

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045157**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента 2023.10.31	(51) Int. Cl. <i>A61K 9/14</i> (2006.01) <i>A61K 38/38</i> (2006.01) <i>A61K 9/16</i> (2006.01) <i>A61K 31/19</i> (2006.01) <i>A61K 31/25</i> (2006.01) <i>A61P 25/24</i> (2006.01) <i>A61P 25/16</i> (2006.01) <i>A61P 25/08</i> (2006.01)
(21) Номер заявки 202092105	
(22) Дата подачи заявки 2019.03.13	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ИЛИ СОСТАВ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ АЛЬФА-ЛАКТАЛЬБУМИНА

(31) 102018000003557	(56) EP-A1-2218462
(32) 2018.03.14	WO-A1-2008138348
(33) IT	US-A-6096870
(43) 2021.02.20	CN-A-105746711
(86) PCT/EP2019/056336	
(87) WO 2019/175274 2019.09.19	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: КОЛФАРМА С.Р.Л. (IT)	
(72) Изобретатель: Майнард Паоло (IT)	
(74) Представитель: Нилова М.И. (RU)	

(57) Фармацевтический состав или состав пищевой добавки, содержащий альфа-лактальбумин и по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту (SCFA), или ее предшественник, или производное для применения для лечения расстройств центральной нервной системы; указанная SCFA, или ее предшественник, или производное могут содержаться по крайней мере в одной первой дозированной форме совместно с носителем, приемлемым с фармацевтической или пищевой точки зрения; и альфа-лактальбумин по крайней мере в одной второй дозированной форме совместно с носителем, приемлемым с фармацевтической или пищевой точки зрения, и указанные дозированные формы могут представлять собой отдельные формы, предназначенные для одновременного или раздельного введения; или указанный состав может состоять из фармацевтической композиции или композиции пищевой добавки, содержащей указанные по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту или ее предшественник или производное и альфа-лактальбумин совместно с носителем, приемлемым с фармацевтической или пищевой точки зрения.

B1

045157

045157
B1

Область применения

Настоящее изобретение относится к технической области фармацевтической промышленности или индустрии пищевых добавок.

В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу или составу пищевой добавки, содержащему альфа-лактальбумин и по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту, или ее предшественник, или производное.

Предшествующий уровень техники

В недавнее время альфа-лактальбумин был предложен в качестве пищевой добавки в основном из-за его серотонинергического воздействия на мозг.

Заявка на патент Италии № GE 2006A000013 от имени заявителя относится к применению альфа-лактальбумина для лечения неврологических и психоневрологических расстройств, таких как болезнь Паркинсона, депрессивных расстройств и эпилепсии, а Европейский патент № EP 2218462 B1 относится к фармацевтическому составу, содержащему СИОЗС или СИОЗСН и альфа-лактальбумин, для лечения депрессивных расстройств.

Роль серотонина.

Серотонин представляет собой триптамин, синтезируемый из незаменимой аминокислоты триптофана, который продуцируется в основном энтерохромаффинными клетками желудочно-кишечного тракта, где он участвует в нескольких биологических функциях, а также серотонинергическими нейронами центральной нервной системы.

На периферийном уровне он выполняет несколько управляющих функций. В желудочно-кишечном тракте серотонин контролирует перистальтику, секрецию жидкости, тошноту и рвоту. Он оказывает сосудосуживающее действие на кровеносные сосуды, даже на внутричерепные сосуды, расширение которых способствует мигрени. Также серотонин контролирует агрегацию тромбоцитов, процессы восстановления и гомеостаза [1, 2], процессы регенерации печени [3], сердца [4], а также термогенез.

В центральной нервной системе серотонин также выполняет несколько функций, которые включают регулирование настроения, сна, температуры тела, сексуальности, эмпатии, когнитивных функций, творчества и аппетита.

Считается, что патологические изменения в функциональности серотониновых путей связаны с различными неврологическими и психоневрологическими расстройствами, такими как мигрень, обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия, шизофрения, тревога, расстройства настроения любого рода, расстройства питания (эмоциональное переедание и булимия), преждевременной эякуляцией у мужчин и фибромиалгией.

Таким образом, серотонин играет центральную роль в механизме действия некоторых психотропных препаратов, особенно антидепрессантов (таких как, например, антидепрессанты СИОЗС, такие как Dропахin (дропаксин), Prozac (прозак) и Zoloft (золофт), трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы) и антипсихотических средств.

Недавние исследования позволили пересмотреть роль серотонина при эпилепсии [5, 6], превратив его из проконвульсанта в антиконвульсант [7, 8, 9]. По-видимому, серотонинергическая и норадренергическая системы являются связующим звеном между физиопатогенетическими механизмами депрессии и эпилепсии [10, 11], а также между механизмами действия антидепрессантов и противосудорожных лекарственных средств [12], что подтверждает роль этих двух нейротрансмиттеров в патогенезе депрессии, как это предполагалось в первых исследованиях концентрации их кatabолитов в моче и/или спинномозговой жидкости. Таким образом, усиление действия серотонина будет упрощать, на уровне мозга, контроль эпилептических припадков [13] и других функций, которые контролируются серотонином, и также тех функций, которые контролируются на периферическом уровне.

Триптофан как предшественник серотонина.

Как на периферическом уровне, так и в центральной нервной системе серотонин синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана, поскольку серотонин плазмы не способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, в то время как триптофан может проникать через гематоэнцефалический барьер благодаря активному транспортеру, который является общим для всех "больших нейтральных аминокислот" (LNAA), к которым принадлежит триптофан. Эта конкуренция за церебральный захват влияет на скорость синтеза серотонина в мозге, которая зависит от количества захваченного триптофана, на что в свою очередь влияет соотношение в плазме между этой аминокислотой и суммой всех ее конкурентов (T_{тp}/LNAA) [14]. Исходя из этого определили снижение скорости синтеза серотонина в мозге на треть в группе пациентов с эпилепсией по измерениям соотношений T_{тp}/LNAA в плазме по сравнению со здоровым контролем [15].

Как увеличить уровень триптофана (T_{тp}) и, следовательно, серотонина.

Пероральное введение триптофана не приводит к увеличению соотношения T_{тp}/LNAA в плазме, учитывая низкую биодоступность отдельных аминокислот. Незаменимые аминокислоты в плазме крови появляются только в результате разрушения поступившего с пищей белка [16].

Среди всех белков белки молочной сыворотки способны обеспечить большее повышение уровня аминокислот в плазме за счет того, что эти белки не выпадают в осадок в кислой среде желудка, а пре-

вращаются в пептиды, которые легко проходят через кишечную мембрану. Далее в крови продолжается их "разборка" на отдельные аминокислоты. Их называют "быстродействующими белками" из-за высокой скорости, с которой они перевариваются. Другие белки, напротив, выпадают в осадок в желудке, и ферменты извлекают из этого осадка в основном единичные малобiodоступные аминокислоты [17]. Biodоступность альфа-лактальбумина максимальная (=1). В частности, альфа-лактальбумин распадается на малые и средние пептиды в желудке уже через 15 мин после перорального приема, а затем эти пептиды попадают в тонкий кишечник.

Лучший способ увеличить соотношение Tgr/LNAA в плазме - это, по-видимому, прием сывороточного белка, который богат Tgr и беден его конкурентами, LNAA.

