

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291323** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.02

(22) Дата подачи заявки
2020.11.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/353* (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА ФЛАВОНОИДОВ, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ВИДА
TALIPARITI ELATUM Sw., ЕГО СОСТАВЫ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ**

(31) **2019-0091**

(32) **2019.11.14**

(33) **CU**

(86) **PCT/CU2020/050005**

(87) **WO 2021/121443 2021.06.24**

(88) **2022.01.06**

(71) Заявитель:

**СЕНТРО ДЕ ИНВЕСТИГАСИОН
И ДЕСАРРОЛЛО ДЕ
МЕДИКАМЕНТОС СИДЕМ (CU)**

(72) Изобретатель:

**Вонг Гуэрра Мэйлин, Рамирес
Санчес Джени, Фонсека Фонсека
Луис Артуро, Нуньес Фигеро Янье,
Падрон Иакус Алехандро Саул,
Инфанте Бланко Лорейн Лицет
(CU), Ромеро Диас Жаклин Айлема
(GB), Барриос Сармьенто Майдель,
Монтано Пегуэро Янай (CU)**

(74) Представитель:

Рыбина Н.А. (RU)

(57) Изобретение относится к области здравоохранения и, в частности, к лечению нарушений памяти. Настоящее изобретение заключается в получении пероральных фармацевтических составов из экстракта флавоноидов, полученного из вида *Talipairti elatum Sw.*, действующих на улучшение различных типов памяти как кратковременной, так и долговременной, связанных с различными патологиями и старением населения у людей.

A1

202291323

202291323

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА ФЛАВОНОИДОВ, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ВИДА *TALIPARITI ELATUM* Sw., ЕГО СОСТАВЫ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ НАСТОЯЩЕЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ

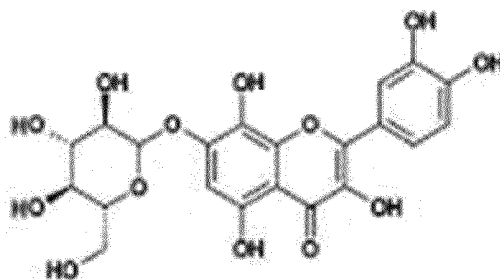
Настоящее изобретение относится к области здравоохранения и, в частности, к применению экстракта, богатого флавоноидами, полученного из *Talipariti elatum* Sw., и содержащих его фармацевтических составов при лечении заболеваний с нарушением памяти.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Hibiscus elatus, или *Talipariti elatum* Sw., или махагуа представляет собой эндемичное растение с Кубы, Ямайки, Соединенных Штатов Америки, Виргинских островов, Пуэрто-Рико и Мартиники. Во влажных районах оно растет на самых разных высотах и очень часто используется при лесовосстановлении. Это национальное дерево Ямайки.

На Кубе есть два вида растений, известных как «махагуа»: *Hibiscus tiliaceus*, маленькое ветвистое дерево, и махагуа обыкновенная или махагуа голубая, дерево, достигающее примерно 20 м в высоту, что соответствует *Talipariti elatum* Sw., виду, считающемуся эндемичным; его цветки на Кубе высоко ценятся народной медициной как отхаркивающее и противоастматическое средство. Фитохимические исследования, проведенные в стране авторов настоящего изобретения, подтверждают наличие в лепестках цветка этого вида о-гликозидного флавоноида госсипитрина и предполагают наличие других флавоноидов.

Госсипитрин, основной компонент, присутствующий в цветках этого вида, представляет собой гликозилат флаван-3-ола в 7 атоме углерода кольца А, а также содержит две свободные ОН-группы в положении 5 и положении 8 в кольце А, группу катехола в положениях 3' и 4' в кольце В и свободную группу ОН в 3 атоме углерода кольца С. Его химическая структура показана ниже



Госсипитрин

Авторское свидетельство № CU22484 A1 относится к области здравоохранения и, в частности, к аллергологии. В данном изобретении описано получение сиропа, который действует при стабилизации функций бронхиального дерева как профилактическим, так и купирующим образом в отношении астматического приступа. Такой сироп получают из экстрактов растений: *Musa paradisiaca*, *Hibiscus elatus* и *Aloe barbadensi*, которые содержат различные активные вещества, и он применим при синдроме обструкции нижних дыхательных путей.

В других документах, не относящихся к категории патентов, сообщается о некоторых лечебных свойствах *Hibiscus elatus* (махауга), среди которых: ослабление желудочно-кишечных и респираторных заболеваний; облегчение ревматических и мышечных болей. Его листья лечат геморрой; оно также обладает обезболивающими свойствами для ушей и бронхов, а также является смягчающим средством, так как размягчает опухоли. Из цветка делают отхаркивающий и противоастматический сироп, а его цветки широко используются для предотвращения выпадения волос и улучшения их блеска; красные цветы используются для черных волос, а желтые - для светлых. Сообщается также о некоторых полезных действиях, которые улучшают внешний вид кожи и способствуют заживлению повреждений костей и хрящей, а также образованию костей и хрящей. Однако нет сообщений, предполагающих или относящихся к фармацевтическим составам фенольных соединений, выделенных из *Talipariti elatum* Sw. для лечения любого типа деменции.

Авторы настоящей заявки неожиданно обнаружили, что неочищенный флавоноид, полученный из *Talipariti elatum* Sw. и его фармацевтические композиции могут быть применимы при лечении заболеваний, при которых наблюдается нарушение кратковременной и долговременной памяти.

КРАТКОЕ РАСКРЫТИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первой целью настоящего изобретения является применение экстракта, богатого флавоноидами, полученного из *Talipariti elatum* Sw., для лечения нарушений кратковременной и долговременной памяти.

Вторая цель настоящего изобретения относится к получению фармацевтических композиций, включающих в себя экстракт согласно первой цели настоящего изобретения и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Конкретным аспектом этих фармацевтических композиций является то, что их можно использовать для лечения нарушений кратковременной и долговременной памяти.

Такие композиции могут быть показаны для перорального введения либо в твердой, либо в жидкой форме.

Третьей целью настоящего изобретения является предоставление способа лечения нарушений памяти у субъекта, который в этом нуждается, причем такой способ включает в себя введение указанному субъекту терапевтически эффективной дозы экстракта согласно первой цели настоящего изобретения или фармацевтической композиции согласно второй цели настоящего изобретения.

Фигура 1. Действие экстракта флавоноидов из лепестков *Taliparitis elatum* Sw. (ET) на опознающую память при различных схемах когнитивных расстройств.

Фигура 2. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) на кратковременную и долговременную пространственную память в отношении когнитивного расстройства, вызванного скополамином (SCO) (1 мг/кг) у крыс.

Фигура 3. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) на кратковременную и долговременную опознающую память в отношении когнитивного расстройства, вызванного скополамином (SCO) (1 мг/кг) у крыс.

Фигура 4. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) на пространственную память в отношении когнитивного

расстройства, вызванного хроническим введением хлорида алюминия (AlCl₃) у крыс.

Фигура 5. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) на память распознавания новых объектов в модели когнитивного расстройства, вызванного хлоридом алюминия (AlCl₃) у крыс.

Фигура 6. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) на ассоциативную память в модели когнитивного расстройства, вызванного хлоридом алюминия (AlCl₃) у крыс.

Фигура 7. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) на пространственную память в отношении когнитивного расстройства, вызванного введением icv-STZ (интрацеребровентрикулярное введение стрептозотоцина) у крыс.

Фигура 8. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) на память распознавания новых объектов.

