время захода крыс в темную камеру из светлого отсека в 2,5 раза (табл.2).

Пример 8. У крыс, получавших лекарственное средство "Маакии амурской экстракт сухой", по сравнению с контролем достоверно уменьшалось время выхода животного из первого квадрата на 25% и повышалось время захода крыс в темную камеру из светлого отсека в 2 раза, а также уменьшалось количество болюсов на 40% (табл.2).

Таким образом, климадинон и лекарственное средство "Маакии амурской экстракт сухой" снижали выраженность у животных чувства тревоги и страха, что свидетельствует о проявлении исследованными лекарственными средствами анксиолитического действия.

Пример 9. В группе ложнооперированных животных происходило падение САД на 54±1 мм рт. ст. в ответ на внутривенное введение АХ и повышение САД на 31±2 мм рт. ст. в ответ на внутривенное введение АД.

Пример 10. В группе контроля возникало нарушение функции вегетативной нервной системы. Так, у крыс после овариоэктомии падение САД в ответ на внутривенное введение АХ было достоверно ниже (на 7%, $p<0,05$) по сравнению с группой ложнооперированных животных. Более того, у этих животных повышение

САД в ответ на внутривенное введение адреналина было значительно ниже (на 32%, p<0,05) по сравнению с ложнооперированными животными (табл.3).

Пример 11. У крыс, получавших лекарственное средство "Маакии амурской экстракт сухой", происходило восстановление реакции САД в ответ на внутривенное введение ацетилхолина и адреналина (табл.3).

Следовательно, лекарственное средство "Маакии амурской экстракт сухой" при курсовом внутрижелудочном введении крысам после овариоэктомии способен восстанавливать тонус вегетативной (симпатической и парасимпатической) нервной системы.

Таким образом, лекарственное средство "Маакии амурской экстракт сухой" обладает выраженным антиклимактерическим свойством, что проявлялось в ослаблении психических и вегетососудистых расстройств и предотвращении возникновения «приливов, а также в проявлении анксиолитического действия и способности восстанавливать тонус вегетативной нервной системы.

Таблица 1

Влияние курсового внутрижелудочного введения препарата климадинон в дозе 100 мг/кг и лекарственного средства "Маакии амурской экстракт сухой" в дозе 200 мг/кг на температуру хвоста (°С) у овариоэктомированных крыс

Группы животных	Время исследования			
	9^{00}	10^{00}	11^{00}	12^{00}
Ложнооперированные (n=6)	26,3±0,2	26,4±0,2	26,6±0,2	26,5±0,2
Контроль (n=6)	26,1±0,2	28,1±0,3*	28,6±0,2*	26,7±0,2
Климадинон (n=6)	25,9±0,2	26,4±0,3^{+}	26,9±0,2^{+}	26,3±0,1
"Маакии амурской экстракт сухой" (n=6)	26,1±0,2	25,8±0,1^{+}	27,0±0,2^{+}	26,5±0,2

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с ложнооперированными животными;

$^{+}$ - p<0,05 по сравнению с контролем.

Таблица 2

Влияние курсового внутрижелудочного введения препарата климадинон в дозе 100 мг/кг и лекарственного средства "Маакии амурской экстракт сухой" в дозе 200 мг/кг на показатели поведения овариоэктомированных крыс в тесте «открытое поле» и время захода в темную камеру

	Лат. время	Квадраты	Стойки	Дырки	Груминг	Дефекация	Время захода
Ложнооперированные (n=6)	5±1	44±4	6±1	8±2	2±1	1±1	13±2
Контроль (n=6)	11±2*	14±2*	3±1*	4±1*	1±1	5±1*	8±1*
Климадинон (n=6)	6±2^{+}	10±3*	4±1*	3±1*	1±1	4±1*	19±2^{+}
"Маакии амурской экстракт сухой" (n=6)	8±2^{+}	16±3*	3±1*	4±1*	1±1	3±1*$^{+}$	14±2^{+}

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с ложнооперированными животными;
$^{+}$ - p<0,05 по сравнению с контролем.

Таблица 3

Влияние курсового внутрижелудочного лекарственного средства "Маакии амурской экстракт сухой" в дозе 200 мг/кг на величину реакции САД (мм рт.ст.) в ответ на внутривенное болюсное введение ацетилхолина (АХ, 5 мкг/кг) и адреналина (АД, 50 мкг/кг)

Группы животных	Исходные значения	АХ	АД
Ложнооперированные (n=6)	128±4	-54±1	+31±2
Контроль (n=6)	124±2	-50±1*	+21±2*
"Маакии амурской экстракт сухой" (n=6)	125±3	-55±1^{+}	+30±2^{+}

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с ложнооперированными;

$^{+}$ - p<0,05 по сравнению с контролем;

«-» - снижение САД, «+» - повышение САД.

Источники литературы

1. Сметник В.П. Климактерические расстройства и методы их коррекции // Consilium medicum. - 2007. - Т.9, № 6. - С.65-70.

2. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии. Медицина климактерия. М.: ООО Издательство Литера. - 2006. - С.166-186.

3. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Москва, 2002.

4. Балан В.Е. Применение фитопрепаратов для лечения климактерических расстройств // Consilium medicum. - 2007. - Т.9, № 6. - С.73-76.

5. Borrelli F., Izzo A.A., Ernst E. Pharmacological effects of Cimicifuga racemosa // Life Sci. - 2003. - Vol.73 (10). - P.1215-1229.

6. Федореев С.А., Кулеш Н.И., Глебко Л.И., Покушалова Т.В., Веселова М.В., Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. Препарат максар из дальневосточного растения маакии амурской // Химико-фармацевтический журнал. - 2004. - Т.38. - С.80-84.

7. Максимов О.Б., Кулеш Н.И., Степаненко Л.С. Маакия амурская. Экстрактивные вещества древесины и их биологическая активность // Химия в интересах устойчивого развития. - 1998. - Т.6. - С.447-460.

8. Федореев С.А., Кулеш Н.И., Глебко Л.И., Покушалова Т.В., Веселова М.В., Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. Препарат максар из дальневосточного растения маакии амурской // Химико-фармацевтический журнал. - 2004. - Т.38. - С.80-84.

9. Fedoreev S.A., Pokushalova T.V., Veselova M.V., Glebko L.I., Kulesh N.I., Muzarok T.I., Seletskaya L.D., Bulgakov V.P., Zhuravlev Yu. N. Isoflavonoid production by callus cultures of Maackia amurensis // Fitoterapia. - 2000. - Vol.71. - P.365-372.

10. Гайсаев Р.О., Белобородова Э.И., Саратиков А.С. Способ лечения хронических гепатитов // Патент РФ № 21752337. - 2001.

11. Белобородова Э.И., Венгеровский А.И., Гайсаев Р.О., Саратиков А.С., Федореев С.А. Новое гепатозащитное средство - максар // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 1999. - №8. - С.443-445.

12. Плотникова А.М., Плотникова Т.М., Шульгау З.Т., Федореев С.А., Кулеш Н.И., Мищенко Н.П., Василевская Н.А., Имбс Т.И., Глебко Л.И. Средство, обладающее гемореологической и антитромбоцитарной активностью // Патент РФ № 2342944. - 2009.

13. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей ред. Р.У.Хабриева. - М., 2005.- С.253-264.

Формула изобретения

Применение сухого экстракта ядровой древесины маакии амурской в качестве антиклимактерического средства.