Основываясь на приведенных выше данных, альфа-лактальбумин был выбран в качестве серотонинергического агента, поскольку он богат триптофаном и беден его конкурентами по церебральному захвату, LNAA [18].

Неожиданные результаты: профиль Tgr/LNAA в плазме.

Вопреки ожиданиям (вытекающим из гипотезы о том, что содержание TRP увеличивается в результате его высвобождения из альфа-лактальбумина) результаты, полученные как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях, показывают, что увеличение соотношения триптофан/LNAA в плазме не связано с триптофаном, образующимся при разложении альфа-лактальбумина. Фактически учитывая быстрое всасывание, в плазме должен наблюдаться быстрый пик аминокислот, составляющих альфа-лактальбумин, с быстрым возвращением к базовым значениям в течение примерно 20-30 мин после введения.

Вместо этого исследования, в которых введение альфа-лактальбумина повторяли в течение нескольких дней, показывают, что соотношение Tgr/LNAA в плазме продолжает увеличиваться с течением времени, стремясь к асимптотическому значению между 0,22-0,23 [19].

Аналогичные результаты были получены заявителем на экспериментальных моделях эпилепсии [20]. На прилагаемом чертеже показан график зависимости отношения Tgr/LNAA в плазме от времени после нескольких последовательных дней перорального введения альфа-лактальбумина; N=7 в каждой группе, данные выражены как среднее±SEM (стандартная ошибка среднего).

Динамика во времени наблюдаемого соотношения Tgr/LNAA в плазме является репрезентативной для определенных действий альфа-лактальбумина во всей пищеварительной системе, подходящих для уменьшения дисбиоза кишечника, который отвечает за чрезмерное декарбоксилирование триптофана в индол и скатол, и, следовательно, подходящих для увеличения возможности получения триптофана из пищевых белков.

Кроме того, результаты, полученные как на экспериментальных моделях, так и в клинических испытаниях, подтверждают необходимость повторного введения в течение нескольких дней. В различных экспериментальных моделях эпилепсии наблюдалось, что защитное противосудорожное действие проявлялось после повторного введения в течение по меньшей мере 6 дней и не увеличивалось при продолжении введения (до 12 дней). Более того, похоже, что действие не зависит от введенной дозы. Показана временная динамика защиты от аудиогенных судорог у крыс с генетической предрасположенностью к эпилепсии типа 9 (GEPR: n=5 животных для группы по дозе и времени); (A) результаты после 5 дней лечения подряд; (B) результаты после 12 дней лечения подряд. Показаны медианы±межквартильный размах для каждой группы.

Более того, после трех недель лечения защитный эффект против судорог, вызванных акустической стимуляцией у мышей с аудиогенной эпилепсией, сохраняется в течение не менее одного месяца после прекращения лечения, что подтверждает, что определенные действия вызывают модификации, которые стабильны во времени и не зависят от введения [21].

У людей также наблюдалось, что для получения клинического эффекта требуется последовательное введение, что позволяет предположить, что клинические результаты обусловлены специфическим действием альфа-лактальбумина в кишечнике, способным уменьшать дисбиоз и воспаление, а не только высвобождением триптофана.

Кишечное действие альфа-лактальбумина.

С другой стороны, альфа-лактальбумин в значительной степени экспрессируется в молозиве человека и только человека, где он оказывает определенное воздействие на пищеварительную систему, активируя ее при первом кормлении грудью.

В литературе сообщается, что альфа-лактальбумин усиливает все желудочные процессы: он увеличивает секрецию простагландинов, слизи и муцина, опорожнение желудка [22] и секрецию бикарбоната и кислоты протонными насосами, тем самым восстанавливая правильный pH кишечника, от которого зависит симбиоз микробиоты.

Действие пребиотиков в кишечнике иллюстрируется их способностью защищать пищеварительную систему от язв, вызванных стрессом или алкоголем: после введения дозы альфа-лактальбумина такое же количество употребленного алкоголя больше не вызывает язв желудка [23].

Альфа-лактальбумин также восстанавливает правильный воспалительный ответ [24], снижает про-

нищаемость кишечной мембраны и оказывает антибактериальное действие на кишечник [25].

В целом все эти действия способствуют уменьшению дисбиоза кишечника, ответственного за чрезмерное разрушение (декарбоксилирование) триптофана с получением индола и скатола. Фактически, введение белков, богатых триптофаном, таких как гриффония (*Griffonia*) или зверобой пронзеннолистный (*Hypericum perforatum*), субъектам, страдающим дисбиозом кишечника, приводит к увеличению уровней индола и скатола в моче, а не триптофана в плазме [26].

Измеряя уровни индола и скатола в моче, заявитель неожиданно обнаружил постепенное снижение указанных уровней во время длительного лечения альфа-лактальбумином.

Данные о роли пептидов, образующихся при переваривании альфа-лактальбумина.

Из этих наблюдений становится ясно, что специфическое воздействие, оказываемое альфа-лактальбумином на весь пищеварительный тракт, осуществляется не сывороточным белком как таковым, а его пептидными фракциями, возникающими в результате быстрого разрушения белка в желудке. В качестве дополнительного факта следует отметить, что, когда альфа-лактальбумин с молозивом попадает в организм, у новорожденного вырабатываются определенные ферменты слюны для его переваривания, поскольку желудок новорожденного пока этого сделать не может.

Действительно пищеварительная система сформировалась во время внутриутробной жизни, но никогда не работала до первого кормления грудью. Переваривание альфа-лактальбумина под воздействием слюны производит специфические пептиды, задачей которых является активация пищеварительной системы человека и только человека, за счет стимуляции производства всего, что необходимо для переваривания пищи и защиты тканей пищеварительного тракта. Как только пищеварительная система активирована, у новорожденного перестают вырабатываться специфические ферменты слюны, и пищеварительная функция передается желудку, который постепенно учится переваривать другую, более сложную пищу по мере отлучения от груди.

Из этих результатов следует, что пероральное введение альфа-лактальбумина в слабую пищеварительную систему с пониженной способностью к перевариванию может вызвать образование пептидных фракций, отличных от функциональных, и что правильные пептидные фракции могут не вызывать соответствующих ответов, если клетки пищеварительной системы гипореактивны, так как не получали полноценного питания. Также воспаление кишечника, особенно хроническое вялотекущее воспаление, также из-за слабости пищеварительной системы при работе со сложной пищей, снижает возможность правильно переварить альфа-лактальбумин и, таким образом, получить из него правильные пептиды, которые оказывают специфическое воздействие на пищеварительную систему человека. Более того, воспаление связано и/или приводит к дисбиозу кишечника, поскольку воспаление и дисбиоз являются двумя сторонами одной медали.

Отмеченные ограничения: альфа-лактальбумин не работает в слабых пищеварительных системах.

Опыт заявителя в применении альфа-лактальбумина в качестве пищевой добавки показал, что действие альфа-лактальбумина неожиданно затруднено у субъектов с действительно слабой пищеварительной системой, например, из-за того что ее клетки не получают достаточного питания. Упомянутое наблюдение было наглядным, особенно у субъектов, которые в течение длительного периода подвергали себя депривационным диетам, часто вызванные неспособностью перерабатывать сложную пищу. Такая диета ослабляет пищеварительную систему, которая становится все слабее и слабее в отношении переваривания пищи и, таким образом, приводит к прогрессивному увеличению количества видов непереносимой пищи.