Фигура 9. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) на ассоциативную память.

ПОДРОБНОЕ РАСКРЫТИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение экстракта, полученного из лепестков вида *Talipariti elatum* Sw. обладает биологической активностью при лечении нарушений памяти.

Таким образом, предусмотрен биологически активный экстракт и его фармацевтические композиции.

При оценке экстракта на разных моделях деменции (повреждение, вызванное скополамином, хлоридом алюминия и стрептозотоцином) во всех случаях наблюдалось дозозависимое защитное действие. Результаты соответствовали результатам, полученным для пероральных составов, описанных в примере реализации номер 5.

Экстракт согласно настоящему изобретению можно вводить в соответствии с настоящим изобретением в форме фармацевтических композиций, которые включают в себя один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

Конкретная доза композиции для применения у конкретного индивидуума будет зависеть от множества факторов, включая в себя, например, возраст, массу тела, состояние здоровья и диету индивидуума, подлежащего лечению, время введения, стабильность экстракта и его сочетание с любым другим лечением.

Предусмотрен гранулированный состав, который содержит:

терапевтически эффективное количество экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (согласно примерам реализации 1 и 2); гидрофильное связывающее средство - от 2 вплоть до 6% по массе по отношению к массе активного ингредиента; разбавитель - от 16 вплоть до 80% по массе по отношению к массе активного ингредиента; средство для улучшения распадаемости - от 1 вплоть до 9% по массе, по отношению к массе активного ингредиента.

Предпочтительными связывающими средствами являются крахмал в пропорции, составляющей по меньшей мере 5,6% по массе по отношению к экстракту флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw, и

поливинилпирролидон в пропорции приблизительно 2,3% по массе по отношению к экстракту флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw.

Крахмал может быть из риса, пшеницы или кукурузы. Предпочтительный крахмал представляет собой кукурузный крахмал, который может представлять собой частично предварительно желатинированный крахмал, такой как крахмал 1500 (Colorcon). Помимо функции связывающего средства, часть крахмала, особенно в капсулах по 25 и 50 мг экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., может выполнять функции разбавителя.

Можно использовать любой подходящий поливинилпирролидон, способный действовать как связывающее средство. Поливинилпирролидон может представлять собой неразветвленный 1-винил-2-пирролидоновый полимер со средней молекулярной массой приблизительно 40000, такой как повидон K30 (ISP Pharmaceutical).

Предпочтительным разбавителем является микрокристаллическая целлюлоза или смеси микрокристаллической целлюлозы и крахмала.

Предпочтительным средством для улучшения распадаемости является крахмалгликолят натрия.

Гранулированные составы согласно настоящему изобретению получают способом, включающим в себя влажную грануляцию:

Экстракт флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., разбавитель и необязательно средство для улучшения распадаемости смешивают в присутствии гидрофильного связывающего средства и необязательно смешивают с тем же самым или другим средством для улучшения распадаемости и/или также с другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными средствами.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные средства, предпочтительные согласно настоящему изобретению, представляют собой среди прочих следующее:

Смазывающие средства, такие как бензоат натрия, используемые в диапазоне 0,25-5% по отношению к массе экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw.

Жидкие пероральные составы содержат, помимо экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw, по меньшей мере один жидкий носитель для растворения или суспендирования экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw, увлажняющие средства, подсластители, ароматические вещества, консерванты и подкислители для нейтрализации вкуса экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw.

Жидкие пероральные составы, которые, вероятно, будут использоваться повторно, должны содержать растворимый консервант. Концентрация консервантов может варьироваться от 0,05% до 1% мас./об., в частности, от 0,1% до 0,5% мас./об., и в конкретном случае она составляет приблизительно 0,2% мас./об. Предпочтительным консервантом является бензоат натрия.

Для улучшения аромата экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. необязательно можно использовать один или несколько интенсивных подсластителей, таких как сахарин, сахарин натрия, цикламат калия, кальция или

натрия. Концентрация подсластителя может находиться в диапазоне от 0,05% до 0,5% мас./об. и, в частности, она составляет приблизительно 0,2% мас./об. Необязательно, вкусовые качества этих растворов также могут быть оптимизированы путем добавления одного или нескольких ароматических веществ. Подходящими ароматическими веществами являются фруктовые ароматизаторы. Было обнаружено, что клубничный аромат дает очень удовлетворительные результаты маскировки аромата. Общая концентрация ароматических веществ может варьироваться от 0,01% до 0,2% мас./об., предпочтительно от 0,02% до 0,1% мас./об. и, в частности, она составляет приблизительно 0,025% мас./об. Общая концентрация ароматических веществ может варьироваться от 0,01% до 0,2% мас./об., предпочтительно от 0,02% до 0,1% мас./об. и, в частности, она составляет приблизительно 0,025% мас./об.

Предпочтительным подкислителем является лимонная кислота.

Жидкая композиция для перорального применения согласно настоящему изобретению содержит:

от 0,5% до 1,5% мас./об. экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw.
от 0,1% до 0,5% мас./об. консервантов
от 0,01% до 0,2% мас./об. ароматизаторов
от 0,05% до 0,5% мас./об. подсластителей
от 0,15% до 0,5% мас./об. подкислителей
от 5% до 15% мас./об. увлажнителей
от 30% до 80% мас./об. сиропа гидрогенизированной глюкозы и очищенной воды в достаточном количестве до 100% в качестве жидких носителей

Наиболее предпочтительная жидкая пероральная композиция согласно настоящему изобретению включает в себя:

1% мас./об. (0,01 г/мл) экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. в качестве активного ингредиента, 0,2% мас./об. (0,002 г/мл) бензоата натрия в качестве консерванта, 0,025% мас./об. (0,00025 г/мл) клубничного ароматизатора в качестве ароматизатора, 0,2% мас./об. (0,002 г/мл) сахарина натрия в качестве подсластителя, 0,35% мас./об. (0,0035 г/мл) лимонной кислоты в качестве

подкислителя, 10% мас./об. (0,1 г/мл) глицерина в качестве увлажнителя и 64% (0,64 г/мл) сиропа гидрогенизированной глюкозы и очищенной воды в достаточном количестве до 100% (1 мл) в качестве жидких носителей.

Жидкие составы согласно настоящему изобретению получают способом, который включает в себя следующее:

Глицерин и клубничный ароматизатор растворить в одной части воды, затем добавить экстракт флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw, сироп гидрогенизированной глюкозы, лимонную кислоту, бензоат натрия и сахарин натрия, перемешать и довести до заданного объема.

На фигуре 2 результаты выражены в процентах от правильных входов в новое плечо Y-лабиринта в тесте принудительного чередования Y-лабиринта. А) Правильные входы (%) в парадигме кратковременной памяти. В) Правильные входы (%) в парадигме долговременной памяти. Данные выражены как среднее $\pm$ DE (n=7, на группу). Для статистического анализа выполняли однофакторный дисперсионный анализ и критерий Тьюки $p < 0,05$.

При этом на фигуре 3 результаты выражены как индекс различения знакомых и новых объектов, оцениваемый в тесте на распознавание новых объектов. А) Индекс различения (AU) в парадигме кратковременной памяти. В) Индекс различения (AU) в парадигме долговременной памяти. Данные выражены как среднее $\pm$ DE (n=7, на группу). Для статистического анализа выполняли двухфакторный дисперсионный анализ и критерий Бонферрони $p < 0,05$.

AU: произвольные единицы.

На фигурах 2 и 3 показаны экспериментальные результаты, в которых дозы состава 5 и 50 мг/кг как в тесте принудительного чередования Y-лабиринта, который оценивает пространственную память, так и в тесте памяти на распознавание новых объектов защищали от повреждения, вызванного скополамином, в отношении кратковременной и долговременной памяти.

На фигуре 4 результаты выражены в виде латентности спасения в течение тренировочных дней (кривая обучения). Данные выражены как среднее $\pm$ DE (n=7, на группу). Для статистического анализа выполняли двухфакторный дисперсионный анализ и критерий Бонферрони $p < 0,05$.

На фигуре 5 результаты выражены в виде индекса различения общего времени исследования объекта N по отношению к F. Данные выражены как среднее значение $\pm$ DE (n=7, на группу). Для статистического анализа выполняли однофакторный дисперсионный анализ с последующим критерием множественного сравнения Тьюки $p < 0,05$.

При этом на фигуре 6 результаты выражены как латентность входа (время, которое требуется животному, чтобы перейти в темную зону максимум 300 секунд). Данные выражены как среднее значение $\pm$ DE (n=7, на группу). Для статистического анализа выполняли однофакторный дисперсионный анализ с последующим критерием множественного сравнения Тьюки $p < 0,01$.

На фигуре 4 показано действие состава на пространственную долговременную память, где было обнаружено, что доза 50 мг/кг защищает от прогрессирования когнитивного расстройства, вызванного хлоридом алюминия, в то время как дозы 0,25 и 5 мг/кг не предотвращают прогрессирование расстройства. Аналогичным образом, было замечено, что только доза состава 50 мг/кг защищала от прогрессирующего ухудшения памяти распознавания нового (фигура 5) и ассоциативной эмоциональной памяти (фигура 6).

На фигуре 7 результаты выражены как латентность спасения в течение тренировочных дней (кривая обучения). Данные выражены как среднее значение $\pm$ DE (n=7, на группу). Для статистического анализа выполняли двухфакторный дисперсионный анализ и критерий Бонферрони $p < 0,01$.

На фигуре 8 результаты выражены в виде индекса различения общего времени исследования объекта N по отношению к F. Данные выражены как среднее значение $\pm$ DE (n=7, на группу). Для статистического анализа выполняли

односторонний дисперсионный анализ с последующим критерием множественного сравнения Тьюки $p < 0,05$.

При этом на фигуре 9 результаты выражены как латентность входа (время, которое требуется животному, чтобы перейти в темную зону максимум 300 секунд). Данные выражены как среднее значение $\pm$ DE ($n=7$, на группу). Для статистического анализа проводили однофакторный дисперсионный анализ с последующим критерием множественного сравнения Тьюки. Разные буквы отличаются друг от друга для $p < 0,01$.

На фигуре 7 показаны экспериментальные результаты водного лабиринта Морриса. Состав в дозах 5 и 50 мг/кг защищал пространственную память от повреждения, вызванного icv STZ, препятствуя установлению и прогрессированию изменений, ведущих к возникновению когнитивных расстройств. На фигуре 8 показаны результаты теста на распознавание новых объектов, где дозы 5 и 50 мг/кг также защищают память распознавания нового от повреждения, вызванного icv STZ. С другой стороны, исследование эмоционально-ассоциативной памяти аналогичным образом показало, что дозы 5 и 50 мг/кг защищают от повреждения, вызванного icv STZ, подтверждая устойчивую память об отрицательном подкреплении у животных, получавших состав, по сравнению с группой STZ (фигура 9). Из этих результатов можно видеть, что пероральные составы экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. защищают от повреждения различных типов памяти, вызванных icv STZ, в зависимости от дозы.

Кроме того, предусмотрены способы лечения нарушений памяти. Такие способы применяются при лечении различных заболеваний, включая в себя различные типы деменции.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Экстракт флавоноидов, полученный из лепестков *Talipariti elatum* Sw

Для получения экстракта флавоноидов 40 г предварительно высушенных лепестков *Talipariti elatum* Sw. взвешивали и переносили в плоскодонную колбу для перегонки, содержащую 700 мл н-гексана. Кипячение с обратным холодильником проводили при 60°C на водяной бане в течение 2 часов, растворитель удаляли, а остаток

материала оставляли сушиться при комнатной температуре на 24 часа. Затем к сухому остатку добавляли 80% ацетона в количестве, достаточном для поддержания соотношения растительный материал:растворитель 1:18,97. Вновь кипятили на водяной бане при 60°C в течение 2 часов, фильтровали в горячем состоянии и повторяли тот же процесс еще 2 раза с остатком на дне колбы.

Полученные экстракты переносили в 1-литровую круглодонную колбу для перегонки и начальный объем доводили до 1/5, подвергая образец воздействию 60°C при пониженном давлении. Его переносили в делительную воронку и проводили 5 жидкостных экстракций: жидкость (1:1) с н-бутанолом. Органическую фазу собирали в предварительно тарированную перегонную колбу и сушили при пониженном давлении. Колбу снова взвешивали после испарения растворителя, чтобы выразить общее количество полученного экстракта флавоноидов.

Пример 2. Оптимизация способа экстракции флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw.

Экстракцию по Сокслету проводили до истощения растительного материала несколькими растворителями, ранее описанными в литературе для экстракции флавоноидов и антоцианов: этанолом, метанолом и ацетоном в различных концентрациях. Выбирали растворитель, с которым была получена более высокая концентрация большинства метаболитов, количественно оценивали методами ВЭЖХ и оценки общего количества флавоноидов. Температуру устанавливали на уровне 60°C для обеспечения стабильности метаболитов.

Оптимизацию параметров экстракции проводили с помощью методологии реакционной поверхности. План Бокса-Бенкена из 15 экспериментов с 3 факторами выполняли на двух уровнях. Программное обеспечение Stargraphic версии 5.1 использовали для создания плана эксперимента, статистического анализа и регрессионной модели. Определяемой переменной ответа было общее количество флавоноидов.

Самое высокое содержание госсипитрина и общего количества флавоноидов для различных исследованных растворителей обнаружили при использовании 80% ацетона.

Количественное определение флавоноидов, а также значения для каждого из экспериментов по оптимизации остальных изучаемых переменных описаны в таблице 1.

Таблица 1. План эксперимента и значения флавоноидов, полученные для каждого из них.

Эксперимент	Количество растительного материала (%)	Количество экстракций	Время экстракции (мин)	Общее количество флавоноидов (мг/г)
1	5	2	2	37,81
2	5	3	1	39,72
3	3	3	0,5	45,02
4	2,5	2	0,5	39,13
5	3	3	2	46,79
6	5	2	0,5	37,09
7	3	1	2	32,37
8	2,5	3	1	47,88
9	2,5	2	2	44,78
10	3	2	1	41,19
11	5	1	1	24,81
12	2,5	1	1	32,37
13	3	2	1	39,96
14	3	1	0,5	28,53
15	3	2	1	40,83

Получили уравнение, описывающее способ (флавоноиды (мг/г) = $40,66 + 3,09125X_3 + 7,66625X_1 + 1,4975X_2 - 1,47X_3^2 + 0,15X_3X_1 + 1,2325X_3X_2 - 2,995X_3^2 - 0,5175X_1X_2 + 0,5125X_2^2$) и факторы, показавшие значимое влияние на количество полученных флавоноидов, которые представлены на фиг. 1. Значение $R^2 = 0,989463$ указывает на то, что скорректированная таким образом модель учитывает 98,9463% изменчивости количества флавоноидов. Скорректированная статистика R-квадрата, которая больше подходит для сравнения разного количества независимых переменных, составляет 97,0497%.