Постоянный рост частоты возникновения расстройств, таких как аллергия, пищевая непереносимость и аутоиммунные расстройства, имеет такое прогнозируемое развитие, что пищеварительная система становится все слабее и слабее в отношении еды, которая становится все более и более агрессивной также из-за обработки ионизирующим излучением. В то же время неверные диетические рекомендации, не подкрепленные научными данными, способствуют ослаблению пищеварительной системы человека.

Единственный способ установить, какая диета является правильной для людей, - это знать физиологию пищеварительной системы, сравнить ее с физиологией других млекопитающих и принять во внимание большие изменения, которые она испытала в процессе эволюции.

Благодаря недавним открытиям, касающимся мира микроорганизмов, сосуществующих с организмом человека, стало понятно, что основная задача пищеварительной системы - не кормить человека, а поддерживать комфортную среду для анаэробных бактерий, живущих в толстой кишке. Очевидно, что для правильной работы клетки ее необходимо кормить. Единственной пищей для клеток всех пищеварительных систем являются короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), которые образуются по-разному, в зависимости от различных пищевых предпочтений, при помощи разных пищеварительных механизмов у разных млекопитающих.

Поскольку люди произошли от обезьян, их пищеварительная система была похожа на пищеварительную систему плоядяных животных, состоящую из небольшого желудка, составляющего 15% всей системы, и длинной толстой кишки, составляющей 60% всей системы. Фактически, плоядяные животные едят пищевые волокна, включая непереваживаемые пищевые волокна, которые достигают толстой кишки и ферментируются живущими там бактериями, превращаясь в SCFA. Грызуны получают ценные

SCFA в результате ферментации целлюлозы в слепой кишке, которая в значительной степени развита в их пищеварительной системе, в то время как у людей она атрофирована (аппендикс). Хищные плотоядные животные, которые предпочтительно поедают внутренности убитых животных, содержащие 60% насыщенных жиров, напрямую получают SCFA из жиров при помощи сильной липазы и большого желудка, который составляет 70% их пищеварительной системы, в то время как их толстая кишка составляет всего 10% пищеварительной системы. Плотоядные некрофаги едят нежирное мясо, но только после того, как оно в значительной мере разложилось/переварилось бактериями окружающей среды. Люди, которые изначально были плотоядными, в ходе своей эволюции научились получать SCFA не только из пищевых волокон, но и из насыщенных жиров, особенно из мясных насыщенных жиров. Введение более агрессивной пищи (не только мяса) по сравнению с той, для которой предназначена пищеварительная система человека, вызвало сокращение кишечника, что сократило время контакта между указанной пищей и самим кишечником. Следовательно, для мозга стало доступно больше энергии, и мозг, таким образом, увеличился в размерах, развиваясь от неандертальца до *Sapiens Sapiens*. Толстая кишка сократилась до 15% пищеварительной системы по сравнению с первоначальными 60%. Желудок по-прежнему составляет 15% пищеварительной системы после введения мяса в рацион, в то время как тонкий кишечник расширился, чтобы дать липазе, более слабой, чем у плотоядных животных, время для переваривания насыщенных жирных кислот. Следовательно, при существующей пищеварительной системе, даже если люди потребят то же количество пищевых волокон, что и плотоядные, они не могут получить достаточное количество специфических питательных веществ пищеварительной системы (SCFA), учитывая небольшое количество бактерий, живущих в толстой кишке.

Вероятно, именно по этой причине предшествующий клинический опыт заявителя, направленный на улучшение действия альфа-лактальбумина у пациентов со слабой пищеварительной системой, путем одновременного введения олигофруктосахаридов, инулина или других пребиотических волокон, не дал полностью удовлетворяющих результатов.

Люди смогли выжить, потому что они научились получать короткоцепочечные жирные кислоты не только из пищевых волокон, но и из насыщенных жиров; укорочение толстой кишки с 60 до 15% доказывает, что они предпочли второй путь.

Однако насыщенные жиры объявили опасными, несправедливо обвинив их в опасном повышении уровня холестерина в плазме, хотя холестерин является не жиром, а алкоголем и 80% холестерина производится в организме вне связи с поступающей пищей. Это в целом снизило способность производить SCFA и, следовательно, снизило возможности для питания клеток пищеварительной системы. Кроме того, существует множество литературы, в которой подчеркивается опасность снижения не только общего холестерина, но и опасность снижения только ЛПНП.

Ниже перечислены короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) от наиболее питательных до наименее питательных: масляная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота и валериановая кислота.

SCFA, помимо того, что они являются специфическими питательными веществами, также стимулируют синтез серотонина, что увеличивает перистальтику кишечника [27], проходят через эпителий кишечника и попадают в кровь, где с их помощью осуществляются клеточные сигнальные механизмы: ингибирование гистондеацетилаз (HDAC) [28] и активация рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR).

HDAC регулируют экспрессию генов, и их ингибирование приводит к широкому спектру последствий, которые еще предстоит понять. GPCR (рецепторы, сопряженные с G-белком) были идентифицированы как рецепторы для SCFA, и они участвуют в регуляции метаболизма и воспаления [29]. SCFA изменяют хемотаксис, фагоцитоз, индуцируют ROS, модифицируют клеточную пролиферацию, обладают противовоспалительным, противоопухолевым и антимикробным действием. Они играют важную роль в поддержании кишечного и иммунного гомеостаза [30].

Воздействие SCFA на воспалительные процессы подтверждается тем фактом, что класс НПВП состоит из синтетических производных уксусной и пропионовой кислот, что подчеркивает, что ингибирование HDAC может способствовать противовоспалительному действию. Обнаружено, что ингибирующее действие масляной кислоты выше, чем у уксусной и пропионовой кислот.

Было предложено применять масляную кислоту при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [31], против бактериальных инфекций [32], для уменьшения клеточной пролиферации при раке толстой кишки [33] и для снижения гликемии, инсулинорезистентности, дислипидемии и глюконеогенеза по сравнению с метформином [34, 35, 36]. Масляная кислота проявляет защитное действие на экспериментальных моделях спинальной мышечной атрофии [37], а также снижает атрофию мышц при старении [38], оказывает терапевтическое действие на аллергический ринит [39], улучшает функции сердца [40], снижает потребление алкоголя у зависимых животных [41] и защищает от тяжелых непрямых острых повреждений легких, вызванных ожогами [42].

В свете данных из недавних источников считается, что многие действия являются результатом единственного воздействия на микробиоту кишечника, что приводит к уменьшению воспаления [43, 44].

В настоящее время неудивительно, что этому кишечному воздействию могут соответствовать церебральные явления, например, улучшение поведения при депрессивно-тревожных состояниях [45, 46], улучшение когнитивных функций [47, 48], реакций на стресс [49], ослабление аутистического по-

ведения [50], маниакальных психозов [51]. Поскольку по измерениям церебральный захват был на уровне 0,006% [52], очевидно, что для воздействия на мозговые процессы ей не нужно проникать в мозг, но она может воздействовать на периферическую нервную систему и на иммунную систему.

Рецепторы SCFA являются важными регуляторами иммунологических функций, включая нейровоспаление, энергетический метаболизм, эндокринную регуляцию физиологии и поведения. Реакции, наблюдаемые при психических расстройствах, включая депрессию, на гиперацилирование гистонов, вызванное бутиратом, такие как, например, ослабление депрессивного поведения в экспериментальных моделях [53], могут зависеть от повышения уровня BDNF в определенных областях мозга, таких как префронтальная кора [54], что, вероятно, связано с повышенным ацетилированием в гене BDNF [55].