Проанализированные 3 переменные показали значительное влияние на полученное содержание флавоноидов, а также на квадрат числа экстракций.

Экстракцию повторяли трижды в оптимальной точке, получая общее содержание флавоноидов 4,95 г/100 г лепестков.

Пример 3. Действие экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. при различных нарушениях памяти.

Полученные экстракты оценивали на различных моделях деменции с целью демонстрации их нейропротекторных свойств для последующей разработки пероральных составов. Использовали модели нарушений, вызванных скополамином, хлоридом алюминия и стрептозотоцином. Во всех случаях использовали экспериментальные методики для оценки кратковременной и долговременной памяти и опознающей, ассоциативной и рабочей памяти.

Пример 4. Фармацевтические композиции из экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. для применения у людей.

Следующие варианты осуществления даны с целью предоставления специалисту в настоящей области техники достаточно ясного и полного объяснения настоящего изобретения, но их не следует рассматривать как ограничения существенных аспектов предмета настоящего изобретения, изложенных в предыдущих разделах настоящего описания.

1: Составы таблеток

Продукт	мг/таблетка
Экстракт из <i>Talipariti elatum</i> Sw.	50
Микрокристаллическая целлюлоза	40
Повидон	5
Крахмалгликолят натрия	5
Стеарат магния	3
Всего	103

Экстракт флавоноидов смешивают из лепестков *Talipariti elatum* Sw., микрокристаллической целлюлозы и крахмалгликолята натрия и просеивают вместе через сито с размером ячеек 0,8 мм. Раствор поливинилпирролидона добавляют к воде или смеси воды и этанола и перемешивают в течение определенного периода времени. Влажную смесь пропускают через гранулятор и полученный гранулят сушат при соответствующей температуре в течение необходимого времени. Сухой гранулят просеивают через сито и тщательно смешивают с диоксидом титана и стеаратом магния. Получают сыпучий гранулированный порошок.

Гранулят прессуют в таблеточном прессе. На полученные таблетки можно нанести покрытие.

2: Составы капсул

Экстракт флавоноидов смешивают из лепестков *Talipariti elatum* Sw., микрокристаллической целлюлозы и кукурузного крахмала, добавляют этанол и перемешивают некоторое время. Влажную смесь пропускают через гранулятор и полученный гранулят сушат в течение необходимого времени. Сухой гранулят просеивают через сито и тщательно смешивают с крахмалгликолятом натрия и стеаратом магния. Получают сыпучий гранулированный порошок.

Гранулят используют для наполнения капсул

В качестве альтернативы экстракт флавоноидов смешивают с лепестками *Talipariti elatum* Sw. и микрокристаллическую целлюлозу, получают крахмальную пасту, добавляют к вышеуказанной смеси и перемешивают в течение определенного периода времени. Влажную смесь пропускают через гранулятор и полученный гранулят сушат в течение необходимого времени. Сухой гранулят просеивают через сито и тщательно смешивают с крахмалгликолятом натрия и стеаратом магния. Получают сыпучий гранулированный порошок. Гранулят используют для наполнения капсул.

Продукт	мг/капсула
Экстракт из <i>Talipariti elatum</i> Sw.	100
Микрокристаллическая целлюлоза	25
Кукурузный крахмал	55
Крахмалгликолят натрия	7
Стеарат магния	1
Всего	188

3: Жидкие составы

Размешивают смесь глицерина, клубничного ароматизатора и части воды. Затем добавляют экстракт флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., сироп гидрогенизированной глюкозы, лимонную кислоту, бензоат натрия и сахарин натрия, перемешивают в течение определенного периода времени, доводят до определенного объема и дозируют во флаконах.

Продукт	Формула на 200 мл
Экстракт из <i>Talipariti elatum</i> Sw.	1 г
Сироп гидрогенизированной глюкозы	64 г
Глицерин	10 г
Лимонная кислота	0,3 г
Бензоат натрия	0,2 г
Сахарин натрия	0,2 г
Апельсиновый ароматизатор	0,02 г
Очищенная вода	c.s.p 200 мл

Жидкие составы согласно настоящему изобретению получают в результате способа, включающего в себя следующее: растворяют глицерин и клубничный ароматизатор в части воды, затем добавляют экстракт флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., сироп гидрогенизированной глюкозы, лимонную кислоту, бензоат натрия и сахарин натрия, перемешивают некоторое время и доводят до заданного объема.

Пример 5. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) согласно иллюстративному варианту осуществления 4 при различных нарушениях памяти

1. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) на вызванное скополамином нарушение кратковременной и долговременной памяти.

Чтобы оценить защитное действие на кратковременную и долговременную память пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., на взрослых самцах крыс Wistar использовали модель деменции, вызванной скополамином. Состав вводили в дозах 0,25, 5 и 50 мг/кг массы тела в течение 7 дней до индукции когнитивного расстройства скополамином в дозе 1 мг/кг массы тела. Использовали кратковременную парадигму, в которой вводили скополамин и через 40 минут выполняли фазу обучения поведенческого теста (Y-лабиринт вынужденного чередования или распознавание новых объектов), через 2 часа проводили фазу оценки поведенческого теста. Для оценки защитного действия на долговременную память использовали другую парадигму, с той разницей, что период между фазами обучения и оценки составлял 24 часа.

2. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) на индуцированное хлоридом алюминия нарушение различных типов памяти.

Защитное действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. на различные типы памяти при хроническом введении (30 дней) хлорида алюминия (500 мг/кг) у взрослых самцов крыс линии Wistar. Состав вводили в дозах 0,25, 5 и 50 мг/кг массы тела в течение 15 дней; через 15 дней после начала приема хлорида алюминия (перорально). Для оценки различных типов памяти использовали три различных поведенческих теста: водный лабиринт Морриса для изучения пространственной справочной памяти, распознавание объектов для оценки памяти распознавания новизны и тест пассивного избегания для оценки эмоционально-ассоциативной памяти.

3. Действие пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. (FOT) на вызванное стрептозотоцином нарушение различных типов памяти.

Для оценки защитного действия на кратковременную и долговременную память пероральных составов экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. использовали модель деменции, вызванное интрацеребровентрикулярным введением стрептозотоцина (icv STZ) у взрослых самцов мышей линии C57BL6. Состав вводили в дозах 0,25, 5 и 50 мг/кг массы тела в течение 13 дней, через 1 день после индукции расстройства с помощью icv STZ (3 мг/кг массы тела). Для оценки различных типов памяти использовали три различных поведенческих теста: распознавание объектов для оценки памяти распознавания новизны, водный лабиринт Морриса для изучения пространственной справочной памяти и тест пассивного избегания для оценки эмоционально-ассоциативной памяти.

ОПУБЛИКОВАННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Экстракт флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw. для применения при лечении нарушений памяти.
2. Фармацевтический состав для перорального введения, содержащий терапевтически эффективное количество экстракта по п. 1 вместе с:
по меньшей мере одним гидрофильным связывающим средством,
по меньшей мере одним разбавителем и
по меньшей мере одним средством для улучшения распадаемости.
3. Фармацевтический состав по п. 2, отличающийся тем, что он находится в твердой форме.
4. Фармацевтический состав по п. 3, отличающийся тем, что он находится в форме гранулятов.
5. Фармацевтический состав по п. 3, отличающийся тем, что он находится в форме таблетки.
6. Фармацевтический состав по п. 3, отличающийся тем, что он находится в форме капсулы.
7. Фармацевтический состав по любому из пп. 2-6, отличающийся тем, что гидрофильное связывающее средство присутствует в количестве от 2 до 6% по массе по отношению к массе экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., разбавитель присутствует в количестве от 16 до 80% по массе по отношению к массе экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., и средство для улучшения распадаемости присутствует в количестве от 1% до 9% по массе по отношению к массе экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw.
8. Фармацевтический состав по любому из пп. 2-7, отличающийся тем, что гидрофильное связывающее средство представляет собой крахмал или поливинилпирролидон, разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу или ее смеси с крахмалом, и средство для улучшения распадаемости представляет собой крахмалгликолят натрия.
9. Фармацевтический состав по п. 8 содержит от 52 до 72% по массе экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., от 4 до 29% по массе крахмала, от 13 до 18% по массе микрокристаллической целлюлозы, от 4 до 6% по массе крахмалгликолята натрия.

10. Фармацевтический состав по п. 8 содержит от 52 до 85% по массе экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., от 1 до 2% по массе поливинилпирролидона, от 10 до 46% по массе микрокристаллической целлюлозы, от 1 до 6% по массе крахмалгликолята натрия.

11. Фармацевтический состав по п. 8 или 9, отличающийся тем, что гидрофильное связывающее средство представляет собой крахмал и присутствует в количестве по меньшей мере 5% по массе экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу и присутствует в количестве от 20 до 30% по массе экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., и средство для улучшения распадаемости представляет собой крахмалгликолят натрия и присутствует в количестве приблизительно 8% по массе активного ингредиента.

12. Фармацевтический состав по пп. 8 или 10, отличающийся тем, что гидрофильное связывающее средство представляет собой поливинилпирролидон и присутствует в количестве от 2 до 3% по массе по отношению к массе экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу и присутствует в количестве от 12 до 25% по массе по отношению к массе экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., и средство для улучшения распадаемости представляет собой крахмалгликолят натрия и присутствует в количестве от 1 до 3% по массе по отношению к массе активного ингредиента.

13. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что в его составе дополнительно содержится смазывающее соединение, предпочтительно стеарат магния.

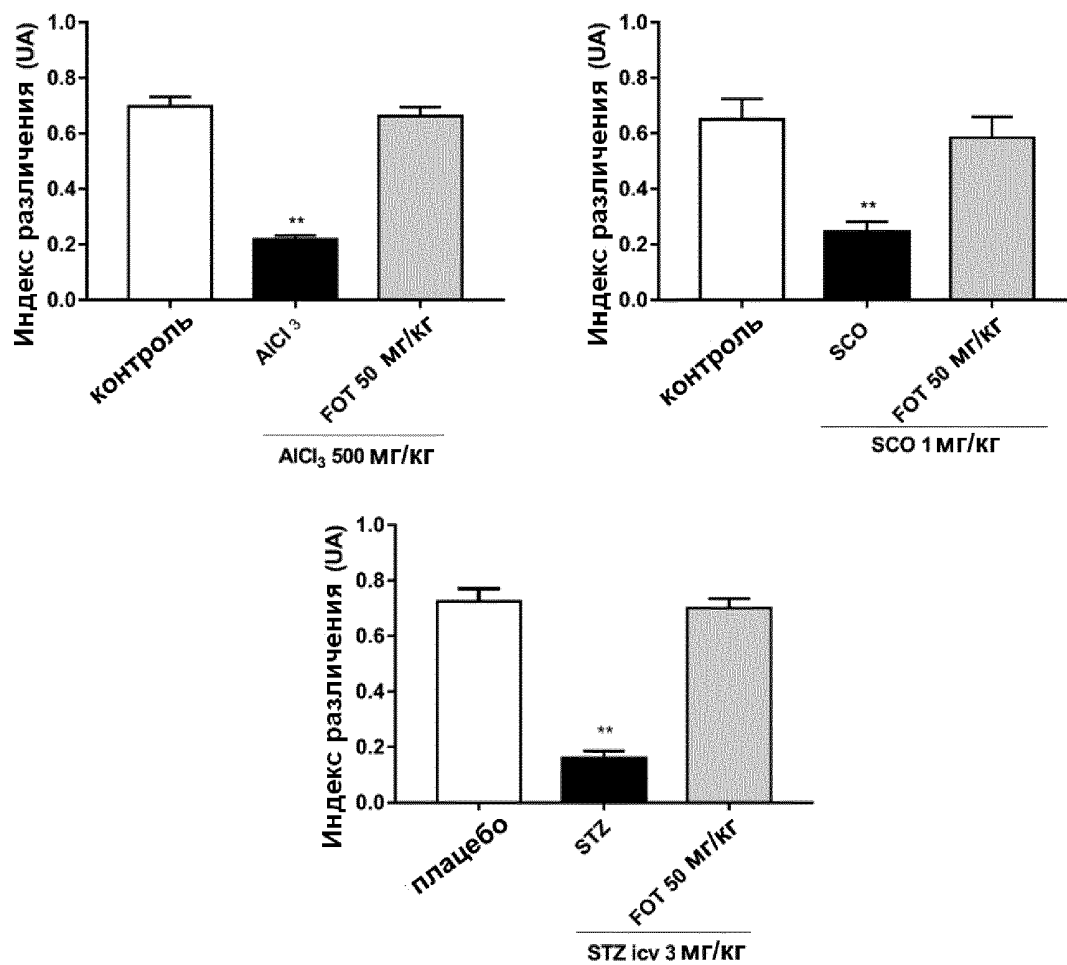
14. Фармацевтический состав по п. 2, отличающийся тем, что он находится в жидкой форме.

15. Фармацевтический состав для перорального введения по п. 14, содержащий терапевтически эффективное количество экстракта флавоноидов из лепестков фармацевтически приемлемого *Talipariti elatum* Sw., характеризующийся тем, что он также содержит:

по меньшей мере один консервант, по меньшей мере один ароматизатор, по меньшей мере один подсластитель, по меньшей мере один подкислитель, по меньшей мере один увлажнитель и по меньшей мере один жидкий носитель.