В WO 2008/138348 описан комплекс, содержащий альфа-лактальбумин и жирную кислоту или липид, подходящий для применения в производстве лекарственных средств для лечения инфекций дыхательных путей, рака и бородавок, а также для ингибирования ангиогенеза.

В US 6096870 описан способ разделения сывороточных белков с помощью хроматографии и упоминается элюирование альфа-лактальбумина из ионообменной колонки раствором ацетата натрия.

В CN 105746711 описан продукт на основе молока для улучшения сна, который содержит, среди других ингредиентов, гамма-аминомасляную кислоту.

Опыт заявителя в применении альфа-лактальбумина в качестве пищевой добавки показал, что можно восстановить клинический ответ посредством объединения сложного диетического протокола, способного усилить пищеварительную систему человека и тем самым сделать ее более восприимчивой к стимуляции альфа-лактальбумином и, как следствие, увеличить абсорбцию триптофана и синтез серотонина с вытекающими отсюда преимуществами в отношении профилактики и лечения вышеупомянутых расстройств и в целом всех расстройств, при которых физиопатогенной причиной считают воспаление тканей, поскольку это воспаление происходит из хронического воспаления кишечника слабой степени [56].

Такое действие пребиотиков в кишечнике в настоящее время представляют большой интерес в свете лечения расстройств, особенно неврологических расстройств, из-за все более убедительных доказательств роли оси кишечник-мозг [30], а также из-за все увеличивающихся данных о той роли, которую играет микробиота в склонении чаши весов в сторону здорового или болезненного состояния [57].

Заявитель обратился к проблеме повышения эффективности альфа-лактальбумина для лечения вышеупомянутых расстройств и в качестве решения указанной проблемы сформировал гипотезу о том, что облегчить расстройства пищеварительной системы можно за счет предоставления правильного питания и уменьшения воспаления.

Задача была решена настоящим изобретением за счет предоставления фармацевтической композиции или композиции пищевой добавки, содержащей α -лактальбумин и по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту, или ее предшественник или производное, выбранную из группы, состоящей из уксусной кислоты, пропионовой кислоты, масляной кислоты, β -гидрокси- β -метилмасляной кислоты, валериановой кислоты и солей, сложных эфиров и моно-, ди- и триглицеридов, для применения для лечения расстройств центральной нервной системы (ЦНС).

Такие расстройства ЦНС обычно связаны с дефицитом серотонина и предпочтительно выбраны из группы, включающей эпилепсию, нейропсихиатрические расстройства болезни Паркинсона и хореи Хантингтона, депрессию, тревогу, дофамин-миметический психоз, эмоциональную нестабильность, компульсивно-обсессивные расстройства, бессонницу и цефалгию.

Фактически экспериментально было обнаружено, что при одновременном введении альфа-лактальбумина и указанной короткоцепочечной жирной кислоты или ее предшественника или производного достигается синергетический эффект.

В одном аспекте настоящего изобретения указанная выше по меньшей мере одна короткоцепочечная жирная кислота или ее предшественник или производное содержится в по меньшей мере одной первой дозированной форме совместно с носителем, приемлемым с фармацевтической или пищевой точки зрения, и указанный альфа-лактальбумин содержится в по меньшей мере одной второй дозированной форме совместно с носителем, приемлемым с фармацевтической или пищевой точки зрения, при этом указанные дозированные формы представляют собой отдельные формы, предназначенные для одновременного или раздельного введения.

В другом аспекте указанный фармацевтический состав или состав пищевой добавки для применения согласно настоящему изобретению состоит из фармацевтической композиции или композиции пищевой добавки, содержащей упомянутую выше по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту или ее предшественник или производное и альфа-лактальбумин совместно с носителем, приемлемым с фармацевтической или пищевой точки зрения.

Предпочтительно фармацевтический состав или состав пищевой добавки согласно обоим вышеупомянутым аспектам настоящего изобретения содержит альфа-лактальбумин в количестве от 0,1 до 2,0 г, более предпочтительно от 0,3 до 1,0 г на каждую дозу. Можно принимать от 1 до 2 доз в день.

Предпочтительно фармацевтический состав или состав пищевой добавки для применения в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержит магний и/или витамины группы В, для

того чтобы способствовать превращению триптофана в серотонин.

Предпочтительно применять альфа-лактальбумин бычьего происхождения, не в последнюю очередь в силу того, что его аминокислотный состав наиболее близок к человеческому.

Композицию или дозированные формы согласно изобретению можно вводить различными путями, хотя предпочтительным является пероральное введение.

Предпочтительно фармацевтический состав или состав пищевой добавки согласно настоящему изобретению подходит для перорального введения и находится, например, в форме таблеток, сиропов, капсул, таблеток с пленочным покрытием или сашетов с порошком или гранулами.

Вышеупомянутую по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту или ее предшественник или производное, содержащуюся в указанном фармацевтическом составе или составе пищевой добавки согласно настоящему изобретению, предпочтительно выбрана из группы, включающей масляную кислоту и β -гидрокси- β -метилмасляную кислоту и их щелочные или щелочно-земельные соли и сложные эфиры.

Среди сложных эфиров масляной кислоты особенно предпочтительными являются сложные эфиры с глицерином, особенно глицерилтрибутират (трибутирин), глицерилмонобутират, этилбутириллат, пивалоилоксиметилбутират, 1-октилбутират, сложные эфиры масляной кислоты и углеводов и полиолы.

Трибутирин можно применять в форме комплекса с циклодекстрином, предпочтительно в виде комплекса с массовым соотношением трибутирин:гамма-циклодекстрин 1:3, с обеспечением преимущества, заключающегося в уменьшении горького вкуса и неприятного запаха трибутирина.

Предпочтительно указанная выше по меньшей мере одна короткоцепочечная жирная кислота или ее производное содержится в фармацевтическом составе или составе пищевой добавки согласно настоящему изобретению в количестве от 0,1 до 5,0 г, предпочтительно от 0,2 до 1,0 г на каждую дозу.

Настоящее изобретение относится также к альфа-лактальбумину для применения, совместно с по меньшей мере одной короткоцепочечной жирной кислотой, или ее предшественником или производным, где указанная кислота выбрана из группы, состоящей из уксусной кислоты, пропионовой кислоты, масляной кислоты, β -гидрокси- β -метилмасляной кислоты, валериановой кислоты и солей, сложных эфиров и моно-, ди- и триглицеридов, для лечения расстройств ЦНС.

Такие расстройства ЦНС обычно связаны с дефицитом серотонина и предпочтительно выбраны из группы, включающей эпилепсию, нейропсихиатрические расстройства болезни Паркинсона и хореи Хантингтона, депрессию, тревогу, дофамин-миметический психоз, эмоциональную нестабильность, компульсивно-обсессивные расстройства, бессонницу и цефалгию.

Наконец, настоящее изобретение относится к набору для применения для лечения расстройств ЦНС, содержащему по меньшей мере одну первую дозированную форму, содержащую по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту или ее предшественник или производное, при этом кислота выбрана из группы, состоящей из уксусной кислоты, пропионовой кислоты, масляной кислоты, β -гидрокси- β -метилмасляной кислоты, валериановой кислоты и солей, сложных эфиров и моно-, ди- и триглицеридов указанных соединений, с носителем, приемлемым с фармацевтической или пищевой точки зрения, и по меньшей мере одну вторую дозированную форму, содержащую α -лактальбумин, совместно с носителем, приемлемым с фармацевтической или пищевой точки зрения, а также инструкции по одновременному применению указанных по меньшей мере одной первой и по меньшей мере одной второй дозированных форм для лечения вышеупомянутых расстройств.