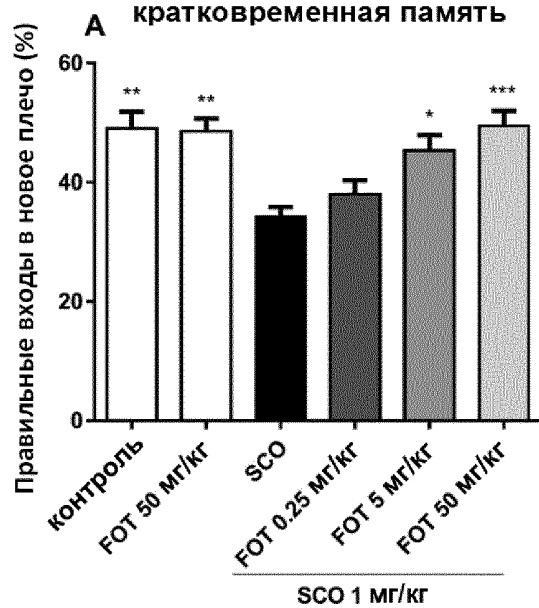
16. Фармацевтический состав по п. 15, содержащий: от 0,5% до 1,5% мас./об. экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., от 0,1% до 0,5% мас./об. консервантов, от 0,01% до 0,2% мас./об. ароматизаторов, от 0,05% до 0,5% мас./об. подсластителей, от 0,15% до 0,5% мас./об. подкислителей, от 5% до 15% мас./об. увлажнителей, от 30% до 80% мас./об. сиропа гидрогенизированной глюкозы, очищенную воду в достаточном количестве до 100%.
17. Фармацевтический состав по п. 15 или 16, отличающийся тем, что ароматизатор представляет собой клубничный ароматизатор.
18. Фармацевтический состав по любому из пп. 15-17, в котором бензоат натрия предпочтительно используют в качестве консерванта.
19. Фармацевтический состав по пп. 15-18, в котором лимонную кислоту используют в качестве подкислителя.
20. Фармацевтический состав по пп. 17-19, содержащий 1% (0,01 г/мл) экстракта флавоноидов из лепестков *Talipariti elatum* Sw., 0,2% (0,002 г/мл) бензоата натрия, 0,025% (0,00025 г/мл) клубничного ароматизатора, 0,35% (0,0035 г/мл) лимонной кислоты, 64% (0,64 г/мл) сиропа гидрогенизированной глюкозы, очищенную воду в достаточном количестве до 1 мл и необязательно один или несколько подсластителей или увлажняющих средств.
21. Состав по п. 20, содержащий в качестве подсластителя 0,2% (0,002 г/мл) сахарина натрия и в качестве увлажнителя 10% (0,1 г/мл) глицерина.
22. Фармацевтические составы по пп. 2-21 для применения при лечении нарушений кратковременной и долговременной памяти.
23. Способ лечения нарушений кратковременной и долговременной памяти, включающий в себя стадию введения субъекту с такими нарушениями терапевтически эффективного количества экстракта по п. 1 или любого фармацевтического состава по п. 2 - 21.

Распознавание новых объектов

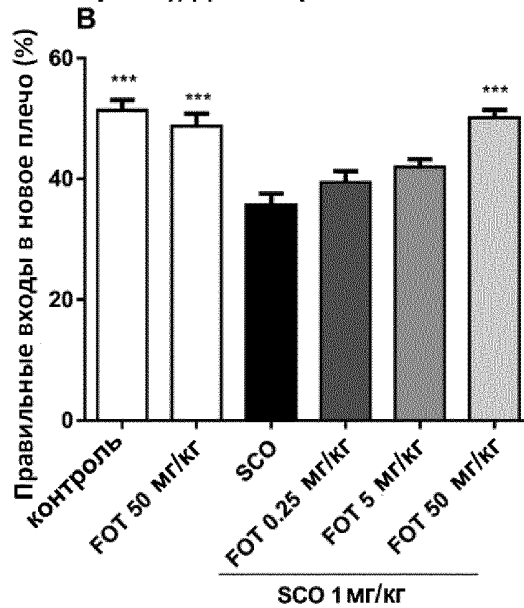


ФИГУРА 1

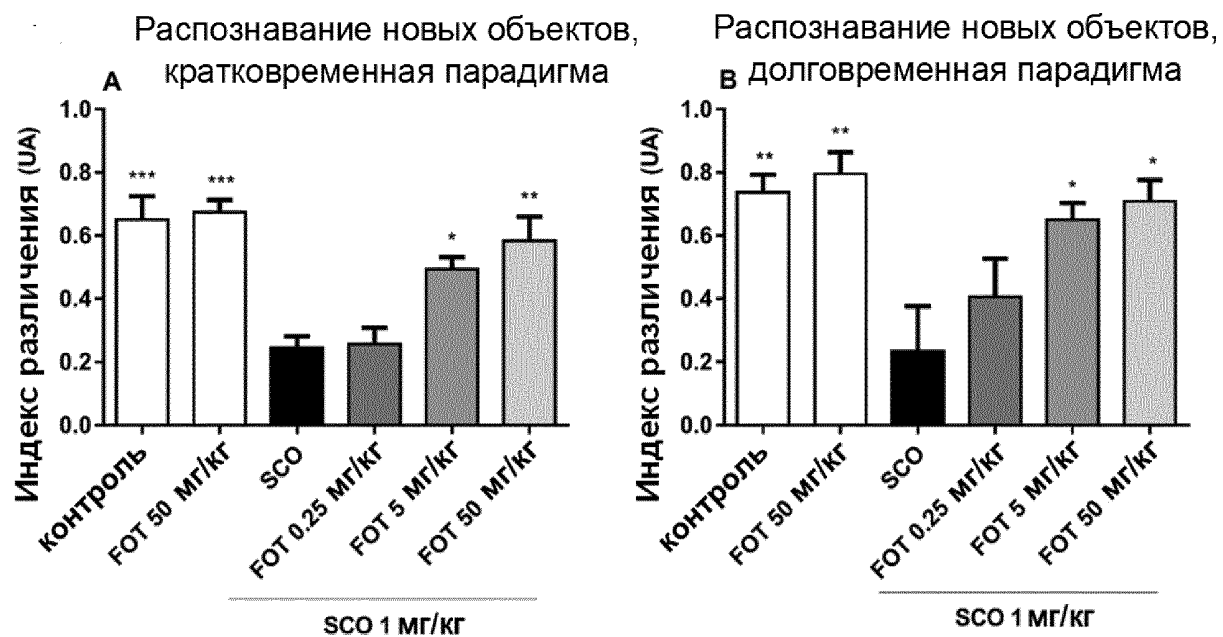
Принудительное чередование (Y-лабиринт),
кратковременная память



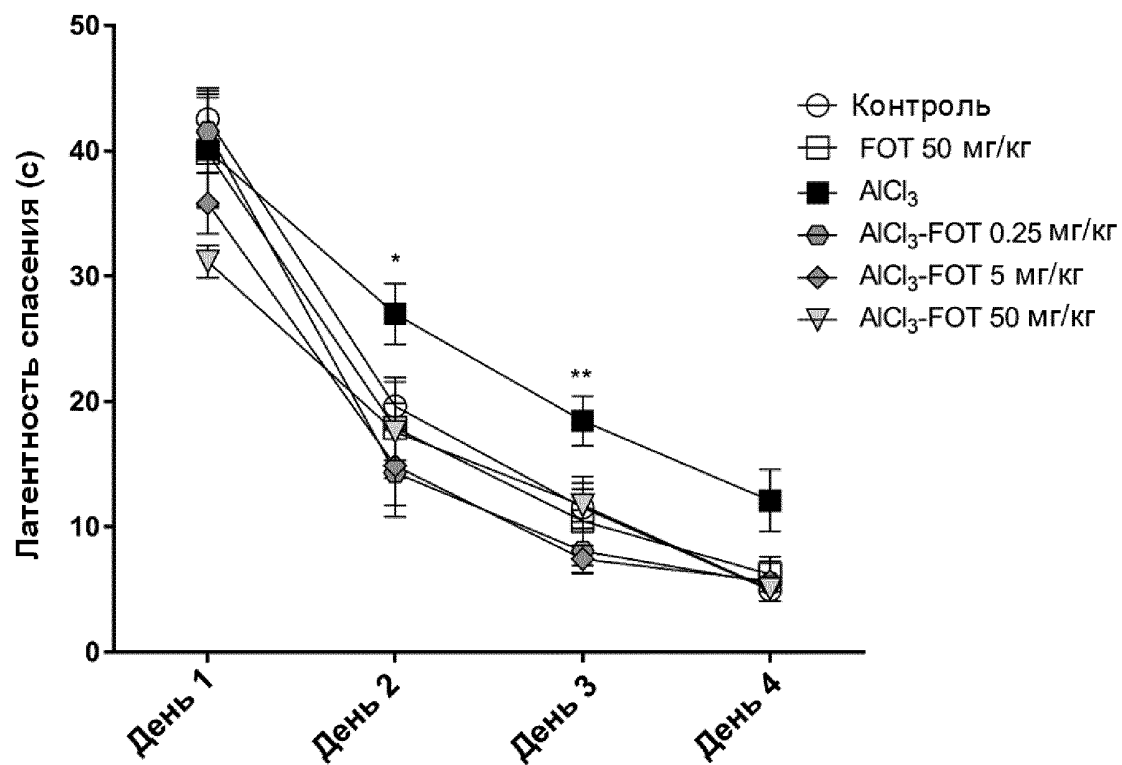
Принудительное чередование (Y-лабиринт),
долговременная память