Такие расстройства ЦНС обычно связаны с дефицитом серотонина и предпочтительно выбраны из группы, включающей эпилепсию, нейропсихиатрические расстройства болезни Паркинсона и хореи Хантингтона, депрессию, тревогу, дофамин-миметический психоз, эмоциональную нестабильность, компульсивно-обсессивные расстройства, бессонницу и цефалгию.

Альфа-лактальбумин можно вводить одновременно с указанной короткоцепочечной жирной кислотой или ее предшественником или производным, например, при помощи введения лекарственных форм, содержащих оба активных ингредиента, или путем одновременного введения двух лекарственных форм или двух пищевых добавок, одна из которых соответственно содержит альфа-лактальбумин, а другая - короткоцепочечную жирную кислоту или ее предшественник или производное. Указанные два активных ингредиента также можно вводить в разное время в течение дня в зависимости от режима дозирования, предписанного врачом.

Настоящее изобретение будет дополнительно описано со ссылкой на некоторые примеры, которые предоставлены в качестве иллюстраций, не ограничивающих объем настоящего изобретения.

Пример 1.

Очищенный бычий альфа-лактальбумин	500 мг
β -гидрокси- β -метилмасляная кислота	500 мг
Маннит	50 мг
Вкусоароматическая добавка	10 мг

Перечисленные выше ингредиенты в порошкообразной форме смешивали до гомогенного состояния и полученной смесью заполняли сашеты для перорального введения.

Пример 2.

Очищенный бычий альфа-лактальбумин	800 мг
Трибутирин	300 мг
Безводный жир	800 мг
Мальтодекстрины	90 мг
Вкусоароматическая добавка	10 мг

Альфа-лактальбумин диспергировали в дистиллированной воде (8 мас.%) и выдерживали при перемешивании в течение 60 мин при комнатной температуре, затем нагревали до температуры 80°C в течение 30 мин при перемешивании. Затем раствор охлаждали и хранили при температуре 4°C в течение 12 ч перед нагреванием до температуры 25°C. К этому раствору добавляли расплавленный безводный жир и трибутирин и получали эмульсию с помощью диспергатора (скорость 15000 об/мин). Полученную таким образом эмульсию гомогенизировали с помощью двухступенчатого гомогенизатора (1-я ступень 7 МПа; 2-я ступень 55 МПа) и затем подавали в распылительную сушилку (Buchi Mini Spray Dryer B-290), температура на входе которой поддерживалась на уровне 160°C, а температура на выходе составляла 90°C, при давлении сжатого воздуха 552 кПа.

На выходе из распылительной сушилки получали микрокапсулы сфероидальной формы со средним диаметром примерно 4 мкм. В миксере к этим микрокапсулам добавляли вкусоароматическую добавку и мальтодекстрины с получением однородной дисперсии, которую затем дозировали в сашеты, содержащие одну дозу.

Пример 3.

Сашеты с гранулами бутирата натрия.

Бутират натрия	300,0 мг
Масло пальмовое гидрогенизированное	1500 мг
Карбонат кальция	200 мг
Мальтодекстрины	90 мг
Вкусоароматическая добавка	10 мг

Гранулы бутирата натрия, микроинкапсулированные в гидрогенизированном пальмовом масле, получали путем добавления бутирата натрия к гидрогенизированному пальмовому маслу и карбонату кальция, содержащимся в миксере, нагретом до температуры 70°C, при перемешивании в течение примерно 15 мин. Полученную таким образом гомогенную смесь распыляли через соответствующее сопло в охлаждающей камере при температуре примерно -10°C с получением гранул с внутренним ядром на основе бутирата натрия и покрытием на основе липидов и карбоната кальция. Полученные таким образом гранулы равномерно смешивали с остальными ингредиентами.

Сашеты с α -лактальбумином.

Очищенный бычий альфа-лактальбумин	500 мг
Фруктоза	200 мг
Вкусоароматическая добавка	10 мг

Сашеты с альфа-лактальбумином и сашеты с гранулами бутирата натрия были упакованы в картонную коробку, в которую также была помещена информационная брошюра с описанием терапевтических показаний, методов приема двух сашетов и режим дозирования.

Действие фармацевтического состава согласно настоящему изобретению можно проверить при помощи животных моделей воспаления кишечника, которые показали более сильное действие указанного состава, заключающегося в снижении воспаления, вызванного воспалительными агентами, такими как,

например, кротон слабительный *Croton tiglium* или декстран. Также маркеры воспаления кишечника, включая СРБ, кальпротектин и более специфичное соотношение NFκB p65/бета-актин, демонстрируют более активное действие состава согласно настоящему изобретению, выражающееся в снижении воспаления, также и по сравнению с суммой действий отдельных компонентов. В клинических исследованиях для измерения действия, выражающегося в уменьшении воспаления, можно использовать те же маркеры. Измерения воспаления кишечника в настоящее время выполняются также в рамках исследований неврологических и поведенческих расстройств, учитывая недавние данные о их общей роли в патогенетических механизмах различных неврологических и поведенческих расстройств. В отношении последнего аспекта сообщаются интересные результаты, полученные при помощи трансплантации кала, показывающие, что дисбактериоз кишечника, вызванный воспалением, играет фундаментальную роль в этих расстройствах. Наши клинические данные показывают тесную корреляцию между уменьшением воспаления кишечника, при этом наилучшим маркером была оценка кала в соответствии с Бристольской таблицей стула, и уменьшением приступов цефалгии у подростков с цефалгией.

Кроме того, воздействие фармацевтического состава согласно настоящему изобретению можно проверить при помощи животных моделей, обычно используемых для оценки антидепрессантов, таких как, например, тест принудительного плавания на крысах согласно Cristiano M.S. et al. ("Neonatal treatment with fluoxetine reduces depressive behaviour induced by forced swim in adult rats", *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2002, 60(4):928-932) или тест принудительного плавания на мышах согласно Takahiro N. et al. ("Antidepressant-like effect of apigenein and 2,4,5-trimethoxycinnamic acids from *Perilla frutescens* in the forced swimming test", *Biol. Pharm. Bull.*, 2002, 26(4):474-480) или, наконец, модель хронического стресса на мышах согласно D'Aquila PS et al. ("Effects of chronic mild stress on performance in behavioral tests relevant to anxiety and depression", *Physiol. Behav.*, 1994, 56(5):861-867).

Наконец, воздействие фармацевтического состава согласно настоящему изобретению можно проверить при помощи животных моделей, обычно используемых для оценки противосудорожных агентов, таких как, например, описанная в документе Russo E. et al., с использованием судорожного агента пентилентетразола [21].

Такие воздействия были экспериментально подтверждены, и результаты представлены в следующем ниже примере 4.

Пример 4.

Противосудорожное действие состава согласно настоящему изобретению, состоящего из альфа-лактальбумина и бутирата натрия, оценивали по сравнению с действием отдельных компонентов альфа-лактальбумина и бутирата натрия на упомянутой выше животной модели с использованием судорожного агента пентилентетразола.

Эксперимент проводили на группах по 10 мышей-самцов линии C57BL/6 (Charles River, Италия) для каждой испытанной дозы (также использовали контрольные группы из 10 мышей-самцов линии C57BL/6).

Животным всех групп подкожно вводили пентилентетразол (65 мг/кг) в конце 15-дневного предшествующего курса лечения бутиратом натрия, альфа-лактальбумином, альфа-лактальбумином+бутират натрия или носителем, то есть водой (контроль) соответственно.

Этот предшествующий курс лечения состоял в пероральном введении раствора одного из бутирата натрия, альфа-лактальбумина, альфа-лактальбумина + бутирата натрия в носителе, состоящем из воды, и одного носителя (воды).

Сначала трем группам (по 10 мышей в каждой) перорально вводили 30, 100 и 250 мг/сутки соответственно бутирата натрия в форме водного раствора, содержащегося в емкости в клетке, в течение 15 дней. В клетке контрольной группы (10 мышей) емкость содержала только воду.

На 16-й день животным четырех групп подкожно вводили 65 мг/кг пентилентетразола. Между четырьмя группами не наблюдалось значительных различий, поскольку у 100% животных каждой группы наблюдались судороги, вызванные пентилентетразолом.

Затем трем группам (по 10 мышей в каждой) перорально вводили 125, 250 и 375 мг/сутки соответственно альфа-лактальбумина в форме водного раствора, содержащегося в емкости в клетке, в течение 15 дней. В клетке контрольной группы (10 мышей) емкость содержала только воду.

На 16-й день животным четырех групп подкожно вводили 65 мг/кг пентилентетразола (PTZ).

Как видно из чертежа (слева), количество животных в процентах с PTZ-индуцированными приступами показало снижение дозозависимым образом, причем наибольшее снижение было достигнуто при дозе 375 мг/сутки альфа-лактальбумина (меньше чем 40% животных с судорогами).

Наконец, первой группе из 10 мышей перорально вводили 125 мг альфа-лактальбумина+100 мг бутирата натрия в сутки, второй группе из 10 мышей перорально вводили 250 мг альфа-лактальбумина+100 мг бутирата натрия в сутки, третьей группе из 10 мышей перорально вводили 375 мг альфа-лактальбумина+100 мг бутирата натрия в сутки в виде водного раствора, содержащегося в емкости в клетке, в течение 15 дней. В клетке контрольной группы (10 мышей) емкость содержала только воду.

На 16-й день животным четырех групп подкожно вводили 65 мг/кг пентилентетразола (PTZ).

На чертеже (справа) показано заметное уменьшение количества мышей в процентах с

PTZ-индуцированными судорогами, причем наибольшее снижение достигается при дозе 375 мг/сутки альфа-лактальбумина+100 мг/сутки бутирата натрия (менее 20% животных с судорогами). Кроме того, относительно значений, представленных в левом чертеже, можно наблюдать, что добавление 100 мг/сутки бутирата натрия приводит к сильному снижению количества (в процентах) животных с приступами, вызванными PTZ, при каждой дозе альфа-лактальбумина. В частности, следует отметить, что доза альфа-лактальбумина 125 мг/сутки, которая не снижает значимо количество (в процентах) мышей с PTZ-индуцированными судорогами, при введении совместно с дозой 100 мг/сутки бутирата натрия позволяет значительно снизить это количество.

Это совершенно неожиданно, учитывая, что бутират натрия не проявлял активности в отношении судорог, вызванных пентилентетразолом.

Список литературы

- 1) Derek A. Mann e Fiona Oakley, Serotonin paracrine signaling in tissue fibrosis, *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1832, n° 7, 2013-7, pp. 905–910);
- 2) Clifford J Rosen, “Breaking into bone biology: serotonin's secrets”, *Nature Medicine*, vol. 15, n° 2, pp. 145–146;
- 3) Ramadhan B. Matondo, Carine Punt e Judith Homberg, “Deletion of the serotonin transporter in rats disturbs serotonin homeostasis without impairing liver regeneration”, *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 296, n° 4, 1° aprile 2009, pp. G963–G968,
- 4) Marieb, Elaine Nicpon, 1936-, “Essentials of human anatomy & physiology”, 9th ed, Pearson/Benjamin Cummings, 2009.
- 5) Jobe PC. Affective disorder and epilepsy comorbidity: implications for development of treatments, preventions and diagnostic approaches. *Clin EEG Neurosci*. 2004 Jan; 35(1):53-68.
- 6) Statnick MA, Maring-Smith ML, Clough RW, Wang C, Dailey JW, Jobe PC, Browning RA. Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Life Sci*. 1996; 59(21):1763-71.
- 7) Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav*. 2005 Dec; 7(4):602-19.
- 8) Favale E, Rubino V, Mainardi P, Lunardi G, Albano C. Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology*. 1995 Oct; 45(10):1926-7.
- 9) Albano C, Cupello A, Mainardi P, Scarrone S, Favale E. Successful treatment of epilepsy with serotonin reuptake inhibitors: proposed mechanism. *Neurochem Res*. 2006 Apr; 31(4):509-14.
- 10) Jobe PC. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav*. 2003 Oct; 4 Suppl 3: S14-24.
- 11) Jobe PC, Dailey JW, Wernicke JF. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol*. 1999; 13(4):317-56
- 12) Jobe PC. Shared mechanisms of antidepressant and antiepileptic treatments: drugs and devices. *Clin EEG Neurosci*. 2004 Jan; 35(1):25-37.
- 13) Mainardi P, Leonardi A, Albano C. Potentiation of brain serotonin activity may inhibit seizures, especially in drug-resistant epilepsy. *Med Hypotheses*. 2008; 70(4):876-9.
- 14) Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science*. 1972 Oct 27; 178(4059):414-6.