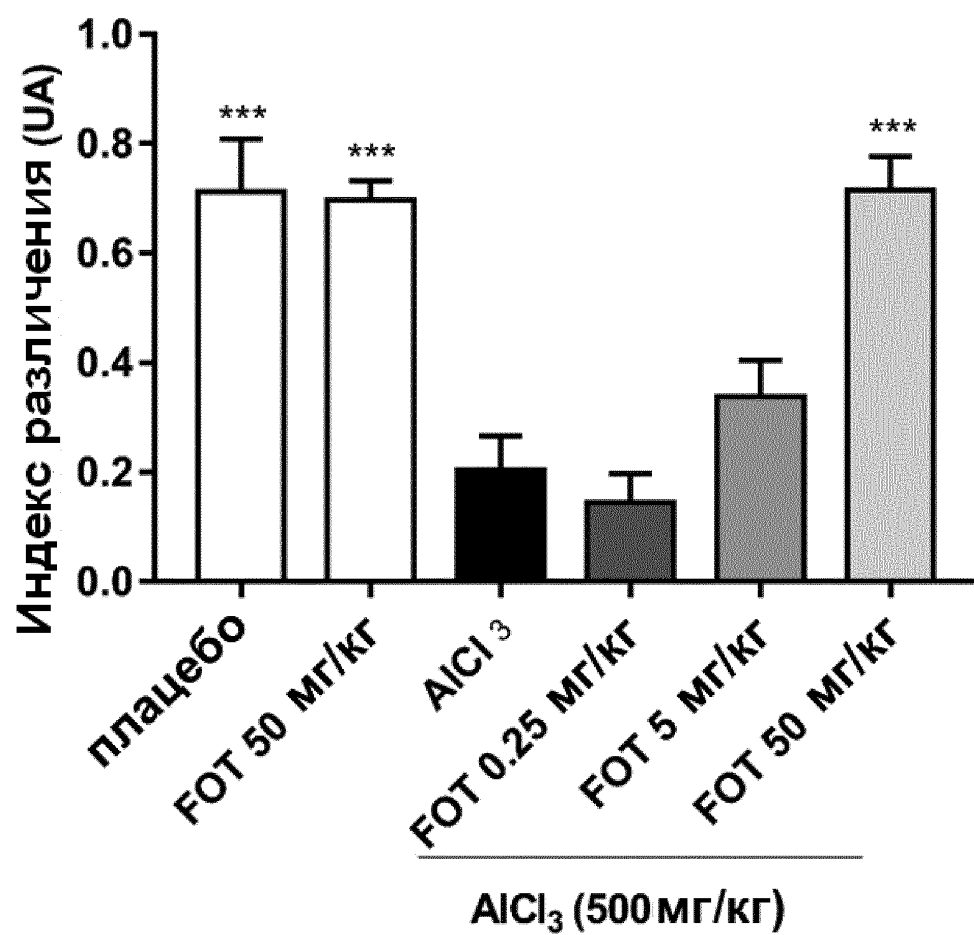
ФИГУРА 2



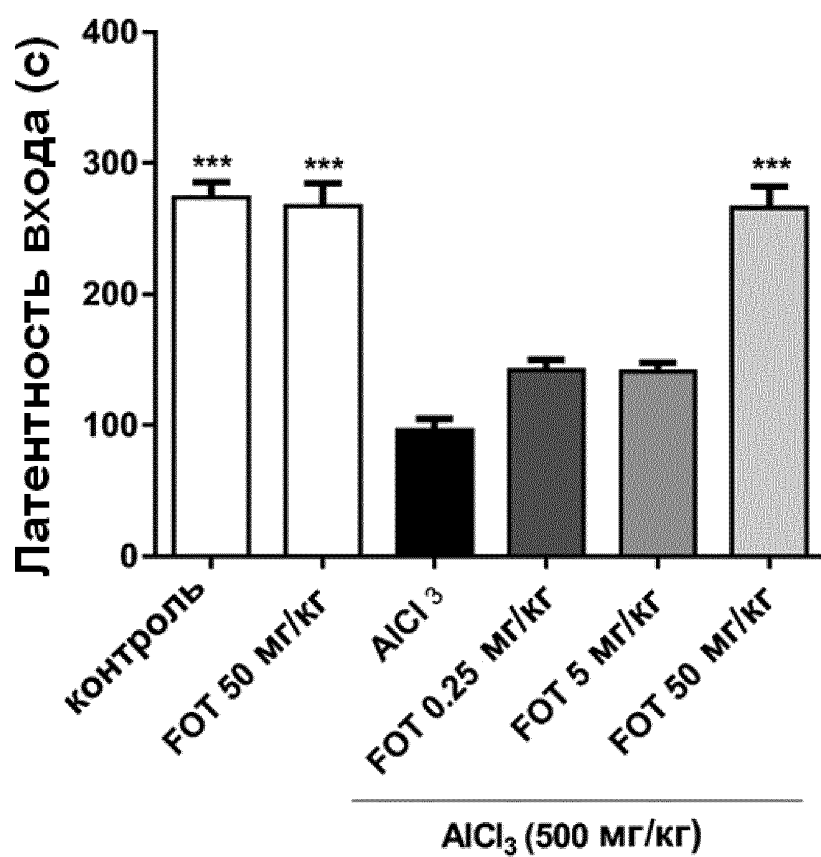
ФИГУРА 3



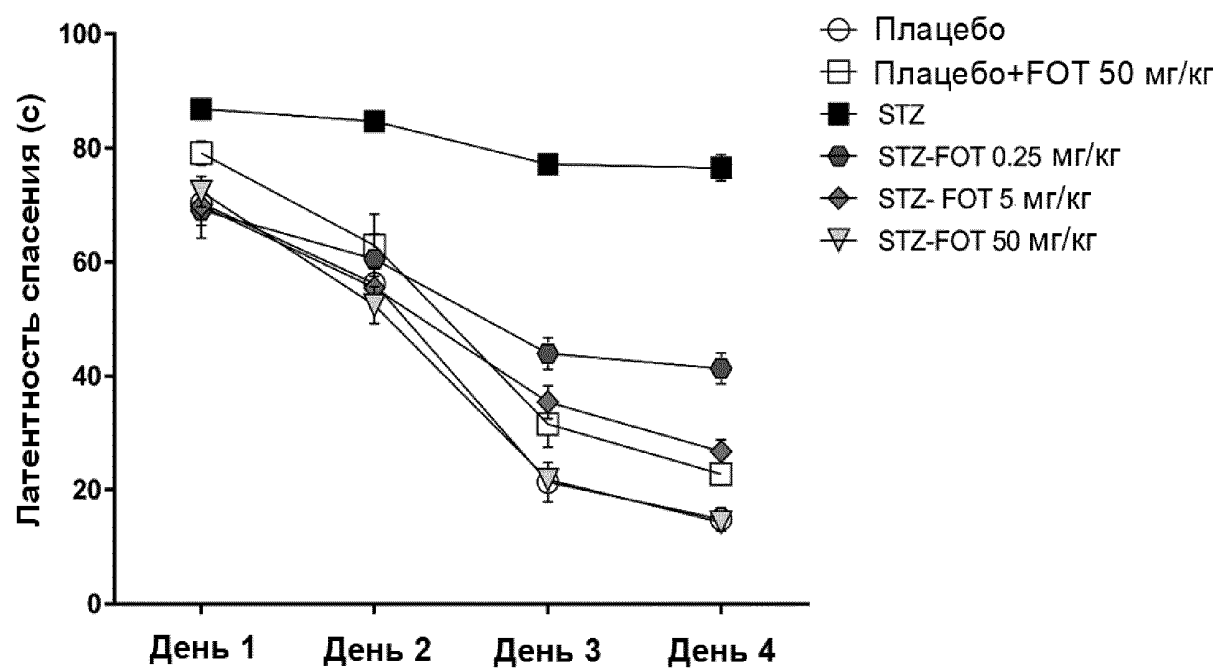