- 15) Lunardi G, Mainardi P, Rubino V, Fracassi M, Pioli F, Cultrera S, Albano C. Tryptophan and epilepsy. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 398:101-2.
- 16) Heuther G, Hajak G, Reimer A, Poeggeler B, Biemer M, Rodenbeck A, Rather E. The metabolic fate of infused L-tryptophan in men: possible clinical implications of the accumulation of circulating tryptophan and tryptophan metabolites. *Psychopharmacology (Berl).* 1992; 109(4):422-32.
- 17) Frenhani PB, Burini RC. Mechanism of action and control in the digestion of proteins and peptides in humans. *Arq Gastroenterol.* 1999 Jul-Sep; 36(3):139-47.
- 18) Markus CR, Klöpping-Ketelaars WI, Pasman W, Klarenbeek B, van den Berg H. Dose-Dependent Effect of α -Lactalbumin in Combination with Two Different Doses of Glucose on the Plasma Trp/LNAA Ratio. *Nutr Neurosci.* 2000; 3 (5):345-55.
- 19) Feurté, Sébastien & Gerozissis, Kyriaki & Regnault, Alain & M. Paul, François. (2001). Plasma Trp/LNAA Ratio Increases During Chronic Ingestion of An alpha-lactalbumin Diet in Rats. *Nutritional neuroscience.* 4. 413-8.
- 20) Citraro R, Scicchitano F, De Fazio S, Raggio R, Mainardi P, Perucca E, De Sarro G, Russo E. Preclinical activity profile of α -lactoalbumin, a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011 Jun; 95(1-2):60-9.
- 21) Russo E, Scicchitano F, Citraro R, Aiello R, Camastra C, Mainardi P, Chimirri S, Perucca E, Donato G, De Sarro G. Protective activity of α -lactoalbumin (ALAC), a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of epileptogenesis. *Neuroscience.* 2012 Dec 13; 226:282-8.
- 22) Ushida Y, Shimokawa Y, Matsumoto H, Toida T, Hayasawa H. Effects of bovine alpha-lactalbumin on gastric defense mechanisms in naive rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2003 Mar; 67(3):577-83.
- 23) Matsumoto H, Shimokawa Y, Ushida Y, Toida T, Hayasawa H. New biological function of bovine alpha-lactalbumin: protective effect against ethanol- and stress-induced gastric mucosal injury in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2001 May; 65(5):1104-11.
- 24) Rusu D, Drouin R, Pouliot Y, Gauthier S, Poubelle PE. A bovine whey protein extract stimulates human neutrophils to generate bioactive IL-1Ra through a NF-kappaB- and MAPK-dependent mechanism. *J Nutr.* 2010 Feb; 140(2):382-91.
- 25) Pellegrini A, Thomas U, Bramaz N, Hunziker P, von Fellenberg R. Isolation and identification of three bactericidal domains in the bovine alpha-lactalbumin molecule. *Biochim Biophys Acta.* 1999 Feb 2; 1426(3):439-48.
- 26) Marja-Leena Koskineemi, *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 47, Issue 1, July 1980, Pages 1-6).
- 27) Fukumoto, S., Tatewaki, M., Yamada, T., Fujimiya, M., Mantyh, C., Voss, M., Eubanks, S., Harris, M., Pappas, T.N., Takahashi, T., 2003. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 284, R1269eR1276.
- 28) Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr.* 2003 Jul; 133(7 Suppl):2485S-2493S.
- 29) Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011 Oct; 3(10):858-76.
- 30) Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010 Jul; 90(3):859-904.
- 31) Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Mariño E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin*

Transl Immunology. 2016 May 13; 5(5):e82.

32) Corrêa RO, Vieira A, Sernaglia EM, Lancellotti M, Vieira AT, Avila-Campos MJ, Rodrigues HG, Vinolo MA. Bacterial short-chain fatty acid metabolites modulate the inflammatory response against infectious bacteria. *Cell Microbiol.* 2017 Jul; 19(7).

33) Han R, Sun Q, Wu J, Zheng P, Zhao G. Sodium Butyrate Upregulates miR-203 Expression to Exert Anti-Proliferation Effect on Colorectal Cancer Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 39(5):1919-1929.

34) Khan S, Jena G. Sodium butyrate reduces insulin-resistance, fat accumulation and dyslipidemia in type-2 diabetic rat: A comparative study with metformin. *Chem Biol Interact.* 2016 Jul 25; 254:124-34.

35) Khan S, Jena G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: experimental evidence for therapeutic intervention. *Epigenomics.* 2015; 7(4):669-80.

36) Newman JC, Verdin E. β -hydroxybutyrate: much more than a metabolite. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Nov; 106(2):173-81.

37) Butchbach ME, Lumpkin CJ, Harris AW, Saieva L, Edwards JD, Workman E, Simard LR, Pellizzoni L, Burghes AH. Protective effects of butyrate-based compounds on a mouse model for spinal muscular atrophy. *Exp Neurol.* 2016 May; 279:13-26.

38) Walsh ME, Bhattacharya A, Sataranatarajan K, Qaisar R, Sloane L, Rahman MM, Kinter M, Van Remmen H. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging. *Aging Cell.* 2015 Dec; 14(6):957-70.

39) Wang J, Wen L, Wang Y, Chen F. Therapeutic Effect of Histone Deacetylase Inhibitor, Sodium Butyrate, on Allergic Rhinitis In Vivo. *DNA Cell Biol.* 2016 Apr; 35(4):203-8.

40) Chen Y, Du J, Zhao YT, Zhang L, Lv G, Zhuang S, Qin G, Zhao TC. Histone deacetylase (HDAC) inhibition improves myocardial function and prevents cardiac remodeling in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Aug 7; 14:99.

41) Simon-O'Brien E, Alaux-Cantin S, Warnault V, Buttolo R, Naassila M, Vilpoux C. The histone deacetylase inhibitor sodium butyrate decreases excessive ethanol intake in dependent animals. *Addict Biol.* 2015 Jul; 20(4):676-89.

42) Liang X, Wang RS, Wang F, Liu S, Guo F, Sun L, Wang YJ, Sun YX, Chen XL. Sodium butyrate protects against severe burn-induced remote acute lung injury in rats. *PLoS One.* 2013 Jul 11; 8(7):e68786.

- 43) Mishiro T, Kusunoki R, Otani A, Ansary MM, Tongu M, Harashima N, Yamada T, Sato S, Amano Y, Itoh K, Ishihara S, Kinoshita Y. Butyric acid attenuates intestinal inflammation in murine DSS-induced colitis model via milk fat globule-EGF factor 8. *Lab Invest.* 2013 Jul; 93(7):834-43.
- 44) Arpaia N, Rudensky AY. Microbial metabolites control gut inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Feb 11; 111(6):2058-9.
- 45) Resende WR, Valvassori SS, Réus GZ, Varela RB, Arent CO, Ribeiro KF, Bavaresco DV, Andersen ML, Zugno AI, Quevedo J. Effects of sodium butyrate in animal models of mania and depression: implications as a new mood stabilizer. *Behav Pharmacol.* 2013 Oct; 24(7):569-79.
- 46) Pandey K, Sharma KP, Sharma SK. Histone deacetylase inhibition facilitates massed pattern-induced synaptic plasticity and memory. *Learn Mem.* 2015 Sep 15; 22(10):514-8.
- 47) Valvassori SS, Varela RB, Arent CO, Dal-Pont GC, Bobsin TS, Budni J, Reus GZ, Quevedo J. Sodium butyrate functions as an antidepressant and improves cognition with enhanced neurotrophic expression in models of maternal deprivation and chronic mild stress. *Curr Neurovasc Res.* 2014; 11(4):359-66.
- 48) Blank M, Werenicz A, Velho LA, Pinto DF, Fedi AC, Lopes MW, Peres TV, Leal RB, Dornelles AS, Roesler R. Enhancement of memory consolidation by the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in aged rats. *Neurosci Lett.* 2015 May 6; 594:76-81.
- 49) Gagliano H, Delgado-Morales R, Sanz-Garcia A, Armario A. High doses of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate trigger a stress-like response. *Neuropharmacology.* 2014 Apr; 79:75-82.
- 50) Kratsman N, Getselter D, Elliott E. Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. *Neuropharmacology.* 2016 Mar; 102:136-45.
- 51) Valvassori SS, Dal-Pont GC, Steckert AV, Varela RB, Lopes-Borges J, Mariot E, Resende WR, Arent CO, Carvalho AF, Quevedo J. Sodium butyrate has an antimanic effect and protects the brain against oxidative stress in an animal model of mania induced by ouabain. *Psychiatry Res.* 2016 Jan 30; 235:154-9.
- 52) Kim, S.W., Hooker, J.M., Otto, N., Win, K., Muench, L., Shea, C., Carter, P., King, P., Reid, A.E., Volkow, N.D., Fowler, J.S., 2013. Whole-body pharmacokinetics of HDAC inhibitor drugs, butyric acid, valproic acid and 4-phenylbutyric acid measured with carbon-11 labeled analogs by PET. *Nucl. Med. Biol.* 40, 912e918.
- 53) Schroeder, F.A., Lin, C.L., Crusio, W.E., Akbarian, S., 2007. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol. Psychiatry* 62, 55e64.
- 54) Wei, Y., Melas, P.A., Wegener, G., Mathe, A.A., Lavebratt, C., 2015. Antidepressant-like effect of sodium butyrate is associated with an increase in TET1 and in 5-hydroxymethylation levels in the Bdnf gene. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 18.
- 55) Intlekofer, K.A., Berchtold, N.C., Malvaez, M., Carlos, A.J., McQuown, S.C., Cunningham, M.J., Wood, M.A., Cotman, C.W., 2013. Exercise and sodium butyrate transform a subthreshold learning event into long-term memory via a brain-derived neurotrophic factor-dependent mechanism. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 38, 2027e2034.
- 56) Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res.* 2010 Mar; 89(1):34-42.9
- 57) Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and diseases. *Adv. Immunol.* 2010; 107:243-74.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтического состава, содержащего α -лактальбумин и по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту, и/или ее соль, и/или сложный эфир, выбранные из группы, состоящей из пропионовой кислоты, масляной кислоты и их солей, глицерилтрибутирата и глицерилмонобутирата, в лечении расстройств центральной нервной системы (ЦНС), связанных с дефицитом серотонина, выбранных из группы, состоящей из эпилепсии, депрессии, тревоги и компульсивно-обсессивных расстройств.

2. Применение состава пищевой добавки, содержащего α -лактальбумин и по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту, и/или ее соль, и/или сложный эфир, выбранные из группы, состоящей из пропионовой кислоты, масляной кислоты, глицерилтрибутирата, глицерилмонобутирата, в лечении расстройств центральной нервной системы (ЦНС), связанных с дефицитом серотонина, выбранных из группы, состоящей из эпилепсии, депрессии, тревоги и компульсивно-обсессивных расстройств.

3. Применение по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что указанная по меньшей мере одна короткоцепочечная жирная кислота, и/или ее соль, и/или сложный эфир содержатся в по меньшей мере одной первой дозированной форме совместно с фармацевтически приемлемым носителем и указанный α -лактальбумин содержится в по меньшей мере одной второй дозированной форме совместно с фармацевтически приемлемым носителем, при этом указанные дозированные формы представляют собой отдельные формы, предназначенные для одновременного или раздельного введения, где указанная по меньшей мере одна вторая дозированная форма необязательно дополнительно содержит магний и/или витамины группы В.

4. Применение по любому из п.1 или 2, где фармацевтический состав состоит из фармацевтической композиции, содержащей указанную по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту, и/или ее соль, и/или сложный эфир и указанный α -лактальбумин совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

5. Применение по п.2, где состав пищевой добавки состоит из композиции пищевой добавки, содержащей указанную по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту, и/или ее соль, и/или сложный эфир, и указанный α -лактальбумин совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

6. Применение по п.3, отличающееся тем, что содержание α -лактальбумина находится в диапазоне от 0,1 до 2,0 г, предпочтительно от 0,3 до 1,0 г.

7. Применение по любому из пп.4, 5, отличающееся тем, что содержание α -лактальбумина находится в диапазоне от 0,1 до 2,0 г, предпочтительно от 0,3 до 1,0 г.

8. Применение по п.4, отличающееся тем, что указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит магний и/или витамины группы В.

9. Применение по п.5, отличающееся тем, что указанная композиция пищевой добавки дополнительно содержит магний и/или витамины группы В.

10. Применение по любому из пп.1, 3, 4, 6, отличающееся тем, что фармацевтический состав подходит для перорального введения.

11. Применение по любому из пп.2, 3, 5, 6, отличающееся тем, что состав пищевой добавки подходит для перорального введения.

12. Применение по п.4 или 8, отличающееся тем, что указанная фармацевтическая композиция находится в форме таблеток, сиропов, капсул, таблеток с пленочным покрытием или сашетов с порошком или гранулами.

13. Применение по п.5 или 9, отличающееся тем, что указанная композиция пищевой добавки находится в форме таблеток, сиропов, капсул, таблеток с пленочным покрытием или сашетов с порошком или гранулами.

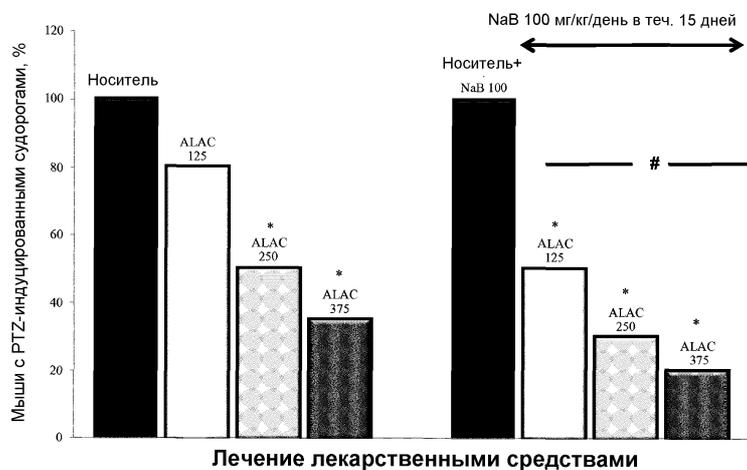
14. Применение по п.3 или 6, отличающееся тем, что указанные по меньшей мере одна первая и по меньшей мере одна вторая дозированные формы независимо находятся в форме таблеток, капсул, таблеток с пленочным покрытием или сашетов с порошком или гранулами.

15. Применение по любому из предшествующих пунктов, где указанная по меньшей мере одна короткоцепочечная жирная кислота, и/или ее соль, и/или сложный эфир предпочтительно содержится в количестве от 0,1 до 5,0 г, более предпочтительно от 0,2 до 1,0 г.

16. Применение α -лактальбумина в совокупности с по меньшей мере одной короткоцепочечной жирной кислотой, и/или ее солью, и/или сложным эфиром, выбранными из группы, состоящей из пропионовой кислоты, масляной кислоты и их солей, глицерилтрибутирата и глицерилмонобутирата, в лечении расстройств ЦНС, связанных с дефицитом серотонина, выбранных из группы, состоящей из эпилепсии, депрессии, тревоги и компульсивно-обсессивных расстройств.

17. Применение набора в лечении расстройств ЦНС, связанных с дефицитом серотонина, где набор содержит по меньшей мере одну первую дозированную форму, содержащую по меньшей мере одну короткоцепочечную жирную кислоту, и/или ее соль, и/или сложный эфир, выбранные из группы, состоящей из пропионовой кислоты, масляной кислоты и их солей, глицерилтрибутирата и глицерилмонобутирата, с фармацевтически приемлемым носителем и по меньшей мере одну вторую дозированную форму,

содержащую α -лактальбумин совместно с фармацевтически приемлемым носителем, а также инструкции по одновременному применению указанных по меньшей мере одной первой и по меньшей мере одной второй дозированных форм для лечения вышеупомянутых расстройств, и где расстройства ЦНС, связанные с дефицитом серотонина, выбраны из группы, состоящей из эпилепсии, депрессии, тревоги и компульсивно-обсессивных расстройств.



* значительно по сравнению с соответствующей контрольной группой

ALAC – альфа-лактальбумин



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2