ФИГУРА 4



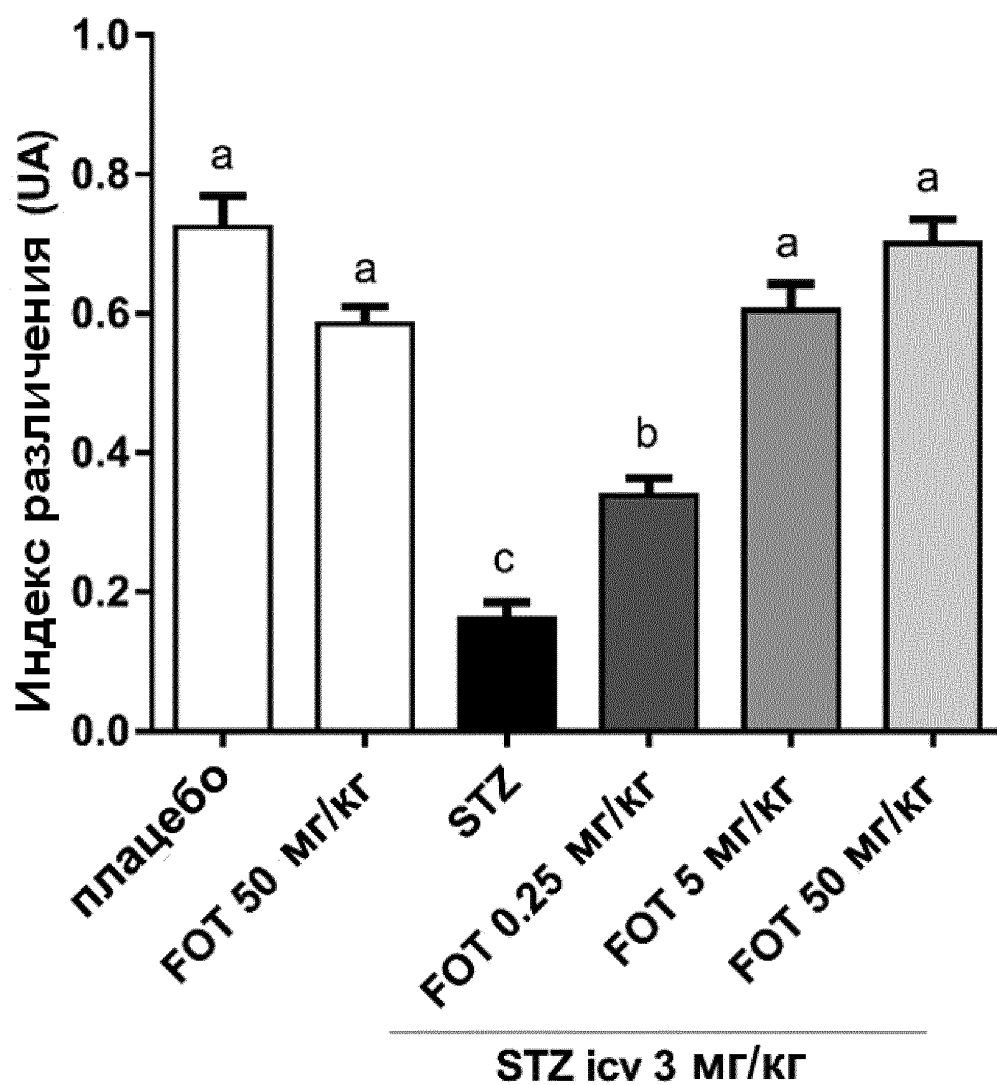
ФИГУРА 5



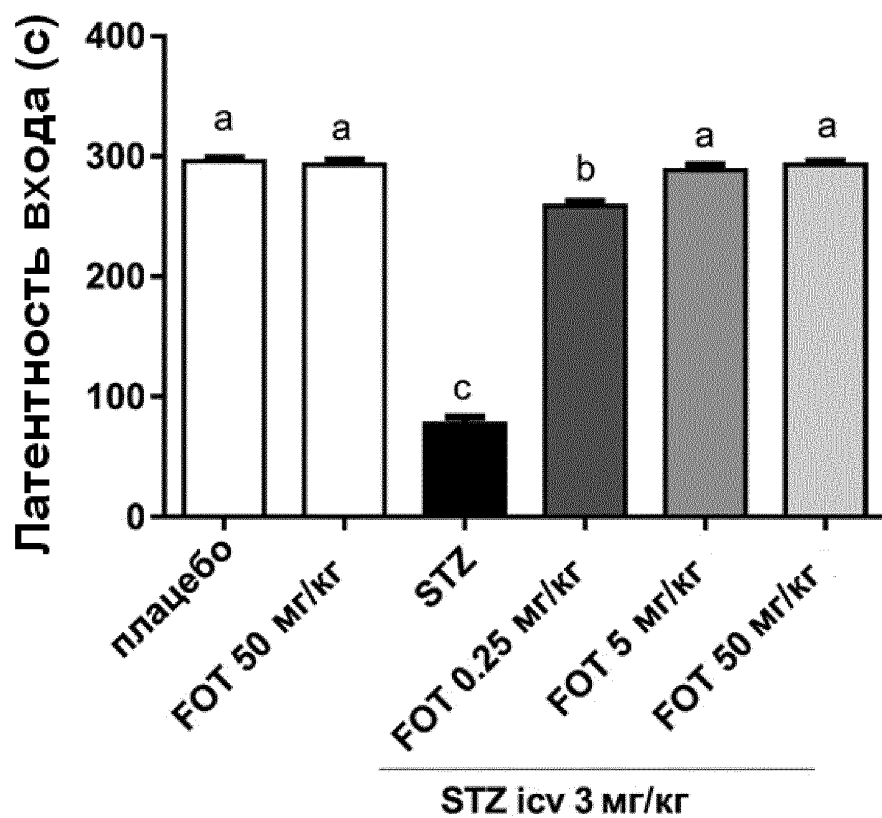
ФИГУРА 6



ФИГУРА 7



ФИГУРА 8



ФИГУРА 9